

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-720/41 од 13.07.2016. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом „Утицај терапије диуретицима на излучивање радиоактивног јода ^{131}I код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде” и испуњености услова кандидата др Весне Игњатовић, у следећем саставу:

1. **проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан
3. **проф. др Марина Влајковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Нуклеарна медицина, члан
4. **проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
5. **проф. др Дејан Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан,

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Весна Игњатовић рођена је 05.08.1982. године у Шапцу где је завршила основну и средњу школу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2001/2002. године и дипломирала јула 2007. године са просечном оценом 9,69 (девет шездесет девет). Током студија бавила се научно-истраживачким радом и у том периоду више пута награђивана за постигнуте успехе од стране матичног Факултета и Универзитета. Током студија је била ангажована као демонстратор на предмету Микробиологија и имунологија.

Од марта 2008. године радила је као клинички лекар у Центру за ургентну медицину, КЦ ”Крагујевац”, а од фебруара 2009. године је запослена у Центру за нуклеарну медицину. Специјалистичке студије из области Нуклеарне медицине уписала је 2010. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, и завршила 2015. године положивши специјалистички испит са одличном оценом.

Докторске академске студије, на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, (изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија) уписала је школске 2007/2008. године, а усмени докторантски испит положила је у септембру 2009. године са оценом 8 (осам).

Од 2011. године запослена је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, најпре као сарадник у настави, а од 2013. године на радном месту истраживача сарадника на Катедри за Нуклеарну медицину.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Утицај терапије диуретицима на излучивање радиоактивног јода ^{131}I код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде“

Предмет: Ова студија ће се бавити испитивањем утицаја терапије диуретицима на излучивање радиоактивног јода ^{131}I код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде у односу на уобичајено излучивање радиојода без додатне примене диуретске терапије.

Хипотезе:

1. Примена диуретика ће повећати брзину излучивања невезаног радиојода из организма пацијената у односу на уобичајено излучивање радиоактивног јода без додатне диуретске терапије.
2. Повећање брзине елиминације радиојода биће израженије код пацијената који узимају хидрохлоротиазид у односу на пацијенте без додатне диуретске терапије.
3. Од испитиваних диуретика, хидрохлоротиазид ће бити најефикаснији у погледу повећања брзине излучивања радиоактивног јода.
4. Повећање брзине елиминације радиојода биће израженије код пацијената који узимају фуросемид у односу на пацијенте без додатне диуретске терапије.
5. Повећање брзине елиминације радиојода биће израженије код пацијената који узимају спиронолактон у односу на пацијенте без додатне диуретске терапије.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат др Весна Игњатовић је објавила рад у целини у научном часопису међународног значаја категорије M23 у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе.

1. **Ignjatovic VD, Vukomanovic VR, Jeremic MZ, Ignjatovic VS, Matovic MD.** Influence of Hydrochlorothiazide on Urinary Excretion of Radioiodine in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Acta Endo (Buc) 2015;11(3):396-400.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Диферентовани карциноми штитасте жлезде задржавају неке биолошке карактеристике здравог ткива штитасте жлезде, укључујући експресију натријум-јодидног котранспортера, основног ћелијског система за преузимање јода. Услед тога акумулирају радиоактивни јод, па се зато могу детектовати и лечити овим радионуклидом. Основни начин лечења диферентованих карцинома штитасте жлезде је тиреоидектомија, а додатна

терапија ^{131}I се користи за селективно озрачивање остатка ткива штитасте жлезде и/или локалних и удаљених метастаза или рецидива болести.

У последњих 40 година је регистровано повећање учесталости диферентованих карцинома штитасте жлезде. Инциденца ДТС у Европи је повећана са просечно 1.4 (колико их је било 1975.) на 6.5 новооболелих на 100 000 становника 2012. године, у САД је у овом периоду регистрован пораст са 4.9 на 13.8 новооболелих. Према подацима Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, на подручју Србије је у периоду 2000-2013. године број новооболелих порастао са просечно 1.9 на 5.4 на 100 000 становника.

Након постизања максималне концентрације ^{131}I у циљном ткиву, пожељно је брзо излучивање преосталог невезаног ^{131}I из васкуларног простора. С обзиром на то да се највећи део радиојода излучи урином у прва 24 сата, један од начина за повећање брзине излучивања невезаног ^{131}I могла би бити примена диуретика.

