

## NASTAVNO - NAUČNOM VEĆU STOMATOLOŠKOG FAKULTETA U BEOGRADU

Na osnovu člana 50. Statuta Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Nastavno naučno veće Stomatološkog fakulteta, na IIIredovnoj sednici u školskoj 2016/17. godini, održanoj 28.02.2017. godine, donelo je odluku o imenovanju Komisije za ocenu završene doktorske disertacije kandidata dr Borivoja Bijelića, pod nazivom:

### **”SPECIFIČNOSTI HUMORALNE IMUNOSTI KOD OBOLELIH OD REKURENTNIH ORALNIH ULCERACIJA”.**

Komisija u sastavu:

1. **Prof. dr Saša Čakić**, redovni profesor, Stomatološki fakultetu u Beogradu
2. **Prof. dr Miloš Hadži Mihajlović**, vanredni profesor, Stomatološki fakultetu u Beogradu
3. **Dr Irina Besu**, naučni saradnik, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije,

pregledala je rukopis priložene završene doktorske disertacije i Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta podnosi sledeći

### I Z V E Š T A J

Borivoj Bijelić je rođen 24.06.1984.godine u Karlovcu. Osnovno i srednje obrazovanje je stekao u Čačku, kao nosilac Vukove diplome i pobednik Republičke smotre mladih talenata iz oblasti Biologije u Kladovu 2003.godine. Školske 2003/2004.upisao je Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu, a diplomirao je 2009. godine sa prosečnom ocenom 9,55. Stručni ispit za doktora stomatologije položio je 2010.godine. Od 2008.do 2011.bio je stipendista Republičkog fonda za mlade talente, a od 2011. do 2013. godine stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Školske 2009/2010.godine je upisao Doktorske akademske studije na Stomatološkom fakultetu, Univerziteta u Beogradu gde je 2014. godine prijavio doktorsku disertaciju pod

nazivom „Specifičnosti humoralne imunosti kod obolelih od rekurentnih oralnih ulceracija“ kod mentora prof. dr Ljiljane Janković.

Od 2014.godine, zaposlen je kao saradnik u nastavi na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Parodontologija. U istoj ustanovi 2016.godine izabran u zvanje Istraživača pripravnika za užu naučnu oblast Oralna hirurgija. Trenutno angažovan na projektu ministarstva nauke br. 175-011 pod nazivom „Modifikatori biološkog odgovora u fiziološkim i patološkim stanjima“.

Kao rezultat svojih istraživanja objavio je i saopštio 11 stručnih i naučnih radova, u časopisima i na skupovima međunarodnog i nacionalnog značaja (1 rad na SCI listi) i učestvovao na kongresima u zemlji i inostranstvu, kao i na brojnim kursevima koji su organizovani u cilju ovladavanja savremenim dostignućima u oralnoj medicini, parodontologiji i implantologiji.

Deo rezultata Doktorske studije kandidat je objavio u radu Raskovic S, Matic I, Djordjic M, Damjanovic A, Kolundzija B, Gvozdanic-Stanisavljevic N, Besu I, Jovicic Z, **Bijelic B**, Jankovic Lj, Juranic Z. *Immunoreactivity to food antigens in patients with chronic urticaria*. Immunolog Invest 2014; 43(5):504-16. **M23**

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu je na sednici održanoj 28.10.2014. godine usvojilo pozitivan Izveštaj stručne komisije za ocenu predloga teme za izradu ove doktorske disertacije.

Doktorska disertacija dr Borivoja Bijelića, pod nazivom "**SPECIFIČNOSTI HUMORALNE IMUNOSTI KOD OBOLELIH OD REKURENTNIH ORALNIH ULCERACIJA**" izložena je na 115 strana, raspoređenih u sedam poglavlja: Uvod, Ciljevi, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura(sa 229 bibliografskih podataka). Tekst je dokumentovan sa 10 slika, 10 tabela i 22 grafika.

U **Uvodu** kandidat detaljno opisuje karakteristike rekurentnih oralnih ulceracija (ROU), gluten sentitivne enteropatije (GSE), inflamatornih bolesti creva (IBC), preosetljivosti na proteine hrane, kao i serološke markere specifične za GSE i povezane sa IBC.

