

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

„УЛОГА ИНФЛАМАТОРНИХ МЕДИЈАТОРА НА ПОВРШИНИ ОКА У НАСТАНКУ И ПРОГРЕСИЈИ КЕРАТОКОНУСА И ТЕРАПИЈСКОМ ОДГОВОРУ ОВИХ ПАЦИЈЕНАТА“

Кандидат: Др Тиана Петровић

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду од **17. 03. 2026.** године, под бројем: **7/XIV-3/1-ТП** именована је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације “Улога инфламаторних медијатора на површини ока у настанку и прогресији кератоконуса и терапијском одговору ових пацијената” кандидата др Тиане Петровић, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Душан Попадић	Професор	имунологија	МФУБ
др Миленко Стојковић	Професор	офталмологија	МФУБ
др Мирослав Стаменковић	Професор	офталмологија	ФАСПЕР

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Светлана Станојловић Куљић	Професор	офталмологија	МФУБ
др Владимир Перовић	Професор	имунологија	МФУБ

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 научном већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату:

Тиана Петровић, рођена 27.01.1993. године у Глини, Република Хрватска. Уписала је Медицински факултет Универзитета у Београду 2011. године. Дипломирала је 2017. године са просечном оценом током студирања 9.34. Од 2019. године је запослена на Клиници за очне болести, Клиничког центра Србије. Специјалистичке студије из области офталмологије је уписала у октобру 2018. године на Медицинском факултету у Београду, а завршни специјалистички испит положила са одличним успехом у јануару 2023. Докторске студије на смеру „Молекуларна медицина“ уписала је 2018. године на Медицинском факултету у Београду, под менторством проф. др Владимира Перовића и проф. др Светлане Станојловић Куљић.

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

1. Bogicevic D, Cobeljic V, **Petrovic T**, Bosiocic I. The importance of psychological factors in pediatric recurrent headaches. ABC časopis urgentne medicine 2018;18:(1):1-7.
2. **Petrovic T**, Petrovic Glamoclija R, Andjelic S, Petrovic Pajic S. Sudden cardiac arrest in Belgrade emergency medical technician occurring at workplace - a brand new case. Sigma vitae. 2018;14(2):80-81.
3. Petrović Pajić S, **Petrović T**, Stojković M, Anđelić S. HAS SNELLEN CHART LOST THE BATTLE TO ETDRS IN CATARACT SURGERY VISUAL ACUITY EVALUATION? Acta Clin Croat. 2022 Feb;60(3):441-449.
4. **Petrovic T**, Stanojlovic S. Tomographic changes after corneal collagen cross- linking for progressive keratoconus – one-year follow-up study. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2022. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2022.150(7-8):445-450.
5. Savić B, Savić B, Kalezić T, Dačić-Krnjaja B, Milošević V, Petrović Pajić S, Marić V, **Petrović T**, Stanojlović S. Assessment of IL28 (rs12980275) and (rs8099917) frequency in recurrent ocular herpes simplex virus (HSV) infection. Life. 2025;15:389.
6. Svetel M, Marić G, Božić M, Pekmezović T, Petrović I, Jakšić J, Dimitrijević A, Lazić U, Kostić S, Knežević M, **Petrović T**, Pajić SP, Šobot V, Vasiljević J, Svetel M. Retinal Thickness Profiles in Parkinsonian Syndromes: Discerning Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy via Optical Coherence Tomography. Biomedicines. 2026 Jan 22;14(1):249.

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (ОФТАЛМОЛОГИЈА)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Предмет рада ће бити улога инфламаторних медијатора на површини ока у настанку и прогресији кератоконуса, терапијски одговор ових пацијената након примењеног фотохемијског умрежавања колагених влакана као и потенцијална корелација инфламаторних медијатора на површини ока са исходом лечења.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Испитати повезаност концентрације медијатора инфламације у сузама са тежином болести пацијената са кератоконусом.
2. Испитати повезаност медијатора инфламације у сузама пацијената са кератоконусом са исходом (спречавањем устрмљивања рожњаче) фотохемијског умрежавања колагених влакана рожњаче.
3. Испитати дугорочну успешност методе фотохемијског умрежавања колагених влакана рожњаче у виду спречавања устрмљивања рожњаче.

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Инфламација на површини ока утиче на патогенезу, клиничку слику кератоконуса (тежину болести) и дугорочни исход терапијског фотохемијског умрежавања колагених влакана рожњаче.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Студија је дизајнирана као опсервациона, студија пресека, спроведена у сагласности са институционалним смерницама и Декларацијом из Хелсинкија, и одобрена је од стране Етичког комитета КЦС (1600/25). Студија је рађена у периоду од септембра 2025. са планираним завршетком до почетка 2027. године. Биће укључени сви пацијенти који су прошли процедуру фотохемијског умрежавања колагених влакана рожњаче (CXL), истог хирурга, од 2014. до 2026. (око 140). Потписани информисани пристанак ће бити прибављен од свих учесника пре укључивања. Дијагноза кератоконуса (КЦ) се заснива се на корнеалној томографији (Орбскан) на почетној посети и током сваке контролне посете. Степен тежине болести се класификује према модификованој Амслер–Крумајх класификацији, која интегрише налазе са биомикроскопије на биомикроскопу, средње централне кератометријске вредности, промене у сферној и цилиндричној рефракцији и дебљини рожњаче. Структурисана анамнеза обухватиће податке о трљању очију, као и о постојању очних и системских алергија. Јединица посматрања ће бити око, на коме ће се пратити кератометријски параметри, дебљина рожњаче и видна оштрина у периоду до 10 година након операције. Из суза тог ока ће се одређивати медијатори запаљења. По степену КЦ, пацијенти ће бити распоређени као: степен 1, 2, 3 и 4. Напредовање КЦ ће се одређивати праћењем кератометријских параметара (K1, K2, Kmean, Kmax) и смањењем пахиметријских вредности, уз карактеристичне клиничке знакове, посебно Флајшеров прстен и Вогтове стрије. Праћење након (CXL) је планирано на 1, и 6 месеци, 1, 3, 5 и до 10 година. Корнеална томографија је планирана на сваком од ових временских интервала. За класификацију исхода планирано је одређивање промена на тангенцијалној оси.

Одређивање показатеља инфламације

Истраживање ће бити изведено на Институту за микробиологију и имунологију. За узорковање суза биће коришћене стерилне Ширмер-ове трачице које ће се одмах након узимања стављати у стерилне перфориране Eppendorf епрувете унутар већих колекционих епрувета, и центрифугирати 15' на 4°C при 12.000g. Квантификација у сузама обухватиће цитокине (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-17A, TNF, IFN- γ), хемокине (MCP-1, IL-8, IP-10) и TGF- β 1, мерених помоћу LEGENDplex™ комплекта (BioLegend Inc., САД) према упутству произвођача. Аквизиција микрочестица и регистрација сигнала за Cytometric Bead Array и LEGENDplex™ тестове биће обављене на BD FACS ARIA™ III проточном цитометру уз BD FACSDiva софтвер (BD Biosciences, САД). Апсолутне концентрације анализата биће добијене коришћењем LEGENDplex™ Data Analysis Software Suite-a (BioLegend Inc., САД) на основу стандардних кривих специфичних за сваки аналит.

Статистичка анализа

Зависно од типа варијабли и нормалности расподеле, дескрипција података је приказана као n (%), аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација или медијана (min-max). Поређење група пацијената са кератоконусом и здравих контрола којима су узорковане сузе биће вршено Mann-Whitney U тестом. Како би се процениле разлике у концентрацијама цитокина између три групе степена одговора на заравњење рожњаче (минимално, умерено, максимално), биће коришћен Kruskal-Wallis H тест као omnibus тест, након чега ће бити рађени post-hoc Mann-Whitney U тестови за парна поређења. Стандардизација Z-score [(вредност – средина)/стандардна девијација] биће додатно примењена ради поређења цитокина мерених у различитим јединицама. Повезаност концентрације цитокина и ординалних терапијских исхода биће процењивана Spearman-овим коефицијентом корелације ранга. Успешност процедуре фотохемијског умрежавања колагених влакана рожњаче биће испитивана Wilcoxon тестом рангова или T тестом у зависности од нормалности расподеле са применом Benjamini-Hochberg корекције. Све статистичке анализе биће спроведене у Python-у (Python Software Foundation, САД), уз ниво статистичке значајности $p < 0.05$.

