

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:

„Ispitivanje učestalosti i karakteristika promena na očima kod bolesnika sa plućnom sarkoidozom”

kandidata mr dr Aleksandre Radosavljević, zaposlene u Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Srbije, u Beogradu, kao lekar specijalista oftalmologije, subspecijalista iz oblasti uveitisa. Mentor je doc. dr Vesna Jakšić, komentor prof. dr Violeta Vučinić Mihailović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milenko Stojković, vanredni profesor, Klinike za očne bolesti KCS, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof dr Dragana Jovanović, redovni profesor, Klinike za pulmologiju KCS, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragana Kovačević Pavićević, profesor u penziji, Medicinskog fakulteta, 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Aleksandre Radosavljević napisana je na 114 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 grafikona, 10 tabela i 12 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je data definicija sarkoidoze, opisani epidemiologija i demografske karakteristike, kao i raznovrsnost kliničkih manifestacija u okviru sarkoidoze u različitim etničkim grupama širom sveta, kao i razlike između polova. Naglašeno je da sarkoidoza kao multisistemsko granulomatozno inflamatorno oboljenje ima. Prikazani su potencijalni etiološki faktori. Istaknut je značaj genetske predispozicije, posebno HLA-DR lokusa na nastanak oboljenja. Osim toga, naglašen je značaj faktora sredine prvenstveno infektivnih agenasa, drugih antigena sredine i autoantigena u nastanku oboljenja i prikazana su aktuelna saznanja o pretpostavljenim patogenetskim mehanizmima u nastanku bolesti koji uključuju poremećaj odnosa CD4 i CD8 T limfocita u zahvaćenim organima, kao i osnovni citokini uključeni u zapaljenski proces. Sistematično su, prema učestalosti, opisane kliničke manifestacije sarkoidoze na plućima i ostalim sistemima organa. Osim toga navedeni su savremeni načini dijagnostike i praćenja aktivnosti bolesti, koji uključuju laboratoriska, klinička i patohistološka ispitivanja. Opisani su modaliteti lečenja sarkoidoze pluća, kao i prognoza i ishod bolesti.

Sveobuhvatno su opisane kliničke manifestacije sarkoidoze na oku i adneksima oka sa prikazanim ilustracijama slučajeva obrađenih u disertaciji. Posebno je obraćena pažnja na sarkoidni uveitis i njegove kliničke manifestacije. Osim toga, opisane su i neurooftalmološke manifestacije sarkoidoze. Opisane su dijagnostičke procedure i data detaljna diferencijalna dijagnostika ovog kompleksnog oboljenja. Detaljno su opisane potencijalne komplikacije na oku sa posebnim osvrtom na one koje mogu dovesti do gubitka vidne funkcije. Opisani su

savremeni terapijski modaliteti u lečenju sarkoidoze oka, koji uključuju medikamentne i hirurške metode.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju učestalosti i tipa očnih promena kod pacijenata sa plućnom sarkoidozom, kao i ispitivanju povezanost demografskih karakteristika, kao što su starost i pol, sa očnim i plućnim manifestacijama bolesti. Osim toga, ispitivano je postojanje povezanosti između kliničkih karakteristika plućne bolesti (dužine trajanja, kliničkog toka i stepena progresije prema radiografskom nalazu) i očnih manifestacija, kao i povezanosti nivoa angiotenzin-konvertujućeg enzima u serumu i očnih manifestacija sarkoidoze. Posebno je analizirano postojanje udruženosti sistemskih promena i promena na očima kod pacijenata sa neurosarkoidozom u odnosu na pacijente bez zahvatanja centralnog nervnog sistema. Ispitana je učestalost komplikacija očne sarkoidoze i njihov uticaj na vidnu oštrinu, kao i modaliteti lečenja pacijenata sa sarkoidozom oka.

S obzirom na to da učestalost i kliničke karakteristike sarkoidoze oka nisu nikada ispitivane u Srbiji, sprovedeno je istraživanje u referentnoj ustanovi za sarkoidozu, kako bi se analizirala učestalost sarkoidoze oka, povezanost sa sistemskim promenama u sklopu sarkoidoze i načini lečenja.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je grupu ispitanika činila bolnička serija svih konsektivnih pacijenata lečenih u trogodišnjem periodu (2012-2014. godine) na Odeljenju za oboljenja plućnog intersticijuma, sarkoidozu i druge granulomatoze, Klinike za pulmologiju, Kliničkog centra Srbije (KCS), pregledanih na Odeljenju za uveitise, Klinike za očne bolesti, KCS. Instrumente merenja činili su upitnici sa demografskim podacima (starost, pol, mesto boravka, zanimanje, bračno stanje), podacima o bolesti (dužina trajanja, zahvatanje pojedinih organa sarkoidozom, druge bolesti, prethodno lečenje, potencijalne komplikacije) i porodična anamneza. Osim toga svi navedeni podaci proveravani su iz medicinske dokumentacije (istorije bolesti).