Kandidat ističe da rekurentne oralne ulceracije (ROU) pripadaju grupi hroničnih, inflamatornih, bolesti oralne sluzokože, te se svrstavaju u najčešće promene na oralnoj mukozi. ROU se mogu javiti u sklopu brojnih sistemskih i lokalnih oboljenja, te njihova dijagnostika predstavlja složen proces. Jedan od najčešćih oblika ROU jesu afte.

Bijelić dr Borivoj ukazuje da etiologija ROU još uvek nije definisana, ali je dokazano da brojni faktori uključujući nasleđe, stres, traum, prestanak pušenja, hormonski disbalans i preosetljivost na hranu imaju direktan uticaj na njihov nastanak. Prema današnjim saznanjima smatra se da genetski faktori verovatno značajno utiču na pojavu ROU imajući u vidu da više od 40 % pacijenata ima najbliže srodnike sa istim oboljenjem.

Istraživači ukazuju da celularni imunski odgovor ima značaja za nastanak ROU. Ispitivanja su dokazala da u preulceroznom stadijumu dolazi do infiltracije epitela mononuklearnim ćelijama, razvoja edema i sledstvene vaskularizacije i razvoja lokalnog vaskulitisa. Dokazano je da u ovom procesu najznačajniju ulogu imaju T limfociti i produkcija TNF- $\alpha$  od strane limfocita i makrofaga.

Kandidat pridaje posebnu pažnju pojavi ROU u sklopu brojnih sistemskih i lokalnih oboljenja. One se javljaju u sklopu lokalnih oštećenja oralne sluzokože (trauma, hemijska i termička oštećenja), kožnih bolesti (Lichen planus, Pemphigus vulgaris, Pemphigoid, Erythema exsudativum, Epidermolysis bullosa, Dermatitis herpetiformis Duhring), sistemskih bolesti vezivnog tkiva (sistemski eritemski lupus) i vaskulitisa (Behcet-ov sindrom), hematoloških oboljenja (ciklična neutropenija, anemija, leukemija), neželjenog dejstva lekova, infekcije (virusne, gljivične infekcije, sifilisa, tuberkuloze i HIV infekcije), neoplazmi, kao posledica hemioterapije i zračne terapije .

Njegovu pažnju su privukle ROU koje mogu biti manifestacija oboljenja digestivnog trakta: ulceroznog kolitisa, Kronove bolesti i gluten senzitivne enteropatije. On potseća da je celijakija ili gluten senzitivna enteropatija trajna nepodnošljivost glutena, balenčevine koja se nalazi u mnogim žitaricama. Ona se odlikuje različitim stepenom morfološkog i

funkcionalnog oštećenja sluznice tankog creva i spektrom kliničkih simptoma. Ispitivanja su dokazala da celijakija predstavlja imuno-posredovano oboljenje i nastaje kod genetski predisponiranih osoba nakon konzumiranja glutena. Nasleđe u celijakiji je povezano sa HLA antigenima (DQ2 i DQ8). Za stomatologe je posebno važno da u pojedinim slučajevima ROU mogu biti prvi klinički znak celijakije. Prema rezultatima objavljenih istraživanja ROU se javljaju u 3% do čak 61% pacijenata sa celijakijom. Kandidat ukazuje da je utvrđeno da pojedini pacijenti sa kliničkom slikom ROU, koji nemaju kliničke i histološke karakteristike gluten senzitivne enteropatije imaju povoljan klinički odgovor nakon uvođenja dijeta bez glutena. Pojedini istraživači smatraju da postoje indicije o povezanosti ROU sa inflamatornim bolestima creva (IBC), to jest, da je prevalenca obolelih od IBC kod pacijenata sa ROU značajno veća u odnosu na zdravu populaciju.

