

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
MEDICINSKOG FAKULTETA U NIŠU**

Odboru za doktorske studije

Predmat: Izveštaj komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata dr Milene Vujanović

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, prihvaćen je izveštaj mentora doc dr Gordane Stanković – Babić o izradjenoj doktorskoj disertaciji dr Milene Vujanović iz Niša, pod odobrenim naslovom:

**“Refrakcioni status oka i biometrijske karakteristike prematurusa sa i bez
prematurne retinopatije”**

i imenovana je komisija za ocenu i odbranu izrađene doktorske disertacije u sastavu:

- 1. Prof dr Gordana Zlatanović, predsednik, Medicinski fakultet Niš**
- 2. Doc dr Gordana Stanković – Babić, mentor i član, Medicinski fakultet Niš**
- 3. Prof dr Predrag Jovanović, član, Medicinski fakultet Niš**
- 4. Prof dr Gordana Kostić, član, Medicinski fakultet Niš**
- 5. Prof dr Ana Oros, član, Medicinski fakultet Novi Sad**

U skladu sa ovom odlukom, Komisija podnosi Odboru za doktorske studije i Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu sledeći

IZVEŠTAJ

I Opšti podaci

Kandidat dr Milena Vujanović, lekar specijalista oftalmologije, zaposlena na Klinici za očne bolesti KC Niš, obavila je svoje istraživanje u sklopu doktorskih akademskih studija iz oblasti medicinskih nauka, na Klinici za očne bolesti KC u Nišu, u period od 1.6.2014. do 30.12.2014. godine i pripremila doktorsku disertaciju. Tema doktorske disertacije je odobrena od strane Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu (broj: 8/19-01-004/14-009 od 19.06.2014.).

II Odnos uradjene disertacije prema prijavi i odobrenju teme

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

III Tehnički opis disertacije

Doktorska disertacija doktoranda dr Milene Vujanović pod naslovom :” Refrakcioni status oka i biometrijske karakteristike prematurusa sa i bez premturane retinopatije” je napisana na 97 strane i sastoji se od 9 poglavlja: Uvod, Hipoteze istraživanja, Ciljevi istraživanja, Ispitanici i metode, Rezultati, Diskusija, Praktična primena rezultata, Zaključak, Literatura. Priložena doktorska disertacija sadrži 9 slika i 1 shemu, 38 tabela, 2 grafikona, kao i 145 bibliografskih citata. Tekst je pisan u Microsoft Word 2007, font Times New Roman, veličine 12 pt.

IV Karakteristike doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Milene Vujanović pod naslovom “Refrakcioni status oka i biometrijske karakteristike prematurusa sa i bez premturane retinopatije” je originalan i samostalan naučni rad iz oblasti oftalmologije, sa dobro postavljenim ciljevima, koji su u skladu sa zadatom temom. U izradi rada je primenjena adekvatna metodologija i savremena statistička obrada dobijenih rezultata istraživanja, po uzoru na aktuelan istraživanja u ovoj oblasti oftalmologije i neonatologije.

U **uvodnom delu** disertacije je kroz pregled aktuelnih podataka u savremenoj literature, dat sažet i precizan osvrt na epidemiologiju, patogenezu i terapiju premturane retinopatije, kao i na procese emetropizacije kod terminske i prevremeno rođene dece.

Hipoteze istraživanja su jasno definisane kroz predpostavke da je visoka predispozicija kod prevremeno rođene dece ka refrakcionim greškama, kao i da tip refrakcione greške zavisi od težine premturane terapije, primenjenog terapijskog postupka i dejstva rizik faktora od strane deteta i majke, odnosno da biometrijski parametri oka zavise od refrakcione greške i tipa primenjene terapije za premturnu retinopatiju.

Cijevi istraživanja su jasno definisani, a to su:

- Utvrditi refrakcioni status oka prevremeno rođene dece u odnosu na terminsku novorođenčad, utvrditi refrakcioni status oka prevremeno rođene dece sa različitim formama ROP-a, kao i sa različitim primenjenim terapijskim postupcima.
- Uporediti biometrijske karakteristike oka prevremeno rođene dece, dece sa različitim formama ROP-a i sa različitim primenjenim terapijskm postupcima.

- Utvrditi korelaciju između faktora rizika od strane deteta na razvoj ROP-a i posledično refrakcioni status oka i njegove biometrijske karakteristike.
- Utvrditi korelaciju između faktora rizika od strane majke na razvoj ROP-a i posledično refrakcioni status oka i njegove biometrijske karakteristike.