6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

На основу доступне литературе, очекује се да повишене концентрације проинфламаторних цитокина у сузама, буду повезане са већом тежином кератоконуса, израженијим устрмљавањем рожњаче и бржом прогресијом болести, док би антиинфламаторни медијатори, могли имати заштитну улогу и бити повезани са блажом клиничком сликом. Такође се очекује да снажнија инфламација (односно веће концентрације проинфламаторних медијатора) на површини ока буде удружена са слабијим терапијским одговором на (CXL), односно мањим степеном заравњења и стабилизације кератометријских параметара јер се очекује да инфламаторни медијатори доприносе деградацији екстрацелуларног матрикса и активацији металопротеиназа, и последично, стањивања и биомеханичког слабљења рожњаче. Према дугорочним студијама праћења, (CXL) се показује као ефикасна метода у стабилизацији болести код већине пацијената, са заустављањем или успоравањем прогресије и делимичним смањењем кератометријских вредности током периода од 5 до 10 година, уз напомену да успех терапије може варирати у зависности од стадијума болести и индивидуалних биолошких фактора, укључујући инфламаторни статус површине ока.

7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

Подаци из литературе говоре о значају медијатора инфламације на површини ока у патогенези кератоконуса. Утврђивање конкретних медијатора инфламације би могло послужити у формирању инфламаторних панела, који би се користили првенствено у превенцији и предикцији настанка болести, као и разумевању тежине клиничке слике и њене патогенезе. Такође, од изразитог значаја би била могућност предикције исхода (CXL) као терапијске методе, на основу претходно идентификованих повишених медијатора инфламације на површини ока. То би омогућило индивидуализацију приступа пацијенту, са претходно утврђеним факторима ризика, као и потенцијалног преоперативног увођења антиинфламаторне терапије. Иако су у светској литератури исходи фотохемијског умрежавања много пута испитивани, сличне веће студије нису рађене на територији Републике Србије. Поред ефикасности саме методе у спречавању устрмљавања рожњаче, добио би се увид и о моменту стабилизације параметара томографије и на тај начин би се лакше утврдиле потребе учесталости праћења пацијената.

8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022;45:101559.
2. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:e303–e309.
3. D’Souza S, Nair AP, Sahu GR, Vaidya T, Shetty R, Khamar P, et al. Keratoconus patients exhibit a distinct ocular surface immune cell and inflammatory profile. *Sci Rep*. 2021;11:20891.
4. Huang RS, Akpek EK, Chatzis N, Yoo SH, Amescua G. Evaluating changes in pro- and anti-inflammatory mediators in keratoconus following corneal collagen cross-linking: A systematic review. *AJO Int*. 2025;2(4):100185.
5. Acar Eser N, Dikmetas O, Kocabeyoglu S, Tan C, Irkec M. Evaluation of keratoconus disease with tear cytokine and chemokine levels before and after corneal cross-linking treatment. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024;32:269–275.
6. Shetty R, Sethu S, Chevour P, Pahuja N, Nagaraja H, Nuijts RMMA, et al. Tear inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in keratoconus: Relation to disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:738–750.
7. Krok M, Wróblewska-Czajka E, Łach-Wojnarowicz O, Bronikowska J, Czuba ZP, Wylęgała E, et al. Analysis of cytokine and chemokine level in tear film in keratoconus patients before and after corneal cross-linking (CXL) treatment. *Int J Mol Sci*. 2024;25:1052.
8. Natarajan R, Rao S, Shetty R, Ghosh A, Subramani M, Pahuja N, et al. Ocular surface inflammation in keratoconus: Pathogenesis and biomarkers. *J Ophthalmol*. 2021;2021:1-12.

9. McKay TB, Hjortdal J, Sejersen H, Asara JM, Karamichos D. Tear film metabolomics in keratoconus: A pilot study. *Ocul Surf.* 2020;18(2):289-297
10. Zhang H, Chen L, Hou W, Yan W. Tear levels of inflammatory cytokines in keratoconus: a meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6628923.

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације " Улога инфламаторних медијатора на површини ока у настанку и прогресији кератоконуса и терапијском одговору ових пацијената" кандидата др Тиане Петровић значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на утицај инфламаторних фактора на површини ока у настанку и прогресији кератоконуса, као и терапијски одговор ових пацијената након фототерапијског умрежавања колагених влакана рожњаче.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Тиане Петровић, али и ментора 1, проф. др Светлане Станојловић Куљић и ментора '2 проф. др Владимира Перовића, 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 Тиани Петровић одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 15. 04. 2026. године

1. Проф. др Душан Попадић

2. Проф. др Миленко Стојковић

3. Проф. др Мирослав Стаменковић