

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

1. Одлука Наставно-научног већа

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 28.10.2015. године, одлуком бр.01-10966/3-31 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Значај неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопије у испољавању бронхоспазма на напор код астматичара**“ кандидата др Добривоја Новковић, у следећем саставу:

1. проф. др Зорица Лазић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;

2. проф. др Бранислава Миленковић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

3. проф. др Снежана Живанчевић - Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Добривоја Новковића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Добривоја Новковића под називом „**Значај неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопије у испољавању бронхоспазма на напор код астматичара**“, урађена под менторством проф. др Марине Петровић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригиналну студију која се бави утврђивањем утицаја неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопијске конституције на испољавање бронхоспазма на напор код оболелих од бронхијалне астме. Ово истраживање испитује утицај хиперреактивности дисајних путева као показатеља хроничне инфламације и атопијске конституције као важног предиспозиционог фактора за настанак бронхијалне астме на појаву бронхоспазма на напор.

Појава бронхоспазма на напор је нарочито важна за млађу популацију, радно активне особе као и особе које су због професионалних разлога изложене честим физичким напрезањима што је случај код војника, полицајаца, ватрогасаца и спортиста. Поред тога у истраживању је испитиван и утицај раног испољавања бронхијалне астме и наследног фактора на појаву бронхоспазма на напор што доприноси додатном разјашњењу патофизиолошких механизма у настанку и погоршању ове болести. Значај овог истраживања се огледа у постизању ефикаснијег лечења и бољој контроли бронхијалне астме.

Резултати претходних истраживања у овој области су се углавном базирали на парцијалном изучавању хиперреактивности дисајних путева, атопије, наследних фактора и бронхоспазма на напор у популацији неастматичара.

Дизајном ове студије обухваћена је популација астматичара у којој је мерен степен неспецифичне хиперреактивности, израженост атопијске конституције и одговор дисајних путева на физички напор са дефинисањем *cut off* вредности мерених параметара као маркера појаве бронхоспазма на напор. Приказано је да су особе које су раније оболевале (у раном детињству) од бронхијалне астме или су имале породично оптерећење за ову болест чешће су имале бронхоспазам на напор. Такође, оболели од бронхијалне астме који су имали израженију хиперреактивност исказану кроз пад FEV1 након хистаминског теста или већу хиперсензитивност која се испољила као појачана реактивност при мањој дози хистамина, имали су израженији бронхоспазам на напор. Поред неспецифичне хиперреактивности и хиперсензитивности, астматичари са израженијим обележјима атопијске конституције такође су имали израженији одговор дисајних путева на напор.

Утврђивањем утицаја неспецифичне реактивности дисајних путева и атопијске конституције код астматичара, закључено је да оне имају предиктивну вредност за појаву бронхоспазма на напор.

Резултати овог истраживања омогућавају боље сагледавање патофизиолошких збивања у појави бронхоспазма на напор код оболелих од бронхијалне астме што може допринети наставку будућих истраживања овог феномена. Са друге стране, боље познавање патофизиолошких збивања омогућиће бољу контролу ове болести и адекватну професионалну оријентацију и продуктивност оболелих особа.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed“, „Medline“, „KOBSON“, „SCIndeks“, помоћу следећих кључних речи: „atopy“, „exercise induced bronhospasm“, „BHR“, „asthma“, наилази се на одређени број студија пресека као и лонгитудиналних проспективних и ретроспективних студија које су се бавиле повезаношћу бронхијалне реактивности и атопијске конституције. Међутим, досадашње студије су се највећим делом односиле на популацију неастматичара и углавном су парцијално разматрале реактивност и атопијску конституцију не доводећи истовремено у фокус истраживања и бронхоспазам на напор.

Такође, познате студије се нису бавиле испитивањем предиктивног значаја, раног обољевања од астме, наслеђа, неспецифичне хиперреактивности и атопије у појави бронхоспазма на напор код астматичара.

Ова студија заснована је на методолошки валидним параметрима неспецифичне хиперреактивности и атопије, а слично истраживање до сада није спроведено на територији Републике Србије, па ни шире у нашем региону.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Добривоја Новковића под називом „**Значај неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопије у испољавању бронхоспазма на напор код астматичара**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Добривоје Новковић рођен је 16.03.1968. године у Лесковцу где је завршио основну и средњу школу. Након одслужења војног рока, 1988. године, уписао је Медицински факултет у Крагујевцу где је и дипломирао 1994. године.

