

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena dijagnostičke vrednosti grupe brzih i jednostavnih kliničkih testova za dijagnozu suvog oka“

kandidata **dr Bojane Dačić Krnjaja**, zaposlene u Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof .dr Milenko Stojković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Anica Bobić Radovanović, profesor na Katedri za oftalmologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Svetlana Stanojlović, docent na Katedri za oftalmologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Doc dr.vet.med. Milan Hadži-Milić, docent na Katedri za hirurgiju, ortopediju i oftalmologiju, Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta 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 doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Bojane Dačić Krnjaja napisana je na ukupno 121 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, cilj rada, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci, predlog mera i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 17 tabela, 10 grafikona, 2 slike i 2 upitnika u prilogu. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** koji je napisan na 38 strana, navedena je savremena definicija bolesti suvog oka, kao i naučna otkrića koju su dovela do spoznaje mehanizma bolesti i unapređenja definicije. Iznete su epidemiološke karakteristike bolesti. Analizirani su faktora rizika za nastanak bolesti, a posebno su istaknuti oni vezani za savremen način života koji utiču na

porast broja osoba sa simptomima suvog oka. Opisane su strukture oka na kojima se bolest ispoljava, a podvučena je njihova inervacija, čije je poznavanje značajno za razumevanje patogeneza bolesti. Dat je opis kliničke slike i klasifikacija bolesti prema etiologiji. Detaljno su analizirane dijagnostičke metode, kako kliničke, tako i laboratorijske, sa posebnim osvrtom na savremenu dijagnostiku. Opisan je i terapijski pristup, baziran na klasifikaciji bolesti.

Cilj rada je precizno definisan. Svi klinički testovi korišćeni u radu kao i njihove kombinacije su upoređeni sa testom citologije konjunktive dobijene metodom skrejpinga, kao objektivnim laboratorijskim standardom, a radi određivanja njihove senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti, kao i njihove sposobnosti da prepoznaju različite stadijume bolesti suvog oka.

U poglavlju **metodologija** (10 strana) je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena u Klinici za očne bolesti, KCS. Objasnjeni su kriterijumi za postavljanje dijagnoze bolesti. Precizirani su kriterijumi za uključenje ispitanika u studiju, kao i kriterijumi za isključenje, a i način gradiranja težine bolesti. Detaljno je opisan način izvođenja kliničkih testova: LIPCOF, visina meniskusa suza, test grananja suze, vreme prekida suznog filma (FTBUT), Schirmer I i bojenje površine oka Rose bengal bojom. Naveden je redosled i vreme izvođenja u toku dana. Uz opis tehnike izvođenja konjunktivalne skrejping citologije, objašnjen je način bodovanja inflamacije površine oka, dobijene na osnovu histološke analize inflamatornih ćelija dobijenih ovom metodom. Posebno su analizirani rezultati pacijenata sa potvrđenim Sjögren sindromom. Upoređeni su rezultati ispitanika do i preko 60 godina starosti. Opisana su i dva upitnika, OSDI i Mc Monnies, korišćena za evaluaciju simptoma kod 100 ispitanika. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju. Statistički podaci su obrađeni SPSS programom, verzija 20, a korišćeni su Student t- test, χ^2 test, ANOVA i Post-hoc test, dok je ROC kriva kalkulirana na osnovu dobijene senzitivnosti i specifičnosti. Korelacija između testova je analizirana Pearsonovim koeficijentom korelacije r.

U poglavlju **rezultati** detaljno su na 23 strane opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je na 13 strana 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, i upućuju na **predlog mera**.

Literatura sadrži spisak od 371 reference, od kojih je preko 200 (205) objavljeno u poslednjih 10 godina.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Analizom rezultata testova, utvrđeno je da svi korišteni testovi razlikuju suve oči od normalnih, i da prilikom poređenja sa laboratorijskim standardom, najveću senzitivnost ima FTBUT (96,65%), a zatim LIPCOF (92,2%) i visina meniskusa suza (80,9%). Najviša specifičnost je nađena kod Rose bengal testa (93,2%) Visoku specifičnost su pokazali Schirmer I (89,9%), test grananja suze (84,5%) i FTBUT (78%). Schirmer I, FTBUT i Rose bengal test, kao test grupa koja se po Kopenhagenskim kriterijumima koristi za postavljanje dijagnoze suvog oka u okviru Sjögren sindroma, ali i van tog konteksta, u poređenju sa laboratorijskim testiranjem je pokazala višu senzitivnost i specifičnost u grupi ispitanika preko 60 godina starosti. Testiranjem različitih kombinacija, utvrđeno je da dodavanje testa grananja suza Kopenhagen kriterijum test grupi, daje poboljšanje odnosa senzitivnost i specifičnosti, pogotovo u grupi ispitanika preko 60 godina starosti (97,5% i 77,8%) Najbolju korelaciju sa skrejpung citologijom, imali su RB test i FTBUT ($r = 0,707$, $p < 0,001$; $r = -0,507$, $p < 0,001$).

