

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2020. godine, broj 9700/09-MP, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„EFEKTI RANE SUPSTITUCIJE SUPKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA NA  
KVALITET ŽIVOTA, BIOHUMORALNE PARAMETRE, SRČANU I  
VASKULARNU FUNKCIJU“**

kandidata dr Milene Pandrc, zaposlene u Klinici za kardiologiju i urgentnu internu medicinu Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Mentor je prof dr Jasmina Ćirić, a komentor prof dr Andjelka Ristić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branko Beleslin, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Biljana Nedeljković- Beleslin, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Zoran Hajduković, profesor Medicinskog fakulteta VMA

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći:

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija dr Milene Pandrc napisana je na ukupno 69 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 16 tabela, 9 grafikona i 8 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je jasno definisano šta je supklička hipotireoza, koje su njene epidemiološke, kliničke i biohemijske karakteristike, uz osvrt na mesto tiroidnih hormona u homeostazi organizma, njihovim interakcijama sa drugim tkivima, organima i sistemima organa. Poseban akcenat je stavljen na delovanje tiroidnih hormona na kardiovaskularni sistem, u fiziološkim i

u uslovima supkliničke hipotireoze. Iznete su kontroverze u vezi sa ranom supstitucijom supkliničke hipotireoze, aktuelne preporuke, kao i funkcionalni testovi (organ specifični upitnik, SF skorovi) i morfološke analize (elektrokardiografija i različiti modaliteti ehokardiografije) kojima je moguće objektivizirati efekte supstitucije.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od evaluiranja efekta rane supstitucije SCH na kliničke simptome i znake nedostatka tiroidnih hormona, koji se objektiviziraju kliničkom skalom za procenu hipotireoze i fizikalnim nalazom inicijalno i nakon supstitucije u trajanju od tri meseca. Učinjena je procena uticaja rane supstitucije na kvalitet života, kvantifikovan upitnikom Svetske zdravstvene organizacije za subjektivnu procenu zdravstvenog statusa SF-36. Jedan od ciljeva studije je i kvantifikacija uticaja terapije Levotiroksinom (LT4) na parametre telesne kompozicije, bazične hemodinamske parametre, kao i nivo biohumoralnih faktora, uključujući markere upale, nove surogate kardiovaskularnih markera, krvne analize, glikemiju i insulinemiju našte, markere renalne i bubrežne funkcije, elektolite i enzime, parametre koagulacije, lipidni status sa apolipoproteinima, te tiroidni status sa antitelima na tiroidne antigene strukture tiroideje. Sledeći cilj je analiza značajnosti razlike inicijalnih i kontrolnih vrednosti standardnih ehokardiografskih i *strain* parametara kojima se opisuje struktura leve i desne komore, sistolna, dijastolna i globalna srčana funkcija, kao i mehanika levog i desnog srca, te efekat supstitucije na iste. Ciljevi su postavljeni radi bolje procene kliničkog benefita koja će pomoći u opredeljivanju da li prekinuti ili nastaviti supstitucionu terapiju LT4 i da li korist od terapije opravdava ranu supstituciju. Definisane početnih supstitutivnih doza LT4 i ciljanih vrednosti TSH takodje je razmatrano u ovoj studiji, kao jedan od ciljeva studije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena u periodu novembar 2014.- decembar 2016. u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije i Klinici za urgentnu internu medicinu Vojnomedicinske akademije. Detaljno je opisan način selektovanja pacijenata, kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili prisustvo nelečene SCH, biohemijski definisane kao koncentracija serumskog TSH između gornje normalne granice ( 4 mIU/L ) i 10 mIU/L duže od 3 meseca uz normalan FT4, pozitivna antitiroidna antitela i / ili ehosonografski nalaz karakterističan za hronični autoimuni tiroiditis. Protokol je podrazumevao bazična merenja (epidemiološke, antropometrijske, kliničke, biohemijske, elektro i različite ehokardiografske varijable), nakon čega je otpočeta supstitucija Levotiroksinom u svih pacijenta; inicijalna doza je 25-50 mcg

dnevno, uzimajući u obzir telesnu masu i inicijalnu vrednost TSH. Nakon 4-6 nedelja doze su korigovane do postizanja optimalnog nivoa TSH. Kontrolni pregled koji je obuhvatio ponavljanje čitavog protokola je sprovedan nakon tri meseca od postizanja eutiroidizma, a supstitutivna doza leka je bila u intervalu između 25 mcg i 75 mcg dnevno, prosečno 50 mcg.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju. Podaci su analizirani metodama deskriptivne i analitičke statistike. Zbog malih razlika u ehokardiografskim merenjima pre i posle intervencije levotiroksinom i značajnih standardnih devijacija, primenjena je Bonferroni korekcija graničnih vrednosti statističke značajnosti rezultata sa parametrima 0.05/131, koja je postavljena na  $p < 0.0004$ .

