

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04.2016. godine, broj 5940/4, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„ Kvalitet života kod bolesnika sa sarkoidozom koji imaju promene na očima “

kandidata mr dr Ljubice Popević, zaposlene u Domu zdravlja Voždovac na radnom mestu specijaliste oftalmologije Kabineta za očne bolesti Doma Zdravlja Voždovac.

Mentor je prof. dr Violeta Vučinić-Mihailović a komentor prof dr Ljiljana Marković-Denić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragana Jovanović redovni profesor katedre Interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Vesna Škodrić-Trifunović, redovni profesor katedre Interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Doc dr Mirko Resan, docent katedre Oftalmologije Vojno medicinske akademije u Beogradu

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 mr sci Ljubice Popević napisana je na strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 9 slika, 77 tabela i 61 grafikon. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i priloge.

U **uvodu** su jasno definisani problem savremene dijagnostike očne sarkoidoze, koja je bolest multisistemskog tipa, nepoznate etiologije, čija je osnovna karakteristika formiranje nekazeifikujućih granuloma u različitim tkivima i organima. Posle osvrta na epidemiologiju i patogenezu bolesti, kandidat detaljno opisuje simptomatologiju i dijagnostička ispitivanja u očnoj sarkoidozi, kao i savremenu, posebno biološku, terapiju ove bolesti. U uvodu je definisana razlika između zdravstvenog stanja i kvaliteta života obolelih od sarkoidoze i detaljno opisani upitnici kojima se kvalitet života procenjuje. Na kraju uvoda, posebno su navedeni razlozi za sprovođenje ispitivanja koje je tema doktorske disertacije.

Ciljevi rada su precizno definisani: utvrditi razliku u kvalitetu života bolesnika sa sistemskom sarkoidozom kod kojih postoje i promene na očima u odnosu na one bolesnike bez očnih promena, ispitati korelaciju demografskih i kliničkih faktora na kvalitet života bolesnika sa sistemskom sarkoidozom i sa očnim promenama i ispitati uticaj aktivnosti angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) u očnoj vodici na očne manifestacije sarkoidoze

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je opservacijsko (deskriptivno) kliničko istraživanje (studija preseka) sprovedeno u Klinici za pulmologiju Kliničkog centra Srbije i Domu zdravlja Voždovac.

Prospektivnom analizom je obuhvaćen uzorak od 80 bolesnika sa bronhoskopski i histološki verifikovanom sarkoidozom, u različitim stadijumima plućne sarkoidoze i različitim kliničkim manifestacijama bolesti, u periodu od 2014-2016. godine. Kod svih pacijenata sa sarkoidozom, nakon potpisanog informisanog pristanka za učešće u studiji učinjen je kompletan oftalmološki pregled i na osnovu toga pacijenti su podeljeni u dve grupe: u grupu sa i u grupu bez očnih promena.

Demografske karakteristike koje su analizirane uključuju pol i godine starosti.

Svakom bolesniku uključenom u studiju uzeta je anamneza, određeni biomarkeri sarkoidoze (aktivnost ACE u serumu, aktivnost hitotriozidaze u serumu, koncentracija kalcijuma u serumu i 24h urinu) i obavljen kompletan oftalmološki pregled koji uključuje: vidnu oštrinu na daljinu i na blizinu, biomikroskopski pregled, merenje očnog pritiska aplanacionim tonometrom, indirektnu i direktnu oftalmoskopiju i po potrebi i druge dijagnostičke metode: OCT (okularna koherentna tomografija), snimanje očnog dna fotokamerom (fotofundus), kao i fluoresceinska angiografija (FA).

U posebno odabranoj grupi od 20 bolesnika učinjena je paracenteza i određena aktivnost ACE u očnoj vodici, u cilju ispitivanja povezanosti aktivnosti ACE u očnoj vodici sa očnim manifestacijama sarkoidoze.

Svi pacijenti su ispunili upitnik Kraljevskog koledža o sarkoidozi (KSQ) i upitnik Nacionalnog Instituta za oči (NEI 25).

NEI 25 upitnik se sastoji od 25 pitanja koja su podeljena u tri dela gde se prvi deo odnosi na opšte zdravstveno stanje i vid, drugi deo na teškoće sa aktivnostima vezane za vidnu funkciju i treći deo je vezan za odgovore na vizuelne probleme. Apendiks dodatnih pitanja podeljen je u subskale.

