

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15. marta 2018. godine, odlukom broj 5940/15-NN imenovana je Komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

**“PROCENA VALIDNOSTI MERENJA GASTROEZOFAGEALNOG REFLUKSA
KOD DECE RAZLIČITIM DIJAGNOSTIČKIM METODAMA”**

kandidata dr **Nine Ristić**, pedijatra u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Mentori ove teze su Doc. dr Tamara Milovanović i Prof. dr Darija Kisić Tepavčević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Prof. dr Tatjana Pekmezović**, redovni profesor na katedri epidemiologije, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. **Prof. dr Dragan Popović**, vanredni profesor na katedri interne medicine, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. **Prof. dr Zlatko Đurić**, vanredni profesor na katedri pedijatrije, Dečja interna klinika, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet, Niš

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Nine Ristić je napisana na 148 strana i podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 9 slika, 28 tabela, 13 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na

srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

Uvod disertacije je podeljen na nekoliko delova. Najpre su definisani gastroezofagealni refluks (GER), fiziološki GER, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) i refluksni ezofagitis. Nakon kratkog razmatranja epidemioloških odlika i genetske predispozicije, detaljno su opisani patofiziološki mehanizmi nastanka GERB-a. U narednom delu, posebna je pažnja posvećena kliničkoj slici GERB-a, gastrointestinalnim (GI) i ekstraesofagealnim (EE) simptomima. Posebno su razmatrani ne-erozivna refluksna bolest (NERB) i hipersenzitivni jednjak sa jedne strane i refluksni ezofagitis sa druge strane. Takođe, opisane su u komplikacije GERB-a, sa posebnim akcentom na deci sa povećanim rizikom za GERB. Najviše pažnje u uvodu je posvećeno metodama za dijagnostikovanje GERB-a. Detaljno su opisani dijagnoza na osnovu simptoma, kao i najčešće korišćene dijagnostičke metode kod dece: izolovani pH monitoring, kombinovani pH-MII (multikanalna intraluminalna imedansa) monitoring, ezofagogastroduodenoskopija i empirijski test sa inhibitorima protonske pumpe (IPP). Kratko su opisane i druge komplementarne metode (pasaža jednjaka i gastroduodenuma, manometrija jednjaka i dr.). U uvodnom delu detaljno su opisani aktuelni dijagnostički algoritmi u zavisnosti od uzrasta i vrste simptoma. Na kraju uvodnog dela opisane su nefarmakološke, farmakološke i hirurške mere lečenja GERB-a, indikacije za njihovu primenu, kao i prednosti i mane svake od njih. Iz dostupne literature jasno je da dijagnoza GERB-a, zasnovana na simptomima, nije specifična zbog visoke prevalencije poremećaja koji mogu da oponašaju GERB. U važećim preporukama pH-MII monitoring je prepoznat kao superiornija dijagnostička metoda od konvencionalnog pH monitoringa i preporučena je njegova upotreba umesto pH monitoringa kod dece (Vandenplas et al., 2009). Više studija je pokazalo da je kombinovani pH-MII monitoring najtačniji dijagnostički metod za otkrivanje GERB-a kod dece, koji pokazuje tendenciju da postane zlatni standard. Ipak, veoma malo je studija koje su poredile rezultate pH-MII monitoring sa drugim dijagnostičkim metodama.

Ciljevi studije su jasno definisani:

1. Procenjivanje validnosti pH-MII monitoringa u dijagnostici gastroezofagealnog refluksa kod dece.
2. Ispitivanje razlika u kliničkim parametrima i parametarima pH-MII monitoringa između različitih dobnih grupa dece sa gastroezofagealnim refluksom.

