

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЛ. БРОЈ		21. 08. 2023	
Срџна	И.П.	Вредност	
05	8038		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-423/34 од 14.06.2023. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Раде Зечевић под називом:

„Утицај стадијума глаукома на густину васкуларне мреже жуте мрље код пацијената са глаукомом отвореног угла“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Ненад Петровић**, професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, председник;
2. **Доц. др Душан Тодоровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, члан;
3. **Доц. др Драгана Ристић**, доцент Универзитета одбране у Београду, Медицински факултет Војномедицинске академије за ужу научну област Офталмологија, члан;

На основу увида у приложу документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Истраживања на тему докторске дисертације тичу се праћења пацијената са глаукомом отвореног угла помоћу *OCT* (енг: *Optical Coherence Tomography* - *OCT*) ангиографије и како стадијум глаукома утиче на густину васкуларне мреже жуте мрље, као и поређење ове методе са мерењем дебљине слоја ретиналних нервних влакана и ганглијског комплекса жуте мрље оптичком кохерентном томографијом. Са напредовањем глаукома, долази до истањења површног

васкуларног плексуса мреже жуте мрље. У литератури се може наћи велики број радова где се анализира ова тематика.

Планирано је да се истраживање изврши на великом узорку који чине пацијенти са глаукомом отвореног угла, а контролна група ће бити здраве очи за које ће важити исти критеријуми за укључивање и искључивање. Поред комплетног офталмолошког прегледа, радиће се функционална и структурална испитивања глаукома која укључују: компјутеризовано видно поље, мерење дебљине ретиналних нервних влакана, дебљине ганглијског ћелијског комплекса, дебљине жуте мрље и мерење густине површног васкуларног плексуса жуте мрље.

За потребе постизања циљева дисертације, кандидат треба да испита густину васкуларне мреже жуте мрље код различитих типова глаукома, у различитим стадијумима глаукома, да испита корелацију густине васкуларне мреже жуте мрље са дебљином ретиналних нервних влакана и са дебљином ганглијског ћелијског комплекса. Подаци ће бити статистички обрађени.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Имајући у виду приказ проблема истраживања, полазне хипотезе и предложене научне методе истраживања, приказани нацрт докторске дисертације садржи све елементе који су потребни да би ова докторска дисертација дала научни допринос за даљи развој праћења пацијената са глаукомом.

2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

Наслов докторске дисертације: „Утицај стадијума глаукома на густину васкуларне мреже жуте мрље код пацијената са глаукомом отвореног угла“. Основни циљ овог истраживања јесте да се утврди густина васкуларне мреже жуте мрље код пацијената са глаукомом отвореног угла, различитог стадијума, као и поређење ове методе са мерењем дебљине слоја ретиналних нервних влакана и ганглијског комплекса жуте мрље оптичком кохерентном томографијом. У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. Утврдити густину површног васкуларног плексуса у различитим стадијумима болести глаукома отвореног угла
2. Испитати густину површног васкуларног плексуса код различитих облика глаукома отвореног угла
3. Испитати корелацију густине површног васкуларног плексуса макуле и дебљине слоја ретиналних нервних влакана код пацијената са глаукомом отвореног угла
4. Испитати корелацију густине површног васкуларног плексуса макуле и дебљине макуларног ганглијског ћелијског комплекса код пацијената са глаукомом отвореног угла

5. Испитати улогу *OCT* ангиографије жуте мрље у праћењу пацијената са глаукомом отвореног угла

Сходно досадашњим сазнањима, радне хипотезе студије су:

1. Густина површног васкуларног плексуса у жутој мрљи мерена *OCT* ангиографијом је мања код пацијената са глаукомом у поређењу са здравим очима
2. Густина површног васкуларног плексуса жуте мрље се смањује са прогресијом болести глаукома
3. Постоји корелација између густине површног васкуларног плексуса мерене *OCT* ангиографијом жуте мрље и дебљине макуларног ганглијског ћелијског комплекса мерене *OCT*-ом
4. *OCT* ангиографија је од посебно значајна у праћењу пацијената са узнапредовалим стадијумом глаукома када су структурални *OCT* параметри достигли свој максимум

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Истраживање ће се обавити по принципу опсервационе студије, студије пресека. Обухватиће пацијенте са потврђеном дијагнозом глаукома отвореног угла који се лече у специјалној офталмолошкој болници, Београдски офталмолошки центар, у Београду. Добијена је сагласност етичког одбора специјалне очне болнице, Београдски офталмолошки центар, 9.11.2022. године под бројем 3/30/2022.

2.4.2. Популација која се истражује

У студију ће бити укључени пацијенти оба пола са потврђеном дијагнозом глаукома отвореног угла (енг: *Open angle glaucoma - OAG*), старији од 40 година. Контролну групу ће чинити здрави пацијенти оба пола старији од 40 година, за које ће важити исти критеријуми за укључивање и искључивање као за пацијенте са глаукомом.

2.4.3. Узорковање

У студију ће бити укључени пацијенти оба пола са потврђеном дијагнозом глаукома отвореног угла старији од 40 година и то примарни глауком отвореног угла са повећаним притиском (*High pressure glaucoma-HPG*), нормотензивни глауком (*Normal tension glaucoma-NTG*) и секундарни глауком отвореног угла: псеудоексфолијативни глауком (*Pseudoexfoliation glaucoma-PXG*) и пигментни глауком (*Pigment glaucoma-PG*) на најмање једном оку. Дијагноза глаукома ће бити постављена на основу постојања глаукомске екскавације тј, односа између површине оптичког диска и централног удубљења папиле видног живца *cup/disc односа (C/D)*, асиметрије налаза оптичког диска између два ока веће од 0.2, истањења неуроретиналног обода локализованог или генерализованог, постојања парапиларне атрофије, померања крвних судова на папили видног живца и одговарајућег испада у видном пољу на једном или оба ока (потврђеног у најмање три периметријска налаза) са или без повећаног интраокуларног притиска. Код пацијената са постојањем болести на оба ока, сврставање ће се вршити према MD (*Mean deviation*) индексу у стадијуме за свако око посебно. Минимално 1 година трајања болести и минимално три периметријска налаза стандардне аутоматске периметрије су одабрани ради поузданог одређивања стадијума болести. Контролну групу ће чинити здрави пацијенти оба пола старији од 40 година, за које ће важити исти критеријуми за укључивање и искључивање као за пацијенте са глаукомом. **Критеријуми за искључивање** из истраживања су: пацијенти млађи од 40 година, трудноћа, дојење, присуство других типова глаукома (примарни и секундарни глауком затвореног угла), дегенерација жуте мрље, као и друга урођена и стечена обољења жуте мрље, увеитис, дијабетичка макулопатија, болести рожњаче, катаракта сем почетних нуклеарних кондензација, податак о трауми ока и интраокуларној операцији (осим операције катаракте или глаукома), истовремено учешће у клиничким студијама које подразумевају тестирање лекова или медицинских уређаја до 30 дана пре истраживања, употреба лекова (тамоксифен, антималярици, фенотиазини, кантаксантин, метоксифлуран) и неуролошка обољења (Паркинсонова болести, Алцхајмерова болест, деменција, церебрални васкуларни инсульт). Стадијум болести ће бити утврђен на основу периметријског налаза и вредности MD индекса према *Hodder*-овој класификацији. На основу тежине периметријског оштећења пацијенти оболели од глаукома отвореног угла ће бити подељени у три групе до постизања довољног броја испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка тако да ће истраживање обухватити четири групе испитаника и то:

- Прву групу чиниће пацијенти са раним глаукомским испадом у видном пољу $MD < 6 \text{ dB}$
- Другу групу чиниће пацијенти са средњим глаукомским испадима у видном пољу $MD < 12 \text{ dB}$

- Трећу групу чиниће пацијенти са узнапредовалим глаукомским испадима у видном пољу $MD > 12 \text{ dB}$
- Четврту контролну групу чиниће здрави пацијенти

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле (узрок) током истраживања представљаће пол, старост, најбоље коригована видна оштрина, интраокуларни притисак, централна дебљина рожњаче, индекс видног поља (MD), дебљина слоја нервних влакана ретине, дебљина ганглијског ћелијског комплекса макуле, а зависне варијабла (исход) биће густина крвних судова жуте мрље мерена OCT ангиографијом. Збуњујуће варијабле представљаће: почетна кондензација нуклеуса, као и паркинсонова и алцхајмерова болест у својим раним фазама када дијагноза ових обољења још увек није постављена.

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Величина групе дефинисана је следећим параметрима: снага студије 0,8 вероватноћа грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање хипотезе. Програмом "G power" и тестовима за анализу на зависних варијабли (Means: difference between two independent means) израчуната је укупна величина узорка (total sample size=104), односно 26 очију по групи.

2.4.6. Статистичка анализа

Све статистичке анализе обављене су у компјутерском програму *Satistical Package for Social Science* (SPSS softverski paket, verzija 26.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Нумеричка обележја посматрања биће описана мерама централне тенденције (аритметичка средина и/или медијана) као и мерама варијабилитета стандардна девијација (SD), минимална и максимална вредност. Добијени резултати биће приказани табеларно и графички. Категоричке варијабле биће приказане у процентима и апсолутним бројевима, а статистичка значајност између њих биће утврђена помоћу Хи-квадрат теста (χ^2). Нормалност расподеле биће утврђена за све нумеричке варијабле континуираног типа коришћењем *Kolmogorov-Smirnov* теста. На основу резултата овог теста за поређења између појединих група узорака биће коришћени одговарајући параметарски односно непараметарски тестови. Разлике међу групама биће сматране статистички значајним у оним случајевима када је p вредност била мања од 0.05 ($p < 0.05$). Линеарна униваријантна и мултиваријантна регресиона анализа биће урађена у циљу описивања

исходишних варијабли и издвајања независних предиктора разлика у посматраним групама. Логистичка регресиона анализа бити урађена у циљу израчунавања релативног ризика за настанак одређеног степена обољења.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Очекује се да истраживање потврди или оповргне досадашња схватања о густини васкуларне мреже жуте мрље код пацијената са глаукомом отвореног угла, а у зависности од стадијума болести.

ОСТ-А је нова, неинвазивна метода увида у васкуларну мрежу главе очног нерва и мрежњаче, која би могла да да одговоре и разјасни улогу окуларног протока крви и ретиналне микроциркулације у настанку и прогресији не само глаукома већ и других офталмолошких обољења.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Глауком представља прогресивну оптичку неуропатију са мултифакторијалним ризицима, од којих је интраокуларни притисак најзначајнији, а карактерише се структуралним и функционалним испадима. Редукција интраокуларног притиска успорава прогресију глаукома и за сада је једини доказани начин лечења ове болести. Међутим, у одређеним случајевима и поред смањења интраокуларног притиска, долази до прогресије болести. Данас се све више говори о вези између исхемије очног нерва и смањеног окуларног протока крви са патогenezом и прогресијом глаукома. Механичка и васкуларна теорија објашњавају механизам настанка глаукома, те је из тог разлога потребно додатно проучити утицај васкуларне мреже на настанак и прогресију ове болести. Тема је актуелна и оригинална.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Рада Зечевић је рођена 1986. године у Београду. Медицински факултет Универзитета у Београду је уписала школске 2005/06. године (основне студије медицине, доктор медицине), а на истом је дипломирала 2011. године са просечном оценом 8,06 и стекла диплому доктора медицине. Шестомесечно стажирање обавила је 2011/12. године у Клиничком центру Србије у Београду. Државни испит положила 2011. године пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије у Београду. Специјалистички испит из области офталмологије положила је 2019. године на Медицинском факултету Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду са оценом одличан, чиме је стекла диплому специјалисте офталмологије. Радно искуство

је започела у специјалној офталмолошкој болници, Београдски офталмолошки центар у Београду, јуна 2020. године.

Кандидат, Рада Зечевић, је као први аутор објавила рад у целини у часопису категорије М51 на једном од водећих светских језика, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

1. Zečević R, Srečković S, Ristić D, Đurić A, Kontić M. Selective laser trabeculoplasty-what do we know so far? *Ser J Exp Clin Res.* 2022; DOI:10.2478/sjecr-2022-0032 M51

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже Проф. др Срећковић Сунчица, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови Проф. др Сунчице Срећковић:

1. Paunović S, Paunović M, Srečković S, Petrović N, Jovanović J, Todorović D, Šarenac Vulović T. Laser peripheral iridotomy in patients with acute primary angle closure. *Vojnosanit Pregl.* 2022; doi: 10.2298/VSP210320055P.
2. Petrovic N, Todorovic D, Sreckovic S, Sarenac Vulovic T, Jovanovic M, Randjelovic D. Macular morphologic changes following successful retinal detachment repair by scleral buckling surgery. *Vojnosanit Pregl.* 2022; doi: 10.2298/VSP210827003P.
3. Stojanović J, Milovanović D, Mitrović S, Jevtović A, Božović N, Jovanović M, Srečković S, Belić B. Videolaryngostroboscopy in early vocal fold carcinoma diagnosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2021;149(11-12):691-695.
4. Stojanović J, Belić B, Erdevički L, Jovanović S, Jovanović M, Srečković S. Quality of life in dysphonic children measured on pediatric voice-related quality of life (PVRQOL) scale in Serbia. *Acta Clin Croat.* 2021;60(1):75-81.

5. Todorović D, Šarenac Vulović T, Srećković S, Jovanović S, Petrović N. The effect of primary argon laser trabeculoplasty on intraocular pressure reduction and quality of life in patients with pseudoexfoliation glaucoma. Acta Clin Croat. 2021;60(2):231-236.

4. Научна област дисертације

Медицина.

5. Научна област чланова комисије

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Ненад Петровић**, професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, председник;
2. **Доц. др Душан Тодоровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, члан;
3. **Доц. др Драгана Ристић**, доцент Универзитета одбране у Београду, Медицински факултет Војномедицинске академије за ужу научну област Офталмологија, члан;

Закључак

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове, Комисија закључује да кандидат Рада Зечевић испуњава све услове прописане Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука да приступи изради докторске дисертације. Комисија је утврдила да се ради о оригиналном научном делу које има за циљ да испита значај стадијума глаукома на густину васкуларне мреже жуте мрље код пацијената са глаукомом отвореног угла. Ради се о новој дијагностичкој процедури која би могла, поред већ постојећих функционалних и структуралних тестова, да олакша постављање дијагнозе, као и праћење и адекватно лечење пацијената са глаукомом. И да објасни зашто у неким случајевима и поред довољне редукације очног притиска долази до прогресије болести.

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Раде Зечевић: „Утицај стадијума глаукома на густину васкуларне мреже жуте мрље код пацијената са глаукомом отвореног угла“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Ненад Петровић, професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, председник;



2. Доц. др Душан Тодоровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, члан;



3. Доц. др Драгана Ристић, доцент Универзитета одбране у Београду, Медицински факултет Војномедицинске академије за ужу научну област Офталмологија, члан;



У Крагујевцу, 17.08.2023. године