



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено:	6 - Образац 2 2017	
Орг. јед.	Број	Прилог
	R/4-28/17	

ИЗВЈЕШТАЈ
*о оијени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске
дисертације*

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Бањалука

Датум именовања комисије: 07.02.2017. године

Број одлуке: 18/3.99/2017

Састав комисије:

1. Предојевић Самарџић Јелица	Редовни професор	Медицина/ Педијатрија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Универзитетска болница Клинички центар Бањалука	Предсједник	
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	
2. Рашета Нела	Ванредни професор	Медицина/ Патолошка физиологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањалуци	Члан	
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	
3. Стојиљковић Милош	Редовни професор	Медицина/ Фармакологија и токсикологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Фоча Универзитета у Источном Сарајеву	Члан	
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Татјана (Марко) Миливојац
2. Датум рођења: 28.05.1976. Мјесто и држава рођења: Дрвар, БиХ

II.1 Основне студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањалуци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Звање: доктор медицине

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањалуци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Звање: Магистар медицинских наука

Научна област: Медицина/Патолошка физиологија

Наслов завршног рада: Утицај мањка витамина D на промјене нивоа калција и паратиреоидног хормона у постменопаузалној остеопорози

II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и:

Студијски програм:

Број ЕЦТС до сада остварених:

Просјечна оцјена током студија:

П.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ¹
1.	Tatjana Milivojac , Nela Rašeta, Vera Aksentić, Milkica Grabež. Impact of vitamin D deficiency on fluctuation of calcium and parathyroid hormone in posmenopausal osteoporosis, Sportlogia, Vol. 11, No. 1, pp. 18-33, 2015. (бр. стр. 16)	

Кратак опис садржине

Аутори се у овом раду баве испитивањем утицаја витамина Д на промјене нивоа калцијума и паратиреоидног хормона у постменопаузалној остеопорози. Иако се дефицијенција витамина Д може наћи у било којој животној доби, најчешће се налази код жена са постменопаузалном остеопорозом и код старијих жена. Статус витамина Д се одређује мјерењем концентрације 25 (ОН) D, а поремећаји стауса витамина D се могу манифестовати као инсуфицијенција, дефицијенција и хипервитаминоза витамина D. Прихваћено је да вриједности 25 (ОН) D изнад 75 nmol / L су довољне да спријече настанак секундарног хиперпаратиреоидизма. Циљ ове студије је био да се одреди статус витамина D, ниво паратиреоидног хормона и калцијума код жена са новодијагностикованим постменопаузалном остеопорозом, и да се вриједности упореде са истим параметрима мјереним код жена без остеопорозе, те да се утврди постоји ли корелација између нивоа витамина D и других мјерених параметара. Студијом је обухваћено 85 жена у постменопаузи којима је учинjen скрининг на остеопорозу мјерењем минералне коштане густине лумбалне кичме и кука користећи DXA методу. Од њих, код 50 жена је установљено да имају остеопорозу док је 35 жена имало уредне вриједности DXA-е. Резултати су показали високу инцидencу дефицијенције витамина D код жена у постменопаузи, која је сигнификантно већа код жена са остеопорозом. Вриједности паратиреоидног хормона се биле веће а јонизованог калцијума мање код жена са остеопорозом, и постоји негативна корелација између 25 (ОН) D и паратиреоидног хормона. Такођер, испитивани су и најчешћи фактори ризика за

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публиковању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

остеопоротичну фрактуру код постменопаузалних жена. Резултати су показали да су рана менопауза и претходни преломи најчешћи фактори ризика.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	B. Mirjanic-Azaric, Z. Jelic-Ivanovic, A. Zeljkovic, J. Vekic, G. Jurgens, T. Milivojac, S. Avram, J. Coric, J. Marc, D. Cerne. Atorvastatin pleiotropic effects on stable angina patients: evidence by analysis of high-density lipoprotein size and subclasses, and plasma mRNA, Journal of Medical Biochemistry, Vol. 34, pp. 314-322, 2015. (бр. стр. 9)	

Кратак опис садржине:

