

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију 15.09.2014. Научно-наставно веће Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: Председник: Проф. др Светислав Миленковић, редовни професор у пензији, ужа научна област Офталмологија, јул 2001. Медицински факултет, Универзитет у Београду Члан: Проф. др Ана Орос, ванредни професор, ужа научна област Офталмологија, 24.01.2008. Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду Члан: Доц.др Никола Бабић, доцент, ужа научна област Офталмологија, 7.10.2011. Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Сандра (Перо) Јовановић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 11.11.1973, Раинбек, Креис Стормарн, Немачка</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет у Новом Саду, студије опште медицине, доктор медицине</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2007. Студије клиничке медицине</p>

<p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: Медицински факултет у Новом Саду „Корелација развојног степена дијабетесне ретинопатије и вредности гликозилираног хемоглобина HbA1c“ Ужа научна област Офталмологија, 14.11.2008</p>
<p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Медицина, Офталмологија</p>
<p>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: „Улога инхибитора васкуларног ендотелног фактора раста у терапији дијабетичног макуларног едема“</p>
<p>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл. Докторска дисертација је написана у складу са општим правилима писања научног рада и упутствима за писање докторске дисертације Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Састоји се из свих потребних поглавља: увод (34 стране), циљеви и хипотезе (1 страна), материјал и методе (7 страна), резултати (33 стране), дискусија (19 страна) и закључци (1 страна). На крају је дат списак коришћене литературе. Докторска дисертација је написана на укупно 139 стране, садржи 2 слике, 26 табеле, 16 графика, 2 прилога и 260 литературних навода.</p>
<p>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p>
<p>Докторска дисертација обухвата следеће делове:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Увод (34 страна) Уводни део започиње чињеницама о дијабетесу у свету и код нас, о дијабетичној ретинопатији, а потом и дијабетичном макуларном едему, наведен је значај и епидемиологија. Након дефиниције дијабетичног едема макуле, објашњена је патофизиологија јер је њено познавање од кључног значаја да би се спознала улога васкуларног ендотелног фактора раста и самим тим значај новог облика терапије дијабетичног едема путем антитела која инхибирају овај фактор раста. Потом су описани начини дијагностификовања едема с нагласком на оптичку кохерентну томографију која нам осим откривања едема још у субклиничкој форми, омогућава анализу типа едема и његову квантификацију. Следи класификација дијабетичног едема на више нивоа. Описане су методе лечења дијабетичног едема макуле, пре свега регулацијом основне болести и других фактора ризика, фармаколошко лечење као и лечење ласерфотокоагулацијом. Нагласак је дат на новој групи лекова из групе инхибитора васкуларног ендотелног фактора раста, биолошких лекова који дају велику у наду у решавању овог великог проблема 2. Циљеви и хипотезе (1 страна) У овом делу јасно су дефинисани циљеви докторске дисертације уз резултате који се очекују - хипотезе. 3. Материјал и методе (7 страна)

Прво је приказана група испитаника односно анализиран је узорак, наведени су фактори укључења и фактори искључења у студију. У методологији анализиран је поступак са пацијентом од његовог доласка на преглед, комплетне дијагностике, потом терапије. Детаљно је описан нови начин апликовања лека-интравитреална апликација. Анализиран је ток лечења, контроле пацијента и праћење путем одговора на терапију у анатомском смислу смањење едема мерено оптичком кохерентном томографијом у μm , као и у функционалном смислу ефекат терапије је праћен преко пораста у видној оштрини.

