

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 13. 04. 2017.			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
01	4973/1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању  
комисије за оцену завршене докторске дисертације

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-260/27 од 08.03.2017. године донета је одлука о формирању Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај терапије диуретицима на излучивање радиоактивног јода  $^{131}\text{I}$  код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде“ 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 Дејан Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. доц. др Олгица Михаљевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Весне Игњатовић и подноси Наставно-научном већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Весне Игњатовић под називом „Утицај терапије диуретицима на излучивање радиоактивног јода  $^{131}\text{I}$  код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде“, урађена под менторством проф. др. Милована Матовића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем утицаја додатне диуретске терапије на излучивање радиојода код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде.

Радиојодна терапија у лечењу диферентованих карцинома штитасте жлезде има повољан утицај на преживљавање оболелих и смањење броја рецидива. Међутим, током радиојодне терапије, осим остатка ткива штитасте жлезде и/или туморског ткива, зрачењу се излажу и друга ткива која садрже натријум-јодидни симпортер, то је пре свега хематопоезни систем, као и уринарни систем (и околна ткива), преко кога се излучује највећи део радиојода. Ранији резултати других аутора који су испитивали утицај диуретика на елиминацију радиојода су контрадикторни и тешко је извести конзистентан закључак о утицају диуретика на елиминацију радиојода код људи. Услови под којим су спроведена поменута истраживања били су различити од услова који постоје у свакодневnoj клиничкој пракси, а коришћене активности  $^{131}\text{I}$  значајно су ниже у односу на активности  $^{131}\text{I}$  које се рутински користе у лечењу пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде. Такође, неке студије на људима, извођене су на еутиреоидним особама и код пацијената са иноперабилним карциномом.

Студија кандидата се бавила испитивањем ефекта примене диуретика различитих фармаколошких карактеристика (фуросемид, хидрохлортиазид и спиронолактон) на уринарно излучивање  $^{131}\text{I}$ , који је примењен у процедури лечења пацијената оболелих од диферентованих карцинома штитасте жлезде. Поређен је утицај сваког диуретика понаособ на елиминацију радиојода у односу на пацијенте без додатне диуретске терапије и упоређени су ефекти диуретика међусобно да би се утврдило који од њих има највећи, а који најмањи ефекат на промену брзине

елиминације радиојода из организма. Кандидат је покушао да овим истраживањем одговори на питање да ли додатна диуретска терапија може да убрза елиминацију невезаног  $^{131}\text{I}$  и тако постане саставни део процедуре лечења оболелих од диферентованих карцинома штитасте жлезде. Повећањем брзине елиминације невезаног радиојода смањила би се апсорбована доза коју прими пацијент, такође би се скратио боравак пацијента у изолацији и убрзао његов повратак свакодневним обавезама. Узимајући у обзир да наша земља располаже ограниченим бројем тзв. контролисаних зона у којима се хоспитализују пацијенти који добијају радионуклидну терапију, када би се применом додатне диуретске терапије убрзала елиминација радиојода и скратила хоспитализација, била би могућа боља искоришћеност ограничених капацитета за спровођење радионуклидне терапије диферентованих карцинома штитасте жлезде. Ово је од великог значаја с обзиром на пораст броја оболелих од добро диферентованог карцинома штитасте жлезде.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed”, „Medline”, „KOBSON”, „SCIndeks”, помоћу следећих кључних речи: „radioiodine”, „urinary excretion”, „hydrochlorothiazide”, „furosemide“, „spironolactone”, „differentiated thyroid cancer ” пронађена су четири истраживања које се баве испитивањем утицаја диуретика на излучивање радиојода код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде након тиреоидектомије. Међутим, није пронађена студија о утицају спиронолактона на излучивање радиојода и ниједна од ових студија није сличног дизајна нити методолошког приступа као студија коју је спровео кандидат.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Весне Игњатовић под називом „Утицај терапије диуретицима на излучивање радиоактивног јода  $^{131}\text{I}$  код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде ” представља резултат оригиналног научног рада.

