

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
ФАКУЛТЕТ:



## ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе*

### ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању („Службени Гласник Републике Српске „бр 73/10, 104/11 и 84/12) и члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци, Наставно–научног вијећа Медицинског факултета на сједници одржаној дана 04.03.2014. године, донијело је одлуку број: 18-3-144/2014 о именовану Комисије за оцјену подобности теме и кандидата мр сц. мед. др Ђуке Нинковић Барош за израду докторске тезе под називом:

**“Значај аутологног серум кожног теста у разликовању хроничне аутоимуне и хроничне идиопатске уртикарије” у саставу:**

1. Проф. др Богдан Зрнић, редовни професор, ужа научна област дерматовенерологија, Медицински факултет Бањалука, предсједник комисије;
2. Проф. др Слободан Стојановић, редовни професор, ужа научна област дерматовенерологија, Медицински факултет Нови Сад;
3. Доц. др Весна Гајанин, ужа научна област анатомија, Медицински факултет Бањалука, спец. дерматовенеролог;

Састав Комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звање, назив уже научне области за коју је изабран у звање, назив универзитета и факултета у којем је члан комисије стално запослен.

### 1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА

#### БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Ђука Нинковић Барош је рођена 15.03.1958. године у Гламочу. Основну школу и општу гимназију је завршила у Гламочу са одличним успјехом. Медицински

факултет је завршила у Београду 1982. године са средњом оцјеном 8,00.

До специјализације је радила у Гламочу, а затим у Дому здравља у Бањој Луци од 1983. године. Приправнички стаж је обавила у Дому здравља Бањалука гдје је радила до 1994. године. Стручни испит је положила у Бањој Луци 1984. године. Од 1994. године ради у КЦ Бањалука у Клиници за кожне и полне болести.

Специјализацију из дерматовенерологије је завршила 1997. године у Бањалуци и ВМА Београд. По завршеној специјализацији ради као специјалиста дерматовенеролог у Клиници за кожне и полне болести КЦ Бањалука. Има дугогодишње искуство у практичном раду.

Постдипломске студије: „Биомедицинска истраживања“ завршила је у Бањој Луци (1999–2000. године) на Медицинском факултету, а 19.10.2012. године одбранила је магистарску тезу под насловом: ”Компаративна анализа успјеха лијечења псоријазе стандардним терапијским модалитетима и балнеотерапијом” и стекла звање Магистра медицинских наука.

Изабрана је за асистента на предмету дерматовенерологија на Медицинском факултета Бањалука у трајању од двије године по завршеним постдипломским студијама, а даље ради као стручни сарадник у настави из дерматовенерологије до избора у звање вишег асистента ове године. Била је члан комисије код два завршна студентска рада на Медицинском факултету и као ментор дипломског рада Дијане Буразор на Медицинском факултету под насловом: „Стрес као коетиолошки фактор настанка и погоршања псоријазе“. Активно учествује у извођењу практичне наставе студентима опште медицине и стоматологије.

Ради као специјалиста дерматовенеролог у Клиници за кожне и полне болести УКЦ Бањалука, активно учествује у клинчком раду и свим активностима клинике.

Члан је лекарске коморе РС, Друштва доктора РС, Удружења дерматовенеролога РС, Удружења за превенцију малигних тумора коже, предсједник подружнице Бањалука Удружења псоријатичара, члан Скупштине Друштва доктора и члан Асоцијације доктора за југоисточну Европу. Учесник је више конгреса у земљи и иностранству као аутор и коаутор више саопштења и постер или оралних презентација, а као аутор и коаутор више радова у часопису националног значаја.

## БИБЛИОГРАФИЈА

### Магистарски рад

"Компаративна анализа успјеха лијечења псоријазе стандардним терапијским модалитетима и балнеотерапијом"

### Оригинални научни радови у часопису националног значаја

1. Balaban J, **Ninković Đ.** Najčešći uzroci kontaktnog alergijskog dermatitisa dijagnostikovana u dermatovenerološkoj klinici KC Banja Luka. Scr Med 2001; 32 (9) :81-4.
2. Gajanin V, Krivokuća Z, Gajanin R, Krivokuća B, Zrnić B, Sladojević I, Bućma T, **Ninković Baroš Đ.** Stereološka analiza melanocitnih promjena kože. Scr. med 2009; 41 (1): 1-7.

