

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-8533/3-3 од 17.11.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Марије Анђелковић, под називом:

**„УТИЦАЈ ЛЕКОВА НА НИВО TSH КОД ПАЦИЈЕНАТА НА
СУПСТИТУЦИОНОЈ ТЕРАПИЈИ ТИРОКСИНОМ”**

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. проф. др Александар Ђукић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија
- 3. проф. др Викторија Драгојевић Симић**, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Беорату, за ужу научну област Фармакологија.

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Марија Анђелковић, рођена 19.02.1977. у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију завршила је као носилац дипломе Вук Караџић. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је 1996. а завршила у јуну 2002. године, са просечном оценом 9,34. Постдипломске студије на смеру Клиничка и експериментална фармакологија на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је 2002. године. Дана 12. 07. 2010. одбранила је магистарску тезу "Утицај антидепресива на пражњење жучне кесе". Од фебруара 2004. до фебруара 2011. била запослена као доктор медицине у Дому здравља Крагујевац. Од фебруара 2011. запослена је у Клиничком центру Крагујевац. Од маја 2011. је на специјализацији клиничке биохемије.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „УТИЦАЈ ЛЕКОВА НА НИВО TSH КОД ПАЦИЈЕНАТА НА
СУПСТИТУЦИОНОЈ ТЕРАПИЈИ ТИРОКСИНОМ”

Предмет: Ова студија ће се бавити утврђивањем утицаја медикаментозне терапије на лабораторијске вредности нивоа тиреотропног хормона (TSH) код пацијената који узимају супституционе дозе тироксина.

Хипотезе:

- Орални антидијабетици, изузимајући метформин, утичу на ниво TSH код пацијената који узимају супституционе дозе тироксина
- Селективни β блокатори утичу на ниво TSH код пацијената који узимају супституционе дозе тироксина
- Нитрати утичу на ниво TSH код пацијената који узимају супституционе дозе тироксина
- Блокатори калцијумских канала утичу на ниво TSH код пацијената који узимају супституционе дозе тироксина
- Инхибитори ангиотензин конвертазе (АСЕ инхибитори) утичу на ниво TSH код пацијената који узимају супституционе дозе тироксина
- Статини утичу на ниво TSH код пацијената који узимају супституционе дозе тироксина

2.3 Подобност кандидата

Кандидаткиња је објавила један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

- **Andjelkovic M, Jovanovic DB, Zdravkovic N, Jankovic SM.** Gallbladder emptying in patient with major depression: a case series. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 165-8. Категорија **M22, 5** бодова.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Поремећаји штитасте жлезде обухватају спектар абнормалности функције тироиде који могу бити удружени са морфолошким променама у жлезди или се јавити без њих, као и морфолошке промене које нису удружене са поремећајем хормона. Поремећаји функције штитасте жлезде су подељени на хипотиреоидизам и хипертиреоидизам у зависности од нивоа хормона $fT4$ и TSH. Учесталост оба поремећаја је повезана са полом и старошћу, чешћи су код жена и старијих. Вандерпумп и сарадници су, пратећи поремећаје штитасте жлезде током 25 година нашли да је инциденца хипотиреозе код жена 4,1/1000, а код мушкараца 0.6/1000, док је инциденца хипертиреозе код жена била 0,8/1000, а код мушкараца занемарљива. 3-8% укупне популације има супклиничку хипотиреозу која врло често напредује до манифестне хипотиреозе. Поремећаји штитасте жлезде су не ретко удружени са другим болестима, а то повлачи полимедикаментозну терапију. Код 11% пацијената са дијабетесом постоји и поремећај штитасте жлезде. Велики број лекова утиче на функцију тироиде, реметећи ниво хормона. На ниво хормона штитасте жлезде код еутиреоидних пацијената утичу: литијум, јодиди, амјодарон, аминоклутетимид- путем

инхибиције секреције T4; интерферон, интерлеукин-2, амјодарон-изазивајући тиреоидитис; јодиди и амјодарон - узрокујући Jod-Basedow хипертиреоидизам; глукокортикоиди, агонисти допамина, аналози соматостатина, карбамазепин, метформин - делујући на супресију TSH; метирапон - на елевацију TSH.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљ: Утврдити утицај медикаментозне терапије на лабораторијске вредности нивоа тиреотропног хормона (TSH) код пацијената који узимају супституционе дозе тироксина.

