

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Naučno veće Medicinskog fakulteta u Beogradu, na sednici održanoj 17. novembra 2011. godine, imenovalo je komisiju za ocenu završne doktorske disertacije kandidata prim. dr Momčila Pavlovića, mr sci, specijaliste pedijatra i subspecijaliste iz gastroenterohepatologije pod nazivom „Patohistološke promene sluznice tankog creva u različitim kliničkim oblicima celijačne bolesti kod dece”, u sastavu:

Prof. dr Nada Kovačević, predsednik
Prof. dr Zorica Stojšić
Prof. dr Biljana Vuletić, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

Mentor za izradu doktorske teze: prof. dr Nedeljko Radlović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu – nastavna baza Univerzitetska dečja klinika, Beograd

Komisija, nakon detaljnog pregleda doktorske disertacije, podnosi Veću sledeći

I Z V E Š T A J O OCENI ZAVRŠNE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija dr Momčila Pavlovića pod nazivom „**Patohistološke promene sluznice tankog creva u različitim kliničkim oblicima celijačne bolesti kod dece**” napisana na 88 strana latiničnog kucanog teksta (jediničnog proreda) uključujući četrdeset tri tabele, šest grafikona, tri slike, jednu shemu i 239 navoda iz literature srpskog i engleskog govornog područja.

Doktorsku disertaciju čine sledeća poglavlja: sažetak, uvod, cilj istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak, literatura, skraćenice u tekstu i protokol ispitivanja dece sa celijačnom bolešću.

1. SADRŽAJ DISERTACIJE

U poglavlju **SAŽETAK** je na jednoj strani na srpskom i **SUMMARY** na engleskom jeziku ukratko predstavljen sadržaj celokupne disertacije.

U poglavlju **UVOD** je, korišćenjem obimne savremene literature, ukazano na aktuelnost izabrane teme u savremenoj pedijatrijskoj gastroenterologiji. Poglavlje je napisano na 20 strana u okviru koga ima dvanaest podpoglavlja, tri tabele, tri slike i jedna shema. U prvih šest podpoglavlja je ukazano na značaj žitarica u ishrani, ulogu glutena u nastanku oboljenja, data definicija, kao i opšta prevalencija celijačne bolesti. Sledeća dva podpoglavlja su se detaljno bavila patogenezom, genetskom predispozicijom i faktorima okoline koji imaju značaja u nastanku celijačne bolesti. U ovim podpoglavljima je opisan model imunog odgovora u celijačnoj bolesti i istaknut značaj HLA DQ2 i HLA DQ8 gena u predispoziciji za njen nastanak. Deveto podpoglavlje se bavilo različitim oblicima ispoljavanja oboljenja, dok su u desetom i jedanaestom detaljno opisane savremene dijagnostičke mogućnosti i potencijalne komplikacije bolesti. U završnom podpoglavlju je predstavljena bezglutenska dijeta kao osnov terapije bolesti, kao i novi pravci u njenom lečenju.

CILJ ISTRAŽIVANJA je jasno definisan i iznet koncizno na jednoj strani. Ova studija, bazirana na striktnom poštovanju važećih dijagnostičkih kriterijuma Evropskog udruženja za dečju gastroenterologiju, hepatologiju i nutriciju (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 1989) imala je za cilj da utvrdi:

1. Step en oštećenja sluznice tankog creva i odnos sa različitim oblicima ispoljavanja celijačne bolesti kod dece
2. Povezanost kliničko-laboratorijskih nalaza sa patohistološkim promenama sluznice tankog creva.
3. Korelaciju između seroloških pokazatelja bolesti i različitih oblika ispoljavanja, kao i patohistoloških promena sluznice tankog creva.
4. Značaj serološkog skrininga kod dece sa sindromom Daun u dijagnostici asimptomatskih i atipičnih oblika celijačne bolesti.