Svim bolesnicima urađen je kompletan oftalmološki pregled koji je uključivao: određivanje vidne oštine, merenje intraokularnog pritiska aplanacionom tonometrijom, pregled prednjeg i zadnjeg segmenta oka, merednje produkcije suza pomoću Schirmerovog testa, određivanje kvaliteta suznog filma na osnovu vremena prekida suznog filma i bojenja površine oka bojom Rose bengal. U odabranim slučajevima, tj. ako su postojale indikacije rađena je biopsija promena sa kože, konjunktive, suzne žlezde ili orbite i patohistološki pregled dobijenog materijala. Osim toga, u slučaju postojanja promena na očnom dnu rađene su dopunske dijagnostičke procedure kao što su fundus fotografija, fluoresceinska angiografija i optička koherentna tomografija. Dijagnoza intraokularne sarkoidoze postavljena je prema kriterijumima internacionalne studijske grupe za sarkoidozu oka (International Workshop on Ocular Sarcoidosis, IWOS).

Statističke metode su obuhvatale metode deskriptivne statistike i metode analitičke statistike (za procenu značajnosti razlike i za procenu značajnosti povezanosti), su adekvatno odabrane i primenjene.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni (tabelarno i grafički) 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 238 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da u ispitivanoj grupi pacijenata sa sarkoidozom pluća dominirale su osobe ženskog pola (76,1%) i da je prosečna životna dob u vreme postavljanja dijagnoze bila je $45,7 \pm 10,6$ godina, pri čemu su žene bile značajno starije od muškaraca ($p=0,023$). Prosečno trajanje sarkoidoze bilo je $5,5 \pm 7,4$ godina. Većina pacijenata su imali I i II

stadijum plućne bolesti (65% i 31%, respektivno) i akutni početak praćen hroničnim tokom (51%).

Sarkoidoza oka je bila prva po učestalosti ekstrapulmonalna manifestacija sarkoidoze i utvrđena je kod 32 pacijenta (36.4%), a uključivala je promene na koži kapaka (2.3%), orbitalne lezije (2.3%), suvo oko (31,8%), konjunktivalne lezije (7.9%), skleritis (1,1%), uveitis (25%) i to: prednji (2.3%), intermedijalni (1.1%), zadnji (15.9%) i panuveitis (5.7%), i neurooftalmološke manifestacije (9.1%). Oftalmološki simptomi su postojali kod 65,9% pacijenata. Postojala je pozitivna korelacija između pojave oftalmoloških simptoma i starosne dobi pacijenta ($p=0,049$), dužine trajanja sarkoidoze ($p=0,011$), prisustvu neurosarkoidoze ($p=0,000$) i reumatoloških oboljenja ($p=0,049$). Osobe ženskog pola su češće imale oftalmološke simptome ($p=0,002$). Prosečna vidna oštrina na zahvaćenom oku bila je $0,85 \pm 0,25$. Čak 20,4% pacijenata se žalilo na sniženje vidne oštine. Osobe muškog pola su češće bile u grupi legalno slepih i slabovidih osoba ($p=0,019$).

Suvo oko je češće bilo prisutno kod pacijenata starijih od 40 godina ($p=0,027$). Nije bilo razlike u pojavi bilo koje od formi uveitisa, promena na vidnom živcu ili komplikacija sarkoidoze oka u odnosu na starosnu dob pacijenata. Nije bilo razlike u pojavi bilo koje od formi uveitisa, promena na vidnom živcu ili komplikacija sarkoidoze oka u odnosu na klinički tok i stadijum sarkoidoze pluća. U odnosu na dužinu trajanja sarkoidoze pluća, osobe sa dužim trajanjem bolesti su češće imale prednji uveitis ($p=0,012$), zadnji uveitis ($p=0,004$) i panuveitis ($p=0,001$). Postojala je pozitivna korelacija između prisustva vitrealnih zamućenja i vaskulitisa retine ($p=0,022$), kao i prisustva vitrealnih zamućenja i broja recidiva sarkoidoze pluća ($p=0,008$). Interesantno je da je utvrđena pozitivna korelacija između prisustva vaskulitisa retine i sarkoidoze srca ($p=0,022$). Postojala je pozitivna korelacija između prisustva granuloma horoidee i sarkoidoze perifernih limfnih žlezda ($p=0,033$).

Pacijenti sa neurosarkoidozom su češće imali ptozu ($p=0,004$). Postojala je pozitivna korelacija između prisustva sarkoidoze orbite i neurosarkoidoze ($p=0,011$). Nije bilo razlike u pojavi bilo koje od formi uveitisa, promena na vidnom živcu i komplikacijama sarkoidoze oka kod pacijenata sa neurosarkoidozom u poređenju sa pacijentima bez zahvatanja centralnog nervnog sistema.

Komplikacije sarkoidoze oka su činile komplikovana katarakta (20,4%), glaukom (5,7%), cistoidni edem makule (3,4%), nastanak epiretinalnih membrana (4,5%), atrofija retine zadnjeg pola (2,2%) i horoidalna neovaskularizacija (1,1%). Binokularna slabovidost uzrokovano sarkoidozom oka utvrđena je kod 1 pacijenta (1,1%), usled postojanja komplikacija zadnjeg uveitisa.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ispitivanoj populaciji pacijenata, osobe ženskog pola su bile značajno češće zastupljene (76%) i značajno starije u momentu postavljanja dijagnoze sarkoidoze pluća u odnosu na osobe muškog pola. Ovakva demografska raspodela uočena je i u epidemiološkim studijama iz Evrope (Febvay et al. 2015; Rahmi et al. 2012; Hillerdal et al. 1984; Karakatsani et al. 2009), SAD (Baughman et al. 2001; Birnbaum et al. 2014; Evans et al. 2007), Indije (Babu et al. 2010; Khanna et al. 2007), Japana (Morimoto et al. 2008) i Australije (Gillman et al. 2007), a izuzetak je studija Gupte i saradnika iz istočne Indije (2002). U našoj studiji, osim u pojavi sarkoidoze kože i jetre, a veća učestalost sarkoidoze kože kod osoba ženskog pola uočena je u studijama iz SAD (Baughman et al. 2001; Birnbaum et al. 2014; Judson et al. 2012; Grunewald et al. 2007). Pacijenti su pripadali grupi osoba mlađe do srednje životne dobi, a 65.9% pacijenata je bilo mlađe od 50 godina života u momentu prve manifestacije bolesti. Slična prosečna životna dob pacijenata sa sarkoidozom uočena je i u studijama iz Velike Britanije (Gribbin et al. 2006), SAD (Ungprasert et al. 2016) i internacionalnoj studiji Siltzbacha i saradnika (1974). U našoj studiji, postojala je korelacija između starosti u momentu dijagnostikovanja sarkoidoze pluća i radiološkog stadijuma bolesti, kliničkog toka, prisustva kožnih i reumatoloških promena.

U ispitivanoj grupi najčešće su bili zastupljeni početni radiološki stadijumi sarkoidoze pluća (I i II stadijum, kod 64,8% i 30,7% pacijenata respektivno) i nije bilo povezanosti između radiološkog stadijuma i bilo koje od oftalmoloških manifestacija sarkoidoze. Ovi nalazi su u saglasnosti sa kliničkim studijama sarkoidoze oka koje su sprovedene u Nemačkoj (Heiligenhaus et al. 2011), SAD (Evans et al. 2007) i Turskoj (Atmaca et al. 2009), u kojima

nije bilo povezanosti između radiološkog stadijuma sarkoidoze pluća i očnih manifestacija sarkoidoze. Izuzetak je studija Sungura i saradnika iz Turske (2013) koji su kod pacijenata sa uveitisom uočili višu incidencu uznapredovalih stadijuma sarkoidoze pluća

Česte ekstrapulmonalne manifestacije sarkoidoze u ispitivanoj grupi pacijenata bile su: sarkoidoza oka (36,4%), kože (28,4%) i neurosarkoidoza (26,1%), dok je sarkoidoza perifernih limfnih čvorova (5,7%), srca (4,5%), jetre (4,5%), slezine (2,3%), kosti (1,1%) i tiroidne žlezde (1,1%) bila ređe zastupljena. Učestalost pojave sarkoidoze oka i kože je u saglasnosti sa evropskim kliničkim studijama, dok je pojava sarkoidoze srca, jetre i slezine bila nešto niža nego što je registrovano od strane drugih autora (Jones et al. 2010; Sivaprasad et al. 2007). Učestalost neurosarkoidoze je bila viša nego u drugim kliničkim studijama, koje su neurosarkoidozu dijagnostikovale kod 5,1% - 9% pacijenata (Stern et al. 1985; Judson et al. 2012). Ovakav nalaz je autor objasnio češćim hospitalizacijama pacijenata sa neurosarkoidozom koji su imali nepovoljniji tok osnovne bolesti.