Borivoj dr Bijelić smatra da humoralni imunitet na antigene hrane, nije dovoljno ispitan. Utvrđeno je da pacijenti sa ROU imaju povišenu koncentraciju serumskih IgG, IgA i IgE antitela upravljenih protiv proteina kravljeg mleka u odnosu na zdrave ispitanike. Potencijalna veza između antitela specifičnih za proteine hrane i autoantitela koja se javljaju u inflamatornim bolestima creva i gluten senzitivnoj enteropatiji do danas nije istraživana.

Kandidat napominje da se poremećaji oralne tolerancije, mukoznog imuniteta i funkcionalnosti epitelne barijere nalaze u osnovi etiopatogenezi GSE, IBC, preosetljivosti na pojedine alergene iz hrane, a takođe mogu posredovati i u nastanku ROU. Imajući u vidu složenu imunoetiopatogenezu ROU, koja nije sasvim razjašnjena, kao ni povezanost ROU sa GSE i IBC, opravdano je sprovesti studiju koja bi ispitala prisustvo i koncentracije seroloških markera kod pacijenata sa ROU.

Dr Bijelić posebno naglašava da učestalost prisustva novih deamidovanih antitela specifičnih za GSE nije do sada ispitivana kod pacijenata sa ROU. Takođe, ne postoje podaci o vrednostima koncentracija GSE-specifičnih i IBC-povezanih seroloških markera kod pacijenata sa ROU. Rezultati studije bi mogli da pokažu dijagnostičku i kliničkuvrednost novih GSE-specifičnih markera kod ovih pacijenata, ali i da ukažu na dalje smernice po pitanju etioloških mehanizama ROU.

Na osnovu svega navedenog, kandidat je definisao da je **Cilj** ovog istraživanja da se u serumu pacijenata sa ROU, u odnosu na zdrave ispitanike, odredi:

1. Prevalenca i koncentracija visoko specifičnih seroloških markera celijakije (antitela protiv tkivne transglutaminaze, deaminiranog glijadina i fuzionih glijadinskih analoga)
2. Prevalenca i koncentracija antitela koja se najčešće sreću u Kronovoj bolesti (antitela specifična za *Saccharomyces cerevisiae* - ASCA) i ulceroznom kolitisu (antitela specifična za citoplazmatske antigene neutrofilnih leukocita – ANCA)
3. Imunoreaktivnost na proteine kravljeg mleka i glijadin
4. Međusobna povezanost između produkcije prirodnih antitela na proteine hrane i produkcije autoantitela koja se sreću u inflamatornim bolestima creva i celijakiji.

U sledećem poglavlju autor nas upoznaje sa korišćenim **Materijalom i Metodama**. Istraživanje je podeljeno na klinički i laboratorijski deo. Eksperimentalnu grupu je sačinjavalo 73 odrasla pacijenta Klinike za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu koji su imali učestale epizode ROU. Kod svih pacijenata je na osnovu prihvaćenih kriterijuma postavljena dijagnoza afti minor kao jedne bitne podgrupe ROU. Kontrolnu grupu činilo je 89 zdravih ispitanika, koji nisu imali kliničke znakove rekurentnih oralnih ulceracija, niti su imali gastrointestinalne i alergijske tegobe. Klinički deo istraživanja je obuhvatao anamnezu i stomatološki pregled. Laboratorijskim ispitivanjima detektovana su prevalenca i koncentracija antitela visokospecifičnih za GSE (antitela protiv tkivne transglutaminaze, deaminiranog glijadina i fuzionih glijadinskih analoga) u serumu pacijenata sa ROU i kontrolnoj grupi primenom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) testa. Antitela povezana sa IBC određivana su ELISA metodom (ASCA), odnosno metodom indirektno imunofluorescencije (IIF) kada su u pitanju ANCA. Takođe, analizirano je prisustvo antitela specifičnih za glijadin (GL) i ukupne proteine kravljeg mleka (CMP) IgM, IgG, IgA i IgE klase u serumu pacijenata sa ROU i kontrolnoj grupi. Svi prikupljeni rezultati su obrađeni odgovarajućim statističkim analizama.

