

## **ИЗБОРНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

### **Предмет: Оцена подобности кандидата и теме докторске дисертације**

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу од 30.11.2009. године именована је Комисија за оцену подобности кандидата Др Снежане Марић Крејовић и научне заснованости теме докторске дисертације под називом «Анализа утицаја тиболона, хормон супституционе терапије и бисфосфоната на густину коштаног ткива жена у постменопаузи» у саставу:

1. Проф. Др Слободан Арсенијевић, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник комисије
2. Проф. др Александар Живановић, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, потенцијални ментор
3. Проф. др Љиљана Петровић Рацков, ванредни професор за предмет интерна медицина у Војномедицинској академији у Београду, реуматолог, Клиника за реуматологију и клиничку имунологију, Војномедицинска Академија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Изборном већу следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

#### **А ) Биографски подаци**

Кандидат Др Снежана Марић Крејовић испуњава све услове предвиђене Законом о Универзитету (члан 57) и Статутом Факултета (члан 22) за израду докторске дисертације.

#### **а) Лични подаци**

Др Снежана Марић Крејовић, специјалиста гинекологије и акушерства, рођена 07.06.1969. године у Београду. Медицински факултет завршила у Београду 1997. године са просешном оценом 8,43 и стекла звање доктора медицине. Обавезан лекарски стаж обавила у Клиничко Болничком Центру Звездара 1997/98. године у Београду. Од 1998. године запослена у сталном радном односу у Здравственом центру Ужице – Дом здравља Ариље. Специјалистички испит из гинекологије и акушерства положила са одличном оценом 2005. године у Београду. Завршила више едукација из специјалистичке области: Југословенску школу за патологију цервикса, вагине, вулве и колпоскопију 2003. године, Школу ултразвука из области гинекологије и акушерства 2005. године, обуку из цитологије 2006 године. Учесник на више стручних скупова, домаћих и међународних конгреса.

Последипломске студије из области епидемиологије уписала 1997. године на Медицинском факултету у Београду. У току школске 2008/09 године прелази на докторске академске студије, смер Хумана репродукција и развој, на Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу. Усмени докторантски испит положила 22.6.2009. године са највишом оценом (10).

#### **б) Научно-истраживачки рад**

Анализом објављених радова уочава се мултидисциплинарни приступ. Комисија констатује да се ради о младом истраживачу који је свој истраживачки потенцијал показао кроз шеснаест (16) приложених и предходно штампаних радова. Пријављена тема предмет је интересовања кандидата у дужем временском периоду.

#### **ц) Списак радова**

##### **Изводи у зборнику међународног значаја (М 30):**

1. Krejovic Maric S, Markovic D: *Screening results for carcinoma cervicis*, 34<sup>th</sup> European Congress of Cytology, Finland, Rovaniemi, Journal the British Society for Clinical cytology 2008; 9-1.(M34; 0,5 бодова)
2. Markovic Knezevic D, Dimitrijevic S, Krejovic Maric S, Knezevic S, Bozovic M, Markovic R. *The frequency of the occurrence of the pathological colposcopic and cytological diagnoses in our population*. 34<sup>th</sup> European Congress of Cytology, Finland, Rovaniemi, Journal the British Society for Clinical Cytology 2008;19-1.(M34; 0,5 бодова)
3. Krejovic Maric S, Markovic D: *The frequency of abnormal colposcopic pictures in correlation with cytodiagnostic examinations using the Papanicolaou method*, 16<sup>th</sup> International meeting of the European society of gynaecological oncology (ESGO), Beograd, Serbia, International Journal Gynecological Cancer 2009;19:54.(M34; 0,5 бодова)

### **Часописи националног значаја (M50):**

1. Крејовић Марић С, Аćимовић М. *Hypotireodism and pregnancy*. Медицински гласник Института штитасту жлезду и метаболизам "Златибор", ISSN 1452-0923. 2009. (M53; 1 бод)
2. Аćимовић М, Крејовић Марић С. *Gestational diabetes mellitus and pregnancy*. Медицински гласник Института штитасту жлезду и метаболизам "Златибор", ISSN 1452-0923. 2009. (M53; 1 бод)