U poglavlju **ispitanici i metode**, dizajnirana je prospektivna studija u koju je uključeno 250 dece starosti devet meseci života, podeljenih u tri grupe u zavisnosti od nalaza na očnom dnu tokom ranijeg skrininga. Nakon uzimanja hetroanamnestičkih podataka urađen je oftalmološki pregled koji je podrazumevao: procenu vidne oštine i pažnje deteta, ortoptički pregled, retinoskopiju, keratometriju, pregled ocnog dna, biomikroskopiju, ultrazvučni pregled oka. Takođe, dat je precizan pregled statističkih metoda i principa koji su korišćeni u analizi podataka.

Rezultati su prikazani tabelama i grafikonima. U rezultatima istraživanja doktorand nalazi da je učestalost refrakcionih anomalija kod prevremeno rođene dece veća nego kod terminske novorođenčadi. Generalno u obe grupe ispitanika dominantna refrakciona greška je hipermetropija. Međutim miopija je češća kod ispitanika iz studijske grupe (13,20%). Visoka anizotropija ($\geq 2D$) statistički je značajno češća u grupi prevremeno rođene dece. Hipermetropija je značajno prisutnija u grupi prevremeno rođene dece bez ROP-a (53,76%). Miopija je utvrđena kod 55 (20,68%) očiju novorođenčadi studijske grupe sa ROP, što je statistički značajno više. Visoka miopija je bila prisutna samo u grupi ispitanika sa ROP i to kod 9,40% očiju ove populacije dece. Anizotropija, posebno visoka značajno je češća bila u studijskoj grupi sa ROP-om. Hipermetropija je značajno prisutnija na očima studijske ROP grupe gde je postojala neka blaža forma ROP-a sa spontanom regresijom procesa, dok je miopija bila znatno češća na očima gde su se javljale teže forme ROP-a. Visoka anizotropija je bila prisutna u visokom procentu u grupi dece kod koje se razvijala neka od teških formi ROP-a. U grupi gde su primenjeni različiti terapijski postupci zbog neke od teških formi ROP-a miopija je bila nešto češća na očima tretiranim anti-VEGF terapijom. Međutim, visoka miopija je bila nešto češća na očima tretiranim laserfotokoagulacijom. Anizotropija je statistički značajno prisutnija kod prevremeno rođene dece sa sROP na LFK terapiji (24,44%) nego kod prevremeno rođene dece sa sROP na aVEGF terapiji (9,52%). Astigmatizam je češći kod prevremeno rođene dece, po tipu je pravilan, a po karakteristikama visok. Takođe, astigmatizam je prisutniji na očima dece iz studijske sROP grupe na LFK terapiji i po karakteristikama je visok. Što se biometrijskih karakteristika očiju tiče utvrđeno je da je dubina prednje očne komore manja, da je zakrivljenost rožnjače veća i dajne dužina oka nešto manja kod prevremeno rođene dece nego kod terminske novorođenčadi. Nalazi su gotovo isti kada su upoređivane studijska ROP grupa i non ROP grupa, s tim što je nađena veća debljina sočiva kod studijske ROP grupe. Upoređivanjem očiju dece iz studijske grupe sa teškim formama ROP-a nađeno je da oči dece kod kojih je primenjena anti-VEGF terapija imaju statistički značajno veću debljinu sočiva i pliću prednju očnu komoru u odnosu na oči dece kod kojih je primenjena LFK terapija. Rožnjača je međutim, nešto veće zakrivljenosti na očima dece tretirane LFK terapijom.

Analizom faktora rizika od strane deteta koji utiču na pojavu ROP-a i posledično na refrakcioni status oka i njegove biometrijske karakteristike nađeno je da najveći uticaj imaju telesna masa na rođenju, gestacijska starost, primena oksigeno terapije i mehaničke ventilacije, kao i visina apgar skora u 1.minutu, prisustvo distress sindroma, pneumonije, sepse i intrakranijalnih hemoragija. Tako porast gestacijske starosti za jednu nedelju smanjuje mogućnost za nastanak miopije za 28,40%, primena oksigeno terapije povećava verovatnoću za nastanak miopije za 16 puta a, mehaničke ventilacije za 13 puta. Pojava intrakranijalnih hemoragija povećava verovatnoću za nastanak miopije za 16 puta, pneumonija za 8,37, a sepsa za 7,84 puta. Porast apgar skora u 1.minutu povećava mogućnost za nastanak hipermetropije za 6,5%, dok porast gestacijske starosti za nedelju dana povećava mogućnost za razvoj emetropije za 9,1%.