**Rezultati** doktorske studije dr Borivoja Bijelića ukazuju da je kod 79.5% pacijenata sa ROU na kliničkom pregledu evidentirano dve ili više ulceracija, a da se kod 80.8%

pacijenata u eksperimentalnoj grupi nove ulceracije pojavljuju više od 6 puta godišnje, kao i da prosečno vreme zarastanja ulceracija kod većine pacijenata (71.2%) iznosi više od 7 dana. IgA ili IgG anti-tTG seropozitivnost je bila prisutna kod 1.8%, dok je povišena koncentracija anti-GAF-3X detektovana kod 3.6% pacijenata u eksperimentalnoj grupi što nije bilo statistički značajno u odnosu na kontrolnu grupu. Autor navodi da je seropozitivnost za IgA i/ili IgG anti-DGP utvrđena je kod 19.6% pacijanata sa ROU nasuprot 8.3% IgA-DGP i 13.3% IgG-DGP osoba u kontrolnoj grupi što takođe nije bilo statistički značajno. Prevalenca IgA ASCA seropozitivnosti se nije značajno razlikovala između grupa (7.5% naspram 3.3%). Nasuprot tome prevalenca IgG ASCA seropozitivnosti je bila značajno viša u eksperimentalnoj grupi ( $p=0.009$ ). Prevalenca ANCA se nije statistički značajno razlikovala između eksperimentalne i kontrolne grupe. Dr Bijelić je u svom istraživanju utvrdio da su koncentracije IgA i IgG anti-tTG kao i IgA anti-GAF antitela značajno više kod pacijenata sa ROU u poređenju sa kontrolnom grupom (Mann-Whitney test,  $p=0.002$ ,  $p=0.008$  i  $p=0.04$ ). Takođe, uočena je značajno viša koncentracija IgG ASCA u eksperimentalnoj grupi (Mann-Whitney test,  $p=0.005$ ). Serumska imunoreaktivnost na nativni glijadin IgG tipa bila je značajno viša u grupi pacijenata sa ROU u poređenju sa kontrolnom grupom (Mann-Whitney test;  $p<0.0001$ ). Nasuprot tome, evidentirana je značajno viša koncentracija IgM antitela specifičnih za glijadin u kontrolnoj grupi (Mann-Whitney test,  $p<0.005$ ). Kada su u pitanju ukupni proteini kravljeg mleka, autor navodi da je detektovana statistički značajno viša seropozitivnost IgA, IgG i IgE tipa u eksperimentalnoj u poređenju sa kontrolnom grupom (Mann-Whitney test;  $p<0.0001$  za sva tri tipa).

Na početku **Diskusije** dobijenih kliničkih i laboratorijskih rezultata autor ukazuje na činjenicu da rekurentne oralne ulceracije sa nerazjašnjenom multifaktorijalnom etiologijom često predstavljaju dijagnostički problem, jer se mogu javiti udružene sa drugim sistemskim i imuno-inflamatornim bolestima.

Analizirajući prikupljene podatke, dr Bijelić je utvrdio da su svi pacijenti imali afte minor i da je većina pacijenata je imala multiple lezije kojima je trebalo više od nedelju dana da zarastu. Klinički rezultati ove studije su saglasni sa podacima iz literature. Takođe, vreme

zarastanja koje je uočeno kod pacijenata u eksperimentalnoj grupi se poklapa sa nalazima drugih studija kada su u pitanju afte minor.

Autor ističe da se u literaturi posebna pažnja pridaje vezi između ROU i inflamatornih oboljenja gastrointestinalnog trakta, među kojima su GSE i IBC, kao i različite vrste senzitivnosti na komponente hrane. Za to postoji više obrazloženja, među kojima se ističe to da je oralna mukoza, kao prva barijera gastrointestinalnog trakta, mesto ulaza spoljnih antigena, koji mogu biti etiološki faktor za razvoj ovih patoloških stanja.

Na osnovu dostupne literature, nijedna studija nije prikazala vrednosti koncentracija GSE-specifičnih seroloških markera, niti je ispitivala prisustvo novih deamidovanih anti-glijadinskih antitela kod pacijenata sa ROU.