У овом раду, аутори се баве испитивањем плејотропних ефеката аторвастина код пацијената са стабилном ангином пекторис, атеропротективних биолошких особина липопротеина велике густине (HDL) и анализом плазматске mRNA која може да се користи за испитивање плејотропних ефеката статина ин виво, као ново аналитичко средство за неинвазивну процјену експресије гена у зиду крвног суда. Циљ студије је био да се процјене плејотропни ефекти аторвастина код пацијената са стабилном ангином са високо ризичним вриједностима (група А) у односу на пацијенте са граничним и пожељним вриједностима HDL холестерола (HDL-C) (група Б). Четрдесет три пацијента са стабилном ангином су примала терапију аторвастином (20 мг/дан) 10 недеља. Испитивана су три гена значајна за плејотропно дјеловање статина: интрацелуларни адхезиони молекул-1, хемокин (Ц-Ц мотив) лиганда 2 и катепсин С и процјењивани су ефекти аторвастина на величину и расподјелу HDL субфракција помоћу електрофорезе на полиакриламидном градијент гелу. У групи А, послије терапије, HDL-C концентрација се значајно повећала, али не и у групи Б. Аторвастатин је снизио плазматски ниво хемокин (Ц-Ц мотив) лиганда 2 и интрацелуларног адхезионог молекула -1 mRNA у обе групе, али није промјенио плазматски ниво гена за катепсин С. Само у групи А, укупни билирубин је показао негативну корелацију са геном за катепсин С прије започињања терапије и значајан пораст након терапије аторвастином. HDL-C и билирубин могу бити обећавајући терапијски циљеви у лијечењу кардиоваскуларних болести. Анализа слободне mRNA у плазми може постати корисно средство за процјену плејотропног дјеловања статина.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	B. Mirjanic-Azaric, J. Vekic, A. Zeljkovic, Z. Jelic-Ivanovic, M. Djeric, T. Milivojac, U. Pecar Fonovic, J. Marc, J. Kos, D. Cerne. Interrelated cathepsin S-lowering and LDL subclass profile improvements induced by atorvastatin in the plasma of stable angina patients, Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, Vol. 21, pp. 868-877, 2014. (бр. стр. 10)	

Кратак опис садржине:

У овом раду аутори се баве испитивањем утицаја аторвастатаина на међусобну повезаности катепсина С и метаболизма липопротеина, код пацијената са стабилном ангином пекторис. Претпостављено је да, код пацијената са стабилном ангином пекторис, терапија аторвастатином снижава концентрације катепсина С (CTSS), што је одређено неинвазивном методом анализом плазме. Поред тога, посматрана је вриједност величине и подврсте HDL и LDL липопротеина. Укупно је 43 болесника са стабилном ангином добило терапију аторвастином (20мг/дан, 10 сецмица). Прије и након третмана, мјерене су вриједности CTSS mRNA, CTSS протеина и CTSS активности, као и нивои и подврсте LDL и HDL. Аторвастатин није довео до промјене вриједности CTSS mRNA, али је смањио вриједности концентрације и активности CTSS у плазми. Повећање концентрације и активности CTSS-а је повезано са повећаном концентрацијом атерогеног LDL, те смањеном концентрацијом доминантног LDL и повећањем процента малих, густих LDL честица. Ефекат смањења CTSS аторвастатином био је паралелан са побољшањем LDL профила, те се за промјене установило да су међусобно повезане. Истовремено повезане промјене CTSS и LDL профила су пронађене само код пацијената са LDL фенотипом Б (са доминантним промјером LDL молекуле ≤ 25.5 nm на почетку испитивања). У овој подгрупи, смањење вриједности CTSS mRNA такођер је у корелацији са смањењем пропорције малих, густих LDL честица. Доказано је да се смањење CTSS и побољшање профила LDL подврсте у плазми пацијената са LDL фенотипом Б са стабилном ангином дешавају истовремено те су међусобно повезан.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Rašeta N, Aksentić V, Grubiša S, Milivojac T, Pejičić S. Vitamin D kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom. 10. Kongres fizijatara Srbije sa međunarodnim učešćem. Balneoclimatologija 2010; 34(1): 102-105. (бр. стр. 4)	

Кратак опис садржине:

У раду је испитиван статус витамина Д код жена са постменопаузалном остеопорозом. Обухваћено је 96 жена у постменопаузи са дијагнозом остеопорозе (DXA), од којих 65 узима суплементе витамина Д. Одређене су концентрације 25(OH)D₃ и Ca⁺⁺ у крви. Резултати су показали да је просјечна концентрација 25(OH)D₃ знатно испод препоручених вриједности, а Ca⁺⁺ унутар референтног распона. На основу серумских вриједности 25(OH)D₃ одређен је степен дефицита витамина Д. Анализом добијених резултата у односу на примјену суплементације витамином Д код испитаница закључено је да већина жена са постменопаузалном остеопорозом има релативни или изразит дефицит витамина Д и поред узимања препоручених доза овог витамина.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Да ли кандидат испуњава услове? ДА НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Проф. др Нела Рашета, рођена 1966. године, завршила је Медицински факултет у Бањалуци 1991. године. Докторирала је на истом факултету 2005. године на тему „Метаболичка активност кости у завршној фази хроничне бubrežне инсуфицијенције“. У звање ванредног професора, ужа научна област патолошка физиологија, Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци изабрана је 2011. године.