### **Изводи у зборнику националног значаја (M60):**

1. Крејовић Марић С, Кнежевић Марковић Д, Видић М. *Миом и трудноћа*. 52. Гинеколошко акушерска недеља СЛД, Зборник радова, Београд, 2008; 84-85. (M63; 0,5 бодова)
2. Кнежевић Марковић Д, Димитријевић С, Мијатовић Ристовић А, Прљевић А, Крејовић Марић С. *Хипотиреоза и трудноћа*. 52. Гинеколошко акушерска недеља СЛД, Зборник радова, Београд, 2008; 183-84. (M63; 0,5 бодова)
3. Крејовић Марић С, Марковић Д, Крсмановић С. *Ефикасност лека Ломексин, вагинална капсула 600 мг у лечењу вагиналне кандидијазе*. 53. Гинеколошко акушерска недеља СЛД, Зборник радова, Београд 2009. (M63; 0,5 бодова)
4. Димитријевић С, Кнежевић Марковић Д, Мијатовић Ристовић А, Крејовић Марић С. *Епилепсија и трудноћа*. 53. Гинеколошко акушерска недеља СЛД, Зборник радова, Београд. 2009. (M63; 0,5 бодова)
5. Крејовић С, Крсмановић С. *Учесталост јављања патолошких колтоскопских и цитолошких налаза у Дому здравља Ариље*. VII конгрес Домова здравља Србије са међународним учешћем, Зборник радова, Врњачка Бања 2007. (M64; 0,2 бодова)
6. Крејовић Марић С, Марковић Р, Марјановић Б, Петровић Б. *Хипертензивни синдром у трудноћи и перинатални исход трудноће*. VI Конгрес перинаталне медицине са међународним учешћем, Зборник радова, Београд, 2007. (M64; 0,2 бодова)
7. Крејовић Марић С, Марковић Кнежевић Д, Видић М, Петровић Б. *Идиопатска хиперпролактинемија и стерилитет*. II Симпозијум Новине у хуманој репродукцији, Зборник радова, Београд, 2007. (M64; 0,2 бодова)

8. Марковић Кнежевић Д, Крејовић Марић С. *Хипертиреоза и трудноћа*. II Симпозијум Новине у хуманој репродукцији, Зборник радова, Београд, 2007. (М64; 0,2 бодова)
9. Марковић Р, Шуљагић Ј, Крејовић Марић С. *Дијагноза и третман конгениталних аномалија на Гинеколошко акушерском одељењу у Ужицу са посебним освртом на утерус септус, субсептус и аркуатус*. II симпозијум Новине у хуманој репродукцији, Зборник радова, Београд, 2007. (М64; 0,2 бодова)
10. Крејовић Марић С., Марковић Р, Аћимовић М. *Трудноћа и порођај након ин витро фертилизације (IVF)*. III симпозијум Новине у хуманој репродукцији, Зборник радова, Београд, 2008. (М64; 0,2 бодова)
11. Марковић Кнежевић Д, Крејовић С., Михајловић Г. *Најчешћи разлози јављања жена на гинеколошки преглед у диспанзеру за жене ДЗ Ужице*. XXIX Сабор љекара сјеверне Црне горе и југозападне Србије, Зборник радова, Пљевља, 2007. (М64; 0,2 бодова)

Укупан број бодова: 6,9

## **Б) Подаци о предложеној теми**

Предложена тема је из области хумане репродукције.

### **а) Предмет рада**

Остеопороза је најчешћа метаболичка болест костију. У развијеним земљама представља значајан социјални и медицински проблем јер бележи сталан пораст броја оболелих. Због тога рано откривање, превенција и рационално лечење није само од посебног индивидуалног значаја за болеснике, већ има ширу друштвену димензију и општи национални интерес на нивоу примарне здравствене заштите.

Остеопороза је генерализовано обољење костију које се према најновијој дефиницији из 2000. године карактерише поремећеном чврстином кости услед чега расте предиспозиција за фрактуре. Коштана чврстина подразумева квантитет (коштана маса-густина, величина кости) и квалитет кости (микроархитектура, минерализација матрикса, коштани метаболизам, накупљена микроскопска оштећења, оштећења трабекула и кортекса).

Поремећај метаболизма кости може настати у време формирања оптималне коштане масе у току раста или у време физиолошког смањења коштане масе у време перименопаузе, постменопаузе и сенијума. Жене после менопаузе су најосетљивије и склоне појави обољења око четири пута више него мушкарци. Менопауза природно доводи до смањеног стварања естрадиола. Пад естрадиола у менопаузи узрокује појачан интезитет ремоделирања кости, мењајући активност остеобласта, а нарочито остеокласта. Смањење коштане масе настаје као последица две компоненте. Прва доводи до експоненцијалног смањења коштане масе, естроген је зависна и карактеристична за постменопаузу где долази до губитка спонгиозног коштаног ткива и фрактура спонгиозне кости (пршљенови). Друга је зависна од година живота доводећи до линеарног смањења коштане масе и

карактерише се смањењем трабекула и губитком кортикалног коштаног ткива што ствара предиспозицију за фрактуру и спонгиозне и кортикалне кости.