Dobijeni rezultati studije koju je sproveo dr Bijelić sa saradnicima ukazuju da je učestalost seropozitivnosti za visoko specifična IgA anti-tTG i anti-GAF-3X antitela iznosila 1.8% i 3.6%, dok u kontrolnoj grupi nije bilo pozitivnih nalaza. Samo je jedan pacijent sa visoko pozitivnim antitelima podvrgnut endoskopiji i njemu je dokazano postojanje GSE.

Studije koje su se bavile ispitivanjem seroloških markera GSE kod pacijenata sa ROU su metodološki vrlo raznolike, a i dobijeni rezultati su kontradiktorni. Naime, ispitivana su različita antitela koja se sreću u GSE, među kojima je veliki broj studija koristio nativna anti-glijadinska antitela, koja se već neko vreme smatraju nedovoljno specifičnim za GSE. Neke studije su ispitivale i utvrđivale postojanje GSE endoskopskim i patohistološkim pregledom sluznice duodenuma tako što su obavljali pregled svim pacijentima sa ROU, dok su druge studije ove specifične gastroenterološke preglede vršili samo kod onih pacijenata koji su imali pozitivan serološki nalaz za specifična antitela.

Kao što je na početku navedeno, studija dr Bijelića je po prvi put ispitivala vrednosti koncentracija seroloških markera kod pacijenata sa ROU. Rezultati su pokazali da su prosečne vrednosti koncentracija anti-tTG IgA i IgG antitela bile značajno više kod pacijenata sa ROU u odnosu na kontrolnu grupu, što zahteva dodatna razmatranja imajući u vidu složenost dijagnostičkog tumačenja anti-tTG antitela kod nekih grupa pacijenata sa GSE.

Na osnovu dostupne literature, autor ističe da deamidovana glijadinska antitela nisu do sad ispitivana kod pacijenata sa ROU, već uglavnom kod pacijenata sa GSE. Prema tome, u

sprovedenoj studiji je po prvi put ispitivana prevalenca, kao i koncentraciju novih anti-GAF-3X i anti-DGP antitela kod pacijenata sa ROU, uz istovremeno određivanje i nativnih anti-glijadinskih antitela. U grupi pacijenata sa ROU, pozitivan nalaz anti-DGP IgA i/ili IgG klase je imalo 19.6% pacijenata, dok je anti-GAF-3X IgA imalo 3.6%. U odnosu na kontrolnu grupu, ovi rezultati nisu bili statistički značajno povišeni.

Dr Bijelić navodi da je srednja vrednost koncentracija anti-GAF-3X IgA klase bila značajno viša kod pacijenata sa ROU u odnosu na kontrolnu grupu. Zanimljiv je i rezultat studije koji je pokazao da su više koncentracije IgA anti-tTG i anti-GAF-3X antitela međusobno korelirale, dok nije postojala korelacija između anti-tTG IgA i anti-DGP IgA.

Autor smatra da iako nalazi sprovedene studije kao i mnogih drugih istraživanja ne opravdavaju analizu GSE-specifičnih markera kao metod za skrining GSE kod svih pacijenata sa ROU, potrebno je istaći koji to patološki nalazi kod ROU mogu predstavljati sumnju na GSE.

Prema izveštajima studija, ulceracije oralne mukoze se mogu naći kod 10% pacijenata sa ulceroznim kolitisom, a u 20-30% pacijenata sa Kronovom bolešću. Kandidat navodi da na osnovu pregledane literature, prisustvo ASCA i ANCA do sada nije ispitivano kod pacijenata sa ROU.

Rezultati studije dr Bijelića ukazuju na potencijalni klinički značaj ASCA serološkog markera kod ROU. Naime, ASCA antitela IgG klase su bila značajno češće prisutna kod pacijenata sa ROU u odnosu na zdrave kontrole, što je prvi put dokazana povezanost ASCA i ROU. Obzirom na ovakav rezultat, autor smatra da je neophodno, na osnovu dosadašnjih saznanja o patogenezi ROU, razmotriti patofiziološki mehanizam koji bi mogao biti odgovoran za pojavu ASCA kod pacijenata sa ROU.