3. Ispitivanje prediktivnog značaja parametara pH-MII monitoringa u proceni prisustva erozivne refluksne bolesti.

U poglavlju **Materijal i metode** definisan je dizajn studije (studija preseka). U studiji su retrospektivno prikupljeni podaci o svoj deci uzrasta do 18 godina kojoj je urađen pH-MII monitoring zbog GI i/ili EE simptoma suspektnih na GERB u Univerzitetškoj dečjoj klinici u Beogradu, u periodu od jula 2012. do decembra 2016. godine. Jasno su definisani kriterijumi za uključanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Deca su podeljena u 3 dobne grupe: odojčad do godinu dana (grupa 1), deca od 1-8 godina (grupa 2) i deca uzrasta ≥ 9 godina (grupa 3). Opisani su instrumenti merenja, pH-MII monitoring i endoskopija. Za poređenje između grupa korišćeni su standardni statistički testovi u zavisnosti od tipa obeležja posmatranja, njihove raspodele, kao i broja i veličine poredbenih grupa. Za četiri indeksna dijagnostička testa (simptomi, pH monitoring, MII monitoring, endoskopija) određeni su parametri dijagnostičke validnosti (senzitivnost- Sn, specifičnost- Sp, pozitivna prediktivna vrednost- PPV, negativna prediktivna vrednosti- NPV) uzimajući pH-MII monitoring kao referentni test. Za kliničkih i pH-MII prediktora refluksnog ezofagitisa korišćena je logistična regresija. Za procenu slaganja pozitivnosti indeksa povezanosti simptoma sa MII detektovanim refluksnim događajima ($SI \geq 50\%$, $SSI \geq 10\%$, $SAP \geq 95\%$) računat je Cohen kappa koeficijent. ROC kriva je upotrebljena za određivanje prediktivnih vrednosti za refluksni ezofagitis različitih parametara pH-MII monitoringa, uz računanje AUC sa 95% intervalom poverenja.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljani svi dobijeni rezultati kroz 12 slika i 22 tabele.

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

Zaključak sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Pokazano je da je kombinovani pH-MII monitoring najvalidnija dijagnostička metoda za detekciju GERB-a kod dece. Validnost pH-MII monitoring je značajno veća od validnosti izolovanog pH monitoringa u dijagnostici GERB-a kod dece. Kod odojčadi i kod dece sa ekstraefagealnim simptomima MII daje najveći doprinos validnosti pH-MII monitoringa. Visoka prevalencija funkcionalne gorušice kod dece starije od 8 godina ukazuje na značaj pH-MII monitoringa i u ovoj dobnoj grupi. Endoskopija je dijagnostička metoda izbora za potvrdu refluksnog ezofagitisa, ali je senzitivnost endoskopije, u poređenju sa pH-MII monitoringom kao

referentnim testom, veoma niska. Parametri pH-MII monitoringa imaju značajnu prediktivnu vrednost u proceni prisustva erozivne refluksne bolesti i mogu da se smatraju potencijalnim markerima za procenu integriteta sluznice jednjaka, ali su neophodna dalja istraživanja. Najznačajniji nedostatak pH-MII monitoringa je nepostojanje normativnih podataka za decu, zbog čega je standardizacija obavezna. Za sada pH-MII monitoring ima ograničen uticaj na lečenje GERB-a, pre svega zbog nedostatka efikasne terapije za slabokiseli refluks, što ukazuje na to da dalja istraživanja treba usmeriti u ovom smeru.

Bibliografija sadrži listu od 450 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ambulatornim pH-MII monitoringom GERB je utvrđen kod 128 (57,4%) od 218 dece koja su uključena u studiju. Izolovanim pH monitoringom GERB je utvrđen kod 76 (34,1%) dece. Senzitivnost pH-metrije je bila najniža kod odojčadi (22,9%), uz jasnu rastuću tendenciju sa uzrastom (najviša kod dece ≥ 9 godina, 76,4%). MII monitoringom GERB je dijagnostikovano kod 78 (35%) dece. Senzitivnost MII monitoringa je bila najveća kod odojčadi (94,3%), dok je u starijim dobnim grupama iznosila oko 50%. Senzitivnost pH-metrije kod dece sa EE simptomima je bila 38,1% i bila je niža nego kod dece sa GI (63,8%) i dece sa konkomitantnim GI i EE simptomima (63,3%).

