

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U
BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj 04.07.2017.godine, broj 5940/11, imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje epidemioloških, klini kih i patohistoloških specifi nosti infekcije izazvane bakterijom *Helicobacter pylori* kod osoba inficiranim virusom humane imunodeficijencije“

kandidata dr Aleksandre Radovanovi Spurni , zaposlene u Klinici za infektivne i tropske bolesti Klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Branko Brmboli .

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr or e Jevtovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Anita Grgurevi , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. dr Nataša Zdravkovi , docent FMN Kragujevac

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Aleksandre Radovanovi Spurni napisana je na ukupno 127 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 58 tabela, etiri figure i dve slike.

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

U **uvodu** su detaljno opisane morfološke karakteristike bakterije *Helicobacter pylori*, patogeneza, te epidemiološke, kliničke i patohistološke odlike infekcije sa *Helicobacter pylori* u opštoj, HIV-om ne inficiranoj populaciji. Tabelarno je prikazana na adekvatan način opisane su i definisane odlike HIV i sindroma stečene imunodeficijencije (SIDA), kao i značaj i uloga visoko aktivne antiretrovirusne terapije (HAART) kod ovih bolesnika.

Takođe, prikazan je detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za *Helicobacter pylori* infekciju kod osoba inficiranim virusom humane imunodeficijencije.

Ciljevi rada i radna hipoteza su precizno definisani. Sastoje se od procene učestalosti *Helicobacter pylori* koinfekcije u populaciji HIV-om inficiranih u odnosu na kontrolnu grupu sa *Helicobacter pylori* monoinfekcijom, zatim procene povezanosti imunskog statusa (procenjenog na osnovu vrednosti CD4+T limfocita) i HIV viremije sa dispeptičnim simptomima, endoskopskim i patohistološkim nalazima sluznice želuca i duodenuma, kao i ispitivanja faktora rizika za *Helicobacter pylori* kod HIV inficiranih u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe kao cilj rada navedena je i procena uticaja antiretrovirusne terapije na učestalost *Helicobacter pylori* koinfekcije i patohistološki nalaz sluznice želuca.

U poglavlju **Materijali i metodi** je navedeno da se radi o studiji slučajeva i kontrola koja je sprovedena u Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbija u Beogradu od 01. januara 1993. do 31. decembra 2015. godine. Grupu slučajeva su činili HIV-om inficirani (PLHIV) a grupu kontrola pacijenti koji nemaju HIV infekciju. Detaljno je opisana ciljna grupa ispitanika kao i kriterijumi za uključivanje i isključivanje pacijenata iz istraživanja. Jasno su navedeni ciljevi sva tri dela istraživanja. Instrumenti merenja koji su obuhvatali epidemiološki upitnik, endoskopski i patohistološki nalazi sluznice želuca i duodenuma, način prikupljanja podataka, određivanje HIV i *Helicobacter pylori* statusa, te ezofagogastroduodenoskopiju i patološki nalaz iscrpno su definisani. Epidemiološki upitnik je korišten u trećem delu istraživanja kod pacijenata koji su endoskopirani od 01.jula 2012. do 31.decembra 2015.godine sadržao je pitanja iz lične i porodične anamneze, polnom opredeljenju, mestu i uslovima stanovanja, o dispeptičnim tegobama, telesnoj težini, navikama u konzumiranju alkoholnih pića, kafe, zloupotrebi psihoaktivnih supstanci, navikama u ishrani, količini kuhinjske soli i vrsti

masno e u ishrani, potrošnji lekova, uklju uju i gastroprotektivne lekove, nesteroidne antiinflamatorne lekove, vitaminske preparate i antibiotike godinu dana pre uklju ivanja u istraživanje.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživa a 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 199 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U estalost infekcije sa *Helicobacter pylori*(*H. pylori*) u periodu od 01. januara 1993. do 31. decembra 2014.godine bila je zna ajno ve a od ispitanika koji nemaju HIV infekciju u odnosu na one inficirane HIV-om (PLHIV) (50,2% vs 28,1%). U istom vremenskom periodu beleži se pozitivan trend porasta u estalosti *H. pylori* infekcije kod PLHIV nasuprot opadaju em trendu u estalosti ove infekcije kod pacijenata koji nisu inficirani sa virusom HIV-a. Porast u estalosti *H. pylori* infekcije kod PLHIV u pozitivnoj je korelaciji sa vrstom antiretrovirusne terapije (ART) koja je primenjivana kod ovih bolesnika. Danas u eri moderne HAART prevalenca *H. pylori* infekcije je sli na kod PLHIV i HIV negativnih ispitanika. PLHIV koji imaju *H. pylori* koinfekciju imali su ranije, kada je prevalenca *H. pylori* bila zna ajno niža kod PLHIV u odnosu na HIV negativne, zna ajno ve i broj CD4+ T-limfocita, ve inom ve i od 200 elija/ μ l, i eš e su uzimali antiretrovirusnu terapiju u odnosu na one bez ove koinfekcije. Danas, kada je u estalost *H. pylori* infekcije sli na kod PLHIV i HIV negativnih nema razlike u vrednostima CD4+T-limfocita i HIV viremije izme u onih sa i bez ove koinfekcije. Vrednosti HIV viremije su zna ajno niže kod onih sa *H. pylori* koinfekcijom. Dužina HIV infekcije kod koinficiranih s *H. pylori* je zna ajno duža (od momenta otkrivanja HIV-a do trenutka kada je ra ena EGDS) u eri moderne HAART u odnosu na eru rane i pre-HAART eru. PLHIV sa *H.*