## 2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

### А. Лични подаци

Весна Игњатовић (Чокановић) рођена је 05.08.1982. године у Шапцу. Средњу медицинску школу је завршила у Шапцу. Медицински факултет у Крагујевцу је уписала 2001. године, а завршила 2007. године, са просечном оценом 9,69. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, уписала је 2007. године, смер Клиничка и експериментална фармакологија. Од 2008. године ради у КЦ Крагујевац, најпре у Центру за ургентну медицину, потом у Центру за нуклеарну медицину, где од јуна 2015. године ради као лекар специјалиста нуклеарне медицине. На Факултету медицинских наука је запослена од 2011. године, најпре као сарадник у настави, а потом од 2013. године као истраживач сарадник на предмету Нуклеарна медицина.

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

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова у часописима индексираним на SCI листи. Резултати рада наведени испод, под редним бројем 1, у коме је кандидат први аутор, саставни су део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **Ignjatovic VD**, Vukomanovic V, Jeremic M, Ignjatovic VS, Matovic M. Influence of hydrochlorothiazide on urinary excretion of radioiodine in patients with differentiated thyroid cancer. *Acta Endocrinologica (Buc)* 2015; 11(3):396-400. M23
2. Ignjatović V, Pavlović S, Miloradović V, Anđelković N, Davidović G, Đurđević P, Irić Ćupić V, Simić I, **Ignjatović VD**, Petrović N, Smiljanić Z, Zdravković V, Simović S, Jovanović D, Nešić J. Influence of Different b-Blockers on Platelet aggregation in Patients with Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016; 21(1):44-52. M22
3. Vukomanovic VR, Matovic MD, Doknic M, **Ignjatovic VD**, Simic-Vukomanovic I, Djukic S, Djukic A. Adrenocorticotropin-Producing Pituitary Adenoma Detected with Tc-99m-Hexakis-2-Methoxy-Isobutyl-Isonitrile Single Photon Emission

Computed Tomography. a Case Report (Article). Acta Endocrinologica (Buc) 2015; 11(2): 253-256. M23

4. **Ignjatovic VD**, Matovic MD, Vukomanovic VR, Jankovic SM, Dzodic RR. Is there a link between Hashimoto's thyroiditis and primary hyperparathyroidism? A study of serum parathormone and anti-TPO antibodies in 2267 patients. Hell J Nucl Med 2013;16(2): 86-90. M23
5. Ignjatovic VS, Petrovic Nj, Miloradovic V, Ignjatovic S, **Cokanovic V**, Grdinic A, Simic I, Petrovic I, Nikolic S, Andjelkovic A, Paramentic D, Ignjatovic S. The influence of bisoprolol dose on ADP induced platelet aggregability in patients on dual antiplatelet therapy. Coron Artery Dis 2010; 21(8):472-6. M22

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

Назив докторске дисертације и приложеног истраживања се поклапају, као и одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду. Примењена методологија истраживања одговара одобреној. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Пацијенти и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература и Прилози. Написана је на укупно 104 стране (без сажетка и других прилога), а резултати су, између осталог, приказани у виду 9 табела и 5 графикона. Литература садржи 166 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин изложио актуелна сазнања о карактеристикама тумора штитасте жлезде. Описује пораст броја оболелих од карцинома штитасте жлезде и потенцијалне узроке повећаног оболевања. Кандидат је такође детаљно описао процедуру лечења радиојодном терапијом, припрему за радиојодну терапију, нежељена дејства, методе за смањење нежељених дејстава и побољшање терапијског учинка радиојодне терапије. Наводи досадашња сазнања о утицају диуретика на излучивање радиојода и основне фармаколошке карактеристике диуретика и указује на оправданост испитивања утицаја диуретика на излучивање радиојода код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Основни циљ је испитивање ефекта примене диуретика, тј. утицаја: фуросемида, хидрохлоротиозида и спиронолактона на уринарно

излучивање  $^{131}\text{I}$ , који је примењен у процедури лечења пацијената оболелих од диферентованих карцинома штитасте жлезде. Поред поређења утицаја сваког диуретика понаособ на елиминацију радиојода у односу на пацијенте без додатне диуретске терапије, секундарни циљеви су се односили на међусобно поређење ефекта диуретика да би се утврдило који од њих има највећи, а који најмањи ефекат на процес елиминације невезаног радиојода из организма. Потом су представљене хипотезе о утицају диуретика на излучивање радиојода и додатно је указано је на значај овог истраживања, да би постизање повећања брзине елиминације радиојода имало позитивне ефекте на пацијента у виду смањења апсорбоване дозе, као и позитивне економске ефекте како за здравствени систем, тако и за пацијента.

