

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМ	02.10.2025	Оценител	Оценител
05	8611		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ

УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 18.6.2025. године (број одлуке: IV-03-383/31) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Процена дијагностичке вредности антитела на ткивну транслутаминазу и HLA DQ2/DQ8 типизирања као алтернативе дуоденалној биопсији код целијачне болести деце”, кандидата Драгана Прокића, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор др Биљана Вулетић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Процена дијагностичке вредности антитела на ткивну транслутаминазу и HLA DQ2/DQ8 типизирања као алтернативе дуоденалној биопсији код целијачне болести деце
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација је написана на 116 страна и садржи сва неопходна поглавља: Увод, Циљеви, Хипотезе, Методологија, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 5 фотографија, 11 слика, 27 табела, 5 графикона, а у поглављу Литература цитирана је 171 библиографска јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања ове докторске дисертације примарно се огледа у утврђивању корелације између нивоа концентрације транслутаминских антитела и Marsh 3 степена хистолошких промена (атрофије) слузокоже танког црева, а тако и процени поузданости оваквог, серолошким тестирањем неинвазивног приступа у дијагностици целијачне болести у педијатријској популацији, уз додатан осврт и на значај HLA DQ2/DQ8 типизације на овом пољу. Целијачна болест је аутоимунски поремећај који превасходно захвата танко црево и узрокована је ингестијом глутена у генетски предиспонираних особа. 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 могућност избегавања биопсије црева код деце која се одликују присуством карактеристичних симптома целијакије и нивоом трансглутаминских IgA антитела 10 пута већим од горње границе нормале. Међутим, пораст трансглутаминских антитела код аутоимуних поремећаја не мора увек бити повезан са целијачном болешћу. У општој популацији, HLA DQ2/DQ8 фенотип је присутан у 30-40% појединаца, али се само у 3% развија целијакија. HLA DQ2/DQ8 типизација не може се препоручити као једини маркер за дијагнозу целијачне болести, обзиром да позитивна предиктивна вредност достиже само 57%, док осетљивост не прелази 63%. Присуство атрофије танког црева, чак и већег степена, није у стриктној корелацији са дијагнозом целијакије, 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 целијачне болести. Међутим, узимајући у обзир инвазивну природу ендоскопије и њене потенцијалне компликације, фокус ове тезе огледа се, између осталог, и у верификацији неинванзивног вида дијагностике, који подразумева одређивање биохемијских, али и генетских параметара, као поузданог предиктора степена атрофије вилуса танког црева, а у циљу разматрања могућности избегавања инвазивних процедура у педијатријској популацији.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

На почетку спровођења истраживања у оквиру докторске дисертације јасно су постављене три хипотезе, које су адекватно и тестиране:

1. Трансглутаминска антитела имају високу поузданост као основни серолошки дијагностички параметар у дијагностици целијачне болести у педијатријској популацији
2. Типизирање хуманог леукоцитарног антигена (HLA) DQ2/DQ8 поуздан је допунски метод уколико се користи у комбинацији са серолошким и хистопатолошким поступцима у дијагностици целијачне болести
3. Инвазивна дијагностика целијачне болести 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.

Анализом је утврђено да су полазне хипотезе овог истраживања испуњене. Кандидат је у резултатима рада доказао да трансглутаминска антитела IgA имају високу поузданост као основни серолошки дијагностички тест у дијагностици целијачне болести код деце, чак и при вредностима у опсегу 5 до 10 пута вишим од горње границе нормалних вредности. Одређивање специфичних антитела у комбинацији са HLA-DQ2/DQ8 типизацијом показано је као поуздан приступ на пољу постављања дијагнозе целијачне болести у педијатријској популацији, подржавајући чињеницу да се ендоскопска биопсија слузокоже танког црева може избећи код значајне већине пацијената.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Методологија истраживања је адекватно и прецизно формулисана и описана. Истраживање је дизајнирано као опсервациона ретроспективна кохортна студија. Истраживачку популацију чинило је 179 пацијената узраста од 12 месеци до 18 година, лечених 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 следеће критеријуме за укључивање у студију: а) најмање један гастроинтестинални клинички или лабораторијски налаз који побуђује сумњу на целијачну болест: неинфективна дијареја трајања минимум месец дана, са најмање две неформираних 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) дијагностикована стања или обољења која су удружена са повећаним ризиком за целијачну болест: дефицит имуноглобулина А, аутоимунски хепатитис, Crohn-ова болест, дијабетес мелитус тип 1, Down-ов синдром. Код свих пацијената из група означених са (а) и (б) утврђена је концентрација транслутаминских IgA и IgG антитела пре започињања лечења, односно започињања безглутенске исхране, обављена је биопсија слузокоже танког црева најкасније до 4 недеље од одређивања концентрације антитела и учињена је HLA DQ2/DQ8 типизација. Критеријуми за искључивање из студије су били следећи: а) дијета без глутена започета пре студијског испитивања; б) повреда протокола истраживања. За ову студију постоји сагласност Етичког одбора Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“.

Зависну варијаблу у истраживању представљао је хистопатолошки налаз према Marsh-овој класификацији атрофије слузокоже танког црева, односно хистопатолошка потврда дијагнозе целијачне болести. Независне варијабле биле су следеће: концентрација транслутаминских IgA и IgG антитела одређена пре започињања лечења, односно започињања безглутенске исхране; резултат HLA типизирања: позитиван или негативан налаз DQ2/DQ8 типизирања. Збуњујуће (*confounding*) варијабле биле су: пол; узраст; присутни коморбидитети (хронична стања).

