

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
MEDICINSKOG FAKULTETA U NIŠU
Odboru za doktorate**

Predmat: Stručna ocena i mišljenje o izradjenoj doktorskoj disertaciji dr Maje Živković

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, prihvaćen je izveštaj mentora prof. dr Predraga Jovanovića o izradjenoj doktorskoj disertaciji dr Maje Živković iz Niša, pod odobrenim naslovom “Odnos između strukturnih i funkcionalnih promena kod primarnog glaukoma otvorenog ugla“ i imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

- **Prof. dr Dragan Veselinović, predsednik, Medicinski fakultet Niš**
- **Prof. dr Predrag Jovanović, mentor i član, Medicinski fakultet Niš**
- **Doc. dr Vesna Jakšić, član, Medicinski fakultet Beograd**

U skladu sa ovom odlukom, komisija donosi sledeći

REFERAT

Opšti podaci

Kandidat dr Maja Živković, lekar specijalista oftalmologije zaposlena na Klinici za očne bolesti KC Niš, obavila je istraživanje na Klinici za očne bolesti KC u Nišu.

Odnos uradjene disertacije prema prijavi i odobrenju teme

Naslov i sadržaj uradjene doktorske disertacije se u potpunosti podudaraju sa odobrenom temom. Odobreni cijevi i metodologija rada ostali su nepromenjeni.

Tehnički opis disertacije

Disertacija je napisana na 103 strane i sastoji se od: Naslovne strane, Sažetka, Uvoda, Cilja studije, Materijala i metoda rada, Rezultata ispitivanja, Diskusije, Zaključka, Literature i 2 Aneksa. Teza sadrži 9 slika i 6 shema, 30 tabela, 36 grafikona i 112 citata, mahom najnovije literature. Tekst je pisan u Microsoft Word 2010, font Times New Roman veličine 12 pt.

Karakteristike doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Maje Živković pod naslovom “Odnos između strukturnih i funkcionalnih promena kod primarnog glaukoma otvorenog ugla“ je originalan i samostalan naučni rad iz oblasti oftalmologije, sa dobro postavljenim ciljevima, koji su u skladu sa zadatom temom. Disertacija obuhvata opširan prikaz najnovijih svetskih saznanja iz oblasti dijagnostike primarnog glaukoma otvorenog ugla. U realizaciji istraživanja primenjena je savremena i adekvatna metodologija. Rezultati su temeljno statistički obradjeni i dobro dokumentovani tabelama i grafikonima, a zaključci do kojih se došlo će doprineti boljem dijagnostičkom postupku i lečenju bolesnika sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Metodologija je adekvatna i detaljno objašnjena tako da omogućava laku proverljivost i reproducibilnost istraživanja. U studiju je uključeno ukupno 153 očiju kod 93 pacijenta sa potvrđenim primarnim glaukomom otvorenog ugla (POAG). Svima je urađen kompletan oftalmološki pregled sa pregledom komornog ugla-gonioskopija, uključujući dodatno kompjuterizovano vidno polje i merenje peripapilarnih RNFL-a uz pomoć SD OCT-a. Pacijenti su podeljeni na tri podgrupe: rani, srednji i odmakli stepen glaukoma prema vrednostima MD-a na vidnom polju. Metodologija istraživanja je detaljno opisana i zasnovana na savremenim naučnim principima i dosledno je sprovedena. Svi dobijeni podaci su sređeni i prikazani prema deskriptivnoj statističkoj metodologiji.

U **uvodnom delu** disertacije se iznose najnoviji podaci o patogenezi i podeli glaukoma, kao i o dijagnostičkim procedurama koje su neophodne da bi se postavila dijagnoza i omogućilo adekvatno praćenje pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Posebno se ističe značaj rane detekcije glaukoma, a samim tim i značaj praćenja strukturnih i funkcionalnih promena .

Cijevi istraživanja su jasno definisani:

Glavni cilj studije je ispitati odnos između debljine peripapilarnog RNFL izmerenog uz pomoć Cirrus OCT-a i nivoa senzitivnosti vidnog polja po sektorima registrovanog uz pomoć SAP 24-2 SITA kod različitog stepena težine tj uznapredovalosti POAG a u odnosu na kontrolnu grupu.