### Радови на скупу међународног значаја објављени у цјелости

3. **Ninković Baroš Đ,** Gajanin V, Prtina A, Gajanin R. Najčešći parametri metaboličkog sindroma kod pacijenata oboljelih od psorijaze. EDICIJA, Zbornik radova: Šesti međunarodni kongres "Ekologija, zdravlje, rad, sport", Banja Luka 2013; (2) 141-6.
4. Prtina A, Grabež M, Bajić Z, **Ninković Baroš Đ.** Metabolički sindrom i procjena desetogodišnjeg rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti. Edicija, Zbornik radova: Šesti međunarodni kongres "Ekologija, zdravlje, rad, sport", Banja Luka 2013; (2) 268-4.

### Прикази случајева објављени у цјелости

5. Ninković Baroš Đ, Balaban J, Tomašević S, Salapura Dugonjić A, Popović G, Brđanin D. Cutaneous blastomycosis – a case report. Serbian Journal of Dermatology and venereology 2012; 4 (3): 119-9. **DOI: 102478/v10249-012-0011-x VERSITA**
6. Ninković Đ, Gajanin V, Gajanin R, Prtina A, Popović G. Keratosis follicularis. 2<sup>nd</sup> Congress Patologists in Bosnia and Herzegovina with international participation. Abstracts Book. 2012; 234-1
7. Ninković Baroš Đ, Zrnić B, Gajanin V. Pemphigus vulgaris udružen sa mycosis fungoides-prikaz slučaja. Scr Med 2009; 40 (1): 45-3.

#### **Апстрактни објављени на конгресима у зборницима радова**

8. Ninkovic Dj, Prtina A, Popovic G, Brdjanin D, Celic M. Mycosis fungoides or coexistence pemphigus and mycosis fungoides. 6<sup>th</sup> EADO Congress. Athens. Greece. Abstract. Book of Abstracts. 2010. 270-1.
9. Ninkovic Dj, Brdjanin D, Popović G, Celic M, Prtina A. Porphyria cutanea tarda in patient with newly discovered diabetes mellitus typ 2. 6th EADO Congress. Abstract. Book of Abstracts 2011. S (2):39-2.
10. Ninković Baroš Đ, Gajanin V, Zrnica B, Ristić D. Najčešće komponente metaboličkog sindroma kod pacijenata sa psorijazom liječenih u Klinici za kožne i polne bolesti KC Banjaluka. XIX Beogradski dermatološki dani. Abstract. Book of Abstracts 2011. S (2): 39-1.
11. Niković Baroš Đ, Prtina A, Gajanin V, Zrnica B. Hydradenitis suppurativa kod pacijeta liječenog tuberkulostatskom terapijom-terapijske dileme. XVI Beogradski dermatološki dani . 2011. Abstract. Book of Abstracts; Ps-15:70-1.
12. Ninkovic Baros Dj, Popovic G, Brdjanin D, Prtina A, Gajanin V, Balaban J. The association of lichen planus with hepatitis C virus infection at patient with diabetes mellitus. 10<sup>th</sup> EADV spring symposium. Maj 2013, Cracow. Abstract. Booc of Abstracts
13. Balaban J, Ninković Baroš Đ, Popović G, Roljić J, Ćelić M, Grujić D. Kliničke i histopatološke karakteristike melanoma kod pacijenata u KC Banjaluka od 2009-201. Godine. I Simpozijum udruženja dermatovenerologa Republike Srpske. Banja Luka 2012. Sažetak. Knjiga sažetaka.
14. Ninkovic Baros Dj, Popovic G, Brdjanin D, Prtina A, Gajanin V, Balaban J. The Association of lichen planus with hepatitis C virus infection at patient with diabetes mellitus. 10th EADV symposium 2013. Ceacow. Abstract. Book of Abstracts.
15. Zrnica B, Ninkovic Baros Dj. Infektivni ekcem (Dermatitis infectiosum). U: Dermatovenerologija. Medicinski fakultet Banja Luka. RS 2012.
16. Zrnica B, Ninkovic Baros Dj. Iritativni kontaktni dermatitis (Dermatitis e contactu irritativa). U: Dermatovenerologija. Medicinski fakultet Banja Luka. RS 2012.

a) Навести неопходне биографске податке: школовање, успјех у току школовања, кретање у служби, резултати научно-истраживачког или стручног рада, јавна признања, друштвене активности и познавање страних језика;

б) У прилогу биографије доставити списак објављених научних радова.

