

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 23.10. 2015. godine, broj 5940/1, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ZNA AJ POWER DOPPLER ULTRAZVU NOG PREGLEDA ZA DIJAGNOZU  
PERIFERNIH ENTEZITISA KOD BOLESNIKA SA SPONDILOARTRITISIMA“**

kandidata Mr sci. med. dr Sanje Milutinovi , zaposlene na Institutu za reumatologiju u Beogradu. Mentor za izradu doktorske disertacije je Prof. dr Nemanja Damjanov, redovni profesor interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nada Vujasinovi Stupar, redovni profesor interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Goran Radunovi , docent interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Nada Pilipovi , profesor interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija Mr sci. med. dr Sanje Milutinovi napisana je na 160 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, cilj rada, bolesnici i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 slika, 42 tabele i 5 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, spisak skra enica koriš enih u tekstu i biografiju kandidata,.

U **uvodu** je data kratka istorija razvoja muskuloskeletnog ultrazvuka. Izložene su glavne karakteristike ultrazvu ne metode. Detaljno su nabrojani parametri Power Doppler (PD) metode koji su neophodni da se izbegnu artefakti i pove ava senzitivnost PD nalaza u dijagnostici i pra enju muskuloskeletnih promena. Pored opisa ultrazvu nih karakteristika tkiva muskuloskeletnog sistema date su i ultrazvu ne slike koje ih ilustruju. Istaknut je zna aj koji

ultrazvuk ima u reumatologiji.

Data je definicija spondiloartritisa (SpA) i sveobuhvatan pregled svih kliničkih klasifikacionih kriterijuma za spondiloartritis. Sažeto su izneta najnovija ispitivanja o uticaja HLA B-27 i drugih gena u etiologiji SpA. Opisane su osnove klasične peptidno-artrogene teorije koja posmatra SpA kao autoimunu bolest, kao i osnove dve nove, autoinflamatorne patofiziološke teorije. Izneti su zaključci studija koje su se bavile ulogom citokina, a posebno TNF, IL-1, IL-17 i IL-23 u širenju i održavanju inflamacije kod SpA. Prikazane su osnove teorija o mehanizmu nastanka osteoproliferacije i ankiloze zglobova kod SpA, kao i njihove moguće implikacije na terapijske protokole za SpA.

Pregledno su dati opisi svih kliničkih karakteristika spondiloartritisa. Detaljno su obrađene teme koje se odnose na entezitis-definicija enteze i entezitisa, opis građe enteze, kliničke karakteristike i opis kliničkih skorova za procenu entezitisa, opis vizuelizacionih metoda koje se koriste za dijagnozu entezitisa, ultrazvučne karakteristike entezitisa i opis ultrazvučnih skorova za procenu entezitisa.

Prikazane su sažeto glavne karakteristike podgrupa spondiloartritisa, na ini merenja aktivnosti bolesti i na ini lečenja bolesnika sa spondiloartritisima.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Primarni cilj se sastojao u utvrđivanju razlika u ultrazvučnim karakteristikama entezitisa kod bolesnika sa spondiloartritisima u odnosu na ultrazvučne karakteristike entezitisa kod bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa i bolesnika kod kojih je entezitis mehanički uzrokovan. Kao sekundarni cilj je navedeno utvrđivanje povezanost ultrazvučnog i PD nalaza entezitisa sa kliničkim i radiografskim nalazima entezitisa.

U poglavlju **Bolesnici i metode** navedeno je da su u ovoj prospektivnoj, duplo-slepoj studiji bili uključeni bolesnici sa SpA, bolesnici sa reumatoidnim artritisom i bolesnici sa mehanički uzrokovanim entezitisom koji su imali kliničke znake entezitisa kao glavni kriterijum za uključivanje u studiju. Nabrojani su svi uključujući i isključujući kriterijumi za učešće u studiji. Jasno je navedeno je da su svi bolesnici potpisali informisani pristanak za učešće u ovom istraživanju koje je odobrio Etički komitet Instituta za reumatologiju, Beograd, Srbija.