Specifični ciljevi studije:

- Utvrditi da li postoji odredjen sektor istanjenja peripapilarnog RNFL kod početnog stadijuma POAG i, ukoliko postoji, definisati njegovu lokaciju
- Utvrditi da li kod odredjenog stepena gubitka senzitivnosti kod uznapredovalog POAG postoji plato u istanjenju peripapilarnog RNFL tj da li postoji rezidualni RNFL
- Utvrditi da li postoji konstantan odnos između stepena istanjenosti RNFL mereno OCT-om i iskazano u μm i stepana pada senzibiliteta mereno SAP-om 24-2 SITA i iskazano u decibelima
- Utvrditi kakav je odnos kada se kao parametar na SAP-u posmatraju TD i PSD u odnosu na debljinu sektora peripapilarnog RNFL
- Utvrditi da li postoje razlike između kontrolne grupe i grupe sa POAG, posebno onih sa početnim oštećenjima

U poglavlju **materijal i metode** opisana je institucija u kojoj je vršeno istraživanje, broj obradjenih bolesnika, podela i karakteristika grupa. Jasno su definisani kriterijumi za uključenje, tj isključenje iz studije. Step en težine glaukoma je određen prema klasifikaciji koja je detaljno opisana u metodologiji ovog istraživanja. Svi pacijenti su bili podeljeni u tri podgrupe. Jasno su definisani kriterijumi za uključenje u kontrolnu grupu, koja je uparena po starosti i polu. Dat je detaljan opis dijagnostičkih procedura koje odgovaraju u potpunosti najsavremenijim standardima za postavljanje dijagnoze i praćenje progresije kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, kao i pregled statističkih metoda i principa koji su korišćeni u analizi podataka.

Rezultati su prikazani tabelama i grafikonima. Najviše pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla (POAG) bilo je u podgrupi pacijenata sa ranim POAG-48%, zatim sa uznapređovalim-28%, i na kraju sa srednje uznapređovalim-24%. Kod ukupno 60 pacijenata (37 žena i 23 muškaraca, ili 62% vs.38%) su oba oka imala POAG. Od ovog broja, kod 38 ili 63% pacijenta su oba oka imala isti step en težine glaukoma, dok su 22 pacijenta ili 37% od ukupnog broja pacijenata sa obostranim POAG imala različ it step en težine glaukoma. Pacijenti sa POAG su ispitivani i u smislu postojanja sistemskog komorbiditeta (hronične bolesti), drugih operacija ili specifičnih alergijskih stanja. Posmatrajući udruženost sistemskog komorbiditeta, uočava se da je sistemska hipertenzija statistički značajno češća kod pacijenata sa ranim glaukomom. Ostali nalaz od značaja, kao što su udruženost dijabetesa ili hiperlipidemije, ne pokazuje statistički značajnu razliku posmatrajući pacijente po stepenu težine glaukoma. Parametri kompjuterizovanog vidnog polja, tj standardne automatizovane perimetrije (SAP) MD i PSD su prikazani i kroz linearni i kroz decibelni model. Između posmatranih grupa postoji statistički značajna razlika medijana oba posmatrana parametra. Razlika medijana MD I PSD je statistički značajna između tipa Glaukoma 1 i Glaukoma 2, između tipa Glaukoma 1 i Glaukoma 3, između tipa Glaukoma 1 i Kontrolne grupe, između tipa Glaukoma 2 i Glaukoma 3, između tipa Glaukoma 2 i Kontrolne grupe i između tipa Glaukoma 3 i Kontrolne grupe.

