

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-12526/3-1 од 27.11.2013. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Добривоја Новковића, под називом:

„Значај неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопије у испољавању астматичног напада на напор код болесника са бронхијалном астмом”

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Марина Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
- 2. проф. др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
- 3. проф. др Бранислава Миленковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Добривоје Новковић, доктор медицине, рођен је 16.03.1968.год. у Лесковцу. Дипломирао је на Медицинском факултету, Универзитета у Крагујевцу 1994. године . Студент је докторских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, где је положио усмени докторски испит. Специјализацију из пнеумофтизиологије завршио је у Војномедицинској академији у Београду. Запослен у ВМА у Клиници за пулмологију .

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: **„Значај неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопије у испољавању астматичног напада на напор код болесника са бронхијалном астмом”**

Предмет: Утврђивање значаја неспецифичне реактивности дисајних путева као показатеља инфламације у бронхијалној астми у настанку бронхоспазма на напор. Испитивање односа између неспецифичне хиперреактивности дисајних путева, атопијске конституције и бронхоспазма на напор код астматичара.

Хипотезе:

1. Хиперреактивност дисајних путева утиче на појаву бронхоспазма изазвано напором.
2. Постоји корелација између дозе хистамина која изазива хиперреактивност дисајних путева и броноспазма изазваног напором
3. Атопијска конституција утиче на појаву бронхоспазма изазваног напором код пацијената са бронхијалном астмом.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио два рада у целини у домаћем часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

1. D Novković, V Škuletić, J Vuković, S Cerović, I Tomić, V Karličić, M Stojisavljević. Diseminovano tipični karcinoid tumor bronha. Vojnosanitetski pregled, 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. Vojnosanitetski pregled 2014; 71(2): 1–10.

M23- 3 бода

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Бронхијална астма је хронична инфламација дисајних путева која изазива понављане епизоде звиждања, гушења, тескобе у грудима и кашаљ. Наведене теобе су узроковане распрострањеном и променљивом, спонтано или на примену лекова реверзибилном опструкцијом дисајних путева. За настанак и погоршање бронхијалне астме, одговорни су бројни фактори ризика који у одређеној мери, често удружено, доводе до испољавања или погоршања ове болести. Међу најчешће факторе погоршања астме спадају алергени, респираторне инфекције, физички напор и хипервентилација . Они проузрокују погоршање астме тако што путем бројних проинфламаторних медијатора изазивају инфламацију у дисајним путевима. Хронична инфламација ствара хиперреактивност дисајних путева, а удруженим дејством поменутих фактора на терену хиперреактивности долази до покретања механизма акутне бронхоопструкције што се испољава карактеристичним клиничким знацима и поремећајем вентилације. Код особа са алергијском конституцијом ризик за настанак астме је знатно већи јер алергија односно алергени могу истовремено утицати како на настанак тако и на погоршање астме.

Физички напор као фактор погоршања бронхијалне астме, индиректном стимулацијом бронхоконстрикторних рецептора, покреће астматични напад. Постоје две главне теорије које објашњавају механизам настанка бронхоопструкције у напору. Према једној, такозваној „осмотској теорији“, промена осмолалитета на површини слузокоже дисајних путева која је узрокована хипервентилацијом је главни покретач бронхоконстрикције. Према другој „топлотној теорији“, температурна промена у дисајним путевима која настаје брзим удисањем хладног спољног ваздуха је покретач бронхоконстрикције.

Поред наведених теорија, према новијим истраживањима, активација сензорних неурона односно нервна регулација такође има значајну улогу у настанку бронхоспазма на напор а као главни медијатори се помињу леукотриени (CysLTs). Типично, симптоми астме се јављају већ након 3 до 5 минута од излагања физичком напрезању, а пролазе спонтано након тридесетак минута или при примени брзоделујућих бронходилататора.

Због своје специфичности и посебног патофизиолошког механизма настајања, напором изазван бронхоспазам се у литератури среће и као посебан ентитет под називом „напором изазвана бронхоопструкција“ (НИБ). Процењује се да преваленца напором изазване бронхоконстрикције у општој популацији варира од 7 - 20% док код астматичара, и до 80% оболелих има изванредан степен НИБ-а. Према неким истраживањима која су разматрала повезаност атопијске конституције и бронхоспазма на напор код спортиста, значајан број испитаника је имао напором изазван бронхоспазам. Још убедљивије је доказано истовремено постојање атопијске конституције и бронхоспазма на напор код исте популације.