Analizom faktora rizika od strane majke za prevremeno rođenje a posledično pojavu ROP-a i razvoj refrakcionog statusa i biometrijskih karakteristika oka, najveći uticaj ostvaruju održavanje trudnoće zbog nekih od hroničnih bolesti ili problema u trudnoći, kao i starost majke preko 40 godina, zatim realizacija trudnoće metodama vantelesne oplodnje kao i prisustvo višeplođnih trudnoća.

U **diskusiji** je jasno istaknuta veza između dobijenih rezultata sa postavljenom hipotezom i ciljevima istraživanja, kao i podacima koji se mogu naći u savremenoj literaturi. Ključni elementi diskusije ukazuju na visoku korelaciju dobijenih rezultata sa aktuelnim saopštenjima u ovoj oblasti, uz manji broj oprečnih mišljenja. Doktorand je na jasan, sadržajan i precizan način iskomentarisao dobijene rezultate.

Navedeni **zaključci** proističu iz rezultata rada i otvaraju nove perspektive u praćenju razvoja refrakcionog statusa prevremno rođene dece, kao i u razmatranju uticaja rizik faktora od strane deteta a posebno majke na prevremno rođenje i biometrijske karakteristike i refrakcioni status oka deteta.

Poslednje poglavje **literatura** sadrži 145 referenci, iz domaćih i međunarodnih časopisa, monografija i udžbenika, na srpskom i engleskom jeziku.

Ocena naučnog doprinosa disertacije i zaključak komisije

Doktorska disertacija pod nazivom “**Refrakcioni status oka i biometrijske karakteristike prematurusa sa i bez premturane retinopatije**” predstavlja originalnu i samostalno izvedenu studiju iz oblasti oftalmologije sa aktuelnom i značajnom naučnom hipotezom iz koje slede adekvatni cijevi. Za proveru naučne hipoteze i 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

refrakcija i biometrijskih karakteristika oka nedonoščadi. Zaključci do kojih se došlo u ovom istraživanju su dragoceni i doprineće boljoj dijagnostici i praćenju razvoja vida kod prevremeno rođene dece.

Kandidat dr Milena Vujanović, autor doktorske disertacije pod nazivom “**Refrakcioni status oka i biometrijske karakteristike prematurusa sa i bez prematurne retinopatije**” iskazala je visoku kompetentnost u primeni naučni-istraživačke metodologije, kao i upotrebi referentne bibliografije, a svojim originalnim autorskim radom, doprinosi boljem razumevanju razvoja oka i vida prevremeno rođenog deteta.

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 Gordana Zlatanović, predsednik, Medicinski fakultet Niš

- Doc dr Gordana Stanković – Babić, mentor i član, Medicinski fakultet Niš

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

-Prof. dr Gordana Kostić, član, Medicinski fakultet Niš

-Prof. dr Ana Oros, član, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

V Glavni naučni doprinos doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Milene Vujanović pod naslovom “ Refrakcioni status oka i biometrijske karakteristike prematurusa sa i bez prematurne retinopatije” je originalan i jedinstven naučni rad, dobro koncipiran, sa jasno definisanim ciljevima i rezultatima, od ogromnog je značaja kako za naučnu javnost, tako i za kliničku praksu i to kako oftalmologa tako i pedijataru/neonatologa, pre svega zbog sastavljanja scoring sistema za adekvatni skrining na refrakcione anomalije kod prevremeno rođene dece, što je od ogromnog zdravstvenog i socio-ekonomskog značaja.

VI Main scientific contribution of the doctoral dissertation

Doctoral dissertation dr Milena Vujanovic entitled: “Refractive state of the eye and biometric characteristics of premature infants with and without retinopathy of prematurity”, is an original and unique scientific paper, well-conceived, with clearly defined aims and results of huge importance for academic community and clinical practice as well, both ophthalmologists and pediatricians / neonatologists especially for compiling adequate scoring system for screening refractive errors in premature infants, which is of great medical and socio-economic importance.

Broj publikovanih radova: 19

Autorski rad dr Milene Vujanović sa SCI liste iz teme doktorske disertacije

Milena Vujanović, Gordana Stanković-Babić, Ana Oros, Gordana Zlatanović, Predrag Jovanović, Branislav Tomašević, Sonja Cekić, Jasmina Đorđević-Jocić. Refractive Errors in premature infants with Retinopathy of Prematurity after treatment with antiVEGF therapy. *Vojnosanitetski pregled* 2015; In press