

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

Valentina D. Topić Vučenović

**RAZVOJ POPULACIONOG BIODINAMIČKOG I
DINAMIČKOG MODELA RADIOAKTIVNOG
JODA (^{131}I) I PRIMENA U OPTIMIZACIJI
DOZIRANJA KOD PACIJENATA SA BENIGNIM
OBOLJENJEM ŠTITASTE ŽLEZDE**

doktorska disertacija

Beograd, 2021

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF PHARMACY

Valentina D. Topić Vučenović

**DEVELOPMENT OF POPULATION BIOKINETIC
AND DYNAMIC MODEL OF RADIOACTIVE
IODINE (^{131}I) AND APPLICATION IN DOSAGE
OPTIMISATION IN PATIENTS WITH BENIGN
THYROID DISEASE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021

MENTOR

dr sc. Katarina Vučićević, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

ČLANOVI KOMISIJE

dr sc. Branislava Miljković, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

dr sc. Zvezdana Rajkovača, redovni profesor
Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

dr sc. Momir Mikov, redovni profesor
Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

dr sc. Dijana Jelić, vanredni profesor
Univerzitet u Banjoj Luci, Prirodno-matematički fakultet

dr sc. Marija Jovanović, docent
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Datum odbrane: _____

Razvoj populacionog biokinetičkog i dinamičkog modela radioaktivnog joda (^{131}I) i primena u optimizaciji doziranja kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde

Sažetak

Cilj disertacije je bio da se primenom pristupa nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata razvije populacioni model intratireoidne biokinetike ^{131}I , kao i dinamički model verovatnoće ishoda terapije ^{131}I kod pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde. Podaci su prikupljeni retrospektivno iz medicinske dokumentacije, a analiza je izvršena primenom programa NONMEM[®]. Kroz razvoj populacionog biokinetičkog modela ^{131}I na osnovu rutinskih podataka o merenjima fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi nakon primene testne doza aktivnosti, ispitan je i kvantifikovan uticaj demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata na biokinetiku ^{131}I , kao i njena inter- i intraindividualna varijabilnost. Utvrđeno je da na brzinu preuzimanja ^{131}I u štitastu žlezdu značajno utiču dijagnoza, starost, funkcionalni volumen štitaste žlezde, fT_4 , lečenje antitireoidnim lekovima, kao i vreme prekida terapije pre primene ^{131}I , dok na brzinu eliminacije utiče starost pacijenta. Na osnovu podataka o ishodu terapije praćenog godinu dana nakon primene terapijske doze ^{131}I razvijen je populacioni dinamički model proporcionalnih šansi. Pokazano je da od ispitivanih mera izloženosti biološki efektivna doza (*BED*) i apsorbovana doza zračenja statistički značajno bolje korelišu sa verovatnoćom ishodom u odnosu na dozu aktivnosti i maksimalnu brzinu apsorbovane doze, a *BED* je kao mera sa najnižom vrednošću Akaike informacionog kriterijuma uključena u finalni model. Na verovatnoću ishoda značajno utiče funkcionalni volumen štitaste žlezde. Rezultati ukazuju da bi primena *BED* formalizma mogla da doprinese personalizaciji terapije kroz individualizaciju vrednosti apsorbovane doze zračenja, kao i da bi ciljne vrednosti *BED* trebalo definisati za subpopulacije pacijenata sa različitim volumenom štitaste žlezde.

Ključne reči: radioaktivni jod, benigno oboljenje štitaste žlezde, farmakometrija, populaciona analiza, biokinetički model, model proporcionalnih šansi, biološki efektivna doza, optimizacija doziranja

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Farmakokinetika i klinička farmacija

UDK broj:

Development of population biokinetic and dynamic model of radioactive iodine (^{131}I) and application in dosage optimisation in patients with benign thyroid disease

Abstract

The dissertation aimed to develop a population model of intra-thyroidal ^{131}I biokinetics as well as a dynamic model of the ^{131}I therapy outcome probability in patients with benign thyroid diseases using the nonlinear mixed-effects modelling approach. Data were collected retrospectively from medical records, and the analysis was performed using the NONMEM® software. Through the development of the population biokinetic model ^{131}I , based on routine data on ^{131}I thyroïdal uptake measurements after application of a *tracer* activity dose, the influence of patients' demographic and clinical characteristics on ^{131}I biokinetics, as well as inter-, and intraindividual variability was examined and quantified. The rate of ^{131}I uptake was significantly affected by diagnosis, functional thyroid volume, age, fT4, application of antithyroid drugs, and the therapy discontinuation time before ^{131}I administration, while the rate of elimination was affected by the patient's age. The population dynamic proportional odds model was developed based on the data of therapy outcomes monitored one year after the application of the ^{131}I therapeutic dose. It was found that, among the investigated exposure measures, the biologically effective dose (*BED*) and absorbed radiation dose correlated significantly better with the probability of an outcome than the activity dose and the maximum absorbed dose rate. As the measure with the lowest value of the Akaike information criterion, *BED* was included in the final model. The probability of the therapy outcome is significantly affected by the functional thyroid volume. The results indicate that the application of *BED* formalism could contribute to the personalization of therapy through individualization of the absorbed dose values and that the target values of *BED* should be defined for subpopulations of patients with different thyroid volumes.

Keywords: radioactive iodine, benign thyroid disease, pharmacometrics, population analysis, biokinetic model, proportional odds model, biologically effective dose, dosage optimisation

Scientific field: Pharmacy

Specific scientific field: Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy

UDC number:

Sadržaj

1	Uvodna razmatranja	1
1.1	¹³¹ I u terapiji benignih oboljenja štitaste žlezde	2
1.1.1	Istorijat primene radioaktivnog joda u terapiji hipertireoidizma	3
1.1.2	Fizičke osobine ¹³¹ I.....	4
1.1.3	Biokinetičke osobine i radiobiološki efekti ¹³¹ I.....	5
1.1.4	Principi interne dozimetrije i pristupi doziranju ¹³¹ I u terapiji benignih oboljenja štitaste žlezde	7
1.1.4.1	Pristupi doziranju ¹³¹ I u lečenju benignih oboljenja štitaste žlezde	11
1.2	Populaciono farmakometrijsko modelovanje	13
1.2.1	Populaciona farmakokinetička analiza - pristup nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata	13
1.2.1.1	Razvoj i evaluacija populacionog farmakokinetičkog modela	17
1.2.2	Populaciona farmakodinamička analiza diskontinuiranih podataka.....	25
1.2.2.1	Populaciona farmakodinamička analiza ordinalnih kategoričkih podataka.....	28
2	Ciljevi istraživanja.....	31
3	Metodologija istraživanja	33
3.1	Pacijenti i podaci.....	33
3.2	Analiza podataka	34
3.2.1	Razvoj populacionog biokinetičkog modela ¹³¹ I.....	34
3.2.2	Razvoj populacionog dinamičkog modela ¹³¹ I.....	37
4	Rezultati istraživanja	39
4.1	Rezultati populacione biokinetičke analize ¹³¹ I.....	39
4.1.1	Osobine ispitivane populacije za biokinetičku analizu.....	39
4.1.2	Osnovni populacioni biokinetički model i ispitivanje uticaja kovarijata	41
4.1.3	Finalni biokinetički model ¹³¹ I i njegova validacija	57
4.2	Rezultati populacione dinamičke analize ¹³¹ I.....	63
4.2.1	Karakteristike ispitivane populacije za dinamičku analizu.....	63
4.2.2	Osnovni dinamički model ¹³¹ I i ispitivanje uticaja kovarijata.....	65
4.2.3	Finalni dinamički model ¹³¹ I	68
5	Diskusija	73
6	Zaključak.....	85
7	Literatura	87
8	Prilozi.....	105
8.1	Prilog 1: Lista skraćenica i oznaka	105
8.2	Prilog 2: Spisak tabela.....	108
8.3	Prilog 3: Spisak slika	109

8.4	Prilog 4: Deo seta podataka za razvoj biokinetičkog populacionog modela ¹³¹ I.....	111
8.5	Prilog 5: Deo seta podataka za razvoj dinamičkog populacionog modela ¹³¹ I.....	112
9	Biografija.....	113
10	Izjave.....	115
10.1	Izjava o autorstvu	115
10.2	Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada	117
10.3	Izjava o korišćenju	119

1 Uvodna razmatranja

Radioaktivni jod (^{131}I), kao emiter beta čestica, jeste jedan od prvih i najčešće upotrebljivanih radionuklida u terapijskoj nuklearnoj medicini [1]. U obliku natrijum-jodida koristi se u terapiji benignih oboljenja štitaste žlezde i tireoidnih karcinoma, a takođe se vezuje za različite ligande i koristi u ciljanoj terapiji raznih tumora [1-3].

U lečenju benignih oboljenja štitaste žlezde ^{131}I predstavlja značajnu terapijsku opciju, pored antitireoidnih lekova (ATL) i hirurškog uklanjanja obolelog tkiva [4-7]. Iako se u terapiji ovih oboljenja koristi već osamdeset godina, još uvek nije postignut jedinstven stav o mnogim pitanjima vezanim za ovaj vid terapije, a naročito u pogledu načina na koji se određuje terapijska doza aktivnosti [8,9]. Preporuke relevantnih vodiča i klinička praksa u centrima nuklearne medicine širom sveta variraju od primene fiksne doze, preko delimično individualizovanih strategija doziranja, do složenih i zahtevnih dozimetrijskih procedura za izračunavanje individualne doze aktivnosti za svakog pacijenta, kako bi se ciljnom tkivu isporučila propisana apsorbovana doza zračenja [4-7,10-13]. U dozimetrijskom pristupu doziranju ciljne apsorbovane doze zračenja određene su empirijski [5], ali postoje mišljenja da bi i ove doze trebalo da budu predmet individualizacije [14-16]. Dok trenutno još uvek nema dovoljno dokaza za donošenje definitivnog zaključka koji pristup je bolji sa aspekta ishoda terapije, u prilog primene metode fiksne doze aktivnosti idu jednostavnost pristupa i manji zahtevi u pogledu vremena i potrebnih resursa [4]. S druge strane, dozimetrijski pristup omogućava primenu minimalne efikasne doze radioaktivnosti, što je u skladu sa ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) principom i smanjuje izlaganje zračenju i rizik za pacijente, njihove porodice i medicinsko osoblje [9].

U zemljama Evropske unije 2018. godine je na snagu stupila direktiva Saveta Evropske unije EURATOM 2013/59 [17] kojom se utvrđuju osnovni sigurnosni standardi za zaštitu od opasnosti koja proizlazi iz izlaganja jonizujućem zračenju. Članom 56 ove direktive nalaže se individualno planiranje terapije radiofarmaceuticima:

„Za sva medicinska izlaganja pojedinaca u svrhu radioterapije, izloženost ciljnih tkiva zračenju treba da se planira individualno i verifikuje na odgovarajući način, tako da apsorbovane doze zračenja za ostala tkiva budu što niže, koliko je to moguće postići, a da bude konzistentno sa nameravanom, radioterapijskom svrhom izlaganja“.

Međutim, u različitim evropskim zemljama primenjuju se različiti pristupi doziranju, još uvek nisu ustanovljene optimalne metode propisivanja molekularne radioterapije i postoje značajne varijacije u primenjenom nivou dozimetrije za implementaciju direktive [10,18,19]. Evropska asocijacija za nuklearnu medicinu (*European Association of Nuclear Medicine - EANM*) je predložila definisanje tri nivoa usklađenosti tretmana nuklearne medicine sa principom optimizacije izloženim u direktivi. Prvi, najniži nivo (L_1) podrazumeva propisivanje fiksne doze aktivnosti prema preporukama za doziranje u važećim vodičima i procenu isporučene apsorbovane doze zračenja zasnovanu na prosečnim dozimetrijskim podacima za datu kohortu pacijenata (*cohort-averaged dosimetry*), a treći, najviši nivo (L_3) propisivanje i verifikaciju apsorbovane doze zračenja specifičnu za individualnog pacijenta (*patient-specific dosimetry*) [18].

Kada je u pitanju ^{131}I terapija benignih oboljenja štitaste žlezde, trenutno važeći EANM vodiči podržavaju i L_1 i L_3 [5,6,18], a istraživanja evropske kliničke prakse su pokazala širok raspon različitih pristupa doziranju [10,20].

Iako trenutno nema dokaza o superiornosti terapijskih protokola zasnovanih na personalizovanoj dozimetriji u pogledu ishoda terapije, u naučnoj i stručnoj javnosti vlada uverenje da je bolje razumevanje dozimetrije i radiobiologije ključno za dugoročni razvoj i unapređenje tretmana molekularne radioterapije [18,19]. Generalno posmatrano, veća primena dozimetrijskog pristupa

doziranju doprinosi generisanju podataka koji omogućavaju proučavanje korelacije doza-efekat, procenu bezbednosti i efikasnosti, kao i uticaja raznih faktora na ishod terapije [9,21]. Takođe, u poslednje vreme se čine naponi da se u procedure nuklearne medicine inkorporiraju i principi radiobiologije, koja proučava efekte zračenja na žive organizme, u cilju daljeg unapređenja kako efikasnosti, tako i bezbednosti terapije radiofarmaceuticima [19,22].

Za primenu dozimetrijskih principa odnosno izračunavanje doze aktivnosti koja je potrebna da se ciljnom tkivu isporuči određena apsorbovana doza zračenja neophodno je poznavanje biokinetike tj. procesa apsorpcije i dispozicije radiofarmaceutika [23]. Biokinetički profil radiofarmaceutika neophodan za izračunavanje apsorbovane doze zračenja može se dobiti direktnim merenjem aktivnosti u tkivima od interesa u toku vremena [9]. Za dobijanje individualnih vrednosti biokinetičkih parametara klasičnom farmakokinetičkom analizom potreban je veći broj merenja što je u kliničkim uslovima često teško ostvarivo. U takvim uslovima direktna merenja mogu biti dopunjena primenom biokinetičkog modelovanja uz upotrebu populacionih vrednosti parametara [9]. Populaciona farmakokinetička i farmakodinamička analiza pristupom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata (*nonlinear mixed effects modelling*) danas predstavlja integralni deo procesa razvoja i primene lekova [24,25], ali u oblasti biokinetike i dozimetrije radiofarmaceutika nije mnogo korišćena. Njene najvažnije odlike su mogućnost upotrebe oskudnih rutinskih kliničkih podataka iz relevantne populacije pacijenata koja koristi lek za procenu tipičnih vrednosti farmakokinetičkih parametara i opisivanje njihove varijabilnosti [24,26]. Budući da pri terapijskoj primeni ^{131}I ispoljava izrazitu varijabilnost u farmakokinetici i farmakodinamici, primena metoda populacione analize bi mogla značajno da doprinese identifikaciji i kvantifikaciji izvora te varijabilnosti, zatim proučavanju odnosa izloženost-efekat i time optimizaciji protokola doziranja u raznim subpopulacijama pacijenata. U kliničkim uslovima kada nije moguće ostvariti veći broj merenja po pacijentu za određivanje individualnih vrednosti parametara, populacioni modeli mogu da se upotrebe kao *a priori* informacija za njihovo predviđanje primenom metode *Bayes*¹-ovske procene (*Bayesian estimation*) uz manji broj direktnih merenja [26].

1.1 ^{131}I u terapiji benignih oboljenja štitaste žlezde

Radioaktivni jod se u lečenju hipertireoidizma koristi još od 1941. godine [1,27-29]. Terapija ^{131}I je efikasna, a takođe se smatra bezbednom, farmakoekonomski opravdanom, kao i pogodnom sa aspekta prihvatljivosti za pacijenta [30]. Savremene indikacije za terapiju benignih oboljenja štitaste žlezde radioaktivnim jodom obuhvataju: hipertireoidizam izazvan toksičnom multinodoznom strumom, toksičnim adenomom ili autoimunom difuznom strumom (*Graves*²-ova bolest), zatim supklinički hipertireoidizam, kao i netoksičnu kompresivnu multinodoznu strumu [4,5,30]. Trudnoća i laktacija predstavljaju apsolutne kontraindikacije za terapiju sa ^{131}I [5,30], budući da se ^{131}I transportuje kroz placentu, koncentriše u fetalnoj štitastoj žlezdi i može da izazove fetalni hipotireoidizam [31-35], a koncentriše se i u žlezdanom tkivu dojke i izlučuje u majčinom mleku [36-38]. Žene u reproduktivnom periodu ne treba da planiraju trudnoću najmanje šest meseci nakon terapije [4,5,39]. Ovaj vid terapije je takođe kontraindikovan kod pacijenata koji nakon terapije ne mogu da ispoštuju sigurnosne protokole [4,30].