Precizno je objašnjen način kliničkog ispitivanja enteza, zglobova i kičmenog stuba, na in procene bola, aktivnosti bolesti i funkcionalne sposobnosti bolesnika, kao i vrste laboratorijskih i radiografskih pregleda koje su vršene u ovom ispitivanju. Detaljno je opisana metodologija ultrazvučnog ispitivanja enteza. Date su jasne ultrazvučne definicije entezitisa. U okviru ovog istraživanja kreiran je ultrazvučni entezitisni skor koji je nazvan Beogradski Ultrazvučni Entezitisni Skor (BUSES). Jasno je opisan cilj kreiranja ovog skora i metodologija određivanja njegove vrednosti i prediktivnih vrednosti njegovih komponenti. Detaljno i jasno je izneta metodologija utvrđivanja validnosti, pouzdanosti, izvodljivosti i diskriminacione sposobnosti novo kreiranog

ultrazvu nog entezitisnog skora. Navedeni su svi postupci primenjeni u statisti koj analizi.

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.

Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 298 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

U toku ispitivanja je na eno da se kod bolesnika sa SpA statisti ki zna ajno eš e javljaju ultrazvu ni znaci akutnog entezitisa Ahilove tetive u odnosu na bolesnike koji nemaju SpA. Istovremeno je pokazano da nema zna ajne razlike u u estalosti hroni nih promena entezitisa Ahilove tetive izme u bolesnika sa SpA i bolesnika koji nemaju SpA. Na eno je da se nijedan ultrazvu ni znak entezitisa na drugim entezama, izuzev enteze Ahilove tetive, ne javlja eš e kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA. Utvr eno je da samo bolesnici sa SpA statist ki zna ajno više imaju pozitivne PD nalaze i nalaze erozija na više enteza istovremeno u odnosu na druge grupe bolesnika sa entezitisom. Utvr eno je da radiografija nije vizulizaciona metoda izbora za dijagnozu entezitisa ni u hroni noj fazi, jer ultrazvuk podjednako uspešno detektuje entezofite kao i radiografija, a višestruko uspešnije dijagnostikuje erozije.

Rezultati ispitivanja su pokazali da prediktivna vrednost svakog od ultrazvu nih znakova entezitisa za dijagnozu SpA koji ine novo kreiran ultrazvu ni entezitisni skor-BUSES nije zavisila ni od broja ni od grupe ispitivanih enteza. Ultrazvu ni znakovi entezitisa koji su komponentne BUSES-a detektuju i inflamatorne i strukturne promene samo entezi. Dokazano je da BUSES poseduje face i content validnost. BUSES i ukupan PD nalaz slabo su pozitivno korelisali sa parametrima koji ukazuju na ve u aktivnost bolesti. BUSES je pokazao vrlo visoku specifi nost (90,2-96,1%) za grani nu vrednost 7 za dijagnozu SpA bez obzira na grupu ispitivanih enteza. BUSES je bio u stanju da registruje promene ultrazvu nih znakova entezitisa izme u predvi enih vizita tokom vremena pra enja. Slaganje izme u dvoje ultrasonografista bilo je odli no. BUSES je pokazao da je lak za izvo enje, da sadrži dobro definisane komponente, ne zahteva dodatna finansijska sredstva i da je vreme za njegovo izvo enje prihvatljivo za bolesnike I lekare.