Poglavlje **MATERIJAL I METODE** ima šest strana i sedam podpoglavlja. Ispitivanjem je obuhvaćeno 85 bolesnika sa celijačnom bolešću koja je dijagnostikovana na Univerzitetškoj dečjoj klinici u Beogradu i Dečjem odeljenju Opšte bolnice u Subotici, u periodu od 1.12.1999. do 1.12.2009. godine. Sa Univerzitetske dečje klinike u Beogradu je obrađeno 70, a sa Dečjeg odeljenja Opšte bolnice Subotica 15 dece. Bolesnici su svrstani u tri grupe: grupa sa klasičnim oblikom bolesti (41 bolesnik), grupa sa atipičnim oblikom (32 bolesnika, 8 oligosimptomatskih i 24 monosimptomatskih) i grupa sa asimptomatskim oblikom (12 bolesnika). Kod sve dece su urađene hematološke i druge relevantne laboratorijske analize, endoskopska ili aspiraciona enterobiopsija sa patohistološkim pregledom dobijenih uzoraka sluznice tankog creva, kao i vrednosti ukupnog IgA i IgA antitela na tkivnu transglutaminazu u serumu. Klasifikacija stepena oštećenja sluznice tankog creva je vršena prema Maršovim kriterijumima modifikovanim od strane Oberhubera. Ovi kriterijumi podrazumevaju zapaljenska oštećenja sluznice tankog creva infiltrativnog (I), infiltrativno-hiperplastičnog (II), destruktivnog (III) i hipoplastičnog (IV) tipa. Prema stepenu oštećenja resica, destruktivne enteropatije su

dodatno diferencirane na parcijalne (IIIa), subtotalne (IIIb) i totalne (IIIc). U zavisnosti od uniformnosti zapaljenskih promena izvršena je i podela na uniformne i neuniformne enteropatije. Neposredno nakon biopsije i adekvatne orijentacije, uzorci sluznice su kod svih detaljno analizirani patohistološki i kod većine (70) i stereomikroskopski. Serološki skrining baziran na vrednostima IgA antitela na tkivnu transglutaminazu je rađen u rizičnim grupama, i to: kod rođaka prvog reda, kod dece sa dijabetes melitusom tip 1 i sindromom Down. U skladu sa važećim preporukama uzorci sluznice tankog creva su uzimani i rutinski kod dece kod koje je ezofagogastroduodenoskopija rađena iz drugih razloga. U sklopu skrininga dece sa sindromom Down ispitano je 87 dece Doma za decu ometenu u razvoju "Kolevka" u Subotici, dok se četvoro dece sa ovim sindromom javilo na pregled u Opštu bolnicu u Subotici zbog tegoba uzrokovanih celijačnom bolešću, što ukupno čini grupu od 91 dece sa ovom hromozopatijom. U sedmom podpoglavlju je opisana statistička metodologija u okviru koje su, pored metoda deskriptivne statistike (SV, SD, MIN, MAX), korišćene i analitičke statističke metode (razlika srednjih vrednosti dva uzorka, Hi kvadrat test i Kruskal-Wallisova analiza varijanse sa jednim faktorom).

REZULTATI ISPITIVANJA (24 strane) su jasno prikazani: tekstualno, tabelarno (40 tabela), a najznačajniji i grafički (6 grafikona). Rezultati su izloženi kao:

