

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**ОДЛУКА ВЕЋА**  
**ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О**  
**ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ**  
**ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 02.11.2016. године, одлуком IV-03-1044/40 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Драгане Ристић под називом: „Ефекат анти–VEGF моноклонског антитела на структурне промене у макули код болесника са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље“, у следећем саставу:

1. **Проф. др Сунчица Срећковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, председник;
2. **Проф. др Мирослав Вукосављевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Офталмологија, члан;
3. **Проф. др Марко Фолић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан;
4. **Доц. др Мирко Ресан**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Офталмологија, члан;
5. **Доц. др Гордана Радосављевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну Микробиологија и имунологија, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Драгане Ристић и подноси Наставно-научном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

## **2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Докторска дисертација кандидата др Драгане Ристић под називом „Ефекат анти – VEGF моноклонског антитела на структурне промене у макули код болесника са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље“, урађена под менторством проф. др Мирјане Јанићијевић Петровић, редовног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, представља оригиналну студију која се бавила испитивањем ефекта анти-VEGF моноклонског антитела на структурне промене у макули код болесника са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље.

Сенилна дегенерација жуте мрље представља водећи узрок слепила код популације старије од 50 година. Јавља се у две основне форме, сува и влажна. Сува форма представља блажи облик са споријом прогресијом, а карактерише је постојање друза на очном дну. Код влажне форме долази до формирања хороидалне неоваскуларне мембране што доводи до бржег пада видне оштрине. У лечењу влажне форме ове болести користи се анти-VEGF моноклонско антитело чија је употреба у експанзији последњих десет година.

У студију је био укључен укупно 101 пацијент, 19 је искључено због непотпуне документације, а обрађени су подаци 82 пацијента. Свим испитаницима третирано је само једно око. На основу налаза флуоресцеинске ангиографије подељени су у две групе (по 41 испитаник у свакој групи). Прву групу чинили су испитаници са окултном и минимално класичном, а другу са класичном и предоминантно класичном неоваскуларном мембраном (choroidal neovascular membrane-CNV). Такође, свим испитаницима урађена је и структурна анализа неоваскуларне мембране помоћу оптичке кохерентне томографије (optical coherence tomography-ОСТ). Сви испитаници примили су по 6 доза анти-VEGF моноклонског антитела (бевацизумаба) у размаку од 30 ( $\pm 2$ ) дана.

Резултати ове студије омогућили су објективно сагледавање ефекта анти - VEGF моноклонског антитела (бевацизумаба) на видну оштрину и централну дебљину у макули, и омогућили прецизно дефинисање места ове терапије у протоколу лечења влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље на овим просторима.

Интравитреална употреба анти-VEGF моноклонског антитела у лечењу влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље доводи до значајног редуковања централне дебљине у макули и побољшања видне оштрине у обе групе испитаника.

На OCT-у код испитаника са окултном и минимално класичном неоваскуларном мембраном преовлађују субретинална течност (SRF) и серозна аблација ретиналног пигментног епитела (PED). На OCT-у код испитаника са класичном и предоминантно класичном CNV преовлађују интратретинална течност (IRF) и субретинални хитеррефлективни ткивни комплекс (SHTC). Серозна аблација ретиналног пигментног епитела (PED) након примене анти-VEGF моноклонског антитета заступљенија је код окултне и минимално класичне мембране. Очуван континуитет спољашње граничне мембране (ELM) и пратећих фоторецептора утиче на бољу коначну видну оштрину по завршетку лечења код обе групе испитаника. Присутна епиретинална мембрана (ERM) утиче на лошију коначну видну оштрину код оба типа неоваскуларне мембране.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: "neovascular membrane", "structural macular changes", "optical coherence tomography" и „anti vascular endothelial growth factor“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа које истовремено утврђују ефекат анти-VEGF моноклонског антитета код различитих структурних промена у макули и пореде њен ефекат са различитим типовима неоваскуларне мембране дефинисане методом флуоресцеинске ангиографије. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Драгана Ристић под називом: „Ефекат анти-VEGF моноклонског антитета на структурне промене у макули код болесника са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље“, представља резултат оригиналног научног рада у области истраживања терапије влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Др Драгана Ристић, офталмолог, асистент на предмету Офталмологија на Медицинском факултету ВМА, запослена је на Клиници за очне болести ВМА. Аутор је и коаутор више радова у часописима са рецензијом.

Др Драгана Ристић је била активна учесница на бројним међународним и домаћим конгресима посвећеним пре свега областима задњег сегмента ока. Од 2011. године др Драгана Ристић је студент Докторских академских студија изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Тема докторске дисертације под називом „Ефекат анти – VEGF моноклонског антитела на структурне промене у макули код болесника са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље“, прихваћена је 2014. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

#### **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Ristić D**, Vukosavljević M, Kontić M, Ristić P, Bokonjić D, Janićijević-Petrović M, Adžić- Zečević A, Janićijević-Petrović K. Correlation Between Visual Acuity, External Limiting Membrane And Photoreceptor Status In Patients With Neovascular Age Related Macular Degeneration Treated With Bevacizumab. *Vojnosanitetski pregled* 2016; DOI: 10.2298/VSP150709149R. (M23)
2. **Ristić D**, Vukosavljević M, Draganić B, Cerović V, Petrović N, Janićijević-Petrović M. The effect of intravitreal administration of bevacizumab on macular edema and visual acuity in age-related macular degeneration with subfoveolar choroidal neovascularization. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(7): 660–663. (M23)
3. Kontić M, **Ristić D**, Vukosavljević M. Hypotensive effect of selective laser trabeculoplasty in patients with medically uncontrolled primary open-angle glaucoma. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(9-10):524-528. ( M23)

#### **2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном. Докторска дисертација др Драгане Ристић написана је на 151 страни и садржи следећа поглавља: увод, циљ истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу. Рад садржи 62 табеле и 32 графикана.