Analizom sposobnosti kliničkih testova da prepoznaju različite stadijume izraženosti suvog oka, uz pomoć ANOVA testa, dobijeni su značajni rezultati za FTBUT, test grananja suza, LIPCOF i visinu meniskusa suza. Nađeno je da se prosečne vrednosti FTBUT statistički značajno razlikuju između grupa ($F = 62,474$, $p < 0,001$). Kada su rezultati analizirani sa Post Hoc testom, razlika je bila statistički značajna za svaku grupu ponaosob u poređenju sa svim ostalim grupama na nivou od 0.05.

Prosečne vrednosti konjunktivalnog skrejpung skora bile su statistički značajno više kod očiju pacijenata sa Sjögren sindromom, nego kod očiju pacijenata kod kojih je suvo oko bilo drugog uzroka ($t = 4,12$, $p < 0,001$). Grupa pacijenata sa Sjögren sindromom imala je statistički značajno niže vrednosti FTBUT testa ($t = -3,13$, $p = 0,002$), i Schirmer I testa ($t = -4,25$, $p < 0,001$), dok je u istoj grupi prosečna vrednost Rose Bengal testa bila statistički viša ($t = 2,64$, $p = 0,009$). Kod očiju pacijenata sa Sjögren sindromom bilo je u proseku više nabora u

LIPCOF testu ($t=1,57$, $p=0,06$), dok razlika među grupama nije bila statistički značajna kod testa grananja suza i visine meniskusa suza ($t=0,27$, $p=0,39$; $t=-0,39$, $p=0,35$).

Poređenjem inflamatornog skora grupe pacijenata do 60 godina starosti sa rezultatima oba upitnika, nađena je statistički visoko značajna korelacija (McMonnies $r=0,349$; $p=0,002$, OSDI $r=0,341$; $p=0,003$). Međutim, kod grupe pacijenata preko 60 godina starosti, nije nađena korelacija između skrejing skora i oba upitnika (McMonnies $r=0,349$; $p=0,002$, OCDEI $r=0,341$; $p=0,003$).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U savremenoj dijagnostici bolesti suvog oka, insistira se na jednostavnim testovima, koji su dostupni velikom broju oftalmologa (Wolffsohn i sar 2017), jer se radi o oboljenju sa visokom prevalencijom (Stapleton i sar, 2017). Iako u većini oblika suvo oko ne dovodi do trajne redukcije vida, simptomi diskomfora i privremene vizuelne smetnje značajno utiču na kvalitet života i radnu sposobnost.

LIPCOF, visina meniskusa suza i test grananja suze su jednostavni testovi, koji su dostupni većini oftalmologa. Njihova dijagnostička vrednost do sada nije procenjivana poređenjem sa konjunktivalnom skrejing citologijom kao laboratorijskim standardom, niti su kombinovani sa Kopenhagen kriterijum test grupom kao celinom. Visoku senzitivnost LIPCOF testa i visine meniskusa suza, koju iziskuju skrining metode do sada su drugi autori uglavnom potvđivali uporedbom sa klinički postavljenom dijagnozom, baziranom na bilo kojim dostupnim testovima u nedostatku „zlatnog standarda” (Erb i sar, 2008). Poseban dijagnostički izazov je otkrivanje bolesti u ranom stadijumu, što se pokazalo kao problem mnogim tehnički sofisticiranim kliničkim testovima (Baudouin i sar, 2013, Messmer i sar, 2016). Test visine meniskusa suza i LIPCOF, upoređeni sa laboratorijskim standardom su se pokazali kao validni za prepoznavanje ranih faza bolesti. Test grananja suze je u ranijim istraživanjima pokazivao dobru korelaciju sa merenjem osmolarnosti suza, čija promena je u osnovi mehanizma razvoja bolesti (Versura i sar, 2010). Iako se zbog niske senzitivnosti nije pokazao kao dobar skrining test u ovom radu, njegova dobra specifičnost doprinela je dijagnostičkoj vrednosti njegove kombinacije sa Kopenhagen kriterijum test grupom, pogotovo kod grupe ispitanika preko 60 godina. U ovoj starosnoj grupi to je posebno značajno zbog pokazane diskrepance između simptoma i znakova bolesti, koja je sem u našem radu, prepoznata i od strane drugih autora (Bartlett i sar, 2015, Vehof i sar, 2017.)