---

## 2. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

### Значај истраживања

Предложена тема докторске дисертације „Значај аутологног серум кожног теста у разликовању хроничне аутоимуне и хроничне идиопатске уртикарије“ је од изузетног значаја не само из области дерматовенерологије већ имунологије уопште. Хроничне уртикарије представљају велики проблем не само за пацијенте већ и за љекаре. Овим тестом би се одвојиле аутоимуне од идиопатских хроничних уртикарија и утврдила учесталост аутоимуне природе уртикарије, а омогућује избор терапијског модалитета у лијечењу хроничних уртикарија. Аутоимуна природа уртикарије се поставља на основу најмање два знака: удруженост са аутоимуним обољењима штитне жлијезде и антитијелима према *FcepsilonRI alpha* рецепторима и/или имуноглобулину Е (IgE). Методом аутологног серум кожног теста би било омогућено детекција ових антитијела и диференцијација хроничне идиопатске од хроничне аутоимуне уртикарије, а његово увођење у рутинску клиничку праксу би било од изузетног значаја у праћењу и лијечењу хроничних уртикарија. Сам рад би омогућио компаративну анализу хроничне аутоимуне и идиопатске хроничне уртикарије према току, тежини клиничке слике и најчешћим аутоимуним коморбидитетима, као и успјешност имуномодулаторне терапије у односу на претходне стандардне протоколе лјечења хроничне уртикарије.

### Преглед истраживања

Хронична уртикарија означава хетерогену скупину болести код којих се јавља уртика и/или ангиоедем на кожи свакодневно или готово свакодневно дуже од шест недјеља [1,2]. Етиологија уртикарије укључује имунолошке и неимунолошке механизме [3]. Различити фактори, укључујући физички напор, механичке, топлотне и електромагнетне подражаје могу изазвати појаву уртикарије директном активацијом мастоцит [4]. Потенцијалне окидаче уртикарије треба тражити у упорним инфекцијама (*Helicobacter pylori*, стрептококне и стафилококне инфекције, *Yersinia* и паразити) [5,6]. Псеудоалергијске реакције могу изазвати препарати ацетилсалицилне киселине и адитиви хране. Најчешћи идентификовани узроци

хроничне уртикарије укључују лијекове, храну, инфекције, циркулирајуће имуне комплексе (CIC) код уртикаријалног васкулитиса, аутоантитијела код придруженог аутоимуног обољења, као аутоимуни тиреоидитис [3,7]. У око 70% пацијената са уртикаријом се не може дијагностиковати узрок и оне представљају идиопатску хроничну уртикарију (CIU). Хронична идиопатска уртикарија се чешће јавља код пацијената женског пола (2:1) средње животне доби [8].

У групи хроничних уртикарија је и хронична аутоимуна уртикарија коју треба увијек тражити у склопу идиопатске хроничне уртикарије. Аутоимуна природа уртикарије се поставља на основу најмање два знака: удруженост са аутоимуним обољењима штитне жлијезде и антитјелима према *FcεpsilonRI alpha* рецепторима и/или имуноглобулину Е [9,10,11]. Постоје докази о повезаности хроничне уртикарије, нарочито у болесника с позитивним аутологним серум кожним тестом (*Autologous Serum Skin Test- ASST*) и аутоимуних болести као што су аутоимуни тиреоидитис, целијакија, дијабетес мелитус тип I, реуматоидни артритис, пернициозна анемија, као и повећање учесталости лабораторијских маркера аутоимуности као што су антинуклеарна антитијела, антитиреоидна антитијела те реума фактор у одраслих, али и у дјецe [12,13,14].

Често се код пацијената са хроничном уртикаријом јавља хипотиреоза коју најчешће изазива хронични аутоимуни тиреоидитис, чешће код жена у доби 30-60 година. Болесници са хроничним аутоимуним тиреоидитисом имају високе серумске вриједности антитијела на тиреоглобулин (TG 50-80%) и ткивну пероксидазу (ТРО 90-100%) случајева. Према Rumbirt-у и Schocket-у штитна жлијезда може имати улогу у могућем механизму који узрокује хроничну уртикарију [15]. На аутоимуно етиологију хроничне уртикарије указује нижа концентрација серумског имуноглобулина Е и базопенија (*basopaenia*) у периферној крви вјероватно због базофилије у захваћеној кожи, како наводи Goh и Tan [16].

Хронична идиопатска уртикарија (CIU) је повезана са другим аутоимуним болестима и аутоантитијелима на рецепторе *FcεRI* и/или IgE. Није још увијек познато да ли пацијенти са аутоимуним системским болестима имају сличну учесталост ових аутоантитијела. Друге аутоимуне болести удружене са аутоимуном хроничном уртикаријом су витилиго, инсулин зависан дијабетес, реуматоидни артритис и

пернициозна анемија [17].

