

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Zna aj serološkog skrininga u otkrivanju asimptomatskih i atipnih oblika celija ne bolesti kod dece“**

kandidata mr sci med. dr Zorana Lekovi a zaposlenog u Univerzitetskoj de joj klinici u Beogradu kao lekar specijalista pedijatrije i subspecijalista gastroenterohepatolog. Mentor je prof. dr Nedeljko Radlovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Sr an uranovi , vanredni profesor, Klinika za gastroenterohepatologiju KC Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Zorica Stojši , redovni profesor, Institut za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Biljana Vuleti , vanredni profesor, Pedijatrijska klinika KC Kragujevac, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

## **IZVEŠTAJ**

### **A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija mr sci med. dr Zorana Lekovi a napisana je na 121. strani i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati istraživanja, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 53 grafikona, 16

tabela i 5 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korištenih u tekstu.

U **uvodu** je data definicija celija ne bolesti, tj. autoimunskog oboljenja koje nastaje kao posledice poligenne predispozicije i izloženosti glutenu. Navedeni su dosadašnji rezultati epidemioloških, seroloških i kliničkih istraživanja o uestalosti ovog poremećaja.

Prikazana su aktuelna saznanja o etiopatogenezi celija ne bolesti kao jedinog autoimunskog oboljenja u humanoj populaciji čiji je „triger“ poznat. Poseban osvrt je dat na ulogu genetske predispozicije, te je u skladu s tim ukazano na visoku uestalost ovog poremećaja među bliskim srođnicima obolelog, naročito onih prvog reda. Opisana je i visoka udruženost celija ne bolesti sa ostalim autoimunim oboljenjima (dijabetes melitus tip I, autoimuni tireoiditis, juvenilni idiopatski artritis i druga), kao i njena visoka uestalost kod osoba sa deficitom IgA i Down, Turner i Williams sindromom. Prikazani su i pretpostavljeni mehanizmi nastanka poremećaja kroz pregled savremenih epidemioloških, kliničkih i seroloških istraživanja. Posebna pažnja je posvećena opisu autoimunskog mehanizma nastanka bolesti. Istaknuto je da osnovu dijagnoze celija ne bolesti čini enterobiopsija sa patohistološkim pregledom sluzokože tankog creva. Takođe, istaknuta je visoka senzitivnost i specifičnost IgA antitela na tkivnu transglutaminazu, kao i to da nivo ovih autoantitela korelira sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva. Detaljno je dat opis najnovijih preporuka Evropskog udruženja za dečju gastroenterologiju, hepatologiju i nutriciju (ESPGHAN) iz 2010. godine koje ukazuju da ova procedura nije neophodna kod bolesnika sa simptomima i/ili znacima koji odgovaraju celija ne bolesti, a imaju preko 10 puta veći nivo IgA antitela na tkivnu transglutaminazu u odnosu na gornju referentnu vrednost, pozitivna IgA antiendomizijalna antitela i karakterističan HLA (DQ2 i/ili DQ8). Takođe, ukazano je da serološki testovi i da pored visoke senzitivnosti i specifičnosti nemaju apsolutnu dijagnostičku vrednost, ali da je njihova primena od izuzetnog značaja u otkrivanju asimptomatskih i atipičnih oblika celija ne bolesti, kao i u praćenju doslednosti dijeta bez glutena kod pacijenata sa dijagnostikovanom bolešću.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Ciljevi doktorske teze bili su da se ispita uestalost celija ne bolesti: (a) u srođnika prvog stepena (brat i sestra) obolelih i (b) u obolelih od diabetesa mellitusa tip I.

