

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
ФАКУЛТЕТ:



**ИЗВЈЕШТАЈ**  
*о оцјени урађене докторске дисертације*

**І ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ**

На основу члана 49. Закона о високом образовању Републике Српске („Службени гласник Републике Српске“ број: 67/20), члана 54, Статута Универзитета у Бањој Луци и члана 18. Статута Медицинског факултета Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на VIII редовној сједници одржаној 1305.2022. године донијело је одлуку под бројем 18/3.423/2022 о именовану Комисије за оцјену урађене докторске дисертације др Алме Пртине, доктора медицине, под називом: „Утицај витамина Д на вриједности интерлеукина 6 и интерлеукина 10 код болесника са псоријазом“ у саставу:

1. Др Нела Рашета Симовић, редовни професор, ужа научна област Патолошка физиологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник;
2. Др Ивана Бинић, редовни професор, ужа научна област Дерматовенерологија, Медицински факултет Универзитета у Нишу, члан;
3. Др Ранко Шкрбић, редовни професор, ужа научна област Фармакологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан;
4. Др Милорад Вујнић, ванредни професор, ужа научна област Патолошка физиологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан.

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Алма (Дедо) Пртина

Рођена 23.05.1969. године, Челинац

Завршила је постдипломски студиј и стекла звање магистра медицинских наука.

Магистарску тезу под називом „Учесталост метаболичког синдрома код здравствених радника града Бања Лука“, одбранила је на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци у децембру 2010. године.

Научна област: Патолошка физиологија

## III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов докторске дисертације др Алме Пртине је „Утицај витамина Д на вриједности интерлеукина 6 и интерлеукина 10 код болесника са псоријазом“.

Тема докторске дисертације је прихваћена од стране Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци Одлуком број 18/3.563/2017, донесеном дана 31.08.2017. године, а Сенат Универзитета у Бањој Луци је одлуком број 02/04-3.2282-45/17, донесеном дана 07.09.2017. године дао сагласност на Извјештај о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци кандидата др Алме Пртине под називом „Утицај витамина Д на вриједности интерлеукина 6 и интерлеукина 10 код болесника са псоријазом“.

Докторска дисертација кандидата др Алме Пртине је написана латиничним писмом *Times New Roman* величине фонта 12, са проредом 1,5 на 121 страни формата А4. На почетку дисертације се налази 5 страна које нису нумерисане, а односе се на насловну страну докторске дисертације на српском и енглеском језику, резиме на српском и енглеском језику и садржај. Иза докторске дисертације су 4 стране, и то:

Псоријаза је хронична инфламаторна болест коже чија је етиопатогенеза комплексна и недовољно разјашњена. Познато је да се псоријатичне лезије побољшавају након давања витамина Д3, као и да су ниже серумске концентрације витамина Д значајно повезане са тежим клиничким облицима псоријазе. Међутим, још увијек није у потпуности познат механизам којим недостатак витамина Д доводи до појаве псоријазе, као нити каква је улога проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина у том процесу, нарочито интерлекуина (IL)-6 и IL-10.

У другом поглављу су на основу досадашњих сазнања и прелиминарних истраживања постављене хипотезе истраживања:

1. Витамин Д има имуномодулаторно и антиинфламаторно дјеловање.
2. Примјена терапијских доза витамина Д код болесника са псоријазом утиче на параметре активности болести
3. Терапија витамином Д мијења нивое витамина Д, Нсу, витамина Б12 и фолата.
4. Терапија витамином Д смањује вриједности високосензитивног (hsCRP) и IL-6, као и проинфламаторних цитокина интерферона гама (IFN- $\gamma$ ), фактора некрозе тумора алфа (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-12 и IL-17 код пацијената са псоријазом.
5. Терапија витамином Д повећава вриједности IL-10, као и антиинфламаторних цитокина IL-4 и IL-5 код пацијената са псоријазом.
6. Серумске вриједности Нсу и витамина Д корелирају са вриједностима hsCRP, проинфламаторним (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 и IL-17) и антиинфламаторним цитокинима (IL-4, IL-5 и IL-10).