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. **Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 138 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Vezano za antropološko-biohemijske parameter, u ovoj studiji je kod pacijenata sa supkliničkom hipotireozom značajna redukcija telesne mase ( $p=0,030$ ), sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ( $p=0,024, p=0,019$ ), homocisteina ( $p < 0,001$ ), leukocita i neutrofila u krvi ( $p=0,011, p=0,001$ ), INR-a ( $p=0,049$ ), nivoa K ( $p=0,040, p=0,013$ ), HbA1c ( $p=0,001$ ), insulinemije bazno ( $p < 0,001$ ) i insulinske rezistencije merene HOMA indeksom ( $p < 0,001$ ), lipidnih parametara (ukupnog holesterola ( $p < 0,001$ ), LDL-holesterola ( $p < 0,001$ ), triglicerida ( $p=0,007$ ), apoB ( $p=0,022$ ), Lp(a) ( $p < 0,001$ ), LDL/HDL ( $p=0,008$ ), LAP ( $p=0,04$ ) i apoB/apoA1 ( $p < 0,023$ )), TSH ( $p < 0,001$ ) i tAbs ( $p < 0,001$ ) nakon uspostavljanja normalizacije TSH na supstituciji. Učestalost masne jetre (sa 20% na 2,9%,  $p=0,016$ ), hiperlipidemije (sa 85% na 65,7%,  $p=0,001$ ) i metaboličkog sindroma (sa 34,3% na 2,9%,  $p=0,070$ ) značajno je snižena. Statistički značajna pozitivna povezanost nadjena je između prosečne doze levotiroksina i promena u fizičkom funkcionisanju ( $r=0,391, p=0,020$ ), vitalnosti ( $r=0,393, p=0,020$ ), mentalnom zdravlju ( $r=0,374, p=0,027$ ) i ukupnoj dimenziji mentalnog zdravlja ( $r=0,376, p=0,026$ ), procenjeno SF36 upitnikom. Sa porastom doze levotiroksina, prethodno