4. Резултати (33 стране)

Први део резултата односи се на експерименталну групу у којој је анализиран ефекат новог облика лечења инхибиторима васкуларног ендотелног фактора раста бевацизумаба у дози од 1,25 мг апликованог интравитреално. Лечење је спроведено код 50 пацијената, 84 третирана ока са једном или више просечно 2,4 дозе лека, код 31 ока самостално, а 53 ока третирано је са комбинованом прецедуром где је након фармаколошког третмана учињена ласерфоокоагулација. Након сваке апликоване дозе добијено је смањење едема које је значајно у односу на почетне вредности. Пацијенти су груписани по боју примљених доза, а степен редукције централне макуларне дебљине износио је од 126 до 156 μm , са просеком 139 μm . Вредности су сличне оним вредностима добијеним у бројним студијама већих и мањих истраживања са више или мање апликованих доза. Када су групе формиране на основу степена едема на блаже до 400 μm , средње од 400-500 μm и веће едеме преко 500 μm , степен редукције је био већи код више изражених едема, у последњој групи чак 224 μm . Више изражени едеми су свакако захтевали већи бој доза и дуже лечење. У експерименталној групи код 53 ока (63%) је урађена ласерфотокоагулација након фармаколошког третмана. Ласер третман је допринео додатном смањењу централне дебљине макуле са 366 на 323 μm што је према упареном т-тесту значајна разлика. Тај резултат је охрабрујућ да код тешких случајева имамо више опција лечења који делују на различите начине и употпуњују се. У погледу видне оштрине код третираних очију подељених по броју примљених доза побољшање се кретало од 0,06 до 0,18, са просеком 0,135 log MAR јединица. Нарочито значајан пораст видне оштрине је уследио након друге и четврте апликације. Ласер третман у склопу комбинованог није допинео бољој видној функцији. У контролној групи третираној конвенционално само ласером код 50 очију 92 третирана ока, није забележено значајно смањење едема и побољшање видне оштрине. Поделом пацијената односно очију по групама на оне са благом и умереном ретинопатијом у односу на тешке форме није уочена значајна разлика у погледу терапијског одговора. Смањење централне макуларне дебљине код обе групе третираних очију било је високо статистички значајно $p < 0,0001$, побољшање видне оштрине у групи очију са благом ретинопатијом било је високо статистички значајно $p < 0,001$, док је у групи очију са тешком ретинопатијом ефекат на видну оштрину бевацизумаба са или без додатног ласера био нешто слабији али значајан $p < 0,05$. Нежељени ефекти интравитреално апликованог бевацизумаба били су везани искључиво за саму апликацију лека, од 207 апликација, забележено је свега 9 субкоњунктивалних хеморагија (4,35%), 1 (0,48%) ерозија рожњаче и 1 (0,48%) лезија задње капсуле сочива. Нежељени ефекти самог лека

који су описани у литератури локално на структуре ока као и системски нису забележени. Те се употреба инхибитора васкуларног ендотелног фактора раста у виду интравитреалних апликација може сматрати ефикасна и безбедна метода у лечењу дијабетичног едема макуле

5. Дискусија (19 страна)

Пре свега је дата анализа дизајна студије и поређење са другим студијама које обрађују исту тему. У дискусији анализа креће од најстаријег облика терапије дијабетичног едема макуле употребом ласерфотокоагулације која је постављена као златни стандард још од студије раног третмана дијабетичне ретинопатије 1985. године. Анализиран је ефекат ласерфотокоагулације макуле све до данас и зашто је било потребно трагати за новим облицима лечења. Анализирани су и поређени резултати наше студије са студијама других аутора о резултатима добијених употребом лекова из групе инхибитора васкуларног ендотелног фактора раста. Анализиран је утицај на едем у морфолошком смислу праћењем смањења централне макуларне дебљине као и у функционалном побољшањем видне оштрине. Анализирани су и фактори који додатно утичу на терапијски одговор едема, као што су дужина трајања дијабетеса, регулација, присуство додатних фактора лечења као што су артеријска хипертензија, хипелипопротеинемија. Дати су и предлози за нова истраживања.

6. Закључци (1 страна)

У овом поглављу су јасно изнети сумирани закључци на основу свих представљених резултата дисертације, као одговор на претходно постављене циљеве рада.