## **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Literaturni podaci o zastupljenosti entezitisa kod bolesnika sa SpA su razli iti kod razli itih autora (D'Agostino i sar. 2003., Naredo E. i sar. 2010., Kiris A. i sar. 2006., Aydin i sar. 2010.). U estalost pojedinih ultrazvu nih nalaza entezitisa kod bolesnika sa SpA u ovom istraživanju bila je u okviru na enih u estalosti postojanja znakova entezitisa u radovima drugih autora (Kamel M. i

sar. 2003., Spadaro A. i sar. 2011., McGonagle D. i sar. 2008, Weil C. i sar. 2013.). Pozitivan PD nalaz naj eš e je na en na entezi Ahilove tetive. Na en je kod 20% bolenika sa SpA, tj. kod 26% bolesnika sa AS i kod 1% bolesnika sa reumatoidnim artritismom i mehani ki uslovljenim entezitisom u ovoj studiji. D'Agostino i sar. u svom radu iz 2003. su pozitivan PD nalaz našli kod ak 81 % svih ispitanih enteza bolesnika sa SpA, od toga na Ahilovoj tetivi 7-63% ispitanih enteza. Na osnovu pozitivnog PD nalaza samo kod bolesnika sa SpA u svojoj studiji, a ne i kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom i mehani ki uslovljenim entezitisom, zaklju ili su da je pozitivan PD nalaz na entezi ultrazvu ni marker za SpA. Podaci koji se odnose na ultrazvu ne promene na pojedinim od ostalih ispitanih enteza u ovoj studiji u literaturi su retki (Borman P. i sar. 2006., Frediani B. i sar. 2002., Spadaro A. i sar. 2011, Iagnocco A. i sar. 2012., Gitierez A. i sar. 2012.).

Na osnovu pregleda literature, ovo je prvo istraživanje koje se bavilo ispitivanjem da li se obostrani ultrazvu ni entezitisi, kao i istovremeno prisutvo više od jedne ultrazvu ne karakteristika entezitisa na pojedina nim entezama i istovremeni nalaz ultrazvu nih karakteristika na dve i više enteza eš e javljaju kod bolesnika koji imaju SpA od bolesnika koji nemaju SpA.

BUSES koji je kreiran u ovom istraživanju, prema literaturnim podacima, je prvi skor koji je baziran na definicijama ultrazvu nih karakteristika entezitisa koje su iste kao poslednje ekspertske ultrazvu ne definicije entezitisa koje su dali Terslev L. i sar. u 2014. god. Definicija ultrazvu nih karakteristika entezitisa u dosadašanjim ultrazvu nim entezitisnim skorovima (Balint P. i sar. 2002., D'Agostino i sar. 2003., Alcade M. i sar. 2007., de Miguel E. i sar. 2009.) pored promena na entezama, uklju ile su i promene na tetivama i perientezalnim strukturama. Pored BUSES-a jedino je MASEI iz 2009. kreiran na odre ivanju prediktivnih vrednosti ultrazvu nih znakova entezitisa za dijagnozu SpA. Me utim, kontrolnu grupu u studiji de Miguel E. i sar. iz 2009. inili su zdravi ispitanici, dok su kontrolnu grupu kod BUSES-a inili bolesnici sa entezitisom, ali bez SpA.

Osim BUSES-a koji je ispitivao i dokazao svoju validnost i kada se ispituju razli ite grupe enteza, autori ostalih navedenih ultrazvu nih entezitisnih skorova (Balint P. i sar. 2002., D'Agostino i sar. 2003., Alcade M. i sar. 2007., de Miguel E. i sar. 2009.) nisu jasno pokazali zašto je njihov izbor enteza koje bi trebalo obavezno pregledati kod bolesnika sa SpA bolji u odnosu na druga iji izbor enteza.

Jedino je BUSES od ostalih ultrazvu nih entezitisnih skorova (Balint P. i sar. 2002., D'Agostino i sar. 2003., Alcade M. i sar. 2007., de Miguel E. i sar. 2009.) ispitivao i dokazao svoju diskiminacionu sposobnost da razlikuje bolesnike sa entezitisom koji imaju SpA od onih bolesnika koji nemaju SpA. Tako e, BUSES je jedini dokazao diskriminacionu sposobnost da prati ultrazvu ne promene na entezama tokom vremena.