По завршетку факултета и обавезног лекарског стажа, започиње рад у Војсци Југославије као лекар где је провео наредне четири године. Након тога, одлази на специјализацију из пнеумофтизиологије на Војномедицинску академију у Београду коју завршава 2003. године са одличним успехом. Од 2003. године ради у Клиници за плућне болести ВМА као лекар специјалиста. Постдипломске докторске студије за ужу научну област Интерна медицина уписао је 2011. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, где је 2012. године полагао и усмени докторски испит.

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

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у раду објављеном у часопису индексираним на СЦИ листи чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **D. Novković**, V.Škuletić, J Vuković, S.Cerović, I.Tomić, V.Karličić, M.Stojsavljević.
Diseminovan tipični karcinoid tumor bronha. Vojnosanit Pregl, 2013;70 (5):516- 522.
M23 - 3 бода
2. **D. Novković**, V.Škuletić, A Vulin, G. Cvetković. Exercise – induced bronchoconstriction and nonspecific hiperreactivity suffering from bronchial asthma.Vojnosanit Pregled, 2014;71(2): 191-194.
M23 -3 бода
3. G. Cvetković, G. Plavec, I. Tomić, V. Ilić, Z. Magić, Ž.Tatomirović, **D. Novković**, R. Milić, V. Karličić. Prediktivni značaj mutacija u K-ras onkogeno za hemioterapijske protokole na bazi platine kod bolesnika sa uznapredovalim nesitnoćelijskim karcinomom pluća.Vojnosanit Pregl, 2009; 66 (2): 149-155.
M23 - 3 бода
4. **D. Novković**, M.Petrović,V.Živković, N.Baletić. The relation between the non – specific hyperreactivity of the airways and atopic constitution with asthmatics.Vojnosanitetski pregled 2016;73(11):
M23 - 3 бода

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

Урађена истраживања су у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљеве истраживања, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу. Рад садржи 6 слика, 2 табеле, и 21 графикон.

У поглављу „ Литература“ цитирано је 147 библиографских јединица домаћих и иностраних стручних публикација.

У **УВОДНОМ ДЕЛУ** аутор је у пет поглавља, јасно и прецизно, навео важне историјске и епидемиолошке податке, објаснио патофизиолошке промене и факторе ризика за настанак и развој бронхијалне астме. Посебан значај у уводном делу имају поглавља о инфламацији, неспецифичној реактивности дисајних путева и атопијској конституцији. У погледу фактора ризика за погоршање астме аутор је нагласио утицај физичког напора. Наведена су најновија сазнања о утицају патофизиолошких промена на окидачки ефекат физичког напора у смислу погоршање бронхијалне астме.

У делу **ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** јасно су описани главни циљеви истраживања који имају за задатак да утврде повезаност између ране појаве бронхијалне астме, неспецифичне реактивности дисајних путева и атопијске конституције са једне стране и бронхоспазма на напор са друге стране у популацији астматичара. Задаци истраживања су у складу са постављеним циљевима.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА су идентични са наведеним у пријави докторске тезе. Кандидат је прецизно описао методологију истраживања које је спроведено као клиничка, опсервациона, проспективна студија пресека. Истраживање је обухватило астматичаре узраста од 18 до 30 година са лаком – контролисаном бронхијалном астмом који су испитивани у Функцијској дијагностици Клинике за пулмологију ВМА у Београду. Свим испитаницима је рађен неспецифични бринхопровокацијски тест са хистамином, кожне пробе са инхалационим алергенима, ниво укупних IgE у серуму и тест оптерећења на покретној траци. Зависно од постојања или одсуства бронхоспазма на напор формиране су две једнаке експерименталне групе чији су резултати међусобно упоређивани и анализирани.