¹ *Thomas Bayes* (1701–1761) – engleski statističar i filozof

² *Robert James Graves* (1797–1853) – irski lekar, predsednik Irskog kraljevskog koledža lekara, koji je 1835. godine opisao bolest i nazvao je gušavost.

1.1.1 Istorijat primene radioaktivnog joda u terapiji hipertireoidizma

Otkriće i primena radioaktivnog joda u terapiji hipertireoidizma su usko povezani sa začetima razvoja nuklearne medicine [1,29,40]. Ovome je prethodilo nekoliko otkrića u više različitih naučnih polja: *Hevesy-jeva*¹ ideja o primeni radioaktivnih markera za proučavanje bioloških procesa 1923. godine [41], zatim otkriće veštačke radioaktivnosti od strane bračnog para *Joliot-Curie*² 1934. godine [42] praćeno *Fermi-jev*³ pronalaskom više novih veštačkih radioaktivnih elemenata iste godine, uključujući ¹²⁸I [43], i njihova proizvodnja u ciklotronu *Ernest-a Lawrence-a*⁴ na Univerzitetu Kalifornije u Berkliju (*University of California, Berkeley - UCB*) [27,28]. Ubrzo potom, splet okolnosti i nadahnuća doveo je do upotrebe radioaktivnog joda u dijagnostici i lečenju poremećaja štitaste žlezde, kao i razvoja nuklearne medicine uopšte [28,29,44,45].

Tridesetih godina prošlog veka je bilo poznato da štitasta žlezda preuzima jod [46] i proizvodi hormone koje ga sadrže [47], ali nije bilo načina da metabolizam joda bude detaljnije proučen *in vivo* [28,45]. Dijagnoza hipertireoidizma se postavljala na osnovu pregleda pacijenta i merenja brzine bazalnog metabolizma na osnovu potrošnje kiseonika, a uobičajena terapijska opcija bila je tireoidektomija uz prethodnu primenu stabilnog joda [28]. Takođe je u to vreme već bilo poznato da ozračivanje štitaste žlezde X-zracima ili pomoću radijuma može da bude efikasna terapija kod hipertireoidnih pacijenata [40,48-50].

Krajem 1936. godine *Karl Compton*⁵, predsednik Tehnološkog instituta Masačusets (*Massachusetts Institute of Technology*) održao je predavanje na Medicinskom fakultetu Univerziteta Harvard (*Harvard University*) pod nazivom „Šta fizika može da uradi za biologiju i medicinu“ u kojem je govorio o nedavno otkrivenoj veštačkoj radioaktivnosti i mogućnosti njene primene u proučavanju metabolizma [27,28]. Predavanje je inspirisalo doktora *Saul-a Hertz-a*⁶ iz Opšte bolnice Masačusets (*Massachusetts General Hospital – MGH*) u Bostonu da postavi pitanje *Compton-u* da li može da se proizvede radioaktivni izotop joda, sa idejom da bi se takav izotop mogao primeniti za proučavanje metabolizma joda u štitastoj žlezdi, ali i dijagnostiku i lečenje njenih oboljenja [51]. Ideja je dovela do zajedničkog projekta Tehnološkog instituta Masačusets i MGH već početkom 1937. godine, u kojem je proizveden kratkoživi ¹²⁸I sa poluživotom od 25 minuta i upotrebljen na zečevima za proučavanje fiziologije štitaste žlezde [52]. Međutim, da bi se ostvarila prvobitna namera o primeni radioaktivnog joda u terapiji bilo je neophodno da se stvori izotop sa dužim poluživotom. To se moglo ostvariti pomoću ciklotrona, pa su s tom namerom pribavili sredstva i izgradili ciklotron na Tehnološkom institutu Masačusets 1940. godine, što je bio prvi ciklotron napravljen isključivo za biomedicinsku primenu [27,28]. Najvažniji proizvod ovog ciklotrona bio je ¹³⁰I sa poluživotom od 12,5 h [28].

U istom periodu, tokom 1937. i 1938. godine, na UCB gde se nalazio *Lawrence-ov* ciklotron, doktor *Joseph Hamilton*⁷ je koristio ¹²⁸I i radioizotope natrijuma, hlora i broma za proučavanje asporpcije

¹ *György Hevesy* (1885–1966) – mađarski radiohemičar, dobitnik Nobelove nagrade za hemiju 1943. godine

² *Frederic* (1900–1958) i *Irene Joliot-Curie* (1897–1956) – francuski fizikohemičari, dobitnici Nobelove nagrade za hemiju 1935. godine

³ *Enrico Fermi* (1901–1954) – italijanski fizičar, dobitnik Nobelove nagrade za fiziku 1938. godine

⁴ *Ernest Orlando Lawrence* (1901–1958) – američki fizičar, dobitnik Nobelove nagrade za fiziku 1939. godine za pronalazak ciklotrona

⁵ *Karl T. Compton* (1887–1954) – američki fizičar, predsednik Tehnološkog instituta Masačusets (*Massachusetts Institute of Technology*) od 1930. do 1948. godine

⁶ *Saul Hertz* (1905–1950) – američki lekar i naučnik, direktor Klinike za štitastu žlezdu u Opštoj bolnici Masačusets u Bostonu (1931–1934)

⁷ *Joseph G. Hamilton* (1907–1957) – američki lekar i naučnik, direktor biomedicinskih istraživanja na Univerzitetu Kalifornije u Berkliju

tih elemenata u crevima ljudi [53]. Na zahtev *Hamilton-a*, *Seaborg¹* i *Livingood²* su 1938. godine uspeli da na ovom ciklotronu proizvedu više različitih radioizotopa joda, uključujući ^{131}I sa poluživotom od 8 dana. Ovaj radioizotop je zatim upotrebljen od strane *Hamilton-a* i *Soley-a* za prvu fiziološku studiju na ljudima kojom su *in vivo* pokazali da štitasta žlezda preuzima jod [28,54]. Test preuzimanja ^{131}I (*radioiodine uptake*) u štitastu žlezdu tzv. test fiksacije ^{131}I u upotrebi je sve do danas.

U martu 1941. doktor *Hertz* i fizičar *Roberts³* su u MGH prvi put primenili ^{130}I kao terapiju za hipertireoidizam. *Hamilton* i *Soley* su učinili isto sa ^{131}I na UCB u oktobru te godine. Obe grupe su objavile svoje preliminarne izveštaje na sastanku Društva za klinička istraživanja (*Society for Clinical Investigation*) 1942.godine [45]. Pozitivni rezultati su ohrabрили *Hertz-a* i *Roberts-a* da nastave sa primenom radioaktivnog joda u terapiji hipertireoidizma. Po odlasku *Hertz-a* u vojsku istraživanje u MHG je 1943. godine preuzeo i nastavio lekar *Chapman* u saradnji sa fizičarem *Evans-om*. Rezultati istraživanja oba tima iz iste bolnice su zasebno objavljena u istom časopisu 1946. godine [55,56] i prezentovani na prvom godišnjem sastanku Američke asocijacije za proučavanje gušavosti (*American Association for the Study of Goiter*) po okončanju II svetskog rata [27,28].

Izučavanje i primena radioaktivnog joda u terapijske svrhe bili su u početku ograničeni malim količinama izotopa dobijenih u ciklotronu. Međutim, završetak II svetskog rata preusmerio je izučavanje radioaktivnosti u pravcu biomedicinskih istraživanja. Nuklearni reaktor u *Oak Ridge-u* kao deo projekta Menhetn (*Manhattan Project*) počeo je da proizvodi velike količine veoma jeftinog ^{131}I u komercijalne svrhe, što je dalje omogućilo da stotine pacijenata sa hipertireozom budu lečene ovim vidom terapije [27,28,40]. Ranih pedesetih godina prošlog veka primena ^{131}I u terapiji hipertireoidizma u Sjedinjenim Američkim Državama postala je toliko raširena da je dovela do pada broja tireoidnih hirurga, a takođe je uspostavljena kao važna terapijska opcija širom sveta [27].

Već od prvih iskustava sa terapijskom primenom radioaktivnog joda javila su se razmimoilaženja u pogledu odgovarajuće doze radioaktivnosti [27,44]. ^{131}I je do danas ostao uobičajena terapijska opcija za lečenje pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde, ali problem optimalnog doziranja tek treba da bude rešen.

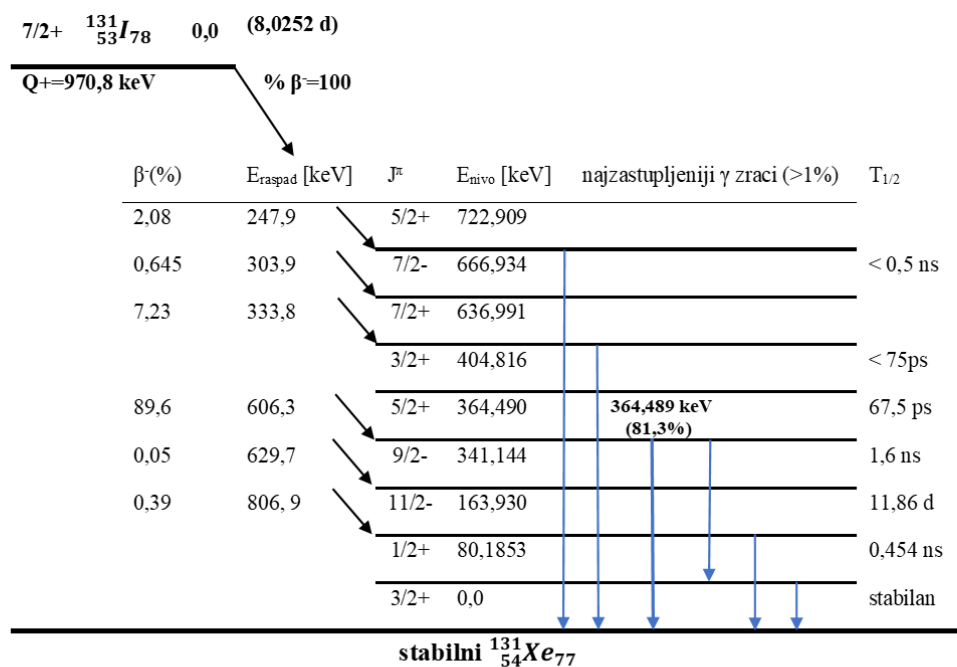
1.1.2 Fizičke osobine ^{131}I

U lečenju oboljenja štitaste žlezde koristi se ^{131}I , radioaktivni izotop joda bogat neutronima, koji se kroz β^- i γ emisiju raspada do stabilnog ^{131}Xe . Vreme poluraspada ^{131}I iznosi 8.0252 dana. β^- raspad podrazumeva emisiju elektrona i anti-neutrina, pri čemu se neutron u jezgru transformiše u proton. Nastali pobuđeni oblici ^{131}Xe prelaze u osnovno stanje kroz 19 γ tranzicija sa opsegom od 80 do 723 keV, od kojih su najintenzivniji γ zraci sa energijom od 364,5 keV. γ zraci su korisni za scintigrafiju štitaste žlezde, dok su za terapijsko delovanje odgovorne β^- čestice. Ukupna energija koja se oslobađa po raspadu iznosi 970,8 keV, pri čemu je doprinos β^- zračenja u proseku 191,6 keV, dok je maksimalna energija β^- čestica u ovom raspadu 806,7 keV. Njihov prosečni domet u mekim tkivima iznosi 0,4 mm, a maksimalni do oko 3 mm. Šema β^- radioaktivnog raspada ^{131}I prikazana je na Slici 1.1 [5,6,57-59].

¹ *Glenn T. Seaborg* (1912–1999) – američki hemičar, dobitnik Nobelove nagrade za hemiju 1951. godine

² *John J. Livingood* (1903–1986) – američki fizičar, član grupe Ernesta Lawrenca koja je otkrila niz radioaktivnih izotopa

³ *Arthur Roberts* (1912–2004) – američki fizičar i kompozitor



Slika 1.1 Šema radioaktivnog raspada ^{131}I . Q – raspoloživa energija za raspad; J^π – ugaoni moment i parnost datog stanja; $T_{1/2}$ – poluživot stanja.

1.1.3 Biokinetičke osobine i radiobiološki efekti ^{131}I

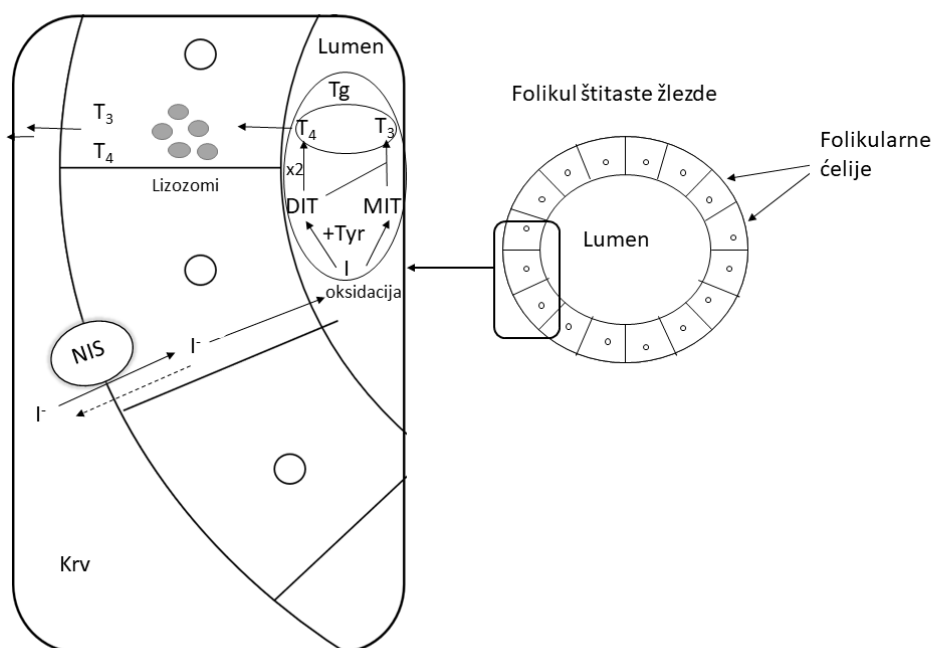
^{131}I u obliku natrijum-jodida se najčešće primenjuje peroralno u kapsulama. Kod pacijenata koji imaju probleme sa gutanjem može da se primeni peroralno u tečnom obliku, a ukoliko pacijent ima emezu ili druge gastrointestinalne probleme moguća je intravenska primena [5].

Peroralno primenjeni radioaktivni jodid resorbuje se u tankom crevu na isti način kao i stabilni izotop ^{127}I . Resorpcija se odvija primarno u tankom crevu, brza je i gotovo potpuna, budući da se već 1 h nakon primene resorbuje 90%, a nakon 2 h 99% primenjenog jodida [5,60-62]. Resorbovani jodid se veoma brzo raspodeljuje u ukupnoj ekstracelularnoj tečnosti. Ne prolazi kroz membranu većine ćelija, ali prolazi kroz membranu erocita uz brzo uspostavljanje ravnoteže sa plazmom [60,63,64]. Iz sistemske cirkulacije se jodid rapidno uklanja primarno putem renalne ekskrecije i preuzimanjem od strane folikularnih ćelija štitaste žlezde, a u manjim količinama preuzimaju ga aktivnim transportom i gastrična mukoza i pljuvačne žlezde [60,61,65]. Biološko poluvreme radiojodida u krvi iznosi samo oko 6 h [61]. Sposobnost preuzimanja jodida imaju takođe i placenta, kao i mlečne žlezde za vreme laktacije [35-38]. Jodidi koji preuzmu pljuvačne žlezde i gastrična sluznica sekretuju se putem salive i želudačnog soka u gastrointestinalni trakt, odakle se najvećim delom reapsorbuju u krv. Vreme odlaganja između pojave maksimalne koncentracije jodida u krvi i maksimuma gastrične i salivarne sekrecije iznosi oko 30 minuta [60,64,66]. Najveći udeo jodida koji preuzme štitasta žlezda takođe se vraća u sistemska cirkulaciju oslobađanjem iz tireoidnih hormona tokom raznih faza dejodinacije ili direktnim „curenjem“ iz tireocita („iodide leak“) [67].

U bubrezima jodidi iz plazme podležu glomerularnoj filtraciji, a 70% filtriranih jodida se reapsorbuje u bubrežnim tubulima. Ostatak se nakuplja u mokraćnom mehur i izlučuje putem urina [60,68]. Renalni klirens jodida je pod normalnim okolnostima konstantan, ne zavisi od koncentracije jodida u plazmi i pokazuje malu interindividualnu varijabilnost [60,67]. Najveći deo jodida iz organizma se uklanja renalnim putem (više od 90%), vrlo malo se gubi putem fecesa, a izlučivanje preko kože

putem znoja je gotovo zanemarivo, osim u uslovima veoma tople klime ili intenzivne telesne aktivnosti [5,60,61,67].