Члан је Удружења медицинских биохемичара РС и Удружења Реуматолога Србије, секција за остеопорозу. Члан је предсједништва Удружења за остеопорозу РС и Удружења биохемичара и молекуларних биолога БиХ. Консултант је Кабинета за остеопорозу и метаболичке болести кости у ЗЗФР „др Мирослав Зотовић“ Бањалука.

Координатор и сарадник је на пет домаћих пројекта финансиралих од стране Министарства за науку и технологију РС и Министарства здравља и социјалне заштите РС.

Аутор или коаутор је више од 50 радова објављених на скуповима у земљи и иностранству, у домаћим и страним научним часописима, те је један од аутора у три међународна уџбеника из патолошке физиологије и једне монографије.

Под њеним менторством и коменторством су одбрањене 3 магистарске тезе.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Rašeta N, Kulauzov M, Avram-Šolaja S, Jakovljević B. Metabolizam kosti u završnoj fazi hronične bubrežne insuficijencije. Scr Med 2004; 35(2): 67-73. (бр. стр. 7)
2.	Aksentić V, Popović-Pekić S, Rašeta N, Krčum B. Prevalencija osteoporoze i najčešći faktori rizika kod pacijenata liječenih u Zavodu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović" u Banjoj Luci. V fizijatrijski dani Srbije i Crne Gore. Zbornik radova. Igalo; 2006: 17-24. (бр.стр. 8)
3.	Pejić Popović S, Aksentić V, Todorović R, Rašeta N. Odnos indeksa tjelesne mase i mineralne gustine kosti kod postmenopausalnih žena. Scr Med 2007; 38(2): 59-63. (бр.стр. 5)
4.	Rašeta N, Aksentić V, Grubiša S, Milivojac T, Pejić S. Vitamin D kod žena sa postmenopausalnom osteoporozom. 10. Kongres fizijatara Srbije sa međunarodnim učešćem. Balneoclimatologija 2010; 34(1): 102-105. (бр.стр.4)
5.	Bajić Z, Ponorac N, Rašeta N, Bajić Đ. Uticaj fizičke aktivnosti na kvalitet kosti. Sportologia 2010; 6(1): 7-13. (бр.стр.7)
6.	Ponorac N, Rašeta N, Radovanović D, Matavulj A, Popadić-Gaćeša J. Bone metabolism in sportswomen with menstrual cycle dysfunctions. J Med Biochem 2011; 30(2): 1-5. (бр.стр. 5)
7.	Milivojac T, Rašeta N, Aksemtić V, Grabež M. Impact of vitamin D on fluctuation of

	calcium and parathyroid hormone levels in postmenopausal osteoporosis. SportLogia 2015; 11(1): 18-33. (бр.стр.16)
8	<p>8.1 Rašeta N, Vrhovac M. Vrijednosti paratiroidnog hormona i metabolizam kosti kod bolesnika na hroničnoj hemodializici. Zbornik sažetaka. Drugi simpozijum antropologa RS sa međunarodnim učešćem 2004: 36. (бр.стр.1)</p> <p>8.2. Rašeta N, Avram-Šolaja S, Jakovljević B, Arežina A. Učestalost hiperparatiroidizma kod bolesnika na hemodializi u Internacionalnom dijaliza centru Banja Luka. Jugoslov Med Biohem 2004; 23(3):114. (бр.стр.1)</p> <p>8.3. Rašeta N, Kulauzov M, Jakovljević B, Avram-Šolaja S. Parathyroid hormone and β-CrossLaps in evaluating bone metabolism in patients on chronic haemodialysis. Molecular, cellular and integrative basis of health, disease and therapy. Abstract book. Belgrade; 2005: 171. (бр.стр.1)</p> <p>8.4. Rašeta N, Aksentić V, Popović-Pekićić S. Značaj biohemijskih pokazatelja metabolizma kosti u ranom praćenju efikasnosti alendronata u liječenju postmenopauzalne osteoporoze. Acta Rheumatologica 2006; 36(1): 125. (бр.стр.1)</p> <p>8.5. Rašeta N, Aksentić V, Popović-Pekićić S, Todorović R, Jandrić S. Procjena metabolizma kosti kod bolesnica sa postmenopauzalnom osteoporozom. Acta Rheumatologica 2007; 37(1): 74. (бр.стр.1)</p> <p>8.6. Popović-Pekićić S, Aksentić V, Rašeta N, Todorović R. Korelacija indeksa tjelesne mase i mineralne gustine kosti kod postmenopauzalnih žena. Zbornik radova Prvog kongresa doktora medicine Republike Srpske. Teslić;2007:130-131. (бр.стр.2)</p> <p>8.7. Aksentić V, Jandrić S, Rašeta N, Todorović R, Krčum B. Faktori rizika za nastanak preloma kuka kod bolesnika sa osteoporozom. Acta Rheumatologica 2009; 39(1): 118. (бр.стр.1)</p> <p>8.8. Rašeta N. Značaj određivanja vitamina D kod bolesnika sa osteoporozom. Plenarno predavanje. 1. Kongres medicinskih biohemičara Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem. Zbornik sažetaka. Sarajevo; 2010:19.</p>

