

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
MEDICINSKOG FAKULTETA U NIŠU
Odboru za doktorate**

Predmat: Stručna ocena i mišljenje o izrađenoj doktorskoj disertaciji dr Vladana Sekulića

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, prihvaćen je izveštaj mentora prof. dr Milene Rajić o izrađenoj doktorskoj disertaciji dr Vladana Sekulića iz Niša, pod odobrenim naslovom “**Uticaj tretmana Litijum karbonatom na ishod terapije radioaktivnim jodom kod Grejvsovog hipertiroidizma**“ i imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

- Prof. dr Slobodan Ilić, predsednik, Medicinski fakultet Niš
- Prof. dr Milena Rajić, mentor i član, Medicinski fakultet Niš
- Prof. dr Marina Vlajković, član, Medicinski fakultet Niš
- Prof. dr Slododan Antić, član, Medicinski fakultet Niš
- Prof. dr Milovan Matović, član, Medicinski fakultet, Kragujevac

U skladu sa ovom odlukom, komisija donosi sledeći

REFERAT

Opšti podaci

Kandidat dr Vladan Sekulić, lekar specijalista nuklearne medicine, zaposlen u Domu zdravlja Prokuplje, obavio je istraživanje u Centru za nuklearnu medicinu KC u Nišu.

Odnos urađene disertacije prema prijavi i odobrenju teme

Naslov i sadržaj urađene doktorske disertacije se u potpunosti podudaraju sa odobrenom temom. Odobreni cijevi i metodologija rada ostali su nepromenjeni.

Tehnički opis disertacije

Disertacija je napisana na 134 strana i sastoji se od: Naslovne strane, Sažetka, Sadržaja, Uvoda, Ciljeva istraživanja, Radnih hipoteza, Metodologije istraživanja, Rezultata istraživanja, Diskusije, Zaključka i Literature. Teza sadrži 16 slika, 22 tabele, 4 dijagrama i 182 citata, uglavnom iz najnovije literature. Tekst je pisan u Microsoft Word 2007, font Times New Roman veličine 12 pt.

Karakteristike doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Vladana Sekulića pod naslovom “**Uticaj tretmana Litijum karbonatom na ishod terapije radioaktivnim jodom kod Grejvsovog hipertiroidizma**“ je originalan i samostalan naučni rad iz oblasti nuklearne medicine sa dobro postavljenim ciljevima koji su u skladu sa zadatom temom. Disertacija obuhvata prikaz novih saznanja o Grejvsovoj bolesti i lečenja Grejvsovog hipertiroidizma (GH) radioaktivnim jodom ($^{131}\text{I-NaI}$). U realizaciji istraživanja primenjena je savremena i adekvatna metodologija. Rezultati su temeljno statistički obrađeni, dobro dokumentovani slikama (scintigramima), tabelama i dijagramima i diskutovani, a zaključci do kojih se došlo će doprineti postizanju bolje efikasnosti radiojodne terapije (RIT) u lečenju hipertiroidizma. Metodologija je adekvatna i detaljno objašnjena tako da omogućava laku proverljivost i reproducibilnost istraživanja. U studiju je uključeno ukupno 60 pacijenata sa GH kod kojih je bila indikovano lečenje $^{131}\text{I-NaI}$. Svi pacijenti su bili podvrgnuti istim uslovima pripreme, aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$ i praćenja ishoda terapije u periodu od 12 meseci. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: 30 pacijenata (RI-Li grupa) je lečeno $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa Litijum karbonatom (LiCO_3), a 30 (RI grupa) je bilo lečeno samo $^{131}\text{I-NaI}$ -om (aktivna uporedna grupa). Metodologija istraživanja je detaljno opisana i zasnovana na savremenim naučnim principima i dosledno je sprovedena. Svi dobijeni podaci su sređeni i prikazani prema deskriptivnoj statističkoj metodologiji.

U **uvodnom delu** disertacije se iznose najnoviji podaci o patofiziološkim mehanizmima i uticaju faktora rizika u nastanku Grejvsove bolesti, kliničkim manifestacijama sa posebnim naglaskom na Grejsov hipertiroidizam, dijagnostičkim procedurama koje su neophodne da bi se postavila dijagnoza, kao i o načinu lečenja hipertiroidizma. Posebno se ističe značaj terapije GH sa radioaktivnim jodom sa osvrtom na efekte koje LiCO_3 ostvaruje na različite aspekte tiroidne funkcije.

Ciljevi istraživanja su jasno definisani:

Primarni cilj ovog istraživanja je bio da se kod obolelih od Grejvsovog hipertiroidizma kod kojih je indikovano lečenje radioaktivnim jodom primeni tretman Litijum karbonatom u dnevnoj dozi od 900 mg i trajanju od 7 dana (jedan dan pre, na dan aplikacije i 5 dana nakon aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$) i komparira efekat ovog terapijskog modela sa efektom koji se postiže $^{131}\text{I-NaI}$ kao monoterapijom.

