

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Utvrdjivanje povezanosti koncentracije homocisteina u serumu i hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla“

kandidata dr Milana Stojčića, zaposlenog u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika Železnice Srbije u Beogradu. Mentor je Prof Dr Milenko Stojković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Doc. dr Marija Božić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dragan Marković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. dr Mirko Resan, docent Medicinskog fakulteta VMA

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Milana Stolčića napisana je na ukupno 114 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metodologija i materijal ispitivanja, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 39 tabela, 4 grafikona i 9 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to glaukom, koji osnovni klinički oblici glaukoma postoje i koje su osnovne karakteristike različitih tipova glaukoma. U daljem delu prikazana je epidemiologija glaukoma otvorenog ugla kao i faktori rizika za nastanak ove bolesti. Detaljno su prikazana dosadašnja saznanja vezana za etiologiju i patogenezu različitih formi glaukoma otvorenog ugla i to primarnog glaukoma otvorenog ugla (POAG), normotenzivnog glaukoma

(NTG) i pseudoeksfolijativnog glaukoma (PEXG). Poseban osvrt je načinjen na temu vaskularizacije oka i protoka krvi kroz različita tkiva oka, kao i na aktuelne metode merenja okularnog protoka. Hemodinamski faktori rizika koji zauzimaju posebno mesto u razvoju i progresiji glaukomatozne bolesti detaljno su opisani u sklopu najnovijih saznanja iz ove oblasti. U ovom delu disertacije naročita pažnja je usmerena na detaljan opis i analizu kolor dopler ultrazvučne tehnike u analizi okularnog protoka. Opisana je procedura ispitivanja i tehnika pregleda ovom metodom kao i analiza hemodinamskih parametara retrobulbarnog protoka i to vršnog sistolnog protoka (PSV), krajnjeg dijastolonog protoka (EDV), indeksa rezistencije (RI) u oftalmičkoj arteriji (OA), centralnoj retinalnoj arteriji (CRA) i nazalnim i temporalnim zadnjim cilijarnim arterijama (NPCA i TPCA). Takođe je napravljen i osvrt na metabolizam homocisteina i njegovu ulogu u patofiziološkim procesima u oku i moguću ulogu u oštećenju vidne funkcije kod različitih očnih bolesti uključujući i glaukom.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju i poređenju hemodinamskih parametara protoka kroz retrobulbarne krvne sudove kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla (POAG, NTG, PEXG) i kontrolne grupe kao i poređenju koncentracije serumskog homocisteina, vitamina B12 i folne kiseline kod ispitivanih grupa. Takođe kao cilj rada navedeno je i utvrđivanje vrednosti laboratorijskih parametara lipidnog statusa (holesterol, HDL, LDL, trigliceridi) i vrednosti C reaktivnog proteina (CRP) kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla. Cilj rada je bio da se ispita povezanost između hemodinamskih parametara retrobulbarnog protoka metodom kolor dopler sa vrednostima homocisteina u serumu kod bolesnika sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla.

U poglavlju **metodologija i materijal ispitivanja** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja uključuje ukupno 77 ispitanika i to: 20 pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla (POAG), 20 sa pseudoeksfolijativnim glaukomom (PEXG), 19 sa normotenzivnim glaukomom (NTG) i 18 zdravih ispitanika bez glaukoma. Ispitivanje je sprovedeno u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika ŽS. Detaljno je opisan način selekcije ispitanika, kao i kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Opisan je način određivanja laboratorijskih parametara za obavljene analize biohemijskih parametara kao i za analize homocisteina, vitamina B12 i folata iz seruma. Takođe je podrobno opisan način pregleda retrobulbarnog protoka metodom kolor dopler. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi ispitanici su dali pisani pristanak pre uključjenja u studiju.

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 176 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Vrednosti PSV i EDV indeksa u svim ispitivanim krvnim sudovima: OA, CRA, NPCA i TPCA signifikantno su niže u grupi bolesnika sa glaukomom u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika ($p < 0.001$). Indeks rezistencije je signifikantno viši u OA, NPCA i TPCA kod bolesnika sa glaukomom u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$; redom). Sniženje parametara retrobulbarnog protoka najizraženije je kod pacijenata sa normotenzivnim glaukomom ali je prisutno i kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, kao i kod pseudoeksfolijativnog glaukoma u poređenju sa kontrolnom grupom.

Vrednosti lipidnog statusa (holesterol, HDL, LDL, trigliceridi) i vrednosti C reaktivnog proteina kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla u poređenju sa kontrolnom grupom ne pokazuju statistički značajnu razliku.