Већина студија на животињама показује да диуретици доводе до повећања брзине излучивања радиоактивног јода. Резултати студија на људима су контрадикторни и тешко је извести конзистентан закључак о утицају диуретика на елиминацију радиоактивног јода код људи. *Seabold* и сарадници наводе да примена фurosемида или хидрохлоротиазида код испитаника повећава брзину елиминације радиоактивног јода и скраћује трајање хоспитализације. Насупрот томе, према истраживањима Матовића и сарадника, као и *Maruca-e* и сарадника примена појединих диуретика узрокује повећану акумулацију у ткиву штитасте жлезде и/или туморском ткиву и успорену елиминацију радиоактивног јода из организма у односу на уобичајену елиминацију без примене диуретика.

У литератури не постоје подаци о утицају спиронолактона на излучивање радиојода из организма пацијената оболелих од ДТС. Узимајући у обзир да му се механизам дејства разликује од других до сада испитиваних диуретика, испитивање његовог утицаја на елиминацију радиојода би допринело стварању целокупне слике о дејству диуретика на излучивање радиоактивног јода.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања

Услед нежељених ефеката ^{131}I , релативно дугог останка пацијента у болници, у ограниченој зони под посебним третманом након примене ^{131}I и недостатка смештајних капацитета, брза елиминација невезаног ^{131}I из организма пацијента је пожељна. Резултати истраживања ће показати да ли се применом додатне диуретске терапије уз одговарајући хигијенско-дијететски режим може постићи максимално везивање ^{131}I у циљном ткиву, а затим брзо излучивање невезаног ^{131}I из организма. Ако би се потврдила претпостављена хипотеза, то би допринело да се без умањивања терапијског ефекта ^{131}I смање нежељена дејства, апсорбована доза за критичне органе, боравак у изолацији и последично трошкови лечења.

Циљ истраживања

Циљ овог истраживања је да испита утицај хидрохлоротиазида, фуросемида и спиронолактона на излучивање радиоактивног јода из организма пацијената, да упореди утицај диуретика различитих фармаколошких карактеристика на излучивање радиоактивног јода и допринесе новим сазнањима о излучивању радиоактивног јода из организма у циљу унапређивања лечења пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Радиојодна терапија се примењује више од 50 година. Досадашња истраживања су утврдила да у прва 24 часа пацијент излучи 30-75% примењене дозе, највећи део се излучи урином, један део доспева у систем органа за варење путем излучене пљувачке и гастричном секрецијом. Мала, али мерљива количина се излучи и перспирацијом. Због претежно уринарног излучивања радиојода један од начина за убрзање елиминације невезаног радиојода могла би бити примена диуретика.

Већина студија на животињама показује да диуретици убрзавају излучивање радиојода. Постоји више студија које су испитивале утицај диуретика на излучивање радиојода код људи, али су њихови резултати контрадикторни. Осим тога, углавном су извођене на другачијој популацији пацијената у односу на пацијенте који би били

обухваћени планираним истраживањем или су коришћени диуретици другачијих фармаколошких својстава у односу на диуретике који ће бити коришћени у овом истраживању.

Утврђено је да код еутироидних особа са или без оштећења бубрежне функције примена диуретика подстиче уринарно излучивање јода и доводи до смањења концентрације јода у плазми. Код пацијената са иноперабилним карциномима употребом диуретика пре радиојодне терапије постигнуто је акутно смањење количине јода у организму и потом повећање преузимања радиојода од стране штитасте жлезде. Примена хидрохлортиазида или фуросемида код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде који имају спор клиренс радиојода је довела до повећања брзине елиминације радиојода и скраћења трајања хоспитализације.

Иако постоје радови у утицају диуретика на излучивање радиојода из организма након примене аблативно-терапијске дозе, утицај диуретика на излучивање радиојода из организма пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде није разјашњен. Овим истраживањем би био испитан утицај фуросемида, хидрохлортиазида и спиронолактона на излучивање радиојода чиме би се добио увид у дејство диуретика различитих механизма дејстава на елиминацију радиојода из организма.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

У питању је проспективна клиничка студија типа „случај-контрола“.

2.7.2. Популација која се истражује

Студија ће обухватити пунолетне пацијенте оба пола, којима је након тироидектомије патохистолошким налазом дијагностикован диферентован карцином штитасте жлезде и због тога се лече радиојодном терапијом у Центру за нуклеарну медицину Клиничког центра у Крагујевцу, а који испуњавају критеријуме за укључење у студију и немају ни један критеријум за искључивање.