Specifični ciljevi istraživanja:

- Utvrditi da li kratkotrajni tretman LiCO_3 u toku aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ dovodi do izlečenja bolesti kod većeg procenta pacijenata u periodu od 12 meseci praćenja ishoda terapije u poređenju sa pacijentima koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$;
- Ispita da li tretman LiCO_3 u toku aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$ dovodi do bržeg izlečenja hipertiroidizma u periodu od 12 meseci praćenja ishoda terapije u poređenju sa lečenjem samo $^{131}\text{I-NaI}$;
- Ispita neposredni uticaj LiCO_3 na promenu serumskog nivoa tiroidnih hormona i tireostimulišućeg hormona (TSH) sedam dana nakon primene ovog terapijskog modela u odnosu na njihove vrednosti na dan aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$;
- Ispita bezbednost sedmodnevne upotrebe LiCO_3 u toku terapije $^{131}\text{I-NaI}$ na osnovu serumskih koncentracija elektrolita, ureje i kreatinina izmerenih jedan dan pre započinjanja tretmana kao i poslednjeg dana tretmana LiCO_3 ;
- Proceni uticaj dužine trajanja Grejvsove bolesti i kontinuirane terapije sa antitiroidnim

lekovima (ATL) na ishod radiojodne terapije GH kod pacijenata lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 i onih koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$;

- Proceni uticaj i komparira radioprotektivni efekat prekida terapije ATL (Propiltiouracil i Metimazol) 7 dana pre RIT, kao i da li Propiltiouracil u odnosu na Metimazol ima izraženiji radioprotektivni efekat na ishod lečenja bolesti kod pacijenata lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 i onih koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$;
- Utvrdi da li su stepen fiksacije $^{99\text{m}}\text{Tc-pertehnetata}$ u tiroideji i vredosti TRAt, TPOAt i TgAt prediktivni faktori rizika za ispoljavanje nepovoljnog ishoda RIT kod pacijenata sa GH lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 i onih koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$;
- Utvrdi da li prisustvo druge autoimune bolesti i autoimuna bolest srodnika prvog reda imaju prediktivni uticaj na ishod RIT kod pacijenata sa GH lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 i onih koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$;
- Utvrdi da li intenzivni stresni događaji pre nastanka GH i pušenje cigareta imaju prediktivni uticaj na ishod RIT kod pacijenata lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 i onih koji su lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$; i
- Odredi na osnovu rezultata istraživanja optimalan terapijski postupak lečenja Grejvsovog hipertiroidizma radioaktivnim jodom ($^{131}\text{I} + \text{LiCO}_3$ ili monoterapija $^{131}\text{I-om}$) koji dovodi do uspostavljanja permanentnog eutiroidizma/hipotiroidizma u vremenskom periodu od 6 do 12 meseci.

U poglavlju **metodologija istraživanja** opisana je institucija u kojoj je vršeno istraživanje, broj uključenih pacijenata, podela i karakteristike grupa. Jasno su definisani kriterijumi za uključnje i isključenje iz studije. Pacijenti sa GH su bili podvrgnuti istim uslovima pripreme i sukcesivno lečeni jednim od dva terapijska modela: $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 ili monoterapija $^{131}\text{I-NaI}$. Dat je detaljan opis dijagnostičkih procedura koje odgovaraju u potpunosti najsavremenijim standardima za postavljanje dijagnoze i praćenje ishoda RIT kod pacijenata sa GH, kao i pregled statističkih metoda i principa koji su korišćeni u analizi podataka.

Rezultati su prikazani tabelama i dijagramima. Pacijenti lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$ i oni koji su lečeni $^{131}\text{I-NaI}$ i LiCO_3 bili su približno iste starosne dobi i imali su približno isti serumski nivo tiroidnih hormona, TSH i TRAt, kao i vrednosti TcTU u vreme RIT. Takođe, imali su sličnu dužinu trajanja GH i trajanja kontinuirane terapije sa ATL, kao i podjednaku aplikovanu terapijsku dozu $^{131}\text{I-NaI}$. Nakon sedam dana od lečenja samo $^{131}\text{I-NaI}$ uočen je signifikantno veći porast nivoa FT_4 u RI grupi u odnosu na RI-Li grupu ispitanika, dok je razlika između vrednosti ostalih hormona bila nesignifikantna. Komparacijom vrednosti nivoa tiroidnih hormona i tirotropina pokazano je da u grupi ispitanika lečenih samo $^{131}\text{I-NaI}$ dolazi do značajnog porasta vrednosti serumskog nivoa TT_4 i FT_4 i značajnog pada nivoa TSH nakon sedam dana od aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$. Suprotno od ovog nalaza, nisu postojale značajne promene nivoa TT_4 , FT_4 i TSH u grupi ispitanika lečenih $^{131}\text{I-NaI}$ i LiCO_3 nakon sedam dana od aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$. Za razliku od RI grupe, u ovoj grupi ispitanika postoji značajan pad nivoa TT_3 u posmatranom period. Tokom sedam dana tretmana LiCO_3 nisu registrovani toksični efekti ovog medikamenta. U poređivanje serumskog nivoa elektrolita, kao i ureje i kreatinina jedan dan pre (svi u granicama normalnih vrednosti) i nakon sedmodnevne terapije LiCO_3 nisu pokazane značajne promene.