Функционална аутоантитијела не могу бити специфична за хроничне идиопатске уртикарије, а њихова улога у неурртикаријалним системским болестима захтијева додатна испитивања. Аутоимуни маркери као што су антинуклеарна антитијела (ANA), анти ТРО и други аутоимуни маркери као реуматоидни фактор наводе на аутоимуноу природу код пацијената са хроничном уртикаријом [18].

Дијагнозу и евалуацију хроничне идиопатске уртикарије поред добро узете анамнезе, клиничке слике, теста аутологним серумом и скоро тежине (активности), допуњујемо лабораторијском дијагностиком: седиментација еритроцита (*erythrocyte sedimentation rate*–ESR), комплетна и диференцијална крвна слика, урин, биохемијске анализе: јетрени ензими-трансаминазе, уреа, креатинин, маркери на хепатитис В и С, антинуклеарна антитијела (ANA), компоненте комплемента С3, С4 [19,20,21].

Аутологни серум кожни тест пружа једноставан, поуздан и јефтин метод у дијагностици аутоимуне природе хроничне уртикарије. Први пут је описан од стране Grattan и срадника 1986. године, уз високу осјетљивост (70%) и специфичност (80%). Изворни ASST тест подразумева интрадермалну ињекцију (i.d) 0,05 ml аутологног серума и 0,05 ml 0,9% раствора NaCl, те прик теста хистамином (10 mg/ml), као позитивном пробом, на растојању од 2,5 до 3 cm на кожу воларне стране подлактице. Тест се читава након 30 минута. Тест је позитиван уколико је еритемоедематозна папула већа од папуле физиолошког раствора за 1,5 mm [22,23].

Најновија адаптација теста укључује кориштење плазме или APST (*Autologous plasma skin test*) са 0.125 mol/L Natrium citrata као антикоагуланса који има већу поузданост код пацијената са CIU. Ови тестови само дјелимично зависе од присутности циркулирајућих антитијела према *FcepsilonRI* или IgE [29,46]. У доступној литератури ASST тест је био позитиван у 25 до 45% болесника с хроничном идиопатском уртикаријом. ASST тест омогућује рану дијагнозу аутоимуне природе хроничне уртикарије и благовремено укључење имуномодулаторне терапије код болесника који су резистентни на конвенционалну терапију уртикарије [24].

Упркос постојању бројних инструмената за мјерење квалитета живота

дерматолошких пацијената са уртикаријом постојала је потреба за провјереним инструментом за процјену и праћење болесника са хроничном уртикаријом. *Urticaria severity score* (USS) је валидан инструмент за мониторинг озбиљности и тежине уртикарије. USS је валиднији и поузданији инструмент за праћење терапијског ефекта код уртикарије од анкете квалитета живота DLQL (Dermatology Life Quality Index) за процјену тежине уртикарије премаза Jariwala-i и сарадницима [25].

### **Радна хипотеза са циљем истраживања**

У овом истраживању постављена је слиједећа радна хипотеза:

Методом аутологног серум кожног теста је могуће диференцирати хроничну идиопатску од хроничне аутоимуне уртикарије. Аутологни серум кожни тест пружа једноставан, поуздан и јефтин метод у дијагностици аутоимуне природе хроничне уртикарије.

Изворни ASST тест подразумијева интрадермалну ињекцију (i.d) 0,05 ml аутологног серума и 0,05 ml 0,9% раствора NaCl, те прик теста хистамином (10 mg/ml), као позитивном пробом, на растојању од 3 cm на кожу воларне стране подлактице.

Узимајући у обзир радну хипотезу постављени су сљедећи циљеви испитивања:

1. Утврдити учесталост хроничне аутоимуне уртикарије помоћу аутологног серум кожног теста.
2. Компаративна анализа хроничне аутоимуне и хроничне идиопатске уртикарије према току, тежини клиничке слике и најчешћим аутоимуним коморбидитетима.
3. Утврдити успјешност лијечења хроничне аутоимуне уртикарије примјеном имуномодулаторне терапије у односу на претходне (стандардне) протоколе лијечења хроничне уртикарије.