U literaturi postoje nekoliko radova o korelaciji ultrazvu nog entezitisnog skora kreiranog od strane Balinta P. i sar. 2002., pri čemu je, naime da njihov skor ne koreliše sa bolom, kliničkim nalazom ili kliničkim indeksom, kao ni sa laboratorijskim parametrima zapaljenja (Genc H. i sar. 2005., Gisoni P. i sar. 2008., Borman P. i sar. 2006, Bandinelli F. i sar. 2013.). Nije bilo radova koji su se bavili korelacionim analizama ostalih ultrazvučnih entezitisnih skorova. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da BUSES slabo pozitivno koreliše sa dužinom trajanja bolesti, kliničkim nalazom i sa vrednostima testova koji mere aktivnost bolesti i funkcionalnu sposobnost bolesnika sa ankilozirajućim artritisom (BASFI, BASMI, ASDAS-SE i ASDAS-CRP). Autori koji su ispitali da li se koreliše pozitivan PD nalaz enteza imali su kontradiktorne rezultate. Kiris A. i sar. su u svom radu iz 2006. našli korelaciju PD nalaza sa bolom, dok Bandinelli F. i sar. 2013. takvu korelaciju nisu našli. Ni u ovoj studiji nije naša pozitivna korelacija ukupnog PD nalaza na entezama sa bolom, ali je naša slaba korelacija sa dužinom trajanja bolesti, kliničkim nalazom i sa vrednostima testova koji mere aktivnost bolesti i funkcionalnu sposobnost bolesnika sa ankilozirajućim artritisom (BASFI, BASMI, BASDAI, ASDAS-SE i ASDAS-CRP).

Na osnovu literature postoji vrlo dobro slaganje između u iskusnih ultrasonografista svuda u svetu (Wiell C. i sar. 2007., Naredo E. i sar. 2010., D'Agostino i sar. 2009., Munoz Fernandez S. i sar. 2009.), kao što je to bilo i u ovom istraživanju. Jedina razlika je u tome što se navedene studije nisu bavile utvrđivanjem da li je to slaganje između u ultrasonografista ostalo dobro i tokom dužeg vremena ispitivanja, kao što je to bilo u ovoj studiji.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**1. Milutinovic S,** Radunovic G, Veljkovic K, Zlatanovic M, Zlatkovic Svenda M, Perovic Radak M, et al. Development of ultrasound enthesitis score to identify patients with enthesitis having spondyloarthritis: prospective, double-blinded, controlled study. Clin Exp Rheumatol. 2015 Sep 7. (Epub ahead of print)

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Značaj Power Doppler ultrazvu nog pregleda za dijagnozu perifernih entezitisa kod bolesnika sa spondiloartritisima“ Mr sci. med. dr Sanje Milutinović predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju značaja ultrazvučne dijagnoze perifernih entezitisa u odnosu na kliničku dijagnozu perifernog entezitisa kod bolesnika sa spondiloartritisima. Ovim istraživanjem rasvetljeno je u čemu je razlika u ultrazvučnim karakteristikama između u bolesnika sa inflamatornim i neinflamatornim entezitisom. Kreacijom novog globalnog ultrazvučnog entezitisnog skora u inženjerski su novi značajni koraci u standardizaciji ultrazvučnog pregleda entezitisa kod bolesnika sa SpA. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u

postavljanju ranije dijagnoze spondiloartritisa, posebno kod bolesnika koji imaju entezitis kao jedini simptom SpA u dugom vremenskom periodu.

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 ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Mr sci. med. dr Sanje Milutinović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 30.11.2015.

**Članovi Komisije:**

**Mentor:**

1. **Prof. dr Nada Vujasinović Stupar,**

**Prof. dr Nemanja Damjanov,**

---

---

2. **Doc. dr Goran Radunović,**

---

3. **Prof. dr Nada Pilipović,**

---