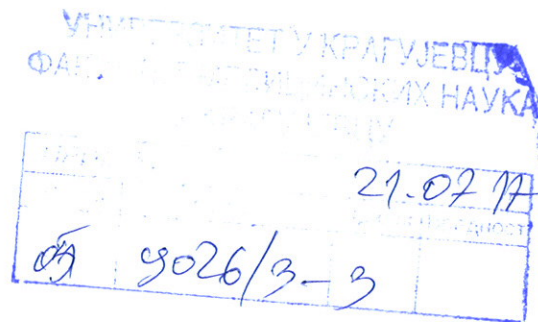


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



**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-03-584/34 од 07.06.2017. године донета је одлука о формирању Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Сцинтиграфске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда применом туморотропних радиофармацеутика**” кандидата др Владимира Вукомановића, у следећем саставу:

1. доц. др Мирјана Докнић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. проф. др Снежана Живанчевић Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
3. проф. др Љиљана Мијатовић Теодоровић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина, члан;
4. проф. др Марина Влајковић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Нуклеарна медицина, члан;
5. доц. др Тамара Даговић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Владимира Вукомановића 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 Владимира Вукомановића под називом „Сцинтиграфске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда применом туморотропних радиофармацеутика“, 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 сцинтиграфских карактеристика различитих туморотропних радиофармацеутика у детекцији експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда.

Поремећаји ендокриних жлезда, нарочито дуж хипоталамо-хипофизно-адrenalне осовине, манифестују се као поремећаји функције и морфологије, а одликују се израженом разноликошћу клиничке слике која произилази из структурне, ембриолошке и еволутивне хетерогености ендокриних ћелија. Дијагностичка процедура наведених поремећаја обухвата процену морфо-функционалних параметара ендокриних жлезда, и различити туморотропни радиофармацеутици су развијени у циљу визуализације ових процеса.

Потенцијал нуклеарно-медицинских модалитета у евалуацији експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда постаје актуелан последњих година, са циљем да се потврди постојање и одреди функцијски статус тумора, и да се процени евентуални успех циљане радионуклидне терапије.

Студија кандидата се бавила испитивањем параметара дијагностичке поузданости сцинтиграфије туморотропним радиофармацеутицима који према литературним подацима имају способност акумулације, специфичним или неспецифичним механизмом, у експанзивним процесима ендокриних жлезда: ^{99m}Tc -MIBI (од енгл. *^{99m}Tc -methoxy²-isobutyl-isonitrile-copper(I)-tetrafluoroborate*), ^{99m}Tc (V)-DMSA (од енгл. *^{99m}Tc (V)-dimercaptosuccinic acid*) и ^{99m}Tc -HYNIC-TOC (од енгл. *^{99m}Tc -hydrazinonicotinyl acid-d-phenylalanyl¹-tyrosine³-octreotide*). Испитиване су сцинтиграфске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда сваког радиофармацеутика појасно у односу на постојање тумора и њихову секреторну активност, као и утврђивање комбиноване предиктивне вредности.

Кандидат је покушао да овим истраживањем одговори на питање да ли параметри дијагностичке поузданости, добијени квалитативном и секиквантитативном анализом сцинтиграма, показују значајну разлику између групе испитаника са дијагностикованим тумором хипофизе и/или надбубрежних жлезда у односу на испитанике без постављене дијагнозе ових експанзивних процеса, и омогућавају прецизно одређивање локализације наведених промена, као и у зависности од њихове секреторне активности.

Узимајући у обзир да тумори и други експанзивни процеси хипофизе и надбубрежних жлезда представљају велики дијагностички проблем због својих морфо-функционалних карактеристика, а самим тим и комплексности клиничке слике, резултати овог истраживања могу имати практични значај у креирању дијагностичког алгоритма ових обољења, чија је инциденца последњих деценија у порасту. Са клиничког аспекта, прецизна процена локализације и проширености ових експанзивних процеса има велики значај у одабиру адекватне терапијске опције. То чини један од предуслова успешног лечења, поштујући захтеве модерне медицине за очувањем квалитета живота и утиче на смањење ризика од развоја релапса и захватања и компресије околних структура.