Ishod lečenja GH nakon mesec dana, odnosno 3, 6, 9 i 12 meseci, procenjen je kao: uspešan (eutiroidizam/permanentni hipotiroidizam) ili neuspešan (permanentni hipertiroidizam).

Lečenje Grejvsovog hipertiroidizma $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa LiCO_3 dovelo je do izlečenja većeg procenta pacijenata u periodu od 12 meseci u odnosu na uobičajeni vid terapije radioaktivnim jodom. Na kraju studije, 22 od 30 obolelih sa GH u RI grupi i 27 od 30 obolelih u RI-Li grupi je bilo izlečeno ($p < 0,01$). Svih 27 ispitanika koji su 7 dana tretirani LiCO_3 bilo je izlečeno nakon meseca dana od aplikacije terapijske doze $^{131}\text{I-NaI}$. U RI-Li grupi pacijenata zastupljenost eutiroidizma se postepeno smanjivala dok je permanentnog hipotiroidizma postepeno rasla (73,3% vs. 16,7 % nakon mesec dana, 23,3% vs. 66,7% nakon 3 meseca, 16,7 % vs. 73,3% nakon 6 i 9 meseci i 6,7 % vs. 83,3% nakon 12 meseci od aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$. Kod pacijenata u RI-Li grupi permanentni hipotiroidizam se razvio ranije (nakon mesec dana) u odnosu na pacijente u RI grupi (u trećem mesecu), pri čemu nisu svi izlečeni pacijenti u RI-Li grupi bili hipotiroidni nakon 12 meseci od aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$. Suprotno od ovog nalaza, svi izlečeni pacijenti u RI grupi su bili u stanju permanentnog hipotiroidizma nakon 6 meseci.

Komparacija zastupljenosti prisustva faktora rizika za GH u RI i RI-Li grupi, pokazala je da u RI grupi postoji značajno veće prisustvo druge autoimune bolesti (zastupljen diabetes mellitus tip 1) kao i značajno veća zastupljenost ispitanika sa pozitivnim TPOAt, dok je u RI-Li grupi veće prisustvo ispitanika sa pozitivnim TRAt na dan aplikacije $^{131}\text{I-NaI}$. Prisustvo GH kod srodnika prvog reda, oftalmopatije, pozitivne vrednosti tiroglobulina i TgAt se nije značajno razlikovalo između ove dve grupe ispitanika. Takođe, veći procenat pacijenata sa intenzivnim stresnim događajem pre ispoljavanja GH je bio prisutan u RI-Li grupi u odnosu na RI grupu, dok u odnosu lečenja sa protitioracilom, prema polu i pušenju cigareta nije postojala značajna razlika između RI i RI-Li grupe. U obe grupe ispitanika nije postojala značajna korelacija između vrednosti TcTU i godina starosti, trajanja GH i kontinuirane terapije ATL, veličine aplikovane doze $^{131}\text{I-NaI}$ i vrednosti TSH i TRAt. Međutim, serumski nivo TRAt je na dan RIT korelirao sa dužinom trajanja GH u RI-Li grupi.

Multivarijantna logistička regresiona analiza procene uticaja faktora rizika za GH na ishod RIT je pokazala da pacijenti lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$ sa dozom od 12 mCi imaju 3,17 puta veću verovatnoću za perzistentan hipertireoidizam 6 meseci nakon lečenja od onih kod kojih je data doza radiojoda od 8 i 10 mCi (OR 3,17; 95%CI: 1,17-8,59; $p=0,023$). Takođe, pacijenti lečeni samo $^{131}\text{I-NaI}$ koji puše cigarete imaju 1,12 puta veću verovatnoću za perzistentan hipertiroidizam u 1 mesecu nakon RIT u odnosu na nepušače (OR 1,12; 95%CI: 1,015-1,919; $p=0,041$). Ostali faktori rizika za GH u RI i RI-Li grupi nisu imali prediktivnu vrednost u ispoljavanju nepovoljnog ishoda RIT.

