

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО	30. 08. 2018		
Опш. јед.			
05	9224/2-1		

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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 06.06.2018. године, одлуком IV-03-449/34 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Утицај терапије радиоактивним јодом ^{131}I на хематолошке параметре и антиоксидативни статус пацијената са диферентованим карциномом штитасте жлезде" кандидата др мед. Вере Спасојевић-Тишме, у следећем саставу:

1. **Доц. др Олгица Михаљевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. **ВНС Снежана Пејић**, виши научни сарадник Лабораторије за молекуларну биологију и ендокринологију, Института за нуклеране науке Винча за ужу научну област Биомедицина, члан
3. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Вере Спасојевић-Тишме, 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 Вере Спасојевић-Тишме под називом "Утицај терапије радиоактивним јодом ^{131}I на хематолошке параметре и антиоксидативни

статус пацијената са диферентованим карциномом штитасте жлезде" представља оригиналну студију која се бавила испитивањем целуларних и биохемијских промена у периферној крви пацијената са диферентованим карциномом штитасте жлезде пре и након апликације радиоактивног јода ^{131}I (3, 7 и 30 дана након терапије).

Карциноми штитасте жлезде представљају најчесталије малигне туморе ендокриног система, од којих 90% чине диферентовани тиреоидни карциноми (ДТЦ) (папиларни и фоликуларни). Према подацима Института за заштиту здравља „Др Милан Јовановић Батут“ у Београду из 2009. године процењена стопа оболевања од ДТЦ на територији Републике Србије износи 1,6 мушкараца и 5,8 жена на 100 000 становника годишње.

Терапијска примена радиоактивног јода ^{131}I ради аблације постоперативно преосталог ткива штитасте жлезде је део стандардне процедуре лечења оболелих од диферентованих тиреоидних карцинома. 90% терапијског ефекта ^{131}I базира се на емисији β зрачења, а преосталих 10% на емисији γ зрачења. У циљу аблације резидуалног тиреоидног ткива користе се дозе у распону од 1,11 GBq – 3,7 GBq ^{131}I док лечење метастаза или агресивнијих форми болести захтева дозе од 3,7 GBq – 11,1 GBq ^{131}I . Циљ терапије је потпуна елиминација тиреоидног ткива применом најмање могуће дозе радиоактивног јода.

Терапија ^{131}I , иако релативно безбедна, носи изванредан ризик од појаве нежељених ефеката који су последица радијационог оштећења здравих ткива и органа, међу којима су костна срж и периферна крв. Јонизујуће зрачење може деловати на ткива директно (нарушавањем интегритета биомолекула услед јонизације и ексцитације) или индиректно (формирањем слободних радикала). Неравнотежа између стварања и уклањања слободних радикала резултује настанком оксидативног стреса. Коначни ефекти деловања слободних радикала зависе од одбрамбених способности организма и дејства антиоксидативних ензима и неензимских антиоксиданаса.

Упркос великом броју података тачан механизам деловања зрачења код пацијената са ДТЦ још увек је недовољно познат, а добијени резултати о ефектима радиотерапије на оксидативни стрес прилично контрадикторни.

Имајући у виду да зрачење може водити исцрпљењу ендогених резерви антиоксиданаса, циљ предложене студије је да укаже на значај активности антиоксидативних ензима на успех примењене терапије, са аспекта утицаја измењеног редокс баланса на касније ефекте третмана ^{131}I .

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података "Medline" и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: "differentiated thyroid carcinoma", "radioiodine therapy", "oxidative stress", "hematological parameters", "antioxidant enzymes" утврђено је да до сада није спроведена студија, у којој је процењиван

ефекат терапије радиоактивним јодом на костну срж и ћелије периферне крви, као и параметре оксидативног стреса и антиоксидативне заштите која је по форми и садржини идентична овој студији. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др мед. Vere Спасојевић-Тишме под називом "Утицај терапије радиоактивним јодом-131 на хематолошке параметре и антиоксидативни статус пацијената са диферентованим карциномом штитасте жлезде" представља резултат оригиналног научног рада који доприноси разумевању промена у периферној крви насталих после примене великих доза радиоактивног ^{131}I у лечењу диферентованог карцинома штитасте жлезде.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Вера Спасојевић-Тишма рођена је 15.01.1960. године у Земуну. Основну школу и гимназију завршила је у Земуну. На Медицинском факултету Универзитета у Београду је дипломирала 1986. године. Последипломске студије је наставила на истом факултету, где је одбранила магистарски рад под називом: „Улога слезине у гранулоцитопоези пацова у условима стерилне инфламације“ 1995. године. 1998. године положила је специјалистички испит и стекла стручно звање специјалиста Медицине рада. 2007. године успешно је завршила субспецијализацију из Радиолошке заштите.

