

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

ПРИМЛ	20.10.2022
Орг. јед.	
05	11662

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-651/45 од 13.09.2022. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Светлане Коцић, под називом: „Радиолошке карактеристике експанзивних процеса надбубрежних жлезда мултидетекторском компјутеризованом томографијом“

Чланови комисије су:

1. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, **председник**;
2. др Јовица Шапоњски, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Радиологија*, члан;
3. др Мирјана Докнић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
4. др Олгица Михаљевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
5. др Весна Игњатовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Нуклеарна медицина*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

**2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат Светлана Коцић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

## 2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Основни проблем код поремећаја надбубрежних жлезда је што се одликују израженом разноликошћу клиничке слике, која произилази из велике функцијске, структурне, ембриолошке и еволутивне хетерогености нормалних ендокриних ћелија. Док већину морфолошких поремећаја чине бенигни тумори (аденоми) који се локално и полако развијају, неки од њих понашају се као истински малигни тумори са капацитетом метастатског ширења и могућношћу фаталне еволуције.

Клиничке манифестације код функционално активних тумора зависе од тога који је од хормона доминантан, мада се најчешће јавља плурихормонална секреција. Због специфичне локализације и разноликости клиничке слике експанзивни процеси надбубрежних жлезда представљају дијагностички изазов. Да би се избегао висок степен лажно негативних налаза, доступне дијагностичке процедуре требају имати високу специфичност и сензитивност.

Мултидетекторска компјутеризована томографија и магнетна резонанца имају подједнаку специфичност 90% и сензитивност 50-90% у морфолошкој и функцијској евалуацији експанзивних процеса надбубрежних жлезда. Лимитирајући фактор примене магнетне резонанце је дужина прегледа, артефакти проузроковани физиолошким процесима у абдомену, недоступност самог уређаја као и дужина чекања на преглед. Компјутеризована томографија са контрастним средством уз примену високо специфичног динамског алгоритма је брза и доступна дијагностичка процедура, која омогућава прецизну локализацију, морфолошку и функцијску евалуацију патолошких промена надбубрежних жлезда. Сцинтиграфија аналогом соматостатина тирозин<sup>3</sup>-октреотидом обележеним радиоактивним изотопом <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC) има афинитет за туморе који експримирају соматостатинске рецепторе. <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC има високу сензитивност и специфичност и омогућава прецизну локализацију експанзивних промена надбубрежних жлезда.

## 2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Резултати и компаративна анализа морфолошких и функцијских радиолошких и сцинтиграфских параметара у студији допринеће прецизнијој евалуацији и карактеризацији

експанзивних процеса надбубрежних жлезда. Креирање адекватног дијагностичког алгоритма ће помоћи у бржој идентификацији пацијената и редукцији клиничких дилема. Узимајући у обзир озбиљност поменуте проблематике, резултати овог истраживања могу имати знатан потенцијал за објављивање у признатим међународним часописима.

### **2.3. Наслов, циљ и хипотезе докторске дисертације**

**Наслов:** “Радиолошке карактеристике експанзивних процеса надбубрежних жлезда мултидетекторском компјутеризованом томографијом „

**Циљ:** Примарни циљ је испитати карактеристике компјутеризоване томографије уз интравенску примену јодног контрастног средства (сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност, укупна тачност) у детекцији експанзивних процеса надбубрежних жлезда и поређење са другим (стандардним) морфолошким и функцијским дијагностичким параметрима.

**Хипотезе:**

- Мултидетекторска компјутеризована томографија са контрастним средством има високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда и омогућава прецизно одређивање локализације, морфолошких и динамских карактеристика експанзивних промена.
- Сцинтиграфија са  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC има високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда и омогућава прецизно одређивање локализације тумора/експанзивних процеса.
- Постоји корелација између морфолошких и функцијских радиолошких и сцинтиграфских параметара

### **2.4. Методе истраживања**

#### **2.4.1. Врста студије**

Истраживање ће бити реализовано као клиничка, опсервациона, ретроспективно-проспективна студија.

#### **2.4.2. Популација која се истражује**

Истраживање ће бити спроведено код 50 амбулантних и стационарних пацијената оба пола, старијих од 18 година, који су због диференцијалне дијагнозе експанзивних промена надбубрежних жлезда, у периоду од 2017 године до краја 2022 године, лечени у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиничког центра Крагујевац, а који су испуњавали критеријуме за укључење у студију и нису имали ни један критеријум за искључивање. Испитаници ће у студију бити укључени уз њихов добровољни пристанак, као и пристанак њихових родитеља, узетих након упознавања са студијом усменим и писменим путем, као и након потписивања формулара за Информативни пристанак испитаника. За ово истраживање постоји сагласност Етичког одбора УКЦ Крагујевац 17.06.2022. године под деловодним бројем 01/22.199.