Tireociti preuzimaju jodide aktivnim transportom, putem Na^+/I^- simportera (NIS) smeštenog na bazolateralnoj membrani [69,70]. Jodidi se zatim preko pendrina i drugih transportnih proteina transportuju kroz apikalnu membranu tireocita u lumen folikula, gde se uz pomoć enzima tireoidne peroksidaze (TPO) i H_2O_2 oksidišu i inkorporiraju u tirozinske ostatke glikoproteina tireoglobulina (Tg). U ovom procesu, koji je poznat kao organifikacija joda, nastaju dijodtirozin (DIT) i monojodtirozin (MIT), a oni kuplovanjem daju tetrajodtironin tj. tiroksin (T_4) i trijodtironin (T_3). Nakon endocitoze u tireoidne ćelije, Tg hidrolizom u lizozomima oslobađa hormone, pre svega T_4 , a u manjoj meri T_3 , koji zatim prelaze u krv [71,72]. Pojednostavljen šematski prikaz metabolizma jodida u štitastoj žlezdi je dat na Slici 1.2.



Slika 1.2 Šematski prikaz metabolizma jodida u štitastoj žlezdi (prilagođeno iz [60]). NIS – Na^+/I^- simporter; Tyr – tirozin; Tg – tireoglobulin; MIT – monojodtirozin; DIT – dijodtirozin; T_3 – trijodtironin; T_4 – tiroksin.

Preuzimanje jodida i sinteza tireoidnih hormona je regulisana mehanizmom negativne povratne sprege preko tireostimulišućeg hormona (TSH) prednjeg režnja hipofize. Lučenje ovog hormona je regulisano nivoom tireoidnih hormona u krvi: sniženje koncentracije tireoidnih hormona dovodi do povećanja lučenja TSH, koji zatim preko TSH receptora na bazolateralnoj membrani tireocita promovise sintezu i oslobađenje tireoidnih hormona. Povećanje koncentracije T_4 i T_3 u krvi dovodi do smanjenja lučenja TSH. Ovaj hormon podstiče sve korake sinteze i sekrecije tireoidnih hormona: preuzimanje jodida povećanjem ekspresije NIS, efluks jodida u lumen folikula, ekspresiju Tg i TPO, sintezu H_2O_2 , jodiniciju Tg, preuzimanje jodiranog Tg u tireocite, sekreciju hormona, a takođe stimuliše i proliferaciju folikularnih ćelija [72].

Kada je funkcija štitaste žlezde normalna (eutireoidizam), ona za 24 h preuzme od 20 do 30% radioaktivnog joda primenjenog *per os*. Međutim, ovaj procenat može znatno da se uveća u slučaju hipertireoidizma, čak i više od 90% [5,61]. Nakon preuzimanja u štitastu žlezdu i organifikacije, radioaktivni jod se eliminiše iz štitaste žlezde usled radioaktivnog raspada i sekrecije hormona. Biološko poluvreme u štitastoj žlezdi (korigovano za radioaktivni raspad) iznosi 50–100 dana, ali je

kod hipertireoidnih pacijenata znatno kraće, u proseku 30 dana sa rasponom od 10 do 40, pri čemu neki pacijenti mogu da imaju i znatno brži obrt sa biološkim poluvremenom od svega 5 dana [61]. Efektivno poluvreme tireoidne eliminacije, koje uzima u obzir i radioaktivni raspad, u proseku kod hipertireoidnih pacijenata iznosi oko 6 dana [73].

Terapijski cilj pri primeni ^{131}I ostvaruje se razaranjem obolelog tkiva štitaste žlezde usled delovanja jonizujućeg zračenja. Efekti zračenja mogu da se podele na direktne i indirektne. Pod direktnim radiobiološkim efektima ^{131}I podrazumevaju se direktna oštećenja dejstvom β čestica pre svega DNK, ali i ostalih makromolekula. Indirektni efekti se ostvaruju kroz nastajanje slobodnih hidrosil i drugih veoma reaktivnih radikala, koji potom reaguju sa kritičnim makromolekulama [5,8]. Jonizujuće zračenje može da izazove različite vrste oštećenja DNK molekula: jednostruke i dvostruke prekide lanca, oksidativna oštećenja i izmene baza i šećera, međusobno unakrsno povezivanje lanaca DNK, kao i višestruke lokalne lezije [8,74]. Izlaganje ćelija zračenju, takođe, aktivira kaskade signalnih puteva koje dovode do izmena u regulaciji gena odgovornih za popravke DNK, zaustavljanje ćelijskog ciklusa, kao i opšti odgovor na povredu ćelije [74,75]. U popravljjanje oštećenja na molekulima DNK uključen je veliki broj gena, a dva glavna mehanizma su homologne rekombinantne popravke i nehomologno spajanje krajeva [8,74]. Glavni uzroci citotoksičnosti su neadekvatno popravljani dvostruki prekidi lanaca i višestruka lokalna oštećenja DNK [8]. Oštećenja tireoidnih ćelija indukuju procese apoptoze i nekroze [75,76], a zračenjem izazvana smrt tireocita dovodi do smanjenja funkcije štitaste žlezde i/ili njene zapremine čime se postiže terapijski cilj [8].

Osetljivost na efekte zračenja može da se razlikuje od pacijenta do pacijenta. Međutim, radiobiološki efekti nisu još uvek dovoljno proučeni kada je u pitanju sistemska primena radiofarmaceutika u nuklearnoj medicini i trenutno ne postoje rutinske metode za kliničku procenu individualne radiosenzitivnosti. Neophodnost njihovog proučavanja i uključivanja radiobioloških efekata u terapijske protokole nuklearne medicine je nedavno prepoznata i postavljeni su budući pravci i ciljevi istraživanja u ovoj oblasti [19,22,77].

1.1.4 Principi interne dozimetrije i pristupi doziranju ^{131}I u terapiji benignih oboljenja štitaste žlezde

Da bi se postigao terapijski cilj u lečenju oboljenja štitaste žlezde ^{131}I , potrebno je da se pacijentu primeni doza radioaktivnosti koja će obolelom tkivu predati određenu količinu energije zračenja i izazvati njegovo razaranje. Jedinica za radioaktivnost je bekerel (*becquerel* – Bq), a u praksi se doze najčešće izražavaju u MBq. Kao mera za kvantifikaciju energije deponovane po jedinici mase tkiva koristi se fizička veličina koja se naziva apsorbovana doza zračenja i izražava u grejima (*gray* – Gy = J/kg) [9]. U principu, što je veća apsorbovana doza, manji udeo ćelija preživi zračenje, ali je odnos doze i efekta složen i uključuje mehanizme oporavka i adaptacije ćelija [8,75].

Tretmani u nuklearnoj medicini su specifični po tome što izvor zračenja predstavljaju radiofarmaceutici koji se pacijentu primenjuju sistemskim putem (*per os* ili *i.v.*). Zadržavanje radiofarmaceutika u ciljnom tkivu, a time i ukupna isporučena energija zračenja, uslovljeno je njegovom biokinetikom, kao i fizičkim vremenom poluraspada radioizotopa [9,78]. Dakle, apsorbovana doza zračenja koju primi ciljno tkivo ne može direktno da se izmeri, već se računa iz primenjene radioaktivnosti, mase ciljnog tkiva, energije koja se deponuje po radioaktivnom raspadu i izloženosti ciljnog tkiva radiofarmaceutiku, koja je određena njegovim biokinetičkim ponašanjem i radioaktivnim raspadom [6,9].

Komitet za medicinsku internu dozu zračenja društva za nuklearnu medicinu (*Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee of the Society of Nuclear Medicine*) dao je opštu šemu za dozimetriju radiofarmaceutika odnosno za procenu apsorbovane doze zračenja [79]. Prema ovoj šemi

prosečna doza apsorbovanog zračenja ($D(r_T, T_D)$) u ciljnom regionu ili tkivu (r_T) tokom definisanog perioda T_D nakon davanja radiofarmaceutika pacijentu data je jednačinom:

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) \cdot S(r_T \leftarrow r_S, t) \cdot dt = \int_0^{T_D} \dot{D}(r_T, t) \cdot dt \quad (1.1.4-1)$$

pri čemu $A(r_S, t)$ u ovoj jednačini predstavlja aktivnost u funkciji vremena u izvornom tkivu r_S , a $S(r_T \leftarrow r_S, t)$ je veličina koja predstavlja prosečnu brzinu apsorbovane doze u ciljnom tkivu u trenutku t nakon primene radiofarmaceutika po jedinici aktivnosti prisutne u izvornom tkivu i specifična je za dati radioizotop [9,79]. $\dot{D}(r_T, t)$ se definiše kao vremenski zavisna brzina kojom se apsorbovana doza isporučuje ciljnom tkivu pacijenta od strane radioaktivne supstance ravnomerno raspodeljene u izvornom tkivu. Brzina apsorbovane doze izražava se u Gy/s ili Gy/h. Za T_D se obično uzima beskonačnost, budući da radiofarmaceutici koji se koriste u nuklearnoj medicini imaju relativno kratko vreme poluraspada [9,79].

U jednačini 1.1.4-1 veličina $S(r_T \leftarrow r_S, t)$ zavisi od vremena. Međutim, u većini slučajeva ova vremenska zavisnost može da se zanemari, npr. kada se mase izvornog i ciljnog tkiva ne menjaju u toku perioda ozračivanja, tako da prethodna jednačina može da se pojednostavi i prikaže kao [79]:

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) \cdot S(r_T \leftarrow r_S) dt = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) \cdot S(r_T \leftarrow r_S) \quad (1.1.4-2)$$

gde je $\tilde{A}(r_S, T_D)$ ukupan broj nuklearnih transformacija tj. vremenski integrisana aktivnost u izvornom tkivu r_S za integracioni period T_D .

Ukoliko se $A(r_S, T_D)$ normalizuje primenjenom aktivnošću A_a , dobija se izraz za koeficijent apsorbovane doze $d(r_T, T_D)$ [GyBq^{-1}]:

$$d(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \frac{1}{A_a} \int_0^{T_D} A(r_S, t) \cdot S(r_T \leftarrow r_S) dt = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} a(r_S, t) \cdot S(r_T \leftarrow r_S) dt = \sum_{r_S} \tilde{a}(r_S, T_D) \cdot S(r_T \leftarrow r_S) \quad (1.1.4-3)$$

gde je $a(r_S, t)$ frakcija primenjene aktivnosti u izvornom tkivu u trenutku t nakon primene radiofarmaceutika, dok $\tilde{a}(r_S, T_D)$ predstavlja vremenski integrisan koeficijent aktivnosti (prema ranijoj terminologiji vreme zadržavanja – *residence time*, τ) i izražava se u jedinicama za vreme [9,79].

Pri izračunavanju apsorbovane doze zračenja poznate veličine su vreme primene i primenjena doza radioaktivnosti, dok je potrebno proceniti preuzimanje, zadržavanje i eliminaciju radioizotopa tj. njegov biokinetički profil u tkivu ili organu od interesa za individualnog pacijenta [9]. Aktivnost u funkciji vremena u izvornom tkivu pacijenta se može dobiti direktnim merenjem aktivnosti u toku vremena i to kvantitativnim snimanjem ili uzorkovanjem bioloških materijala (krv, urin, uzorci tkiva) u kojima se meri radioaktivnost i farmakokinetičkim modelovanjem [9,79]. U uslovima kada nije moguće da se izvrši dovoljan broj direktnih merenja aktivnosti, ona mogu biti dopunjena primenom farmakokinetičkog (biokinetičkog) modelovanja uz korišćenje populacionih vrednosti biokinetičkih parametara [9]. Individualna merenja su pouzdanija od procena zasnovanih na populacionim modelima, ali ovi modeli mogu da pruže vredne informacije kada podaci nedostaju [9]. Vremenski integrisani koeficijent aktivnosti u suštini predstavlja površinu ispod krive frakcije primenjene aktivnosti u funkciji vremena i dobija se numeričkom ili analitičkom integracijom matematičke funkcije koja opisuje podatke tj. prostornog biokinetičkog modela za tkivo od interesa [9,79].

Kada je u pitanju lečenje benignih oboljenja štitaste žlezde radioaktivnim jodom, ciljno tkivo, koje je ujedno i izvorno, jeste štitasta žlezda ili njen hiperaktivni deo. Veza apsorbovane doze zračenja i primenjene doze radioaktivnosti može se prikazati jednačinom koja je data u vodiču EANM za dozimetriju pre terapije benignih oboljenja štitaste žlezde sa ^{131}I [6]:

$$A_a = \frac{1}{\bar{E}} \cdot \frac{M \cdot D}{\int_0^{\infty} RIU(t) \cdot dt} \quad (1.1.4-4)$$

U ovoj jednačini \bar{E} [Gy·g/MBq·dan] je prosečna energija deponovana u 1 g ciljnog tkiva po radioaktivnom raspadu ^{131}I i zavisi od veličine i oblika ciljnog tkiva, A_a [MBq] je primenjena doza aktivnosti, M [g] je masa ciljnog tkiva, a $RIU(t)$ predstavlja frakciju A_a ^{131}I koja se nalazi u ciljnom tkivu u određenom trenutku vremena t . $\int_0^{\infty} RIU(t) \cdot dt$ je vremenski integrisan koeficijent aktivnosti ^{131}I odnosno površina ispod krive $RIU(t)=f(t)$ [6,80].

Apsorbovana doza zračenja je relevantna početna veličina za procenu efekata zračenja isporučenog putem radiofarmaceutika [79]. Ona može dalje da se upotrebi za izračunavanje biološki efektivne doze (BED) [9,79]. Još 70-ih godina prošlog veka, prepoznato je da biološki efekat zračenja zavisi ne samo od ukupne doze apsorbovanog zračenja, već i od brzine kojom se doza isporuči tkivu [79,81,82]. Pri istoj ukupnoj apsorbovanoj dozi, zračenje isporučeno većom brzinom ima izraženiji biološki efekat u odnosu na manju brzinu doziranja zračenja, što odražava nadmetanje brzine oštećivanja tkiva zračenjem i kapaciteta i brzine ćelijskih mehanizama za njihov popravak [9,83]. Efekti brzine apsorbovane doze na biološko dejstvo zračenja mogu se uzeti u obzir primenom BED formalizma koji se zasniva na linearno-kvadratnom (LQ) radiobiološkom modelu frakcije preživljavanja (*survival fraction* – SF) ćelija pri ozračivanju [83-86]. LQ radiobiološki model ima široku primenu za opisivanje i predviđanje *in vitro* i *in vivo* efekata jonizujućeg zračenja [82,84,86]. U najjednostavnijem obliku za jednokratno akutno ozračivanje ovaj model daje vezu između apsorbovane doze zračenja i preživljavanja ćelija:

$$SF = e^{-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2} \quad (1.1.4-5)$$

Linearni α član u eksponentu jednačine opisuje ćelijsku smrt odnosno letalni dvostruki prekid DNK lanca izazvan jednim jonizujućim događajem, dok kvadratni član opisuje isti efekat izazvan putem dva odvojena jonizujuća događaja [83,84,86]. α i β su tkivno-specifični radiobiološki parametri, koji opisuju radiosenzitivnost tkiva i oblik krive preživljavanja ćelije. Pri tome je α koeficijent proporcionalnosti apsorbovanoj dozi, jer je jedan jonizujući događaj letalan, a β kvadratu apsorbovane doze, budući da su za smrtonosni efekat potrebna dva subletalna događaja i potencijalno može doći do popravke takvih oštećenja [82,84,86]. Pri nižim dozama dominira linearni član, dok pri višim vrednostima apsorbovane doze kvadratni član postaje dominantniji i dovodi do zakrivljenja funkcije preživljavanja ćelija nadole [9,84].

Iz pomenutog LQ modela za preživljavanje ćelija proizašao je koncept BED , budući da biološki efekat tj. klinički ishod zavisi od broja ćelija koje prežive zračenje i može da se prikaže kao logaritam ubijanja ćelija $-\ln(SF)$ [9,84,87]. Ovaj koncept se zasniva na ideji terapijskih protokola jednake efikasnosti – protokola koji će dati istu verovatnoću postizanja definisanog biološkog (kliničkog) ishoda [9,84,88]. Koristi se pre svega u radiologiji i brahiterapiji, gde predstavlja klinički prihvaćen pristup za poređenje biološkog odgovora pri primeni različitih protokola frakcionisanja doze ili šema brzina apsorbovane doze, odnosno za njihovo međusobno konvertovanje, kako bi se postigao isti biološki efekat tretmana. Drugim rečima, služi da se izračunaju apsorbovane doze zračenja potrebne da se različitim šemama frakcionisanja ili brzinama doze postigne ista verovatnoća ostvarivanja definisanog biološkog ishoda [9]. S obzirom da su vrednosti α i β parametara LQ modela tkivno-specifične, upotrebljava se i da bi se postigao efekat poštede normalnih tkiva u odnosu na tumorska, usled razlika u radiosenzitivnosti tj. u vrednostima α i β parametara za ova tkiva [9,88].

