

ПРИМЉЕНО:	11. 01. 2024
Оргјед:	
05	126

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-872/24 од 20.11.2023. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Драгана Прокића** под називом:

„Процена дијагностичке вредности антитела на ткивну трансглутаминазу и HLA DQ2/DQ8 типизирања као алтернативе дуоденалној биопсији код целијачне болести деце“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Др Невена Фолић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник
2. **Др Нела Ђонових**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хигијена и екологија, члан
3. **Др Јелена Војиновић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Педијатрија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат Драган Прокић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Целијачна болест је аутоимунски поремећај, који превасходно захвата танко црево и узрокована је ингестијом глутена у генетски предиспонираних особа. Мада се критеријуми за дијагнозу целијачне болести (ЦБ) мењају, примарни аспекти на овом пољу код одраслих особа и даље су усмерени и зависни од присуства атрофије дуоденалних ресица, као и налаза серолошких анализа. Иако смернице у Сједињеним Америчким Државама и даље налажу биопсију у свим узрастима, Европско друштво за педијатријску гастроентерологију, хепатологију и исхрану (енгл. *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition ESPGHAN*) предложило је 2012. и 2020. године могућност избегавања биопсије црева код деце која испуњавају следеће критеријуме: присуство карактеристичних симптома целијакије и ниво трансглутаминских антитела (*tTG*) *IgA* 10 пута већи од горње границе нормале (ГНН). Присуство *tTG* у различитим концентрацијама

описано је у неколико аутоимуних патофизиолошких ентитета као што су аутоимуни хепатитис, инфламаторне болести црева, аутоимуни тироидитис и системски еритематозни лупус. Међутим, пораст *tTG IgA* код аутоимуних поремећаја не мора увек бити повезан са ЦБ, сходно чему се у овим клиничким случајевима одређивање антиендомизијумских антитела сматра бољим избором.

У општој популацији, *HLADQ2/DQ8* фенотип је присутан у 30-40% појединаца, али се само у 3% развија ЦБ. *HLADQ2/DQ8* типизација не може се препоручити као једини маркер за дијагнозу ЦБ, обзиром да позитивна предиктивна вредност (*PPV*) достиже само 57%, док осетљивост не прелази 63%. Према смерницама из 2012/2020. године, *HLADQ2/DQ8* типизација може бити од користи за дијагностиковање ЦБ, мада се не сматра облигаторном.

Присуство атрофије танког црева, чак и већег степена, није у стриктној корелацији са дијагнозом ЦБ, посебно код деце млађе од две године. Диференцијална дијагноза у овим случајевима је широка и укључује друга стања као што су алергија на млечне протеине, имунолошка ентеропатија, инфестација ламблијом и постинфективни ентеритис. Стога, биопсија слузокоже танког црева, без серолошких анализа не може се прихватити као сигуран критеријум у дијагностици ЦБ.

Узимајући у обзир инвазивну природу ендоскопије и њене потенцијалне компликације, употреба концентрације *tTG* антитела као предиктора степена атрофије вилуса танког црева потенцијално могла би да омогући избегавање инвазивних процедура у око 60% пацијената.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Неинвазивни вид дијагностике који је доступан у домену модерне медицине, а који подразумева одређивање биохемијских и генетских параметара, сматра се веома добром алтернативом инвазивној дијагностици, ендоскопској биопсији слузокоже танког црева (БТЦ). Досадашњи водичи добре праксе наводе да БТЦ није неопходна у око 60% пацијената у дијагностици ЦБ.

Као крајњи допринос ове студије могле би се очекивати препоруке за значајније смањење примене инвазивних метода у дијагностиковању ЦБ у педијатријској популацији, као и потенцијалних удружених ризика. Додатни практични допринос огледао би се у поједностављењу дијагностичких поступака, уштеди времена у дијагностичком процесу и редукцији трошкова.

2.3. Наслов, циљ и хипотезе докторске дисертације

Наслов:

„Процена дијагностичке вредности антитела на ткивну трансглутаминазу и HLA DQ2/DQ8 типизирања као алтернативе дуоденалној биопсији код целијачне болести деце“

Циљеви:

1. Испитати поузданост транглутаминских антитела као основних неинвазивних серолошких дијагностичких параметара у дијагностици целијачне болести (ЦБ)
2. Испитати поузданост типизирања хуманог леукоцитарног антигена (*HLA*) *DQ2/DQ8* као допунске методе у комбинацији са серолошким и хистопатолошким поступцима у дијагностици ЦБ

3. Испитати корелацију хистопатолошког налаза биопсије танког црева са вредностима транслутаминских антитела код деце са сумњом на целијачну болест.