Пацијенти и методологија рада прецизно су формулисани и презентовани на одговарајући начин у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка студија типа „случај-контрола”, у којој су проспективним приступом идентификовани пацијенти који испуњавају услове да буду укључени. Спроведено је у Центру за нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац и обухватило је 112 пацијената којима је дијагностикован добро диферентован карцином штитасте и због чега је индикована примена радиојодне терапије, а који испуњавају све укључујуће и ниједан искључујући критеријум за учешће у студији. Пацијенти су подељени је у четири групе, и то: прву групу чине пацијенти који у саставу редовне терапије имају диуретик спиронолактон у уобичајеној дневној дози од 100 mg дневно, минимално седам дана пре апликације  $^{131}\text{I}$ ; другу групу чине пацијенти на терапији хидрохлоротиазидом на 12 сати по 25 mg током тродневне хоспитализације; трећу групу сачињавају пацијенти који користе фуросемид 20 mg на осам сати свакодневно током тродневне хоспитализације. Контролни пацијенти су добијали радиојодну терапију по истом режиму, али нису у терапији имали диуретик.

Сходно постављеним циљевима студије, а како би се добио увид у брзину елиминације радиојода пацијенти су по датом упутству током хоспитализације сакупљали узорке урина приликом сваког мокрења. Радиоактивност урина је мерена у калибратору доза и извршена корекција за радиоактивни распад  $^{131}\text{I}$ , измерене радиоактивности мокраће су изражене као проценат примењене дозе  $^{131}\text{I}$ . Такође су вршена спољашња мерења радиоактивности: непосредно након примене терапијске активности  $^{131}\text{I}$  мерена је експозициона доза *pancake* сондом *survey* метра, а мерење је под истим условима поновљено и након 72 сата. Након 72 сата хоспитализације од свих испитаника је узет узорак венске крви, издвојен је серум, коме је мерена

радиоактивност у гама бројачу на фотопику  $^{131}\text{I}$  од 364 keV, у трајању од једног минута, под истим условима за све узорке, а измерена вредност изражавана у  $\text{сrm/ml}$ . Све измерене вредности су кориговане на распад  $^{131}\text{I}$ . Сви релевантни подаци, што укључује социо-демографске, клиничке, лабораторијске и друге параметре, као и податке о лечењу прикупљени су детаљним прегледом и анализом историја болести и друге доступне медицинске документације студијских пацијената.

Прорачун величине узорка, као и методе дескриптивне и аналитичке статистике коришћене у обради података наведени су јасно, концизно и прецизно. У зависности од врсте, тј. карактеристика варијабли, као и начина расподеле континуалних обележја, за приказивање резултата коришћене су средње вредности и стандардне девијације или медијане. У зависности од добијене расподеле, коришћен је Kruskal-Wallis тест за параметре који немају нормалну расподелу или анализа варијансе (ANOVA) за параметре који имају нормалну расподелу. Категоријске варијабле су бити тестиране Хи-квадрат тестом. Ниво статистичке значајности у свим тестовима износио је 0,05.

Резултати истраживања су систематично, детаљно и јасно приказани и добро документовани кроз табеле и графиконе. Анализиране су клиничке и демографске карактеристике пацијената, као и концентрација лабораторијских анализа. Показано је да је преостала радиокативност у телу пацијената виша код пацијената који су добијали диуретике у односу на контролну групу. Путем урина током 72 сата највише радиојода су излучили пацијенти из контролне групе. Што се тиче пацијената који су добијали диуретике највише радиојода уринарним путем су излучили пацијенти који су добијали хидрохлоротиазид, потом пацијенти који су користили спиронолактон, а најмање они који су узимали фуросемид.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области, уз критички осврт према сопственим или туђим резултатима. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних и различитих података о утицају диуретика на излучивање радиојода, као и фактора који утичу на елиминацију радиојода. Такође су анализирани актуелни ставови и сазнања из оригиналних научних радова из поменуте области.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Утицај терапије диуретицима на излучивање радиоактивног јода  $^{131}\text{I}$  код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

У складу са задатим циљевима, а на основу постигнутих резултата изведени су следећи закључци:

1. Примена диуретске терапије (фуросемид, хидрохлоротиазид, спиронолактон), код пацијената оболелих од диферентованих карцинома штитасте жлезде лечених радиојодном терапијом који су претходно били на дијети сиромашној јодом не доводи до повећања брзине уринарне елиминације радиојода.
2. Процент урином излучене дозе радиојода је значајно нижи у фуросемид у односу на пацијенте у контролној групи, што указује да фуросемид значајно смањује уринарну елиминацију радиојода.
3. Хидрохлоротиазид доводи до иницијалног повећања брзине елиминације радиојода, али се укупна количина излученог радиојода на крају хоспитализације код пацијената у хидрохлоротиазид групи није разликовала у поређењу са контролном групом.
4. Спиринолактон, коме до сада није испитиван утицај на елиминацију радиојода из организма пацијената, такође није довео до повећања брзине излучивања  $^{131}\text{I}$ . Његов ефекат на излучивање радиојода је већи у односу на фуросемид, а мањи од хидрохлоротиазида.
5. Највероватнији узрок успоравања уринарног излучивања невезаног  $^{131}\text{I}$  приликом примене додатне диуретске терапије је стање деплеције натријума и хлорида, узроковано претходном дијетом сиромашном јодом. Из неког разлога, ово стање се карактерише одсуством блокаде реапсорпције радиојода у тубулима, што резултује смањеним излучивањем  $^{131}\text{I}$ .



## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос планирању радиојодне терапије диферентованих карцинома штитасте жлезде. Резултати овог истраживања указују на продужено задржавање радиојода у телу пацијената када се примењује диуретска терапија. Већа ретенција радиојода у телу пацијената би могла да резултује бољим терапијским ефектом, а то би омогућило примену мањих активности радиојода.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати овог истраживања су објављени у часопису индексираном на SCI листи (M23): Ignjatovic VD, Vukomanovic V, JeremicM, IgnjatovicVS, Matovic M. Influence of hydrochlorothiazide on urinary excretion of radioiodine in patients with differentiated thyroid cancer. Acta Endocrinologica ( Buc) 2015; 11(3):396-400.

Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од истакнутих часописа од међународног значаја и буду приказани на научним и стручним скуповима у виду усмене презентације.

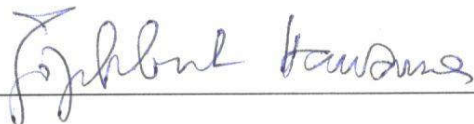
## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Весне Игњатовић под називом „Утицај терапије диуретицима на излучивање радиоактивног јода  $^{131}\text{I}$  код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде“, на основу свега наведеног оцењује да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Весне Игњатовић, урађена под менторством проф. др. Милована Матовића, има оригинални научни и практични допринос о месту диуретика у протоколима за лечење пацијената који добијају радиојодну терапију.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Утицај терапије диуретицима на излучивање радиоактивног јода  $^{131}\text{I}$  код пацијената са диферентованим карциномима штитасте жлезде“, кандидата Весне Игњатовић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

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



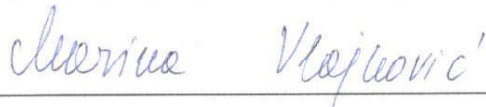
---

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



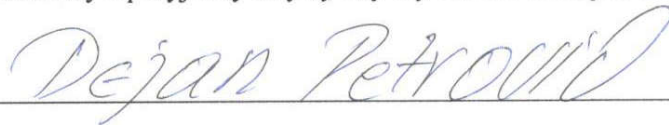
---

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



---

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



---

**Доц. др Олгица Михаљевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан



---

У Крагујевцу,  
21.03.2017. године