BED može da se definiše kao proizvod apsorbovane (fizičke) doze zračenja i relativne efikasnosti (RE) po jedinici doze koji kvantifikuje uticaj frakcionisanja doze ili brzine doziranja u odnosu na radiosenzitivnost tkiva i brzinu popravke oštećenja izazvanih zračenjem [82-84,89]:

$$BED = D \cdot RE \quad (1.1.4-6)$$

U kontekstu konvencionalne frakcionisane radioterapije, gde se ukupna doza D primenjuje u vidu N frakcija d , tako da je $D=N \cdot d$, RE je data jednačinom:

$$RE = \left(1 + \frac{D/N}{\alpha/\beta} \right) \quad (1.1.4-7)$$

Odnos α/β naziva se kapacitet popravke i kvantifikuje osetljivost tkiva na promene u frakcionisanju doze. Tipične vrednosti ovog odnosa se kreću od 3 do 5 Gy za kasno-reagujuća normalna tkiva i od 7 do 10 Gy za rano-reagujuća tkiva [84].

Jednačina 1.1.4–6, podrazumeva da se ukupna doza primenjuje u akutnim doznim frakcijama u dovoljno dugim razmacima da se omogući potpuni oporavak od subletalnih oštećenja posle svake frakcije. Međutim, u terapiji radiofarmaceuticima koji se primenjuju sistemski, zračenje se ciljnom tkivu isporučuje kontinuirano, brzinom koja se menja u toku vremena i funkcija je biokinetičkog profila radiofarmaceutika u tkivima [9,78,86]. U tom slučaju popravljjanje subletalnih oštećenja se odvija u toku isporuke doze zračenja, pa kod radionuklidne terapije mora da se primeni opštija forma LQ modela za opisivanje SF [83]:

$$SF = e^{-\alpha \cdot D - G(T) \cdot \beta \cdot D^2} \quad (1.1.4-8)$$

gde funkcija $G(T)$ tzv. *Lea-Catcheside*-ov faktor [90] ima vrednost od 0 do 1 i redukuje vrednost kvadratnog člana, odnosno, ubijanje ćelija je uslovljeno verovatnoćom da će u toku kontinuiranog ozračivanja prvo subletalno oštećenje biti popravljeno pre nego što nastane drugo [9]. RE funkcija tada može da se napiše kao:

$$RE = 1 + \frac{G(T) \cdot D}{(\alpha/\beta)} \quad (1.1.4-9)$$

Faktor $G(T)$ za opšti oblik brzine apsorbovane doze u funkciji vremena ($\dot{D}(t)$) i eksponencijalnim procesom popravke oštećenja tokom vremena w je dat izrazom [82,91]:

$$G(T) = \frac{2}{D^2} \int_0^T \dot{D}(t) dt \int_0^t \dot{D}(w) \cdot e^{-\mu(t-w)} d(w) \quad (1.1.4-11)$$

gde je μ konstanta brzine popravljjanja subletalnih oštećenja. U većini slučajeva zračenje kod radionuklidne terapije traje sve dok se radioizotop u potpunosti ne raspadne ili eliminiše iz posmatranog tkiva, pa se za T uzima beskonačnost [9]. Ukoliko profil brzine apsorbovane doze, kao i brzina popravke oštećenja mogu da se aproksimiraju monoeksponencijalnim funkcijama, a radioaktivni raspad je potpun, funkcija RE se u tom slučaju svodi na izraz:

$$RE = 1 + \frac{D \cdot \lambda}{(\alpha/\beta) \cdot (\mu + \lambda)} \quad (1.1.4-12)$$

gde je D ukupna apsorbovana doza zračenja, λ efektivna konstanta brzine eliminacije radiofarmaceutika (zbir konstante brzine fizičkog raspada i konstante brzine biološke eliminacije iz tkiva), dok μ predstavlja konstantu brzine popravljjanja subletalnih oštećenja [83].

Primenjivost BED za opisivanje kliničkih efekata terapije radiofarmaceuticima je demonstrirana u nekoliko studija [9,92,93], ali nije široko korišćena u oblasti nuklearne medicine. Kada su u pitanju benigna oboljenja štitaste žlezde, *Strigari* i saradnici [94] su pronašli da BED može da predvidi ishod terapije ^{131}I kod hipertireoidnih pacijenata. S druge strane, u studiji *Krohn*-a i saradnika [95] maksimalna vrednost brzine apsorbovane doze postignuta u štitastoj žlezdi je pokazala značajnu korelaciju sa hipotireoidizmom kod *Graves*-ove bolesti, dok apsorbovana doza i BED nisu bili statistički značajno povezani sa ishodom terapije.

1.1.4.1 Pristupi doziranju ^{131}I u lečenju benignih oboljenja štitaste žlezde

Iako lečenje benignih oboljenja štitaste žlezde sa ^{131}I predstavlja terapiju prvog izbora, trenutno ne postoje standardizovani protokoli za doziranje, što odražava nedostatak dokaza o najboljem pristupu [9,96]. U odgovarajućim vodičima se predlažu, a u kliničkoj praksi širom sveta primenjuju različiti pristupi za određivanje terapijske doze radioaktivnosti ^{131}I da bi se postigao određeni cilj terapije [4-6,10].

Protokoli za doziranje ^{131}I u terapiji benignih oboljenja koji se primenjuju u praksi mogu se generalno podeliti u dve osnovne grupe:

- Metode fiksne (standardne) doze aktivnosti koje podrazumevaju protokol gde se zanemaruje individualna biokinetika ^{131}I u štitastoj žlezdi pacijenta. Svim pacijentima se primenjuje ista doza aktivnosti ili, alternativno, doza po g ciljnog tkiva za određenu indikaciju.
- Personalizovani dozimetrijski pristupi u kojima se protokoli doziranja zasnivaju na merenju individualnog biokinetičkog profila ^{131}I u štitastoj žlezdi. Pacijentima se primenjuje testna (*tracer*) doza aktivnosti ^{131}I i zatim se meri aktivnost u štitastoj žlezdi u toku vremena. Na osnovu merenja računa se individualna doza aktivnosti ^{131}I , koja će štitastoj žlezdi datog pacijenta predati propisanu dozu apsorbovanog zračenja [4-6,8].

Dozimetrijske procedure koje se primenjuju u kliničkoj praksi razlikuju se po složenosti. Neki protokoli su jednostavniji i zahtevaju merenje frakcije primenjene aktivnosti ^{131}I u štitastoj žlezdi samo 24 h od primene testne doze ($RIU(24)$), dok se efektivno poluvreme eliminacije ^{131}I aproksimira empirijskom vrednošću procenjenom u populaciji pacijenata. S druge strane, primenjuju se i složeniji protokoli, koji osim merenja $RIU(24)$, zahtevaju određivanje poluvremena ^{131}I za individualnog pacijenta, zbog čega je potrebno da se merenja vrše u toku nekoliko dana [4,5]. EANM je 2013. godine izdala vodič za dozimetriju pre radiojodne terapije benignih oboljenja štitaste žlezde koji sadrži preporuke i protokole za pripremu pacijenata, postupak merenja aktivnosti u toku vremena, određivanje zapremine tj. mase štitaste žlezde i izračunavanje doze aktivnosti koju treba primeniti da se štitastoj žlezdi isporuči definisana apsorbovana doza zračenja [6].

Pristup koji se može posmatrati kao intermedijarni, između ove dve osnovne vrste, a koji sugeriše vodič Američke tireoidne asocijacije (*American thyroid association – ATA*) [4], podrazumeva propisivanje doze aktivnosti po g obolelog tkiva štitaste žlezde korigovane sa individualno izmerenom vrednošću $RIU(24)$. $RIU(24)$ je ovde surogat maksimalne vrednosti preuzimanja radioaktivnog joda u štitastu žlezdu individualnog pacijenta, a ovakvo doziranje odgovara ciljanju postizanja maksimalne koncentracije aktivnosti odnosno maksimalne brzine apsorbovane doze u tireoidei [95].

U Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje poremećaja rada štitaste žlezde Republike Srbije nisu date smernice za način doziranja radioaktivnog joda [97].

Apsorbovane doze zračenja koje preporučuje EANM vodič za terapiju benignih oboljenja štitaste žlezde [5] su određene empirijski i to: doza od 300 do 400 Gy za lečenje pacijenata sa autonomnim čvorovima, 100 do 150 Gy za multinodularnu gušu, dok se za pacijente sa *Graves*-ovom bolešću preporučuje 150 Gy za postizanje eutireoidnog stanja, a 200 do 300 Gy za potpunu ablaciju žlezde. Preporuke ovog vodiča za fiksne doze aktivnosti variraju u opsegu od 200 do 800 MBq, pri čemu većina pacijenata prima između 400 i 600 MBq [5]. ATA vodič [4] za tretman *Graves*-ove bolesti preporučuje primenu dovoljne fiksne doze aktivnosti da se jednim tretmanom postigne hipotireoidizam, obično 10 do 15 mCi (370 do 555 MBq), za lečenje toksičnog adenoma 10 do 20 mCi (370 do 740 MBq), a za terapiju toksične multinodularne strume preporučuje primenu dovoljno visoke doze da se jednim tretmanom postigne razrešenje hipertireoidizma, bez navođenja konkretnih vrednosti doza. Alternativno, prema ovom vodiču, doza aktivnosti za lečenje sva tri oboljenja se može

izračunati tako što se doza od 150 do 200 μCi (5,55 do 7,4 MBq) po g štitaste žlezde pomnoži masom obolelog tkiva žlezde i koriguje vrednošću $RIU(24)$.

Klinička praksa, preporuke relevantnih vodiča za doziranje, pa i sam cilj terapije benignih oboljenja tireoide ^{131}I širom sveta pokazuje veliku varijabilnost [1,98-101]. ^{131}I u Sjedinjenim Američkim Državama predstavlja prvu liniju terapije za *Graves*-ovu bolest [102], terapijski cilj je postizanje hipotireoidizma, a od pristupa doziranju najviše se primenjuje metoda fiksne doze [4]. S druge strane, istraživanje primene dozimetrije u Evropi koje je obuhvatilo 20% centara za radionuklidnu terapiju u 27 država objavljeno u 2017. godini [10], pokazalo je da polovina (54%) centara koji su učestvovali u ispitivanju primenjuje individualno planiranje doziranja ^{131}I prema apsorbovanoj dozi zračenja, a preostali centri primenjuju fiksne doze ili fiksne doze prilagođene na osnovu razmatranja stanja ili kliničkih faktora pacijenta. U Nemačkoj je dozimetrija pri doziranju ^{131}I zakonski obavezna [12,101,103], a istraživanja kliničke prakse u Francuskoj publikovana 2014. i 2017. godine su pokazala da su pristupi heterogeni, ali da većina centara praktikuje primenu fiksnih doza [11,13]. U zemljama članicama Evropske Unije od 2018. godine na snazi je EURATOM 2013/59 direktiva [17] koja članom 56 nalaže individualno planiranje doziranja pri radionuklidnoj terapiji i verifikaciju postignute apsorbovane doze zračenja, a EANM je početkom 2021. godine objavila svoj stav o ovom pitanju u kojem je predložila definisanje nivoa usklađenosti prakse sa principima datim u direktivi [18]. U pogledu doziranja najniži nivo usklađenosti podrazumeva davanje fiksnih doza prema uputstvima datim u relevantnim vodičima, a najviši primenu dozimetrije specifične za pacijenta.

Kada je u pitanju postizanje terapijskih ciljeva, još uvek ne postoji jedinstven stav stručne javnosti o tome koji pristup doziranju daje bolje rezultate [1,8,21,101,104-107]. Meta analiza istraživanja koja su poredila terapijske ishode dozimetrijskog pristupa i metode fiksne doze [100] pokazala je da se ova dva pristupa značajno ne razlikuju. Međutim, nedostaci u metodologiji studija ove meta analize (heterogenost populacija pacijenata u pogledu uzroka hipertireoidizma, različiti vremenski periodi praćenja ishoda terapije, različiti načini procene tireoidnog volumena) ne dozvoljavaju da se izvede konačni zaključak. Druga meta analiza koja je obuhvatila samo studije gde je uzrok hipertireoidizma toksična multinodozna struma, pokazala je da kod ovog tipa oboljenja dozimetrijski pristup daje bolje terapijske rezultate [108].

Od pomenutih metoda doziranja, pristup fiksne doze je najjednostavniji i najekonomičniji. Pobornici ovog pristupa kao značajan argument navode da izračunavanje apsorbovane doze može da bude neprecizno i da utiče na odnos apsorbovana doza - efekat [8,101,109]. Apsorbovana doza zračenja koju zaista prime ćelije štitaste žlezde primenom izračunate doze radioaktivnosti može da bude različita u odnosu na propisanu (nameravanu) kao posledica pojednostavljenih procedura za procenu izloženosti štitaste žlezde radioaktivnom jodu [110-112], zatim razlike preterapijskog i terapijskog efektivnog poluvremena eliminacije ^{131}I [113,114], različite izloženosti folikularnih ćelija zračenju kao posledica razlika u veličini folikula štitaste žlezde [115], smanjenja tireoidne zapremine tokom terapije [116-118], kao i upotrebe standardizovanih fantoma (modela) za procenu vrednosti \bar{E} [21,119,120]. Osim toga, uspostavljanje korelacije apsorbovane doze zračenja i terapijskog ishoda mogu da otežaju i mnogi drugi faktori, kao što su upotreba antitireodinih lekova i interindividualne razlike u radiosenzitivnosti [8]. I pored navedenih argumenata, pristup primene fiksne doze u potpunosti zanemaruje individualnu biokinetiku radiofarmaceutika i to za posledicu može da ima da određeni broj pacijenata bude izložen prekomernom, nepotrebnom zračenju [112].

Primena dozimetrijskog pristupa tj. individualno planiranje doze aktivnosti je bolje sa aspekta zaštite od pacijenata i njihovih porodica, medicinskog osoblja i opšte populacije od zračenja. Ono je u skladu sa ALARA principom, prema kojem radionuklidna terapija treba da se sprovede sa minimalnom dozom zračenja, kojom se može postići definisani terapijski cilj, ali je, s druge strane, mnogo zahtevnije u pogledu potrebnog vremena i resursa. Takođe, još nema dovoljno saznanja o nivou dozimetrije koji je potreban da se predvide i razumeju efekti zračenja [121] i kontinuirano se radi na unapređenju postojećih postupaka merenja i dozimetrijskih procedura [122,123].

Na osnovu prethodno izloženog može se zaključiti da trenutno u svetu nisu usaglašeni stavovi o optimalnom pristupu doziranja ¹³¹I u terapiji benignih oboljenja štitaste žlezde, kojim bi se postigli željeni ciljevi terapije, a koja bi u isto vreme bila ekonomična i dostupna, ali i omogućila minimalno izlaganje zračenju kako pacijenata tako i njihove okoline [4,6,101].

1.2 Populaciono farmakometrijsko modelovanje

Farmakometrija se definiše kao nauka koja se bavi razvojem i primenom matematičkih i statističkih metoda u svrhu karakterizacije, razumevanja i predviđanja farmakokinetičkog i farmakodinamičkog ponašanja leka, razvoja bolesti, kao i veze između biomarkera i kliničkih ishoda [24]. Ova disciplina, kroz primenu modelovanja i simulacija, ima sve veću ulogu u unapređenju procesa razvoja lekova, kao i u optimizaciji farmakoterapije [24,25,124].

U razvoju farmakometrije, kao pristupa za integrisanje podataka i znanja u cilju donošenja racionalnih odluka vezanih za razvoj i primenu lekova, centralnu ulogu je imao populacioni pristup modelovanju [24,124]. Ovaj pristup predstavlja metodu analize podataka koja, primenom tehnike nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata, omogućava da se pored tipičnih populacionih trendova u farmakokinetici i farmakodinamici lekova istovremeno analizira i izvor i stepen varijabilnosti u različitim populacijama i subpopulacijama pacijenata, pri čemu mogu da se koriste i oskudni podaci (*sparse data*) tj. mali broj merenja po ispitaniku [26,125-127]. Uveden je u farmakokinetičku analizu 1972. godine od strane *Sheiner*¹-a i saradnika [128] da bi se prevazišli problemi povezani sa klasičnim pristupima za dobijanje populacionih vrednosti farmakokinetičkih parametara, omogućila procena povezanosti ovih parametara sa fiziološkim karakteristikama pacijenata, kao i njihove varijabilnosti u populaciji pacijenata koja koristi lek [125,127]. Budući da je u pitanju složena analiza koja zahteva intenzivna izračunavanja, *Sheiner* je sa *Beal*²-om razvio računarski program za nelinearno modelovanje kombinovanih efekata (NONMEM[®]) [126], koji i dalje predstavlja zlatni standard za ovu vrstu analize [129,130].