KSQ upitnik se sastoji iz pet domena koji se odnose na: opšte zdravstveno stanje, pluća, kožu, oči i lekove. Bolesnici su popunjavali domen koji se odnosi na opšte zdravstveno stanje i domen za oči.

Svi upitnici su šifrirani, podaci o obeležjima kodirani, napravljena baza podataka (u MS Excel programu) i izvršena kompjuterska obrada odgovarajućim statističkim tehnikama. Korišćen je softverski paket "SPSS 15.0 for Windows" SPSS v 15.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA). Analiza ROC i grafikoni su urađeni u program GraphPad Prism Version 4.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

Od metoda deskriptivne statistike u radu su korišćene: mere centralne tendencije aritmetička sredina (\bar{x}), medijana i mere varijabiliteta (standardna devijacija (SD))

Statistička analiza u cilju procene značajnosti razlika i povezanosti je sprovedena korišćenjem odgovarajućih testova (ANOVA, t test, χ^2 , Wilcoxonov test, Pearsonov koeficijent korelacije).

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 70 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Analizom svih podataka došlo se do zaključka da je kvalitet života pacijenata sa sarkoidozom a koji imaju i očne manifestacije mnogo lošiji kako po pitanjima vezanim za percepciju opšteg zdravstvenog stanja tako i vezanih za vidnu funkciju u odnosu na pacijente sa sistemskom sarkoidozom ali bez očnih promena. Po svim pitanjima kako u NEI 25 upitniku tako i u KSQ upitniku pacijenti su imali lošije odgovore u odnosu na grupu bez očnih problema. Za razliku od NEI 25 KSQ upitnik se pokazao brži, jednostavniji za popunjavanje, lakši i za pacijenta i za lekara. Analiza podataka zahteva manje vremena, preglednije su tabele i brže može da se dođe do zaključka.

KSQ predstavlja moćan organ – specifični instrument sa praćenje aktivnosti bolesti. Može da se koristi na početku bolesti, tokom same bolesti u cilju praćenja remisije i egzacerbacije kao i kod primene nove terapije. Pacijenti ga brzo popunjavaju, ne izaziva otpor prilikom korišćenja i stvara pozitivnu atmosferu između lekara i pacijenta a sve u cilju boljeg i efikasnijeg lečenja, tj što duže remisije. Ove je izuzetno važno s obzirom na hronicitet bolesti.

Posebnu grupu pacijenata činili su pacijenti u grupi pacijenata sa uveitisom kod kojih je ispitivan ACE u očnoj vodici. Utvrđeno je da je prisustvo ACE u očnoj vodici siguran znak uveitisa tj. očne sarkoidoze. Malo radova je rađeno vezano za ovu problematiku mada ima značaj kod etiologije uveitisa. Iako ACE nije dovoljno specifičan za sarkoidozu prisustvo ACE u očnoj vodici predstavlja siguran znak uveitisa jer je narušena hematocilijarna barijera.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Mnoge studije pokazuju da pacijenti sa sarkoidozom imaju lošiji kvalitet života u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih pacijenata. De Vries i sarad. govore o tome da simptomi bolesti (sarkoidoze) utiču na kvalitet života i zdravstveno stanje pacijenata. Većina radova odnosi se na kvalitet života bolesnika sa sistemskom sarkoidozom uopšte a ne sa organ – specifičnom. Međutim, informacije o kvalitetu života među pacijentima sa očnom sarkoidozom se još uvek ispituju. Očna sarkoidoza utiče na fizičko funkcionisanje tako što utiče na kvalitet života vezan za opšte zdravstveno stanje, fizičko i mentalno funkcionisanje kao i na funkcionisanje koje je vezano za vid. Poremećaj vidne funkcije povezan je sa povećanim simptomima anksioznosti i depresije, što su pokazali i rezultati ove studije. Pacijenti sa očnom sarkoidozom zahtevaju češće lekarske kontrole radi praćenja bolesti i prolaze kroz razne dijagnostičke i terapijske pretrage što sve smo po sebi izaziva anksioznost i depresiju.. Ranije studije su pokazale da se redukovana vidna oštrina odnosi na svakodnevne aktivnosti i poteškoće vezane za zadatke koji uključuju vidnu funkciju. NEI –25 je validiran i korišćen da pokaže da su oni sa očnim bolestima i pridruženim oštećenjem vida imali niže skorove u poređenju sa kontrolnom grupom bez redukovane vidne oštine, što je potvrđeno i u ovoj studiji. Mangione i sarad. stvorili su 2001 godine NEI 25 iz NEI 51 upitnika. Kraća verzija je fleksibilnija i lakša i efikasnija kako u kliničkim tako i u istraživačkim studijama.