Debljina peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana (peripapillary retinal nerve fiber layer-RNFL) je iskazana u μm i prikazana za sve stadijume glaukoma i kontrolnu grupu. Srednja vrednost RNFL je iznosila $74.95 \pm 14.51 \mu\text{m}$. Najdeblji je bio donji kvadrant ($92.78 \pm 25.84 \mu\text{m}$), potom gornji ($88.82 \pm 22.04 \mu\text{m}$), nazalni ($64.31 \pm 11.67 \mu\text{m}$) i temporalni ($54.02 \pm 12.76 \mu\text{m}$) što je signifikantna razlika ($\chi^2 = 273.36$, $DF = 3$, $p < 0.001$). Poredjenjem debljine RNFL kod ranog glaukoma u odnosu na srednji i odmakli stadijum, najsenzitivniji je gornji i donji kvadrant kao i sektor od 5 do 7 sati. Najtanja je pozicija na 9 sati (46.99 ± 13.28) a najdeblja na 6 sati (102.63 ± 34.12). U temporalnom, nazalnom i gornjem nazalnom sektoru su značajne razlike između ranog i uznapređovalog glaukoma i ranog i srednje uznapređovalog, dok su u donjem i gornjem temporalnom i donjem nazalnom sektoru razlike visoko statistički značajne između svih tipova glaukoma.

Gubitak peripapilarnih RNFL poredeći različite stadijume glaukoma je sledeći : u temporalnom i nazalnom sektoru nema razlike dok u donjem i gornjem sektoru , gubitak vlakana je kod težih formi glaukoma signifikantan u odnosu na rani glaukom i iznosi 18% u gornjem sektoru sa

daljim istanjenjem do 29% u težim formama glaukoma. U donjem sektoru, od rane do uznapredovale forme glaukoma, gubi se 16% vlakana u srednje uznapredovalom do čak 35% vlakana kod teškog oblika glaukoma.

Kod očiju sa ranim glaukomom, na sektoru 1h je najmanja šansa da debljina peripapilarnih RNFL bude normalna a sektor na 4h nije referentan za ovaj glaukom jer je tu najveća šansa da pacijenti imaju normalnu debljinu peripapilarnih RNFL. Kod očiju sa srednje uznapredovalim glaukomom, granične vrednosti debljine peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana su značajno češće na poziciji na 1h a najčešće ekstremno oštećenje može se naći u poziciji na 6h. Kod očiju sa uznapredovalim glaukomom, najveća istanjenja su u sektorima od 11h do 1h. Sektor na 8h je najočuvaniji kod osoba sa uznapredovalim glaukomom. Poredjenjem oštećenja u vidnom polju i debljine peripapilarnih RNFL, zaključeno je da u sektorima 3h, 4h i 9h ne postoji nijedan signifikantan nalaz koji ukazuje na značajno izmenjenu debljinu peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana tj ovi sektori nisu signifikantni.

Poredjenjem odnosa između senzitivnosti MD i debljine peripapilarnih RNFL, utvrđeno je sledeće: jaka pozitivna povezanost postoji u sektoru gornjem temporalno, osrednja u gornjem nazalno, temporalno kao i donjem nazalno i donjem temporalno. Slaba povezanost je u nazalnom sektoru. Slaba povezanost TD i debljine vidnog polja postoji u temporalnom i nazalnom sektoru. Osrednja korelacija posmatranih parametara postoji u gornjem nazalnom, donjem nazalnom i donjem temporalnom sektoru dok jaka pozitivna korelacija postoji u gornjem temporalnom sektoru. Utvrđena je slaba korelacija PD u sektorima temporalno i donjem temporalno kao i u gornjem i donjem nazalno. Osrednja u gornjem temporalno. Uopšte ne postoji korelacija između debljine peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana i pattern devijacije u nazalnom sektoru. Nema jake pozitivne korelacije pattern devijacije i debljine peripapilarnih retinalnih nervnih vlakana.

Diskusija rezultata je u skladu sa metodologijom drugih studija koje ispituju odnos između strukturnih i funkcionalnih promena kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Doktorant je diskutovao rezultate svog istraživanja poredeći ih sa rezultatima savremenih studija.

Navedeni **zaključci** proističu iz rezultata rada i otvaraju nove perspektive u smislu rane detekcije glaukoma i pravilnog praćenja progresije kod pacijenata sa glaukomom.