2.7.3. Узорковање

Критеријуми за укључивање:

- старост пацијента изнад 18 година
- проценат везивања ^{131}I у остатку ткива штитасте жлезде после 24 сата је испод 3% (претходно спроведена опсежна хируршка интервенција, са потпуним уклањањем штитасте жлезде и потенцијално захваћених лимфних нодуса);
- неувођење супресивно/супституционе терапије левотироксином после операције или обустављање ове терапије у трајању 30 дана пре апликације ^{131}I , са постигнутом серумском концентрацијом тиреостимулишућег хормона од преко 30 mIU/ml;
- спровођење дијете сиромашне јодом 15 дана пре терапије ^{131}I .
- потписан формулар информисаног пристанка

Критеријуми за искључивање:

- старост испод 18 година
- трудноћа
- постојање удаљених метастаза;
- вредности теста фиксације ^{131}I у остатку ткива штитасте жлезде после 24 сата више од 3%
- бубрежно обољење (концентрације креатинина и уреје нису у референтном опсегу и вредност јачине гломерулске филтрације израчунате Cockcroft-Gault формулом испод 60 ml/min);
- уролошко обољење
- поремећај концентрације електролита
- редовна употреба лека за придружено хронично обољење који би интерреаговао са неким од коришћених диуретика

Случајеви ће бити пацијенти којима је дијагностикован диферентован карцином штитасте жлезде, код којих се примењује радиојодна терапија, а као додатну терапију имају један од диуретика (хидрохлортиазид, фуросемид или спиронолактон).

Контролну групу ће чинити пацијенти којима је дијагностикован диферентован карцином штитасте жлезде, који добијају радиојодну терапију, али без додатне примене диуретика.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле:

- Биохемијски параметри - уреа, креатинин, електролити (натријум, калијум, хлорид)
- Концентрација тиреостимулишућег хормона
- Клиничке карактеристике пацијента
- Двадесетчетворочасовни тест фиксације радиојода ^{131}I у региону врата
- Величина терапијско/аблативна дозе ^{131}I

Зависне варијабле:

- Иницијална експозициона доза (mR/h) - свим пацијентима ће монитором зрачења непосредно после апликације ^{131}I бити мерена иницијална експозициона доза.
- Експозициона доза након 72 сата- под истим условима мерење експозиционе дозе поновиће се након 72 часа. После корекције на распад ^{131}I , измерена вредност ће бити изражавана као фракција (%) иницијалне дозе.
- Преостала радиоактивност у телу пацијента по завршеној 72-сатној хоспитализацији - рачуна се на основу измерених вредности иницијалне експозиционе дозе и експозиционе дозе након 72 сата.
- Измерене активности мокраће - свим пацијентима ће бити наложено да после апликације ^{131}I сваки пут мокре у мензуру, региструју време мокрења и запремину измокрене мокраће. Пацијенти ће према упутству приликом сваког мокрења из мензуре одвајати узорак од 5 ml за касније мерење у калибратору доза. После корекције за радиоактивни распад ^{131}I , измерене активности мокраће за свако мокрење ће бити изражаване као проценат апликоване дозе ^{131}I .
- Активност узорка венске крви - после 72 часа од апликације терапијско/аблативне дозе ^{131}I ће се од свих испитаника узимати узорак венске крви. Из поменутог узорка ће бити издвојен серум (1 ml), чија активност ће се мерити у гама бројачу на каналу

за ^{131}I . Добијене вредности ће бити кориговане за распад ^{131}I , потом ће се вредности активности серума изражавати у односу на апликовану дозу ^{131}I .

2.7.5. Снага студије и величина узорка

За прорачун узорка узети су резултати прелиминарних истраживања. Величина узорка за снагу студије од 95%, вероватноћу грешке првог типа од 0,05 и величину ефекта од 0,3 процењена је на 112 пацијената, односно 28 пацијената по групи.