Refluksni indeks (RI) je bio značajno veći u grupi 3 u poređenju sa grupom 1 i grupom 2 ($p < 0,001$). Kompozitni refluksni skorovi po DeMeester-u i po Boix-Ochoa su bili značajno veći u grupi 3 u poređenju sa grupom 1 i grupom 2 ($p < 0,001$). Pronađena je značajna korelacija između DeMeester i Boix-Ochoa skora ($r = 0,989$, $p < 0,01$, 95% CI). Ukupan broj MII detektovanih refluksnih epizoda (RE) je bio značajno veći u grupi 3, u poređenju sa grupom 1 i grupom 2 ($p < 0,001$). Slabokiseli refluks je bio značajno češći kod odojčadi ($p < 0,01$), dok je kiseli refluks bio značajno češći kod starije dece i adolescenata ($p < 0,01$). Analizom indeksa povezanosti simptoma sa RE dobijeno je da je 59% pozitivnih nalaza posledica povezanosti simptoma sa kiselim RE, a 41% posledica povezanosti simptoma sa slabokiselim RE. U grupi 1 55,8% pozitivnih nalaza je bilo usled povezanosti simptoma sa slabokiselim refluksom, u grupi 2 42,4%, a u grupi 3 samo 17,8%. Pronađeno je umereno slaganje između SI i SAP (Cohen kappa 0,49), kao i između SSI i SAP (Cohen kappa 0,43), dok nije pronađeno slaganje između SI i SSI (Cohen kappa 0,14).

Refluksni ezofagitis je bio dijagnostikovao kod 31 (26,1%) od 119 dece koja su bila podvrgnuta endoskopiji. Refluksni ezofagitis je bio najčešći u grupi 3 (38,5%), dok je u grupi 2 i grupi 1 učestalost refluksnog ezofagitisa bila 15,9% i 15,8%, redom ($p=0,027$). Senzitivnost endoskopije je bila vrlo niska (32,9%), dok su specifičnost, negativna i pozitivna prediktivna vrednost bile relativno visoke (oko 90%). Logističkom regresionom analizom pokazano je da su najbolji pH-MII prediktori endoskopski potvrđenog refluksnog ezofagitisa trajanje najduže pH detektovane kisele epizode i refluksni skor po DeMeester-u. ROC analizom dobijene su sledeće granične vrednosti pH-MII parametara, DeMeester refluksni skor ≥ 29 (AUC 0,786, CI 0,695-0,877, $p<0,01$) i trajanje najduže kisele epizode ≥ 18 minuta (AUC 0,784, CI 0,692-0,875, $p<0,01$).

C) Uperedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Više studija je pokazalo da je kombinovani pH-MII monitoring senzitivnija metoda za detekciju RE od pH monitoringa (Hojsak et al., 2016; Pilic et al., 2011). Zahvaljujući ovoj dijagnostičkoj metodi danas je jasno da je značajan procenat RE kod odojčadi i dece slabokiseo, kao i da slabokisele RE izazivaju simptome (Hojsak et al., 2016; Pilic et al., 2011; Salvatore et al., 2010). Sve ovo čini, pH-MII monitoring najtačnijom dijagnostičkom metodom za detekciju i karakterizaciju GER-a kod dece i odojčadi. Iz tih razloga, u disertaciji je pH-MII monitoring korišćen kao referentni test za poređenje sa drugim dijagnostičkim metodama.

Rezultati ove teze su pokazali da MII monitoring značajno povećava senzitivnost pH monitoringa, pogotovo kod beba sa suspektnim GERB-om. Pokazano je da je senzitivnost pH-metrije posebno niska kod odojčadi. Oko 40% sve dece i čak 77% beba sa GERB-om ne bi bilo identifikovano kada bi bio korišćen izolovani pH monitoring. Ovi rezultati se slažu sa rezultatima Pilic et al., 2011, gde je 45% dece sa pozitivnim pH-MII nalazom bilo samo MII pozitivno. U drugoj studiji više od polovine dece (52,3%) sa patološkim pH-MII nalazom ne bi bilo identifikovano samo pH-metrijom (Hojsak et al., 2016).

Analizom parametara pH-metrije u disertaciji je dobijeno da su RI i broj pH-detektovanih kiselih refluksnih događaja bili značajno veći kod dece iznad 8 godina u odnosu na mlađu decu i odojčad. Ovi rezultati se razlikuju od rezultata studije Hojsak et al., 2016, u kojoj nije pronađena razlika između dobnih grupa po pitanju parametara pH monitoringa. Oba kompozitna refluksna skora su bila značajno veća u grupi dece starije od 8 godina. Jedna novija studija je pokazala jaku

korelaciju između DeMeester i Boix-Ochoa skora ($r=0.978$, $p<0.01$, 95% CI) (Lupu et al., 2016), što se slaže i sa rezultatima disertacije.