### **Испитаници**

Испитивање ће се обављати приликом редовног рада у Клиници за кожне и полне болести Клиничког центра Бањалука. Пацијенти ће се одабирати методом случајног узорка, по редоследу њиховог доласка на преглед. Након њиховог



пристанка, којег ће верификовати потписом, ће се узети анамнеза, урадити клинички преглед и дерматолошки статус. Пацијентима са постављеном дијагнозом хроничне уртикарије у фази клиничке егзацербације ће се узети крв за аутологни серум кожни тест у нашој лабораторији у Клиници за кожне и полне болести. Аутологни серум кожни тест ће се урадити свим пацијентима на почетку испитивања. Пацијенти ће добити налаз у којем ће се тражити све потребне анализе наведене у упитнику који ће се користити у студији. Све предложене лабораторијске анализе ће се урадити на почетку испитивања.

Проспективним испитивањем биће обухваћено 64 болесника са CIU који су лијечени амбулантно или хоспитализовани у Клиници за кожне и полне болести Клиничког центра Бања Лука. Испитаници ће бити подијељени у двије групе:

1. Група болесника са CIU са позитивним ASST тестом и позитивним имунолошким параметрима у смислу присуства придружене аутоимуне болести, односно хроничном аутоимуном уртикаријом.
2. Група болесника са CIU са негативним ASST тестом и негативним имунолошким параметрима у смислу присуства аутоимуне болести која представља уједно и контролну и испитивану групу са CIU.

Критеријуми за укључење у истраживању:

Болесници морају да испуњавају сљедеће критеријуме:

- болесници са уртикаријом која траје дуже од шест недјеља.
- болесници старији од 18 година
- болесници са хроничном уртикаријом код којих није дијагностикована физикална уртикарија, уртикаријални васкулитис и уртикарија на храну или лијекове.

Критеријуми за искључење:

Испитивање неће укључивати труднице, дјецу и пацијенте са акутном уртикаријом.

## МЕТОДЕ РАДА

На почетку испитивања свим пацијентима са CIU ће се урадити аутологни серум кожни тест са сопственим серумом по узимању 2 ml венске крви из кубиталне вене коју ћемо центрифугирати на 2000 обртаја 10 минута. Узорци од 0,05 ml сопственог серума и 0,9% физиолошке отопице (негативна контрола) ће се убризгавати пацијентима на воларну страну подлактице интрадермално (i.d) на растојању од 2,5-3cm, а као позитивну пробу користићемо користићемо прик тест хистамином 10 mg/ml. Тест ће се читавати након 30 минута. ASST се сматра позитивним уколико је еритемиедематозна папула већа од папуле физиолошке отопице за 1,5 mm.

Узорак сопственог серума узима се у вријеме клиничког погоршања болести. Потребно је искључити антихистаминике и кортикостероиде два дана прије тестирања, а доксепин 3 недјеље прије теста. Осјетљивост овог теста је од 65-81%, а специфичност 71-78%, а користан је у дијагнози и праћењу тока хроничне уртикарије [24,26,27,28,29,30]. У диференцијалној крвној слици снижење базофилних леукоцита (*basopaenia*) је заједничка карактеристика хроничних уртикарија, али може бити значајно и у дијагнози хроничне аутоимуне уртикарије [31,32,33].

Урадиће се алерголошко тестирање на стандардне инхалаторне алергене на почетку испитивања прик методом (убода) на воларну страну подлактице у размаку од 2 cm. Пацијентима ће бити искључени антихистаминици и кортикостероиди два дана, а антидепресиви 3 недјеље прије тестирања.

Методологија рада ће подразумијевати: анамнестичке податке пацијената, клинички преглед уз едукацију пацијената за израчунавање дневног скорa (*Urticaria severity score-USS*) који ће нам служити за израчунавање недјељног скорa. USS представља збир скорa броја промјена и скорa интензитета свраба. Промјене на кожи се скорирају од 0 до 3: 0 (<10 уртика промјера мањег од 3 cm); 1 (10 до 50 малих промјена типа уртике или мање од десет великих уртика промјера већег од 3 cm); 2 (више од 50 мањих или 10-50 великих промјена) и 3 (генерализована појава уртика на кожи). Интензитет свраба се скорира од 0-3 (0-без свраба, 1-блажи пруритус, 2-

средње изражен пруритус и 3-интензиван пруритус). Максимална вриједност дневног скорa може износити 6, а недјељног 42 [25,34,35].