FTBUT je do sada korišćen u mnogim kombinacijama testova, a deo je i Kopenhagen test grupe koja je ustanovljena još 1986. godine kao kriterijum za dijagnozu suvog oka kod Sjögren sindroma (Manthorpe i sar, 1986). U nekim radovima je pokazivao visoku specifičnost (Alves i sar, 2014), kao i dobru korelaciju sa osmolaritetom suza (Versura i sar, 2010). U ovom radu je kao samostalan test pokazao najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti (93,6% i 77,9%), kao i sposobnost prepoznavanja različitih stadijuma bolesti. U poslednjoj deceniji, primetno je davan veći značaj testu merenju osmolariteta suza (Sullivan i sar, 2010, Lemp i sar, 2011, Keech i sar, 2013, Potvin i sar, 2015), pogotovo sa tehničkim inovacijama koje su ovu ranije laboratorijsku tehniku uvele u kliničku praksu. Uprkos tome, test merenja osmolariteta suza nije dostupan velikom broju oftalmologa, te je i dalje više primetan u kliničkim studijama, nego u kliničkoj praksi. Jednostavnost i dostupnost FTBUT testa većem broju oftalmologa, aktualizovao je značaj ovog testa i sada ga i drugi autori smatraju dovoljnim za postavljanje dijagnoze suvog oka uz postojanje simptoma bolesti (Wolffsohn i sar 2017).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Bojana Dačić Krnjaja, Jelena Potić, Danijela Raonić, Milenko Stojković. **Correlation between conjunctival scraping cytology and other clinical dry eye metrics in determination of dry eye related inflammation.** Vojnosanitetski pregled 2018 OnLine-First Issue 00, Pages: 185-185
<https://doi.org/10.2298/VSP171109185D>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „ Procena dijagnostičke vrednosti grupe brzih i jednostavnih kliničkih testova za dijagnozu suvog oka “ dr Bojane Dačić Krnjaja predstavlja originalni naučni doprinos aktuelnoj problematici dijagnostifikovanja bolesti suvog oka. Nepostojanje koncenzusa oko zvaničnog „zlatnog standarda“ otežava procenjivanje dijagnostičke vrednosti kliničkih testova, te su dosadašnje studije bazirane na slobodnom izboru istraživača da uporedi međusobno dijagnostičke metode. U ovom radu se utvrđuje dijagnostička vrednost nekoliko jednostavnih i dostupnih kliničkih testova, kao i njihovih kombinacija, njihovim poređenjem sa visoko specifičnom metodom laboratorijskog merenja inflamacije, koja je u osnovi razvoja bolesti suvog oka, tj. sa objektivnim laboratorijskim standardom.

Prepoznavanje starosne grupe kod koje diskrepanca između simptoma i znakova otežava prepoznavanje i gradiranje bolesti daje poseban značaj ovom radu, kao i otkrivanje kombinacije testova koja ima bolju dijagnostičku vrednost u odnosu na druge kombinacije, upravo kod ove starosne grupe.

Pored jasnog naučnog doprisosa ova disertacija daje nesporan doprinos oftalmološkoj praksi. Njeni rezultati jasno definišu koje testove treba, u kojoj kombinaciji, na koji način i pod kojim uslovima primeniti da bi se najbrže i na najracionalniji način postavila dijagnoza suvoga oka i gradiralo oboljenje, što je od velikog značaja za praktičan rad imajući u vidu da je u pitanju oboljenje sa visokom prevalencijom.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Cilj je bio precizno definisan, 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 Bojane Dačić Krnjaja i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 26.03.2018..

Članovi Komisije:

Prof. dr Anica Bobić Radovanović

Doc. dr Svetlana Stanojlović

Doc dr.vet.med. Milan Hadži-Milić

Mentor:

Prof dr Milenko Stojković