У трећем поглављу, циљеви истраживања су јасно и прецизно формулисани циљеви.

1. Анализирати опште демографске и клиничке карактеристике код болесника са псоријазом.
2. Упоредити параметре активности болести прије и после примјене витамина Д.
3. Одредити вриједности витамина Д, Нсу, витамина Б12 и фолата у серуму

болесника са псоријазом прије увођења терапијских доза и након три мјесеца третмана витамином Д.

4. Упоредити вриједности hsCRP, проинфламаторног цитокина IL-6, као и проинфламаторних цитокина IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 и IL-17 између група пацијената прије увођења терапијских доза и након три мјесеца примјене витамина Д.

5. Упоредити вриједности антиинфламаторног цитокина IL-10, као и антиинфламаторних цитокина IL-4 и IL-5 између група пацијената прије увођења терапијских доза и након три мјесеца примјене витамина Д.

6. Испитати повезаност нивоа укупног витамина Д и хомоцистеина са вриједностима hsCRP, проинфламаторних (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 и IL-17) и антиинфламаторних цитокина (IL-4, IL-5 и IL-10) код пацијената са псоријазом у оба мјерења.

Улога цитокина у псоријази је велика, а најзначајније цитокине у овом процесу продукују не само Т лимфоцити него и дендритске ћелије и кератиноцити. Повећано лучење проинфламаторних цитокина у псоријази (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и IL-17) доводи до поремећаја функције ћелија дерма и епидерма, хиперпролиферације и поремећене диференцијације кератиноцита, хроничне инфламације са значајном инфламаторном инфилтрацијом и клиничких манифестација болести (1-4). Док антиинфламаторни цитокини (IL-4, IL-5 и IL-10), продуковани доминантно од стране регулаторних Т лимфоцита имају функцију да супримирају инфламацију коже (5).

Повезаност концентрације витамина 25-хидроксикациферола 25(OH)D и псоријазе позната је од 1930. године када је Моримото установио побољшање псоријатичних лезија након давања витамина Д3 и повезаност нижих концентрација витамина Д са тежим облицима псоријазе (6, 7).

Новија истраживања указују да витамин Д има вишеструке улоге у погледу утицаја на регулацију пролиферације и диференцијације епидермалних и других

ћелија, стимулације инсулинске секреције инхибиције продукције ренина, инхибиције ангиогенезе и модулације функције активираних Т и Б лимфоцита и продукције цитокина, поред познате улоге у метаболизму калцијума. Епидемиолошке студије потврђују повезаност дефицијенције витамина Д и ризика од развоја аутоимуних обољења (6-8).

Данас је прва линија терапије, благог до умјерено тешког облика псоријазе, топикална примјена локалних кортикостероида и аналога витамина Д (9). Процјењује се да од 25% до 68% пацијената са псоријазом има недостатак витамина Д и да је дефицијенција у серумским концентрацијама витамина Д у позитивној корелацији са тежином клиничке слике псоријазе (10, 11). Истраживања су показала да перорална и топикална примјена калцитриола доводи до значајног побољшања псоријатичних лезија на кожи код 70% до 80% пацијената са псоријазом (12).

Механизам којим суплементација витамином Д смањује тегобе код пацијената са псоријазом је такав да витамин Д инхибише стварање цитокина од стране Т лимфоцита, дендритских ћелија и кератиноцита, што посљедично доводи до смањења у дебљини епидерма и смањење у инфилтрацији коже са помоћничким лимфоцитима, цитотоксичним лимфоцитима и регулаторним Т ћелијама код пацијената обољелих од псоријазе (13).

Утврђено је да примјена витамина Д у комбинацији са бетаметазоном код пацијената са псоријазом доводи до смањења у експресији великог броја проинфламаторних фактора као што су IL-12/23p40, IL-17A, TNF- $\alpha$ , коелнеризин, псоријазин и IFN- $\gamma$  у кожи и у мононуклеарним инфламаторним ћелијама периферне крви (IL-6, IL-23A, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ) (13, 14).