Srednja vrednost serumskog homocisteina iznosi kod POAG grupe $10,6 \pm 2,5$ $\mu\text{mol/l}$, kod NTG grupe je $10,6 \pm 3,6$, PEXG grupe iznosi $13,1 \pm 3,4$ $\mu\text{mol/L}$, dok je kod kontrolne grupe $10,4 \pm 1,9$ $\mu\text{mol/L}$. Koncentracija homocisteina je signifikantno viša u grupi bolesnika sa pseudoeksfolijativnim glaukomom u poređenju sa ostalim ispitivanim grupama ($p = 0.018$). Multiplim poređenjem vrednosti homocisteina među ispitivanim grupama utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između vrednosti homocisteina kod pacijenata sa PEXG-om u odnosu na pacijente sa POAG-om i u odnosu na kontrolnu grupu dok je razlika između PEXG grupe i NTG grupe na granici značajnosti ($p = 0,056$). Vrednosti folata i vitamina B12 ne pokazuju statistički značajnu razliku među ispitivanim grupama.

Postoji pozitivna korelacija između vrednosti homocisteina i RI indeksa i negativna korelacija između vrednosti homocisteina i EDV u svim ispitivanim krvnim sudovima kod pacijenata sa PEXG ($p < 0.001$). Statistički značajna pozitivna povezanost zabeležena je između vrednosti homocisteina i indeksa rezistencije u OA kod sve tri grupe glaukomnih bolesnika (POAG,

NTG, PEXG) ($p= 0.007$, $p=0.007$, $p< 0.001$; redom). Prisutna je pozitivna korelacija između vrednosti homocisteina i indeksa rezistencije kao i negativna korelacija između vrednosti homocisteina i PSV i EDV indeksa u pojedinim krvnim sudovima kod bolesnika sa NTG i POAG-om ali i kod kontrolne grupe.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati studije su u saglasnosti sa prethodno publikovanim studijama u kojima je demonstrirana izmenjena okularna hemodinamika kod POAG-a i NTG-a (Harris i sar. 1994; Abegão Pinto i sar. 2012; Plange i sar. 2009; Kaiser i sar. 1997; Findl i sar. 2000).

Podaci iz literature su uglavnom saglasni u pogledu vrednosti ovih parametra kod bolesnika sa NTG u poređenju sa kontrolnom grupom. Metaanaliza koja je uključila 23 studije (Xu S-a i sar, 2015) koje su ispitivale hemodinamske parametre retrobulbarne cirkulacije metodom kolor dopler kod pacijenata sa normotenzivnim glaukomom pokazala je sniženje PSV i EDV indeksa u oftalmičkoj arteriji, centralnoj retinalnoj arteriji i obe zadnje cilijarne arterije, dok je indeks rezistencije povišen u centralnoj retinalnoj arteriji i temporalnoj zadnjoj cilijarnoj arteriji. Nalazi ovog istraživanju u skladu su sa rezultatima ove metaanalize.

Poređenje vrednosti retrobularnog protoka između pacijenata sa POAG-om i kontrolne grupe pokazalo je signifikantno niže vrednosti PSV i EDV u centralnoj retinalnoj arteriji i zadnjim nazalnim i temporalnim kratkim cilijarnim arterijama u POAG grupi. Nije bilo statistički značajne razlike u hemodinamskim parametrima u oftalmičkoj arteriji kao ni indeksima rezistencije (RI) retrobulbarnih krvnih sudova među ispitivanim grupama. Do gotovo istih nalaza došli su Abegao Pinto i sar. (IOVS, 2012), s tom razlikom što je u njihovom istraživanju EDV u TPCA iako snižen, nije bio signifikantno različit kod pacijenata sa POAG-om u odnosu na kontrolnu grupu. Metaanaliza Menga i sar iz 2013.godine koja je uključila 23 studije poredila je parametre retrobularnog protoka kod pacijenata sa POAG-om i demonstrirala statistički značajno snižene vrednosti PSV i EDV indeksa u OA, CRA, SPCAs u odnosu na kontrolnu grupu i signifikantno povišene vrednosti indeksa rezistencije u ispitivanim retrobulbarnim krvnim sudovima kod pacijenata sa POAG-om. Ova metaanaliza je pokazala izmenjenu hemodinamiku kod pacijenata sa POAG-om u smislu smanjene brzine protoka i povećanog indeksa rezistencije retrobulbarnih krvnih sudova, što je zaključak i ovog istraživanja. Međusobno poređenje pacijenata sa POAG-om i NTG pokazalo je snižene vrednosti PSV i EDV indeksa u oftalmičkoj arteriji i kratkim, zadnjim temporalnim cilijarnim arterijama kod pacijenata sa NTG-om, dok su kod iste grupe pacijenata snižene

vrednosti PSV indeksa u nazalnim zadnjim cilijarnim arterijama. U jednoj od svojih studija u kojoj su između ostalih parametara analizirani i parametri brzine retrobulbarnog protoka između pacijenata sa NTG i POAG-om, Pinto i sar. pronašli su snižene vrednosti PSV indeksa u NPCA (IOVS, 2012) kod pacijenata sa NTG-om u poređenju sa POAG grupom. U jednoj drugoj studiji istog autora (Pinto i sar, 2014) u kojoj je analizirana okularna pulsna amplituda, jedini CDI parametar koji je pokazao statističku značajnost je EDV u CRA koji je bio niži kod pacijenata sa NTG-om u poređenju sa POAG grupom.