#### **2.4.3. Узорковање**

У студију ће бити укључени пацијенати оба пола, старији од 18 година, који су због диференцијалне дијагнозе експанзивних промена надбубрежних жлезда, у периоду од 2017 године до 2022године, лечени у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиничког центра Крагујевац.

Критеријуми за укључење су: старост пацијента изнад 18 година и постављена диференцијална дијагноза експанзивног процеса (тумора) надбубрежне жлезде.

Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања: старост пацијента испод 18 година, труднице, дојиље, жене у фертилном периоду, жене које намеравају да остану трудне, жене које не користе контрацептивна средства, позната преосетљивост на јодно контрастно средство, инфекције и фебрилна стања у претходних 14 дана, нерегулисана артеријска хипертензија (артеријски притисак виши од 150/90 mmHg), васкуларни инцидент у протеклих 6 месеци (исхемијска болест срца, цереброваскуларна болест, периферна васкуларна болест), хиперплазија контралатералне надбубрежне жлезде, нерегулисана бубрежна инсуфицијенција, малигне болести друге локализације, системске болести имунског система, примена терапије која може утицати на испитиване параметре.

#### 2.4.4. Варијабле које се мере у студији

У студији ће бити анализирани независне варијабле: демографски, социо-економски подаци, као и подаци из личне и породичне анамнезе (претходне и друге хроничне болести, тумори/експанзивни процеси ендокриних жлезда, ранија излагања јонизујућем зрачењу) из доступне медицинске документације, клинички биохемијски параметри - комплетна крвна слика, протеини, албумини, С-реактивни протеин, уреа, креатинин, јонограм, мокраћна киселина, ALT, AST, ренин у Централној лабораторији КЦ Крагујевац, параметри функције надбубрежних жлезда - пролактин у дневном профилу у 8, 11, 13 часова, у РИА лабораторији Центра за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац, FSH, LH, естроген, тестостерон, профил кортизолемије, дексаметазонски скрининг, одређивање нивоа инсулину сличног фактора раста 1, алдостерон, однос алдостерон/ренин, метаболити катехоламина у плазми (норметанефрин и метанефрин), у Централној лабораторији КЦ Крагујевац, сцинтиграфске карактеристике сржи надбубрежних жлезда са мета-јод-бензил-гуанидин-ом ( $m^{131}IBG$ ) рађене у Центру за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац

Као зависне варијабле анализираће се морфолошке карактеристике региона надбубрежних жлезда мултидетекторском компјутеризованом томографијом. Динамске карактеристике региона надбубрежне жлезде применом интравенског једног контрастног средства у односу на контралатералну надбубрежну жлезду методом оцртавања идентичних региона од интереса око подручја појачане контрастне опацификације и контралатералне надбубрежне жлезде као и одређивања њиховог квантитативног односа (*target-non target ratio*) и сцинтиграфске карактеристике надбубрежних жлезда са  $^{99m}Tc$ -HYNIC-TOC у односу на околно ткиво методом оцртавања идентичних региона од интереса око подручја појачане акумулације и околног ткива, и одређивања њиховог квантитативног односа (*target-non target ratio*).

#### 2.4.5. Снага студије и величина узорка

За прорачун узорка узети су резултати наших прелиминарних истраживања као и других сличних студија. Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 85% вероватноће грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0,05 и *effect size* од 0,5. Коришћењем одговарајућег рачунарског програма *G\*Power software 3.2.1* и Ни-квадрат теста, израчуната је укупна величина узорка од 50 пацијената. Величина узорка предстаља

око 10% популације са очекиваном преваленцом обољевања од поремећаја ендокриних жлезда која се испитују. Укупна величина узорка утврђена је на 50 испитаника.

#### 2.4.6. Статистичка анализа

Прикупљени подаци ће бити унети у компјутерску базу података. Обрада података (база и статистичка обрада) вршиће се у програму SPSS for Windows 20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS Inc. USA*). Сви подаци биће приказани и анализирани адекватним математичко-статистичким методама примереним типу и врсти података. Користиће се дескриптивне методе: табелирање, графичко приказивање, мере централне тенденције и мере варијабилитета. За анализу података користиће се тестови:

- параметарски: ANOVA, једнофакторска, двофакторска, линеарна корелација и регресија, униваријантна, мултиваријантна и логистичка регресија;
- непараметарски: Хи-квадрат тест, Fisher-ов тест вероватноће, Kruskal-Wallis-ов тест,
- Spearman rank корелација.
- за анализу ретких догађаја : Poasonova расподела.