- Struktura bolesnika prema polu, uzrastu, telesnoj masi i visini, i vrednostima hemoglobina za sva tri oblika oboljenja kao i za svu decu zajedno. Deca sa atipičnom prezentacijom su analizirana posebno u zavisnosti od simptoma i vrste tegoba.
- Rezultati ispitivanja odnosa pola, životne dobi, telesne visine i mase u različitim oblicima ispoljavanja celijačne bolesti.
- Rezultati poređenja srednjih vrednosti hemoglobina u različitim oblicima bolesti.
- Rezultati poređenja tipa oštećenja sluznice tankog creva u različitim kliničkim oblicima ispoljavanja bolesti.
- Rezultati ispitivanja uzajamnih odnosa uniformnosti promena sluznice u različitim kliničkim oblicima ispoljavanja celijačne bolesti.
- Rezultati ispitivanja uzajamnih odnosa uniformnosti promena sluznice u različitim tipovima oštećenja sluznice tankog creva.
- Rezultati ispitivanja odnosa vrednosti hemoglobina, MCV-a, broja eritrocita i serumskog gvožđa u različitim tipovima oštećenja sluznice tankog creva.
- Rezultati ispitivanja odnosa vrednosti atTG IgA klase u različitim tipovima oštećenja sluznice.
- Rezultati ispitivanja odnosa vrednosti atTG IgA klase u različitim oblicima celijačne bolesti.
- Karakteristike dece sa sindromom Down i celijačnom bolešću.
- Rezultati ispitivanja odnosa telesne mase i laboratorijskih nalaza dece sa sindromom Down bez celijačne bolesti i dece sa sindromom Down i celijačnom bolešću.

U poglavlju **DISKUSIJA** na 13 strana dat je sveobuhvatni i kritički osvrt na sve dobijene rezultate, kao i poređenje dobijenih rezultata sa podacima iz literature. U ovom poglavlju se nalaze pet podpoglavlja u kojima su analizirane i poredene opšte karakteristike dece sa celijačnom bolešću, varijacije patohistoloških promena sluznice

tankog creva u različitim oblicima ispoljavanja, uticaj patohistoloških promena sluznice tankog creva na hematološki status, povezanost seroloških pokazatelja i različitih oblika ispoljavanja bolesti, kao i patohistoloških promena sluznice tankog creva, te posebno obrađena deca sa sindromom Down. Podaci iz literature o povezanosti kliničke prezentacije bolesti i patohistoloških promena sluznice su oskudni i kontravezni. U ovom radu je prvi put na teritoriji Srbije data prevalencija celijačne bolesti kod dece sa sindromom Down i dovedena u pitanje opravdanost skrininga na celijačnu bolest kod ovih bolesnika mlađe uzrastne grupe.

U poglavlju **ZAKLJUČAK** na dve strane su na jasan i sažet način izneti zaključci koji su proizašli iz rezultata ispitivanja, i predstavljaju odgovore na pitanja koja su postavljena prilikom formulisanja ciljeva istraživanja.

Poglavlje **LITERATURA** (15 strana) obuhvata 239 navoda iz literature iz oblasti gastroenterologije, patologije, hematologije, imunologije i genetike.

U poglavlju **SKRAĆENICE U TEKSTU** su na jednoj strani navedene skraćenice koje su korišćene u doktorskoj disertaciji.

U poglavlju **PROTOKOL ISPITIVANJA DECE SA CELIJAČNOM BOLEŠĆU** je na 4 strane prikazan protokol koji je korišćen prilikom ispitivanja bolesnika.

2. POSTIGNUTI REZULTATI

Naša studija je pokušala da ukaže na razlike u stepenu i tipu patohistoloških promena sluznice tankog creva u različitim kliničkim oblicima celijačne bolesti kod dece.

