

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Nau no ve e Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu je na svojoj sednici održanoj 07.03.2016. godine, broj 5940/3, odredilo komisiju za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Epidemiološko-klini ka studija kongenitalnog hipotiroidizma zasnovana na rezultatima 30 godina skrininga novoro en adi u Srbiji“

kandidata mr sci. med. dr Katarine Mitrovi zaposlene u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan upi “. Mentor ove doktorske disertacije je prof. dr Dragan Zdravkovi , profesor na katedri pedijatrije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji, a komentor doc. dr Darija Kisi Tepav evi , docent na katedri epidemiologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Za lanove komisije su imenovani:

1. Prof. dr Miloš Źarkovi , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu – predsednik komisije
2. Prof. dr Silvija Saji , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragan Katani , Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Na osnovu detaljne analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci. med. dr Katarine Mitrovi **„Epidemiološko-klini ka studija kongenitalnog hipotiroidizma zasnovana na rezultatima 30 godina skrininga novoro en adi u Srbiji“** napisana je na 143 strane i obuhvata sedam poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metod istraživanja, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. Tekst disertacije je ilustrovan sa 43 grafikona i 63 tabele. U poslednjem poglavlju navedeno je 165 referenci koje su koriš ene pri izradi disertacije. Disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je na precizan na in opisan istorijat i etiologija kongenitalnog hipotiroidizma (KH), kao i zna aj uvo enja programa skrininga novoro en adi na KH u svetu i našoj zemlji. Zatim je opisana incidencija i porast prevalencije KH u više zemalja Evrope i sveta, za šta je delimi no odgovorno smanjenje grani ne koncentracije TSH koja se koristi kao kriterijum za otkrivanje bolesti u skriningu. Iscrpno su opisani i drugi iniooci koji mogu uticati na porast prevalencije KH, odnosno promene u demografskim odlikama, deficit, odnosno suficit joda, sa posebnim osvrtom na razlike registrovane izme u razli itih delova sveta, posebno evropskih zemalja i SAD. Na precizan i koncizan na in su opisani podaci o klini kim i laboratorijskim karakteristikama novoro en adi sa KH, kao i procedura ponovne procene funkcije štitaste žlezde u uzrastu posle tre e godine života.

Ciljevi rada su precizno definisani i obuhvataju odre ivanje kumulativne incidencije i prevalencije KH na teritoriji Srbije bez pokrajina tokom protekle tri decenije skrininga, analizu klini kih i laboratorijskih karakteristika dece sa KH, kao i definisanje glavnih klini kih i laboratorijskih karakteristika dece sa trajnim i tranzitornim oblikom bolesti.

U poglavlju **materijal i metod istraživanja** jasno je definisano vreme, mesto i tip istraživanja, kao i izbor ispitanika, a zatim je detaljno prikazan metod program skrininga novoro en adi na KH, metod prikupljanja i statisti ke obrade podataka. Na in prikupljanja podataka o demografskim, antropometrijskim i klini kim karakteristikama ispitanika, kao i o porodi noj anamnezi i rezultatima laboratorijskih analiza opisan je jasno i detaljno. Zatim je opisan na in ra unanja izvedenih vrednosti, odnosno parametara, kao i grupisanje ispitanika prema obliku bolesti. Jasno je definisana podela dece sa KH u grupu sa trajnim, odnosno tranzitornim oblikom bolesti u zavisnosti od rezultata scintigrafije i ponovne procene funkcije štitaste žlezde posle tre e godine života.

U poglavlju **rezultati** su sistemati no i detaljno dokumentovani svi dobijeni rezultati istraživanja, što je i prikazano u 63 tabele i 43 grafikona. Prvo je navedena kumulativna incidencija i prevalencija KH tokom 30 godina skrininga novoro en adi u Srbiji bez pokrajina. Zatim su prikazani epidemiološke i klini ke karakteristike novoro en adi sa KH, kao i epidemiološke i klini ke karakteristike ispitanika u zavisnosti od oblika KH.

Diskusija je napisana pregledno i jasno, a rezultati su detaljno i kriti ki analizirani i upore ivani sa najnovijim saznanjima u ovoj oblasti, uz prikaz relevantnih

podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Na osnovu rezultata istraživanja, u poglavlju **zaključci** su izloženi u skladu sa ciljevima istraživanja iz kojih se vidi da su ostvareni postavljeni ciljevi ispitivanja.