Поглавље литература садржи 195 цитираних библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација. Студија се бавила испитивањем ефекта анти-VEGF терапије на различите типове неоваскуларне мембране код пацијената са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље у периоду од 6 месеци после апликације прве дозе лека, и месечно након примене сваке следеће дозе. У уводном делу кандидат детаљно разматра садашњи ниво сазнања о влажној форми сенилне дегенерације жуте мрље и о методама лечења, као и о значају ове болести за медицинску науку, затим истиче непознанице о теми као и неке контрадикторне резултате пронађене у савременој литератури и повезује их са темом свог рада. Циљеви су јасно изложени, при чему је основни циљ да се утврди ефекат анти-VEGF моноклонског антитела на различите структурне промене слојева ретине у макули код влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље. Материјал и методологија рада су подударни са наведеним у пријави дисертације, презентовани су на одговарајући начин прецизно и систематично. Наведени су критеријуми за формирање група, начин узорковања, варијабле које се мере као и критеријуми укључења и искључења. Детаљно је описана техника апликовања анти-VEGF моноклонског антитела, као и начин на који су пацијенти праћени. Такође су описане и статистичке методе коришћене за анализу резултата. Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани са 62 табеле и 32 графикана. Показано је да третман лековима из групе инхибитора васкуларног едотелног фактора раста апликованих у виду интравитреалних ињекција у циљу лечења влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље доводи до значајног редуковања централне дебљине у макули и побољшања видне оштрине у обе групе испитаника.

У оквиру дискусије су анализирани добијени резултати и поређени су са подацима из литературе. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, али и бројних различитих података о редукацији централног макуларног едема, побољшању видне оштрине, ефекту примењене терапије на различите структурне карактеристике неоваскуларне мембране дефинисане методом оптичке кохерентне томографије и поређењу ових карактеристика са типом неоваскуларне мембране дефинисане методом флуоресцеинске ангиографије. Наведени су ставови из најзначајнијих научних радова поменуте области. Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 195 библиографских јединица из иностраних стручних публикација.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Интравитреална употреба анти-VEGF моноклонског антитела у лечењу влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље доводи до значајног смањења централне дебљине у макули и побољшања видне оштрине у обе групе испитаника.
2. На ОСТ-у код испитаника са окултном и минимално класичном CNV преовлађују субретинална течност (SRF) и серозна аблација ретиналног пигментног епитела (PED).
3. На ОСТ-у код испитаника са класичном и предоминантно класичном CNV преовлађују интравитреална течност (IRF) и субретинални хиперрефлексивни комплекс (SHTC).
4. Серозна аблација ретиналног пигментног епитела (PED) након примене анти-VEGF моноклонског антитела заступљенија је код окултне и минимално класичне CNV.
5. Очуван континуитет спољашње граничне мембране (ELM) и пратећих фоторецептора утиче на бољу коначну видну оштрину по завршетку лечења код обе групе испитаника.
6. Присутна епиретинална мембрана (ERM) утиче на лошију коначну видну оштрину код оба типа неоваскуларне мембране.
7. Након примене анти-VEGF моноклонског антитела боља видна оштрина постигнута је код испитаника са окултном и минимално класичном CNV.
8. Код испитаника са класичном и предоминантно класичном CNV након примене анти-VEGF моноклонског антитела и даље преовлађује присуство IRF и SHTC што је директан узрок лошијој коначној видној оштрини.

9. Третман анти-VEGF моноклонским антителима је ефикасан и безбедан у терапији влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Резултати овог истраживања приказују ефекат анти-VEGF моноклонског антитела на централну дебљину у макули, видну оштрину и различите структурне карактеристике у макули, и повезују структурне карактеристике неоваскуларне мембране дефинисане методом оптичке кохерентне томографије са типом мембране дефинисане методом флуоресцеинске ангиографије. Такође приказују нам и које су структурне карактеристике заступљеније код различитих типова неоваскуларне мембране. Поредџи добијене резултате са различитим резултатима у досадашњим истраживањима студија је омогућила објективније сагледавање ефикасности анти-VEGF терапије и дала допринос у бољем позиционирању ове методе у протоколу лечења пацијената са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Део истраживања ове докторске студије је објављен у часопису међународног значаја, а још један рад се тренутно налази на рецензији. Очекује се да и преостали део резултата истраживања, буде презентован у форми научних радова као оригинално истраживање у часописима од међународног значаја.

## **ЗАКЉУЧАК**

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Драгане Ристић под називом: „Ефекат анти-VEGF моноклонског антитела на структурне промене у макули код болесника са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље“, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно и прецизно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Драгане Ристић урађена под менторством проф. др Мирјане Јанићијевић Петровић, представља оригинални научни рад и уједно први рад ове врсте у нашој земљи и има велики научни и практични значај те да као таква даје значајан допринос у објективном сагледавању ефикасности анти-VEGF терапије и омогућава боље позиционирање ове методе у протоколу лечења пацијената са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Ефекат анти- VEGF моноклонског антитела на структурне промене у макули код болесника са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље“, кандидата др Драгане Ристић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.



## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Сунчица Срећковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, председник
- 

2. Проф. др Мирослав Вукосављевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Офталмологија, члан
- 

3. Проф. др Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
- 

4. Доц. др Мирко Ресан, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Офталмологија, члан
- 

5. Доц. др Гордана Радосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну Микробиологија и имунологија, члан
- 

У Крагујевцу, 09.01.2017. године.