Комплетна статистичка анализа података извршена је помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics 17. Одређени број варијабли био је регистрован у виду фреквенција појединих обележја (категорија), а статистичка значајност разлика између група проверавана је применом χ^2 теста. У случају континуираних варијабли, подаци су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација (SD). Нормалност расподеле података проверавана је уз помоћ Kolmogorov-Smirnov теста. У случају испуњености услова нормалности, статистичка значајност унутар и између група проверавана је применом t – testa за зависна и независна обележја. У супротном, за процену значајности између група коришћен је Mann-Whitney U test. За утврђивање сензитивности и специфичности примењених тестова као мере њихове статистичке значајности и дијагностике ефикасности као и утврђивања предиктивне вредности тестова, коришћена је ROC kriva и одређивање граничних вредности (cut-off skor) параметара. Корелација мерених параметара вршена је израчунавањем Pearson - овог коефицијента корелације. За процену утицаја више фактора на појаву бронхоспазма на напор спроведена је бинарна логистичка регресија.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА су детаљно и јасно приказани помоћу 21 графикана и две табеле. Утврђен је однос између ране појаве бронхијалне астме, неспецифичне реактивности дисајних путева, атопијске конституције и појаве бронхоспазма на напор.

Особе које су раније оболеле од бронхијалне астме, које су имале израженију неспецифичну бронхијалну хиперреактивност и израженију атопијску конституцију чешће су имале бронхоспазам на напор. Бронхоспазам на напор је био у статистички значајној корелацији са параметрима неспецифичне хиперреактивности и атопијске конституције. Параметри неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопијске конституције показали су и значајну предиктивну вредност у испољавању бронхоспазма на напор код астматичара. Даљом анализом резултата добијена је потврда претходних јер је цео модел састављен од параметара неспецифичне реактивности и атопијске конституције такође показао прихватљиву предиктивну вредност за бронхоспазам на напор.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, аутор је анализирао добијене резултате и упоређивао их са сличним подацима из ове области, а који су објављени у стручној литератури. Коментари добијених резултата су јасно изнети и могу указати на потребу и значај даљег истраживања у области патофизиологије бронхијалне астме и утицаја фактора ризика на ову болест.

У закључној речи се наводи да се од овог истраживања очекује допринос у бољем разумевању клиничких манифестација бронхијалне астме и њеном ефикаснијем лечењу.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом **„Значај неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопије у испољавању бронхоспазма на напор код астматичара“**, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Испољавање бронхијалне астме у раном детињству, представља фактор ризика за појаву бронхоспазма на напор.
2. Рана појава бронхијалне астме може имати предикторни значај за постојање бронхоспазма на напор.
3. Бронхоспазам на напор је чешће присутан и његов интензитет је израженији код астматичара са позитивном породичном анамнезом за ову болест.

4. Астматичари са израженом атопијском конституцијом чешће имају бронхоспазам на напор.
5. Интензитет атопије и алергијске реакције на инхалационе алергене је директно сразмеран степену одговора дисајних путева астматичара на напор.
6. Неспецифична хиперреактивност и хиперсензитивност дисајних путева је израженија код астматичара који имају бронхоспазам на напор.
7. Степен неспецифичне реактивности дисајних путева астматичара је директно сразмеран са степеном реактивности на физички напор.
8. Неспецифична хиперреактивност дисајних путева и атопијска конституција имају предиктивни значај у појави бронхоспазма на напор код астматичара.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Презентовани резултати доприносе бољем разумевању патофизиолошких збивања у бронхијалној астми. На основу степена неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и параметара атопијске конституције односно њихових cut - off вредности може се предвидети бронхоспазам на напор.

Од ових резултата се може очекивати помак у разумевању утицаја физичког напора на пацијенте са бронхијалном астмом а самим тим и боља контрола и лечење ове болести.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су делимично објављени као оригинално истраживање у часопису од међународног значаја. Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од истакнутих часописа од међународног значаја и буду приказани на научним и стручним скуповима у форми постер или усмене презентације.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Добривоја Новковића, под називом „**Значај неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопије у испољавању бронхоспазма на напор код астматичара**“, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру одобрене тезе адекватно постављено и прецизно спроведено, да је засновано на савременим сазнањима и валидној методологији.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Добривоја Новковића, урађена под менторством проф. др Марине Петровић, представља оригинални научни допринос у разјашњењу значаја неспецифичне хиперреактивности и атопијске конституције у испољавању бронхоспазма на напор код астматичара.

Комисија са задовољством предлаже Наставно - научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Значај неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопије у испољавању бронхоспазма на напор код астматичара**“, буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

проф. др Зорица Лазић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник

проф. др Бранислава Миленковић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

проф. др Снежана Живанчевић Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

у Крагујевцу,
20.11. 2015. године