(бр.стр.1)

8.9. Aksentić V, **Rašeta N**, Grubiša S, Štrkić D. Procjena rizika za pad kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom. Zbornik radova. Treći kongres fizijatara i Prva ISPO konferencija BiH sa međunarodnim učešćem. Tuzla; 2010: 46.

(бр.стр.1)

8.10. Aksentić V, Pejičić Popović S, **Rašeta N**, Grubiša S, Štrkić D. Procjena mineralne koštane gustine i najčešćih faktora rizika za osteoporotične frakture kod postmenopauzalnih žena u regiji Banja Luka. Knjiga sažetaka. 6. Hrvatski i 1. Regionalni kongres o osteoporozi. Rovinj; 2011: 57.

(бр.стр.1)

8.11. **Rašeta N**, Aksentić V, Pejičić Popović S, Grubiša S. Status vitamina D kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom. Knjiga sažetaka. 2. Kongres doktora medicine Republike Srpske sa međunarodnim učešćem. Teslić; 2011: 12.

(бр.стр.1)

8.12. Aksentić V, **Rašeta N**, Popović Pejičić S, Grubiša S, Štrkić D. Učestalost osteoporoze i najčešći faktori rizika za osteoporotične frakture kod postmenopauzalnih žena regije Banja Luka. Knjiga sažetaka. 2. Kongres doktora medicine Republike Srpske sa međunarodnim učešćem. Teslić; 2011: 13.

(бр.стр.1)

8.13. Aksentić V, Pejčić S, **Rašeta N**, Grubiša S, Štrkić D. Procjena mineralne koštane gustine i najčešćih faktora rizika za osteoporotične frakture kod postmenopauzalnih žena i regiji Banja Luke. 6. Hrvatski i 1. Regionalni kongres o osteoporozi. Rovinj; 2011: 57.

(бр.стр.1)

8.14. Aksentić V, **Rašeta N**, Štrkić D, Grubiša S. Status vitamina D kod postmenopauzalnih žena sa osteoporozom i povezanost sa rizikom za pad. 4. Kongres fizijatara Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem. Banja Luka; 2012: 243-244.

(бр.стр.2)

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Утицај глукокортикоидне терапије на N-MID osteocalcin, β -CrossLaps и кост везане минерале у серуму и пљувачки дјеце са акутном имунолошком тромбоцитопеничном пурпуром

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Велики број оболења, како код одраслих тако и код дјеце, по свом терапијском протоколу укључује примјену системских глукокортикоида. То су лијекови који најчешће узрокују смањење коштане густине, а учинци тих лијекова побуђују све већу пажњу због њихове раширене примјене у аутоимуним, плућним, гастроинтестиналним болестима или након трансплантирања органа.

Глукокортикоидима узрокована остеопороза настаје брзо, унутар неколико првих мјесеци примјене, више захвате трабекуларну него кортикалну кост и брзо повећава ризик настанка прелома, посебно кичмених пршљенова и кука. Учинци глукокортикоида на скелет оvisни су и о дози и о трајању терапије, а механизми којима они доводе до смањења коштане густине су многобројни и нису још потпуно јасни. Због тога је неопходно праћење коштаног метаболизма код пацијената на глукокортикоидној терапији ради правовремене превенције, дијагностиковања и лијечења глукокортикоидима узроковане остеопорозе.