Витамин Д побољшава имуносупресивни ефекат бетаметазона тако што супримира TNF- $\alpha$ /IL-23/IL-17 инфламаторну аксису. Утврђено је да везањем специфичног лиганда за рецептор за витамин Д на ћелијама долази до блокирања у експресији проинфламаторних цитокина који потичу од активисаних Т лимфоцита

(IL-2, IL-6, IL-8 и IFN- $\gamma$ ) (15-17).

Такође, у кожи пацијената са псоријазом витамин Д подстиче продукцију најзначајнијег антиинфламаторног цитокина у патогенези псоријазе, IL-10 и експресију рецептора за IL-10 на мембрани кератиноцита. Витамин Д, такође, инхибише сазријевање, диференцијацију, активацију и преживљавање моноцита, макрофага, дендритских ћелија и осталих антиген презентујућих ћелија имунског система (15-17). Показано је да витамин Д инхибише и транскрипцију нуклеарног фактора капа Б (НФ- $\kappa$ Б), који је веома важан покретач системске инфламације у организму (18).

Међутим, показано је и да је ефекат витамина Д на кератиноците коже пацијената са псоријазом значајнији од његових антиинфламаторних својстава. Аналози витамина Д подстичу диференцијацију и апоптозу кератиноцита и инхибишу њихову пролиферацију. Ово је доказано у истраживању Бикл и сарадника (19) у коме је показано да кератиноцити испољавају високе нивое СУР27В1, док калцитриол, који је продукт овог ензима, подстиче сазријевање и диференцијацију кератиноцита *in vitro*. Код мишева, који имају недостатак ензима СУР27В1, смањена је количина флагрин, инволукрина и лорикина, који су маркери диференцијације кератиноцита, а представљају молекуле кључне за очување интегритета епидермалне баријере, која је веома битна тачка у етипатогенези псоријазе (19).

Висконти и сарадници (20) су показали да витамин Д има веома значајан ефекат на повећање експресије протеина тијесних веза између ћелија и интегрин код пацијената са псоријазом (20). Такође, Такахаши и сарадници (21) су утврдили да УВ зрачење Б зрацима подстиче синтезу витамина Д, који затим доводи до интензивнијег опоравка епидермалне баријере и повишења нивоа инволукрина и флагрин. Такође, ови аутори су доказали да је лијечење пацијената са псоријазом комбинацијом витамина Д и фототерапијом УВ-Б зрацима значајно учинковитије у побољшању клиничке слике код ових пацијената у односу на монотерапију

наведеним терапијским методама (21).

Ова докторска дисертација има веома значајан како научни, тако и практични и клинички допринос у разумијевању ефеката терапије псоријазе витамином Д, при чему терапија са високим дозама витамином Д може бити једна од могућих, не само терапијских, већ и превентивних мјера за смањење системске инфламације код пацијената са псоријазом.

#### Литература

1. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015;73(2):342-50.
2. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *International journal of dermatology*. 2012;51(4):389-98.
3. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cellular & molecular immunology*. 2012;9(4):302-9.
4. Laing KJ, Secombes CJ. Chemokines. *Developmental & Comparative Immunology*. 2004;28(5):443-60.
5. Owczarczyk-Saczonek A, Czerwińska J, Placek W. The role of regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2018;27(1):17-23.
6. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(1):18-28.
7. De Haes P, Garmyn M, Degreef H, Vantieghem K, Bouillon R, Segaert S. 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes. *Journal of cellular biochemistry*. 2003;89(4):663-73.
8. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American journal of clinical nutrition*.

2004;79(3):362-71.