У периоду од 1987-1988. године била је запослена у средњој медицинској школи "Вељко Дугошевић" у Београду. Од 1988-2009. године радила је у Институту за нуклеарне науке Винча у Заводу за радиолошку здравствену заштиту. Од 2009. године запослена је у Јавном предузећу Нуклеарни објекти Србије у Поликлиничкој служби.

Континуирани научно истраживачки рад кандидата се огледа у учешћу на пројекту Министарства науке Републике Србије „Програм нуклеарне декомисије реактора у Институту Винча (ВИНД Пограм)“ и „Пројекат одлагања радиоактивног отпада“. Од 2008. до 2011. године учествовала је у међународној клиничкој студији одвикавања од пушења "2RST" где је координатор студије био Swedish Match-Шведска. Члан је организационог одбора Друштва за заштиту од зрачења Србије и Удружења здравствених радника Србије.

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

Вера Спасојевић-Тишма је аутор или коаутор више научних радова индексираним на SCI листи. Резултати рада наведеног под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану исте.

1. **Spasojević-Tišma V**, Matović M, Mihaljević O, Živančević-Simonović S, Jeremić M, Jakovljević V, Todorović V, Pavlović I, Pejić S, Todorović A. Redox parameters in blood of thyroid cancer patients after radioiodine ablation. Nuclear Technology Radiation Protection 2017;32(4):358-365. **M23**
2. Jeremic M, Matovic M, Jankovic S, Milosev M, Novakovic M, **Spasojevic-Tisma V**, Urosevic V. Comparasion of three methods used for measurement of radioiodine fixation in thyroid gland of mice. Nuclear Technology Radiation Protection 2013; 28(2):225-231. **M22**
3. **Spasojevic-Tisma V**, Celeketic D, Tisma J, Milacic S, Papovic-Djukic G. Health risk assessment of jobs involving ionizing radiation sources. Nuclear Technology Radiation Protection 2011;26(3):233-236. **M22**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Циљеви истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација др Вере Спасојевић-Тишме написана је на 129 страница и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Рад садржи 84 табеле, илустрован је са 36 слика, док су у поглављу "Литература" цитиране 252 библиографске јединице из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је веома прецизно, користећи најсавременије литературне податке, изложио досадашња сазнања о ефектима јонизујућег зрачења на људски организам и антиоксидативном регулационом систему, са посебним освртом на улогу антиоксидативних ензима (супероксид дисмутазе, каталазе и глутатион пероксидазе/редуктазе) у неутрализацији реактивних кисеоничних врста. У даљем теоретском разматрању акценат је стављен на актуелна сазнања о могућим последицама деловања терапије радиоактивним јодом у постоперативном третману диферентованих карцинома штитасте жлезде, укључујући и супресивно дејство на костну срж и настанак хематолошких промена.

У другом поглављу јасно су изложени циљеви истраживања као и конкретни задаци који су у складу са постављеним циљевима: испитати хематолошке параметре (број леукоцита, еритроцита и тромбоцита, вредности хемоглобина и хематокрита), параметре оксидативног стреса (концентрацију супероксид анјон радикала, водоник пероксида и азот оксида), и антиоксидативне заштите (активност супероксид дисмутазе, каталазе и концентрације редукованог глутатиона), као и интензитет липидне пероксидације (представљеног индексом липидне пероксидације, TBARS) пре и након апликације великих доза радиоактивног јода (^{131}I), те добијене вредности анализирати у односу на дозу апликованог ^{131}I (3,70 и 5,55 GBq), и време протекло од његове примене (3, 7 и 30 дана након терапије).

Материјал и методологија рада подударни са наведеним у пријави дисертације и презентовани на одговарајући начин. Истраживање је дизајнирано као клиничка, опсервациона проспективна студија – серија случајева. У клиничком испитивању укупно је учествовало 68 пацијената оба пола (50 жена и 18 мушкараца), просечне старости $54,4 \pm 14,3$ година који су оперисани због тумора штитасте жлезде и код којих је патохистолошки потврђена дијагноза добродиферентованог тиреоидног карцинома (папиларни или фоликуларни карцином), а упућени су у Центар за нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац ради апликације радиоактивног ^{131}I након конзилијарно донете одлуке. Испитаници који су учествовали у овој студији испуњавали су све укључујуће критеријуме и нису имале ниједан искључујући критеријум. Критеријуми за укључивање у студију били су: постављена дијагноза папиларног или фоликуларног карцинома штитасте жлезде, да је пацијент оперисан и да је конзилијарно донета одлука о апликацији радиоактивног ^{131}I , хипотиреоидно стање пацијента, односно концентрација TSH већа од 30 mIU/L и потписан формулар информисаног пристанка после детаљног информисања пацијента о студији. Клиничким испитивањем нису обухваћени пацијенти млађи од 18 година, пацијенти преосетљиви на препарате јода, пацијенти са депресијом костне сржи, пацијенти са смањеном функцијом плућа, пацијенти са поремећајима функције пљувачних жлезда, присутним неуролошким оштећењима и пацијенткиње које су трудне или доје децу.