Неспецифична реактивност дисајних путева и бронхоспазам на напор је такође предмет истраживања у овој области. Испитивања код деце са интермитентном астмом су показала да је више од две трећине испитаних имало позитиван неспецифични метахолински тест док је позитивна оба теста имало више од половине испитаних.

Према доступној литератури, истовремено постојање неспецифичне реактивности дисајних путева, атопијске конституције и бронхоспазма на напор код астматичара није довољно истраживано. Обзиром на ту чињеницу, постоји простор и потреба да се у овој области врше даља истраживања како би се још више разјаснила патофизиолошка дешавања у бронхијалној астми и омогућила боља контрола ове болести.

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

Циљеви.

1. Одредити број астматичара са позитивним тестом оптерећења
2. Испитати корелацију неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и физичког напора у пацијената са бронхијалном астмом
3. Испитати да ли има значајне разлике у концентрацијама инхалираног хистамина код астматичара са позитивним хистаминским тестом у односу на пацијенте са позитивним и хистаминским тестом и тестом оптерећења.
4. Одредити корелацију између дозе хистамина која изазива реактивност дисајних путева и теста оптерећења
5. Утврдити корелацију између атопијске конституције и бронхоспазма на напор код пацијената са бронхијалном астмом.

Значај. Бронхијална астма је мултифакторијално условљена хронична инфлацијска болест плућа коју покрећу различити фактори ризика. Хронична инфламација дисајних путева је стално присутна код астматичара и она предстаља предуслов за испољавање специфичних астматичних тегоба. Склоност ка алергијама односно атопијска конституција, нарочито код млађих особа, врло често је удружена са бронхијалном астмом. Додатно присуство других окидача астматичног напада, чини патофизиолошке механизме компликованијим. Физички напор је важан окидач астматичног напада јер може у значајној мери ометати професионалне као и остале животне активности оболелих од астме.

Познавање фактора ризика за настанак и испољавање бронхијалне астме као и њихових међусобних односа доприноси бољем разумевању патофизиолошких механизма и ефикаснијем лечењу бронхијалне астме.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Атопија, стварање већих концентрација IgE после излагања алергенима спољашње средине сматра се најзначајнијим фактором ризика за настанак бронхијалне астме. У прилог ове чињенице говори и податак да 80% особа са бронхијалном астмом болује и од алергијског ринитиса. За настанак и развој астме односно њено погоршање одговорни су бројни фактори који се сматрају факторима ризика за настанак астме и фактори ризика за погоршање астме. Фактори за настанак астме могу бити предиспонирајући са атопијом као главним представником, узрочни, где спадају разне врсте алергена и доприносиоци које чине разни иританси и респираторне инфекције.

Фактори који узрокују погоршање астме односно провокативни фактори, делују у садејству са факторима за настанак астме јер они само по себи не могу изазвати астматични напад.

Они су такође бројни, изазивају егзацербацију болести провоцирајући инфламацију у дисајним путевима или изазивајући акутну бронхокостриктију или пак делујући на оба ова начина. Најчешћи узрочни фактори су: алергени, респираторне инфекције, физичко напрезање, емоционални стрес и други.

У до сада познатим истраживањима међусобних односа поменутих фактора ризика, испитивани су углавном парцијално, поједини фактори и код посебних популација као што су врхунски спортисти и специфична занимања. Садејство више фактора ризика, међусобна условљеност или евентуална повезаност одређених фактора ризика за настанак и погоршање астме код особа које болују од ове болест није довољно истражена.

У нашој студији, истраживаће се међусобна повезаност неспецифичне реактивности дисајних путева, атопијска конституција и бронхоспазам на напор код астматичара.

Од резултата студије очекује се да допринесу бољем разумевању дешавања у бронхијалној астми и бољем лечењу ове болести.

2.7 Методе истраживања

А. Врста студије

У циљу спровођења истраживања постављена је клиничка, опсервациона, проспективна, аналитичка студија пресека.

Б. Популација која се истражује

Узорковање за испитивану групу би се обављало по принципу „згодног“ узорка- уз задовољење критеријума за укључење у студију. Сви испитаници биће подељени у две експерименталне групе. Једну групу ће чинити испитаници са позитивним хистаминским тестом, атопијском конституцијом и негативним тестом оптерећења, а другу групу испитаници са позитивним хистаминским тестом, атопијском конституцијом и позитивним тестом оптерећења.