1.2.1 Populaciona farmakokinetička analiza - pristup nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata

Populacioni parametri su se u tradicionalnoj farmakokinetičkoj analizi procenjivali kombinovanjem podataka svih individua kao da potiču od jedne osobe, ignorišući intraindividualne razlike (pristup sjedinjenih podataka – *naive pooled approach*) ili modelovanjem podataka svake individue posebno, nakon čega su se individualne procene vrednosti parametara koristile da se izračunaju srednje (populacione) vrednosti (dvostepeni pristup – *two-stage approach*) [124,125,131]. Oba pristupa imaju značajne nedostatke [124,125,127]. Pristupom sjedinjenih podataka ne može da se proceni interindividualna varijabilnost, dok dvostepeni pristup zahteva veliki broj podataka po ispitaniku (*rich, dense data*) u određenim vremenskim intervalima da bi se mogle proceniti individualne vrednosti parametara. To je obično moguće samo kod malog broja ispitanika, što ima za posledicu da procenjene vrednosti populacionih parametara mogu značajno da odstupaju od pravih populacionih vrednosti, naročito kada su u pitanju parametri interindividualne varijabilnosti [125].

Za razliku od klasične farmakokinetičke analize, u populacionom pristupu primenom nelinearnih modela kombinovanih efekata simultano se procenjuju podaci svih individua u ispitivanoj populaciji sa ciljem da se procene tipične vrednosti farmakokinetičkih parametara, zatim da se identifikuju i kvantifikuju faktori koji doprinose interindividualnim varijacijama parametara, kao i da se

¹ *Lewis B. Scheiner* – (1940–2004)

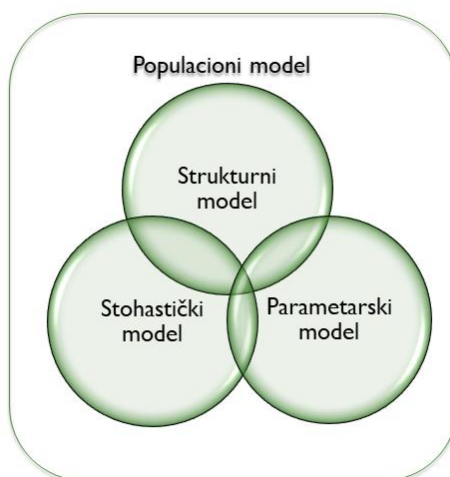
² *Stuart J. Beal* – (1941–2006)

kvantitativno proceni neobjašnjena (slučajna) varijabilnost [132,133]. Naziv populaciono farmakokinetičko modelovanje uobičajeno se koristi kao sinonim za nelinearno modelovanje kombinovanih efekata, iako ovo poslednje obuhvata više različitih tipova podataka i modela, što će biti pojašnjeno u narednom poglavlju [25].

Ovaj pristup ne zahteva bogate podatke, niti određen protokol sa fiksnim vremenima dobijanja uzoraka biološkog materijala. Mogu se koristiti oskudni podaci, bogati podaci ili njihove kombinacije [25]. Upravo je mogućnost upotrebe oskudnih, rutinskih kliničkih podataka poput onih iz terapijskog monitoringa lekova bila primarna motivacija za razvoj i primenu metoda nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata [26,125,127].

Populacioni farmakokinetički model sastoji se iz tri komponente (Slika 1.3):

1. strukturnog farmakokinetičkog modela koji opisuje tipične promene koncentracija leka u plazmi u toku vremena u posmatranoj populaciji,
2. kovarijatnog (parametarskog) modela koji objašnjava interindividualnu varijabilnost koja se može predvideti kovarijatama - demografskim i kliničkim karakteristikama pacijenata,
3. stohastičkog ili statističkog modela koji kvantifikuje neobjašnjeni (slučajni) deo varijabilnosti, a obuhvata neobjašnjenu interindividualnu varijabilnost (*inter-individual* ili *between-subject variability*), varijacije u parametrima jedne individue od primene jedne do primene naredne doze (*inter-occasion variability*), kao i rezidualnu varijabilnost (*residual variability* ili *residual error*) [124,132].



Slika 1.3 Šematski prikaz populacionog farmakokinetičkog modela

U populacionom modelu postoje dve vrste parametara: parametri stalnih (*fixed-effects parameters*) i parametri slučajnih efekata (*random-effects parameters*), odakle i potiče naziv model kombinovanih efekata (*mixed effects model*) [26,125].

Parametri stalnih efekata su konstante tj. imaju određenu, stalnu vrednost i kvantifikuju uticaj stalnih efekata (poznatih, merljivih ili kontrolisanih veličina) na zavisnu promenljivu modela. Obuhvataju tipične, populacione vrednosti strukturnih farmakokinetičkih parametara poput klirensa ili volumena distribucije, zatim parametre koji kvantifikuju uticaj kovarijata na vrednosti strukturnih parametara u kovarijatnom modelu, ali mogu da budu i deo modela za rezidualnu varijabilnost [26,126,127,130]. Za označavanje vektora parametara stalnih efekata obično se koristi simbol θ [26,132].

Slučajni efekti su slučajne promenljive sa odgovarajućom raspodelom verovatnoće koje kvantifikuju neobjašnjenu (slučajnu) varijabilnost i to na dva nivoa. Prvi nivo predstavlja odstupanje individualnih od tipičnih vrednosti farmakokinetičkih parametara (neobjašnjena interindividualna varijabilnost), a drugi nivo odstupanje izmerenih od modelom predviđenih koncentracija (rezidualna varijabilnost ili rezidualna greška) [26,132]. Vektor slučajnih promenljivih koje kvantifikuju interindividualnu varijabilnost u farmakokinetičkim parametrima se obeležava sa η uz pretpostavku da svaka od tih promenljivih ima normalnu raspodelu, srednju vrednost 0 i varijansu ω^2 :

$$\eta \sim N(0, \omega^2) \quad (1.2.1-1)$$

Rezidualna varijabilnost, odnosno vektor ovih varijabli, se označava sa ε . Svaka ε slučajna promenljiva ima takođe pretpostavljenu normalnu raspodelu sa srednjom vrednošću 0 i varijansom σ^2 [124,126]:

$$\varepsilon \sim N(0, \sigma^2) \quad (1.2.1-2)$$

Parametri slučajnih efekata koji se procenjuju u modelu su njihove varijanse i kovarijanse date odgovarajućim matricama: Ω matrica za elemente vektora η i Σ matrica za elemente vektora ε [26,126].

U populaciji koja ima n individua opšti populacioni farmakokinetički model kombinovanih efekata može se prikazati jednačinama:

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \phi_i) + h'((x_{ij}, \phi_i)\varepsilon_{ij}, \quad i = 1, \dots, n \quad (1.2.1-3)$$

$$\phi_i = g(z_i, \theta, \eta_i) \quad (1.2.1-4)$$

$$\text{var}(\varepsilon_{ij}) = \sigma^2 \quad \text{i} \quad \text{var}(\eta_{ij}) = \omega^2 \quad (1.2.1-5)$$

$$\text{cov}(\varepsilon_{ij}) = \Sigma \quad \text{i} \quad \text{cov}(\eta_i) = \Omega \quad (1.2.1-6)$$

gde je y_{ij} j-ta izmerena vrednost koncentracije leka u plazmi za i-tu individuu u populaciji, f predstavlja strukturni farmakokinetički model koji je funkcija stalnih efekata x_{ij} (vreme, doza) i vektora farmakokinetičkih parametara ϕ_i i-te individue. Izrazom $h'((x_{ij}, \phi_i)\varepsilon_{ij}$ predstavljen je vektor različitih tipova rezidualne greške za i-tu individuu i j-tu izmerenu koncentraciju. Vektor individualnih parametara strukturnog modela ϕ_i definisan je kovarijantnim (parametarskim) modelom u kojem g predstavlja opštu funkciju stalnih efekata z_i (različite kovarijate poput godina, pola i drugih demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata), zatim vektora parametara stalnih efekata θ i vektora slučajnih efekata η [25,126].

Ocena parametara pomenutih komponenti populacionog modela zasnovana je na minimizaciji vrednosti ciljne funkcije (*objective function value* – *OFV*) i to najčešće metodom ocene maksimalne verodostojnosti (*maximum likelihood estimation method* – *MLE*) uz pomoć različitih algoritama implementiranih u računarske programe namenjenih za populacionu analizu [124,134]. Ukoliko se funkcija verovatnoće datog seta podataka $P(Y)$ modeluje u zavisnosti od parametara modela koji opisuje te podatke, ona se naziva funkcijom verodostojnosti podataka i označava sa $L(Y|\theta)$ ili samo L . MLE podrazumeva pronalaženje vrednosti parametara θ za koje funkcija verodostojnosti podataka ima maksimum [135,136]. Iz praktičnih razloga ciljna funkcija (*objective function* - *OF*) za MLE se obično izražava kao negativana dvostruka vrednost prirodnog logaritma verodostojnosti $-2\ln(L)$. Kada se logaritmuje funkcija verodostojnosti, dobija se jednačina koja u sebi sadrži poznati izraz proširenih najmanjih kvadrata [137]. Takođe, negativna vrednost omogućava da se umesto maksimuma traži minimum što je stabilniji proces, a množenje faktorom 2 omogućava primenu statističkih testova za poređenje modela kao što je test odnosa verodostojnosti (*likelihood ratio test* – *LRT*), jer odnos $-2\ln(L)$ ima približno χ^2 (hi-kvadrat) raspodelu [136,137]. Dakle, minimalna *OFV* za pretpostavljeni model i set podataka odgovara maksimalnoj verodostojnosti podataka. Drugim

rečima skup ocenjenih vrednosti parametara modela za koje je *OFV* najniža daje najmanje odstupanje predviđanja modela od posmatranih podataka, odnosno najbolje slaganje modela sa podacima (*best fit*) [24,132]. Za svaki par izmerene (y_{ij}) i modelom predviđene vrednosti koncentracije ($f(x_{ij}, \phi_i)$), smatra se da predviđena vrednost ima mogući opseg vrednosti dat normalnom raspodelom sa srednjom vrednošću $f(x_{ij}, \phi_i)$ i varijansom σ^2 , a verodostojnost datog seta podataka sumira odstupanje izmerenih vrednosti od centra raspodele [124].

U nelinearnim modelima kombinovanih efekata izračunavanje verodostojnosti je složenije zbog toga što ovi modeli pored fiksnih sadrže i slučajne efekte, pa je potrebno izračunati marginalnu verodostojnost [25,124,132].

Zajednička funkcija gustine verovatnoće za Y_i i η_i može se prikazati na sledeći način [25]:

$$p(Y_i, \eta_i | \theta, \Omega, \Sigma) = L_i(\theta, \Omega, \Sigma | Y_i, \eta_i) = p(Y_i | \theta, \Sigma, \eta_i) \cdot p(\eta_i | \theta, \Omega) \quad (1.2.1-7)$$

gde je $p(Y_i | \theta, \Sigma, \eta_i)$ uslovna funkcija gustine verovatnoće posmatranih podataka, $L_i(\theta, \Omega, \Sigma)$ predstavlja verodostojnost za i -tu individuu kada su dati Y_i i η_i , dok je $p(\eta_i | \theta, \Omega)$ uslovna gustina za η_i . Budući da η_i nije merljivo, marginalna funkcija gustine verovatnoće Y_i može da se prikaže kao:

$$p(Y_i | \theta, \Omega, \Sigma) = \int p(Y_i | \theta, \Sigma, \eta_i) \cdot p(\eta_i | \Omega) \cdot d\eta \quad (1.2.1-8)$$

[25]. Ukoliko se pretpostavi da η i ε imaju normalnu raspodelu ($\eta \sim N(0, \Omega)$ i $\varepsilon \sim N(0, \Sigma)$), marginalna funkcija gustine za Y_i može da se predstavi kao:

$$p(Y_i | \theta, \Omega, \Sigma) = \int (2\pi)^{-(n_i+q)/2} |\Sigma|^{-1/2} |\Omega|^{-1/2} \exp\left(-\frac{1}{2}((Y_i - f(x_i, \theta, \eta_i))^T \Sigma^{-1} (Y_i - f(x_i, \theta, \eta_i)) + \eta_i^T \Omega^{-1} \eta_i)\right) d\eta \quad (1.2.-9)$$

[25]. Funkcija verodostojnosti za čitav set podataka je proizvod svih individualnih verodostojnosti [25]:

$$L(\theta, \Omega, \Sigma) = \prod_i p(Y_i | \theta, \Omega, \Sigma) \quad (1.2.1-10)$$

a ciljna funkcija koju treba minimizovati je jednaka:

$$OF = -2 \ln (L(\theta, \Omega, \Sigma)) \quad (1.2.1-11)$$

Međutim, u slučaju nelinearnih modela kombinovanih efekata ne postoji analitičko rešenje za integral marginalne verodostojnosti, pa se primenjuju različite numeričke metode za njegovu aproksimaciju tokom potrage za maksimumom verodostojnosti odnosno minimalnom *OFV* [25,132,134]. Različite metode ocene parametara u programima za populacionu analizu razlikuju se po načinu na koji se rešava ovaj problem [132,134,138]. Prva metoda koja je razvijena i primenjena u okviru programa NONMEM[®] bila je takozvana metoda aproksimacije prvog reda (*first-order method* – FO). Ovom metodom se ne ocenjuje marginalna verodostojnost, već se nelinearni model kombinovanih efekata linearizuje u odnosu na slučajne efekte uz pomoć aproksimacije razvojem *Taylor*¹-ovog reda prvog stepena oko očekivane vrednosti η tj. $\eta = 0$. FO metoda omogućava da se dobiju samo ocene populacionih vrednosti svih parametara i zahteva dodatni korak tzv. *post-hoc* (empirijsku *Bayes-ovsku* ili uslovnu) procenu da bi se dobile individualne vrednosti parametara [24-26,138]. Pored FO, klasične metode aproksimacije implementirane u program NONMEM[®] obuhvataju i uslovne metode ocene (*conditional estimation methods*): uslovna metoda ocene prvog reda (*first-order conditional estimation method* – FOCE) i *Laplace*²-ovska metoda (*Laplacian method*) [126]. Ove metode nazivaju se uslovnim, jer se linearizacija vrši oko trenutnih uslovnih (kondicionalnih) procena

¹ *Taylor Brook* (1685–1731) – engleski matematičar

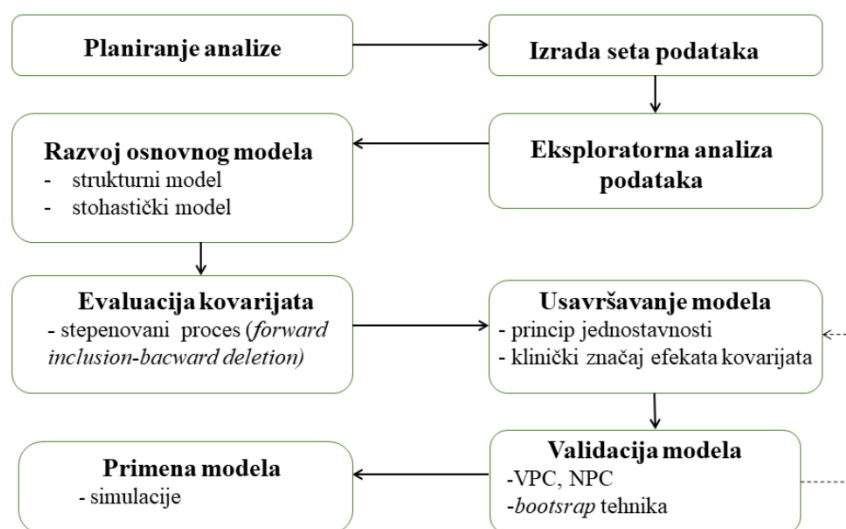
² *Pierre-Simon de Laplace* (1749–1827) – francuski matematičar i astronom

slučajnih efekata (individualnih vrednosti parametara), pri čemu FOCE koristi linearizaciju razvojem *Taylor*-ovog reda prvog stepena, a *Laplace*-ovska metoda drugog stepena [24-26]. Ocena populacionih i individualnih vrednosti parametara u ovim metodama se vrši istovremeno pri svakoj iteraciji, pa su numerički i vremenski zahtevnije [126]. FOCE metoda koja uzima u obzir interakciju slučajnih efekata za interindividualnu i rezidualnu varijabilnost označava se sa FOCE-I. Pored ovih klasičnih, u NONMEM[®]-u se mogu primeniti i različite novije metode ocene parametara poput stohastičke aproksimacije maksimizacije očekivanja (*stochastic approximation expectation maximization* – SAEM) ili Monte Karlo metod uzorkovanja po značajnosti (*Monte Carlo importance sampling method* - IMP), a takođe i *Bayes*-ovska analiza preko Monte Karlo *Markov*¹-ljevih lanaca (*Monte Carlo Markov chain* (MCMC) *Bayesian analysis*) [126,134]. Izbor metode ocene zavisi od više faktora, a pre svega od vrste podataka, kompleksnosti modela koja određuje trajanje analize i stepena nelinearnosti slučajnih efekata u modelu [25].