Сви резултати биће приказани графички и у табелама. Резултати ће се сматрати статистички значајним уколико је  $p \leq 0.05$ .

#### 2.5. Значај истраживања за развој науке

Резултати ове докторске тезе допринеће ефикаснијој и прецизној процени локализације, морфолошких и динамских особина, као и проширености ових експанзивних процеса.

Студија би могла да укаже на велики значај примене мултидетекторске компјутеризоване томографије у циљу дијагностичког разјашњења ових обољења.

Ово би била прва студија код нас која се бави корелацијом између морфо-функционалних радиолошких и сцинтиграфских параметара.

Очекује се да ће резултати студије показати присуство значајне корелације између налаза компјутеризоване томографије у односу на стандардне лабораторијске и морфолошке дијагностичке анализе и сцинтиграфских параметара.

Ако се потврди постављена хипотеза, резултати ове студије ће имати практични значај у креирању дијагностичког алгоритма у циљу брзог и прецизног дијагностиковања

експазивних процеса надбубрежних жлезда, чија је инциденца последњих деценија у порасту.

Правовремена, прецизна и рационална употреба дијагностичких модалитета представља важан предуслов успешне дијагностике патолошких промена, ефикаснијем лечењу али и квалитетнијем планирању ресурса у здравственом систему.

Такође, предложено истраживање може имати значајан потенцијал за развој науке како на пољу публикавања проистеклих резултата у престижним научним часописима из области ендокринологије, нуклеарне медицине, радиологије, онкологије тако и у домену постављања основе за будућа истраживања сличног дизајна и циља.

## **2.6. Образложење теме и оригиналност идеје**

Надбубрежна жлезда представља важну компоненту хипоталамо-хипофизно-адреналног система неопходног у одржавању унутрашње хомеостазе организма у физиолошким и патолошким условима. Због специфичне локализације и разноликости клиничке слике експанзивни процеси надбубрежних жлезда представљају велики дијагностички изазов. Да би се избегао висок степен лажно негативних налаза, доступне дијагностичке процедуре требају имати високу специфичност и сензитивност. Креирање адекватног дијагностичког алгорита у циљу брзог и прецизног дијагностиковања би имао велики значај у ефикаснијој идентификацији ове врсте пацијената и њиховом правовременом лечењу. Будући да у релевантним секундарним базама података има веома мали број студија које се баве корелацијом стандардних дијагностичких модалитета мишљења смо да би спровођење истраживања овакве тематике значајно допринело разјашњењу свих недоумица и било од практичне користи овој групи пацијената.

## **2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата**

Светлана Коцић, рођена је 26.04.1979.године у Београду. Основну школу, као и VI Београдску гимназију завршила је у Београду. Медицински факултет у Београду уписала је школске 1998/1999. године и дипломирала 2005.године. Приправнички стаж од годину дана обавила је у Клиничком центру Србија и положила стручни испит. Запослена је у Клиничком центру Земун као специјалиста радиологије, субспецијалиста ангиологије. Специјалистички испит је положила 2014 године на Медицинском факултету Универзитет у Београду са

завршном оценом 5. Субспецијализацију из ангиологије је завршила 2019године на Медицинском факултету Универзитет у Београду са завршном оценом 5. Докторке студије је уписала 2019године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Члан је СЈД – радиолошка секција, УРС, ESR, ESVM. Аутор је и коаутор већег броја радова објављених у домаћим и страним часописима, презентованих на конгресима у земљи и иностранству. Публиковала је као први аутор један рад у целини у часопису категорије M51 на једном од водећих светских језика, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

- **Kocić S, Vojinović R, Prijic-Plečević L.** A rare case of the malignant phyllodes breast tumor-a case report “. *Ser J Exp Clin Res.* 2022. doi: 10.2478/sjecr-2022-0007. **M51**

### 3. Предлог ментора

За коменторе докторске дисертације предлажу се доц. др Владимир Вукомановић доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина и проф. др Радиша Војиновић ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу Крагујевцу за ужу научну област Радиологија.