pylori koinfekcijom naj eš e imaju hroni ni neaftrofi ni gastritis, kao i HIV negativni ispitanici sa ovom infekcijom. Endoskopski patološki i histološki nalaz sluznice želuca je eš i kod *H. pylori* pozitivnih nezavisno od HIV infekcije, dok nema razlike u endoskopskom i histološkom nalazu dvanaestopala nog creva u odnosu na one sa i bez *H. pylori* koinfekcije. Vrsta ART-a koja je primenjivana uti e na patohistološki nalaz sluznice želuca kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom, dovode i do promene topografske lokalizacije gastritisa, ve eg stepena kolonizacije i ve eg stepena aktivnosti. U pre HAART eri dominantan je bio antrum gastritis, u eri ranog HAART-a antrum i pangastritis dok je eri modernog HAART-a dominantan pangastritis. U eri sadašnje HAART, nema razlike u topografskoj lokalizaciji gastritisa i u histološkom nalazu sluznice želuca i dvanaestopala nog creva kod HIV pozitivnih i HIV negativnih *H. pylori* inficiranih ispitanika. Vrednosti CD4+ T-limfocita i HIV viremije ne uti u na patohistološki nalaz sluznice želuca kod PLHIV sa *H. pylori* koinfekcijom. Povra anje je dominantna dispepti na tegoba kod *H. pylori* inficiranih bez obzira na HIV infekciju. Kod PLHIV tegobe koje naj eš e nisu udružene *H. pylori* infekcijom jesu podrigivanje i vetrovi, a kod HIV negativnih nelagodnost (bol) u epigastijumu, mu nina, ose aj gorušice i podrigivanje. *H. pylori* infekcija je kod HIV negativnih povezana sa ve im brojem lanova doma instva, prethodno prisutnoj *H. pylori* infekciji kod lana porodice ili prijatelja, drugim bolestima digestivnog trakta, kardiovaskularnim bolestima, re im kontaktom sa životinjama, stresnim doga ajima, eš om konzumacijom vo nih sokova, gaziranih pi a, mineralne vode, nepravilnim rasporedom i koli inom dnevnih obroka, re om konzumacijom barene hrane, eš om konzumacijom pržene, pe ene, dimljene i hrane sa roštilja, eš om konzumacijom biljnog ulja i svinjske masti u ishrani. Prediktori *H. pylori* infekcije kod HIV negativnih jesu ve i broj lanova porodice, pozitivna porodi na anamneza za *H. pylori*, stres, ve e koriš enje pe ene hrane u ishrani, eš e koriš enje hrane sa roštilja, upotreba obe vrste masno e i patološki endoskopski (makroskopski) nalaz. Suprotno, kod PLHIV osim uticaja HAART-a, vrednosti CD4+T-limfocita i HIV viremije, te eš ih ranijih oportunisti kih infekcija nisu na eni drugi faktori rizika koji su povezani sa *H. pylori* koinfekcijom.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove studije, kao i mnogih prethodnih koje su rađene od 1993.godine do danas (Nevin i sar. 2014; Romanelli i sar. 2007; Vaira i sar. 1995; Cacciarelli i sar. 1996; Nkuize i sar. 2010; Chiu i sar. 2004; Kora i sar. 2009; Marano i sar. 1993; Fialho i sar. 2011; Olmos i sar. 2004, Panos i sar. 2007;....), pokazali su da infekcija sa bakterijom *Helicobacter pylori* nije oportunistička infekcija i da nije prisutna kod obolelih od SID-e koji imaju teži stepen imunodeficijencije. U ovoj studiji su potvrđeni rezultati drugih autora (Nevin i sar. 2014; Romanelli i sar. 2007; Vaira i sar. 1995; Cacciarelli i sar. 1996; Nkuize i sar. 2010; Chiu i sar. 2004; Kora i sar. 2009; Marano i sar. 1993; Fialho i sar. 2011; Olmos i sar. 2004, Panos i sar. 2007;....) da je za *H.pylori* infekciju kod HIV-om inficiranih neophodan veći broj CD4+ T-limfocita, mahom preko 200/ μ l. Pokazano je da kada se jednom dostigne nivo CD4+ T limfocita/ μ l njihova vrednost nema uticaj na morfološki i histološki nalaz gastritisa. Tako je pokazano da antiretrovirusna terapija ima ključan uticaj za nastanak infekcije sa *H. pylori* i da sa evolucijom ove terapije dolazi i do povećanja prevalence *H. pylori* infekcije u HIV-om inficiranoj populaciji (Nkuize i sar. 2010). Pregledom literature, ovo je prvo istraživanje u kome su poređeni morfološki histološki nalazi gastritisa kod pacijenata inficiranih HIV-om koji imaju *H. pylori* infekciju u tri različita perioda zavisna od vrste antiretrovirusne terapije kojom su lečeni, ali i upoređivana vrednosti CD4+ T limfocita/ μ l i HIV viremije sa morfološkim i histološkim nalazima gastritisa.