navedeni skorovi SF 36 su rasli ( $r=0,296$ ,  $p=0,084$ ). Medijana Zulewski indeksa je značajno snižena nakon lečenja LT4-om: 5.0 (4.0-7.0) vs 3.0 (2.0-5.0) ( $p < 0.001$ ), ilustrujući smanjenje tegoba. Najučestalija tegoba pre tretmana je bila suva koža (71.4%), promuklost (65.7%) i gruba i perutava koža (54.3 %). Nakon lečenja, zabeležen je značajan pad u učestalosti opstipacije ( $p=0.004$ ), suve kože ( $p=0.022$ ), promuklosti ( $p=0.002$ ), smanjenog znojenja ( $p=0.006$ ), i produženog Ahilovog refleksa ( $p=0.002$ ). Kvalitet života nije značajno promenjen ovim tretmanom. Zabeležene su značajne redukcije PR (pre:  $0.16 \pm 0.02$ , posle:  $0.15 \pm 0.02$ ;  $p < 0.001$ ), QT (pre:  $389.58 \pm 10.12$ , posle:  $383.54 \pm 8.62$ ;  $p < 0.001$ ) i korigovanog QT (pre:  $428.77 \pm 20.11$ , posle:  $411.77 \pm 14.73$ ;  $p < 0.001$ ) intervala kao i porast u srčanoj frekvenci ( $p=0.001$ ) u grupi na supstituciji levotiroksinom. Sledeći parametri leve i desne komore su bili značajno sniženi u grupi lečenih: indeks mase leve komore (pre:  $76.81 \pm 13.52$ , posle:  $70.62 \pm 16.45$ ;  $p < 0.001$ ), ESV (pre:  $38.86 \pm 9.6$ , posle:  $36.95 \pm 9.25$ ;  $p < 0.001$ ), EDV (pre:  $114.83 \pm 20.6$ , posle:  $108.43 \pm 18$ ;  $p < 0.001$ ), MAPSE 2D (pre: 1.67 (1.55-1.89), posle: 1.53 (1.34-1.65);  $p < 0.001$ ), sistolni i dijastolni intervali: IVCT (pre:  $53.23 \pm 11.07$ , posle:  $46.54 \pm 11.13$ ;  $p < 0.001$ ), IVRT (pre:  $78.71 \pm 11.35$ , posle:  $72.69 \pm 10.1$ ;  $p < 0.001$ ), IVCT/ET (pre:  $0.18 \pm 0.04$ , posle:  $0.16 \pm 0.04$ ;  $p < 0.001$ ). Skok je zabeležen u vrednosti frakcionog skraćanja (pre: 39.40 (35.40-46.80), posle: 42.40 (38.80-47.20),  $p < 0.001$ ) i pritiska punjenja u ranoj sistoli (dP/dt: pre:  $2163.29 \pm 454.48$ , posle:  $2385.17 \pm 542.83$ ;  $p < 0.001$ ), dijametrima desne pretkomore i debljini zida: DP duga osa (pre: 4.59 (4.18-5.11), posle: 4.81 (4.31-5.70);  $p < 0.001$ ) i kratka osa (pre: 3.67 (3.16-3.87), posle: 3.88 (3.38-4.14);  $p < 0.001$ ), debljna zida (pre: 0.43 (0.40-0.46), posle: 0.44 (0.40-0.48);  $p < 0.001$ ). Posle lečenja levotiroksinom, zabeležen je statistički značajno smanjenje ESV i EDV ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  respektivno). Sve prethodno navedene promene impliciraju, ako ne značajnu promenu, ono najmanje povoljan trend kada su u pitanju varijable koje se odnose na strukturu i funkciju srca kao pumpe nakon uvođenja supstitucione terapije. LT4 terapija je značajano povećala vrednost EF ( $p < 0.001$ ) kao i globalnog longitudinalnog, circumferentnog i radijalnog strejna ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  respektivno). Globalna sistolna funkcije komore, procenjena kroz globalni longitudinalni strejn, se poboljšala nakon lečenja levotiroksinom. Mada u okviru normalnih vrednosti, cirkumferentni i radijalni strejn pokazuju takodje značajno poboljšanje sa postizanjem zadovoljavajućeg kvaliteta supstitucije, što je u skladu sa prethodno publikovanim studijama (108). Registrovana je pozitivna korelacija između promene u titru anti TPO antitela i promena u vrednostima globalnog longitudinalnog strejna nakon terapije ( $p = 0.027$ ), sugerišući da smanjenje tkivnog hipotiroidizma u srcu rezultira poboljšanjem globalne sistolne funkcije srca.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Najviša incidenca SCH je u žena između 50 i 60 godina starosti. Ovakva distribucija po polu i godinama života je zabeležena i među našim pacijentima (23, 26-27). Pošto su brojne studije pokazale da čak i umerena hipofunkcija štitaste žlezde može predstavljati dodatni faktor rizika za metabolička i kardiovaskularna oboljenja, važno je proceniti benefit od rane supstitucije levotiroksinom. Naša odluka o otpočinjanju terapije je bazirana na postojanju ovih rizika, žalbi pacijenata na tegobe uklopive u hipotireozu, kvalitetu života i vrednosti TSH, koje su i preporučene u savremenim vodičama kao parametri pri odlučivanju. Glavni ograničavajući faktor za ranu supstituciju (pri TSH ispod 10 mIU/L) je nedovoljan broj studijskih podataka koji bi je podržali, obzirom da je eventualni povoljan efekat na telesnu homeostazu još uvek u procesu ispitivanja. Erdogan i saradnici ističu da je BMI značajno viši u pacijenata sa SCH u poredjenju sa eutiroidnim ispitanicima (55). Isto podvlače i Pešić i saradnici, sa ograndom da obim struka nije povećan u grupi ispitanika sa SCH u poredjenju sa eutiroidnim kontrolama (23). Za vreme terapije, pacijenti u našoj studiji su smanjili telesnu masu, ali nije bilo značajne redukcije indeksa telesne mase i obima struka kao surogat markera abdominalnog masnog tkiva (abdominalne gojaznosti). Hipotiroidizam je udružen sa skokom u vrednosti dijastolnog arterijskog krvnog pritiska i konsektivno padom u vrednosti minutnog volumena i pritiska punjenja (8). Takođe, uspostavljanje normalne koncentracije cirkulišućih tiroidnih hormona doprinosi normalizaciji arterijskog krvnog pritiska (56). Normalizacija koncentracije tiroidnih hormona u cirkulaciji u našoj studijskoj grupi bila je praćena smanjenjem arterijskog krvnog pritiska (do 130/80 mmHg), porastom srčane frekvencije i smanjenjem udarnog volumena, što je sve rezultiralo nepromenjenim minutnim volumenom. Naši rezultati su pokazali značajnu promenu u koncentraciji homocisteina nakon uvođenja supstitutivne terapije. Dokazano je da je nivo homocisteina viši u pacijenata sa SCH u poredjenju sa eutiroidnim osobama (59). Mada u okviru granica referentnih vrednosti, ukupan broj leukocita i neutrofila je bio značajno smanjen u studijskih pacijenata nakon tretmana. Christ-Crain i sar. su publikovali rezultate sa identičnim promenama u broju leukocita, ali sa suptilnim alteracijama leuko-limfomonocitne distribucije (73). Naši rezultati sugerišu poželjan trend u pogledu promene broja leukocita nakon uvođenja terapije, implicirajući poboljšanja subinflatarnog stanja. Ograničeni broj publikovani podataka sugeriše postojanje reverzibilnog poremećaja koagulacije i fibrinolize u hipotireozu (72-75). U našoj studiji aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT) je bilo normalno, bez promene u toku lečenja, dok je INR značajno redukovano ali unutar referentnih vrednosti.