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

#### 3.1. Компетентност ментора

Објављени радови доц. др Влаимира Вукомановића у вези са темом докторске дисертације:

1. Vukomanovic V, Matovic M, Djukic A, et al. The role of tumor-seeking radiopharmaceuticals in the diagnosis and management of adrenal tumors. *Acta Endocrinologica (Bucharest).* 2020;16(3):316-323.
2. Vukomanovic VR, Ignjatovic VD, Mihaljevic O, Vuleta K, Matovic MD. Glucose and lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas. *Hell J Nucl Med.* 2019;22 Suppl 2:7-14.
3. Vukomanovic VR, Matovic M, Doknic M, Ignjatovic V, Simic Vukomanovic I, Djukic S, Peulic M, Djukic A. Clinical usefulness of <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC, <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA, and <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT in the evaluation of pituitary adenomas. *Nucl Med Commun* 2019; 40:41–51.
4. Djukic S, Andjelkovic N, Vukomanovic V, Simic Vukomanovic I, Djukic A, Antovic P. Clinical significance of diagnostic algorithm in detection of mild hemostasis disorders in women with menorrhagia. *Vojnosanit Pregl* 2018; doi :10.2298/VSP180330123D



5. Simić Vukomanović I, Mihajlović G, Milovanović D, Kocić S, Radević S, Djukić S, Vukomanović V, Djukić Dejanović S. The impact of somatic symptoms on depressive and anxiety symptoms among University students in central Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2017; DOI: 10.2298/VSP160617368S

Објављени радови проф. др Радише Војиновића у вези са темом докторске дисертације:

1. Arnaut A, Milanovic P, Vasiljevic M, Jovicic N, Vojinovic R, Selakovic D, Rosic G. The Shape of Nasopalatine Canal as a Determining Factor in Therapeutic Approach for Orthodontic Teeth Movement-A CBCT Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12):2345.
2. Vasiljevic M, Milanovic P, Jovicic N, Vasovic M, Milovanovic D, Vojinovic R, Selakovic D, Rosic G. Morphological and Morphometric Characteristics of Anterior Maxilla Accessory Canals and Relationship with Nasopalatine Canal Type-A CBCT Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1510.
3. Dulović D, Rančić N, Božić K, Stamatović R, Mijušković Ž, Pešić J, Krenić Z, Vojinović R, Petronijević M. Assessment of enthesitis in patients with psoriasis: relationships with clinical features, screening questionnaires and quality of life – ultrasound study. *Vojnosanit Pregl* 2020. doi: 10.2298/VSP191014041D.
4. Opancina V, Lukic S, Jankovic S, Vojinovic R, Mijailovic M. Risk factors for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Open Med (Wars)*. 2020;15(1):598-604.
5. Nurković JS, Petković P, Tiosavljević D, Vojinović R. Measurement of Bone Mineral Density in Children with Cerebral Palsy from an Ethical Issue to a Diagnostic Necessity. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7282946.

#### **4. Научна област дисертације:**

Медицина, уже научне области: Нуклеарна медицина и Радиологија. Докторска дисертација је мултидисциплинарна и обухвата наведене две уже научне области.

Предмет истраживања се односи на испитивање карактеристика компјутеризоване томографије уз интравенску примену јодног контрастног средства (сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност, укупна тачност) у детекцији експанзивних процеса надбубрежних жлезда и поређење са другим (стандардним) морфолошким и функцијским дијагностичким параметрима

Предмет истраживања, циљ и постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању су међусобно усклађени, а предложени ментори имају научне компетенције које су подударне са предметом истраживања.

#### **5. Научна област чланова комисије:**

1. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, **председник**;
2. др Јовица Шапоњски, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Радиологија*, члан;
3. др Мирјана Докнић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
4. др Олгица Михаљевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
5. др Весна Игњатовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Нуклеарна медицина*, члан.

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Светлан Коцић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове, комисија закључује да кандидат Светлана Коцић испуњава све услове прописане Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу.

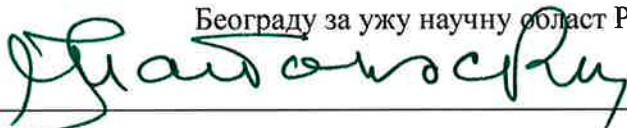
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Светлане Коцић под називом „Радиолошке карактеристике експанзивних процеса надбубрежних жлезда мултидетекторском компјутеризованом томографијом“

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник;



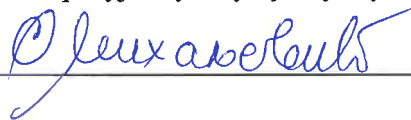
др Јовица Шапоњски, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Радиологија, члан;



др Мирјана Докнић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;



др Олгица Михаљевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;



др Весна Игњатовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина, члан



У Крагујевцу, 19.09.2022.године