1.2.1.1 Razvoj i evaluacija populacionog farmakokinetičkog modela

Opšti okvir za razvoj i validaciju populacionog farmakokinetičkog modela može da se prikaže kroz sledeće korake (Slika 1.4):

- planiranje analize,
- priprema i eksploratorna analiza podataka,
- razvoj osnovnog (baznog) modela,
- evaluacija kovarijata i razvoj finalnog modela,
- validacija finalnog modela i
- primena modela [25,26,139-141].



Slika 1.4 Farmakometrijski postupak građenja modela (prilagođeno iz [26])

Definisanje plana analize se smatra dobrom statističkom praksom sa ciljem da se potencijalna pristrasnost svede na minimum i obezbedi kredibilitet rezultata analize [26,142,143].

Baze podataka koje se koriste u populacionoj analizi su često veoma složene, a njihovo formiranje je vremenski najzahtevniji deo analize. Da bi se obezbedila tačnost podataka neophodno je izvršiti

¹ Андрé́й Андрé́евич Ма́рков (1903–1979) – ruski matematičar

njihov pregled, pri čemu grafička evaluacija može pomoći da se identifikuju eventualni problemi [26,124,132,139]. Nakon pregleda podataka, a pre modelovanja, sprovodi se eksploratorna analiza tj. analiza strukture sirovih podataka sa ciljem otkrivanja odstupanja i korelacija promenljivih, kao i osobina njihove raspodele [26,141].

Sledeći korak u populacionoj analizi je razvoj osnovnog (baznog) populacionog modela [25,26,139]. Osnovni model čini strukturni farmakokinetički model zajedno sa stohastičkim modelom za inter- i intraindividualnu varijabilnost. To je model koji u odsustvu kovarijata najbolje opisuje podatke [25]. Međutim, da bi se dobio odgovarajući osnovni model, ponekad je potrebno da se u model uključi kovarijata koja ima izrazito veliki i statistički značajan uticaj na farmakokinetički parametar npr. uticaj klirensa kreatinina na klirens leka koji se primarno eliminiše izlučivanjem putem bubrega [26,139].

Strukturni farmakokinetički model u nelinearnoj analizi kombinovanih efekata može da se predstavi algebarskim jednačinama, poput jednodimenzionalnog modela za *i.v.* primenu leka, ili diferencijalnim jednačinama [124]. Za rešavanje sistema diferencijalnih jednačina potrebne su numeričke metode i intenzivna izračunavanja, zbog čega je vreme analize znatno duže, pa se ova vrsta jednačina koristi kada su u pitanju složeni farmakometrijski sistemi za koje ne postoji analitičko rešenje ili kod nelinearne farmakokinetike leka [132]. Strukturni model koji najbolje opisuje farmakokinetičko ponašanje određenog leka može već da bude poznat iz literature, a ukoliko nije, obično se počinje sa najjednostavnijim mogućim modelom čija se složenost postepeno povećava sve dok dalje usložnjavanje više ne dovodi do poboljšanja adekvatnosti modela [25,126].

Stohastički modeli opisuju varijabilnost oko strukturnog modela [132]. Za opisivanje inter-individualne varijabilnosti mogu se koristiti različiti modeli u zavisnosti od tipa podataka koja se analiziraju [25,26,132].

Aditivni model se često koristi kada su u pitanju farmakodinamički podaci [25,26]:

$$P_i = P + \eta_i \quad (1.2.1.1-1)$$

gde je P tipična, populaciona vrednost parametra, a η_i odstupanje od te vrednosti za i -tu individuu, uz pretpostavku da su η_i vrednosti u populaciji normalno raspodeljene sa srednjom vrednošću 0 i varijansom ω^2 [132]. Standardna devijacija je ovde kvadratni koren iz varijanse ω , a koeficijent varijacije (CV) je dat izrazom:

$$CV(\%) = \frac{\omega}{P} \cdot 100 \quad (1.2.1.1-2)$$

Kada su u pitanju farmakokinetički podaci obično se pretpostavlja log-normalna raspodela, budući da farmakokinetički parametri moraju da budu pozitivni i često imaju pozitivno asimetričnu raspodelu [25,132]. U tom slučaju koristi se eksponencijalni model interindividualne varijabilnosti:

$$P_i = P \cdot e^{\eta_i} \quad (1.2.1.1-3)$$

Ovde je raspodela individualnih vrednosti parametra log-normalna, ali je distribucija vrednosti η_i normalna sa srednjom vrednošću 0 i varijansom ω^2 . Kada se parametri tretiraju kao da potiču iz log-normalne distribucije, ocena varijanse ω^2 je varijansa u log domenu, koja nema istu veličinu kao P . Da bi se ova varijansa prevela u CV na originalnoj skali koristi se jednačina:

$$CV(\%) = \sqrt{e^{\omega^2} - 1} \cdot 100 \quad (1.2.1.1-4)$$

Ako varijansa ω^2 ima malu vrednost, CV može da se aproksimira korenom iz ω^2 :

$$CV(\%) = \sqrt{\omega^2} \cdot 100 \quad (1.2.1.1-5)$$

[25,26,132].

Sva preostala neobjašnjena varijabilnost, poreklom od intraindividualnih varijacija, grešaka u merenju koncentracija, vremenu sakupljanja uzoraka i drugih uzroka, opisuje se kao rezidualna varijabilnost ili greška [26,132]. Uobičajeni modeli za rezidualnu grešku su dati sledećim jednačinama [126,132]:

- aditivni model (homoscedastična rezidualna greška):

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \phi_i) + \varepsilon_{ij} \quad (1.2.1.1-6)$$

- proporcionalni model (model konstantnog CV ili heteroscedastična rezidualna greška):

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \phi_i) \cdot (1 + \varepsilon_{ij}) \quad (1.2.1.1-7)$$

- kombinovani aditivni i proporcionalni model (rezidualna greška je heteroscedastična za visoke, a homoscedastična za niske vrednosti predviđanja):

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \phi_i) \cdot (1 + \varepsilon_{1ij}) + \varepsilon_{2ij} \quad (1.2.1.1-8)$$

- eksponencijalni (1.2.1.1-9) odnosno log-normalni model (1.2.1.1-10):

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \phi_i) \cdot e^{\varepsilon_{ij}} \quad (1.2.1.1-9)$$

$$\ln(y_{ij}) = \ln(f(x_{ij}, \phi_i)) + \varepsilon_{ij} \quad (1.2.1.1-10)$$

U svim navedenim izrazima pretpostavlja se da ε_{ij} ima normalnu raspodelu sa srednjom vrednošću 0 i varijansom σ^2 . Kao i kod modela za interindividualnu varijabilnost, i ovde izbor modela zavisi od tipa podataka [25,132]. Generalno se najviše koristi proporcionalni model rezidualne varijabilnosti [25]. Za farmakokinetičke i farmakodinamičke podatke koji imaju uzak opseg vrednosti pogodan je jednostavni aditivni model [26]. Za bogate farmakokinetičke podatke najčešće se koristi kombinovani model, budući da odražava grešku bioanalitičke metode za merenje koncentracija, dok se proporcionalni i eksponencijalni model izbegavaju, jer pokazuju tendenciju da previše „otežine“ niske vrednosti koncentracija [132].

Jedan od najvažnijih aspekata i prednosti populacione analize je identifikacija faktora koji objašnjavaju varijabilnost u farmakokinetici i farmakodinamici leka [25,26,124,132]. Kroz kovarijantni submodel u populacionom modelu utvrđuje se i kvantifikuje uticaj raznih kovarijata tj. faktora pacijenta koji su poznati ili se mogu prikupiti u analiziranoj populaciji pacijenata, na parametre farmakokinetičkog modela. Time se objašnjava deo interindividualne varijabilnosti odnosno smanjuje neobjašnjena varijabilnost [26,132]. Po definiciji kovarijata je bilo koja promenljiva specifična za individuu koja može da utiče na farmakokinetiku i farmakodinamiku leka [25]. Opšti pristup razvoju kovarijantnog modela obuhvata sledeće korake:

- izbor potencijalnih kovarijata, obično na osnovu prethodnih znanja o osobinama leka i ispitivane populacije pacijenata,
- preliminarna procena kovarijata primenom grafičke evaluacije, generalizovanih aditivnih modela ili korelacione analize za odabir, što ima za cilj da se ograniči broj kovarijata koje će se testirati u modelu,
- razvoj kovarijantnog modela tj. uključivanje funkcija koje opisuju povezanost kovarijata sa parametrima u populacioni model na osnovu unapred utvrđenih kriterijuma [25,132].

Grafička evaluacija se veoma često koristi za preliminarni pregled kovarijata. U tu svrhu mogu da se koriste prikazi empirijskih *Bayes*-ovih procena individualnih parametara (*empirical Bayes estimates* - *EBE*) odnosno individualnih η vrednosti, dobijenih iz osnovnog modela, u funkciji ispitivane kovarijate. *EBE* predstavljaju uslovne procene individualnih vrednosti parametara primenom *Bayes*-ovske metodologije kada su dati model i ocene populacionih vrednosti parametara, zatim varijanse i kovarijance interindividualne i rezidualne varijabilnosti [25]. Prisustvo trenda na ovim graficima ukazuje da postoji uticaj kovarijate na parametar, a njegov oblik na to koji model treba upotrebiti da

se opiše ova zavisnost (linearni, eksponencijalni, stepenovani) [26,144,145]. Pri primeni grafičke evaluacije kovarijata treba biti oprezan u slučaju značajnog prisustva fenomena skupljanja individualnih vrednosti parametara prema populacionim vrednostima odnosno individualnih η vrednosti prema 0 (η shrinkage), što se dešava kada individualni podaci nisu dovoljno informativni u odnosu na određeni parametar [146,147]. U slučaju kada je skupljanje značajno (veće od 20 do 30%), pomenuti grafici mogu da iskrive oblik zavisnosti između *EBE* i kovarijate, da prikriju povezanost ili ukazuju na povezanost kada ona zapravo ne postoji [26,132,145,147]. U takvim slučajevima za procenu efekata kovarijata mogu da se primene dijagnostički postupci koji nisu osetljivi na skupljanje poput primene normalizovanih grešaka raspodele predviđanja (*normalized prediction distribution errors – NPDE*) za *EBE* (EBE_{npde}) [148].

Nakon utvrđivanja liste kovarijata koje će biti analizirane u modelu, potrebno je primeniti neki sistematični pristup u testiranju raznih modela za kombinacije kovarijata–parametar [26]. Najčešće primenjivana procedura u građenju kovarijatnog modela je stepenovani pristup (*stepwise covariate modeling*) sa postepenim uključivanjem kovarijata u model prema unapred zadatom statističkom kriterijumu, a zatim isključivanjem iz modela prema strožijem kriterijumu tzv. *forward inclusion – backward exclusion* metod [26].

Izbor kovarijata koje će biti uključene u model u ovoj proceduri zasniva se na statističkoj značajnosti tj. na *OFV* primenom LRT testa za hijerarhijske modele [25,126]. Dva modela se smatraju hijerarhijskim u slučaju kada fiksiranje jednog ili više parametara složenijeg modela na vrednost nulte hipoteze svodi taj model na jednostavniji. LRT procenjuje razliku u *OFV* za hijerarhijske modele. Pomenuta razlika ima χ^2 raspodelu sa n stepeni slobode koji odgovaraju broju dodatnih parametara u složenijem modelu. Ukoliko je razlika veća od definisane kritične vrednosti za određeni broj stepeni slobode i unapred utvrđen nivo značajnosti α , uključivanje kovarijate se smatra statistički značajnim [126]. U prvom, *forward inclusion* delu procedure kovarijata koja daje najveći, statistički značajan pad u *OFV* se uključuje u model, a zatim se postupak ponavlja sve dok više nijedna kovarijata nije statistički značajna, čime se dobija potpuni (*full*) model. U drugom, *backward deletion* delu procedure koristi se stroži statistički kriterijum. U svakom koraku kovarijata čije isključivanje iz modela daje najmanje povećanje *OFV*, koje nije statistički značajno prema zadatom kriterijumu, izostavlja se iz modela. Postupak se ponavlja sve dok model više ne može da se pojednostavi. Tako dobijen model naziva se finalnim modelom [25,26].

Kada se procenjuje uključivanje kovarijate u konačni tj. finalni populacioni model, pored statističke značajnosti treba uzeti u obzir i biološku utemeljenost i smislenost (*plausibility*), klinički značaj, preciznost procenjenih parametara i smanjenje neobjašnjene interindividualne varijabilnosti [26,132,149].

Adekvatnost modela mora da se procenjuje tokom čitavog procesa razvoja modela [139]. Kriterijumi koji se koriste za evaluaciju i poređenje modela obuhvataju uspešnu minimizaciju, *OFV*, LRT, *Akaike*¹-ov i *Bayes*-ovski informacioni kriterijum (*Akaike informationa criterion – AIC*, *Bayesian information criterion – BIC*), preciznost parametara, stepen interindividualne i rezidualne varijabilnosti, procenu η i ε skupljanja, dijagnostičke grafike [25,26,132,139,143,145-147].

Za poređenje hijerarhijskih modela može da se koristi LRT, dok su za modele koji nisu hijerarhijski, poput različitih strukturnih modela, prikladniji *AIC* i *BIC* (jednačine 1.2.1.1–11 i 1.2.1.1–12) [25,132,139,150,151].

$$AIC = -2LL + 2 \cdot n_p \quad (1.2.1.1-11)$$

$$BIC = -2LL + n_p \cdot \ln(N) \quad (1.2.1.1-12)$$

¹ *Akaike Hirotugu* (1927–2009) – japanski statističar

gde n_p predstavlja broj parametara modela, a N je ukupan broj podataka. Ovi kriterijumi uzimaju u obzir složenost modela koji se porede, odnosno broj parametara koji sadrže, budući da složeniji model sa većim brojem stepeni slobode uopšteno ima veću fleksibilnost i može bolje da se prilagodi podacima. Zbog toga je potrebno da se *OFV* penalizuje za broj parametara koji model sadrži [124]. Kriterijumi se primenjuju tako što se za svaki model u setu modela koji se porede izračuna vrednost *AIC*, odnosno *BIC*, a zatim izabere model koji ima najmanju vrednost, jer je to model sa najmanjim gubitkom informacija u odnosu na istinski model [25]. Iako se za ove kriterijume ne može koristiti statistička interpretacija u smislu značajnosti, u praksi se često koristi razlika između *AIC* vrednosti upoređenih modela (ΔAIC) veća i jednaka od 2 da bi se jedan model smatrao značajno boljim od drugog [132]. Kako bi se ΔAIC lakše interpretirala mogu da se koriste Akaike težine (*Akaike weights*). Za set od N modela, Akaike težina za svaki model u setu (w_i) može da se izračuna prema jednačini:

$$w_i = \frac{e^{\frac{1}{2}\Delta AIC_i}}{\sum_{i=1}^N (e^{\frac{1}{2}\Delta AIC_i})} \quad (1.2.1.1-13)$$

gde je zbir svih težina jednak 1. Najbolji model ima najveću težinu. Kada se porede dva modela iz posmatranog seta, može da se izračuna odnos njihovih Akaike težina, što se naziva odnos dokaza (*evidence ratio*). Što je veća njegova vrednost to je veći dokaz da je model sa većom Akaike težinom bolji od drugog [25,152]. U slučaju da modeli koji se porede imaju isti broj parametara, poređenje *AIC* i *BIC* se svodi na poređenje *OFV* i bira se model koji ima najbolje slaganje (*fit*) sa podacima tj. nižu vrednost *OFV*, pri čemu se ne testira hipoteza i nema pridružene p vrednosti [25,126].