Након клиничког прегледа пацијенти ће добити љекарски налаз са потребним анализама које ће се пратити у студији, на почетку испитивања, а укључују: седиментацију еритроцита, комплетну крвну слику (KKS), рутински преглед урина, леукоцитну формулу, испитивање бубрежне функције и јетрене ензиме, стандардним лабораторијским методама, лабораторијски параметри испитивања функције штитне жлијезде (TSH и FT4), антитиреоглобулинска антитијела, као и антитијела на ткивну пероксидазу, *Eclia* методом на апарат *Cobas 600*, компоненте комплемента C3, C4, антинуклеарна антитијела (ANA), антитијела на *Boreliu burgdorferi* на апарату *Biomeriueх* и антитијела на *Helicobacter pylori*, те маркере на хепатитис, микроскопски преглед столице на паразите и столице на кандиду културом на *Sabouraud* агар подлози.

Сви подаци ће бити унесени у упитник који је направљен према подацима који ће се пратити у студији, а садрже податке о трајању болести, трајању појединачних промјена, учесталост појаве промјена и појаву општих симптома и вриједности лабораторијских и имунолошких анализа. Пацијенти ће свој пристанак верификовати потписом.

Пацијентима ће по завршеној дијагностици бити укључена терапија. Свим пацијентима са позитивним ASST тестом ће се укључити циклоспорин А у дози од 3 mg/kg/TT уз неседативни антихистаминик (*loratadine*) у дози од 10 mg/дан или интрамускуларне ињекције аутологне крви у дози од 5 ccm 1x недељно осам недјеља, а осталим пацијентима према тежини клиничке слике и налазима лабораторијских анализа антихистаминик (*loratadine a 10 mg*) 1x1 до 4x1 дневно уз терапију системским кортикостероидима (*methylprednisolon a 40 mg*) 3-7 дана парентерално (i.m), уколико наведена терапија не доведе до ремисије болести и/или антибиотици уз системски антихистаминик.

Свим пацијентима ће се израчунати скор тежине хроничне уртикарије (USS) на почетку испитивања, а пацијенти ће бити обучени за израчунавање дневног скорa. Пацијенти ће се наручивати на недјељне контроле када ће се израчунати недјељни скор активности који представља збир дневних скорова, а и према њему пратити

успјех примијењене терапије наредних шест недјеља.

Пацијенти којима је укључен циклоспорин у терапију у трајању од шест недјеља, ће пратити вриједност крвног притиска током шест недјеља 1 x дневно. Те вриједности ће се евидентирати током контролних прегледа на двије недјеље, као средња вриједност крвног притиска у протеклом периоду. Препоручену терапију ће узимати три мјесеца у дози од 3 mg/kg ТТ.

Пацијенти ће добијати препоручену терапију коју ћемо кориговати према вриједностима недјељног USS скорa, током шест недјеља. Сви подаци ће се уносити у упитник који ће садржавати све наведене податке.

Пацијенти са аутоимуном уртикаријом који не могу добијати циклоспорин због оштећене бубрежне функције или пацијенти са хипертензијом, добијаће i.m. ињекције 5 cm сопствене крви једанпут недјељно током испитиваног периода. Свим осталим пацијентима према тежини клиничке слике коју одређујемо према USS скору ћемо укључити антихистаминике од 1x1 до 4x1, а у фази егзацербације и системске кортикостероиде i.m. зависно од тежине клиничке слике.

Резултати клиничког дијела истраживања ће се добити на основу праћења USS скорa током дијагностике и терапије кожных промјена у току шест недјеља код пацијената са хроничном уртикаријом. Компарираћемо разлике у трајању болести, придруженост других аутоимуних обољења, појаву ангиоедема, разлике у клиничкој слици и тежини болести (USS) и како лијечити такве болеснике.

## **РЕЗУЛТАТИ**

Резултати клиничког дијела истраживања ће се добити на основу праћења USS скорa током дијагностике и терапије кожных промјена у току шест недјеља код пацијената са хроничном уртикаријом. Компарираћемо разлике у трајању болести, придруженост других аутоимуних обољења, појаву ангиоедема, разлике у клиничкој слици и тежини болести (USS) и како лијечити такве болеснике. Треба доказати важност аутологног серум кожног теста у дијагностици хроничне уртикарије због адекватног дијагностичког и терапијског приступа, те потребе за његовим рутинским

увођењем у клиничку праксу код таквих пацијената, јер њиме раздвајамо болеснике са хроничном идиопатском од оних који су вјероватно у групи болесника са аутомуном уртикаријом.

Значај аутологног серум кожног теста према наслову дисертације била би у могућности оцјене учесталости присуства аутоимуне хроничне уртикарије међу обољелима од CIU и његовој позитивној високо предиктивној вриједности код особа са хроничном уртикаријом, јер омогућује на почетку одабир терапијског модалитета и скраћења трајања болести.