Takođe, cilj je bio i da se ispita senzitivnost antitela na tkivnu transglutaminazu IgA klase, kako u prve dve grupe ispitanika, tako i u grupama sa povišenim rizikom za celijanu bolest, tj. kod deca sa zaostajanjem u longitudinalnom rastu, kao i one sa refraktarnom

sideropenijskom anemijom i hipoplazijom gle i. Ujedno, posmatrana je i korelacija nivoa antitela na tkivnu transglutaminazu sa stepenom ošte enja sluzokože tankog creva.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje obavljeno na Univerzitetskoj de joj klinici u Beogradu. Sve procedure su bile odobrene od strane roditelja ili staratelja deteta, kao i Eti kog komiteta Univerzitetske de je klinike. Detaljno su opisane metode i aparati kojim su izvršena ispitivanja tokom studije, tj. endoskop kojim je ra ena enterobiopsija, priprema bioptata sluzokože tankog creva, odre ivanje serumskog nivoa antitela na tkivnu transglutaminazu, zatim kompletna krvna slika, feremija, proteinogram, lipidogram, kalcijemija, fosfatemija i serumska vrednost alkalne fosfataze, dok je u dece sa zaostajanjem u longitudinalnom rastu procenjivana i Rtg kostna starost. Pojedina no i precizno su navedene procedure i tehnike odre ivanja ovih parametara. Opisana je priprema uzoraka sluzokože tankog creva za patohistološki pregled.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaklju ci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 234 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Rezultati ove studije su pokazali da je u estalost celija ne bolesti kod bra e i sestara obolelih bila 15,66%, a kod dece sa dijabetesom melitusom tip I 11,47 %.

Ovim istraživanjem pokazalo se da su u obe rizi ne grupe dece sa novootkrivenom boleš u preovla ivala deca sa asimptomatskom formom celija ne bolesti, pri emu nešto re e u grupi srodnika prvog reda u odnosu na grupu sa dijabetesom melitusom tip I.

Ujedno, istraživanjem je konstantovano da u obe rizi ne grupe sa novootkrivenom boleš u preovla uju devoj ice, pri emu manje u srodnika prvog reda u odnosu na grupu sa dijabetesom melitusom tip I.

Tako e, verifikovana je senzitivnost serološkog testiranja na tkivnu transglutaminazu od 95,7%, što je bilo od izuzetne pomo i u prepoznavanju i dijagnostikovanju atipnih i asimptomatskih pacijenata uklju enih u ovo ispitivanja.

Rezultati ovog ispitivanja su ukazali da kod dece sa IgA deficijencijom treba odrediti antitela na tkivnu transglutaminazu IgG klase.

Ovim ispitivanjem je verifikovana značajna korelacija nivoa titra IgA antitela na tkivnu transglutaminazu sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva, posebno u grupi bolesnika sa destruktivnom enteropatijom.

Istraživanjem je pokazano da su sideropenija i anemija bile najčešći i propratni poremećaji udruženi sa celijalnom bolešću.

Dakle, serološki skrining, tj. određivanje antitela na tkivnu transglutaminazu IgA klase ima bitnu ulogu u otkrivanju asimptomatskih i atipičnih oblika celijalne bolesti, posebno kod osoba koje pripadaju riziknim grupama.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

U ovoj doktorskoj disertaciji dobijeni rezultati ukazuju da je učestalost celijalne bolesti u srodnika prvog reda 15,66%. Navedeni rezultati slažu se i sa rezultatima istraživanja Shipmana (1974) koji je našao učestalost od 10,9%. Slični rezultati su dobijeni i u studiji Book-a i saradnika (2003) koji su konstantovali u 17% srodnika prisustvo ovog poremećaja, dok je Mishra sa saradnicima (2016) verifikovao učestalost celijalne bolesti u srodnika prvog reda od 17%.

Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da je udruženost celijalne bolesti sa dijabetesom melitusom tip I prisutna u 11,49% ispitanika. Navedeni rezultati koreliraju sa istraživanjem Tsouka i saradnika (2015) koji su u svojoj studiji objavili da je prevalencija celijalne bolesti u obolelih od dijabetesa 12,2%. Takođe, istraživanja Joshi i saradnika (2015) ukazuju da je učestalost celijalne bolesti u obolelih od dijabetesa melitusa tip I 15,49%.

U okviru ove doktorske disertacije rezultati pokazuju da je u obe rizikne grupe ispitanika preovlađivala asimptomatska forma celijalne bolesti, kao i da su u većem broju obolele devojčice. Rezultati istraživanja Fasana i saradnika (2001), kao i rezultati Muray-a i saradnika (2005), su u saglasnosti sa ovim dobijenim rezultatima.