Preciznost ocena parametara je važna osobina modela. NONMEM[®] program kao jedan od izlaznih rezultata daje ocene standardne greške (*standard error – SE*) za sve parametre, uključujući i slučajne efekte [126]. *SE* omogućava izračunavanje približnih, asimptotskih intervala poverenja (*confidence interval – CI*) ocene parametra na osnovu aproksimacije Z raspodele za veliki uzorak:

$$(1 - \alpha)100\%CI = P \pm Z_{\alpha/2} \cdot SE \quad (1.2.1.1 - 14)$$

odnosno 95% *CI* (za $\alpha = 0,05$) se može izračunati kao:

$$95\%CI = P \pm 1,96 \cdot SE \quad (1.2.1.1 - 15)$$

[124,126,132]. Alternativni pristup da se odredi preciznost parametara predstavlja neparametarska *bootstrap* tehnika reuzorkovanja koja se sastoji od produkovanja velikog broja kopija seta podataka na taj način što se individue iz originalnog seta biraju slučajnim izborom, pri čemu ista individua može da bude izabrana više puta ili nijednom [153]. Dobijene kopije podataka se procenjuju primenom finalnog modela, a veliki broj kopija omogućava da se dobije adekvatna raspodela vrednosti ocena parametara i odredi *CI*. 95% percentilni *CI* iz *bootstrap*-a se dobija uzimanjem 2,5 i 97,5 percentila raspodele vrednosti parametara iz analiza svih setova podataka (*run-ova*) [132]. *Bootstrap* tehnika može biti vremenski veoma zahtevna, pa se obično primenjuje samo za evaluaciju finalnog modela [132]. Još jedan način da se odredi preciznost parametara zasnovan na simulacijama je tehnika uzorkovanja i reuzorkovanja po značajnosti (*sampling importance resampling – SIR*) [154]. Za razliku od *bootstrap* analize ova metoda ne zahteva ocenjivanje parametara, pa je znatno brža u odnosu na prethodnu [154].

Prihvatljiv nivo preciznosti zavisi od veličine seta podataka, ali u većini slučajeva može da se postigne relativna *SE* manja od 30% za parametre fiksnih i manja od 50% za parametre slučajnih efekata [132]. Naročito je važno da se oceni preciznost parametara koji opisuju efekte kovarijata, jer iz njihovih *CI* mogu da se izvedu zaključci o uticaju kovarijate:

- *CI* koji je dovoljno uzak i sadrži vrednost nulte hipoteze implicira da kovarijata nema uticaj na posmatrani farmakokinetički parametar,
- *CI* koji je dovoljno uzak i isključuje vrednost nulte hipoteze ukazuje da podaci podržavaju efekat kovarijate i, konačno,

- veoma širok *CI* koji isključuje nultu vrednost implicira da efekat postoji, ali podaci su nedovoljni da se on precizno proceni [139].

Grafička procena predstavlja integralni deo evaluacije modela u svim fazama njegovog razvoja uključujući i finalni model [24,145,146]. Budući da su nelinearni modeli kombinovanih efekata složeni sistemi sastavljeni iz više komponenti i da se zasnivaju na brojnim pretpostavkama, za njihovu temeljnu evaluaciju potrebno je primeniti više različitih grafičkih analiza od kojih svaka može da pruži informacije o adekvatnosti određenih aspekata modela [145]. Dijagnostički grafici se generalno mogu podeliti u zavisnosti od tipa promenljive koja se prikazuje na: grafike zasnovane na predviđanjima, zatim na rezidualima, individualnim vrednostima parametara tj. *EBE* i dijagnostiku zasnovanu na simulacijama [139,145,146].

Osnovni set dijagnostičkih grafika (*basic goodness-of-fit plots*) zasnovanih na predviđanjima modela, rezidualima i *EBE*, kao i njihov značaj u proceni modela dati su u Tabeli 1.1 [24,26,132,146].

Tabela 1.1 Osnovni dijagnostički grafici za evaluaciju populacionih farmakokinetičkih modela [24,26,132,146]

Dijagnostički grafik	Opis zavisnosti u slučaju adekvatnog modela	Značaj u evaluaciji modela
DV vs $(P)PRED$	- podaci rasuti oko linije identiteta, pri čemu se regresiona linija ne mora slagati sa linijom identiteta	- ukazuje na opšte slaganje modela sa podacima i stepen varijabilnosti - sistematska odstupanja sugerišu izmenu strukturnog ili statističkog modela
DV vs $IPRED$	- podaci ujednačeno rasuti oko linije identiteta, ali bliže liniji u odnosu na DV vs $PRED$, jer se uzima u obzir interindividualna varijabilnost	- ukazuje na adekvatnost strukturnog modela za većinu individua - sistematsko odstupanje može da sugeriše izmenu strukturnog modela ili modela za rezidualnu grešku - ukoliko podaci nisu informativni (veliko ε skupljanje) ne može da se koristi za procenu adekvatnosti modela
$(C,P)WRES^*$ vs $TIME$	- podaci su ravnomerno rasuti oko nulte horizontalne linije i većina tačaka treba da leži u opsegu $\pm 2 SD$	- odsustvo trenda u podacima ukazuje na adekvatnost strukturnog modela
$(C,P)WRES^*$ vs $(P)PRED$	- podaci su ujednačeno rasuti oko horizontalne nulte linije i većina tačaka treba da leži u opsegu $\pm 2 SD$	- odsustvo trenda ukazuje na adekvatnost modela rezidualne greške
$ IWRES $ vs $IPRED$	- podaci su ujednačeno rasuti oko horizontalne nulte linije i većina tačaka treba da leži u opsegu $\pm 2 SD$	- odsustvo trenda ukazuje na adekvatnost modela rezidualne greške
Korelacija EBE	- nema trenda ukoliko u modelu nema korelacije između slučajnih efekata	- trend sugeriše uključivanje korelacije između slučajnih efekata - ne može da se koristi kada je η skupljanje veliko
EBE vs COV	- nema značajne korelacije EBE i kovarijate	- trend između EBE i kovarijate sugeriše uključivanje kovarijate u model ili izmenu kovarijatnog modela

DV – zavisna promenljiva tj. izmerene vrednosti koncentracija; $(C)PRED$ – (uslovne) populacione predviđene koncentracije; $PPRED$ – populacione predviđene vrednosti dobijene iz *Monte Carlo* simulacija; $IPRED$ – individualne modelom predviđene koncentracije; $(C)WRES$ – (uslovni) populacioni ponderisani reziduali (*conditional weighted residuals*) - ponderisane razlike između DV i $PRED$; $IWRES$ – individualni ponderisani reziduali (*individual weighted residuals*) – ponderisane razlike DV i $IPRED$; $PWRES$ – populacioni očekivani ponderisani reziduali dobijeni iz *Monte Carlo* simulacija; $TIME$ – vreme; EBE – empirijske *Bayes*-ove procene individualnih vrednosti parametara ili η_i ; SD – standardna devijacija; COV – kovarijata.

*metod ponderisanja je složen i zavisi od metode procene, $WRES$ se dobijaju putem FO metode aproksimacije, a $CWRES$ se zasnivaju na FOCE – preporučuje se upotreba $CWRES$ [155].

Dijagnostika zasnovana na simulacijama se sve više koristi za procenu osobina modela [145,146]. Ova vrsta dijagnostičkih metoda temelji se na ideji da ako model adekvatno opisuje podatke, onda će podaci simulirani na osnovu tog modela biti slični originalnim, što predstavlja koncept posteriorne

prediktivne provere (*posterior predictive check*) [139,145,146,156]. One omogućavaju da se proceni da li model na odgovarajući način opisuje analizirane podatke, ali i da li može da se koristi za predviđanje budućih podataka [139]. Sprovode se na taj način što se na osnovu modela simulira veliki broj novih setova podataka uzimajući u obzir strukturu polaznog seta, a zatim se iz simuliranih podataka računa određena statistika (površina ispod krive, maksimalna koncentracija, farmakokinetički parametar, *OFV* i dr.) i poredi sa istom statistikom dobijenom iz sirovih podataka [145,146]. Pored poređenja takve zbirne statistike izračunate iz podataka, može se vršiti i poređenje samih podataka (izmerenih koncentracija) sa njihovom predviđenom raspodelom dobijenom iz simulacija [145,146]. Taj tip dijagnostike se najviše upotrebljava, a obuhvata metode poput vizuelne prediktivne provere (*visual predictive check* – VPC), numeričke prediktivne provere (*numerical predictive check* – NPC) i NPDE [139,145,146].

VPC se koristi za procenu da li model adekvatno opisuje centralnu tendenciju i varijabilnost analiziranih podataka tj. za evaluaciju i strukturne i stohastičke komponente modela grafičkim (vizuelnim) poređenjem medijane i percentila izmerenih koncentracija sa medijanom i percentilima simuliranih podataka u funkciji nezavisne promenljive (obično vremena) [139,145,157,158]. Ukoliko je model odgovarajući, nema sistematskog odstupanja percentila polaznih od percentila simuliranih podataka i oni se nalaze u okviru odgovarajućih *CI*. S druge strane, prisustvo trenda ukazuje da je potrebna promena strukturnog ili statističkog modela [145]. NPC je sličan VPC i računa frakcije podataka koje se nalaze izvan određenog intervala predviđanja, a zatim ih poredi sa očekivanim vrednostima [146].

U NPDE metodi se referentna raspodela zasnovana na simulacijama kreira za svaku izmerenu vrednost koncentracija, pri čemu se uzimaju u obzir korelacije reziduala poreklom od iste individue. Primarna namena ove dijagnostike je eksterna validacija modela, ali ona može biti korisna i u internoj validaciji, na setu podataka koji je korišćen za razvoj modela [146,159]. Grafici NPDE u zavisnosti od vremena, populacionih predviđenih vrednosti – *PRED* ili populacionih predviđenih vrednosti dobijenih iz *Monte Carlo* simulacija – *PPRED* (*NPDE vs TIME*, *NPDE vs PRED*, *NPDE vs PPRED*) se mogu koristiti za procenu adekvatnosti strukturnog modela i modela za interindividualnu i rezidualnu varijabilnost, a NPDE u funkciji kovarijata (*NPDE vs COV*) za procenu uticaja kovarijata na parametre [145]. Ista metodologija se može upotrebiti da se izračunaju NPDE za *EBE* (EBE_{npde}) i individualne ponderisane rezidualne (*individual weighted residuals* – *IWRES*) – $IWRES_{npde}$ iz vrednosti *EBE* i *IWRES* procenjenih iz izmerenih podataka, a zatim ponovo procenjenih iz simuliranih podataka. One zatim mogu da se koriste u dijagnostici na isti način kao *EBE* i *IWRES*, naročito u slučaju visokih vrednosti η i ε skupljanja, jer nisu osetljive na taj fenomen [148].

Nakon definisanja finalnog populacionog modela potrebno je utvrditi da li model dovoljno dobro opisuje podatke tako da odgovara nameravanoj upotrebi odnosno da može da ispuni ciljeve analize [25,26,142,143,160]. Za ovaj proces se u literaturi koristi različita terminologija: validacija, evaluacija, kvalifikacija, akreditacija, testiranje stabilnosti modela i još ne postoji konsenzus koji naziv je adekvatan [17,25,26,160]. Imajući u vidu složenost populacionih modela, potrebno je uvek primeniti više različitih metoda procene, budući da nijedna pojedinačna metoda ne može da obuhvati sve aspekte modela. Takođe, obim i vrsta provera koje treba sprovesti zavise od svrhe modela. Ukoliko je model razvijen u svrhu predviđanja odnosno simulacija, kada se koristi za donošenje regulatornih odluka, naročito u pogledu režima doziranja i za kliničku primenu u individualizaciji terapije, validacija modela mora biti rigoroznija. Važi i obrnuto, ukoliko je u pitanju deskriptivni model namenjen za opisivanje varijabilnosti u farmakokinetici leka i identifikaciju uticajnih kovarijata, mogu biti dovoljne osnovne tehnike evaluacije [142,160,161]. Može se reći da ne postoji univerzalni postupak validacije finalnog modela, a takođe i da model može biti validan za jednu svrhu, a za drugu ne [25].

Metode validacije se prema rastućoj složenosti i kvalitetu mogu podeliti na osnovne interne (dijagnostički grafici, preciznost parametara, analiza senzitivnosti modela), napredne interne metode

(podela podataka (*data splitting*), tehnike reuzorkovanja – *bootstrap* i ukrštena validacija (*cross-validation*), simulacije) i eksterne metode validacije (metode zasnovane na predviđanjima, simulacije, *Bayes*-ovsko predviđanje) [160,162]. Osnovna razlika između eksternih i internih metoda je set podataka koji se koristi u procesu validacije. U eksternoj validaciji koristi se nezavisni set podataka dobijen iz druge studije, dok se tehnike interne validacije sprovode na podacima koji se koriste u razvoju modela [25,26,142]. Eksterna validacija predstavlja najstroži nivo validacije, preporučuje se u slučajevima kada je model namenjen za kliničku primenu, ali se u praksi veoma retko sprovodi [163]. Metode validacije se stalno usavršavaju i razvijaju nove, a budući pravci razvoja ove oblasti bi trebalo da obuhvate procenu samih metoda validacije sa ciljem njihove standardizacije i uspostavljanja najboljih pristupa za različite vrste podataka, proučavane populacije i svrhe modelovanja, da bi se obezbedila sistematična evaluacija modela i dobijali pouzdani rezultati populacione analize [160].

1.2.2 Populaciona farmakodinamička analiza diskontinuiranih podataka

Populaciona farmakodinamička analiza pristupom kombinovanih efekata proučava efekat leka na organizam na populacionom nivou i može se upotrebiti za utvrđivanje optimalnog režima doziranja, kao i za identifikaciju i kvantifikaciju izvora varijabilnosti koji mogu da utiču na efikasnost i bezbednost leka u određenim subpopulacijama ili za individualnog pacijenta [164,165]. Ova vrsta ispitivanja je prvobitno razvijena za neprekidne (kontinuirane) podatke o efektu leka, poput nivoa glukoze ili krvnog pritiska [164,165]. Međutim, farmakodinamička promenljiva često je diskontinuiranog tipa tj. uzima konačan (ograničen) broj vrednosti [165,166].

Diskontinuirani farmakodinamički podaci mogu biti numerički (kvantitativni) diskretni podaci koji su rezultat prebrojavanja (npr. broj epileptičnih napada u periodu od mesec dana, broj epizoda mučnine po satu) – prebrojivi podaci (*count data*) [167] ili kvalitativni – kategorički, čije vrednosti označavaju pripadnost ispitanika jednoj od nekoliko mogućih grupa - kategorija prema određenoj osobini tj. karakteristici [166]. Kategorički podaci se mogu klasifikovati kao:

- binarni (dihotomni) – moguće su samo dve kategorije npr. prisustvo ili odsustvo određenog kliničkog ishoda poput smrti, moždanog udara, izlečenje ili odsustvo izlečenja stanja ili bolesti određenim tretmanom, pojava ili odsustvo nekog neželjenog efekta (npr. mučnine),
- nominalni – postoji više od dve kategorije, ali one nisu rangirane npr. različite faze sna,
- ordinalni podaci – kategorije imaju određen redosled npr. nivoi sedacije, bola, olakšanja bola i slično [25,165,166].

Diskontinuirani podaci o kliničkim ishodima zahtevaju posebne, nestandardne, pristupe modelovanju [25,164-167], zbog čega se nazivaju i nestandardnim (*odd-type*) podacima [26]. Temelje populacionog farmakokinetičko-farmakodinamičkog modelovanja za ovu vrstu podataka postavili su *Sheiner* i njegovi saradnici u pionirskim radovima u kojima su analizirali longitudinalne ordinalne kategoričke podatke iz kliničkih studija o analgeticima [168,169].

Nestandardni farmakodinamički podaci mogu se analizirati primenom generalizovanih lineranih modela i njihovih ekstenzija - generalizovanih linearnih i nelinearnih modela kombinovanih efekata [25].

Dok opšti (generalni) linearni model zahteva da zavisna promenljiva ima normalnu raspodelu verovatnoće, generalizovani linerani modeli dopuštaju i druge tipove raspodela koje pripadaju eksponencijalnoj familiji (normalna, binomna, *Poisson*-ova, multinomna, gama, eksponencijalna, negativna binomna i druge) [25,170]. Funkcija verovatnoće (za diskretne promenljive) odnosno

funkcija gustine verovatnoće (za kontinuirane promenljive) sa jednim parametrom pripada eksponencijalnoj familiji ukoliko se može predstaviti jednačinom:

$$f(Y; \theta) = \exp [a(Y) \cdot b(\theta) + c(\theta) + d(Y)] \quad (1.2.2-1)$$

gde su a , b , c , d realne funkcije [25,171]. Ukoliko je $a(Y) = Y$, kaže se da je funkcija verovatnoće ili funkcija gustine verovatnoće u svom kanonskom obliku za slučajnu promenljivu Y [25]. Za $b(\theta)$ često se upotrebljava naziv prirodni parametar raspodele [25,166,172].