Nekoliko studija ističu da ne postoji razlika u glikemiji našte, vrednosti HbA1c i prevalenci šećerne bolesti između obolelih od SCH i eutiroidnih kontrola (65-67). Naši rezultati ističu značajno smanjenje HbA1c, insulinemije bazno i insulinske rezistencije merene HOMA indeksom nakon postizanja zadovoljavajućeg kvaliteta supstitucije levotiroksinom. Nadjeno je da se dislipidemije u SCH karakterišu porastom ukupnog holesterola i LDL frakcije, kao i porastom LDL/HDL i TG/HDL odnosa, koji čak bolje objektiviziraju poremećaj lipidnog profila (56). Naša studija ističe da rana supstitucija i postizanje eutiroidizma značajano popravlja LDL/HDL odnos, uz snižavanje ukupnog holesterola, LDL-holesterola i triglicerida, bez promene u nivou HDL holesterola i normalan TG/HDL odnos, uz značajno smanjenje apo B i apo B/apoA1 odnosa dok apo A1 ostaje nepromenjen. Smanjuje se i učestalost hiperlipidemija. U nekoliko navrata je prethodno navedeno da koncentracija antitiroidnih antitela i TSH imaju prediktivno značaj za progresiju SCH u manifestnu hipotireozu (22). Rizik od progresije je 6% godišnje (1). Faktori koji utiču na ovaj nepoželjan trend su ženski pol, viši nivoi tirotropina, povišene koncentracije antitela na tiroidnu peroksidazu, nisko-normalne vrednosti slobodnog T4 (1-4). Obnavljanje eutiroidizma, praćeno redukcijom antitiroidnih antitela (anti TPO at), je registrovano među našim ispitanicima. Zapažen je porast enzima jetre (AST i ALT) i učestalosti metaboličkog sindroma (MS) u SCH u poredjenju sa eutiroidnim individuama (61, 71, 124). Naši rezultati su u skladu sa literaturnim podacima. Pacijenti sa SCH mogu biti rangirani kao manifestno hipotiroidni prema vrednosti Zulewski skora (>5), tako da cilj lećenja ne treba da bude baziran samo na korekciji TSH već i na kliničkom poboljšanju (postizanje eutiroidnog stanja definisanog vrednošću Zulewski skora 1-2). Većina učesnika u našoj studiji je bila klasifikovana kao klinički intermedijerna i hipotiroidna pre, i pokazala je značajno poboljšanje nakon lećenja, sa velikim brojem ispitanika koji su postigli klinički eutiroidno stanje. Nekoliko studija podržava naše rezultate ističući da pacijenti sa SCH lećeni levotiroksinom popravljaju skorove upitnika nakon normalizacije TSH, čak i kada nemaju značajne simptome na početku (34-36). Nekoliko velikih studija pruža uvid u uticaj SCH na kvalitet života sa prilično nekonzistentnim rezultatima (38, 125-128). U našoj studiji, nakon terapije se najznačajnije popravila emocionalna uloga, ali sama promena je bila samo blizu konvencionalnog nivoa statističke značajnosti. Ukupan skor i drugi skorovi (subskale) SF-36 upitnika (fizičko i socijalno funkcionisanje, vitalnost, fizičko i mentalno zdravlje) su pokazali samo trend ka poboljšanju.