Osim prevalencije, naša studija je ispitivala i koncentracije ASCA. Utvrđene su značajno više srednje vrednosti ASCA klase IgG kod naših pacijenata sa ROU u odnosu na kontrolnu grupu. Značajno češći nalaz ASCA, sa značajno višim koncentracijama zahteva više razmatranja, kao i nova istraživanja u pravcu moguće etiopatogenetske uloge ASCA u nastanku ROU.

Rezultati ove studije nisu pokazali značajno prisustvo ANCA u eksperimentalnoj u odnosu na grupu zdravih kontrola.



Vrednosti titra ANCA među pacijentima sa ROU u studiji dr Bijelića koji su imali pozitivan nalaz ANCA su bile niske i kretale su se ispod 1:80. Imajući u vidu nalaze ANCA titra i koncentracija u odnosu na kliničku aktivnost pacijenata sa UK, verovatno je da bi nalaz ANCA u višem titru tek mogao biti od kliničkog značaja.

Autor, na osnovu pregledane literature, navodi da se među najčešćim oblicima preosetljivosti na hranu sreću hipersenzitivnost na gluten i na proteine kravljeg mleka. Preosetljivost na ove antigene hrane prepoznati su kao jedni od etioloških faktora za nastanak ROU.

U studiji dr Bijelića su utvrđene povišene vrednosti nativnih anti-glijadinskih antitela IgG klase kod 19.2% pacijenta sa ROU u odnosu na 2.2% kod zdravih kontrola, što je imalo statističku značajnost. Takođe, nalaz IgG anti-glijadinskih antitela i IgG anti-DGP antitela je korelirao. Učestalost IgA nativnih anti-glijadinskih antitela je kod pacijenata sa ROU iznosila 9.6%, a kod kontrolne grupe 6.7%. Nalaz IgA anti-glijadinskih antitela je korelirao sa nalazom IgA anti-DGP i anti-tTG antitela.

U studiji dr Bijelića, IgE anti-CMP je imalo najvišu prevalencu, čak 58.3% među pacijentima sa ROU, naspram 4.6% kod zdravih kontrola, što je od visoke statističke značajnosti. Od non-IgE anti-CMP antitela, među pacijentima sa ROU, klasa IgA je bila zastupljena kod 45.2%, a IgG kod 49.3% i oba nalaza su imala statističku značajnost u odnosu na zdrave kontrole.

Kandidat je na osnovu rezultata doneo **Zaključke** koji obuhvataju kako klinička tako i laboratoriska ispitivanja, a ukazujemo na najznačajnije:

- GSE-specifični serološki markeri (antitela protiv tkivne transglutaminaze, deaminiranog glijadina i fuzionih glijadinskih analoga) nisu značajno češće prisutni kod pacijenata sa ROU u odnosu na zdrave kontrole.
- Srednje vrednosti koncentracija anti-tTG IgA i IgG, kao i anti-GAF-3X IgA su značajno više kod pacijenata sa ROU u odnosu na zdrave kontrole. ( $p < 0.005$ ).