Studija Saligan i sarad. pokazuje da očne manifestacije kod sarkoidoze utiču kako na opšti kvalitet života tako i na onaj koji je vezan za vidnu funkciju. Rezultati su lošiji kod lošije vidne funkcije što je takođe povezano i sa socijalnim statusom (nezaposlenost, slabije plaćeni poslovi, niži socioekonomski status). U istom radu pored se razlike u vidnoj funkciji i kvalitetu života kod osoba sa sistemskom sarkoidozom sa i bez očnih promena i istražuju specifični demografski i klinički faktori koji utiču na kvalitet života. Bilo je ranije nekoliko studija koje su istraživale kvalitet života kod različitih očnih bolesti, ali nije bilo mnogo studija koje su istraživale kvalitet života u različitim očnim bolestima nego se više poredio kvalitet života između pacijenata sa očnim bolestima i zdrave kontrolne grupe. Rezultati ovog ispitivanja su ušporedivi sa rezultatima ispitivanja Saligana i sar.

Druge studije, posebno Chang-a i sar. su pokazale da manja zarada i ograničen pristup zdravstvenom osiguranju izazivaju depresiju. Slični zaključci se mogu izvesti i iz rezultata ove studije, gde je nadjena visoko statistički značajna razlika između opšteg i očno specifičnog kvaliteta života bolesnika s očnom sarkoidozom i sarkoidozom bez očnih manifestacija. U gotovo svim odgovorima u NEI 25 upitniku, bolesnici sa očnoim manifestacijama su imali niže skorove kvaliteta života, što utiče na praćenje bolesti (rede kontrole) kao i na pogoršanje sistemske sarkoidoze. Testovi tj NEI pitanja koja su se odnosila na vožnju su očekivano niža kod pacijenata sa očnom sarkoidozom u poređenju sa pacijentima bez očnih promena ali i mentalno zdravlje, novčane teškoće kao i obavljanje svakodnevnih aktivnosti bile su takođe više oštećene kod pacijenata sa očnom sarkoidozom. To može da nastane kao posledica hronične prirode bolesti i vidnog oštećenja koje može da dovede do nezaposlenosti ili do slabije plaćenog posla. Postojala je visoko statistički značajna razlika u skorovima NEI 25 testa ($p < 0.001$) između pacijenata sa uveitisom i bez uveitisa. Pacijenti sa zadnjim uveitisom ili panuveitisom imali su značajno niže vrednosti po svim pitanjima NEI 25 testa. Takođe pacijenti sa aktivnom bolešću imali su niže skorove po svim pitanjima NEI 25 upitnika u odnosu na pacijente sa uveitisom u remisiji. Pacijenti sa očnim komorbiditetom imali su niže skoro po svim pitanjima NEI 25 upitnika u odnosu na pacijente bez komorbiditeta.

Patel i sarad. sagledavajući problematiku kvaliteta života pacijenata sa sarkoidozom napravili su novi organ specifični KSQ upitnik (upitnik Kraljevskog koledža iz Londona). Konačna verzija KSQ činila je pet modula (opšte zdravstveno stanje, pluća, koža, oči, lekovi). Ispitivano je 207 pacijenata koji su odgovarali na 65 pitanja. Kasnijom analizom odbačena su 36 pitanja i došlo se do sledećeg: 10 pitanja iz opšteg zdravstvenog stanja, 6 pitanja vezana za pluća, 3 pitanja iz koža, 7 pitanja iz oka i 3 pitanja iz lekova. Dobijen je brzi pokazatelj zdravstvenog stanja pacijenata sa sarkoidozom koji uključuje najčešće zahvaćene organe. Može da se koristi kako za klinička ispitivanja tako u naučne svrhe. Predstavlja važan parametar efikasnosti terapije. KSQ je jednostavan i prvi organ specifični upitnik. Lak je za primenu i većina pacijenata nalazi da je jednostavan za popunjavanje. Obično se pitanja iz organ specifičnog modula kombinuju sa modulom Opšteg zdravstvenog stanja da bi se dobio opšti utisak o kvalitetu života. Ima široku primenu i može da se koristi i kod pravljenja plana o lečenju između pacijenta i lekara. Predstavlja napredak u praćenju sarkoidoze.