Хипотезе испитивања:

1. Транглутаминска антитела имају високу поузданост као основни серолошки дијагностички параметар у дијагностици ЦБ
2. Типизирање хуманог леукоцитарног антигена (*HLA*) *DQ2/DQ8* поуздан је допунски метод уколико се користи у комбинацији са серолошким и хистопатолошким поступцима у дијагностици ЦБ
3. Инвазивна дијагностика ЦБ може бити избегнута код већине болесника са клиничком сумњом на целијачну болест, уколико је дијагноза са високом прецизношћу постављена на основу серолошких параметара у комбинацији са налазом типизирања *HLA DQ2/DQ8*.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Истраживање ће бити реализовано по типу опсервационе ретроспективне кохортне студије.

2.4.2. Популација која се истражује

Истраживачку популацију чиниће пацијенти узраста од 12 месеци до 18 година, лечени у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Републике Србије „Др Вукан Чупић“ у Београду, током периода од јануара 2013. године до јануара 2023. године, а који су задовољили клиничке и лабораторијске критеријуме за укључивање у студију.

Критеријуми за укључивање у студију су следећи:

а) пацијенти који имају најмање један гастроинтестинални клинички или лабораторијски налаз који побуђује сумњу на ЦБ: неинфективна дијареја трајања минимум месец дана, са најмање две неформирани столице дневно, користећи Бристол класификацију конзистенције столице; телесна маса пацијента испод двадесетог перцентила у односу на доб ($p20$); хронична констипација резистентна на стандардну терапију омекшивачима столице дуже од 2 месеца; сидеропенијска анемија резистентна на терапију препаратима гвожђа у трајању најмање 2 месеца; пораст вредности серумских трансaminaза најмање два пута у односу на горње нормалне вредности за узраст без јасног узрока, функционални гастроинтестинални бол без јасног узрока у трајању најмање 3 месеца.

или

б) имају дијагностикована стања или обољења која су удружена са повећаним ризиком за ЦБ: дефицит имуноглобулина А, аутоимунски хепатитис, Кронова болест, дијабетес мелитус тип 1, Даунов синдром.

Сви пацијенти из група означених са (а) и (б) морају имати спроведене следеће дијагностичке процедуре:

1) Утврђена концентрација *tTG IgA* и *tTG IgG* антитела пре започињања лечења, односно започињања безглутенске исхране.

2) Обављена биопсија слузокоже танког црева најкасније до 4 недеље од одређивања концентрације *tTG* антитела.

3) Учињена *HLA DQ2/DQ8* типизација.

Критеријуми за искључивање из студије су следећи:

- а) дијета без глутена започета пре студијског испитивања
- б) повреда протокола истраживања.

2.4.3. Узорковање

Узорак пацијената за испитивање обухватиће све пацијенте Службе за гастроентерологију и хепатологију Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“ који су у дефинисаном временском периоду задовољили претходно наведене критеријуме.

За ову студију постоји сагласност Етичког одбора установе у којој се истраживање спроводи, односно Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

1. Зависна варијабла:

- Хистопатолошки налаз према Маршовој класификацији атрофије слузокоже танког црева, односно хистопатолошка потврда дијагнозе целијачне болести

2. Независне варијабле:

- Концентрација *tTG IgA* и *tTG IgG* антитела одређена пре започињања лечења, односно започињања безглутенске исхране
- Резултат *HLA* типизирања: позитиван или негативан налаз *DQ2/DQ8* типизирања

3. Збуњујуће (*confounding*) варијабле:

- пол
- узраст
- коморбидитети (дефицит имуноглобулина А, аутоимунски хепатитис, Кронова болест, дијабетес мелитус тип 1, Даунов синдром, као и евентуална друга хронична стања)

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Испитаће се поузданост вредности трансклутаминских антитела као неинвазивног параметра у дијагностици целијачне болести. На основу литературних података, минимална очекивана разлика у вредности трансклутаминских антитела између особа са ЦБ и без ЦБ је 80%. За снагу студије (β) од 80% и α вероватноћу 0,05, израчуната величина узорка односно број пацијената које је неопходно укључити у ово истраживање износи најмање 170. За анализу је коришћен софтверски пакет G Power. Величина ефекта је утврђена на основу рада Serdar и сарадника из 2021. године у којем је дефинисан оптимални оквир релевантних параметара од интереса за клиничко испитивање овог типа.