Коштани биомаркери или маркери коштаних промјена су индикатори метаболизма костију који потичу из коштаног матрикса или коштаних ћелија. Интернационална фондација за остеопорозу (IOF) издала је препоруке којима се подржава употреба коштаних биомаркера у праћењу метаболизма кости.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

На основу изабране литературе, издвојићемо три најновија истраживања из области предмета истраживања ове дисертације: Karen E. Hansen, Brian Kleker, Nasia Safdar, Christie M. Bartels. Seminars in Arthritis and Rheumatism [17], Pellegrini GG, Gonzales CM, Somoza JC, Friedman SM, Zeni SN. Corellation between salivary and serum markers of bone turnover in osteopenic rats [33] и Pellegrini GG, Gonzales CM, Fajardo MA, Ponce GM, Toyos GI, Friedman SM, Zeni SN. Salivary bone turnover markers in healthy pre and postmenopausal women: daily and season rhythm [34].

Највећа проведена студија, чији су резултати објављени 2014 године, имала је за циљ да анализира све објављене радове о утицају системске глукокортикоидне терапије на минералну густину кости (BMD) и преломе кости код дјеце. Направљен је систематски преглед и мета анализа постојеће литературе, користећи Medline, CINAHL и Cochrane-ову базу података, у периоду од 1.јануара 1996 године до 5.фебруара 2013 године, у циљу проналажења истраживања и радова о BMD и преломима код дјеце узраста од 0 до 18 година, а која су узимала системску глукокортикоидну терапију. Из студије су искључена истраживања и радови који су се бавили инхалаторном глукокортикоидном терапијом, хемотерапијом и трансплантацијом органа. Укупно је пронађено 16 истраживања која су испуњавала критеријуме, од којих се 10 истраживања односило на BMD (287 дјеце) и 6 истраживања о преломима кости (37.819 дјеце). Закључено је да је BMD кичме био значајно нижи код дјеце на глукокортикоидној терапији у поређењу са здравом дјецом истог пола и хронолошке доби. BMD кичме је такође био нижи код дјеце на глукокортикоидној терапији у односу на дјецу оболјелу од исте болести али блажег облика који нису лијечени глукокортикоидном терапијом. Клиничке и морфометријске фрактуре су биле честе, мада се само једна студија бавила инциденцом фрактура у здравој контролној групи. Инциденца симптоматских (клиничких) фрактура варирала је од 2-33%. Инциденца морфометријских вертебралних фрактура је варирала од 6-10%, а преваленца од 29-45%. Потребне су додатне, добро дизајниране проспективне студије које би процјениле утицај системске глукокортикоидне терапије на кост код дјеце [17].

Лонгитудинална експериментална студија Pellegrinija, Gonzalesa и Somoza показала је да су концентрације алкалне фосфатазе и Ц-терминалног пептида колагена типа 1 (CTX) у пљувачки исте као и у серуму, у три различита стања: нормалном, стању повећаног и

стању смањеног коштаног ремоделирања. Тиме је закључено да испитивање пљувачке може бити практично и сигурно у откривању системских знакова повећаног коштаног ремоделирања, нарочито код педијатријских, гојазних и старијих пацијената као и у скринингу већих популација [33].

Да је цијела пљувачка (нестимулисана) користан узорак за одређивање коштаних маркера показала је и студија у којој су одређивани дневни и сезонски ритам лучења алкалне фосфатазе и Ц-терминалног пептида колагена типа 1 код 40 пременопаузалних и постменопаузалних жена. Студија је показала да је пљувачни Ц-терминални пептид колагена типа 1 имао исте дневне, а дјелимично и сезонске флуктуације, као и у серуму и у урину [34].

1. Urošević S, Josifović N. Osteoporiza-prevencija i liječenje. *Balneoclimatologija*. 2015; 39(2): 300-301.
2. Sylvester FA. IBD and skeletal health: Children are not small adults. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11(11): 1020-1023.
3. SA Jackowski, AD Baxter-Jones, R Grudzynski-Raciene. A longitudinal study of bone area content, density and strength development of the radius and tibia in children 4-12 years of age exposed to recreational gymnastics. *Osteoporosis Int*. 2015; 26: 1677-1690
4. Lydia Forestier-Zhang, Nick Bishop. Bone strength in children: understanding basic bone biomechanics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016; 101: 2-7.
5. Den Uyl D, Bultink IE, Lems WF. Advanced in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 13: 233-240.
6. Griscom NT, Jaramillo D. Osteoporosis, Osteomalacia and Osteopenia: proper terminology in childhood. *Am J Roentgenol*. 2000; 175: 268-269.
7. MA Paggiosi, NFA Peel, R Eastell. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporosis Int*. 2015, 26: 1773-1780.
8. Lijie She, Alberto Sanchez-Guijo, Michaela F Hartmann, Eckhard Schonou, Jonas Esche, Stefan A Wudy, Thomas Remer. Higher Glucocorticoid Secretion in the Physiological Range Is Associated with Lower Bone Strength at the Proximal Radius in Healthy

Children. Journal of Bone and Mineral Research. 2015; 30(2): 240-248.