Poglavlje **literatura** sadrži 165 reference, me u kojima su adekvatno zastupljene najnovije reference u ovoj oblasti.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanjem spovedenim u periodu od januara 1985. do januara 2013. godine na teritoriji Srbije bez pokrajina obuhvaćeno je 1.547.122 novorođenadi, od kojih je KH otkriven kod 434 dece (259 ženskog i 175 muškog pola).

Kumulativna incidencija KH je iznosila 28,61 na 100.000 živorođene dece (1:3495). Godišnja prevalencija KH me u novorođenom decu je porasla sa 1:5084 tokom prvih pet godina skrininga (P1) na 1:1807 tokom poslednjih sedam godina (P4). Zabeležen je porast prevalencije svih uzroka KH, prvenstveno ektopije štitaste žlezde sa 5,8% tokom prvih pet godina skrininga (P1) na 12,5% tokom poslednjih sedam godina (P4), kao i tranzitornog oblika KH sa 0% na 15,8%. Utvrđena je jasna povezanost smanjenja granicne vrednosti TSH sa porastom prevalencije svih uzroka KH sa 19,67:100 000 (1:5084) tokom P1 kada je granica na vrednost iznosila 30 mIU/l na 55,33:100 000 (1:1807) tokom P4 kada je bila 9 mIU/l.

Novorođenad sa kongenitalnim hipotiroidizmom bila su najčešća za etapravno prirodno, rođena prirodnim putem, u terminu, iz jednoplodne trudnoće. Prosečna telesna masa na rođenju, telesna dužina, kao i obim glave novorođenadi sa KH bili su u granicama normale. Prosečna koncentracija TSH na prijemu kod novorođenadi sa KH iznosila je $266,15 \pm 226,46$ mIU/l, T_4 $47,91 \pm 35,91$ nmol/l, a fT_4 $8,97 \pm 6,35$ pmol/l. Scintigrafija štitaste žlezde je urađena kod 82,9% naših ispitanika, od čega je najviše i broj (40,8%) imalo ektopiju, dok su atireozom (20,6%) i uvećana štitasta žlezda na mestu (28,9%) bili zastupljeni kod znatno manjeg broja novorođenadi sa KH.

Posle reevaluacije funkcije štitaste žlezde u uzrastu posle treće godine života ispitanici su definitivno svrstani u grupu sa trajnim oblikom bolesti (83,3%) i grupu sa tranzitornim oblikom (16,7%). Prosečna vrednost TSH na prijemu u grupi sa trajnim oblikom KH ($290,64 \pm 212,73$ mIU/l) je bila značajno viša nego u grupi dece sa tranzitornim ($104,28 \pm 116,11$ mIU/l), a najviše koncentracije zabeležene su kod dece s atireozom ($347,99 \pm 253,92$ mIU/l). Kod novorođenadi sa trajnim oblikom KH utvrđeno je značajno niži skor epifize kolena u

odnosu na decu sa tranzitornim oblikom, što ukazuje na izraženiji intrauterini nedostatak tiroidnih hormona.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature

Rezultati disertacije mr sci. med. dr Katarine Mitrović su u diskusiji detaljno i kritički upoređivani sa podacima iz literature i ukazuju da je kumulativna incidencija i prevalencija kongenitalnog hipotiroidizma u Srbiji u skladu s incidencijom i prevalencijom KH u drugim zemljama Evrope i sveta.

Poslednjih godina u više zemalja Evrope, SAD i Australiji je zabeležen porast incidencije i prevalencije KH. Još uvek ne postoji dovoljno dobro objašnjenje za ovakvu pojavu. Osim demografskih promena, pretpostavlja se da je za porast incidencije KH delimično odgovorna promena metodologije skrininga, odnosno smanjenje granične koncentracije TSH koja se koristi kao kriterijum za otkrivanje bolesti. U većini zemalja Evrope granična koncentracija TSH je s inicijalnih 15 mIU/l spuštena na 10 mIU/l, dok je u pojedinim zemljama i niža. U Italiji, Corbetta i saradnici su uo ili skoro dvostruki porast prevalencije KH posle smanjenja granične vrednosti TSH, što navode i autori iz Grčke i drugih evropskih zemalja. Smanjenje granične vrednosti TSH u našoj zemlji, dovelo je do skoro trostrukog povećanja prevalencije KH. Tokom prvih pet godina skrininga kada je granična vrednost TSH iznosila 30 mIU/l zabeležena je prevalencija KH od 1:5084, da bi tokom poslednjih sedam godina kada je granična vrednost bila 9 mIU/l porasla na 1:1807.