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: „pituitary tumor“, „adrenal tumor“, „scintigraphy“, „^{99m}Tc-MIBI“, „^{99m}Tc(V)-DMSA“, „^{99m}Tc-HYNIC-TOC“ пронађено је неколико истраживања која се баве сцинтиграфском евалуацијом експанзивних процеса хипофизе или надбубрежних жлезда.

Међутим, није пронађена ниједна студија која је истовремено испитивала дијагностички потенцијал сва три радиофармацеутика, као ни истовремену евалуацију експанзивних процеса и хипофизе и надбубрежних жлезда. Самим тим студија коју је спровео кандидат је јединственог дизајна и методолошког приступа.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Владимира Вукомановића под називом „Сцинтиграфске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда

применом туморотропних радиофармацеутика”, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Владимир Вукомановић, рођен је 17.05.1978. године у Крагујевцу. Основну и средњу школу - II крагујевачку Гимназију завршио је у Крагујевцу. Медицински факултет, Универзитета у Крагујевцу уписао школске 1997/98. године и дипломирао 2005. године.

Докторске академске студије, на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, уписао школске 2010/11. године, изборно подручје експериментална и клиничка интерна медицина, подподручје експериментална и клиничка истраживања у ендокринологији.

Запослен на неодређено време у Центру за нуклеарну медицину, Клиничког центра Крагујевац, у својству лекара специјалисте нуклеарне медицине.

На Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, запослен је од 2012. године, у својству сарадника у настави и истраживача сарадника.

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 испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **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

2. Simić-Vukomanović I, Mihajlović G, Kocić S, Donović N, Banković D, **Vukomanović V** et al. The prevalence and socioeconomic correlates of depressive and anxiety symptoms in a group of 1,940 Serbian university students. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(2): 169–177. M23
3. Ignjatovic VD, **Vukomanovic V**, JeremicM, Ignjatovic V.S, 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
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 IF: 0.936

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. Примењена методологија истраживања одговара одобреној. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на укупно 146 страна (без сажетка и других прилога), а резултати су, између осталог, приказани у виду 19 табела и 34 графикона. Литература садржи 302 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У УВОДНОМ ДЕЛУ и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин изложио актуелна сазнања о етиопатогенези тумора хипофизе и надбубрежних жлезда. Кандидат је, такође, детаљно описао дијагностичке алгоритме у складу са званичним водичима и смерницама. Наводи досадашња сазнања и указује на оправданост употребе нуклеарно-медицинских визуализационих модалитета.

У другом поглављу дисертације јасно су изложени ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ студије и дефинисани у складу са одобреним у пријави докторске дисертације. Основни циљ истраживања је да се испитају параметри дијагностичке поузданости (предиктивне вредности, односи веродостојности и укупна тачност) сцинтиграфије туморотропним радиофармацеутицима у морфо-функционалној евалуацији експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда. У складу са основним циљем, дефинисани су и конкретни задаци који подразумевају утврђивање сцинтиграфских карактеристика експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда

сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc (V)-DMSA и ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у односу на постојање тумора и њихову секреторну активност. Потом су представљене хипотезе о параметрима дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика и њихове корелације са стандардним дијагностичким параметрима.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ истраживања подударни су са наведеним у пријави докторске дисертације и презентовани су на одговарајући начин. Истраживање је дизајнирано као клиничка, опсервациона, неинтервентна студија пресека, којом је обухваћено је 46 испитаника оба пола (23 са експанзивним процесом хипофизе и 23 са експанзивним процесом надбубрежних жлезда) који су у току 2015/16. године били лечени у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиничког центра (КЦ) Крагујевац. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета КЦ Крагујевац. Сви испитаници су испуњавали критеријуме за укључење у студију и нису имали ни један критеријум за искључивање. Протокол истраживања је подразумевао да комплетно истраживање буде обављено током 7 посета болесника. Клиничка евалуација хипофизе и надбубрежних жлезда испитаника спроведена је током прве четири посете, а у следећим посетама извршена је сцинтиграфска евалуација експанзивних процеса испитаницима са јасним морфолошким супстратом и прецизно дефинисаним функцијским статусом. Испитаници су подељени у две групе, и то: испитаници којима је стандардним дијагностичким параметрима постављена дијагноза и они код којих није верификовано постојање експанзивног процеса хипофизе и/или надбубрежних жлезда. Свака од наведених група испитаника представљала је контролну групу у односу на испитивану у даљој статистичкој анализи. Сцинтиграфска евалуација наведених експанзивних процеса спроведена је коришћењем квалитативне и семиквантитативне анализе добијених сцинтиграма.

Прорачун величине узорка, као и методе дескриптивне и аналитичке статистике коришћене у обради података наведени су јасно, концизно и прецизно. За дескрипцију нумеричких обележја коришћене су мере централне тенденције односно методе класичне описне статистике. Дистрибуција нумеричких варијабли у зависности од постојања експанзивног процеса, проверена је Kolmogorov-Smirnov тестом, а у зависности од нормалности расподеле, вредности су упоређиване Т-тестом независних узорака или Mann-Whitney-евим U-тестом. У зависности од секреторне активности експанзивних процеса, веза између променљивих испитана је једнофакторском анализом варијансе (ANOVA) или Kruskal-Wallis-овим тестом. На крају је уз помоћ директне логистичке регресије, у испитиваним групама, испитана предиктивна

вредност модела у који су укључени испитивани параметри. У свим примењеним аналитичким методама статистички значајном се сматрала вероватноћа $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА су приказани табеларно и графички уз пропратну дискусију истих, а у зависности од природе посматраних варијабли. Анализиране су клиничке и демографске карактеристике испитаника, као и вредности лабораторијских анализа. Показано је да се квалитативном и семиквантитативном анализом сцинтиграма могу успешно препознати болесници са и без присуства тумора хипофизе, а најсензитивнији радиофармацеутик је ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, умерено сензитиван са ^{99m}Tc (V)-DMSA, а најмање сензитиван са ^{99m}Tc -MIBI. Међутим, за процену секреторне способности ових неоплазми, само сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI има дијагностичку корист. Насупрот експанзивним процесима хипофизе, ова три радиофармацеутика имају знатно мању дијагностичку моћ за откривање тумора надбубрежних жлезда, при чему клиничку успешност показује једино семиквантитативна анализа сцинтиграфије са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC. Интересантан је податак, да ниједан од три радиофармацеутика не показује клиничку корист у смислу детекције секреторне способности експанзивних процеса надбубрежних жлезда.

У поглављу ДИСКУСИЈА анализирани су добијени резултати и поређени са актуелним ставовима и сазнањима из оригиналних научних радова из поменуте области, уз критички осврт према сопственим или туђим резултатима. Коментари добијених резултата су јасни, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

Литература је адекватна по обиму и садржини. Наведени су ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Сцинтиграфске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда применом туморотропних радиофармацеутика”, 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:

2.5.1. Квалитативном и семиквантитативном анализом сцинтиграма селарне регије, добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, могу се успешно разликовати пацијенти са и без присуства тумора хипофизе, а најсензитивнији параметар је сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, умерено сензитиван са ^{99m}Tc (V)-DMSA, а најмање сензитиван са ^{99m}Tc -MIBI.

2.5.2. У зависности од функцијске активности тумора хипофизе, семиквантитативном анализом сцинтиграма, могу се успешно издиференцирати испитаници са секреторним у односу на несекреторне туморе хипофизе, а најсензитивнији параметар је сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI.

2.5.3. Између групе испитаника са дијагностикованим тумором надбубрежних жлезда у односу на испитанике без постављене дијагнозе ових тумора, квалитативном и семиквантитативна анализом сцинтиграма, дијагностичку моћ за откривање ових тумора показује једино сцинтиграфска ^{99m}Tc -HYNIC-TOC.

2.5.4. Између групе испитаника са дијагностикованим секреторним у односу на испитанике са несекреторним тумором надбубрежних жлезда, квалитативна и семиквантитативна анализа сцинтиграма показују да ниједан од три радиофармацеутика не показује клиничку корист у смислу детекције функционалне способности експанзивних процеса надбубрежних жлезда.

2.5.5. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика

Предиктивни математички модел, у који су укључене вредности добијене семиквантитативном анализом сцинтиграма са сва три радиофармацеутика, има статистички значајну моћ предикције како за откривање пацијената са тумором хипофизе, тако и за дистинкцију болесника са секреторно активном формом ових тумора.

Идентични модел има статистички значајну моћ предикције за откривање пацијената са тумором надбубрежних жлезда, док нема статистички значајну моћ предикције за дистинкцију пацијената са секреторно активном формом ових тумора.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос у креирању дијагностичког протокола за евалуацију експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда.

Резултати овог истраживања указују да сцинтиграфија са туморотропним радиофармацеутицима показује високу поузданост у процени туморске инфилтрације наведених ендокриних структура, као и клиничку корист у смислу дистинкције секреторно активних форми ових тумора.

Резултати студије показују присуство значајне корелације између сцинтиграфског налаза као веома сензитивног дијагностичког параметра у односу на стандардне лабораторијске и морфолошке дијагностичке модалитете.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су објављени у часопису индексираном на SCI листи (M23): 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): 253-25.

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.

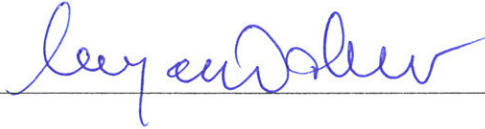
ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Владимира Вукомановића под називом **„Сцинтиграфске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда применом туморотропних радиофармацеутика“**, на основу свега наведеног оцењује да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Владимира Вукомановића, урађена под менторством проф. др. Милована Матовића, има оригинални научни и практични допринос у дијагностичким протоколима експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда.

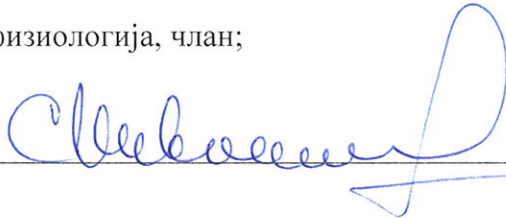
На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом **„Сцинтиграфске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда применом туморотропних радиофармацеутика“**, кандидата др Владимира Вукомановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

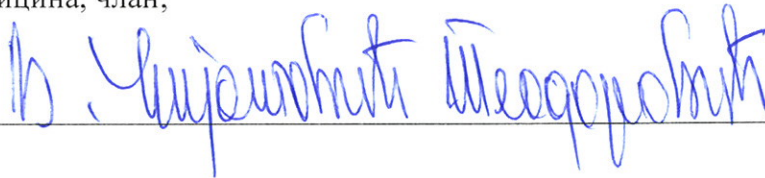
доц. др Мирјана Докњић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду,
за ужу научну област Интерна медицина, председник;



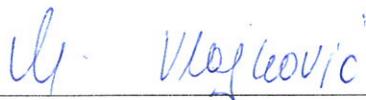
проф. др Снежана Живанчевић Симоновић, редовни професор Факултета
медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка
физиологија, члан;



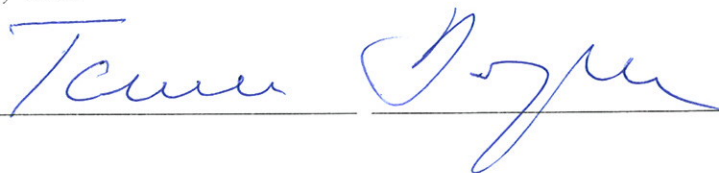
проф. др Љиљана Мијатовић Теодоровић, редовни професор Факултета
медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна
медицина, члан;



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



доц. др Тамара Даговић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна
медицина, члан



У Крагујевцу,
23.06.2017. године