Жене после менопаузе могу доживети изненадан и брз губитак коштане масе, што их доводи у стање које стимулише развој остеопорозе. Оне могу да изгубе чак 10% свеукупне коштане масе одмах у првој години после менопаузе, а затим 2-5% годишње. До развоја остеопорозе после менопаузе долази између 50. и 75. године старости и често је повезано са променама на кичми (грбавост и смањење висине), преломима кука, зглоба и подлактице.

Рана дијагноза остеопорозе је могућа једино мерењем коштане густине (BMD-Bone Mineral Density), а препоручен метод се базира на примени нискоенергетског X зрачења (двоструко енергетска X зрачна апсорпциометрија- DXA), који мери коштану густину на телима кичмених пршљенова и врату фемура. У дијагностици остеопорозе може се користити и ултразвучна дензитометрија где се мерење врши на петној кости, али се она може користити само као скрининг метод јер није прецизна и поуздана као DXA метода.

Циљ терапије код остеопорозе је да спречи преломе и последице од прелома, као и да одржи мобилност и квалитет живота. Постоје две различите врсте лечења:

1. антиресорптивна терапија (хормонска супституциона терапија, бисфосфонати, селективни модулатори рецептора за естрадиол, калцитонин, синтетски стероиди са естрогеним ефектом), која има за циљ да спречи даљи губитак коштане масе

2. анаболичка терапија (лечење на бази паратиреоидног хормона), која има за циљ да поспешу изградњу коштаног матрикса.

Коштани биомаркери или маркери коштаных промена су индикатори метаболизма костију који потичу из коштане матрице или коштаных ћелија. Они су важна дијагностичка помоћ у процени и третману остеопорозе. Коштани маркери помажу да се прати ефикасност терапије брзо (три месеца након почетка терапије), да се идентификују пацијенти који не реагују на терапију, да се предвиди смањење ризика од прелома и промене BMD под терапијом, и да се идентификују пацијенткиње са ризиком од губитка коштане масе.

Употребу коштаных маркера за праћење терапије подржала је Међународна фондација за остеопорозу (IOF). Ефекат антиресорптивне терапије показује маркер ресорпције у костима С-терминални телопептид типа I колагена (СТХ I). Остеокалцин је маркер коштаных промена који као коштано-специфични протеин везује калцијум и ослобађа се током формирања и ресорпције костију. Ови маркери заједно директно означавају статус ремоделирајућег циклуса у костима и могу да прикажу реакцију на лечење после три до шест месеци од почетка терапије.

## **b) Циљеви студије**

Циљ ове проспективне студије је упоредити ефекат тиболона, хормонске супституционе терапије и бисфосфоната на густину коштаног ткива код жена у постменопаузи.

Сагласно општем циљу постављени су следећи задаци:

1. утврдити густину коштане масе остеодензитометријом (DXA) свим пацијенткињама на почетку терапије и годину дана након коришћења терапије
2. одредити концентрацију биохемијских коштаных маркера у серуму пацијенткиња (СТХ I и Остеокалцин) свим пацијенткињама на почетку терапије и три месеца након коришћења терапије

3. утврдити постојање разлика у ефикасности примењених терапија (тиболон, хормонске супституционе терапије, бисфосфоната) на густину коштаног ткива код жена у постменопаузи у односу на контролну групу

В. Истраживање је конципирано са следећом хипотезом:

- постоји статистички значајна разлика у дејству тиболон, хормонске супституционе терапије и бисфосфоната у третману жена са смањеном коштаном густином у постменопаузи
- тиболон и хормонска супституциона терапија показују значајну ефикасност и утицај да се смањи губитак коштане масе у првим годинама након менопаузе
- примена наведених лекова остварује повољно, али различито деловање на повећање коштане масе код жена у постменопаузи

### с) Пацијенти и методе рада

#### Пацијенти

Истраживање је планирано у виду мултицентричне проспективне студије на одређеном узорку (160 пацијенткиња) која ће бити изведена у Општој болници Ужице и Институту за болести штитасте жлезде и метаболизам "Златибор".

У овој проспективној, контролисаној клиничкој студији, отвореног дизајна, учествоваће пацијенткиње у постменопаузи са смањеном коштаном густином (остеопенијом) које ће бити рандомизирани у три групе: 1- група која ће бити третирана тиболоном, 2- група која ће бити третирана хормонском супституционом терапијом и 3- група која ће бити третирана бисфосфонатима и препаратима калцијума и витамина Д. Поред наведених група у студији ће учествовати и група пацијенткиња које су у постменопаузи са нормалном коштаном густином и које неће примати никакву терапију.

- I група (40) - пацијенткиње које би биле третиране синтетским стероидом са естрогеним ефектом (тиболон 2,5 мг), једна таблета дневно,
- II група (40) - пацијенткиње које би биле третиране хормонском супституционом терапијом ( 2 мг естрадиол + 1мг норетистерон ацетат), 1 таблета дневно
- III група (40) - пацијенткиње које би биле третиране бисфосфонатима (ибандронска киселина 150 мг), једна таблета месечно, препарати калцијума 1000мг/дан и витамина Д 800 IU/дан
- IV група-контролна група- (40) пацијенткиње у постменопаузи са нормалном коштаном густином

Критеријуми за укључивање пацијенткиња у истраживање су :

- природна или хируршка (хистеректомија) постменопауза (годину дана након последњег менструалног крварења до пет година након менопаузе)
- ниска коштану густина ( $T < -1$ ) потврђена налазом остеодензитометрије ( DXA)

#### Методе рада

Мерење коштане минералне густине (BMD) DXA методом радило би се у Институту за болести штитасте жлезде и метаболизам "Златибор" на апарату Hologic Exploreer series QDR 4500. Мерење се базира на нискоенергетском X зрачењу (двоструко енергетска X зрачна абсорпциометрија-DXA). Коштану густину бисмо мерили на телима кичмених

пршљенова и врату фемура свим пацијенткињама пре увођења терапије и поново након годину дана од започете терапије. Нормалан налаз представља коштана густина која није више од 1 стандардне девијације (SD) мања у односу на средњу вредност максималне коштане масе у младе, здраве жене између 20 и 30 година (Т скор). Ниска коштана маса (остеопенија) означава измерену коштану гуштину која је 1-2,5 SD (10-25%) мања од максималне коштане масе у младе, здраве жене између 20 и 30 година (Т скор). Остеопороза означава коштану гуштину која је виша од 2,5 SD (25%) мања од максималне коштане масе у младе, здраве жене.

Критеријуми за искључење пацијенткиња из истраживања су: присуство или сумња на карцином дојке и други естроген зависни тумори, хронична обољења јетре, бубрежна инсуфицијенција, тромбоемболијска болест.

Пре одређивања терапије свим пацијенткињама би биле урађене комплетне лабораторијске анализе (хепатограм, липидограм, алкална фосфатаза, ниво серумског калцијума и фосфора, остеокалцин, албумини, ПТХ), хормонски статус (FSH, LH, E2, TSH, FT4), рендгенски снимак торакалне и лумбалне кичме, комплетан гинеколошки преглед (колпоскопски преглед, цитолошки преглед по методи Папаниколау, ултразвучни преглед мале карлице), мамографски и ултразвучни преглед дојки, остеодензитометрија (DXA методом) и биохемијски коштани маркери (СТХ I и Остеокалцин).

У овој студији би се користила два коштана маркера, један као маркер ресорпције у костима (СТХ I) а други као маркер коштаных промена (Остеокалцин). Узорци крви за одређивање серумских коштаных маркера (СТХ I, Остеокалцин) би се узимали ујутру (пре 9 h) након ноћног уздржавања од јела и пре увођења терапије. За одређивање коштаных маркера користили би се имунолошки ин витро тестови за квантитативно одређивање производа разградње колагена тип I у хуманом серуму и плазми – “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay тј. електрохемилуминисцентни имуноесеј). То је потпуно аутоматизована метода на анализатору Elecsys 2010 фирме Roche. Обзиром да се коштаным маркерима може веома брзо добити информација о успеху терапије, три месеца након увођења терапије свим пацијенткињама би поновили вредност серумских коштаных маркера.

### **Статистичка обрада података**

Процењени број пацијената је рачунат на основу препорука аутора и ранијих истраживања које смо навели у референцама и које су служиле као основ постављања нашег научног проблема и радних хипотеза.