Сви статистички подаци анализирани су путем SPSS верзија 20 (IMB corp.) статистичког софтвера. χ^2 тест и према потреби Mann-Whitney U тест коришћени су за утврђивање разлике између група, а Spearman-ова корелација за тестирање асоцијације између две варијабле. Дијагностичка прецизност је презентована као сензитивност (Sn), специфичност (Sp), позитивна предиктивна варијабла (PPV) и негативна предиктивна варијабла (NPV). ROC анализа коришћена је за одређивање cut-off вредности за транслутаминска антитела. Вредности p испод 0,05 сматрала се статистички значајном.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Дефинисани циљеви ове докторске дисертације били су следећи:

1. Испитати поузданост транслутаминских антитела као основних неинвазивних серолошких дијагностичких параметара у дијагностици целијачне болести у педијатријској популацији
2. Испитати поузданост типизирања хуманог леукоцитарног антигена HLA DQ2/DQ8 као допунске методе у комбинацији са серолошким и хистопатолошким поступцима у дијагностици целијакије.
3. Испитати корелацију хистопатолошког налаза биопсије танког црева са вредностима транслутаминских антитела код деце са сумњом на целијачну болест.

Детаљним увидом и подробном анализом докторске дисертације, може се констатовати да су наведени циљеви истраживања испуњени.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Резултати овог истраживања показују да концентрација транслутаминских IgA антитела 10 пута виша од горње границе нормалности значајно позитивно корелирана са хистопатолошким налазима Marsh 3 степена атрофије слузокоже танког црева. Одређивање специфичних антитела у комбинацији са HLA-DQ2/DQ8 типизацијом може се сматрати значајном кариком у домену дијагностике целијачне болести код деце, што иде у прилог чињеници да се оваквим приступом биопсија дуоденума може избећи код већине педијатријских пацијената, независно од узрасне доби.

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Резултати из ове докторске дисертације публиковани су у једном оригиналном научном раду: Prokic D, Djuricic S, Kitic I, Kocic M, Pasic S, Vuletic 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):427-32. DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH230113064P>; M23

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне медицинске литературе на интернету и претраживањем биомедицинских база података „Medline“, „Web of Science“ и „Scopus“, уз коришћење кључних речи: celiac disease, tissue transglutaminase antibodies, HLA DQ2/DQ8, histopathology, нису пронађене студије истог дизајна и методолошког приступа.

Извештај о провери оригиналности докторске дисертације указао је на минимални степен преклапања који је био последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури и тзв. општих места и података.

Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација Драгана Прокића под називом „Процена дијагностичке вредности антитела на ткивну трансглутаминазу и HLA DQ2/DQ8 типизирања као алтернативе дуоденалној биопсији код целијачне болести деце“ представља резултат оригиналног научног рада кандидата у области педијатријске гастроентерологије.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Примарни значај овог истраживања огледа се у потенцијалној верификацији значајне корелације између нивоа концентрације транглутаминских IgA антитела са степеном Marsh 3 атрофије слузокоже танког црева, чиме је могуће потврдити поузданост овог неинвазивног параметра у дијагностици целијачне болести. Такође, утврђивањем распона концентрације транглутаминских антитела употребљивих за дијагностику целијачне болести, омогућено је усвајање овог неинвазивног параметра као оног од дијагностичког значаја када се користи у комбинацији са генетичким типизирањем. Утврђивањем јасних граничних вредности концентрације транглутаминских антитела омогућено је избегавање потенцијално лажно позитивних налаза у дијагностици ове болести.

Имајући у виду све наведено, ова докторска дисертација пружа свеобухватан осврт на место и улогу неинвазивног приступа на пољу унапређења дијагностичког поступка целијачне болести у педијатријској популацији у смислу редукције потребе за инвазивношћу и афирмације примене имунолошких и генетичких тестова у овом домену, а што би могло имати и практични допринос у смислу поједностављења дијагностичких поступака, уштеде времена у дијагностичком процесу и редукцији трошкова.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације под називом „Процена дијагностичке вредности антитела на ткивну трансглутаминазу и HLA DQ2/DQ8 типизирања као алтернативе дуоденалној биопсији код целијачне болести деце“ кандидата Драгана Прокића, а који су прописани меродавним студијским програмом, као и општим актима како Факултета медицинских наука, тако и Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Процена дијагностичке вредности антитела на ткивну трансглутаминазу и HLA DQ2/DQ8 типизирања као алтернативе дуоденалној биопсији код целијачне болести деце“, кандидата Драгана Прокића, предлаже надлежним

стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:



Др Невена Фолић, ванредни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Педијатрија

Председник комисије



Др Нела Боновић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Хигијена и екологија

Члан комисије



Др Јелена Војиновић, редовни професор

Медицински факултет Универзитета у Ниппу

Педијатрија

Члан комисије

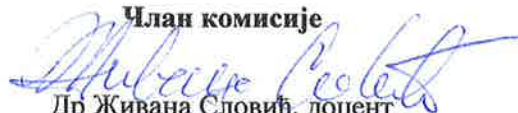


Др Раша Медовић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Педијатрија

Члан комисије



Др Живана Словић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Судска медицина

Члан комисије