2.7.6. Статистичка анализа

Добијени подаци ће бити обрађени методама дескриптивне и аналитичке статистике, употребом програмског пакета SPSS верзија 20.0 за *Windows*. За приказивање података користиће се дескриптивне методе: табелирање, графичко приказивање, мере централне тенденције и мере варијабилитета. У зависности од добијене расподеле, користиће се Kruskal-Wallis за параметре који немају нормалну расподелу или анализа варијансе (*ANOVA*) за параметре који имају нормалну расподелу. Категоријске варијабле ће бити тестиране Хи-квадрат тестом. Степен повезаности између промењивих биће испитиван корелационом анализом. Вредности $p < 0.05$ сматраће се статистички значајним.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Поред поређења утицаја сваког диуретика на излучивање радиоактивног јода у односу на пацијенте без додатне диуретске терапије, упоредиће се диуретици међусобно да би се утврдило који од њих има највећи, а који најмањи ефекат на промену брзине елиминације радиоактивног јода из организма. Тако ће се добити одговор на питање да ли додатна диуретска терапија може да повећа брзину елиминације неvezаног радиоактивног јода и тако постане саставни део процедуре лечења оболелих од диферентованих карцинома штитасте жлезде. Нова открића из ове области би помогла лекарима који се баве нуклеарном медицином у планирању радиојодне терапије и олакшала примену већих доза радиојода у појединим случајевима узнатредовалих форми болести. Постигло би се смањење дозе за критичне органе и остатак организма, а незаобилазан је и финансијски аспект јер би се убрзањем елиминације радиојода, скратио боравак пацијената у изолацији и убрзао њихов повратак свакодневним обавезама.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Радиоактивни јод (^{131}I) се користи као додатна терапија у лечењу диферентованих карцинома штитасте жлезде. Након везивања ^{131}I у циљном ткиву пожељно је брзо излучивање преосталог невезаног ^{131}I из циркулације. Један од начина за убрзање излучивања невезаног ^{131}I могла би бити примена диуретика.

У проспективној студији типа случај-контрола, испитивану популацију чиниће пацијенти код којих је након тиреоидектомије патохистолошким налазом утврђен диферентован карцином штитасте жлезде. Случајеви ће након апликовања терапијско/аблативне дозе ^{131}I добијати додатну диуретску терапију по одговарајућем режиму. Контроле након примене ^{131}I неће добијати диуретике.

Након примене ^{131}I , током 72 часа сви пацијенти ће сакупљати узорке мокраће, ради мерења њихове активности, а тиме брзине излучивања ^{131}I . Такође, биће мерена иницијална и експозициона доза након 72 часа, узимаће се узорци крви након 72 часа и мериће се њихова активност.

Очекује се да се применом диуретске терапије постигне брзо излучивање невезаног ^{131}I из организма. Тако би се без умањивања терапијског ефекта ^{131}I смањила нежељена дејства, апсорбована доза за критичне органе, боравак у изолацији и последично трошкови лечења. Такође се очекује да ће различити диуретици испољити различиту ефикасност у погледу повећања брзине елиминације радиоактивног јода.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **проф. др Милован Матовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина.

3.1. Компетентност ментора

Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

Радови предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Matovic M. Preparation for radioiodine therapy: how to increase therapeutic efficacy and accelerate unbound radioiodine excretion. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(5): 504–510.
2. Matovic M, Jankovic S, Lazarevic T, Jeremic M, Vlajkovic M. Furosemide increases thyroid uptake of radioiodine in an anuric patient: first observation. *Hell J Nucl Med* 2012; 15(1):66-67.
3. Matovic DM, Jankovic MS, Jeremic M, Tasic Z, Vlajkovic M. Unexpected effect of furosemide on radioiodine urinary excretion in patients with differentiated thyroid carcinomas treated with Iodine 131. *Thyroid* 2009; 19(8):843-848.
4. Matovic M, Jankovic S, Jeremic M, Novakovic M, Milosev M, Vlajkovic M. Effect of furosemide on radioiodine-131 retention in mice thyroid gland. *Hell J Nucl Med* 2009; 12(2):129-131.
5. Matovic DM, Jankovic MS, Jeremic M, Tasic Z, Vlajkovic M. Whole-body radioiodine retention 72 hours after 131I therapy is paradoxically higher in patients treated with furosemide and potassium chloride than in a control group. *Clinical Thyroidology* 2009;21(8):11-13.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Нуклеарна медицина

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
2. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација
3. **Проф. др Марина Влајковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Нуклеарна медицина

4. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија
5. **Проф. др Дејан Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина

Закључак и предлог Комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Весне Игњатовић, Комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује утицај примене диуретика на излучивање радиојода код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Весне Игњатовић, представљати темељну студију која ће показати утицај хидрохлортиазида, фуросемида и спиронолактона на излучивање радиоактивног јода, код пацијената код којих је радиоактивни јод примењен у терапијске сврхе и евентуално отворити могућност да додатна примена неког од ових лекова постане саставни део процедуре лечења оболелих од диферентованих карцинома штитасте жлезде.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др **Весне Игњатовић** под називом „**Утицај терапије диуретицима на излучивање радиоактивног јода ¹³¹I код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде**” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник

.....

2. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан

.....

3. **Проф. др Марина Влајковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Нуклеарна медицина, члан

.....

4. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

.....

5. **Проф. др Дејан Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

.....

У Крагујевцу, 2016. године