Celijačna bolest se češća kod dece ženskog pola. U ispitanom uzorku devojčica je bilo 1,57 puta više od dečaka. Izuzetak su deca sa sindromom Down kod kojih je dečaka bilo 3 puta više od devojčica. Klasični oblik celijačne bolesti se visoko signifikantno češće otkriva u dobi odojčeta i malog deteta, a atipični i asimptomatski nakon ovog uzrasta ($p < 0,01$). Deficit telesne težine kod dece sa klasičnom celijačnom bolešću je signifikantno veći u odnosu na onu sa atipičnom i asimptomatskom ($p < 0,05$), dok nema značajne razlike u longitudinalnom rastu između ove dve grupe ($p > 0,05$). Nema statistički značajne razlike u srednjim vrednostima hemoglobina između grupa sa klasičnim i atipičnim oblikom celijačne bolesti ($p = 0,685$). Kod dece klasičnim oblikom bolesti nivo hemoglobina je značajno niži u odnosu na decu sa asimptomatskim oblikom ($p = 0,007$). Između različitih kliničkih oblika bolesti nema razlike u stepenu i tipu oštećenja sluznice tankog creva ($p = 0,120$). Analiza uniformnosti promena sluznice tankog creva je ukazala da nema statistički značajne razlike među različitim kliničkim oblicima bolesti ($p = 0,497$), dok su uniformne promene zastupljenije kod težih oblika oštećenja, a neuniformne kod blažih ($p = 0,006$). Analiza hematoloških parametara je pokazala da kod bolesnika sa subtotalnom i totalnom u odnosu na one sa parcijalnom i infiltrativno-hiperplastičnom enteropatijom dolazi do smanjenja srednjih vrednosti hemoglobina, MCV-a i serumskog gvožđa ($p < 0,05$), dok razlika u vrednostima eritrocita

nije uočena ($p>0,05$). Nivo atTG IgA klase je bio signifikantno veći kod bolesnika sa subtotalnom i totalnom u odnosu na one sa parcijalnom i infiltrativno-hiperplastičnom enteropatijom ($p<0,05$). Deca sa klasičnim oblikom bolesti su imala statistički značajno veće vrednosti atTG IgA klase u odnosu na decu sa atipičnim oblikom ($p=0,002$). Između dece sa atipičnim i asimptomatskim oblikom nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima atTG IgA klase ($p=0,665$). Prevalencija celijačne bolesti u uzorku od devedeset jednog deteta sa sindromom Down je iznosila 4,39%. Između dece sa sindromom Down sa i bez celijačne bolesti nije uočena statistički značajna razlika u telesnoj masi, vrednostima MCV-a, serumskog gvožđa i transaminaza ($p>0,05$).

Na osnovu svega navedenog ističemo da nema značajne razlike u stepenu i tipu promena na sluznici početnog dela tankog creva između klasičnog, atipičnog i asimptomatskog oblika ispoljavanja celijačne bolesti. Kod dece sa sindromom Down podudarnost pozitivnog serološkog skrininga i enteropatije je bila polovična, dok je kod ostalih ona bila apsolutna, što ukazuje na oprez u definitivnom isključenju bolesti i neophodnost njihovog daljeg praćenja.

3. ANALIZA NAŠIH REZULTATA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE

Kandidat je na adekvatan način obradio podatke iz literature koji analiziraju povezanost patohistoloških promena sluznice tankog creva i različitih kliničkih oblika ispoljavanja celijačne bolesti.

Poznato je da se celijačna bolest javlja 2-3 puta češće u osoba ženskog pola. U ispitanom uzorku devojčica je bilo 1,57 puta više od dečaka. Izuzetak su deca sa sindromom Daun kod kojih je dečaka bilo 3 puta više od devojčica.

Podaci iz literature ukazuju da se klasični oblik celijačne bolesti visoko signifikantno češće otkriva u dobi odojčeta i malog deteta, a atipični i asimptomatski nakon ovog uzrasta, što je potvrđeno i u ovoj grupi ispitanika.

Podaci iz literature u kojima se analizira povezanost stepena i tipa morfološkog oštećenja uzoraka sluznice proksimalnog segmenta tankog creva i kliničkog oblika bolesti su oskudni i oprečni. Rezultati ove studije, slično drugim autorima, su pokazali da između različitih kliničkih oblika bolesti nema bitne razlike u stepenu i tipu oštećenja sluznice tankog creva, što ukazuje da u kliničkoj ekspresiji bolesti dominantan značaj ima ekstenzitet mukoznog oštećenja intesstinuma.

U grupi bolesnika sa anemijom vrednosti hemoglobina, MCV-a i serumskog gvožđa su bile u obrnutoj srazmeri sa stepenom oštećenja sluznice tankog creva, što je u saglasju sa većinom nalaza drugih autora.