9. Mazziotti G, Angelui A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Trends Endocrinol Metab. 2006; 17: 144-149.
10. Specker BL, Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. J Pediatr. 2005; 146: 726-731.
11. Yosef Uziel, Eyal Zifman, Philip J Hashkes. Osteoporosis in children: pediatric and pediatric rheumatology perspective: a review. Pediatric Rheumatology. 2009; 7: 16.
12. Van Rijn RR, van der Sluis IM, Gramp S et al. Bone densitometry in children: a critical appraisal. Eur Radiol. 2003; 13: 700-710.
13. Keijiro Mukaiyama, Mikio Kamimura, Shigeharu Uchijima, Shota Ikegami, Yukio Nakamura, Hiroyuki Kato. Evaluation of serum alkaline phosphatase (ALP) level in postmenopausal women is caused by high bone turnover. Aging Clin Exp Res. 2015; 27: 413-418.
14. Ken Sugimoto, Kentaro Ikeya, Takayuki Lida, Shinsuke Kawasaki, Osamu Arai, Keita mehra, Fumitoshi Watanabe, Shinya Tani, Shinji Oishi. An Increased serum N-Terminal Telopeptide of Type I Collagen, a biochemical Marker of Increased Bone Resorption, Is Associated with Infliximab Therapy in Patients with Crohn's Disease. Digestive Diseases and Sciences. 2016; 61(1): 99-106.
15. Debasish Mishra, Sivaram Gopalakrishnan, KV Arun, Tirunveli Saravanan Subu Kumar, Santosh Devanathan. Evaluation of salivary levels of Pyridinoline Cross Linked carboxyterminal Telopeptide of Type I Collagen (ICTP) in Periodontal Health and Disease. 2015; 9(9): 50-55.
16. Brown JJ, Zacharin MR. Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. J Pediatr Chil Health. 2005; 41: 553-557.
17. Karen E. Hansen, Brian Kleker, Nasia Safdar, Christie M. Bartels. Seminars in Arthritis and Rheumatism; 2014.
18. Irena Senečić-Čala. Mineralni status kosti u djece oboljele od hronične upalne bolesti crijeva. Pediatr Croat. 2006; 50: 46-50.

19. Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Ginsburg D, Orkin SH, Look TA. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: W.B.Saunders Company. 2003; 1597-1630.
20. Tomiyama Y, Kosugi S. Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol*. 2015; 8: 100-5.
21. Alireza Abdollahi, Saeed Shoar, Shadi Ghasemi, Oloomi-Yazdi Zohreh. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Annals of African Medicine*. 2015; 14(4): 177-181.
22. Zhou B, Zhao H, Yang RC, Han ZC. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 54: 107-116.
23. Carcao MD, Blanchette VS, Wakefield CD, Stephens D, Ellis J, Matheson K et al. Fcγ receptor IIa and IIIa polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2003; 120: 135-141.
24. C Neunert, N Noroozi, G Norman, GR Buchanan, J Goy, JG Kelton, DM Arnold. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2015, 13(3): 457-464.
25. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr clin N Am*. 2014; 49: 911-928.
26. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Pediatr*. 2014; 93: 638-642.
27. John W Galloway, Bart JF Keijser and David M Williams. Saliva in studies of epidemiology of human disease: the UK Biobank project. *Periodontology*. 2016; 70(1): 184-195.
28. Senthamil Sindhu and Nithya Jagannathan. Saliva: A Cutting Edge in Diagnostic Procedures. *Journal of Oral Diseases*. 2014; 6: 128-132.
29. Howe PR. Experiments showing excretion of medicinal substances through salivary glands. *Dent Cosmos*. 2012; 55: 37-39.

30. Akinyinka OO, Sowunmi A, Honeywell R, Renwick AG. The effects of acute falciparum malaria on the disposition of caffeine and the comparison of saliva and plasmaderived pharmacokinetic parameters in adult Nigerians. Eur J Clin Pharamcol. 2000; 56: 159-165.
31. Narasimhan Malathi, Sabesan Mythili, Hannah r.Vasanthi. International Scholarly Research Notices 2014.
32. John W. Mc Gehee Jr. and Roger B. Johnson. Biomarkers of bone turnover can be assayed from human saliva. The Journal of gerontology. 2003; 59(3): 196-200.
33. Pellegrini GG, Gonzales CM, Somoza JC, Friedman SM, Zeni SN. Corellation between salivary and serum markers of bone turnover in osteopenic rats. J Periodontol. 2008; 79(1): 158-65.
34. Pellegrini GG, Gonzales CM, Fajardo MA, Ponce GM, Toyos GI, Friedman SM, Zeni SN. Salivary bone turnover markers in healthy pre and postmenopausal women: daily and season rhythm. Clin Oral Investig. 2012; 16(2): 651-657.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