У одељку Методе детаљно су описане све технике коришћене за анализу у студији: припрема лизата крвних ћелија и екстракција хемоглобина из крвних ћелија, одређивање хематолошких параметара (броја еритроцита, леукоцита и тромбоцита, вредности хемоглобина и хематокрита) на аутоматском аналајзеру, одређивање антиоксидативних параметара (активности супероксид дисмутазе адреналинском методом, спектрофотометријско одређивање активности каталазе и концентрације редукованог глутатиона), мерење интензитета оксидативног стреса одређивањем индекса липидне пероксидације (TBARS), одређивање концентрације супероксид анјон радикала ($\text{O}_2^{\bullet-}$) у реакцији са нитро тетразолијум плавим, концентрације водоник пероксида (H_2O_2) по методи оксидације фенол црвеног, и концентрације азотног оксида ($\bullet\text{NO}$) Griss-овом реакцијом. На крају одељка наведене су и све статистичке методе коришћене за анализу резултата.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани са 84 табела и 29 слика. Генерално, показано је да код пацијената са диферентованим карциномом штитасте жлезде терапија радиоактивним јодом доводи до смањења свих хематолошких параметара, као и до промене антиоксидативног статуса у односу на одговарајуће вредности пре примене терапије. ^{131}I индукује повећање оксидативног стреса, које се огледа у повећању нивоа TBARS-а, али и у нарушеном балансу ензимских и неензимских компоненти антиоксидативне заштите и продукције слободних радикала.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

Резултати су дискутовани у светлу различитих па и конфликтних података о утицају терапије радиоактивним ^{131}I на хематолошке параметре и антиоксидативни статус односно интензитет оксидативног стреса код пацијената са диферентованим карциномом штитасте жлезде.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација у наслову "Утицај терапије радиоактивним јодом-131 на хематолошке параметре и антиоксидативни статус пацијената са диферентованим карциномом штитасте жлезде", по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Код пацијената са ДТЦ терапија радиоактивним јодом доводи до снижења броја свих испитиваних ћелија периферне крви (еритроцита, леукоцита, тромбоцита) као и вредности хемоглобина и хематокрита у посматраним временским тачкама у односу на вредност пре примене терапије.
 - Снижене вредности ћелија периферне крви код пацијената који су примили ^{131}I у дози од 3,70 GBq и 5,55 GBq уочене су у прва три дана и у интервалу између 7. и 30. дана након примене терапије.
 - Значајано снижене вредности хемоглобина јављају се код пацијената са ДТЦ у сва три посматрана временска интервала након примене ^{131}I у дози од 3,70 GBq и 5,55 GBq.
 - Снижене вредности тромбоцита јављају се у сва три посматрана временска интервала код пацијената са ДТЦ након примене ^{131}I у дози од 3,70 GBq, док након примене дозе од 5,55 GBq ^{131}I статистички значајано снижене вредности тромбоцита јављају се у прва три дана као и у интервалу између 7. и 30. дана.
 - Испитивање разлика у дозном ефекту ^{131}I на број ћелија периферне крви 3, 7 и 30 дана након терапије показало је да нема статистички значајне разлике у ефектима доза од 3,70 и 5,55 GBq ^{131}I .
 - Анализа корелисаности хематолошких параметара са нивоом TBARS-а је показала постојање негативне корелације TBARS/хематокрит и TBARS/хемоглобин, док остали параметри нису значајно корелисали са нивоом липидне пероксидације.
2. Пацијенти са ДТЦ су под сталним оксидативним стресом који се додатно интензивира након примене терапије ^{131}I .
 - Већ 3. дана након терапије уочено је да обе аблационе дозе ^{131}I индукују статистички значајно повећање вредности TBARS-а, у односу на вредност пре терапије. Ниво TBARS-а је након примене дозе од 3.70 GBq статистички

значајно повећан 3. и 7. дана, а након дозе од 5,55 GBq повећање је уочено у 3. и 30. дану у односу на вредност пре терапије.