Postoje brojne kontroverze u vezi supstitutivne terapije u SCH. Prema nekim autorima, pacijenti registruju poboljšanje ukoliko se doza levotiroksina podešava (povećava) sve dok ciljana vrednost TSH ne dostigne nisko normalne vrednosti (ispod 2 mmol/L) (50, 129-132). Naši rezultati su pokazali da čak i prosečna supstitutivna doza levotiroksina značajno poboljšava fizičke performanse, vitalnost i mentalno zdravlje u odnosu na stanje pre terapije. Porast sveukupnog i pojedinačnih skorova SF-36 upitnika je pokazao pozitivnu korelaciju sa porastom supstitutivnih doza LT4. Kada je u pitanju funkcija srca kao pumpe, bilo je neophodno imati u vidu da je bradikardija uz smanjeni minutni volumen (za 30% - 50%) karakteristika srčane mehanike pacijenata sa SCH (8). S tim u vezi, postizanje normalne kardiovaskularne hemodinamike medju našim pacijentima je udruženo sa značajnim porastom u srčanoj frekvenci (stimulacija T3  $\beta$ -adrenergičkih receptora) i smanjenjem ESV, tako da minutni volumen ostaje nepromenjen nakon uvođenja supstitutivne terapije. U naših pacijenata, nakon uvođenja LT4 supstitucije postiže se skraćenje QT intervala, što je konzistentno sa prethodno objavljenim studijama (8-9, 98). Pored električne nestabilnosti, isticano je da supstitutivna terapija poboljšava sniženu globalnu kontraktilnost LK izraženu kroz odnos  $dP/dt$  (112,133). Naši rezultati su u skladu sa prethodno citiranim studijskim podacima. Nedavno publikovani podaci saopštavaju povećane vrednosti srednje debljine zida leve komore (IVS i zadnji zid LK) i porast mase LK i indeksa mase LK u pacijenata sa SCH u poredjenju sa kontrolama (14,79,111). Takodje je istaknuto da supstitutivna terapija može redukovati debljinu zidova LK kao i njenu masu (14, 79). Mi smo takodje dokazali poželjnu redukciju indeksa mase LK nakon uvođenja supstitucije levotiroksinom. Takodje smo odvojeno procenjivali sistolni i dijastolnu funkciju leve komore koje su često oštećene u SCH. Supstitutivna terapija u pacijenata sa SCH doprinosi porastu ejskione frakcije, ali unutar referentnih vrednosti. Preciznije analize studija magnetne rezonance srca su u skladu sa našim rezultatima (134). Nakon normalizacije TSH supstitutivnom terapijom, učesnici u našoj studiji su imali pad u vrednosti EDV, povećan puls i porast u vrednosti FS-a. Uprkos smanjenju EDV, centralni i periferni efekti tirodinih hormona sinergistički poboljšavaju performanse sistolne funkcije LK merene FS-om učesnika naše studije praćenja. Poremećaji dijastolne funkcije LK u SCH su predstavljeni produžetkom IVRT i DT, porastom odnosa PEP/ET i redukcijom odnosa E/A (14-15, 79, 87, 91, 136). Mada su dijastolni vremenski intervali i odnos E/A značajno oštećeni samo u manifestnoj primarnoj hipotireozi, poboljšanje ovih parametara nakon lečenja tiroksinom je nadjeno i u manifestnoj i u supkliničkoj primarnoj hipotireozi (137). Iako je pozitivan trend zabeležen u drugim studijama, u našoj studiji lečenje levotiroksinom nije uticalo na učestalost javljanja dijastolne disfunkcije, mada