Jedina studija koja je do sada istraživala epidemiološke faktore rizika kod pacijenata sa *H. pylori*/HIV koinfekcijom (Nkuize i sar. 2012) pokazala je da koinficirani imaju veći i stepen indeksa telesne težine, manje komorbiditeta ali ista nije upoređivala dobijene podatke sa pacijentima sa *H. pylori* monoinfekcijom. U ovom istraživanju su pomenuti u epidemiološkom upitniku, prikazani su i upoređeni su faktori rizika za *H. pylori* infekciju kod pacijenata sa *H.pylori* koinfekcijom i monoinfekcijom. Evaluirane su i dispeptične tegobe koje ukazuju na ovu infekciju u obe populacije a obuhvaćena je i ishrana koja je prethodila tegobama. Pokazano je i da kod HIV-om inficiranih kao i u HIV negativnoj populaciji ne postoji kumulativan efekat nesteroidnih antiinflamatornih lekova i *H. pylori* infekcije, kao i da drugi lekovi ne utiču na ovu koinfekciju.

Na kraju, pregledom do sada dostupne literature u svetu, o *H. pylori*/HIV koinfekcije može se zaključiti da je ova studija evaluirala uestalost *H. pylori* infekcije u najdužem

vremenskom periodu, jedina je uporedila patohistološke nalaze sluznice želuca zavisno od vrste antiretrovirusne terapije, prikazala sveobuhvatno faktore rizika za *H. pylori* infekciju kod HIV-om inficiranih i uporedila ih sa faktorima koji postoje u HIV negativnoj populaciji, a svi dobijeni rezultati u skladu su sa rezultatima iz literature.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Aleksandra Radovanovi Spurni , Branko Brmboli , Zorica Stojši , Tatijana Pekmezovi , Zoran Bukumiri , Miloš Kora , Dubravka Salemovi , Ivana Peši -Pavlovi , Goran Stevanovi , Ivana Miloševi , or e Jevtovi . **The increasing prevalence of HIV/*Helicobacter pylori* co-infection over time, along with the evolution of antiretroviral therapy (ART).***PeerJ*(2017) 5:e3392<https://doi.org/10.7717/peerj.3392>

E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje epidemioloških, kliničkih i patohistoloških specifičnosti infekcije izazvane bakterijom *Helicobacter pylori* kod osoba inficiranim virusom humane imunodeficijencije“ dr Aleksandre Radovanovi Spurni , kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju *H. pylori*/HIV koinfekcije, ali i faktora rizika za *H. pylori* u HIV-om inficiranoj i HIV negativnoj populaciji. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je *H. pylori* neophodan funkcionalni imuni sistem da indukuje inflamaciju gastrine mukoze i njime je pokazana korelacija između vrednosti HIV RNK, vrednosti CD4+ limfocita i pojave infekcije sa *H. pylori*, uloga vrste antiretrovirusne terapije ali su i pokazani faktori rizika za ovu infekciju. Sve ovo ima posebnu zna ajnost s obzirom da je od velike dijagnostičke i prognosti ke važnosti u o iti povezanost između *H. pylori* infekcije i stepena imunodeficijencije kod obolelih od side. Tako e, u istraživanju je procenjena u estalost *H. pylori* infekcije kod osoba inficiranih HIV-om kao i epidemiološke karakteristike, klinička slika i patohistološke odlike ove infekcije. Dobijeni rezultati su od koristi za efikasniju prevenciju i le enje *H. pylori* infekcije kod osoba inficiranim HIV-om.

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, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Aleksandre Radovanović Spurnić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 30.08.2017.godine

Članovi komisije

Mentor

Prof. dr Goran Jevtović

Prof. dr Branko Brmbolić

Doc. dr Anita Grgurević

Doc. dr Nataša Zdravković