Diskusija rezultata je u skladu sa metodologijom i rezultatima drugih studija koje su pratile uticaj LiCO_3 na različite aspekte tiroidne funkcije, uticaj kratkotrajne primene ovog medikamenta na ishod lečenja GH radioaktivnim jodom i efekat koji ostvaruje na promenu serumskog nivoa tiroidnih hormona i tirotropina nekoliko dana nakon aplikacije doze $^{131}\text{I-NaI}$, procenu bezbednosti kratkotrajnog tretmana pacijenata sa LiCO_3 , kao i uticaj faktora rizika na ishod RIT kod pacijenata sa lečenih sa $^{131}\text{I-NaI}$ u kombinaciji sa Litijum karbonatom ili samo sa $^{131}\text{I-NaI}$. Doktorant je diskutovao rezultate svog istraživanja poredeći ih sa rezultatima do sada objavljenih studija.

Navedeni **zaključci** proističu iz rezultata istraživanja i otvaraju nove perspektive za poboljšanje efikasnosti radiojodne terapije GH koje se postiže primenom $^{131}\text{I-NaI}$ i LiCO_3 .

Poslednje poglavje **literatura** sadrži 182 reference, uglavnom novijeg datuma objavljenih na engleskom jeziku.

Ocena naučnog doprinosa disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom **“Uticaj tretmana Litijum karbonatom na ishod terapije radioaktivnim jodom kod Grejvsovog hipertiroidizma”** predstavlja originalan i samostalni naučni rad iz oblasti nuklearne medicine sa aktuelnim i značajnim naučnim ciljevima iz koje slede adekvatne hipoteze. Za proveru naučne hipoteze postavljenih ciljeva istraživanja korišćena je odgovarajuća metodologija koja je detaljno opisana. Disertacija je napisana jasnim i preciznim stručnim jezikom i omogućava sveobuhvatni pristup temi istraživanja. U diskusiji se jasno razmatraju rezultati savremenih studija koje se odnose na radiojodnu terapiju GH sa posebnim osvrtom na lečenja bolesti ^{131}I -Nal u kombinaciji sa LiCO_3 . Zaključci do kojih se došlo u ovom istraživanju doprineće postizanju efikasnijeg lečenja GH radioaktivnim jodom.

Zaključak komisije

Kandidat dr Vladan Sekulić, autor doktorske disertacije pod nazivom **“Uticaj tretmana Litijum karbonatom na ishod terapije radioaktivnim jodom kod Grejvsovog hipertiroidizma”** iskazao je sposobnost za korišćenje metodologije naučnoistraživačkog rada i korišćenje najsavremenije literature. Svojim originalnim radom dao je doprinos u sagledavanju uticaja kratkotrajnog tretmana Litijum karbonatom na ishod lečenja Grejvsovog hipertiroidizma radioaktivnim jodom, a čijom se primenom postiže brže izlečenje kod većeg broja pacijenata u odnosu na standardni način lečenja samo ^{131}I .

Na osnovu navedenog, komisija za ocenu doktorske disertacije prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju, te daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu da prihvati urađenu disertaciju i donese odluku o njenoj odbrani.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

Prof. dr Slobodan Ilić, predsednik, Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Milena Rajić, mentor i član, Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Marina Vlajković, član, Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Slododan Antić, član, Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Milovan Matović, član, Medicinski fakultet, Kragujevac

Glavni naučni doprinos doktorske disertacije

Originalan i jedinstven naučni rad, dobro koncipiran, sa jasno definisanim ciljevima i rezultatima od velikog značaja za naučnu javnost i kliničku praksu, prvenstveno kada je reč o sagledavanju povoljnog uticaja kratkotrajnog tretmana Litijum karbonatom na ishod radiojodne terapije Grejvsovog hipertiroidizma. Primena Litijum karbonata omogućava brže izlječenje bolesti kod većeg broja pacijenata u odnosu na standardni način lečenja samo ^{131}I , sprečava tranzitorno pogoršanje hipertiroidizma nakon radiojodne terapije i ranu indukciju hipotiroidizma.

Main scientific contribution of the doctoral dissertation

Original and unique scientific work, well designed, with clearly defined aims and results of prominent importance for the academic community and clinical practice as well, especially in consideration of the favorable influence the short-term treatment with Lithium carbonate on the outcome of the radioiodine therapy of Graves hyperthyroidism. The use of Lithium carbonate enables faster cure of disease in a larger number of patients in comparison to the therapy of diseases with ^{131}I alone, prevents both transient worsening of hyperthyroidism after radioiodine therapy and early induction of hypothyroidism.

Mentor

Prof. dr Milena Rajić _____

Broj publikovanih radova: 6

Autorski rad dr Vladana Sekulića sa SCI liste iz teme doktorske disertacije:

Sekulic V, Rajic M, Vlajkovic M, et al. Short term treatment with lithium carbonate as adjunct to radioiodine treatment for long-lasting Graves's hyperthyroidism. Hell J Nucl Med 2015; 18: 186-8.