7. Литература (28 страна)

Садржи све литературне наводе коришћене у дисертацији.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Jovanović S , Čanadanović V , Sabo A, Grgić Z, Mitrović M, Rakić D. Intravitreal bevacizumab injection alone or combined with macular photocoagulation compared to macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema, prihvaćeno za štampu u Vojnosanitetskom pregledu 16.09.2014.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА
<p>Ефикасност лечења дијабетичног едема макуле у овом истраживању процењена је на два начина: анатомски на основу смањења централне макуларне дебљине изражене у μm, мерене методом оптичке кохерентне томографије, и функционално, на основу побољшања видне оштрине која је изражавана у логаритамској скали $\log \text{MAR}$ јединицама. У овом истраживању 51 пацијент (84 ока) су третирана интравитреалном апликацијом бевацизумаба, инхибитора васкуларног ендотелног фактора раста у дози од 1,25 мг са или без додатог ласер третмана. Уз посечно 2,46 инекције постигнута просечна редукација централне макуларне дебљине је 139,15 μm групе у целини. Побољшање видне оштрине износило је 0,135 $\log \text{MAR}$ јединица. Све добијене вредности по етапама лечења се статистички значајно разликују од почетних. Ефекат ласера као самосталне терапије у контролној групи од 50 пацијената (92 третирана ока) није био значајан ни у погледу редукације централне макуларне дебљине ни у погледу видне оштрине. Третман бевацизумабом применјен самостално или у комбинацији са ласером је ефикаснији у третману дијабетичног едема макуле како у морфолошком тако и функционалном смислу у односу на конвенционални третман само ласерфотокоагулацијом.</p>
VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања. Резултати истраживања су приказани на јасан и прегледан начин. Тумачење резултата је извршено концизно, а објашњења су логична и јасно описују проблемтику дијабетичног едема макуле, начине лечења, поређење два начина лечења као и могућност њиховог комбиновања. Стога, комисија позитивно оцењује начин приказивања и тумачења резултата истраживања у оквиру докторске дисертације.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и

концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме? Комисија оцењује да је докторска дисертација урађена и написана у потпуности у складу са образложењима датим у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе
Дисертација садржи све битне елементе што подразумева јасно дефинисање теме истраживања, детаљан опис методологије рада, јасан приказ резултата уз анализу, дискусију, закључке и адекватну литературу

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци
Резултати ове докторске дисертације дају оригинални допринос науци, медицини, а пре свега офталмологији и то области задњег сегмента ока. Значај истраживања је у томе што се анализирају резултати ефикасности једног потпуно новог облика лечења, као и новог начина апликовања лека у болестима задњег сегмента ока, пре свега жуте мрље. Ради се о биолошком третману употребом антитела усмерених на молекула васкуларног ендотелног фактора раста, апликованих у око путем интравитреалних инекција. Тиме се лечење базира на супресији круцијалног фрагмента у целокупном патомеханизму окуларних исхемијских обољења, у које спада и дијабетична ретинопатија са дијабетичним макуларним едемом, Анализирају се и пореде резултати новог облика лечења у третмну дијабетичног едема макуле са старим начином лечења помоћу ласерфотокоагулације, такође се анализирају резултати комбинованог третмана. Едем у макули је главни разлог пада вида пацијената са дијабетичном ретинопатијом који доводи пацијента лекару и често лечење полази са те тачке. Пацијенти са дијабетичним едемом у макули су пацијенти млађе и средње животне доби који су радно активни, те им губитак вида представља велико ограничење како у радној тако и у животној способности. Досадашњи ласер третман је имао улогу у спречавању прогресије обољења, нови облик лечења, фармаколошки представља један велики корак у унапређењу лечења обољења макуле па и дијабетичног едема макуле, већ више година у свету, а сада и код нас.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања
Комисија сматра да ова докторска дисертација нема недостатака.

X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату Сандри Јовановић одобри одбрана.

датум:10.11.2014.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Председник: Проф. др Светислав Миленковић, редовни професор у пензији, ужа научна област Офталмологија, 2001. Медицински факултет, Универзитет у Београду

Члан: Проф. др Ана Орос, ванредни професор, ужа научна област Офталмологија, 2008
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

Члан: Доц.др Никола Бабић, доцент, ужа научна област Офталмологија, 2011. Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ

У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату