

ПРЕДСЕДНИО		27 01 20	
Својом	Курсу	За одбрану дисертације	
05	719/3-3		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**1. ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 12.12.2019. године, одлуком број IV-03-989/27 године, формирана је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Саше Киковића, под називом: „ **Значај ултразвучне еластрографије у постављању дијагнозе диферентованих карцинома штитасте жлезде** “ у следећем саставу:

1. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, председник
2. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка анатомија*, члан
3. **Проф. др Тамара Драговић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Саше Киковића и подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Саше Киковића под насловом „Значај ултразвучне еластрографије у постављању дијагнозе диферентованих карцинома штитасте жлезде“ урађена под коменторством проф. др Зорана Хајдуковића ванредног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина и доц.др Ивана Марковића, доцента Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом представља оригиналну студију која се бави значајем ултразвучне еластрографије за детекцију тироидних карцинома, нарочито у корелацији са другим дијагностичким процедурама.

Основни циљ овог истраживања је испитивање значаја методе ултразвучне еластрографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде.

Ултразвучна еластрографија је неинвазивна метода у којој се мери отпор меких ткива на притисак. Резистенција на притисак нодусне промене и околног ткива приказана је различитим бојама, што означавамо као квалитативно тестирање отпора ткива, али се отпори могу мерити и квантитативно, како унутар саме промене, тако и у околним ткивима, што се изражава еластрографским скором.

Многобројне студије указују да је ова метода еластрографије веома корисна за процену различите еластичности ткива, односно за диференцијацију бенигних од малигних нодуса. Малигни нодуси штитасте жлезде имају мању еластичност (скор 3-4), док бенигни нодуси имају већу еластичност (скор 1-2). Одређивањем индекса отпора, добијена је још већа вредност сензитивности и специфичности што је указивало на још већу поузданост-тачност теста. За разлику од еластрографског скоровања, одређивање индекса отпора (Strain ratio –SR) представља софтверски израчунату, квантитативну меру еластичности, који може да пружи још поузданије информације. Вредности $\geq 2,5$ представљају предиктор малигности нодуса.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе прикупљене претраживањем биомедицинских база података „SCIndex“, „Scopus“, „PubMed“, „Medline“ и „KoBSON“, помоћу следећих кључних речи: „*elastography*“, „*thyroid nodules*“, „*thyroid carcinoma*“, нису пронађене студије аналогног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Саше Киковића под називом: „Значај ултразвучне еластрографије у постављању дијагнозе диферентованих карцинома штитасте жлезде“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Др Саша Киковић је рођен 14.01.1968. године у Котор Вароши, БиХ. Основну школу и Средњу школу, смер лабораторијски техничар за микробиологију, завршио је у Сјеници као носилац дипломе „Вук Караџић“. Медицински факултет Универзитета у Београду уписао је 1987/1988 године, а дипломирао 2014. године, са просечном оценом 7,74. Након дипломирања обавио је лекарски стаж и положио стручни испит. Као лекар опште праксе радио је од 1994-2000.

У Војномедицинској академији 2004. године завршио је специјализацију из Интерне медицине а 2011. субспецијализацију из ендокринологије. Налази се на дужности Начелника одељења Клинике за ендокринологију ВМА. Члан је Српског лекарског друштва-ендокринолошка секција, ЕТА, ЕАСД. Школске 2013/2014. године уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина. Усмени докторски испит је положио 2018. године.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Kiković S**, Marinković MD, Ristić P, Karajović J, Kuzmić-Janković S, Đuran Z, Čizmić M, Kovačević B, Nenezić N, Hajduković Z. Role and importance of elastography in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas regarding the clinical, echosonographic, biochemical and cytological examination and correlation of these results with definitive ph finding. -retrospective study. *Vojnosanit Pregl.* 2019; doi: 10.2298/VSP190704109K. **M23**
2. Dragović T, Djuran Z, Jelić S, Marinković D, **Kiković S**, Hajduković Z. Coexisting diseases modifying each other's presentation - lack of growth failure in Turner syndrome due to the associated pituitary gigantism. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(10):961–966. **M23**
3. **Kiković S**, Tavčar I, Dragović T, Ristić P, Karajović J, Marinković D, Perišić N, Rusović S, Hajduković Z. Insulinoma – how to localize the tumor? *Vojnosanit Pregl.* 2018;75(12):1172–1177. **M23**
4. Tavčar I, **Kiković S**, Bezmarevic M, Rusovic S, Perisic N, Mirkovic D, Kuzmic-Jankovic S, Dragovic T, Karajovic J, Sekulovic L, Hajdukovic Z. A 60-year experience in the treatment of pancreatic insulinoma in the Military Medical Academy, Belgrade, Serbia. **M23**
5. Dragović T, Marinković D, **Kiković S**, Pejović J, Hajduković Z. Some specificities in the management of hyperglycemia in patients with diabetic kidney disease. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(9):857-635. **M23**
6. Marinković D, Dragović T, Kiković S, Kuzmić Janković S, Djuran Z, Hajduković Z. Fahr's syndrome and idiopathic hypoparathyroidism – A case report. *Vojnosanit Pregl* 2017;74(2):184-188. **M23**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Сprovedено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном у пријави тезе.

Докторска дисертација др Саше Киковића написана је на 88 страна, има 12 табела, 7 графикана и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. У поглављу Литература адекватно је цитирано 211 библиографских јединица из домаћих и страних научних публикација.

У уводном делу кандидат је цитирајући релевантну литературу на јасан и прецизан начин, објаснио досадашња сазнања о тироидним туморима који представљају чест медицински проблем. Наведени су подаци о етиолошким факторима за настанак тироидних тумора, епидемиологији тироидних тумора и њиховим патохистолошким катрактеристикама. Посебна пажња је посвећена дијагностички методама за откривање тироидних тумора, пре свега неинвазивним методама као што су ехосонографија и у новије време ултразвучна еластографија.

Циљеви истраживања и хипотеза студије се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је потом детаљно описао методологију извођења истраживања, а материјал и методе рада су јасно и прецизно написани и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Истраживање представља ретроспективну, клиничку, неинтервентну студију пресека у циљу анализе дијагностичког теста – ултразвучне еластографије.

Истраживање је спроведено код пацијената који су на пацијентима који су иницијално упућени у Клинику за ендокринологију Војномедицинске академије у циљу евалуације нодозних струма, а код којих је након дијагностичког поступка спроведено оперативно лечење. На основу патохистолошке анализе, пацијенти су подељени у две групе:

Група ФА. Болесници којима је патохистолошком анализом утврђено постојање бенигних фокалних лезија тј. фоликуларног аденома и

Група ДТЦ. Болесници којима је патохистолошком анализом утврђено постојање малигних лезија порекла тироцита, диферентновни тироидни карцином (папиларни и фоликуларни).

У студију је било укључено 33 пацијената са фоликуларним аденомом (ФА) и 25 пацијената са диферентновним тироидним карциномом (ДТЦ).

У групи са (ФА) било 8 мушкараца и 25 жена просечне старости 47,7 година а у групи (ДТЦ) 9 мушкараца и 16 жена просечне старости 51 годину.

Критеријуми на основу којих су пацијенти укључени у ово истраживање су били следећи: потписан Добровољни пристанак пацијента одобрен од стране Етичког комитета ВМА, старост >18 година и патохистолошком анализом верификован фоликуларни аденом (група ФА) или диферентовани карцином тироидне жлезде (ДТЦ). Искључујући критеријуми за испитивану популацију били су: болесници са туморидма штитасте жлезде који патохистолошки не припадају фоликуларним аденомима или диферентованим карциномима штитасте жлезде, труднице и дојиље, болесници са претходним операцијама штитасте жлезде и другим болестима штитасте жлезде праћеним њеном дисфункцијом (тиреотоксикоза, манифестна хипотиреоза, акутни и субакутни тиреоидитис), болесници са когнитивном дисфункцијом због које није могуће добити релеватне анамнестичке податке, болесници са другим малигним болестима у последњих 5 година (осим базоцелуларног карцинома коже), пацијенти са мултиплом ендокрином неоплазијом, болесници са тешком инсуфицијенцијом јетре и бубрега болесници којима је примењен радиоактивни јод у терапијске сврхе .

У истраживање су укључени пацијенти који су имали све укључујуће и нису имали ни један искључујући критеријум.

Демографски, социо-економски и географски индикатори добијени су из медицинске документације и током интервијуа са пацијентом. У оквиру демографских анализирани су пол (мушки или женски), старост, степен стручне спреме (основна школа, средња стручна спрема и факултетско образовање), место становања (град, село или приград) и географски регион (Војводина, Централна Србија или Косово и Метохија).

Анамнестички подаци су добијени током интервијуа са пацијентом, а односили су се на дужину трајања нодозне промене, ранија зрачења регије главе и врата, навике (конзумација дувана и алкохола), присуство коморбидитета (малигне болести, мултипла ендокрина неоплазија, инсуфицијенција јетре и бубрега, психозе и раније лечење радиоактивним јодом), породична анамнеза (присуство или одсуство бенигну или малигну болести штитасте жлезде), професионална изложеност полутантима (једињења јода, тиоцијанати).

Резултати клиничког прегледа анализирани у смислу налаза инспекцијом, налаза палпацијом и лабораторијских анализа. Анализа инспекцијског налаза обухватила је постојање или непостојање видљиве нодозне промене при нормалном положају главе и при екстензији врата. Палпаторни налаз обухватао је палпабилност нодуса (палпабилан или непалпабилан), конзистенцију нодуса (тврђ или еластичан) и покретљивост нодуса (покретан или непокретан).

Лабораторијске анализе су рађене у Институту за биохемију ВМА и то: слободни тироксин (fT4) из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције, на апарату Unicell DxI 800, произвођача Beckman Coulter, референтне вредности (7.0-19.0 pmol/L); тиреостимулирајући хормон (TSH) из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције , на апарату Unicell DxI 800, произвођача Beckman Coulter референтне вредности (0,340-5,600 mIU/L); Тиреоглобулин из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције, на апарату Elecsys 2010, прозвођача Roche, референтне вредности (3,50-77.0 mg/L); Калцитонин из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције, на апарату Imulyte 2000, прозвођача Siemens, референтне вредности (7.0-18.0 pmol/L); антитероглобулинска антитела (TGAb) из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције на апарату Unicell DxI 800, произвођача Beckman Coulter, референтне вредности (0,00-4,00 IU/ml);антитела на тироидну пероксидазу (TPOAb) из серума узорка крви добијеног пункцијом кубиталне вене, методом хемилуминисценције, на апарату Unicell DxI 800, произвођача Beckman Coulter референтне вредности (< 9,0 IU/ml).

Праћене су следеће Ултразвучне карактеристике нодуса штитасте жлезде: локализација нодуса: централност (централна или периферна) и анатомска припадност (кранијална, медијална и каудална трећина лобуса); правилност ивица (правилна или неравна);присуство хипоехогеног халоа (присутан или одсутан); изглед ткива нодуса;димензије (одређивање запремине и односа висина/ширина); анализа прокрвљености (интранодална или перинодална).

Ултразвучном еластографијом мерен је отпор меких ткива (нодуса) у циљу откривања сумњивих промена и одређивања природе тумора.

На притисак сондом ултразвучног апарата, боје нормалног ткива мењају се од црвене, преко жуте, до зелене, док су у туморски измењеним ткивима плавих или сиво-црних нијанси што означавамо као квалитативно тестирање отпора ткива. Коришћено је у нашој студији скоровање по Фукунари, нодусе који су најеластичнији сврставали смо у скор 1 (и то би били углавном бенигни нодуси), а нодусе који су најмање еластични сврставали смо у скор 4 (малигни нодуси).

Отпори су мерени и квантитативно, како унутар саме сумњиве промене, тако и у околним ткивима, што се изражава индексом отпора (SR-strain ratio) који представља софтверски израчунату, квантитативну меру еластичности. У нашој студији све вредности $SR \geq 2,5$ сматрали смо предиктором малигности нодуса. За примену еластографије потребан је ултразвучни апарат посебних карактеристика, који има ултразвучне сонде за регистровање отпора али и одговарајући софтвер ултразвучног апарата.

Налаз цитолошке анализе материјала добијеног током FNAB стартификован је као суспектно малигна лезија, вероватно бенигна лезија и неконклузиван налаз.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 12) и графиконима (укупно 7).

У нашој студији старост и пол болесника са малигним (ДТЦ) и бенигним (ФА) лезијама се нису статистички значајно разликовале између група.

Степен стручне спреме у обе групе болесника се није статистички значајно разликовао. Највећи број пацијената има средњу или вишу стручну спрему, у групи са (ФА) 25 а у групи са (ДТЦ) 17 пацијената. Дистрибуција болесника према месту становања као и према географском региону је била слична, није било статистички значајне разлике. Већина пацијената живи у градској средини и у централној Србији.

Дистрибуција болесника према навици пушења се није статистички значајно разликовала између група. У нашој студији само један пацијент из ФА групе је имао претходно зрачење врата у личној анамнези, није било професионалне изложености у обе групе.

Дистрибуција болести према породичној анамнези се није разликовала између група.

Од коморбидитета је малигна болест у личној анамнези била присутна код једног пацијента, није било статистички значајне разлике између група.

Код наших испитаника инспекцијски налаз се није статистички значајно разликовао између група. Сви нодуси су били палпабилни у обе групе пацијената. Нодуси тврђе конзистенције су били статистички значајно чешће присутни у групи пацијената са малигним лезијама (ДТЦ). Непокретан нодус је био статистички значајно чешћи у групи са ДТЦ.

Вредности хормона штитасте жлезде, fT4 и TSH се нису разликовале између група. Тиреоглобулин је био статистички значајно виши у групи пацијената са ДТЦ. Вредности антитела на ткиво штитасте жлезде, anti TPO и anti TG се нису статистички значајно разликовале између група. Вредности калцитонина >2 су биле присутне код по једног пацијента из обе групе, није било статистички значајне разлике.

Дистрибуција пацијената према локализацији и анатомској локализацији се није статистички значајно разликовала између група. Најчешће су нодуси били локализовани у централном делу режњева штитасте жлезде и медијално и то 25 нодуса у групи са ФА и 20 у групи са ДТЦ.

Неправилне ивице су чешће биле присутне код пацијената са ДТЦ, разлика је била статистички близу конвенционалног нивоа статистичке значајности. Присуство хипоехогеног халоа је било чешће у групи ДТЦ, ова разлика није била статистички значајна. Солидан нодус је био статистички значајно чешћи код пацијената са ДТЦ лезијама. Хомогеност и ехогеност нодуса се нису статистички значајно разликовале између група. Калцификати, микро и макро калцификати су статистички значајно били чешћи у групи пацијената са малигним лезијама. Прокрвљеност је била чешћа у групи пацијената са ДТЦ, разлика је била близу конвенционалног нивоа статистичке значајности.

Еластографски скор 2 и 3 су били статистички значајно чешћи у групи пацијената са ФА док је скор 4 био заступљен само у групи пацијената са малигним лезијама. Сензитивност Фукунара скор 4 је била 68%, а специфичност 100% за постављање дијагнозе диферентованог тироидног карцинома.

Скор еластицитета, (strain ratio) >2.5 је био присутан код готово свих болесника у обе групе, није било статистички значајне разлике. У нашој групи пацијената се скор еластицитета >2.5 није показао довољно сензитивним ни специфичним за дијагнозу диферентованог тироидног карцинома па су зато анализирани нумеричке вредности.

Вредност скорa еластицитета ≥ 4.35 је била 92% сензитивна и 70% специфична за постављање дијагнозе диферентованог тироидног карцинома у нашој групи пацијената.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Присуство бар једне од следећих ултразвучних и еластографских карактеристика: солидан изглед ткива, присуство калцификата, Фукунара скор ≥ 4 , скор еластицитета ≥ 4.35 има сензитивност од 100% а специфичност 43.8% за дијагнозу ДТК.
2. Присуство бар две од набројаних карактеристика има 96.% сензитивност и 87.9% специфичност.
3. Присуство бар 3 од набројаних карактеристика има 100.% сензитивност и 89.2% специфичност.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати приказани у овом раду указују да Ултразвучна еластографија представља нову неинвазивну методу која има високу предиктивну вредност за детекцију тироидних карцинома, нарочито у корелацији са другим дијагностичким процедурама

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису категорије M23 .

Kiković S, Marinković MD, Ristić P, Karajović J, Kuzmić-Janković S, Đuran Z, Čizmić M, Kovačević B, Nenezić N, Hajduković Z. Role and importance of elastography in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas regarding the clinical, echosonographic, biochemical and cytological examination and correlation of these results with definitive ph finding. -retrospective study. *Vojnosanit Pregl.* 2019; doi: 10.2298/VSP190704109K. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Саше Киковића под насловом: „ Значај ултразвучне еластрографије у постављању дијагнозе диферентованих карцинома штитасте жлезде “, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање адекватно и прецизно спроведено, као и да је засновано на савременим сазнањима и адекватно осмишљеној методологији.

Добијени резултати су прегледни, валидни и јасно и адекватно продискутовани. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Саше Киковића, урађена под коменторством проф. др Зорана Хајдуковића и доц.др Ивана Марковића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја. Они значајно доприносе сазнању да ултразвучна еластографија представља нову неинвазивну методу која има високу предиктивну вредност за детекцију тироидних карцинома, нарочито у корелацији са другим дијагностичким процедурама.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом: „ Значај ултразвучне еластрографије у постављању дијагнозе диферентованих карцинома штитасте жлезде “ кандидата Саше Киковића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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



Проф. др Слободанка Митровић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан



Проф. др Тамара Драговић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина,

члан


