

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.05.2017. godine, broj 5940/10, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Efekti farmakološke cikloplegije i ciklokontraksije na kornealnu topografiju kod dece i odraslih“**

kandidata mr dr Tanja Kalezi , zaposlene u Klinici za o ne bolesti Klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof.dr Milenko Stojkovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branislav Stankovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof.dr Anica Bobi -Radovanovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Svetislav Milenkovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Tanje Kalezi napisana je na ukupno 156 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 155 tabela, 182 grafikona i 15 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je definisana zakrivljenost rožnja e sa stanovišta fizike, prelamanja svetlosti, histologije, embriologije do kornealne topografije i njenih parametara.Navedena je detaljna klasifikacija razli itih metoda merenja zakrivljenosti oblika rožnja e, sa aspekta fiziologije kao i fizike. Na adekvatan na in je u potpunosti pregledno i jasno opisana metoda merenja zakrivljenosti rožnja e ( kornealna topografija).

Tako e je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za problem oblika i zakrivljenosti rožnja e. Sagledano je koje su to bili dosadašnji ograni avaju i faktori u smislu tehnologije i današnjih najsavremenijih aparata koji je i koriš en u istraživanju (Orbscan IIz). Pored standardnih parametara za procenu vidne oštine pomo u autokeratorefraktometra i Snellen-ovog optotipa sagledani su svi parametri opšteg oftalmološkog pregleda. Radjena je analiza kornealne topografije pre i nakon maksimalnog dejstva ispitivane farmakološke supstance. Kriterijumi za uklju ivanje tj. isklju ivanje iz studije su jasno definisani. Takođe je opisan detaljan protokol aplikovanja određene farmakološke supstance .

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od precizno opisanog na ina ispitivanja dejstva farmakološke supstance pojedina no za svaku grupu ispitanika (odrasli i deca). Ustanoviti uticaj dejstva razli itih cikloplegika i ciklokonstriktora na promenu parametara zakrivljenosti i debljine rožnja e u obe posmatrane grupe.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se selekcija ispitanika obavljala prilikom dolaska na Kliniku za o ne bolesti Klini kog centra Srbije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, radi strabološkog pregleda i/ili radi pregleda za odre ivanje opti ke korekcije i/ili radi pregleda za operaciju kapaka. Midrijatici tj. cikloplegici sol. Cyclopentolate 1% (Cyclogyl, Alcon ) i sol. Atropine 1% ( Alcon) su se koristili tokom rutinskih pregleda za odre ivanje refrakcionih anomalija kod dece i odabranih volontera u grupi odraslih za ispitivanje cikloplegika sol. Atropine 1% , dok se dejstvo miotika ispitivalo kod pacijenata kod kojih se prvi put uklju uje sol. Pilocarpine 2% (Isopto –Pilocarpine 2%, Alcon) u le enje a oboleli su od glaukoma, kao i kod zdravih volontera.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Eti kog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uklju enja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaklju ci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 110 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

U ovoj studiji bilo je ukupno 70 ispitanika, 52 odraslih i 18 dece. Broj oboje su se parametri sagledavali u daljoj analizi bio je 124 oka, od toga 89 u grupi odraslih i 35 u grupi dece. Starosna dob je u grupi odraslih iznosila  $45.71 \pm 18.86$ , a u grupi dece  $7.56 \pm 2.28$ . U pogledu raspodele po polu u grupi odraslih bilo je 28 muškaraca (53.8%) i 24 žene (46.2%). U grupi dece bilo je 6 dečaka (33.3%) i 12 devojica (66.7%).

Sem po starosnoj dobi ispitanici su se delili i u odnosu na ispitivanu farmakološku supstancu.

U ovoj studiji je pokazano da se nakon aplikacije sol. Atropine 1% zadnja površina rožnjače zaravnjuje posmatrajući i parametar zadnje površine rožnjače (BFS), dok se dejstvo ciklokonstriktora sol. Pilocarpine 2% takodje pokazuje samo na zadnjoj površini rožnjače gde dolazi do ustrmljenja prikazom zadnje površine na tangencijalnoj mapi. Ukupna jačina rožnjače ostala je nepromenjena i na tangencijalnoj i na aksijalnoj mapi kod obe grupe ispitanika i nakon cikloplegije i nakon ciklokontraksije.

Dijametar zenice u cikloplegiji bio je veći i nakon Sol. Cyclopentolate 1% kod odraslih ispitanika sa tamnim dužicama, dok je kod dece sa istim kapima veći i dijametar bio kod svetlih dužica. Do promene u refrakciji a nakon sol. Atropine 1% kod odraslih nije došlo, dok jeste kod dece (hipermetropija). Hipermetropizacija je nastala i nakon sol. Cyclopentolate 1% i kod odraslih i kod dece. U pogledu vrednosti simulirane keratometrije SimK (ne u pogledu magnitude, niti osovine) nije došlo do promene u cikloplegiji kao i u ciklokontraksiji u obe grupe ispitanika.

Nalaz na kornealnoj topografiji zadnje površine rožnjače (BFS) pokazao je zaravnjenje rožnjače u cikloplegiji nakon dejstva sol. Atropine 1%, dok je iregularnost rožnjače u centralnih 3 mm je postala manja nakon cikloplegije sa sol. Atropine 1%.

Tangencijalna mapa na kornealnoj topografiji u cikloplegiji sa obe vrste kapi i u obe grupe ispitanika, korišćenjem oba centra rožnjače kao referentne tačke (fiksacionom i softverskom) bila je bez promena. Ciklokonstriktor sol. Pilocarpin 2% dovodio je do ustrmljenja zadnje površine rožnjače na tangencijalnoj mapi kada se fiksacioni centar koristio kao referentna tačka.

Aksijalna mapa je ostala nepromenjena u obe grupe ispitanika i za oba centra rožnjače i u cikloplegiji i u ciklokontraksiji.

Vrednosti pahimetrije na 3 mm, 5 mm i 7 mm rastojanju od centra rožnjače, nakon cikloplegije nije pokazala promene u grupi odraslih. Kod dece je došlo do pojave tanje rožnjače na 5 mm na minimalnom meridijanu nakon dejstva sol. Atropine 1%. Dejstvo sol. Pilocarpine 2% je pokazalo pak da dolazi do porasta debljine rožnjače u 3 mm na minimalnom rastojanju od centra rožnjače.

Dubina prednje očne komore promjenjena je otkriveno (u skladu sa Young – Helmholtz-ovom teorijom mehanizma akomodacije), tako da se povećala kod atropina i ciklopentolata a smanjila kod primene pilokarpina. Otkriveno ciklopentolat je izazvao veću promenu dubine nego atropin što je u skladu i sa rezultatom promene dijametra zenice i dijametra rožnjače (W to W) u našoj seriji. Značajno je što su sva tri rezultata konzistentno u istom smeru promene.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Dosadašnja istraživanja su radjena na manjem uzorku kao i sa slabijim kapima za midrijazu. Saitoh i saradnici su imali 28 ispitanika i koristili su slabiji cikloplegik (sol.Mydrin P), dok im je ciklokonstriktor bio isti kao i u našoj studiji (sol.Sanpilo). Njihovi parametri na tangencijalnoj i aksijalnoj mapi nisu poredili promene fiksacionog i geometrijskog centra za jačinu rožnjače, kao i pahimetrijske vrednosti u istim centrima. Saitoh i autori su pratili promene jačine rožnjače ukupne, prednje, keratometrijske kao i zadnje površine, na tangencijalnoj i aksijalnoj mapi, što se ispitivalo i u našoj studiji. Njihov zaključak je da se zaravnjuje rožnjača u midrijazi (BFS prednja i zadnja), a suprotno se dešava (ustrmljuje se) u miozi, što je rezultat koji smo i mi dobili u našoj studiji sa mnogo jačim cikloplegicima (sol.Atropine 1% i sol.Cyclopentolate 1%), dok je ciklokonstriktor bio isti (sol.Pilocarpine 2%).

U našoj studiji je pokazano da se nakon aplikacije sol.Atropine 1% zadnja površina rožnjače zaravnjuje posmatranju i parametar zadnje površine rožnjače (BFS), dok dejstvo ciklokonstriktora sol.Pilocarpine 2% takodje pokazuje samo na zadnjoj površini rožnjače gde dolazi suprotno do ustrmljenja, što su pronašli Saitoh i saradnici. U studiji je jačina zadnje površine rožnjače na tangencijalnoj mapi imala statističku značajnost nakon dejstva sol.Pilocarpine 2% (ustrmljuje se), dok se taj parametar na istoj mapi kod Saitoh i saradnika nije statistički značajno promenio tj. jačina rožnjače zadnje površine je ostala neizmenjena. Najverovatnije do ovakvog zaključka su došli gore navedeni autori s obzirom na znatno manju grupu probanada u odnosu na ovu. Saitoh i saradnici su ovim svojim rezultatima doneli zaključak da se menja refraktivna jačina rožnjače u odnosu na promene veličine zenice.

Sun i saradnici su imali u svojoj studiji takodje 28 ispitanika a korišćen je isti cikloplegik kao i kod Saitoha i saradnika ( sol.Tropicamide 1%), koji je mnogo slabijeg farmakološkog dejstva u smislu cikloplegije od farmakoloških supstanci korišćenih u ovoj studiji. Sun i saradnici su ispitivali i dejstva ciklokonstriktora sol.Pilocarpine 1% koji je takodje slabijeg dejstva nego farmakološki supstrat korišćen u našoj studiji (sol.Pilocarpine 2%). Njihov kornealni topograf (EyeSys) manje je imao mogućnosti u odnosu na aparat korišćen u ovoj studiji (Orbscan IIz), te nije mogla da se prati zadnja zakrivljenost rožnjače što je jedan od najbitnijih parametara u savremenim ispitivanjima. Sun i autori su zaključili da farmakološke supstance koje deluju na sfinkter dužice i cilijarni mišići bi teoretski mogle da imaju udela i u efektima na zakrivljenost rožnjače.

Huang i saradnici su imali 44 ispitanika a dejstvo farmakološke supstance je bilo najslabije u odnosu na Saitoh i saradnike kao i Sun i saradnike, te nije dovelo do cikloplegije (sol. Phenylephrine 2.5%).

Takodje je važno ista i da do sada nisu radjena ispitivanja topografskih parametara prilikom dejstva cikloplegika kao je što je sol. Atropine 1% u populaciji odraslih. Upravo je delikatnost u tome što probandi kojima se aplikuje ovakav farmakološki supstrat dovodi do nemogu nosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti, te ne mogu da rade na blizu, itaju, dakle da obavljaju svakodnevne radne aktivnosti, što je u ovoj studiji uradjeno.

Dosadašnje ispitivanje topografskih parametara kod dece je radjeno dosta retko nakon dejstva cikloplegika. Detaljna analiza kornealne topografije koja uklju ujuje ja inu rožnja e i njenu zakrivljenost, te razli ite centre rožnja e, u malom broju istraživanja je do sada sagledana. S obzirom na ta saznanja analizirani su svi kornealni parametri kod dece, a nakon cikloplegije.

U ovoj studiji analiziran je i dijametar zenice kod svetlih i tamnih dužica s obzirom da nam je veli ina zenice pokazatelj dejstva kapi što su opisali Richardson i autori koji su pronašli da je ve i dijametar zenice kod svetlih dužica, dok sa druge strane Winn i autori kao i Bergamin i autori nisu našli povezanost izmedju boje dužice i veli ine zenice.

Korelaciju izmedju horizontalnog dijametra rožnja e i cikloplegije našli su i Chang i saradnici, što je opisano i u ovoj studiji.

Cikloplegici u obe grupe ispitanika nisu doveli do promene u ja ini rožnja e. Ovakve zaklju ke su pronašli i Saitoh i saradnici a posmatraju i prednju i zadnju ja inu rožnja e na tangencijalnoj mapi. Takodje su Saitoh i saradnici pronašli da keratometrijska ja ina rožnja e na tangencijalnoj mapi ima statisti ku zna ajnost te po ovim autorima midrijaza slabijim cikloplegikom (Mydrin P) u odnosu na kapi koje su ispitivane u našoj studiji zaravnjuju zakrivljenost rožnja e. Saitoh i saradnici su pronašli da na tangencijalnoj mapi ne dolazi do promene u ja ini na zadnjoj površini rožnja e

Aksijalna mapa u oba centra posmatranja nije pokazala promene u ja ini rožnja e ni u jednom parametru kao posledicu dejstva kapi koje smo ispitivali. Saitoh i saradnici su pokazali da aksijalna mapa nije dovela do promene u prednjoj ja ini rožnja e i u midrijazi i u miozi.

U dosadšnjem veoma malom broju radova koje smo pronašli u literature nije pronadjena analiza kornealne topografije koja ispituje parametre ja ine rožnja e i pahimetrije izmedju dva osnovna centra prolaska svetlosti kroz rožnja u.

#### **D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije**

*Kalezic, T., Vukovic, I., Andjelkovic, M., Gajic, M., Potic, J., and Stojkovic, M. (2016). The effects of cycloplegic eyedrops on corneal tomography. Journal francais d'ophtalmologie, 39(10), 829.*

#### **E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Efekti farmakološke cikloplegije i ciklokontrakcije na kornealnu topografiju kod dece i odraslih“ dr Tanje Kalezi , kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju promena oblika rožnja e i njenih implikacija na druge dijagnostičke procedure u svakodnevnoj oftalmološkoj praksi.

Za današnji pristup hirurgiji rožnja e od neprocenjivog je zna aja precizno sagledavanje kornealne topografije. Takodje njen veliki zna aj danas je i u odredjivanju najboljeg korekcionog refraktivnog artificijalnog so iva kako se ne bi dešavala postoperativna refraktivna iznenadjenja. Kornealna topografija je postala bitna i u svakodnevnom odredjivanju vidne oštine (korekcija vida nao arima, kontaktnim so ivima, skleralnim so ivima, kalkulacija IOL). Može se zaklju iti da se merenje oblika rožnja e u svakodnevne dijagnostičke svrhe može izvoditi i u cikloplegiji i u toku ciklokontrakcije bez zna ajnog odstupanja od rezultata istih merenja bez primene topikalnih cikloplegika ili ciklokontraktora (u grupi rožnja a koje ne odstupaju od fizioloških parametara oblika).

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Tanje Kalezi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 01.06.2017.godine

lanovi Komisije:

Prof. dr Branislav Stankovi

---

Prof. dr Anica Bobi -Radovanovi

---

Prof.dr Svetislav Milenkovi

---

Mentor:

Prof.dr Milenko Stojkovi

---