У истраживање би било укључено 162 мушкараца, астматичара у доби од 18 до 30 година живота, који имају лаку, контролисану болест (податак о дијагнози из историје болести) а који су током једногодишњег периода испитивани у Функцијској дијагностици плућа ВМА. Дијагноза контролисаног облика астме би морала бити постављена на основу следећих критеријума:

- да током седам дана, имају мање од два дневна напада бронхијалне астме
- да буду без ноћних симптома астме
- да потреба за брзоделујућим бронходилататорима не буде већа од два пута седмично.
- да имају нормалну плућну функцију, односно да параметри - максимални експиријумски проток (PEF) или форсирани експиријумски волумен у првој секунди (FEV1) буду у границама нормале односно најмање 80 % од задатих норми.

В. Узорковање

Критеријуми за укључивање у студију:

1. испитаници животне доби од 18 до 30 година који имају лаку - контролисану бронхијалну астму.
2. испитаници који имају позитиван бронхопровокацијски тест са хистамином, и атопијску конституцију.

3. испитаници који су у терапији користили фиксне дозе инхалационог стероида и бронходилататора у максималној дневној дози до 1000мг мереној према дози стероида или само инхалационе стероиде у максималној дневној дози до 800мг
4. испитаници који користе брзоделујуће бронходилататоре, најмање 12 сати пре испитивања треба да обуставе узимање лека.
5. испитаници који користе фиксне дозе инхалационих стероида или инхалационе стероиде као и остале антиинфламаторне, антиалергијске лекове морају обуставити њихово узимање најмање 72 сата пре почетка испитивања.

Критејуми за иницијално искључивање из студије :

1. испитаници са неуромишићним и остеоскелетним поремећајима и деформитетима који лимитирају вентилацију и функцију локомоторног система.
2. испитаници са раније дијагностикованим следећим обољењима: инсуфицијенција срца, инсуфицијенција бубрега, цироза јетре, дијабетес мелитус, неоплазме, обезитас.
3. испитаници који се налазе на дуготрајној антиалергијској (десензибилизацији) или имunosупресивној терапији

Г. Варијабле које се мере у студији

Свим испитаницима ће иницијално бити урађена спирометрија на спирометру марке JAEGGER. По добијању нормалних спирометријских налаза, испитаницима ће се радити бронхопровокацијски тест са хистамином инхалацијом растућих концентрација хистамина преко компресорског инхалатора у трајању од једног минута. Тестирање ће бити започињано са концентрацијом хистамина од 0.03мг/мл а завршавамо са концентрацијом до 4мг/мл. Након сваке дозе биће рађена контролна спирометрија ради мерења форсираног експиријумског волумена у првој секунди (ФЕВ1) односно праћења одговора дисајних путева. Тест ће бити сматран позитивним уколико би након инхалације одређене дозе хистамина дошло до пада ФЕВ1 за најмање 20% од почетних вредности.

Након тога, интракутанним тестирањем, рick методом, испитиваће се кожна реакција на инхалационе алергене панелом алергена произвођача „Торлак“ кога ће чинити: буђ, бактерије, аспергилус фумигатус, кућна прашина, дерматофагоидес птеронисимус, животињска, длака, полени, трава, корова, дрвећа, дуван. Као пробе биће коришћени хистамин и физиолошки раствор (NaCl). Позитивним кожним тестом ће се сматрати појава индурације на кожи чији ће пречник бити најмање 50% од пречника индурације на месту апликације хистамина мерено у милиметрима. Свим испитаницима ће бити одређивана концентрација укупних, неспецифичних IgE у серуму методом имунонефелометрије на апарату нефелометру тип VN II марке Siemens.

Сутрадан, након добијања нормалног спирометријског налаза, биће извођен тест оптерећења на покретној траци у затвореној просторији са константним амбијенталним условима.

Током извођења теста, испитаници ће имати носник („ штипаљку за нос „) како би дисали на уста у циљу појачања ефекта удахнутог ваздуха на дисајне путеве. Биће примењиван десетоминутни тест прогресивног оптерећења са константним успоном од 10% на следећи начин: тест ће бити започињан са брзином траке од 3,5 km/h и успоном од 10%, а након сваког минута , биће повећавана брзина кретања за 0,5 km/h до постизања субмаксималног оптерећења. Ниво субмаксималног оптерећења ће бити одређиван према срчаној фреквенцији добијеној по формули: 220 – године живота.