- Vrednosti koncentracija IgA anti-GAF-3X i IgA anti-tTG antitela su imale značajno visoku pozitivnu korelaciju ( $p < 0.005$ ). Nasuprot tome, koncentracija IgA anti DGP nije korelirala sa IgA anti-tTG i IgA GAF-3X antitelima.
- ASCA IgG su utvrđena kod značajno većeg broja pacijenata sa ROU u odnosu na zdrave kontrole (25% vs 0%,  $p < 0.005$ ). Takođe, srednja vrednost koncentracije IgG ASCA je bila značajno viša kod pacijenata sa ROU u odnosu na zdrave kontrole ( $p < 0.005$ ). Prevalenca i koncentracija ASCA IgA kod pacijenata sa ROU nisu se razlikovale u odnosu na kontrolnu grupu.
- Učestalost pojave ANCA nije bila viša u eksperimentalnoj u odnosu na kontrolnu grupu.
- Nativna anti-glijadinska antitela klase IgG su bila značajno češće prisutna kod pacijenata sa ROU u odnosu na kontrolnu grupu (19.2% vs 2.2%,  $p < 0.0001$ ), dok za anti-glijadinska antitela klasa IgA, IgE i IgM nije utvrđena značajna razlika.
- Pacijenti sa ROU su imali značajno češći nalaz antitela specifičnih za proteine kravljeg mleka u odnosu na zdrave individue: klase IgA (45.2% vs 7.6%), IgG (49.3% vs 5.7%) i IgE (58.3% vs 4.6%), ( $p < 0.0001$ ). Prevalenca IgM antitela na proteine kravljeg mleka nije bila značajno viša kod studijske u odnosu na kontrolnu grupu.
- Nije uočeno postojanje značajne linearne povezanosti ni jedne od ispitivanih klasa antitela specifičnih za ukupne proteine kravljeg mleka i GSE-specifičnih antitela.
- Kod pacijenata sa ROU je postojala značajna pozitivna korelacija između IgG anti-glijadinskih antitela i IgG anti-DGP antitela (koeficijent korelacije  $\rho = 0.4585$ ), kao i blaga pozitivna korelacija između IgA anti-glijadinskih antitela i IgA anti-DGP antitela (koeficijent korelacije  $\rho = 0.3257$ ). Uočena je i umerena pozitivna korelacija između IgA anti-glijadinskih antitela i IgA anti-tTG (koeficijent korelacije  $\rho = 0.4027$ ).

## ZAKLJUČNO MIŠLJENJE

Dr Borivoj Bijelić je za temu svoje doktorske disertacije izabrao veoma akutan i značajan problem, kako u stomatologiji tako i u medicini uopšte.

Prema našem saznanju, ova doktorska disertacija predstavlja prvu opsežnu studiju ispitivanja prevalencije i koncentracije visoko specifičnih seroloških markera gluten senzitivne enteropatije i antitela povezanih sa inflamatornim bolestima creva u serumu pacijenata sa ROU. Uvidom u dostupnu naučnu literaturu uočava se vidan nedostatak istraživanja, uz kontradiktorne rezultate studija koje su se bavile ispitivanjem seroloških markera kod pacijenata sa ROU. Treba imati u vidu rekurentne oralne ulceracije sa nerazjašnjenom multifaktorijskom etiologijom često predstavljaju dijagnostički problem, jer se mogu javiti udružene sa drugim sistemskim i imuno-inflamatornim bolestima.

Doktorska disertacija dr Borivoja Bijelića, pod nazivom "SPECIFIČNOSTI HUMORALNE IMUNOSTI KOD OBOLELIH OD REKURENTNIH ORALNIH ULCERACIJA" izložena je na 115 strana, raspoređenih u sedam poglavlja: Uvod, Ciljevi, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura (sa 229 bibliografskih podataka). Tekst je dokumentovan sa 10 slika, 10 tabela i 22 grafika.

Sagledavajući sveukupne rezultate iznešene ovom doktorskom disertacijom, može se zaključiti da serološka ispitivanja pacijenata sa rekurentnim oralnim ulceracijama u pravcu povezanosti sa GSE, IBC i preosetljivosti na proteine hrane mogu imati višestruko korisne rezultate u terapiji pacijenata, posebno onih sa teškim i refrakternim formama bolesti. Takođe, bitno je napomenuti da u dosadašnjoj naučnoj literaturi nije zabeleženo ispitivanje povezanosti prevalencije i koncentracije deamidovanih glijadinskih peptida i seroloških markera IBC kod pacijenata sa ROU što ovu doktorsku disertaciju čini pionirskom u datoj oblasti.

Zbog toga izabrana Komisija predlaže Nastavno naučnom veću Stomatološkog fakulteta u Beogradu da prihvati završenu Doktorsku disertaciju dr Borivoja Bijelića i predloži Komisiju za odbranu Doktorske disertacije.

U Beogradu 11.04.2017.

Članovi komisije

1. **Prof. dr Saša Čakic**, redovni profesor , Stomatološki fakultetu u Beogradu

---

2. **Prof. dr Miloš Hadži Mihajlović**, vanredni profesor, Stomatološki fakultetu u Beogradu

---

3. **Dr Irina Besu**, naučni saradnik, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

---