

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, Бр. 01-5389/3-5 од 28.05.2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Драгана Ристић под називом:

„ ЕФЕКАТ АНТИ- VEGF МОНОКЛОНСКОГ АНТИТЕЛА НА СТРУКТУРНЕ ПРОМЕНЕ У МАКУЛИ КОД БОЛЕСНИКА СА ВЛАЖНОМ ФОРМОМ СЕНИЛНЕ ДЕГЕНЕРАЦИЈЕ ЖУТЕ МРЉЕ“

Чланови комисије су:

1. проф. др Мирјана Јанићијевић Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Офталмологија, председник;

2. проф. др Мирослав Вукосављевић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Офталмологија, члан;

3. доц. др Гордана Радосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Драгана Ристић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Драгана Ристић је рођена 25. 08. 1973. године у Београду. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1999. године. Специјализацију из Офталмологије завршила је 2005. године на Војномедицинској Академији са одличном оценом. Стално је запослена при Министарству одбране у Војномедицинској Академији од 2008. године. Ради као офталмолог на Клиници за очне болести-одсек за ласерску хирургију ока. Тренутно укључена у научни пројекат на Војномедицинској Академији под називом: „Савремени дијагностички и терапијски приступ обољењима предњег и задњег сегмента ока“. Такође као коистраживач укључена у „ТРЕНД“ офталмолошку студију. Усмени докторски испит на предмету Клиничка и експериментална хирургија положила је у јулу 2012 године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Говори енглески језик и познаје рад на рачунарима.

2.1 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „ ЕФЕКАТ АНТИ- VEGF МОНОКЛОНСКОГ АНТИТЕЛА НА СТРУКТУРНЕ ПРОМЕНЕ У МАКУЛИ КОД БОЛЕСНИКА СА ВЛАЖНОМ ФОРМОМ СЕНИЛНЕ ДЕГЕНЕРАЦИЈЕ ЖУТЕ МРЉЕ“

Предмет: Ова студија ће омогућити да се на основу класификације неоваскуларне мембране методом оптичке кохерентне томографије (optical coherence tomography-ОСТ) утврди који тип неоваскуларне мембране боље реагује на примењену анти – VEGF терапију, и које од праћених структурних промена у макули имају нај значајнији утицај на коначну видну оштрину.

Хипотезе:

1. Интравитреално примењено анти – VEGF – моноклонског антитело утиче на смањење централне дебљине ретине у макули код пацијената са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље.
2. Ефекат анти – VEGF – моноклонског антитела на видну оштрину зависи од различитих структурних карактеристика неоваскуларне мембране одређене методом оптичке кохерентне томографије.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио 1 рад као први аутор категорије M23 , док је у другом раду који је прихваћен за штампу један од коаутора.

Радови у часописима:

1. **Ристић Д**, Вукосављевић М, Драганић Б, Церовић В, Петровић Н, Јанићијевић-Петровић М .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 бода
2. **Kontić M, Ristić D, Vukosavljević M** . The Hypotensive Effect of Selective Laser Trabeculoplasty in Patients With Medically Uncontrolled Primary Open-angle Glaucoma, Прихваћен за штампу под евиденционим бројем 91/13 Српски архив за целокупно лекарство, волумен 142, M23, 3 бода

2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Сенилна дегенерација жуте мрље (age-related macular degeneration – AMD) представља водећи узрок губитка централне видне оштрине код популације старије од 65 година. Разликујемо два основна типа ове болести. То су рани тип са минималним сметњама у виду и касни , где је централна видна оштрина значајно оштећена . Касни тип може еволуирати у две различите форме, суву или атрофичну и влажну или неоваскуларну. Влажну форму карактерише присуство хороидалне неоваскуларне мембране чији је настанак повезан са повећањем пермеабилитета крвних судова ретине и неоангиогенезом .

Процес ангиогенезе је пажљиво избалансиран односима фактора који је стимулишу и онима који је инхибишу . Један од водећих проангиогених фактора у оку је васкуларни ендотелијални фактор раста (vascular endothelial growth factor – VEGF), односно његов изоморф звани VEGF-А. VEGF - А се јавља у облику више различитих изоморфа (VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆) .

У групу анти – VEGF моноклонских антитела који се користе у офталмологији спадају: пегаптаниб (Макуген), бевацизумаб (Авастин), и ранибизумаб (Луцентис). Њихов основни механизам дејства је блокада VEGF - А протеина , а тиме и процеса ангиогенезе. Најчешће коришћени лекови су бевацизумаб и ранибизумаб.

У нашој студији одлучили смо се за бевацизумаб зато што је приступачније цене, а по ефектима не заостаје за ранибизумабом, што је и показано у великој САТТ студији .

Бевацизумаб је одобрен за интравенску употребу у лечењу широког спектра карцинома као што су колоректални карцином , карцином плућа , дојке и бубрега. „Off-label“ интравенска употреба у лечењу неоваскуларне форме сенилне дегенерације жуте мрље први пут је објављена 2006 године . Након тога уследили су многи радови везани за интравитреалну примену бевацизумаба у лечењу влажне форме ове болести . Етички комитет Војномедицинске академије - ВМА одобрио је интравитреалну употребу овог лека. ОСТ је метода аналогна Б модалитету ултразвука осим што уместо ултразвука користи светлост. Слика коју добијамо одговара хистолошком пресеку ретине , па се зато ова метода још и назива „хистологија уживо“. Једна од особина светлости је да се расипа и апсорбује у биолошким ткивима, због чега је и употреба апарата чији се рад базира на светлосном зраку концентрисана на ткива која су оптички доступна, као што је око. ОСТ се изводи без физичког контакта са оком. Стандардна резолуција слике је око 1- 15 μm . Таласна дужина на којој ради ОСТ износи око 800- 1400 nm .

У свету су досада рађена само појединачна испитивања у смислу процене ефекта анти – VEGF – моноклонског антитела на различите структурне промена ретине у макули код влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље , тачније које од праћених структурних промена највише утичу на коначну видну оштрину . Једно од таквих испитивања је и приказано у раду : Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Huang J; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group објављеном 2013 године .

2.5 Значај и циљеви истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви истраживања: Главни циљ ове студије је да се утврди ефекат анти – VEGF – моноклонског антитела на различите структурне промене слојева ретине у макули код влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље.

У складу са овим циљем поставили смо и следеће специфичне циљеве:

1. Испитати утицај анти – VEGF – моноклонског антитела на централну дебљину ретине у макули.
2. Испитати утицај анти – VEGF – моноклонског антитела на видну оштрину.
3. Испитати утицај анти – VEGF – моноклонског антитела на различите структурне промене у макули дефинисане методом оптичке кохерентне томографије.
4. Утврдити повезаност типова мембране класификоване методом флуоресцеинске ангиографије са структурним променама у макули.

Значај истраживања

Значај студије огледа се у томе да на основу структурних карактеристика неоваскуларне мембране ОСТ методом, која је кратка и безболна , утврди да ли је пацијент кандидат за интравитреалну апликацију анти – VEGF моноклонског антитела, тј. да ли се на основу налаза може очекивати побољшање видне оштрине а тиме и квалитет живота пацијента, или му треба предложити неки други вид лечења.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Сенилна дегенерација жуте мрље спада у један од водећих разлога оштећења централне видне оштрине код популације старије од 65 година. Влажну форму ове болести карактерише присуство хороидалне неоваскуларне мембране чији је настанак повезан са повећањем пермеабилитета крвних судова ретине и неоангиогенезом . Клиничке студије као што су MARINA (minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular AMD) и ANCHOR (anti -VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CNV in AMD) које су за класификацију неоваскуларне мембране користиле FA методу показале су да не постоји значајна разлика у побољшању видне оштрине у зависности да ли се ради о типу I или типу II неоваскуларне мембране . У свакодневној клиничкој пракси та разлика постоји. Класификација неоваскуларне мембране FA методом описује њену величину, локализацију у односу на фовеолу и изглед њених граница у односу на околну ретину . OCT снимак описује структурне промене по слојевима ретине. У оквиру тог OCT пресека много је шири дијапазон промена које чине карактеристике једне мембране . Наведене студије су показале да параметри као што су величина, локализација и изглед мембране нису пресудни на ефекат примењеног лека . У овој студији очекујемо да покажемо да анти - VEGF моноклонско антитело примењено интравитреално различито делује на различите структурне промене у макули. Такође желимо да покажемо које су то структурне промене најзначајније по питању ефекта на видну оштрину као параметра којим процењујемо успешност примењеног лека.

До сада су у свету рађена само појединачна испитивања у смислу процене ефекта анти – VEGF – моноклонског антитела на различите структурне промена ретине у макули код влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље , тачније које од праћених структурних промена највише утичу на коначну видну оштрину . Једно од таквих испитивања је и приказано у раду : Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Huang J; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group објављеном 2013 године .

2.7 Методе истраживања

A. Врста студије

Спроведена је клиничка–кохортна–проспективна нерандомизована студија.

B. Популација која се истражује

Овим испитивањем ће на основу улазних критеријума и прорачуна величине групе бити обухваћена 82 пацијента и исто толико очију. То су одрасле особе, оба пола, старије од 65 година са потврђеном дијагнозом влажне форме сенилне дегенерације жуте мрље која није раније лечена. Сви пацијенти потписаће информативни пристанак у писаној форми. Због могућности недоласка на предвиђене контролне прегледе у студију ће , евентуално, бити укључени нови болесници како би се допунио планирани број испитаника који ће бити праћени до краја студије.

Критеријуми за укључивање у студију су:

1. Болесници са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље која није раније лечена
2. Болесници који не болују од акутних или хроничних запаљења ока
3. Болесници са провидним оптичким медијама

4. Болесници са видном оштрином $\geq 0,05$
5. Болесници који могу и који су мотивисани да долазе на редовне контроле
6. Болесници који су потписали писану сагласност за учешће у студији

Критеријуми за искључивање из студије су:

1. Постојање других обољења на очном дну
2. Декомпензовани глауком
3. Болесници који су одустали од лечења

В. Узорковање

У нашој студији учествоваће пацијенти са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље која до тада није лечена. Поделићемо их у две основне групе у зависности од типа неоваскуларне мембране дијагностиковане методом флуоресцеинске ангиографије.

1. Испитаници са типом I неоваскуларне мембране
2. Испитаници са типом II неоваскуларне мембране

Г. Варијабле које се мере у студији

Након постављања дијагнозе свим пацијентима биће одређена најбоље коригована видна оштрина методом по Snellen-у која ће се такође пратити и 1,7 и 28 дана после апликације лека. Након урађене FA извршиће се класификација неоваскуларне мембране на тип I који чине окултна и минимално класична CNV и тип II коју чине класична и предоминантно класична CNV. FA ће се радити на Topcon Trc – NW7SF – FA фундус камери. OCT ће се радити на Topcon 1000 – SD OCT Top 1000 – T3D3 Draster апарату. На основу OCT налаза мериће се централна дебљина ретине у макули, запремина мембране, и присуство или одсуство следећих параметара: 1. интравитреалне течности (intraretinal fluid - IRF), 2. субретиналне течности (subretinal fluid – SRF), 3. течности испод ретиналног пигментног епитела (pigment epithelial detachment - PED), 4. субретиналног хиперрефлективног ткивног комплекса (subretinal hiperreflective tissue complex- SHTC), 5. спољашње граничне мембране (external limiting membrane – ELM) и 6. епиретиналне мембране (epiretinal membrane - ERM). У нотирању ових промена учествоваће две особе , и све ће бити надгледано и одобрено од стране ментора. Најбоље коригована видна оштрина (best corrected visual acuity – BCVA), централна дебљина у макули (central macular thickness - CMT), запремина мембране и наведене структурне промене у макули биће коришћене као зависне варијабле. Као независне варијабле користиће се тип неоваскуларне мембране дефинисан методом FA и доза примењеног лека.

Сви пацијенти примиће шест ињекција 1.25 mg бевацизумаба интравитреално (0,05 ml ; комерцијални препарат Авастин-100 mg/4ml) у размаку од месец дана између сваке дозе. Контроле ће се радити 1,7, и 28 дана (+- 2 дана) када ће се пратити сви параметри осим FA која ће се поново радити 30-тог дана (+- 2 дана) након шесте ињекције бевацизумаба.

Д. Снага студије и величина узорка

На почетку испитивања, болесници ће бити подељени према улазним критеријумима (тип неоваскуларне мембране) у две групе. Иако се сви предвиђени параметри прате у одређеним временима после сваке од 6 примењених ињекција лека, стабилан терапијски одговор се очекује после тромесечне примене препарата.

Стога је одлучено да се за процену величина група користе 4 временске тачке (базална вредност оштрине вида, вредности оштрине вида после 1., 2., и 3 ињекције бевацизумаба). На основу прелиминарних испитивања и података из литературе, може се очекивати да ће побољшање видне оштрине бити за око 15% боље у 1. групи после тромесечне терапије. На основу изнетих података, величина узорака одређивана је применом ANOVA теста за понављана мерења.

Уз снагу студије од 0,8 (80%) и вероватноћу грешке првог типа ($\alpha = 0,05$), произилази да потребан број болесника (очију) износи 82 (41 у свакој групи).

Процена величине узорака извршена је применом комерцијалног софтвера GPower 3.1.

Б. Статистичка обрада података

Анализа праћених показатеља обољења биће извршена путем стандардних параметара дескриптивне статистике (средња вредност и стандардна девијација) или путем регистрације учесталости појаве неких обележја (фреквенција).

У зависности од типа поређења биће коришћена ANOVA за понављана мерења (унутар група) или ANOVA у 2 правца за поређења између група.

Поређење дистрибуција фреквенција различитих група извршиће се путем χ^2 теста.

Могућа повезаност појединих праћених параметара биће утврђена применом Pearson-ове корелационе анализе.

Значајност утицаја појединих структурних промена ретине на оштрину вида биће испитана применом мултипле регресионе анализе.

Значајност разлика испитиваних обележја прихватиће се на нивоу $p < 0,05$.

За статистичку анализу користиће се комерцијални статистички софтвер SPSS 17.0.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова студија треба да покаже да бевацизумаб примењен интравитреално различито делује на различите структурне промене у макули. Такође треба да покаже које су то структурне промене најзначајније по питању ефекта на видну оштрину као параметра којим процењујемо успешност примењеног лека. Важна компонента ове студије је и повезивање FA и OCT класификације неоваскуларне мембране.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Сенилна дегенерација жуте мрље представља водећи узрок губитка централне видне оштрине код популације старије од 65 година. Разликујемо два основна типа ове болести. То су рани тип са минималним сметњама у виду и касни, где је централна видна оштрина значајно оштећена. Касни тип може еволуирати у две различите форме, суву или атрофичну и влажну или неоваскуларну. Влажну форму карактерише присуство хороидалне неоваскуларне мембране. Класификација неоваскуларне мембране методом флуоресцеинске ангиографије описује њену величину, локализацију у односу на фовеолу и изглед њених граница у односу на околну ретину. OCT снимак описује структурне промене по слојевима ретине. У оквиру тог OCT пресека много је шири дијапазон промена које чине карактеристике једне мембране. У лечењу влажне форме ове болести најчешће се користе анти-VEGF моноклонска антитела чија је употреба у експанзији последњих десет година.

Ова студија треба да покаже да анти-VEGF моноклонско антитело примењено интравитреално различито делује на различите структурне промене у макули. Такође треба и да утврди које су то структурне промене најзначајније по питању ефекта на видну оштрину као параметра којим процењујемо успешност примењеног лека.

2.10 Име потенцијалног ментора

проф. др Мирјана Јанићијевић Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Офталмологија

2.11 Научна област докторске дисертације

Медицина. Ужа научна област Офталмологија

2.12 Научна област чланова комисије

1. проф. др Мирјана Јанићијевић Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Офталмологија.

2. проф. др Мирослав Вукосављевић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Офталмологија.

3. доц. др Гордана Радосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова, др Драгана Ристић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Драгане Ристић бити од научног значаја и примењива у пракси у лечењу болесника са влажном формом сенилне дегенерације жуте мрље.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву докторске теме 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“

Проф. др Мирјана Јанићијевић Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Офталмологија, председник;

Проф. др Мирослав Вукосављевић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Офталмологија, члан;

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

У Крагујевцу, дана 11.06.2014.