Poslednje poglavje **literatura** sadrži 112 referenci, uglavnom novijeg datuma na engleskom govornom području.

Ocena naučnog doprinosa disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom “**Odnos između strukturnih i funkcionalnih promena kod primarnog glaukoma otvorenog ugla**“ predstavlja originalni i samostalni naučni rad iz oblasti oftalmologije sa aktuelnom i značajnom naučnom hipotezom iz koje slede adekvatni cijevi. Za proveru naučne hipoteze postavljenih ciljeva istraživanja korišćena je odgovarajuća metodologija koja je detaljno opisana. Disertacija je napisana jasnim i preciznim stručnim jezikom, i omogućava sveobuhvatni pristup temi istraživanja. U diskusiji se jasno razmatraju rezultati savremenih svetskih studija iz oblasti dijagnostike i praćenja progresije glaukoma, sa posebnim osvrtom na značaj istovremenog praćenja kako strukturnih tako i funkcionalnih promena kod pacijenata sa glaukomom. Zaključci do kojih se došlo u ovom istraživanju su dragoceni i doprineće boljoj dijagnostici i praćenju progresije kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla.

Zaključak komisije

Kandidat dr Maja Živković, autor doktorske disertacije pod nazivom “**Odnos između strukturnih i funkcionalnih promena kod primarnog glaukoma otvorenog ugla**“ iskazala je sposobnost za korišćenje metodologije naučnoistraživačkog rada i korišćenje najsavremenije literature. Svojim originalnim radom dala je doprinos u dijagnostici i praćenju progresije pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, koji danas predstavlja jedan od vodećih uzroka slepila u svetu. Rana dijagnoza i praćenje kako funkcionalnih tako i strukturnih promena kod pacijenata koji boluju od glaukoma predstavlja osnovu u prevenciji slepila uzrokovanog primarnim glaukomom otvorenog ugla.

Na osnovu navedenog, komisija za ocenu doktorske disertacije prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju, te daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta da prihvati uradjenu disertaciju i donese odluku o njenoj odbrani.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

-Prof. dr Dragan Veselinović, predsednik, Medicinski fakultet Niš

- Prof. dr Predrag Jovanović, mentor i član, Medicinski fakultet Niš

- Doc. Dr Vesna Jakšić, član, Medicinski fakultet Beograd

Glavni naučni doprinos doktorske disertacije

Originalan i jedinstven naučni rad, dobro koncipiran, sa jasno definisanim ciljevima i rezultatima od ogromnog značaja kako za naučnu javnost, tako i za kliničku praksu, prvenstveno kada je reč o razumevanju patogeneze glaukoma, i omogućavanju sto ranijeg postavljanja dijagnoze i pravilnog praćenja progresije bolesti. Kako je blagovremeno lečenje najvažnije u koracima koji slede, ovim bi se sprečio osnovni problem u socijalnom impaktu glaukoma, a to je slepilo. Rezultati ove studije će u velikoj meri pomoći kliničkim lekarima da sveobuhvatno obrade pacijenta sa glaukomom, kao i da se postave standardi bitni u evaluaciji primarnog glaukoma otvorenog ugla.

Main scientific contribution of the doctoral dissertation

Original and unique scientific paper, well-conceived, with clearly defined aims and results of huge importance for academic community and clinical practice as well, especially for understanding the pathogenesis of glaucoma, establishing early diagnosis and proper monitoring of the disease progression. Timely treatment is the most important step in preventing the main social burden of glaucoma - blindness. The results of the study will greatly help clinicians to comprehensively treat patients with glaucoma, to establish standards significant for evaluation of primary open-angle glaucoma.

Mentor

Prof. dr Predrag Jovanović _____

Broj publikovanih radova: 11

Autorski rad dr Maje Živković sa SCI liste iz teme doktorske disertacije

Maja Živković, Vesna Jakšić i sar. PERIPAPILLARY RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS IN DIFFERENT GLAUCOMA STAGES MEASURED BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY.2015; 06.08.2015; Prihvaćen za štampu Vojnosanitetski pregled