2.4.6. Статистичка анализа

Сви статистички подаци биће анализирани користећи *SPSS (IMB corp.)* статистички софтвер. Подаци ће бити презентовани као вредности учесталости и медијане у зависности од типа. Хи квадрат (χ^2) тест и према потреби *Mann-Whitney U* тест ће се користити за утврђивање разлике између група. *Spearman* корелација ће се користити да би се тестирале асоцијације између две варијабле. Дијагностичка прецизност ће бити презентована као сензитивност (*Sn*), специфичност (*Sp*), позитивна предиктивна варијабла (*PPV*) и негативна предиктивна варијабла (*NPV*). *ROC* анализа биће коришћена за одређивање *cut-off* вредности за *tTG* антитела. Вредности *p* испод 0,05 сматраће се статистички значајним. Резултати ће бити презентовани табеларно и графички.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Примарни значај овог истраживања огледа се у потенцијалној верификацији значајне корелације између нивоа концентрације транглутаминских антитела са степеном Марш 3 атрофије слузокоже танког црева, односно хистопатолошког налаза, чиме би се потврдила поузданост овог неинвазивног параметра у дијагностици ЦБ.

Утврђивањем распона концентрације транглутаминских антитела употребљивих за дијагностику ЦБ биће омогућено усвајање овог неинвазивног параметра као дефинитивног дијагностичког параметра када се користи у комбинацији са такође неинвазивним генетичким типизирањем.

Утврђивањем јасних граничних вредности концентрације транглутаминских антитела омогућиће се избегавање потенцијално лажно позитивних налаза у дијагностици ЦБ.

Верификацијом да спроведена биопсија слузокоже танког црева са налазом атрофије слузокоже танког црева која није тотална (Марш 3ц) не представља „златни стандард“ у дијагностици ЦБ, јасно ће се потврдити значај комбиновања овог налаза са параметрима неизназивне дијагностике (транглутаминским антителима и ХЛА типизацијом).

Имајући све наведено у виду, значај истраживања неинвазивних параметара у дијагностици ЦБ огледа се у унапређењу дијагностичког поступка у смислу редукције инвазивности и афирмације примене неинвазивних имунолошких и генетичких тестова на овом пољу.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Концентрација *tTG IgA* 10 пута већа од горње нормалне вредности у значајној је позитивној корелацији са хистопатолошким налазима Марш степена 3. Одређивање ових специфичних антитела у комбинацији са *HLA DQ2/DQ8* типизацијом показало се довољним за дијагнозу ЦБ, што иде у прилог чињеници да се биопсија дуоденума може избећи код већине пацијената.

Користећи транглутаминска антитела, са јасно одређеном *cut-off* вредношћу, у комбинацији са *HLA DQ2/DQ8* типизацијом, могуће је поставити дијагнозу целијачне болести, уколико је ниво ових антитела 5 и више пута већи од горње нормалне вредности,

обзиром да су ови налази у корелацији са хистопатолошким променама биопсије слузокоже танког црева компатибилни са целијачном болешћу.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Драган Прокић је рођен 1966. године у Београду. Основну школу је завршио у Старој Пазови, средњу медицинску школу у Земуну, обе са одличним успехом. Дипломирао на Медицинском факултет Универзитета у Београду 1991. године, са просечном оценом 9,50. Од 1992. године запослен у сталном радном односу у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Републике Србије „Др Вукан Чупић“. Специјалистички испит из педијатрије положио је 1998. године са одличним успехом. Стаж из уже специјализације из области гастроентерохепатологије обавио у периоду 2001-2002. године. Положио је субспецијалистички испит 2002. године са одличном оценом. Магистрирао 2005. на Медицинском факултет Универзитета у Београду. Од 2019. године је клинички асистент на Медицинском факултету Универзитета у Београду из области Педијатрија.