Prethodne studije pokazale su da simptomi kod dece nemaju visoku prediktivnu vrednost u dijagnostici GERB-a u poređenju sa drugim dijagnostičkim metodama. Regurgitacija kod iritabilne odojčadi imala je Sn 54%, Sp 71% i PPV 22,2% (referentni test: pH monitoring) (Stanford et al., 2006). S obzirom na visoku NPV 87-90% simptoma ispitivanih u ovoj studiji, u odsustvu regurgitacije GERB je bio malo verovatan. U disertaciji dr Ristić senzitivnost regurgitacije/povraćanja je bila najviša u grupi odojčadi 82,9%, ali je specifičnost bila jako niska 16,7%. Niska Sp i PPV u ovoj grupi smanjuju verovatnoću da pacijent sa regurgitacijom ima GERB. S druge strane niska NPV oko 50% govori da je GERB moguć u odsustvu regurgitacije. Rezultati disertacije su takođe pokazali da prisustvo gorušice ne mora da znači GERB (niska PPV oko 60%), kao ni da odsustvo gorušice ne znači da dete/adolescent nema GERB (niska NPV oko 40%). Iako je u tezi pokazano da mlađi pacijenti imaju veću učestalost EE simptoma, ova razlika nije ubedljiva kao u ranijim studijama (Pilic et al., 2011), te su razmatrani mogući uzroci, kao i pristrasnosti.

Disertacija je pokazala da više od 35% dece sa GI simptomima i dijagnostikovanim GERB-om na osnovu abnormalnog pH-MII nalaza ne bi bili dijagnostikovani samo na osnovu pH metrije. Ovi rezultati se slažu sa rezultatima ranijih studija (Hojsak et al., 2016; Pilic et al., 2011). Veća senzitivnost pH-metrije kod dece iznad 8 godina u disertaciji u odnosu na prethodne slične studije, može da se delimično objasni pristrasnošću izbora koja je diskutovana. Rezultati teze su pokazali da je više od trećine dece iznad 8 godina sa GI simptomima bilo pH-MII negativno, dok je u studiji Hojsak et al., 2016, 70% ove dece bilo pH-MII negativno. Ovakvi rezultati ukazuju na nisku dijagnostičku vrednost GI simptoma u diferencijalnoj dijagnozi GERB-a i funkcionalne gorušice/dispepsije, čak i kod starije dece. Klinička dijagnoza na osnovu tipičnog refluksnog sindroma (gorušica sa ili bez regurgitacije i epigastričnog bola), u svakom slučaju, ne može biti postavljena kod beba i dece do 8. godine, kao i kod dece sa neurološkim poremećajima, zato što oni ne mogu pouzdano da saopšte svoje simptome (Aggarwal et al., 2004; Deal et al., 2005; Kleinman et al., 2006; Orenstein, 2010; Orenstein et al., 1996; Salvatore et al., 2005).

U grupi sa izolovanim respiratornim simptomima 61,9% pacijenata sa GERB-om je identifikovano isključivo MII monitoringom. Ovakvi rezultati se slažu sa rezultatima Pilic i sar.

iz 2011. godine (Pilic et al., 2011). Druga studija na uzorku od 24 dece sa astmom, je pokazala da je učestalost kiselog i slabokiselog refluksa jednaka, kao i da se većina simptoma javlja nezvezano za MII detektovane refluksne događaje (Condino et al., 2006). Još jedna studija sprovedena kod dece sa respiratornim problemima koja su lečena sa inhibitorima protonske pumpe je pokazala povezanost respiratornih simptoma i slabokiselog refluksa, koja je bila izraženija kod mlađe dece (Rosen and Nurko, 2004). Nekoliko studija je pokazalo patološki RI kod dece sa astmom, ali nije utvrđeno da li je kiseli refluks uzrok, posledica ili faktor agravacije astme (Al-Asoom et al., 2006; Cinquetti et al., 2002).