9. Rucevic I, Stefanic M, Tokic S, Vuksic M, GLAVAS-OBROVAC L, BARISIC-DRUSKO V. Lack of association of vitamin D receptor gene 3'-haplotypes with psoriasis in Croatian patients. *The Journal of Dermatology*. 2012;39(1):58-62.
10. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, Kochhar A, Garg V. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2015;81(4):344.
11. Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, Prignano F. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(3):511-2.
12. Nagpal S, Lu J, Boehm MF. Vitamin D analogs: mechanism of action and therapeutic applications. *Current medicinal chemistry*. 2001;8(13):1661-79.
13. Kubin ME, Kokkonen N, Palatsi R, Hägg PM, Väyrynen JP, Glumoff V, et al. Clinical Efficiency of Topical Calcipotriol/Betamethasone Treatment in Psoriasis Relies on Suppression of the Inflammatory TNF $\alpha$ --IL-23--IL-17 Axis. *Acta dermato-venereologica*. 2017;97(4).
14. Hegyi Z, Zwicker S, Bureik D, Peric M, Koglin S, Batycka-Baran A, et al. Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 "alarmins" psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(5):1416-24.
15. Piotrowska A, Wierzbicka J, Żmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochimica Polonica*. 2016;63(1):17-29.
16. Satake K, Amano T, Okamoto T. Calcipotriol and betamethasone dipropionate synergistically enhances the balance between regulatory and proinflammatory T cells in a murine psoriasis model. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-11.
17. Germán B, Wei R, Hener P, Martins C, Ye T, Gottwick C, et al. Disrupting the IL-36 and IL-23/IL-17 loop underlies the efficacy of calcipotriol and corticosteroid therapy for psoriasis. *JCI insight*. 2019;4(2).
18. Janjetovic Z, Tuckey RC, Nguyen MN, Thorpe Jr EM, Slominski AT. 20, 23-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, novel P450scc product, stimulates differentiation and inhibits proliferation and NF- $\kappa$ B activity in human keratinocytes. *Journal of cellular physiology*. 2010;223(1):36-48.



19. Bikle D, Chang S, Crumrine D, Elalieh H, Man M-Q, Dardenne O, et al. Mice lacking 25OHD 1 $\alpha$ -hydroxylase demonstrate decreased epidermal differentiation and barrier function. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2004;89:347-53.
20. Visconti B, Paolino G, Carotti S, Pendolino A, Morini S, Richetta A, et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(10):2038-42.
21. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Comparison of clinical effects of psoriasis treatment regimens among calcipotriol alone, narrowband ultraviolet B phototherapy alone, combination of calcipotriol and narrowband ultraviolet B phototherapy once a week, and combination of calcipotriol and narrowband ultraviolet B phototherapy more than twice a week. *The Journal of dermatology*. 2013;40(6):424-7.

## V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Материјал и методе рада кориштене у овом истраживању су усклађени са постављеним циљевима рада и описани су на 7 страна. Примјењене методе су адекватне и савремене.

Студија је спроведена као проспективна клиничка студија на узорку од 40 пацијената са псоријазом у Клиници за кожне и полне болести Универзитетског клиничког центра Бањалука (УКЦ Бања Лука), у периоду од јуна 2018. године до октобра 2018. године.

Истраживање је спроведено на начин како је наведено у плану рада који је дат приликом пријаве докторске дисертације.

Студија је изведена у складу са етичким стандардима датим у Хелсиншкој декларацији (ревидирана верзија из 1983. године) и одобрена је од стране Етичког

комитета УКЦ Бања Лука, Република Српска, Босна и Херцеговина (број дозволе: 01-9-740.2/16).

Критеријуми за укључивање у студију су били:

- пацијенти у доби изнад 18 година,
- пацијенти са типичном клиничком сликом псоријазе која је потврђена и патохистолошким налазом,
- пацијенти са вриједностима калцијума у референтним вриједностима (2,15 - 2,55 mmol/L),
- пацијенти са вриједностима витамина Д < 75 nmol/L,
- пацијенти који су потписали лично пристанак за учешће у студији,
- пацијенти који нису користили антипсоријазну системску и локалну терапију, укључујући фототерапију и топикалне препарате витамина Д најмање три мјесеца,
- пацијенти који нису користили суплементе витамина Д најмање три мјесеца,
- испитаници који нису имали коморбидитете или неке друге хроничне болести и нису лијечени лијековима за лијечење тих болести.