se IVRT poboljšao (14, 16, 79, 87-88, 91, 133). U saglasnosti sa ranije objavljenim rezultatima je poželjan trend promena globalnog longitudinalnog strejna u studijskih pacijenata nakon supstitucije. Taj trend se održava i u različitim ehokardiografskim presecima u kojima su učinjena merenja longitudinalnog strejna (14-15, 107-108). Globalna sistolna funkcije komore, procenjena kroz globalni longitudinalni strejn, se poboljšala nakon lečenja levotiroksinom. Mada u okviru normalnih vrednosti, cirkumferentni i radijalni strejn pokazuju takodje značajno poboljšanje sa postizanjem zadovoljavajućeg kvaliteta supstitucije, što je u skladu sa prethodno publikovanim studijama (108).

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. Pandrc MS, Ristić A, Kostovski V, Stanković M, Antić V, Milin-Lazović J, Ćirić J. The Effect of Early Substitution of Subclinical Hypothyroidism on Biochemical Blood Parameters and the Quality of Life. *J Med Biochem.* 2017 Apr 22; 36(2):127-136.
2. Pandrc MS, Ristić A, Kostovski V, Milin-Lazović J, Milić 137 N, Ćirić J. The role of echocardiography in monitoring the therapeutic effect of levothyroxine replacement therapy in subclinical hypothyroidism. *Arch Biol Sci.* 2020; 72(1):137-46.
3. Pandrc M S, Ristić A, Kostovski V, Randjelović-Krstić V, Milin-Lazović J, Nedeljković-Beleslin B, Ćirić J. Evaluation of a three – month trial of thyroxine replacement in symptomatic subclinical hypothyroidism: the impact on clinical presentation, quality of life and adoption of long-term therapy. *Vojnosanit Pregl* (2018); Online First October, 2018.

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „EFEKTI RANE SUPSTITUCIJE SUPKLINIČKOG HIPOTIROIDIZMA NA KVALITET ŽIVOTA, BIOHUMORALNE PARAMETRE, SRČANU I VASKULARNU FUNKCIJU“ dr Milene Pandrc, kao prva ovakva studija u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja supkliničke hipotireoze na zdravstveni status u celini. Prema dostupnim podacima, ovo je najkompletnija studija efekta rane supstitucije supkliničkog hipotiroidizma na biohemijske parametre i kvalitet života u Srbiji. Podaci dobijeni u studiji mogu biti iskorišćeni za kreiranje novog pristupa lečenju SCH. Poboljšanje kliničkih parametara ( krvni pritisak, telesna masa ), biohemijskih parametara (homocistein, lipidni profil, LAP, metabolizam glukoze) i kvaliteta života bi mogli da budu relevantni indeksi ili indikatori u monitoringu terapijskog efekta. Upitnici koji procenjuju kvalitet života povezan sa opštim zdravstvenim statusom mogu



predstavljati dodatno sredstvo za procenu potrebe za lečenjem SCH i evaluaciju efekta terapije. Klinički skorovi bazirani na simptomima i znacima predstavljaju senzitivni i reporducibilni test za objektivnu procenu efekta supstitucije levotiroksinom u simptomatski pacijenata sa SCH i TSH <10 mIU/L. Poboljšanje srčane strukture i funkcije, mereno elektro i ehokardiografskim indikatorima, moglo bi biti koristan element u monitoringu terapijskog efekta lečenja. Ovo bi takodje mogao informativniji faktor sa uticajem na odluku o trajnom lečenju pacijenta, objektivniji od smanjenja ili redukcije simptoma. Koristeći trodimenzionalnu strejn ehokardiografiju, sistolna disfunkcija LK može biti rano otkrivena u pacijenata sa SCH koji imaju normalnu EF. Na taj način se dobijaju pouzdani podaci za kliničku ranu dijagnozu i lečenje incidentnog kardiovaskularnog oboljenja kao i za monitoring terapijskog efekta supstitutivne terapije levotiroksinom.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Milene Pandrc i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 17.07.2020.

Članovi Komisije:

Prof. dr Branko Beleslin

---

Prof.dr Zoran Hajduković

---

Doc. dr Biljana Nedeljković -Beleslin

---

Mentor:

Prof. dr Jasmina Ćirić

---

Komentor :

Prof. dr Andjelka Ristić

---