3. Терапија ^{131}I код пацијената са ДТЦ индукује промене вредности антиоксидативних параметара у односу на вредности пре примене терапије.
 - Обе дозе ^{131}I код пацијената са ДТЦ индукују статистички значајно повећање активности супероксид дисмутазе у односу на вредности пре примене терапије. Активност супероксид дисмутазе након примене ^{131}I у дози од 3,70 GBq значајно је повећана 3. и 30. дана, а након примене ^{131}I у дози од 5,55 GBq активност супероксид дисмутазе је повећана 3. и 7. дана у односу на вредност пре терапије.
 - Код пацијената са ДТЦ обе аблационе дозе ^{131}I индукују статистички значајне промене активности каталазе. Након дозе од 3,70 GBq активност каталазе показује снижење у 30. дану у односу на 0. дан, док доза ^{131}I од 5,55 GBq индукује повећање активности каталазе у 7. дану у односу на вредност пре примене терапије.
 - Обе аблационе дозе ^{131}I индукују статистички значајне промене вредности редукованог глутатиона. Доза од 3,70 GBq ^{131}I доводи до значајног пораста вредности редукованог глутатиона 7. дана у односу на вредност пре терапије. Након терапије ^{131}I у дози од 5,55 GBq ниво редукованог глутатиона је значајно повећан 7. дана и значајно снижен 30. дана у односу на 0. дан.
 - Тестирање разлика у ефектима доза ^{131}I на активност антиоксидативних ензима код пацијената са ДТЦ је показало да се дозни ефекат не јавља ни у једној од испитиваних временских тачака.
4. У односу на вредности пре терапије дозе радиоактивног јода индукују значајне промене нивоа слободних радикала у крви ДТЦ пацијената.
 - Вредности $\text{O}_2^{\cdot-}$ након примене ^{131}I у дози од 3,70 GBq нису статистички значајно промењене 3., 7. и 30 дана у односу на вредност 0. дана. Након примене терапије ^{131}I у дози од 5,55 GBq ниво $\text{O}_2^{\cdot-}$ показује статистички значајно повећање само у 30. дану у односу на вредност пре примене терапије.
 - Након терапије ^{131}I дозом од 3,70 GBq ниво H_2O_2 у крви ДТЦ пацијената показује статистички значајно снижење 7. и 30. дана у односу на вредност пре терапије. Након терапије дозом ^{131}I од 5,55 GBq вредности H_2O_2 3., 7. и 30. дана нису статистички значајно промењене у односу на вредност пре терапије.
 - Ниједна од примењених доза ^{131}I не индукује статистички значајне промене вредности $\cdot\text{NO}$ у односу на вредност пре терапије.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригинални и веома важан допринос бољем познавању промена које се дешавају код особа изложених познатим и великим дозама радиоактивног ^{131}I . Са аспекта практичне примене ова студија омогућава разумевање нежељених ефеката јонизујућег зрачења *in vivo*, али и сагледавање значаја одговарајућих компоненти антиоксидативне заштите у смислу утицаја на осетљивост туморских ћелија на радиотерапију, и редукцију споредних ефекте зрачења на здраве ћелије.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати истраживања су објављени у часопису индексираном на SCI листи:

1. **Spasojević-Tišma V**, Matović M, Mihaljević O, Živančević-Simonović S, Jeremić M, Jakovljević V, Todorović V, Pavlović I, Pejić S, Todorović A. Redox parameters in blood of thyroid cancer patients after radioiodine ablation. Nuclear Technology Radiation Protection 2017;32(4):358-365. **M23**

ЗАКЉУЧАК

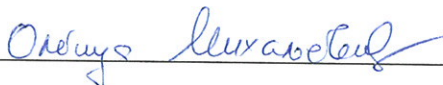
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Вере Спасојевић-Тишме под називом "Утицај терапије радиоактивним јодом ^{131}I на хематолошке параметре и антиоксидативни статус пацијената са диферентованим карциномом штитасте жлезде" на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Вере Спасојевић-Тишме урађена под менторством научног сарадника Ане Тодоровић, представља оригинални научни и практични значај у испитивању *in vivo* ефеката јонизујућег зрачења насталих након примене системске радионуклидне терапије.

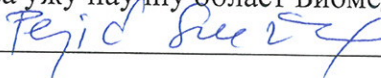
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом "Утицај терапије радиоактивним јодом ^{131}I на хематолошке параметре и антиоксидативни статус пацијената са диферентованим карциномом штитасте жлезде" кандидата др Вере Спасојевић-Тишме буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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



ВНС Снежана Пејић, члан
виши научни сарадник Лабораторије за молекуларну биологију члан и ендокринологију, Института за нуклеране науке Винча за ужу научну област Биомедицина



Доц. др Иван Срејовић, члан
доцент за ужу научну област Физиологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу



Крагујевац, 18.06.2018.