Значај. Резултати ове тезе ће у пракси омогућити прецизније тумачење серумских вредности тиреотропног хормона код пацијената на супституционој терапији тироксином, уз уважавање утицаја конкомитантне терапије.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

До сада је урађено неколико студија које су испитивале утицај појединих лекова на ниво хормона штитасте жлезде и TSH код пацијената који узимају супституционе дозе тироксина. У тим студијама је показано да гвожђе, калцијум, алуминијум хидроксид, холестирамин, холестипол, сукралфат, ралоксифен и инхибитори протонске пумпе смањују апсорпцију левотироксина из гастроинтестиналног тракта. Антиепилептици (фенобарбитол, фенитоин, карбамазепин) и инхибитори тирозин киназе убрзавају хепатички метаболизам тироксина и тиме снижавају његов ниво. Метформин смањује ниво TSH код ових пацијената. Инхибицију 5`дејодиназе изазивају пропилтиоурацил, метимазол, пропранолол, глукокортикоиди и јодиди. Ниво тироксин везујућег глобулина повећавају естроген, ралоксифен, тамоксифен, метадон, а ниво истог глобулина повећавају андрогени, глукокортикоиди и никотинска киселина. Међутим, ефекат читавих класа лекова на ниво TSH још увек није испитиван, што чини поље истраживања у овој дисертацији.

2.7 Методе истраживања

Ова студија је замишљена као ретроспективна студија случај-контрола. Биће испитивани одрасли пацијенти који користе тироксин након тоталне тиреоидектомије. Чланови група ће се бирати у зависности од тога који лек осим тироксина користе. Хормони штитасте жлезде и TSH биће мерени у Центру за нуклеарну медицину КЦ-а Крагујевац

Популација из које ће се узимати и случајеви и контроле ће обухватити: (1) пацијенте на вишегодишњој супституционој терапији тироксином након тоталне тиреоидектомије који хормоне штитасте жлезде и TSH контролишу у Центру за нуклеарну медицину КЦ-а Крагујевац; (2) пацијенти који су у последњих годину дана имали бар 2 контроле TSH, а током тог периода није било промена дозе тирокина; (3) пацијенти код којих је прошло бар 5 полувремена елиминације тирокина (5-6 недеља) пре првог мерења TSH које ће се узимати у обзир за израчунавање средње вредности TSH. **Случајеви** ће бити пацијенти након тоталне тиреоидектомије на супституционој терапији који имају абнормалне вредности TSH. **Контроле** ће бити пацијенти након тоталне тиреоидектомије на супституционој терапији који немају абнормалне вредности TSH. За сваки случај ће бити установљене по 2 контроле.

У студију могу бити укључени сви пацијенти КЦ-а Крагујевац у последње две године који узимају тироксин након тоталне тиреоидектомије. Додатни лек који пацијенти узимају биће утврђен анкетањем пацијента.

Критеријуми за искључивање су: (1) недостатак добре комплијансе (непоштовање временског размака између узимања тирокина и конзумирања хране, нарочито кафе, сока од грејпфрута или наранџе, млека и млечних производа, производа од соје); (2) болести гастроинтестиналног тракта: синдром малапсорпције, атрофични гастритис, инфекција са *Helicobacter pylori*; (3) трудноћа; (4) коришћење у терапији лекова, за које је на основу досадашњих истраживања већ утврђено да делују на ниво TSH; (5) пацијенти на терапији тироксином којима штитаста жлезда није одстрањена.

У студији ће бити мерене следеће варијабле: (1) лек који је у терапији осим тирокина; податак о овој варијабли се добија из медицинске документације; (2) доза тирокина; ова варијабла се утврђује увидом у здравствени картон пацијента; (3) доза испитиваног лека; ова варијабла се утврђује увидом у медицинску документацију; (4) временски размак између узимања тирокина и лека који се испитује; ова варијабла се утврђује анкетањем пацијента; (5) старост пацијента; (6) комплијанса; ова варијабла се утврђује анкетањем пацијента помоћу MAQ (Medication Adherence Questions); (7) индекс телесне масе; (8) коришћење у терапији лекова за које је познато на утичу на ниво TSH код пацијената који користе тироксин; ова варијабла се утврђује увидом у медицинску документацију; (9) пушење, дужина пушачког стажа, број цигарета дневно; ова варијабла испитује се анкетањем пацијента; (10) конзумирање кафе, количина кафе дневно; ова варијабла испитује се анкетањем пацијента; (11) конзумирање сокова од грејпфрута и наранџе; ова варијабла испитује се анкетањем пацијента; (12) конзумирање млека и млечних производа (на основу података о количини ових производа биће прорачуната количина калцијума који се унесе на тај начин); ова варијабла испитује се анкетањем пацијента; (13) конзумирање производа од соје; ова варијабла испитује се анкетањем пацијента; (14) конкомитантне незаразне болести – кардиоваскуларне болести, дијабетес, болести респираторног система (утврђивање се увидом у медицинску документацију); (15) конкомитантне инфективне болести (утврђивање се увидом у медицинску документацију); (16) присуство атрофичног гастритиса (утврђивање се увидом у медицинску документацију); (17) инфекција *Helicobacter pilory* (утврђивање се увидом у медицинску документацију); (18) поремећај апсорпције - синдром малапсорпције, стања после ресекције дела ГИТ-а (утврђивање се увидом у медицинску