Više studija je pokazalo veći prosečan broj ukupnih RE kod odojčadi nego kod starije dece, uključujući studiju Pilic i sar. (Pilic et al., 2011), Loots i sar. (Loots et al., 2009) i Hojsak i sar. (Hojsak et al., 2016). S druge strane, rezultati teze su pokazali veći broj ukupnih i kiselih RE kod starije dece. Takođe, rezultati disertacije su pokazali da je odojčad imala veću učestalost slabokiselih epizoda (60% kod odojčadi naspram 30% kod starije dece). Više studija je pokazalo da je kod simptomatske odojčadi više od polovine refluksnih događaja slabokiselo (Hojsak et al., 2016; Pilic et al., 2011; Ristic et al., 2017; Skopnik et al., 1996; Wenzl et al., 2002). Jedna studija je opisala veći prosečan broj slabokiselih epizoda kod odojčadi, ali bez razlike u ukupnom broju RE između dobnih grupa (Francavilla et al., 2010).

U disertaciji je pokazano umereno slaganje između SAP i SI i između SAP i SSI. U studiji Pilic i sar., slaganje SI i SAP je, takođe, bilo umereno. U drugoj studiji pokazano je slabo slaganje između SI i SAP, kao i između SI i SSI, i SSI i SAP (Lüthold et al., 2010). Prema aktuelnom vodiču za tumačenje pH-MII monitoringa najbolji parametar za analizu vremenske asocijacije simptoma i refluksa je SAP, koji je zasnovan na Fisher-ovom testu tačne verovatnoće (398). Međutim, svi ovi indeksi imaju nedostatke, koji im smanjuju dijagnostičku moć, što je detaljno diskutovano u disertaciji.

Poznato je da je endoskopija visoko specifična (90%-95%) metoda za dijagnostikovanje GERB-a (Richter, 2003). Ipak, pokazana je niska senzitivnost koja ne prelazi 50% ("An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report," 1999). U disertaciji dr Ristić senzitivnost endoskopije je bila veoma niska (32,9%), uz relativno visoku specifičnost, NPV i PPV (oko 90%), slično kao i u ranije publikovanim studijama (Hojsak et al., 2016; Liu et al., 2016).

Prosečan uzrast dece u grupi sa ezofagitisom je bio veći od uzrasta dece sa normalnim

endoskopskim nalazom, što je i ranije opisano (Gilger et al., 2008). Rezultati teze su pokazali da je kiseli refluks povezan sa refluksnim ezofagitisom. Ovi rezultati se razlikuju od rezultata Hojsak et al., 2016, koji nisu pokazali razliku ni u prosečnom uzrastu ni u parametrima pH monitoringa. Indeks izloženosti bolusu je bio značajno veći kod dece sa ezofagitisom, što je bilo izraženije u ležećem položaju. Interesantno je da su razlike u dužini najduže pH detektovane RE i u indeksu izloženosti bolusu u tezi bile izraženije u ležećem položaju. U jednoj studiji pacijenti sa erozivnim ezofagitisom imali su više kiselih RE u ležećem položaju od pacijenta sa NERB-om, bez razlika kada je slabokiseli refluks u pitanju (Conchillo et al., 2008). Ovo se može objasniti poznatom činjenicom, čiji je klinički značaj još uvek kontroverzan da je inefektivna peristaltika jednjaka česta kod pacijenata sa GERB-om. Studije su pokazale da pacijenti sa erozivnim ezofagitisom imaju značajno produžen klirens refluksata i vreme izloženosti kiselinu u supinoj poziciji (Ribolsi et al., 2014). Takođe, oštećen hemijski klirens je primarni patofiziološki mehanizam specifičan za GERB koji se ne viđa kod funkcionalne gorušice i izraženiji je kod erozivnog ezofagitisa (Frazzoni et al., 2013).