Ovim istraživanjem utvrđeno je da je određivanje serumskog nivoa IgA antitela na tkivnu transglutaminazu visoko senzitivna metoda u prepoznavanju celijalne bolesti kod dece. Stepenn senzitivnosti testa kod IgA kompetentne dece je iznosio 95,7%. Još je Dietrich sa saradnicima (1998) u rezultatima svojih istraživanja ukazao da je senzitivnost ovog testa bila

98,1%. Od strane Agencije za zdravlje Amerike, na osnovu rezultata 12 studija objavljenih tokom 2010. godine, konstatovana je senzitivnost serološkog testa određivanja IgA antitela na tkivnu transglutaminazu od 93%. Ista Agencija je 2012. godine objavila i rezultate dodatnih pet studija koje su pokazale da je sezivnost ovog testa bila 96,4%.

Rezultatima ove doktorske disertacije konstatovano je da je na ena zna ajna korelacija nivoa titra antitela na tkivnu transglutaminazu sa stepenom ošte enja sluzokože tankog creva, posebno u grupi bolesnika sa destruktivnom enteropatijom. Dobijeni rezultati koreliraju sa rezultatima dobijenim u sklopu istraživanja koja su sprovedi Vivas sa sardnicima (2009). Ovo je potvr eno i ispitivanjima Dahlbom-a i saradnika, kao i Mubarak-a i saradnika (2013).

Ovim istraživanjem konstatovano je da je u osoba sa IgA deficijencijom određivanje IgG antitela na tkivnu transglutaminazu bilo pozitivno. Sli ne rezultate su dobili Corrao sa (1994) i Grodzinsky sa saradnicima (1994). Ove rezultate potvr uje i Rashid (2016).

Aktuleno istraživanje je pokazalo da su naj eš i propratni poreme aji kod ispitanika bili sideropenija i anemija. Sli ne rezultate dobio je i Chiu sa saradnicima (2016) u svom istraživanju.

#### **D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije**

1. Nedeljko Radlovi , **Zoran Lekovi** , Vladimir Radlovi , Dušica Simi , Biljana Vuleti , Siniša Du i , Zorica Stojši . Celiac crisis in children in Serbia, Italian Journal of Pediatrics 42:25, DOI: 10.1186/s13052-016-0233-z.

#### **E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Zna aj serološkog skrininga u otkrivanju asimptomatskih i atipi nih oblika celijalne bolesti kod dece**” mr sci med. dr Zorana Lekovi a predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju zna aja serološkog skrininga u otkrivanju

asimptomatskih i atipi nih oblika celija ne bolesti kod dece, posebno srodnika prvog reda i obolelih od dijabetesa melitusa tip 1.

Ovim istraživanjem prikazana je i uestalost celija ne bolesti kod srodnika prvog reda i obolelih od dijabetesa melitusa tip I u ispitivanoj populaciji. Istraživanje je ukazalo i na visoku senzitivnost serološkog testa određivanja nivoa IgA antitela na tkivnu transglutaminazu i kod drugih „rizi nih,, grupa. Navedeni rezultati ove doktorske teze potkrepljuju tvrdnju da određivanje nivoa IgA antitela na tkivnu transglutaminazu u mnogome olakšava izbor pacijenata za enterobiopsiju u cilju potvrde asimptomatske i atipne forme celija ne bolesti. Dokazan je visok stepen senzitivnosti ovog serološkog testa u dece sa asimptomatskom i atipnom formom celija ne bolesti.

Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u razumevanju potrebe za sprovođenjem rutinskog skrininga na celijanu bolest kod dece u rizinih grupa i da ukažu na moguću strategiju u ranom otkrivanju i tretmanu celijane bolesti.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju mr sci med. dr Zorana Lekovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10.05. 2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Srđan Čuranović

---

Prof. dr Zorica Stojšić

---

Prof. dr Biljana Vučetić

---

Mentor:

Prof. dr Nedeljko Radlović

---