Свим испитаницима су се прије укључивања у студију одредиле серумске вриједности калцијума и витамина Д. Након анализираних лабораторијских вриједности, у студију је укључено 40 пацијената са нормалним вриједностима калцијума и вриједностима витамина Д мањим од 75 nmol/L. У почетној фази студије било је укључено 60 пацијената са псоријазом, због постојања евентуалних параметра за искључивање из студије.

Пацијенти су обавијештени о укључивању у студију и упућени да користе терапијске дозе витамина Д (5.000 и.ј.), једном дневно током 3 мјесеца. Пацијентима је дат тачан број капсула витамина Д које требају уносити перорално током тромјесечне терапије, а њихова сарадња је индивидуално контролисана једном мјесечно током клиничких контролних прегледа.

Индекс раширености и тежине кожних промјена код псоријазе је мјерен PASI

скором, инструментом којим се мјери зхваћеност површине коже, локализација и интензитет псоријатичних промјена, а добијени параметри се обједињавају и изражавају кроз посебну формулу чији је резултат PASI скор. У нашој студији, дерматолог је процјењивао PASI скор, а на основу резултата скорa сви пацијенти су сврстани у три групе:

- прва група - са благим обликом болести (ниске вриједности PASI < 10),
- друга група – са средње тешким обликом (средње вриједности PASI, од 10 до 20)
- трећа група – са тешким обликом обољења (високе вриједности PASI, > 20).

Биохемијске анализе су рађене у узорку крви испитаника, прије узимања терапијских доза и након три мјесеца третмана витамином Д. Прије терапије витамином Д дио серума се одмах користио за одређивање калцијума у серуму и витамина Д, при чему су ове вриједности кориштене као критеријум за укључивање пацијената са псоријазом у студију. Други дио серума прије терапије витамином Д и сав серум након тромјесечне терапије витамином Д је замрзнут на  $-70^{\circ}\text{C}$  у лабораторији Медицинског факултета у Бањалуци и накнадно је кориштен за одређивање концентрације серумског витамина Д, Нсу, витамина Б12 и фолата у серуму, hsCRP, проинфламаторних (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 и IL-17) и антиинфламаторних цитокина (IL-4, IL-5 и IL-10).

Поступак анализе ових биохемијских параметера је рађен у лабораторији Завода за физикалну медицину и рехабилитацију „Др Мирослав Зотовић“, Медицинском факултету Универзитета Бања Лука и Медицинском факултету у Фочи, Универзитет у Источном Сарајеву, прије и после три мјесеца примјене терапијске дозе витамина Д, а примјењене методе истраживања су биле адекватне, довољно прецизне и савремене.

Испитивани параметри у докторској дисертацији обухватају све параметре који су планирани приједлогом теме докторске дисертације, а до промјена у методологији у односу на план истраживања који је дат приликом пријаве теме докторске тезе није

дошло. Статистичка анализа података је адекватна, јасно је наведено које су статистичке методе кориштене при обради резултата и зашто.

## VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Резултати дисертације су приказани на 33 стране и анализирани су кроз дискусију која је написана јасно и прегледно на 12 страна, уз приказ података других истраживања и упоређивање са њима.

Испитани пацијенти су били у животној доби од 20 до 77 година, са 55% испитаника женског пола. Резултати су показали да је тежина клиничких карактеристика, мјерена индексом раширености и тежине кожних промјена код псоријазе, значајно побољшана код пацијената након терапије витамином Д. Након терапије витамином Д, већина пацијената ( $n = 25$  или 62,5%) имала је благу клиничку форму ( $p < 0,001$ ).

Послије дванаест недеља периода интервенције, дошло је до значајног повећања нивоа витамина Д и Б12 у серуму у поређењу са нивоима који су измјерени на почетку студије ( $56,77 \pm 14,66$  nmol/L и  $301,08 \pm 95,02$  pg/ml у односу на  $103,85 \pm 32,20$  nmol/L и  $362,81 \pm 118,56$  pg/ml;  $p < 0,001$ ).