U ispitivanoj populaciji oftalmološki simptomi su bili prisutni kod 65,9% pacijenata, a 20,4% pacijenata se žalilo na smanjenje vidne oštine, dok je osećaj grebanja i stranog tela postojao kod 19,3%. Slično, autori iz SAD (Evans et al. 2007) su prikazali da je čak 79,0% pacijenata sa sarkoidozom imalo neki od oftalmoloških simptoma, a od kojih su najčešći bili simptomi vezani sa suvo oko (28,4%), a potom zamagljen vid (25,9%). Babu i saradnici (2010) su utvrdili da je čak 76,5% pacijenata sa sarkoidozom imalo neke smetnje u vidu. U studiji Pefkianaki i saradnika u Grčkoj (2011), 88% pacijenata je imalo simptome, a najčešći je bio osećaj stranog tela kod 30%.

Oko i njegova adneksa su bili drugo po učestalosti mesto prisustva sarkoidnih promena nakon pluća, a oftalmološke manifestacije sarkoidoze bile su prisutne kod 32 (36,4%) pacijenta. Na trećem mestu po učestalosti pojave bile su kožne promene kod 25 (28,4%) pacijenta. Ovi nalazi su u saglasnosti sa nalazima drugih autora iz Evrope (Febvay et al. 2015; Atmaca et al. 2009; Heiligenhaus et al. 2011), SAD (Baughman et al. 2001), Japana (Morimoto et al. 2008) i Australije (Gillman et al. 2007), gde je učestalost pojave oftalmoloških promena bila na drugom ili trećem mestu nakon plućnih promena. U do sada najbrojnijoj studiji sprovedenoj u Nemačkoj (Heiligenhaus et al. 2011) u koju je bilo

uključeno 1800 pacijenata sa sarkoidozom pluća, očne promene su takođe bile druga po učestalosti manifestacija sarkoidoze.

Keratoconjunctivitis sicca je potvrđen kod 31,8% pacijenata. Suvo oko je česta manifestacije u sklopu sarkoidoze i učestalost varira od 14%-15% u studijama iz SAD (Evans et al. 2007; Jabs et al. 1986) i Indije (Babu et al. 2010) do 41,7% u Velikoj Britaniji (Pitts Crick et al. 1961) i 42,3% u Turskoj (Sivakumar et al. 1998). Promene u orbiti i na adneksima oka su bile prisutne kod ukupno 12,5% pacijenata. Promene u orbiti i na adneksima oka su u drugim studijama registrovane u rasponu od 4,2% u Indiji (Babu et al. 2010; Khanna et al. 2007), 6% u Japanu (Morimoto et al. 2008), do 22,3% u Turskoj (Atmaca et al. 2009), 23,7% u SAD (Obenauf et al. 1978) i 26,0% u Finskoj (Karma et al. 1988). Konjunktivalne promene su u ispitivanoj grupi pacijenata registrovane kod 21,9% pacijenata sa sarkoidozom oka. Najveća učestalost konjunktivalnih promena registrovana je u Velikoj britaniji (Pitts Crick et al. 1961) kod 31% pacijenata, dok je u Turskoj (Atmaca et al. 2009) kod 16,7% pacijenata, a u Indiji (Babu et al. 2010) kod 6,25% pacijenata.

Uveitis je bio prisutan kod 25% pacijenata i uključivao je izolovani prednji uveitis kod 2 pacijenata (2.3%), izolovani intermedijalni uveitis kod 1 pacijenata (1.1%), zadnji uveitis kod 14 pacijenata (15.9%) i panuveitis kod 5 pacijenata (5.7%). Slično ovim nalazima, visoka zastupljenost lezija na zadnjem segmentu oka je prikazana u studijama u Francuskoj (Febvay et al. 2015; Rahmi et al. 2012), kod osoba bele rase u SAD (Birnbbaum et al. 2011), u Indiji (Babu et al. 2010), Saudijskoj Arabiji (Shoughi et al. 2015) i Kini (Chung et al. 2007). Komplikacije sarkoidoze oka u ispitivanoj grupi pacijenata su bile niže nego u evropskim studijama (Lobo et al. 2003; Febvay et al. 2015).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

- (1) Radosavljevic A, Jaksic V, Pezo L, Kovacevic Pavicevic D, Ilic A, Vucinic Mihailovic V. Clinical features of ocular sarcoidosis in patients with biopsy-proven pulmonary sarcoidosis in Serbia. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016; 00(00):1-5. [Epub ahead of print] ISSN: 0927-3948 print / 1744-5078 online; DOI: 10.3109/09273948.2016.1167224

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Ispitivanje učestalosti i karakteristika promena na očima kod bolesnika sa plućnom sarkoidozom**” dr Aleksandre Radosavljević predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju kliničkih manifestacija u sklopu sarkoidoze oka u populaciji stanovnika u Srbiji.

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 Aleksandre Radosavljević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.05.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Milenko Stojković

Mentor:

Doc. dr Vesna Jakšić

Komentor:

Prof. dr Dragana Jovanović

Prof. Violeta Mihailović Vučinić

Prof. dr Dragana Kovačević-Pavićević