Novorođenad sa kongenitalnim hipotiroidizmom su bila pretežno ženskog pola (59,7%) sa prosečnom telesnom masom, telesnom dužinom i obimom glave na rođenju u granicama normale, što je u skladu s rezultatima drugih istraživača. Deca sa KH imaju veću učestalost udruženih kongenitalnih anomalija, znatno veću nego u opštoj populaciji. Kongenitalne anomalije srca i velikih krvnih sudova je imalo 6,2% naših ispitanika, što je u skladu s rezultatima drugih istraživača.

Najveći uzrok primarnog KH kako u našem istraživanju, tako i u studijama drugih istraživača, bila je disgeneza štitaste žlezde koju je imalo 57,7% novorođenadi, dok je dishormonogenezu štitaste žlezde je imalo 22,0% ispitanika. Smanjenje granične vrednosti TSH omogućilo je otkrivanja blažih formi hipotiroidizma pretežno sa normalno lokalizovanom štitastom žlezdom, što je dovelo do porasta prevalencije trajnog oblika KH, što je u skladu s rezultatima drugih istraživača.

Rezultati brojnih istraživanja širom Evrope i sveta pokazuju porast prevalencije tranzitornog KH. Prevalencija tranzitornog KH u našem istraživanju je porasla sa 0,9%

tokom prvih 15 godina skrininga na 35,0% tokom poslednjih sedam godina skrininga. Na porast prevalencije tranzitornog oblika KH je uticalo više različitih faktora, od kojih su najznačajniji smanjenje granice vrednosti TSH i porast broja trudnica s autoimunskom bolešću u štitastoj žlezdi. Moguće je da su na porast prevalencije kako trajnih, tako i tranzitornih oblika KH uticali brojni još uvek nedovoljno ispitani faktori okoline, što će biti tema nekih novih istraživanja.

D. Objavljeni rezultati koji čine deo disertacije

O naučnom kvalitetu ove doktorske disertacije govori i rad publikovan u vrhunskom međunarodnom časopisu (kategorija M22):

1. Mitrovi K, Vukovi R, Milenkovi T, Todorovi S, Radivojević J, Zdravković D. Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in Central Serbia. Eur J Pediatr. 2016; 175(2):253-9. - impakt faktor 1,98.

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije)

Rezultati doktorske disertacije „**Epidemiološko-klinička studija kongenitalnog hipotiroidizma zasnovana na rezultatima 30 godina skrininga novorođenadi u Srbiji**“ mr sci. med. dr Katarine Mitrović u potpunosti odgovaraju postavljenim ciljevima rada koji su u skladu sa savremenim trendovima istraživanja u oblasti kongenitalnog hipotiroidizma i predstavljaju originalni naučni doprinos koji se pre svega odnosi na utvrđivanje incidencije kongenitalnog hipotiroidizma na teritoriji Srbije bez pokrajina, kao i analize svih navedenih poznatih faktora povezanih sa povećanjem incidencije.

Ova doktorska disertacija je zasnovana na relevantnoj ideji i urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su originalni, prikazani su pregledno i sistematično, jasno diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci koji daju značajan doprinos naučnoj oblasti kongenitalnog hipotiroidizma.

O naučnom doprinosu doktorske disertacije govori i rad koji je publikovan u vrhunskom međunarodnom časopisu u kojem je kandidat prvi autor.

Na osnovu svega navedenog, komisija jednoglasno zaključuje da po svom sadržaju i formi disertacija „**Epidemiološko-klinička studija kongenitalnog hipotiroidizma zasnovana na rezultatima 30 godina skrininga novorođenadi u Srbiji**“ ispunjava sve kriterijume dobro napisanog doktorskog rada i predlaže Naukom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju mr sci. med. dr Katarine Mitrović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.04.2016. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Miloš Žarković
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
- predsednik komisije

Prof. dr Silvija Saji
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Dragan Katani
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Mentor:

Prof. dr Dragan Zdravković
Medicinski fakultet
Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Doc. dr Darija Kisić Tepavčević
Medicinski fakultet
Univerziteta u Beogradu