## **НАУЧНИ ДОПРИНОС**

Аутологни серум кожни тест је користан у разликовању хроничне идиопатске од хроничне аутоимуне уртикарије, што је од изузетне важности јер пацијенти са аутомуном уртикаријом имају израженије субјективне и опште симптоме и ниже нивое имуноглобулина Е (IgE), резистентнији су на терапију системским кортикостероидима и антихистаминицима и захтјевају имуномодулаторну терапију. У доказивању аутоимуне уртикарије користи се аутологни кожни серумски тест који међутим није специфичан и служи за откривање присуства хистамин-ослобађајућег фактора у серуму болесника. У здравих и болесника који немају хроничну уртикарију овај тест је најчешће негативан. Позитиван резултат се чешће описује у особа са респираторним алергијама, те у оних пацијената који имају мултиплу интолеранцију на лијекове. У осталим хроничним уртикаријама овај тест је најчешће негативан. Негативан резултат ASST има међутим високо негативну предиктивну вриједност у болесника са хроничном уртикаријом. Маркери аутоимуне болести се могу наћи у многим врстама хроничне уртикарије, а ASST тест је једини лабораторијски параметар клинички доказане аутоимуне болести. ASST тест омогућује рану дијагнозу аутоимуне природе хроничне уртикарије и благовремено укључење имуномодулаторне терапије код болесника који су резистентни на конвенционалну терапију уртикарије. Уз велики значај у струци, увођење ове дијагностичке методе доприноси и развоју научног истраживања из области дерматовенерологије, те је потребно радити на увођењу ASST теста као обавезне методе у свакодневном протоколу дијагностике и лијечења хроничне идиопатске уртикарије.

#### ЦИТИРАНА ЛИТЕРАТУРА У ПОГЛАВЉУ ПРЕГЛЕДА ИСТРАЖИВАЊА

1. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 664–8..
2. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (6):777-87.
3. Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27 (2): 90-5.
4. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004;64:2515–21.
5. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Indian J Med Sci.* 2008;62 (4): 157-62.
6. Yadav S, Upadhyay A, Bajaj AK. Chronic urticaria: an overview. *Indian J Dermatol* 2006;51:171–6.
7. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol.* 2004; 31 (5): 376-82.
8. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:1-10.
9. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev.* 2003; 2 (2): 69-72.
10. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29 (5): 433-8. doi: 10.2500/aap.2008.29.3148
11. Sadowska-Przytocka A, Czarnecka-Operacz M, Łącka K, Jenerowicz D. Autoimmune urticaria. *Centr Eur J Immunol* 2013; 38 (2): 265-5. DOI: 10.5114/ceji.2013.35199
12. Inamadar AC, Palit A. Management of autoimmune urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:89-2.
13. Asero R, Orsatti A, Tedeschi A, et al. Autoimmune chronic urticaria associated with

- type 1 diabetes and Graves' disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1088-9.
14. Piconi S, Trabattoni D, Iemoli E, Fusi ML, Villa ML, Milazzo F, Clerici M. Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128:59–7.
  15. Rumblyrt JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 215-23.
  16. Goh CL, Tan KT. Chronic autoimmune urticaria. Where we stand. *Indian J Dermatol*. 2009 J; 54(3): 269–5. doi: 10.4103/0019-5154.55640.
  17. Wardhana, Datau EA. Chronic autoimmune urticaria. *Acta Med Indones*. 2012; 44 (2): 165- 9.
  18. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *British Journal of Dermatology*; 2006;154: 813–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07183.x
  19. Irinyi B, Szeles G, Gyimesi E, Tumpek J, Herédi E, Dimitrios G, Adány R, Hunyadi J, Szegedi A. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144 (3): 217-25.
  20. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, et al. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 409-16.
  21. Caproni M, Volpi W, Giomi B, Cardinali C, Antiga E, Melani L, Dagata A, Fabbri P. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol*. 2004; 84 (4): 288-90.
  22. Grattan C, Powell S, Humphreys F, et al. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144: 708-14.
  23. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42:613-15.
  24. Krupashankar DS, Shashikala K, Madala R. Clinical and investigative assessment of patients with positive versus negative autologous serum skin test: a study of 80 South Indian patients. *Indian J Dermatol*. 2012; 57 (6): 434-8. doi: 10.4103/0019-5154.103061.
  25. Jariwala SP, Moday H, de Asis ML, Fodeman J, Hudes G, de Vos G, Rosenstreich D.

