

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:			25. 09. 2019
Организација	Број	Потврђено	
05	10760-1		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О  
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ  
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 10.07.2019 године, одлуком бр. IV-03-584/31, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршне докторске дисертације под називом „Утицај хиповитаминозе D на обољевање од алергијских болести код деце“ кандидата Катерине Дајић у следећем саставу:

1. Проф. др Весна Томић Спирић, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина – алергологија, председник;
2. Проф. др Биљана Љујић, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан;
3. Проф. др Срђан Пешић, редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Катерине Дајић и подноси Научно-наставном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

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

Докторска дисертација кандидата др Катерине Дајић под називом „Утицај хиповитаминозе D на обољевање од алергијских болести код деце“ урађена је под менторством проф др Анђелке Стојковић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бави истраживањем утицаја хиповитаминозе D на обољевање деце од алергијских болести.

Примарна улога витамина D је у одржавању хомеостазе и константне концентрације калцијума и фосфора у плазми тако што повећава њихову ресорпцију на нивоу дигестивног тракта и смањује њихов губитак на нивоу бубрега. Открићем рецептора за витамин D, као члана породице нуклеарних рецептора као и способност бројних ћелија и ткива да синтетишу ензим *1 $\alpha$ -hydroxylase* започиње интересовање за витамин D и његову улогу у другим ћелијама и ткивима. Витамин D се сврстава у витамине иако се по бројним карактеристикама ради о хормону и дефинисан је као имунолошки модулатор. Има улогу у регулацији ћелијског раста, пролиферације и апоптозе. Епидемиолошки подаци су показали да преко 30% популације има снижену серумску концентрацију витамина D. Подаци из доступне литературе показали су 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.

Резултати овог истраживања показују да снижена серумска концентрација витамина D доводи до учесталог обољевања деце од алергијске болести, да усвојене референтне вредности серумске концентрације витамина D везане за метаболизам костију нису адекватан индикатор не-скелетних функција витамина D (имуномодулаторне, антиинфламаторне на респираторни систем) у деце, као и да је неопходно да дозу супституционе терапије витамином D3 одређујемо сходно узрасту, календарском месецу и годишњем добу у ком је утврђена хиповитаминоза D као и сходно клиничкој слици коморбидитетне алергијске болести.

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

Прегледом доступне литературе и увидом у биомедицинске базе података „*Medline*“ и „*Pubmed*“ помоћу следећих кључних речи: „*hypovitaminosis D*“, „*vitamin D in allergic disease*“, „*allergic disease in children*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа о утицају хиповитаминозе D на обољевање деце од алергијских болести нити су прецизиране терапијске дозе витамина D3 сходно клиничкој презентацији алергијске и/или респираторне болести, годишњем добу и узрасту оболелог детета. Сходно наведеном, Комисија констатује да је докторска дисертација кандидата Катерине Дајић под називом „Утицај хиповитаминозе D на обољевање од алергијских болести код деце“ представља резултат оригиналног научног рада.

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

### А. Лични подаци

Др Катерина Дајић је рођена 1985. године у Куманову, Република Македонија. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је 2004. године, а завршила 2011. године. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу је уписала 2013 године, изборно подручје - матичне ћелије у биомедицинским истраживањима. Школске 2015/2016 године уписала је трећу годину докторских академских студија на Факултету Медицински наука Универзитета у Крагујевцу, а дана 17.10.2016 године положила је усмени докторански испит. 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 од 17.07.2013. године до данас у Клиничком центру Крагујевац, Клиника за Педијатрију.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први је аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу од дана 31.05.2017. године број 01-6705/3-14 кандидату је одобрена израда докторске дисертације под називом „Утицај хиповитаминозе D на обољевање од алергијских болести код деце“ и именован је ментор.