Van Manen M., Wapenaar M. i sarad. validirali su KSQ upitnik na holandskim pacijentima sa sarkoidozom. KSQ je preveden prema internacionalnom protokolu i podvrgnut pregledu od strane eksperata. Svi pacijenti su popunjavali 7 upitnika uključujući NEI 25 i KSQ. Dobijeni su slični rezultati kao i Patel i sarad. Postojanje validiranog KSQ upitnika i prevod na druge jezike omogućava bolju internacionalnu saradnju u vezi sarkoidoze, njenog otkrića i praćenja kao i primene i zamene terapije. Međutim, kod sarkoidoze mogu da budu zahvaćeni i drugi organi tako da tako da ostaje nejasno da li će KSQ imati uticaj i kod ređih oblika bolesti.

U ovoj studiji rezultati KSQ ukazuju na visoku statističku značajnost razlike u parametrima opšteg i očno specifičnog kvaliteta života kod bolesnika sa očnom sarkoidozom i sarkoidozom bez očnih manifestacija. Smer i jačina razlike su jasno ukazivali da bolesnici sa očnom sarkoidozom imaju značajno lošiji kvalitet života po svim ispitivanim parametrima.

Posebnu grupu pacijenata činili su pacijenti u grupi pacijenata sa uveitisom kod kojih je ispitivan ACE u očnoj vodici. Utvrđeno je da je prisustvo ACE u očnoj vodici siguran znak uveitisa tj. očne sarkoidoze. Malo radova je rađeno vezano za ovu problematiku mada ima značaj kod etiologije uveitisa. Iako ACE nije dovoljno specifičan za sarkoidozu prisustvo ACE u očnoj vodici predstavlja siguran znak uveitisa jer je narušena hematocilijarna barijera.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Violeta Mihailović-Vučinić, Ljubica Popević, Spasoje Popević, Mihailo Stjepanović, Andjelka Aleksić, Anka Stanojević-Paović. Utility of angiotensin-converting enzyme activity in aqueous humor in the diagnosis of ocular sarcoidosis. Indian Journal of Ophthalmology 2017;65(10): 979-983
Bp. DOI 10.4103/ijo.IJO_645_16

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Kvalitet života kod bolesnika sa sarkoidozom koji imaju promene na očima“ dr Ljubice Popević predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju karakteristika i specifičnosti procene kvaliteta života kod očne sarkoidoze.

Analizom podataka dobijenih iz ove studije pokazano je da žene oboljevaju od očne sarkoidoze češće od muškaraca i da je ta razlika statistički značajna

Pokazano je da je kvalitet života pacijenata sa sarkoidozom a koji imaju i očne manifestacije mnogo lošiji kako po pitanjima vezanim za percepciju opšteg zdravstvenog stanja tako i vezanih za vidnu funkciju u odnosu na pacijente sa sistemskom sarkoidozom ali bez očnih promena.

Po svim pitanjima kako u NEI 25 upitniku tako i u KSQ upitniku pacijenti su imali lošije odgovore u odnosu na grupu bez očnih problema

KSQ upitnik se pokazao brži, jednostavniji za popunjavanje, lakši i za pacijenta i za lekara. Analiza podataka je zahtevala manje vremena, preglednije su tabele i brže može da se dođe do zaključka.

Zaključeno je da je aktivnost ACE u očnoj vodici značajno viša kod bolesnika sa očnom sarkoidozom i parametar koji ukazuje na očnu sarkoidozu, bez potrebe za biopsijom.

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 Ljubice Popević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 19.06.2018.godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragana Jovanović

Prof. dr Vesna Škodrić-Trifunović

Doc dr Mirko Resan

Mentor:

Prof. dr Violeta Vučinić-Mihailović

Komentor:

Prof dr Ljiljana Marković-Denić