- The Urticaria Severity Score: a sensitive questionnaire/index for monitoring response to therapy in patients with chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (6): 475-82. doi 10.1016/S1081-1206(10)60120-2.
26. Vohra S, Sharma NL, Mahajan VK, Shanker V. Clinicoepidemiologic features of chronic urticaria in patients having positive versus negative autologous serum skin test: A study of 100 Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 156-9.
  27. Konstantinou GN, Asero A, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA<sup>2</sup> LEN task force consensus report: The autologous serum skin test in urticaria. *Allergy.* 2009; 64: 1256–68.
  28. Kocatürk E, Kavala M, Kural E, Sarigul S, Zindancı I. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and anti-thyroid antibodies. *Eur J Dermatol.* 2011; 21 (3): 339-43. doi: 10.1684/ejd.2011.1294.
  29. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 ;21 (1): 35-9.
  30. Al-Hamamy HR, Hameed AF, Abdulhadi AS. Autologous Serum Skin Test as a Diagnostic Aid in Chronic Idiopathic Urticaria. doi: 10.1155/2013/291524.
  31. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107 (6):1 056-62.
  32. Gyimesi E, Sipka S, Dankó K, Kiss E, Hídvégi B, Gál M, Hunyadi J, Irinyi B, Szegedi A. Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes-a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol.* 2004; 151 (2): 388-96.
  33. Vasagar K, Vonakis BM, Gober L, Viksman A, Gibbons SP, Jr, Saini SS. Evidence of In Vivo Basophil Activation in Chronic Idiopathic Urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 770-6.
  34. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.*2008; 63 (6): 777-80. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01726.x.



35. Mathias SD, Dreskin SC, Kaplan A, Saini SS, Spector S, Rosén KE. Development of a daily diary for patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (2):142-8. doi: 10.1016/j.anai.2010.06.011.

- а) Значај истраживања;
- б) Преглед истраживања;
- в) Радна хипотеза са циљем истраживања;
- г) Материјал и метод рада;
- д) Научни допринос истраживања.

### 3. ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ

На основу увида у рад кандидата, приложену документацију, биографију, и библиографију, закључује се да кандидат мр сц. мед. др Ђука Нинковић Барош испуњава све прописане услове за одобрење теме за израду докторске дисертације у складу са важећим прописима закона о Универзитету и Статута Универзитета у Бањој Луци.

Предложена тема је стручно актуелна, истраживана, занимљива и са научне тачке гледишта и са аспекта могућности клиничке примјене у свакодневном раду. Наведена метода испитивања, тј. тестирања, представља адекватну примјењиву и једноставно ефикасну технику интрадермалног тестирања којом је могуће добити поуздан и валидан податак који омогућује доказивање аутоимуне природе хроничне уртикарије. Представља скрининг тест који одређује даљи приступ пацијенту у смислу даљих испитивања и лијечења.

Кандидат мр сц. мед. др Ђука Нинковић Барош, специјалиста дерматовенерологије је након опсежног и детаљног прегледа литературе, показала способност да јасно дефинише проблеме и циљеве научног истраживања и да такође влада дизајном истраживања и избором методологије научно-истраживачког рада. Комисија сматра да постоје одговарајући стручни услови да кандидат може успјешно реализовати све постављене захтјеве везане за израду докторске тезе и

добити поуздане и значајне резултате.

На основу свега изложеног, Комисија за оцјену подобности кандидата и теме докторске тезе, оцјењује да је предложена тема стручно актуелна, а да кандидат испуњава све услове за пријаву докторске тезе под насловом „ Значај аутологног серум кожног теста у разликовању хроничне аутоимуне и хроничне идиопатске уртикарије “ за израду докторске тезе кандидата мр сц. мед. др Ђуке Нинковић Барош.

- а) Кратка оцјена о научним и стручним квалификацијама кандидата тј. о његовим способностима да приступи изради дисертације;
- б) Научна или практична оправданост предложених истраживања и резултати који се могу очекивати;
- в) Мишљење о предложеној методи истраживања;
- г) Уколико комисија сматра да кандидат не посједује одговарајуће научне и стручне квалификације, да неке претпоставке кандидата у вези пријављене дисертације нису тачне или је предложен метод рада неадекватан, исти треба детаљно образложити.
- д) Приједлог са образложеном оцјеном о подобности теме и кандидата (Обавезно написати оцјену да ли су тема и кандидат подобни или не)

#### ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Богдан Зрнић

2. Проф. др Слободан Стојановић

3. Доц. др Весна Гајанин

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извјештај образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извјештај.