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

1. **Dajic K**, Stojkovic N, Novkovic Lj, Vujic A, Stojkovic A. Dependence the markers of allergic status from the level of vitamin D in the serum. *Srp Arh Celok Lek.* 2019; doi: 10.2298/SARH180822025D. **M23**
2. Stojkovic A, Milovanovic D, Stojanovic S, **Dajic K**, Elek Z, Vulovic M, Simovic A. The treatment of hemangioma of the larynx in children is still a dilemma. *Srp Arh Celok Lek.* 2018; doi: 10.2298/SARH180209059S. **M23**
3. Matovic S, Milovanovic RJ, **Dajic K**, Stojkovic A, Jankovic MS. Population pharmacokinetics of 25-hydroxy vitamin D in children with asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56(4):169-176. **M23**
4. Vuletić B, Stojković A, Igrutinović Z, Stanković L, Medović R, Dajić K, Stojković T, Janković M, Janković S, Vujić A. Pneumococcal meningitis associated with glomerulonephritis: a case report. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(7): 693–698. **M23**
5. **Dajic K**, Velickovic V, Djurdjevic P, Simovic MA, Stojkovic KA. Allogeneic Fetal Stem Cells Transplantation to Child with Psychomotor Retardation: Case Report. *Srp Arh Celok Lek.* 2016;144(7-8):446-449. **M23**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Катерине Дајић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 138 страница и има 29 графикона и 94 табеле. Поглавље Литература садржи 112 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о имуномодулаторним ефектима витамина D као и његовој улози у клиничкој експресији алергијских болести/обољења (астма, алергијски ринитис, атопијски дерматитис) као и инфекција доњих дисајних путева (пнеумоније) код деце.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобрењем прилоком пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита утицај инсуфицијенције/дефицијенције витамина D на оболевање деце од алергијских болести. У складу са наведеним општим циљем формулисани су специфични циљеви: утицај хиповитаминозе D на алергијску сензибилизацију код деце утврђене извођењем алерго Прик кожных проба и одређивањем укупне концентрације IgE антитела у серуму; утврдити однос вредности концентрације витамина D и укупне концентрације IgE антитела у серуму; утврдити да ли има разлике у вредностима серумске концентрације витамина D код деце оболеле од алергијске болести, у односу на узраст (одојче, мало дете, предшколско и школско дете); утврдити оптималну дозу витамина D3 за супституцију до нормалних серумских вредности сходно степену утврђеног дефицита витамина D и утврђеној индикацији; утврдити оптимално време трајања супституције витамином D3 до нормалних серумских вредности у односу на иницијални степен хиповитаминозе D и утврђену индикацију; проверити да ли су референтне вредности концентрације витамина D у серуму везане за метаболизам костију релевантне и за децу оболелу од алергијских болести.

Материјал и методологија рада су прецизно и детаљно дефинисани и подударају се са одобреним прилоком пријаве тезе. Истраживање се састоји од три фаза. У зависности од фазе истраживања, ова студија представља клиничку опсервациону, ретроспективну, кохортну у првој фази истраживања, затим аналитичку, проспективну, интервентну студију у другој фази истраживања, као и case-control студију у трећој фази истраживања. У првој фази анализирани су подаци прикупљени из историја болести пацијента који су били хоспитализовани на Клиници за педијатрију Клиничког центра (КЦ) "Крагујевац" у периоду од јануара 2011. до јуна 2016.године. За спровођење ове студије постоји одобрење Етичког комитета КЦ"Крагујевац", под евиденционим бројем 01/4965 од

12.04.2016 године. Други део истраживања обухватио је групу деце са хиповитаминозом D код којих је спроведена супституција препаратима витамина D3. У трећем делу истраживања из кохорте су одабрани испитаници који немају хиповитаминозу D, нису били на супституцији витамином D3 у претходних 6 недеља, а болују од алергијске болести и овај узорак смо упоредили са испитаницима који су испољили хиповитаминозу D и болују од алергијске болести, како би се утврдило да ли су, у литератури признате, референтне вредности серумских концентрација витамина D релевантне и за децу оболелу од алергијских болести а не само за поремећај метаболизма костију. Истраживање је обухватило пацијенте оба пола (дечаца/девојчице), 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, а која су имала макар једно од следећих оболења: астма, алергијски ринитис, атопијски дерматитис, уртикарија, алергија на храну, *wheezing bronchitis*, упала плућа или брохиолитис. Серумска концентрација витамина D, биохемијске и хематолошке анализе урађене су у Централној лабораторији КЦ"Крагујевац". Алерго кожни тест по *Prick*-у на нутритивне и инхалаторне алергене као и спирометријску процену плућне функције изводиле су медицинске сестре (обучене за извођење процедура функционалне дијагностике респираторних и алергијских болести) на Клиници за Педијатрију, КЦ "Крагујевац".

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 94) и графиконима (укупно 29). Приказ резултата је прегледан и разумљив. Снижена серумска концентрација витамина D (инсуфицијенција/дефицијенција) доводи до повишене инциденце оболевања од алергијске болести код деце.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани и објашњени резултати добијеног истраживања и упоређивања са доступним литературним подацима из исте области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Катерине Дајић под називом „Утицај хиповитаминозе D на оболевање од алергијских болести код деце“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављењој теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Хиповитаминоза D (тешка дефицијенција / дефицијенција / инсуфицијенција витамина D) утврђена је код већине испитаника (74.6%) оболелих од алергијске и /или респираторне болести док је тек сваки четврти испитаник (25.4%) имао задовољавајућу серумску концентрацију витамина D  $>30\text{ng/ml}$ , у овој студији на територији Централне Србије.