Тест ће бити сматран позитивним уколико у трећем минути након теста дође до пада ФЕВ1 за најмање 15% од почетних вредности.

Д. Снага студије и величина узорка

- снага студије 0,8 (80%)
- добијена вредност : sample size group 1 – 81
- добијена вредност : sample size group 2 – 81
- добијена потребна укупна величина узорка: 162
-

Ђ. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података биће коришћени тестови за проверу нормалности расподеле (Kolmogorov-Smirnov test), као и тестови за процену значајности разлике и то Mann-Whitney test i Hi-kvadrat test (тест независности и тест слагања) и тест за процену значајности повезаности (логистичка регресија).

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Од наше студије очекујемо да потврдимо да значајан број астматичара са позитивним неспецифичним бронхопровокацијски тестом на хистамина има и бронхоспазам на напор. Такође очекујемо да утврдимо значајне разлике у концентрацијама инхалираног хистамина код астматичара који су имали позитиван само хистамински тест од астматичара који су имали позитиван и хистамински и тест оптерећења. У групи испитаника са позитивним тестом оптерећења, очекујемо већу учесталости оних код којих је доза хистамина потребна да се изазове очекивана неспецифична хиперреактивност мања од 2mg/ml.

Поред наведено, истраживање би требало да укаже да ли постоји статистички значајна повезаност између атопијске конституције и бронхоспазма на напор код астматичара.

Добијени резултати би указали да поред познатих сличности, постоје и значајне разлике у патофизиолошком механизму настанка бронхоспазма на напор са бронхоспазмом изазваним другим окидачима.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Бронхијална астма је хронична инфламацијска болест дисајних путева која се карактерише понављаним епизодама отежаног дисања, гушења, тескобе у грудима. У настајању астме, важну улогу игра склоност ка алергијама односно одређена предиспозиција. На терену већ постојеће предиспозиције, многобројни провокативни фактори доводе до испољавања типичних астматичних симптома који су узроковани спонтано или на примену бронходилататора реверзибилном опструкцијом у дисајним путевима.

Познавање најчешћих фактора ризика како оних који доводе до појаве бронхијалне астме тако и фактора који астму погоршавају веома је значајно за разјашњење патофизиолошких основа астматичног напада и ефикасније лечење. Обзиром да је бронхијална астма чешћа код млађих, радно активних особа, веома је важно изучавање појаве бронхоспазма на напор код астматичара.

Потенцијално ограничење физичких активности ових пацијената условљено астмом, битно ремети квалитет њиховог живота јер утиче на бављење одређеним професијама ограничава спортске, рекративне па и свакодневне активности. Појава бронхоспазма на напор је у досадашњим истраживањима, углавном испитивана код одређене групе спортиста или одређених професија.

Од овог истраживања се очекује да додатно упозна ионако сложена збивања у бронхијалној астми и допринесе ефикаснијем лечењу.

Бронхоспазам на напор код астматичара и однос ове појаве и других фактора ризика за настанак и погоршање бронхијалне астме као што су хиперреактивност дисајних путева и атопија у нашој средини нису до сада детаљније испитивани.

2.10 Име потенцијалног ментора

проф. др Марина Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област **Интерна медицина**.

2.11 Научна област дисертације

Медицина, Интерна медицина.

2.12 Научна област чланова комисије

1. проф. др Марина Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област **Интерна медицина**.

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

3. проф. др Бранислава Миленковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област **Интерна медицина, пулмологија**.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др Добривоје Новковић испуњава све услове 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 испитује садејство познатих фактора ризика за испољавање бронхоспазма на напор код астматичара.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Добривоја Новковића бити од великог научног и практичног значаја.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Добривоја Новковића под називом „**Значај неспецифичне хиперреактивности дисајних путева и атопије у испољавању астматичног напада на напор код болесника са бронхијалном астмом**” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

проф. др Марина Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Интерна медицина, председник

проф. др Зорица Лазич, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Интерна медицина, члан

проф. др Бранислава Миленковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, ужа научна област Интерна медицина, члан

у Крагујевцу, 12.12.2013.год.