Kao što se može zaključiti iz ove studije a i na osnovu rezultata drugih istraživanja hemodinamski parametri retrobulbarnog protoka nisu izmenjeni samo kod normotenzivnog glaukoma već i kod primarnog glaukoma otvorenog ugla. Razlike pak između ova dva varijeteta glaukoma otvorenog ugla su zastupljene samo u manjoj meri i ogledaju se u određenim razlikama u smislu smanjenja brzine protoka pojedinih retrobulbarnih krvnih sudova kod pacijenta sa NTG-om.

Kada je u pitanju poređenje pacijenata sa PEXG u odnosu na kontrolnu grupu u ovom istraživanju prisutne su signifikantno niže vrednosti svih posmatranih parametara retrobulbarnog protoka izuzev PSV indeksa arterije oftalmike uz istovremeno povećane vrednosti RI indeksa u svim krvnim sudovima izuzev CRA. Ovi rezultati potvrđuju ranije publikovane rezultate drugih studija. Yuksel i sar. u svom radu (Ophthalmologica, 2001) pokazali su da pacijenti sa POAG-om u poređenju sa kontrolnom grupom imaju signifikantno niže vrednosti PSV i EDV indeksa i povišene vrednosti RI u ispitivanim retrobulbarnim krvnim sudovima sa izuzetkom PSV indeksa oftalmične arterije, što odgovara nalazu ovog istraživanja. Sekeroglu i sar (Acta Ophthalmol 2011) su poredeći parametre protoka u OA, CRA i SPCAs kod pacijenta sa PEXG-om u odnosu na kontrolnu grupu demonstrirali sniženje PSV i EDV indeksa u svim ispitivanim krvnim sudovima uz istovremeno povećanje RI indeksa u ispitivanim krvnim sudovima izuzev CRA. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nalazima aktuelne doktorske disertacije.

Među pacijentima sa POAG-om i XFG u ovom radu nije bilo signifikante razlike ni u jednom od ispitivanih parametara, iako je razlika u EDV parametru arterije oftalmike bila na granici signifikantnosti. Ovi rezultati se slažu sa nalazima do kojih su došli Yuksel i sar (2001) i Sekeroglu i sar (2011). Podaci iz literature međutim nisu jednobrazni. Tako su Martinez i Sanchez (Eye, 2008) u svom radu pronašli snižene PSV i EDV parametre i povišen RI indeks kod pacijenata sa PEXG u odnosu na POAG. S druge strane, Galassi i sar (2008)

demonstrirali su niži okularni perfuzioni pritisak, snižen EDV u OA, CRA i PCAs i povišen RI indeks u sva tri ispitivana krvna suda kod pacijenata sa PEXG u odnosu na POAG grupu.

Rezultati ovog istraživanja u saglasnosti su sa rezultatima brojnih autora koji su potvrdili povišene vrednosti homocisteina kod pacijenata sa PEXG (Vessani i sar, 2003, Leibovitch i sar, 2003; Altintas i sar, 2005; Cumurcu i sar, 2006; Turgut i sar., 2010).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Milan Stojčić, Paraskeva Hentova Senčanić, Dragan Babić, Biljana Stojčić, Milenko Stojković, Lepša Žorić "Association between C-reactive protein and normal tension glaucoma" *Vojnosan Pregled* 2017; 74(10):970-973.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija " *Utvrđivanje povezanosti koncentracije homocisteina u serumu i hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma otvorenog ugla*" dr Milana Stojčića, ukazuje na povezanost između izmenjene retrobulbarne vaskularne regulacije i koncentracije homocisteina kod pacijenata sa različitim tipovima glaukoma i ukazuju na moguću ulogu homocisteina u povećanju vaskularnog otpora i dodatnom sniženju okularnog protoka u razvoju glaukomatozne optičke neuropatije. Vrednosti retrobulbarne cirkulacije kod svih pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla mogu biti značajan pokazatelj prokrvljenosti glave optičkog živca i mogu biti smernica za dalje lečenje i praćenje ovih pacijenata kao i njihovog opšteg zdravstvenog stanja. Metoda kolor dopler merenja okularnog protoka krvi je lako dostupna, bezbolna i neinvazivna metoda koja pruža uvid u stanje hemodinamskih parametara retrobulbarne cirkulacije i predstavlja značajno dijagnostičko sredstvo u dijagnozi i praćenju pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla. Određivanje nivoa homocisteina u serumu glaukomnih pacijenata blisko je povezano sa vaskularnim konceptom glaukomne optičke neuropatije a bliže poznavanje vaskularnih faktora rizika može biti ključ u usporavanju progresije ove teške bolesti i sprečavanju slepila kao njene najteže komplikacije.

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 Milana Stojčića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 11.06.2018.

Članovi Komisije:

Doc. Dr Marija Božić

Mentor:

Prof Dr Milenko Stojković

Prof. Dr Dragan Marković

Doc. Dr Mirko Resan