1. Одредити вриједности коштаних маркера (N-MID osteocalcin, β -CrossLaps, алкална фосфатаза, укупни калциј и фосфор) у серуму и пљувачки дјеце са акутном имунолошком тромбоцитопеничном пурпуром (ИТП) прије увођења, мјесец од почетка и мјесец након завршетка глукокортикоидне терапије.
2. Упоредити вриједности коштаних маркера (N-MID osteocalcin, β -CrossLaps, алкална фосфатаза, укупни калциј и фосфор) у серуму и пљувачки мјесец од почетка и мјесец након завршетка глукокортикоидне терапије.
3. Упоредити вриједности коштаних маркера (N-MID osteocalcin, β -CrossLaps, алкална фосфатаза, укупни калциј и фосфор) у серуму и пљувачки за свако мјерење.
4. Испитати повезаност мјерених параметара у серуму и пљувачки.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

Главна хипотеза:

1. Примјена глукокортикоида код дјече са акутном имунолошком тромбоцитопеничном пурпуром доводи до промјена у моделирању и ремоделирању кости.

Помоћне хипотезе:

1. Глукокортикоиди смањују вриједност маркера формирања кости (N-MID osteocalcin и алкална фосфатаза), а повећавају маркер ресорпције кости (β -CrossLaps) у серуму и пљувачки;
2. Метаболизам калција и фосфора се мијењају под утицајем глукокортикоида;
3. Вриједности маркера коштаног метаболизма у серуму и пљувачки корелирају;
4. Пљувачка је погодан биолошки материјал за дјечији узраст.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Очекује се да ће резултати ове студије показати промјену концентрације коштаних маркера у серуму и пљувачки као посљедицу примјене глукокортикоидне терапије код дјече са акутном имунолошком тромбоцитопеничном пурпуром.

Такођер се очекује добра корелација испитиваних параметара у крви и пљувачки.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос?

ДА

НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

На почетку истраживања ће бити извршен избор испитаника међу пацијентима који долазе на Одјел хематологије са онкологијом Клинике за дјечије болести УКЦ Бањалука, под сумњом на дијагнозу акутна имунолошка тромбоцитопенична пурпуре (ИТП). Након клиничке обраде пацијената и постављања дефинитивне дијагнозе ИТП, потенцијални испитаници који испуњавају критеријуме, тј њихови родитељи/старатељи ће бити

информисани о истраживању, након чега ће потписати информисани пристанак.

Испитаницима ће бити узет узорак венске крви и пљувачке у три наврата: пре увођења, мјесец од почетка и мјесец након завршетка глукокортикоидне терапије.

По сваком појединачном узимању узорци ће бити замрзнути. У лабораторији ЗЗФМ „др Мирољуб Зотовић“, након одмрзавања, у узорцима серума и пљувачке ће се одредити концентрације коштаних маркера: N-MID osteocalcin, β -CrossLaps, алкална фосфатаза, укупни калциј и фосфор.

На крају истраживања ће бити извршена статистичка анализа добијених резултата. Резултати анализе ће бити приказани табеларно и графички, а на основу њих ће бити изведени одговарајући закључци. Статистичка обрада резултата ће бити извршена у програмском пакету SPSS.

Планирано вријеме трајања истраживања је 30 мјесеци. У првих 24 мјесеца је планирано прикупљање узорка, односно избор испитаника. Наредних 6 мјесеци је предвиђено за обраду података. С обзиром да се ради о клиничкој студији, динамика рада ће у великој мјери зависити од пацијената.

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Да би се дошло до жељеног циља овог истраживања биће формирана група пацијената, дјеца старости од 4 до 10 година, са новодијагностикованим имунолошком тромбоцитопеничном пурпуром ($n = 30$).

Критеријуми за укључивање у истраживање:

- новодијагностикана имунолошка тромбоцитопенична пурпуре
- старосна доб од 4 до 10 година
- писмена сагласност родитеља/старатеља

Критеријуми за неукључивање у истраживање:

- испитаници млађи од 4 и старији од 10 година
- испитаници са дијагностикованим хроничном ИТП
- постојање неког другог патолошког стања које може изазвати поремећаје тражених

хематолошких и пљувачних коштаних маркера

-испитаници без писмене сагласности родитеља/старатеља

Критеријуми за искључивање из истраживања:

-захтјев родитеља/старатеља за искључивање из истраживања

-неадекватно узети и припремљени узорци за анализу

-нередовно узимање глукокортикоидне терапије

-појава неког другог патолошког стања које може изазвати поремећаје тражених хематолошких и пљувачних коштаних маркера

Испитаницима који испуњавају критеријуме ће бити узет узорак венске крви и пљувачке прије увођења, мјесец од почетка и мјесец након завршетка глукокортикоидне терапије.