Нивои Нсу и фолата у серуму су били значајно нижи на крају студије у поређењу са почетним нивоима ( $12,45 \pm 1,92$   $\mu$ mol/L и  $8,01 \pm 3,88$  mg/ml према  $10,38 \pm 1,66$   $\mu$ mol/L и  $6,27 \pm 1,92$   $\mu$ mol/L и  $6,27 \pm 3,88$  mg/ml).

Терапија високим дозама витамином Д довела је до значајног смањења проинфламаторног цитокина IL-6, као и проинфламаторних цитокина IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и IL-17 и hsCRP, док је производња антиинфламаторних цитокина IL-10 и IL-5 у серуму пацијената са псоријазом била повећана.

Добијени резултати указују да терапијска примјена витамина Д у високим дозама

доводи до значајног повећања серумске концентрације витамина Д што посљедично доводи до смањивања системске инфламације. Ови резултати показују да терапија високим дозама витамином Д може бити једна од могућих превентивних и терапијских мјера за смањење системске инфламације код пацијената са псоријазом.

Добијени резултати су јасно приказани, правилно, јасно и логично тумачени, са довољно критичности.

## VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација под називом „Утицај витамина Д на вриједности интерлеукина 6 и интерлеукина 10 код болесника са псоријазом“ кандидата др Алме Пртине је урађена према правилима и принципима израде научно-истраживачког рада, а резултат је изворног научног и стручног рада кандидата. Истраживање је са методолошког аспекта добро постављено, те су из тога проистекли валидни резултати на основу којих су донесени јасни закључци. Закључено је да је рослије три мјесеца терапије витамином Д, чак 80% пацијената са псоријазом постигло значајно повећање концентрације витамина Д, а терапија је довела и до значајног пораста витамина Б12, док су вриједности Нсу и фолата у серуму биле значајно ниже него прије тромјесечне терапије витамином Д. Терапија витамином Д је довела до значајног побољшања клиничке слике пацијената са псоријазом. Терапија витамином Д у високим дозама је код пацијената са псоријазом довела до значајног смањења серумских вриједности hsCRP и проинфламаторног цитокина IL-6, као и проинфламаторних цитокина IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 и IL-17, и значајног повећања серумских вриједности антиинфламаторних цитокина IL-10 и IL-5. Ови резултати сугеришу да високе дозе витамина Д не морају бити само терапијска опција, већ и једна од могућих превентивних мјера за смањење системске инфламације код пацијената са псоријазом. Комисија за оцјену урађене докторске дисертације даје позитивну оцјену за докторску дисертацију под називом „Утицај витамина Д на вриједности интерлеукина 6 и интерлеукина 10 код болесника са псоријазом“ кандидата др

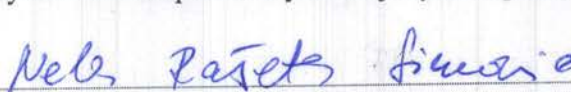
Алме Пртине и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Ценату Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај извјештај и омогуће кандидату да јавно брани докторску дисертацију.

- 1) Навести најзначајније чињенице што тези даје научну вриједност, ако исте постоје дати позитивну вриједност самој тези;
- 2) На основу укупне оцјене дисертације комисија предлаже:
  - да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана,
  - да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни или измијени) или
  - да се докторска дисертација одбија.

### ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Датум: 26.05.2022. године

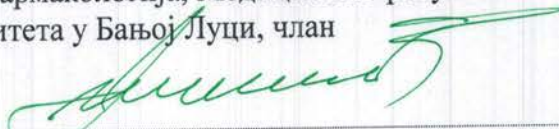
1. Др Нела Рашета Симовић, редовни професор, ужа научна област Патолошка физиологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник



2. Др Ивана Бинић, редовни професор, ужа научна област Дерматовенерологија, Медицински факултет Универзитета у Нишу, члан



3. Др Ранко Шкрбић, редовни професор, ужа научна област Фармакологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан



4. Др Милорад Вујнић, ванредни професор, ужа научна област Патолошка физиологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан

