

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

„ИСПИТИВАЊЕ ИНОВАТИВНОГ ПРИСТУПА У ПРИМЕНИ ЛИОФИЛИЗАТА ТКИВА АМНИОНСКЕ МЕМБРАНЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА СУВИМ ОКОМ“

Кандидат: Др Јелена Костић

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду од 07.07.2025. године, под бројем: 21/VI-3/1-ЈК именована је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације „ИСПИТИВАЊЕ ИНОВАТИВНОГ ПРИСТУПА У ПРИМЕНИ ЛИОФИЛИЗАТА ТКИВА АМНИОНСКЕ МЕМБРАНЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА СУВИМ ОКОМ“ кандидата др Јелене Костић, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Татјана Газибара	Професор	Епидемиологија	МФУБ
др Бојана Дачић Крњаја	Доцент	Офталмологија	МФУБ
др Нада Аврам	Професор	Офталмологија	МФ Фоча

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Наташа Максимовић	Професор	Епидемиологија	МФУБ
др Светлана Станојловић	Професор	Офталмологија	МФУБ
др Боривоје Савић	Научни сарадник	Генетика	УКЦС

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену научне заснованости теме докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно научно већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату:

Јелена Костић, рођена је 01.01.1982. године у Ивањици. Уписала је Медицински факултет у Београду 2000. године. Дипломирала је 2007. године са просечном оценом током студирања 9,0. Од 2008. године је била запослена у Дому здравља у Ивањици. Од 01. јануара до 21. децембра 2011. године је била координатор ДИЛС пројекта Министарства здравља РС под називом „Превентивна здравствена заштита у сеоским подручјима општине Ивањица.“ Специјалистичке студије из области офталмологије је уписала 2011. године на Медицинском факултету у Београду, а завршни специјалистички испит је положила са одличним успехом у априлу 2016. године. Од 2017. године је запослена на Клиници за очне болести, УКЦС. Докторске студије на смеру „Епидемиологија“ је уписала 2017. године на Медицинском факултету у Београду, под менторством Проф. др Наташе Максимовић.

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

Радови у припреми.

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (Офталмологија)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Предмет рада ће бити испитивање примене лиофилизата ткива амнионске мембране код пацијената са сувим оком, где ће се испитивати симптоми и знакови болести сувог ока приликом примања капи екстракта амнионске мембране, квалитет живота особа са сувим оком, социјално-демографски и клинички предиктивни фактори промене квалитета живота особа са сувим оком, као и појава нежељених ефеката током примене лиофилизата ткива амнионске мембране у виду капи за очи.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Испитивање симптома и знакова болести сувог ока код испитаника лечених капима за очи са лиофилизатом ткива амнионске мембране током 6 месеци праћења.
2. Испитивање квалитета живота особа са сувим оком, на иницијалном прегледу и након 6 месеци лечења лиофилизатом ткива амнионске мембране.
3. Испитивање социјално-демографских и клиничких предиктивних фактора промене квалитета живота особа са сувим оком током 6 месеци праћења.
4. Праћење појаве нежељених ефеката током примене лиофилизата ткива амнионске мембране током 6 месеци праћења.

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Очекује се добар терапијски одговор као и његово одржавање у виду смањења симптома и знакова болести сувог ока код испитаника лечених лиофилизатом ткива амнионске мембране у виду капи за очи. Поред тога, очекује се побољшање квалитета живота, као и идентификација социјално-демографских и клиничких предиктивних фактора промене квалитета живота испитаника током периода праћења. Нису очекивани нежељени догађаји примене лиофилизата ткива амнионске мембране.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Истраживање је дизајнирано као проспективна кохортна студија. У истраживање ће бити укључено 40 испитаника старости преко 18 година, који имају постављену дијагнозу сувог ока, у периоду од октобра 2024. године до јула 2025. године, на Клиници за очне болести, УКЦС. Развијен је протокол за обраду амнионске мембране као екстракта који ће се рехидрирати и мешати са стерилним ињекционим раствором и потом примењивати локално као капи за очи. Одлуком Републичке стручне комисије за ћелије и ткива Министарства здравља Републике Србије, донета је позитивна одлука у вези са коришћењем амнионских мембрана у сврху лечења офталмолошких пацијената. (број: 2763/2). Амнионске мембране ће бити узете након елективног царског реза обављеног у Гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт“, уз претходну сагласност

пацијенткиња. Код свих донора ће бити урађено тестирање узорак крви на вирусе хепатитис Б, Ц и ХИВ. Пословно техничка сарадња између две установе регулисана је уговором којим је уједно регулисан и процес преузимања ткива амнионске мембране на безбедан и применљив начин (број: 03001/22).

По пристизању ткива на Клинику за очне болести, биће започет поступак обраде амнионске мембране у Очној банци. Очна банка УКЦС је основана од стране Министарства здравља РС са дозволом за рад и испуњава све услове потребне за програм конзервације, презервације и обраде ткива. Након узимања ткива под стерилним условима, 24 часа ће се вршити чување са коктелом антибиотика и антимикотика, који покривају већину грам-позитивних, грам-негативних бактерија и најчешћих гљивица у стерилном физиолошком раствору. Након тога ће се вршити друго испирање у стерилном физиолошком раствору са антибиотцима, а потом ће се вршити одвајање од хориона у стерилној јединици (*laminar Flow*). Ручно ће се одвајати делови да би се отклонили остаци ткива постељице и исећи на величину од 5 до 10 цм и ти делови амнионске мембране ће се стављати у флашице како би се извршила њихова лиофилизација.

Амнионске мембране ће се потом лиофилизовати у Институту за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ (*Lyovac GT 2*), тако што ће се бочице са ткивом величине до 10 цм стављати у лиофилизатор након чега ће се добити прах лиофилизоване амнионске мембране. Пословно-техничка сарадња између две установе регулисана је одобрењем од стране Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ (број: 01-1232). Под стерилним условима, лиофилизоване мембране ће бити растворене у стерилном ињекционом раствору који ће се потом филтрирати помоћу мембранског ињекционог филтера (*Versapor membrane, PALL Medical*) у Очној банци, Клинике за очне болести.

Критеријуми за укључење у студију ће бити: узраст изнад 18 година, потврђена дијагноза сувог ока, коришћење капи циклоспорин А у последња 3 месеца пре укључења у студију, провођење ≥ 1 сата гледајући у монитор рачунара и информисани пристанак за укључење у студију.

Критеријуми за искључење из студије ће бити: било која офталмолошка хируршка процедура у последњих 6 месеци, преосетљивост на капи за очи, коришћење кортикостероидних капи у протеклих месец дана, инфекција ока, трудноћа, лактација, имунодефицијенција и носиоци контактних сочива.

Сви испитаници ће потписати информисани пристанак о лечењу лиофилизатом ткива амнионске мембране, као и о учешћу у истраживању у склопу израде докторске дисертације и добиће детаљна упутства о начину чувања капи. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора УКЦС (број: 1051/23).

Сакупљање података: Уз помоћ општег стандардног упитника биће прикупљени социјално-демографски (узраст, пол, брачни статус, степен образовања, време провођења испред рачунара и друго) и клинички подаци (симптоми болести сувог ока, дужина трајања болести, тежина болести, претходна терапија, временски оквир од појаве првих симптома до првог прегледа, видна оштрина, време прекида прекорнеалног сузног филма, степен бојења рожњаче и вежњаче, експресибилност Меибомових жлезда и квалитет меибума, количина лучења суза, осетљивост рожњаче, интраокуларни притисак, налаз на предњем и задњем сегменту ока). У циљу добијања наведених клиничких података, на основу којих би се проценио утицај капи на ток болести сувог ока, биће спроведени следећи прегледи:

1. Одређивање видне оштрине (оптотип по *Snellenu*), некориговане, кориговане и кроз стенопеични отвор.

2. Одређивање времена прекида прекорнеалног сузног филма (енгл. *Tear break up time, TBUT*). Гранична вредност је 10 секунди.

3. Након мерења времена прекида прекорнеалног сузног филма, процењиваће се степен бојења површине рожњаче и вежњаче флуоресцеином помоћу скале по *Oxfordu*, пребројавањем броја тачкастих ерозија на површини рожњаче: 0: 0-1 пунктиформних ерозија епитела ПЕЕ 1: до 10 ПЕЕ 2: до 32 ПЕЕ 3: до 100 ПЕЕ 4: преко 100 ПЕЕ конфлуентно бојење и присуство филамената.

4. Бојење вежњаче виталним бојама (флуоресцеин, лизамин зелена и бенгал розе) са градирањем према *Oxford* скали. Посебно ће се градирати експониране зоне темпоралне и назалне булбарне вежњаче на следећи начин: 0: 0-1 обојена тачкица, 1: до 10 ПЕЕ, 2: до 32 ПЕЕ, 3: до 100 ПЕЕ, 4: преко 100 ПЕЕ, конфлуентно бојење.

5. Процена експресибилности Меибомових жлезда и квалитета меибума.

6. Након паузе од десетак минута изводиће се Ширмеров тест I. Ширмер I ће се изводити без анестезије, у трајању од 5 минута. Вредност већа од 10 mm је нормална; 6 до 10 mm, благо до умерено; и 0 до 5 mm, тешко хипосекреторно суво око.

7. Биомикроскопски преглед предњег и задњег сегмента ока.

8. Мерење осетљивости рожњаче помоћу *Cochet/Bonne-ovog* естезиометра.

9. Мерење интраокуларног притиска апланационом методом по Голдаману.

За процену вида и очних симптома користиће се и Индекс болести површине ока (енгл. *Ocular Surface Disease Index, OSDI-6*) (14), а за мерење квалитета живота особа са сувим оком користиће се Упитник о визуелном функционисању Националног очног института (енгл. *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, NEI VFQ-25*). ОСДИ-6 је упитник који мери симптоме болести и ефекте болести сувог ока на вид у последњих месец дана. Упитник има 3 подскеале са по 2 питања: очни симптоми (осетљивост очију на светло и замагљен вид), функције везане за вид (проблеми у току вожње, при гледању телевизије) и фактори спољашње средине (нелагодност при ветру, нелагодност при ниској влажности ваздуха). Испитаници оцењују своје одговоре на скали од 0 до 4, при чему 0 одговара „никада“, а 4 одговара „све време“. Израчунава се укупни скор који се креће у распону од 0 до 24, а вредност <4 означава нормалан налаз, док резултат ≥ 4 означава суво око. ОСДИ-упитник је преведен на српски језик уз дозволу аутора оригиналне верзије. *NEI VFQ-25* је један од најчешће коришћених упитника за процену видне функције и квалитета живота особа са обољењима ока, а који је преведен и валидиран на српски језик. Састоји се од 25 питања усмерених на видну функцију, плус једно додатно питање које се односи на опште здравље. Питања су сврстана у 11 подскеала: општи вид, бол у оку, активности на близину, активности на даљину, друштвено функционисање везано за вид, ментално здравље везано за вид, потешкоће у специфичним ситуацијама везано за вид, зависност од вида у специфичним ситуацијама, у вожњи, у распознавању боја и у периферном виду. Свака ставка је кодирана и скорови се крећу у распону од 0 до 100. Виши скорови указују на лошији квалитет живота специфичан за вид.

Дијагностички тестови ће бити поновљени након 14 дана, а потом једном месечно до истека 6 месеци од иницијалног прегледа. Потом ће се обавити још један контролни преглед 3 месеца по истеку примене терапије. Квалитет живота оболелих од сувог ока биће утврђиван на иницијалном прегледу и након шестомесечног праћења. На иницијалном прегледу сви испитаници ће добити лиофилизат ткива амнионске мембране у виду капи за очи, који ће укапавати у оба ока 6 пута дневно у наредних 6 месеци, како би била омогућена континуирана терапија током дана и како се иначе користи већ постојећа терапија аутологним серумом.

У анализи података биће коришћене дескриптивне и аналитичке статистичке методе. За утврђивање нормалности дистрибуције варијабли биће коришћени *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk* тестови. Варијабле чије тестирање не задовољи нормалност дистрибуције, обрађиваће се непараметарским статистичким тестовима. Од аналитичких статистичких метода биће коришћени параметарски тестови за анализирање разлике између група (т-тест, АНОВА) и непараметарски (Хи-квадрат тест, *Wilcoxon Signed Ranks* тест). АНОВА тест ће се користити за поновљена мерења, као и непараметарски тест (*Kruskal-Wallis*) за ситуације са поновљеним мерењима и хетерогеним подацима. За испитивање повезаности и моделовање односа зависне са једном или више независних варијабли биће коришћена линеарна регресиона анализа. У анализи података користиће се кондиционална логистичка регресија као и робусна или квантилна регресија. Подаци ће се затим подвргнути статистичкој анализи у СПСС-у, вер.20.0, а разлика ће се сматрати значајном ако је ниво значајности (p) $<0,05$.

ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

С обзиром да је амнионска мембрана идеално ткиво за трансплантацију у очној хирургији због својих антигенских, имунолошких, антимикуробних и антифибробластичких особина, очекује се побољшање клиничког налаза као и субјективних тегоба, а самим тим и побољшање квалитета живота, приликом употребе капи лиофилизата ткива амнионске мембране код особа са сувим оком. Очекује се да неће бити нежељених ефеката током примене капи.

6. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

Научни допринос ове докторске тезе се огледа у детаљном сагледавању значаја капи за очи екстракта амнионске мембране у лечењу сувог ока. Значај истраживања болести сувог ока произилази пре свега из чињенице да је реч о обољењу које ремети свакодневне активности пацијента, а за које још увек не постоји конкретна терапија која би довела до излечења. Примена ових капи би омогућила безбеднију апликацију код шире популације пацијената са болестима површине ока, с обзиром да је досадашња терапија аутологним серумом подразумевала често вађење крви и посебне мере чувања серума због високог ризика од контаминације. Стога су сасвим оправдани напори истраживача да се унапреди терапија и да се пронађе што ефектнији и безбеднији лек у лечењу болести сувог ока. У теоријском смислу ова тема даје свој допринос кроз систематизацију већ постојећих сазнања у лечењу сувог ока. Практичан допринос ове теме је да на основу добијених резултата, очекујемо додатне препоруке у лечењу у циљу што бржег излечења, без компликација и са минималним знацима болести на површини ока. С обзиром на то да болест сувог ока може да изазове значајну нелагоду у очима оболелих особа, као и замагљен вид и да због тога утиче на њихов свакодневни живот, врло је важно испитати квалитет живота особа са сувим оком. Према нашим сазнањима, до сада није публиковано истраживање које је испитивало утицај капи за очи екстракта амнионске мембране на ток болести код пацијената са сувим оком, као и на њихов квалитет живота.

7. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017; 15(3):276-283.
2. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130(1):90-100.
3. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017; 15(3):438-510.
4. Messmer EM. *Dtsch Arztebl Int.* 11 The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. 2015; 112(5):71-81.
5. Talens-Estarellles C, García-Marqués JV, Cervino A, García-Lázaro S. Use of digital displays and ocular surface alterations: A review. *Ocul Surf.* 2021; 19:252-265.
6. Papas E. The global prevalence of dry eye disease: A Bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2021; 41(6):1254-1266.
7. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006; 83:526-35.
8. Boboridis KG, Konstas AG. Evaluating the novel application of cyclosporine 0.1% in ocular surface disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19(9):1027-1039.
9. Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J. Randomized Double-Blind Clinical Trial of Autologous Serum Versus Artificial Tears in Dry Eye Syndrome. *Curr Eye Res.* 2012; 37(8):684-8.
10. Murri M, Moshirfar M, Birdsong O, Ronquillo Y, Ding Y, Hoopes P. Amniotic membrane extract and eye drops: a review of literature and clinical application. *Clin Ophthalmol.* 2018; 12:1105-1112.
11. P Bonci, P Bonci, A Lia: Suspension made with amniotic membrane: clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2005; 15(4):441-5.
12. Sabater-Cruz N, Figueras-Roca M, Ferrán-Fuertes M, Agustí E, Martínez-Conesa E, Pérez-Rodríguez M, Vilarrodona A, Casaroli-Marano R. Amniotic membrane extract eye drops for ocular surface diseases: use and clinical outcome in real- world practice. *Int Ophthalmol* 2021; 41(9):2973-2979.

13. Pérez ML, Barreales S, Sabater-Cruz N, Martinez-Conesa EM, Vilarrodona A, Casaroli-Marano RP. Amniotic membrane extract eye drops: a new approach to severe ocular surface pathologies. *Cell Tissue Bank*. 2022; 23(3):473-481.
14. Pult H, Wolffsohn JS. The development and evaluation of the new Ocular Surface Disease Index-6. *Ocul Surf*. 2019; 17(4):817-821.
15. Kovac B, Vukosavljevic M, Kovac J, Resan M, Trajkovic G, Jankovic J, Smiljanic M, Grgurevic A. Validation and cross-cultural adaptation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) in Serbian patients, *Health Qual Life Outcomes* 2015; 15:13:142.

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације "Испитивање иновативног приступа у примени лиофилизата ткива амнионске мембране код пацијената са сувим оком" кандидата др Јелене Костић значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на детаљније сагледавање примене лиофилизата ткива амнионске мембране код пацијената са сувим оком, где ће се испитивати симптоми и знакови болести сувог ока приликом примања капи екстракта амнионске мембране, квалитет живота особа са сувим оком, социјално-демографски и клинички предиктивни фактори промене квалитета живота особа са сувим оком, као и појава нежељених ефеката током примене лиофилизата ткива амнионске мембране у виду капи за очи.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Јелене Костић али и ментора 1, Проф. др Наташе Максимовић, ментора 2, Проф. др Светлане Станојловић, као и актуелност предложене теме, представљају реалну основу да ће истраживање бити извршено компетентно и на савремен начин.

Стога, на основу целокупне анализе приложеног материјла, Комисија једногласно закључује да су, поред законских, испуњени и сви остали формални услови и на основу тога предлаже Научном већу Медицинског факултета да кандидату др Јелени Костић одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 07. 07. 2025. године

1. Проф. др Татјана Газибара

2. Доц. др Бојана Дачић Крњаја

3. Проф. др Нада Аврам