Као први аутор објавио је рад у целини у часопису категорије M23, 2023. године, чиме је стекао услов за пријаву докторске дисертације:

1. **Prokić D**, Đuričić S, Kitić I, Kocić M, Pašić S, Vuletić B. Assessment of diagnostic value of HLA-DQ2/DQ8 typing and anti-tissue transglutaminase antibodies as an alternative to duodenal biopsy in pediatric celiac disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2023;151(7-8):427-432.

3. Предлог ментора

За ментора докторске дисертације кандидата Драгана Прокића предлаже се проф. др Биљана Вулегић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија. Предложени ментор поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања докторске дисертације и испуњава све услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора - проф. др Биљана Вулегић:

1. **Vuletić B**, Kočović A, Mladenović M, Leković Z, Radlović V, Stojanović B, Đonović N, Radlović N. Gluten-related disorders. *Srp Arh Celok Lek.* 2022;150(1-2):108-112.
2. Leković Z, Radlović V, Mladenović M, Dučić S, Đuričić G, Samadžić –Predojević J, **Vuletić B**, Rosić P, Janković S, Radlović N. Prevalence and clinical forms of celiac disease in siblings of children with verified disease *Srp Arh Celok Lek.* 2023;151(7-8):423-426.
3. Radlović N, Leković Z, Radlović V, Mandić J, Mladenović M, Radlović J, **Vuletić B**, Dučić S, Bukva B, Dašić I. Clinical features of non-classical celiac disease in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* 2021;149(1-2):48-52.
4. Stojanović B, Janković S, Đonović N, Radlović V, Jovanović S, **Vuletić B**. Historical development of the understanding of coeliac disease. *Vojnosanit Pregl.* 2021;78(3):370-5.

5. Radlović N, Leković Z, Mladenović M, Radlović V, **Vuletić B**, Dučić S, Golubović Z, Nikolić D, Mahmutović M, Petrović -Tepić S. Frequency, severity and type of anemia in children with classical celiac disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2019;147(3-4):189-192.
6. Radlović N, Leković Z, Mladenović M, Radlović V, **Vuletić B**, Dučić S, Golubović Z, Mahmutović M, Petrović -Tepić S. Isolated hypertransaminasemia in children up to two years old with classical celiac disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2019;147(7-8):450-454.
7. Mladenović M, Radlović N, Leković Z, **Vuletić B**, Radlović V, Dučić S, Golubović Z, Radlović J, Mahmutović M, Petrović J. Influence of breastfeeding and timing of gluten introduction on the onset of celiac disease in infants. *Srp Arh Celok Lek.* 2019;147(11 - 12):683-687.
8. Stojanović B, Kočović A, Radlović N, Leković Z, Prokić D, Đonović N, Jovanović S, **Vuletić B**. Assessment of Quality of Life, Anxiety and Depressive Symptoms in Serbian Children with Celiac Disease and their Parents. *Indian J Pediatr.* 2019;86(5):427-432.
9. Stojanović B, Medović R, Đonović N, Leković Z, Prokić D, Radlović V, Jovanović S, **Vuletić B**. Assessment of quality of life and physical and mental health in children and adolescents with coeliac disease compared to their healthy peers. *Srp Arh Celok Lek.* 2019;147(5-6):301-306.
10. Radlovic N, Lekovic Z, Radlovic V, Simic D, **Vuletic B**, Ducic S, Stojsic Z. Celiac crisis in children in Serbia. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):25.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина; Ужа научна област: Педијатрија

5. Научна област чланова комисије:

1. Др **Невена Фолић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник
2. Др **Нела Ђоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хигијена и екологија, члан
3. Др **Јелена Војиновић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Педијатрија, члан.

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Драгана Прокића имају стручне и научне компетенције комплементарне са предметом истраживања.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада др Прокић Драгана комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Прокић Драгана, под називом:

„Процена дијагностичке вредности антитела на ткивну трансглутаминазу и HLA DQ2/DQ8 типизирања као алтернативе дуоденалној биопсији код целијачне болести деце“

Чланови комисије:

Доц.др Невена Фолић -председник



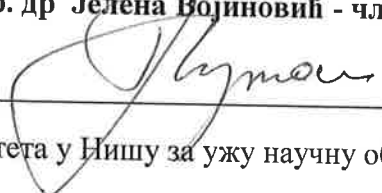
Доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија

Проф.др Нела Ђоновић - члан



Редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хигијена и екологија

Проф. др Јелена Војиновић - члан



Редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Педијатрија, члан