Узорак венске крви ће се добити стандардном венепункцијом, потом одвајањем серума. Узорак пљувачке ће се добити сакупљањем у саливете; сакупљену пљувачку центрифугирати на 3000 обртаја 15 минута, те одвојити супернатант.

У узорку серума и супернатанта пљувачке ће се одређивати: N-MID osteocalcin, β -CrossLaps, алкална фосфатаза, укупни калциј и фосфор.

Статистичка обрада података вршиће се дескриптивним путем и мултиваријационим статистичким методама. Сви резултати ће бити представљени табеларно и графички.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Истраживање ће се провести на Клиници за дјечије болести, Одјел хематологија са онкологијом, Универзитетска болница Клинички центар Бањалука, уз сагласност Етичког комитета КЦ Бањалука. На овом одјелу ће се узимати узорци крви и пљувачке од пацијената прије увођења, мјесец од почетка и мјесец након завршетка глукокортикоидне терапије.

У другом дијелу истраживања, у лабораторији ЗЗФМ „др Мирослав Зотовић“, у узорцима серума и пљувачке ће се одредити концентрације коштаних маркера: N-MID osteocalcin, β -CrossLaps, алкална фосфатаза, укупни калциј и фосфор.

Оdređivanje алкалне фосфатазе, калција и фосфора у серуму и пљувачки вршиће се стандардним биохемијским методама на апарату Roche c 311.

Концентрација N-MID osteocalcin-а и β -CrossLaps-а у серуму и пљувачки одређивајуће се

ECLIA методом (електрохемилуминисцентна имуно анализа) на апарату Cobas Roche e 411.

Услови за експериментали рад су одговарајући? ДА НЕ

IV.10 Методе обраде података

Методе обраде података подразумијевају статистичку анализу добијених резултата мјерења. Средње вриједност и стандардна девијација ће бити одређена за свако мјерење. Резултати анализе ће бити приказани табеларно и графички, а на основу њих ће бити изведени одговарајући закључци.

Статистичка обрада резултата ће бити извршена у програмском пакету SPSS.

Предложене методе су одговарајући? ДА НЕ

V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	<u>НЕ</u>
Тема је подобна	<u>ДА</u>	<u>НЕ</u>

ПРИЈЕДЛОГ СА ОБРАЗЛОЖЕНОМ ОЦЈЕНОМ О ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА

Приједлог теме докторске тезе мр сц. мед. Татјане Миливојац под називом „Утицај глукокортикоидне терапије на N-MID osteocalcin, β-CrossLaps и кост везане минерале у серуму и пљувачки дјеце са акутном имунолошком тромбоцитопеничном пурпуром“ задовољава све критеријуме за израду докторске тезе.

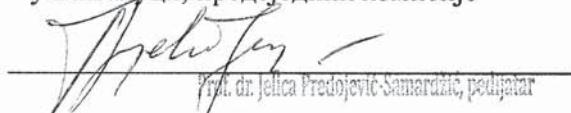
Чланови Комисије упућују позитивну оцјену Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци и са великим задовољством предлажу да се ова позитивна оцјена прихвати и одобри тема, те покрене даљи поступак израде докторске тезе мр сц. мед. Татјане Миливојац.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф.др Јелица Предојевић Самарџић

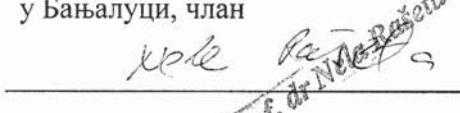
Ужа научна област Педијатрија

Медицински факултет Универзитета
у Бањалуци, предсједник комисије


Prof. dr. Jelica Predojević-Samardžić, pedijatar
SUBSPECIJALISTA DJEČIJE HEMATOLOGIJE I ONKOLOGIJE

2. Проф.др Нела Рашета

Ужа научна област Патолошка физиологија
Медицински факултет Универзитета
у Бањалуци, члан


Prof. dr. Nela Rasetta

3. Проф.др Милош Стојиљковић

Ужа научна област Фармакологија и
токсикологија, Медицински факултет Фоча
Универзитета Источно Сарајево, члан



Бањалука, март 2017.