Nivo atTG IgA klase je bio signifikantno veći kod bolesnika sa subtotalnom i totalnom u odnosu na one sa parcijalnom i infiltrativno-hiperplastičnom enteropatijom, kao i u bolesnika sa klinički klasičnim u odnosu na atipični i asimptomatski oblik bolesti. Podaci iz literature potvrđuju naše nalaze, s tim da odsustvo razlike u nivoima atTG IgA klase između atipičnog i asimptomatskog oblika bolesti predstavlja originalan i do sada neobjavljen nalaz.

U grupi dece sa sindromom Down IgA imunodeficijencija je nađena kod 5,5% bolesnika. U dostupnoj literaturi povećana prevalencija ovog imunološkog deficita kod ove trizomije nije verifikovana, te i to predstavlja originalan nalaz. Učestalost celijačne bolesti u ispitanoj grupi od 91 bolesnika sa sindromom Downn je iznosila 4,39%, što predstavlja prvi rad takvog tipa na našim prostorima. U skladu sa dostupnom literaturom, ovi nalazi ukazuju na visoku stopu lažno pozitivnog serološkog skrininga kod bolesnika sa sindromom Downn, pre svega u grupi dece mlađe od 5 godina.

4. OBJAVLJENI REZULTATI KOJI ČINE DEO ANALIZE

Dr Momčilo Pavlović, mr sci je doktorsku tezu uradio kod dece sa sa celijačnom bolešću koja je dijagnostikovana na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu i Dečjem odeljenju Opšte bolnice u Subotici, iz čega su proistekli sledeći radovi:

1. **Pavlović M**, Radlović N, Leković Z, Stojšić Z, Puleva K, Berenji K. When to screen children with Down syndrome for celiac disease? J Trop Pediatr. 2010 Dec;56(6):443-5. Epub 2010 Apr 13.
2. **Pavlović M**, Radlović N, Leković Z, Berenji K, Stojšić Z, Radlović V. Coeliac disease as the cause of resistant sideropenic anaemia in children with Down's syndrome: case report. Srp Arh Celok Lek. 2010 Jan-Feb;138(1-2):91-4.

5. MIŠLJENJE I OCENA NAUČNOG DOPRINOSA DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „**Patohistološke promene sluznice tankog creva u različitim kliničkim oblicima celijačne bolesti kod dece**” kandidata prim. mr sci Momčila Pavlovića, specijaliste pedijatrije, subspecijaliste gastroenterohepatologije, predstavlja sveobuhvatan i originalan naučno-istraživački rad koji je u obimu, metodologiji i rezultatima prvi put sproveden na našem području, a u nekim svojim segmentima predstavlja i nov naučni doprinos u svetskoj literaturi. S obzirom na multifaktorijsku etiologiju celijačne bolesti, rad doprinosi boljem razumevanju značaja i uticaja patohistoloških promena sluznice tankog creva na oblik ispoljavanja bolesti i kliničko-laboratorijske nalaze. Ovo istraživanje potkrepljeno savremenim relevantnim podacima iz literature opovrgava značaj tipa, stepena i uniformnosti promena sluznice tankog creva kao determinišućeg faktora u obliku ispoljavanja celijačne bolesti. U njoj je takođe detaljno analiziran značaj serološkog skrininga na celijačnu bolest kod dece sa sindromom Down, imajući u vidu različite stavove vodećih svetskih medicinskih udruženja i profesionalnih organizacija.

Shodno navedenom, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju prim. mr sci dr Momčila Pavlovića pod navedenim nazivom, kao i pozitivnu ocenu komisije o vrednosti izrađene doktorske disertacije i da zakaže javnu odbranu iste.

Mentor

Članovi komisije:

Prof. dr Nedeljko Radlović

Prof. dr Nada Kovačević, predsednik

Prof. dr Zorica Stojšić

Prof. dr Biljana Vuletić

Subotica 6. decembar 2011. god.