2. Добијени резултати указују да постоји повезаност и зависност повишене инциденце оболевања од алергијске и/или респираторне болести од хиповитаминозе D. С тим да хиповитаминозу D значајно чеће налазимо у испитаника који имају алергијску болест него у оболелих од респираторне болести.
3. Хиповитаминоза D, независно од болести испитаника (респираторна/алергијска) постоји значајно чеће у току јесењих, зимских и пролећних месеци хоспитализације.
4. Заступљеност хиповитаминозе D расте са узрастом испитаника.
5. Учесталост оболевања од алергијске болести расте са растом детета док учесталост оболевања од респираторне болести опада са растом детета и ови трендови су праћени хиповитаминозом D и порастом концентрације укупног IgE у серуму испитаника.
6. У деце оболеле од алергијске болести постоји статистички значајна, инверзна повезаност између хиповитаминозе D и предгојазности/гојазности.
7. Не постоји повезаности између хиповитаминозе D и пораста укупног IgE у серуму у деце оболелих од алергијске болести.
8. Сnižена серумска концентрација витамина D чеће је заступљена у деце оболеле од алергијске болести потврђене позитивним алерго Prick кожним тестом у односу на децу оболелу од алергијске болести са негативним алерго Prick кожним тестом.
9. Хиповитаминоза D доприноси значајној заступљености позитивног алерго Prick кожного теста на нутритивне алергене у деце оболеле од алергијске болести.
10. Не постоји повезаност између средњих вредности серумске концентрације витамина D и средњих вредности укупног IgE у деце оболеле од алергијске болести, без обзира да ли је потврђена или није алерго Prick кожним тестом на нутритивне и инхалаторне алергене.
11. Супституциона доза од 4000 IU/дневно витамина D3 и дужина примене ове дозе (8 недеља) у току јесењих, зимских и пролећних месеци недовољни су да се постигне суфицијентна концентрација витамина D у серуму (>30 ng/ml) код 49% испитаника.
12. Неопходно је да дозу супституционе терапије витамином D3 одређујемо сходно узрасту, календарском месецу и годишњем добу у ком је утврђена хиповитаминоза D као и сходно клиничкој слици коморбидитетне алергијске болести.
13. Усвојене референтне вредности витамина D у серуму, везане за метаболизам костију, нису адекватан индикатор не-скелетних функција витамина D (имуномодулаторне, антиинфламаторне на респираторни систем) у деце.
14. Референтна вредност серумске концентрације витамина D везана за алергијску и/или респираторну болест у деце треба да буде 40 ng/mL, уместо 30 ng/mL.
15. Сигурна клиничка потврда атопијског статуса у деце добија се истовременом анализом следећа три резултата: средња вредност серумске концентрације

витамина D, серумска концентрација укупног IgE и резултат алерго Prick кожног теста.

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

Резултати добијени у овој студији дају оригиналан и веома важан допринос у сагледавању утицаја витамина D (инсуфицијенција/дефицијенција) на обољевање деце од алергијске болести. Знања стечена у овом истраживању могу да дефинишу границе за дефицијенцију и инсуфицијенцију витамина D код деце оболеле од алергијских болести, као и да се одреди оптимална доза витамина D3 за супституцију до нормалних вредности витамина D за наведене поремећаје.

## **2.7. Начин презентирање рада научној јавности**

Планирано је да резултати овог истраживања буду публиковани као оригинално истраживање у часописима од међународног значаја, односно презентовани на научним и стручним скуповима у форми усмене или постер презентације. Део резултата истраживања је публикован у часописима са међународном индексацијом, а планирано је и објављивање више радова као део оригиналног истраживања у часописима међународног значаја. Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису на SCI листи (категорија M 23).

1. **Dajic K**, Stojkovic N, Novkovic Lj, Vujic A, Stojkovic A. Dependence the markers of allergic status from the level of vitamin D in the serum. *Srp Arh Celok Lek.* 2019; doi: 10.2298/SARH180822025D. **M23**



## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Катерине Дајић под називом „Утицај хиповитаминозе D на обољевање од алергијских болести код деце“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

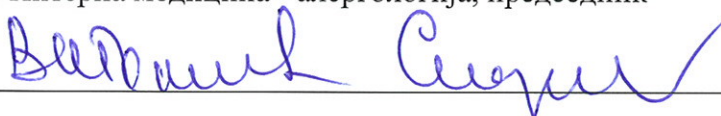
Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Катерине Дајић под менторством проф др Анђелке Стојковић представља оригинални научни допринос у испитивању утицаја хиповитаминозе D на обољевање од алергијских болести код деце.

Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај хиповитаминозе D на обољевање од алергијских болести код деце“ кандидата Катерине Дајић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

#### Проф. др Весна Томић Спирић

ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина - алергологија, председник



#### Проф. др Биљана Љујић

ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан



#### Проф. др Срђан Пешић

редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан



Крагујевац, 09.08.2019. године