За ниво статистичке значајности дефинисана је вероватноћа 0,05 и моћ аналитичког теста 80%.

У статистичкој анализи биће коришћене методе дескриптивне статистике (груписање, табелирање, графичко приказивање, израчунавање мера централне тенденције, мера дисперзије и релативних и апсолутних бројева). Од метода аналитичке статистике у циљу доношења закључка најпре ћемо за све прикупљене податке одредити тип и облик расподеле применом Kolmogorov- Smirnov теста како би утврдили да ли је расподела по типу нормалне и у складу са тим изабрали одговарајући метод параметарске или непараметарске статистичке анализе.

Од модела униваријантне статистике биће коришћени: Studentov t test, Хи-квадрат test, Mann-Whitey U-test. Униваријантном и мултиваријантном логистичком регресионом анализом биће посматран утицај разних фактора на настанак проблема смањења коштане густине.

Поред овога од мултиваријантних статистичких метода своју примену ће свакако наћи и анализа варијансе за дво и вишефакторске анализе исхода и резултата лечења како би донели што бољи протокол лечења и препоруке за санирање остеопеније.

#### **d) Очекивани резултати**

У истраживању ће се поћи од претпоставке да постоји статистички значајна разлика у дејству тиболона, хормонске супституционе терапије и бисфосфоната у третману жена са смањеном коштаном густином у постменопаузи. Претпоставља се да тиболон и хормонска супституциона терапија показују значајан утицај на смањење губитка коштане масе у првим годинама након менопаузе, али имају различиту ефикасност на повећање коштане масе.

Током истраживања утврдиће се да ли постоје разлике у ефикасности примењених терапија (тиболона, хормонске супституционе терапије, бисфосфоната) на повећање коштане густине код жена у постменопаузи.

Уколико се потврди постављена хипотеза истраживање би показало да тиболон и хормонска супституциона терапија значајно утичу на смањење губитка коштане масе у првим годинама након менопаузе, али имају различиту ефикасност на повећање коштане масе код жена у постменопаузи.

Обзиром на релативно мали број стручних радова који су се на овај начин бавили тематиком ефикасности различитих медикамената у периоду постменопаузе, а у циљу превенције остеопорозе, добијени резултати могу да буду од велике користи при доношењу одлуке о терапијском избору, а тиме и смањењу ризика од губитка коштане масе у првим годинама након менопаузе.

#### **С) Закључак и предлог комисије**

На основу података презентованих у овом извештају Комисија доноси следећи

#### **ЗАКЉУЧАК**

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата, кандидат Др Снежана Марић Крејовић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Сама тема је добро конципирана и треба да обради област терапијских процедура на густину коштаног ткива код жена у постменопаузи, уз могућност за препоруку најефикасније и најприступачније терапије. Материјал за проучавање је пажљиво, стручно и у довољном броју предвиђен. Методе проучавања предвиђеног материјала засноване су на принципима савременог приступа, а по угледу релевантних дијагностичких и лабораторијских центара, што је гаранција поузданости добијених резултата. Резултати густине коштаног ткива код жена у постменопаузи мерени остеодензитометријом пре и годину дана након терапије тиболоном, хормон супституционом терапијом или бисфосфонатима међусобно би се упоређивали. Серумске вредности СТХ I и остеокалцина пре терапије, три месеца и годину дана након терапије тиболоном, хормон супституционом терапијом или бисфосфонатима такође би се међусобно упоређивали и пратили. Сви добијени резултати били би обрађени савременим статистичким методама. Остали детаљи исцрпно су наведени у образложењу теме. Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Снежане Марић Крејовић под називом «Анализа утицаја тиболона, хормон

супституционе терапије и бисфосфоната на густину коштаног ткива жена у постменопаузи», одобри кандидату израду докторске дисертације и одлуку о одобрењу упути на даљи поступак стручном органу Универзитета.

## **ПРЕДЛОГ МЕНТОРА**

За ментора Комисија предлаже Проф. др Александра Живановића, ванредног професора Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство.

### **Комисија:**

1. Проф. Др Слободан Арсенијевић, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник комисије
2. Проф. др Александар Живановић, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, потенцијални ментор
3. Проф. др Љиљана Петровић Рацков, ванредни професор за предмет интерна медицина у Војномедицинској академији у Београду, реуматолог, Клиника за реуматологију и клиничку имунологију, Војномедицинска Академија, члан

У Крагујевцу,  
15.12.2009. године