Ključni element refluksata koji dovodi do povrede tkiva, makroskopskih ili mikroskopskih promena sluznice jednjaka, je želudačna kiselina (Zhong et al., 2013). Rezultati teze podržavaju hipotezu da je slabokiseli refluks manje štetan za sluznicu jednjaka od kiselog refluksa (Conchillo et al., 2008; Savarino et al., 2010). Većina prethodnih studija nije pokazala korelaciju između broja RE detektovanih MII monitoringom i endoskopskog nalaza (Pilic et al., 2013; Salvatore et al., 2009). Studija Hojsak i sar. iz 2016. pokazala je da deca sa GI simptomima i endoskopski dokazanim ezofagitisom imaju veći broj ukupnih MII detektovanih RE (Hojsak et al., 2016), što ukazuje na to da i slabokiseli refluks može da ima ulogu u nastanku erozivnog ezofagitisa. Druga studija je pronašla vezu između parametara pH-MII monitoringa i refluksnog ezofagitisa kod dece (Liu et al., 2016). Prediktori refluksnog ezofagitisa, u ovoj studiji, bili su DeMeester skor ≥ 21 i trajanje najdužeg kiselog refluksa ≥ 17 minuta, kao i pojava kiselih refluksnih događaja koji traju duže od 5 minuta. U istoj studiji, ROC analizom je dobijena *cutoff* vrednost od 3 kisele RE duže od 5 min na dan, koja sa velikom verovatnoćom razdvaja blag od teškog refluksnog ezofagitisa. U skladu sa tim, rezultati disertacije su pokazali da su prediktori refluksnog ezofagitisa DeMeester skor ≥ 29 i trajanje najdužeg kiselog refluksa ≥ 18 minuta. Ovi rezultati ukazuju na to da su makroskopske promene sluznice jednjaka češće kod pacijenata koji imaju povećanu izloženost kiselinu, kao što je prethodno objavljeno u studijama

kod odraslih (Bredenoord et al., 2009).

U disertaciji je diskutovan i uticaj pH-MII monitoringa na lečenje GERB-a, koji je ograničen pre svega nedostatkom efikasne terapije za slabokiselni refluks. Najefikasniji lekovi za lečenje GERB-a su lekovi koji inhibiraju sekreciju kiseline, pre svega IPP, koji rešavaju problem većini pacijenata sa kiselim GERB-om, posebno pacijentima sa refluksnim ezofagitisom (Vandenplas et al., 2009). Značajan deo simptoma refrakternih na IPP povezan je kako sa kiselim, tako i sa slabokiselim refluksom i sa gasovitim refluksom (Bashashati et al., 2014). Refrakternost na terapiju je česta i u njenoj pozadini mogu biti perzistentan kiselni refluks, poremećaj epitelne barijere, ali i slabokiselni refluks, hipersenzitivnost i hipervigelanca (Kahrilas et al., 2015). Veliki procenat pacijenata sa refluksnim simptomima refrakternim na terapiju su pacijenti sa hipersenzitivnim jednjakom i funkcionalnom gorušicom (Kahrilas et al., 2015). Kao moguća rešenja za pacijente sa hipersenzitivnim jednjakom u literaturi se navode inhibitori tranzitorne relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera i antirefluksna hirurgija, ali je to neophodno dalje ispitati (De Bortoli et al., 2016). Sa druge strane, neki autori smatraju da su u pozadini hipersenzitivnog jednjaka i funkcionalne gorušice hiperalgezija, alodinija, hipervigelanca i anksioznost, i da će dalja istraživanja i lečenje biti usmereni u tom smeru (Kahrilas et al., 2015).

U disertaciji su detaljno diskutovane limitacije, a na samom kraju diskusije predložen je dijagnostički algoritam.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

- 1. Ristic N, Milovanovic I, Radusinovic M, Stevic M, Ristic M, Ristic M, et al.** The comparative analyses of different diagnostic approaches in detection of gastroesophageal reflux disease in children. *PloS One*. 2017; 12(11):e0187081. DOI: 10.1371/journal.pone.0187081
- 2. Ristic N, Kisić Tepavčević D, Milovanovic T.** The significance of different methods for detection of gastroesophageal reflux in children *Medical Youth*. 2018, 69(1):1-8 DOI:10.5937/mp69-16224

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "**Procena validnosti merenja gastroezofagealnog refluksa kod dece različitim dijagnostičkim metodama**", kandidata **dr Nine Ristić**, predstavlja originalni naučni doprinos u proceni validnosti različitih dijagnostičkih metoda za otkrivanje gastroezofagealnog refluksa kod deca, kao i u definisanju uzrasno specifičnih razlika i prediktora refluksnog ezofagitisa. Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj tezi mogu biti od velikog značaja za izbor optimalnog dijagnostičkog postupka i najbolje terapijske opcije sa svakog pacijenta ponaosob i korisni su za dalja istraživanja u ovoj oblasti.

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 veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nine Ristić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 26. mart 2018. godine

Članovi komisije:

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Prof. dr Dragan Popović

Prof. dr Zlatko Đurić

Mentor I:

Doc. dr Tamara Milovanović

Mentor II:

Prof. dr Darija Kisić Tepavčević