документацију); (19) присуство инсуфицијенције ендокриних жлезда - хронични панкреатитис (утврђиваће се увидом у медицинску документацију); (20) присуство инфламаторних болести црева (утврђиваће се увидом у медицинску документацију); (21) параметри функције јетре: AST, ALT, γ GT, LDH, билирубини (установљени мерењем у лабораторији Дома здравља Крагујевац, а утврђиваће се увидом у медицинску документацију); (22) параметри функције бубрега: уреа, креатинин, јонограм, протеинурија (установљени мерењем у лабораторији Дома здравља Крагујевац, а утврђиваће се увидом у медицинску документацију); (23) средња вредност нивоа TSH последњих годину дана, након постизања равнотежног стања

Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе и разлике у вредностима посматраних варијабли од 0,96mIU/ml. Уз такве параметре, потребно је 19 пацијената за сваку групу случајева. Величина група израчуната је на основу програма G power. Пацијенти ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1:2 (на сваког пацијента који спада у групу случајева долази још два пацијента који су контроле).

У статистичкој обради података, континуалне варијабле ће бити презентоване као средња вредност \pm стандардна девијација (SD) у тексту и табелама, а категоријске као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли користиће се Студентов t -тест за мале независне узорке. χ^2 тест ће бити коришћен за упоређивање фреквенција (учесталости) категоријских варијабли. Статистички значајним сматраће се сви резултати где је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Добијени резултати истраживања биће приказани табеларно и графички. Сви статистички прорачуни биће урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета SPSS 18.0.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове студије би требало да покажу да ли блокатори канала за калцијум, АЦЕ-инхибитори, статини, нитрати или бета-блокатори утичу на ниво TSH у серуму болесника који примају супституциону терапију тироксином. С обзиром на то да пацијенти који користе супституциону терапију након тиреоидектомије често имају удружена друга стања која захтевају примену лекова, веома је важно знати како поједини лекови утичу на ниво TSH код пацијената који већ користе тироксин. Познавање утицаја лекова на ниво TSH код ових болесника ће омогућити егзактније тумачење резултата мерења TSH и адекватније прилагођавање супституционе дозе тироксина.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Функционални поремећаји штитасте жлезде су хипотиреоза и хипертиреоза, и оба стања захтевају медикаментозну терапију. Ови поремећаји су релативно чести, нарочито код особа женског пола, а учесталост се повећава са старењем. За неке лекове је познато да могу да утичу на ниво хормона штитасте жлезде како код

еутиреоидних пацијената тако и код оних код којих је функција штитасте жлезде компромитована. У испитивање ће бити укључени пацијенти који узимају супституциону терапију тироксином након тоталне тиреоидектомије, и који хормоне штитасте жлезде у серуму контролишу у Центру за нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац. Популација испитаника ће бити подељена на групе у зависности од постојања абнормалне серумске вредности TSH. Упоредиваће се конкомитантна терапија и други фактори присутни у контролној и испитиваној групи.

Резултати ове студије би требало да покажу да ли блокатори канала за калцијум, АЦЕ-инхибитори, статини, нитрати или бета-блокатори утичу на ниво TSH у серуму болесника који примају супституциону терапију тироксином. Познавање утицаја лекова на ниво TSH код ових болесника ће омогућити егзактније тумачење резултата мерења TSH и адекватније прилагођавање супституционе дозе тироксина.

2.10 Име потенцијалног ментора

проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

2.11 Научна област дисертације

Медицина. Уже области фармакологија, ендокринологија и биохемија.

2.12 Научна област чланова комисије

1. проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

2. проф. др Александар Ђукић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија

3. проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду, за ужу научну област Фармакологија.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова, **др Марија Анђелковић** 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 лекова на серумски ниво TSH код пацијената на супституционој терапији тироксином.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Марије Анђелковић** бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледа утицај лекова на серумски ниво TSH код пацијената на супституционој терапији тироксином.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Марије Анђелковић** под називом „**Утицај лекова на ниво TSH код пацијената на супституционој терапији тироксином.**” и одобри њену израду.

проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

проф. др Александар Ђукић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија

проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду, за ужу научну област Фармакологија

У Крагујевцу, 28.11.2011.