Zajednička funkcija verovatnoće/gustine verovatnoće podataka Y_1, Y_2, \dots, Y_n može se prikazati jednačinom 1.2.2 -2 [25]:

$$\begin{aligned} f(Y_1, Y_2, \dots, Y_n; \theta) &= \prod_{i=1}^n \exp[a(Y) \cdot b(\theta) + c(\theta) + d(y)] = \\ &= \exp[\sum_{i=1}^n a(Y) \cdot b(\theta) + \sum_{i=1}^n c(\theta) + \sum_{i=1}^n d(Y)] \end{aligned} \quad (1.2.2-2)$$

Ovo je funkcija verodostojnosti (*likelihood*) L , a njen logaritam (*log-likelihood* – LL) je dat izrazom [25]:

$$LL = \sum_{i=1}^n a(Y) \cdot b(\theta) + \sum_{i=1}^n c(\theta) + \sum_{i=1}^n d(Y) \quad (1.2.2-3)$$

Minimizacija negativne vrednosti LL daće ocenu parametra θ sa maksimalnom verodostojnošću [25].

Budući da funkcije verovatnoće/funkcije gustine verovatnoće raznih vrsta podataka uključujući kontinuirane, kategoričke, prebrojive i podatke o preživljavanju (*survival data*) pripadaju eksponencijalnoj porodici raspodela, svi oni se mogu analizirati istom metodologijom tj. u okviru generalizovanih linearnih modela [25,166,170].

Generalizovani linearni modeli imaju tri komponente:

1. slučajna komponenta - zavisna slučajna promenljiva Y sa unapred definisanom raspodelom verovatnoće iz eksponencijalne porodice, uz pretpostavku da su zapažanja $Y(Y_1, \dots, Y_n)$ nezavisna i identično raspodeljena
2. sistematska komponenta - linearni regresioni model (linearni prediktor) koji pokazuje uticaj p nezavisnih promenljivih (prediktora, kovarijata) x_1, \dots, x_p na zavisnu promenljivu Y :

$$\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p \quad (1.2.2-4)$$

3. funkcija veze (*link function*) - funkcija $g(\cdot)$ koja vrši monotonu, diferencijabilnu transformaciju sredine raspodele tj. očekivanja zavisne promenljive Y ($E(Y)=\mu$) i povezuje slučajnu sa sistematskom komponentom modela (jednačina 1.2.2-1)

$$g(E(Y)) = g(\mu) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p \quad (1.2.2-5)$$

[25,166,170,172]. Funkcija veze može biti kanonska i nekanonska [25,166]. Kanonska funkcija veze transformiše sredinu promenljive Y u prirodni parametar, tj. koristi prirodni parametar raspodele kao $g(\mu)$ [166,172]. Najjednostavnija funkcija veze je identitetna funkcija veze, gde je $g(\mu) = \mu$, što je slučaj kod proste linearne regresije [25,166]. Ukoliko je $g(\mu) = \log(\mu)$ u pitanju je log-linearni model, dok se funkcija veze oblika $g(\mu) = \log[\mu/(1-\mu)]$ naziva logit i upotrebljava u logističkom regresionom modelu [166].

Dakle, prosta linearna regresija za kontinuirane podatke, logistička regresija za binarne, nominalne i ordinalne podatke, log-linearni modeli za prebrojive podatke predstavljaju specijalne slučajeve generalizovanih linearnih modela [166], koji mogu da se primene za analizu odgovarajućih tipova farmakodinamičkih podataka.

Isti metodološki okvir može se upotrebiti za analizu modela koji uključuju i neke nelinearne parametre, tj. za opisivanje veze između zavisne promenljive Y , čija raspodela pripada

eksponencijalnoj familiji, sa prediktorima koji uključuju i nelinearne efekte, što se naziva generalizovanim nelinearnim modelom [173].

Navedene metode su primenjive u slučaju da za svakog ispitanika imamo po jednu izmerenu vrednost zavisne farmakodinamičke varijable. Ukoliko raspolažemo sa više od jednog podatka po ispitaniku, kao što je to slučaj u longitudinalnim studijama, potrebno je da se uzme u obzir korelacija podataka koji potiču od istog ispitanika. To se može postići uvođenjem slučajnih efekata u model, čime se dobijaju generalizovani (ne)linerani modeli kombinovanih efekata [25,174]. Populacione, tipične, vrednosti parametara u ovim modelima opisuju efekte kovarijata kod tipičnog predstavnika populacije, dok slučajni efekti definišu interindividualnu varijabilnost i omogućavaju da se uzme u obzir pomenuta korelacija podataka poreklom od iste individue [25,165]. Ovi modeli nazivaju se još i uslovni (*conditional*) ili individualni (*subject-specific*) modeli, jer se odnose na uslovnu raspodelu na individualnom nivou i opisuju i tipične, populacione i individualne efekte [24,25,174].

Druga klasa modela koji se mogu upotrebiti za analizu longitudinalnih podataka su generalizovane jednačine za procenu (*Generalized Estimating Equations – GEE*), koji se nazivaju i marginalnim ili prosečnim populacionim modelima, jer se odnose na marginalnu raspodelu na nivou populacije, gde se prosečan odgovor u populaciji modeluje kao funkcija prediktora bez uključivanja slučajnih efekata [25,174].

Ukoliko se uzima u obzir redosled događaja i distribucija odgovora modeluje u zavisnosti od prethodnih odgovora i prediktora, koriste se tranzicioni modeli, a specijalni slučaj ovih modela je model *Markov-ljevog lanca* [174].

Da bi se u najvećoj mogućoj meri iskoristili longitudinalni diskontinuirani podaci i dobile informacije o efektima i na populacionom i na individualnom nivou, potrebna je primena uslovnih modela [24]. Generalizovani linerani model kombinovanih efekata može se prikazati jednačinom:

$$g(E(Y|\eta)) = x\beta + z\eta + \varepsilon \quad (1.2.2-6)$$

gde β predstavlja skup regresionih parametara fiksnih efekata povezanih sa prediktorima (kovarijatama), x , z je skup kovarijata povezanih sa slučajnim efektima η , dok je ε rezidualna greška, uz pretpostavku da ε ima normalnu raspodelu sa srednjom vrednošću 0 i varijansom σ^2 , a η je takođe normalno raspodeljena sa srednjom vrednošću 0 i varijansom ω^2 [25].

Ukoliko funkcija veze transformiše promenljivu Y u novu promenljivu $g(Y)$ koja se može predvideti funkcijom $f(\cdot)$ nelinearnom u parametrima, dobija se generalizovani nelinearni model kombinovanih efekata [25]:

$$g(E(Y|\eta)) = f(\beta, x, z, \eta, \varepsilon) \quad (1.2.2-7)$$

Rezidualna greška u kontinuiranim modelima obuhvata grešku merenja i neobjašnjeni deo varijabilnosti. Međutim, kod diskontinuirane farmakodinamičke zavisne promenljive modeli se zasnivaju na verovatnoći događaja, procenjujemo uslovne verovatnoće pre nego uslovne sredine, pa se takva greška uobičajeno ne definiše u modelu [175,176].

Funkcija $f(Y, \eta)$ - zajednička funkcija verovatnoće/gustine verovatnoće zavisne promenljive Y i slučajnih efekata η , može se predstaviti kao proizvod uslovne funkcije verovatnoće/gustine Y kada je dato η ($f(Y|\eta)$) i funkcije gustine η ($f(\eta)$) [25]:

$$f(Y, \eta) = f(Y|\eta) \cdot f(\eta) \quad (1.2.2-8)$$

Marginalna funkcija verovatnoće/gustine verovatnoće promenljive Y za populaciju sa n individua određuje funkciju verodostojnosti L [25,165]:

$$L(\beta, \Omega, \Sigma) = \prod_{i=1}^n \int f(Y, \eta) d\eta = \prod_{i=1}^n \int f(Y|\eta) \cdot f(\eta) d\eta \quad (1.2.2-9)$$

Kada su dati podaci Y , funkcija verodostojnosti $L(\beta, \Omega, \Sigma)$ zavisi od parametara fiksnih efekata i parametara raspodele slučajnih efekata [174].

Za ocenu parametara generalizovanih linearnih i nelinearnih kombinovanih modela najčešće se koristi MLE, pri čemu se mogu koristiti različiti pristupi za aproksimaciju integrala verodostojnosti kao što su *Laplace*-ova aproksimacija, adaptivna *Gauss*-ova kvadratura, SAEM, IMP [25,134]. Pored MLE može se koristiti i *Bayes*-ovska metodologija, kojom se ne dobijaju tačkaste ocene parametara, već raspodele uzoraka verovatnih populacionih parametara [134].

1.2.2.1 Populaciona farmakodinamička analiza ordinalnih kategoričkih podataka

Podaci koji se u kliničkim studijama ili praksi prikupljaju o stepenu izraženosti neželjenih efekata, zatim progresiji bolesti i ishodima lečenja vrlo često su ordinalnog kategoričkog tipa, poput različitih skala za izražavanje nivoa bola, olakšanja bola ili sedacije [24,25,165].

Najčešće korišćen model u ovoj oblasti predstavlja generalizaciju logističke regresije na zavisnu promenljivu sa više kategorija, pri čemu se redosled kategorija uzima u obzir na taj način što se definišu kumulativne verovatnoće za kategorije niže (ili više) od određene vrednosti k ($P(Y \leq k)$), a kao funkcija veze se koristi logit [24,25,174,177]:

$$g(P(Y \leq k)) = \text{logit}(P(Y \leq k)) = \log \frac{P(Y \leq k)}{1 - P(Y \leq k)} = f(X, \beta, \eta), \quad k = 1, \dots, K - 1 \quad (1.2.2.1-1)$$

U datoj jednačini X predstavlja vektor nezavisnih promenljivih tj. kovarijata, vektor β čine fiksni efekti, η slučajni efekti, a K je broj kategorija ordinalne zavisne promenljive Y . Logiti kumulativnih verovatnoća ($\text{logit } P(Y \leq k)$) nazivaju se kumulativni logiti, a prikazani model kumulativni logit model za ordinalnu promenljivu [166,174]. Kumulativne verovatnoće se iz njihovih logita mogu izračunati prema jednačini:

$$P(Y \leq k) = \frac{e^{\text{logit } [P(Y \leq k)]}}{1 + e^{\text{logit } [P(Y \leq k)]}} \quad (1.2.2.1-2)$$

dok se pojedinačne verovatnoće za tumačenje rezultata mogu izračunati kao:

$$P(Y = k) = P(Y \leq k) - P(Y \leq k - 1) \quad (1.2.2.1-3)$$

[25,166].

Moguće je koristiti i druge tipove funkcije veze, kao što su probit (jednačina 1.2.2.1-4) i komplementarna log-log funkcija veze (jednačina 1.2.2.1-5), što zavisi od raspodele latentne kontinuirane promenljive koja se nalazi u osnovi kategorija [24,165,174,178]. Probit veza se koristi za normalnu latentnu promenljivu, a log-log veza za promenljivu sa raspedlom ekstremnih vrednosti [174,178].

$$g(P) = \Phi^{-1}(P) \quad (1.2.2.1-4)$$

gde Φ predstavlja standardnu normalnu funkciju raspodele verovatnoće.

$$g(P) = \log(-\log(1 - P)) \quad (1.2.2.1-5)$$

Kumulativni logit model koji predviđa isti uticaj prediktora na sve nivoe kumulativne verovatnoće naziva se model proporcionalnih šansi (*proportional odds model*), a ukoliko ova pretpostavka nije adekvatna, može se koristiti model diferencijalnih šansi (*differential odds*) koji dopušta različit efekat svih prediktora ili model parcijalno proporcionalnih šansi (*partial proportional odds*) ukoliko samo neke od kovarijata ispoljavaju različit uticaj [24,25,165]. Pretpostavka o proporcionalnosti šansi može se testirati tako što se pretpostave različite vrednosti parametara za svaki kumulativni logit ili tako što se izvrši dihotomizacija podataka, a zatim sprovede logistička regresija za svaku dihotomizaciju

posebno. Ukoliko su parametri isti za svaki nivo, odnosno za sve modele, šanse su proporcionalne [25,179,180].

Pored modela proporcionalnih šansi i parcijalnih proporcionalnih šansi, za logističku analizu ordinalnih podataka mogu se koristiti i drugi, poput modela odnosa produžetaka (*continuation ratio models*) ili modela susednih kategorija (*adjacent category models*) [24,25,165,178]. Modeli odnosa produžetaka nazivaju se još i sekvencioni logit modeli i pogodni su za ireverzibilne procese, poput rasta ili progresije bolesti, jer modeluju verovatnoću određenog nivoa efekta pod uslovom da je ta kategorija prethodno već dostignuta ili prevaziđena tj. niže kategorije nisu moguće [25,181,182]. Model susednih kategorija poredi verovatnoću pripadanja određenoj kategoriji u odnosu na verovatnoću pripadanja narednoj, višoj kategoriji [25,166].

Kod studija sa ponovljenim merenjima ishoda kod svakog ispitanika (longitudinalne studije) u model se obično uvodi bar jedan slučajni efekat tj. koriste se uslovni modeli kombinovanih efekata [24]. U slučaju vrlo čestih merenja mora se voditi računa o serijskoj korelaciji uzastopnih zapažanja npr. uslovljavanjem svakog merenja prethodnim primenom *Markov*-ljevog tj. tranzicionog modela [24,165].

Kao model za efekat leka mogu da se koriste linearni, log-linearni, zatim E_{max} model sa ili bez baznog nivoa ili sigmoidni E_{max} model, dok se za meru izloženosti organizma leku kao prediktora efekta mogu da upotrebe doza, površina ispod krive koncentracija – vreme, kumulativna površina ispod krive, koncentracija leka u centralnom ili efektinom prostoru, maksimalna koncentracija ili druga mera izloženosti [25,165]. Izloženost organizma leku može biti merena ili procenjena iz validiranog populacionog farmakokinetičkog modela [165]. Farmakokinetički model se uobičajeno gradi zasebno, pre logističkog modela [165]. U model, takođe, mogu da se uključe izrazi za placebo ili razvoj tolerancije [24,165].

Prilikom građenja modela za poređenje i evaluaciju modela koriste se razni pristupi kao što su LRT test, *AIC*, preciznost procena parametara, procene interindividualne varijabilnosti, vizuelno poređenje izmerenih frekvencija i predviđenih verovatnoća zasnovanih na simulacijama (VPC) u funkciji vremena i izloženosti leku za svaki nivo efekta [165]. Za razliku od klasičnih farmakodinamičkih modela za kontinuirani efekat gde rezidualna dijagnostika čini integralni deo procene adekvatnosti modela [145], ovde se modelom predviđa verovatnoća da ishod pripada određenoj kategoriji, a ne sam ishod, pa standardni reziduali, definisani kao numerička razlika između predviđenih i zapaženih vrednosti, nisu primenjivi u ordinalnoj analizi [183]. U poslednje vreme čine se napori da se definišu reziduali pogodni za primenu na ordinalne kategoričke ishode, kao što je surogat pristup odnosno surogat reziduali [183,184].

Primenom populacionih farmakodinamičkih modela za ordinalne podatke može se izvršiti identifikacija parametara izloženosti koji najbolje opisuju efekat leka ili njegov neželjeni efekat. Kao rezultat se, takođe, dobija verovatnoća svakog nivoa efekta kao funkcija izloženosti leku i vremena, kao i uticaj kovarijata na verovatnoću određenog nivoa ishoda [165]. Dobijeni modeli se mogu koristiti za simulacije sa ciljem poređenja individualizovanih i standardnih strategija doziranja. Takođe, oni mogu da podrže donošenje zaključaka o optimalnoj dozi ili terapijskom rasponu koncentracija za ispitivani lek u određenoj populaciji ili subpopulaciji pacijenata [24,165].

2 Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja ove doktorske disertacije obuhvataju:

- primenu nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata za razvoj populacionog biokinetičkog modela ^{131}I kod pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde,
- procenu uticaja faktora varijabilnosti na interindividualnu varijabilnost u biokinetici ^{131}I ,
- validaciju dobijenog finalnog populacionog biokinetičkog modela ^{131}I ,
- utvrđivanje mera izloženosti koje najbolje korelišu sa verovatnoćom ishoda terapije ^{131}I kroz razvoj populacionog dinamičkog modela za ordinalne kategoričke podatke,
- procenu uticaja demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata na verovatnoću ishoda terapije ^{131}I ,
- validaciju finalnog dinamičkog modela ^{131}I ,
- primenu dobijenih modela u simulacijama različitih kliničkih scenarija i optimizaciji doziranja ^{131}I .

3 Metodologija istraživanja

Etički komitet Univerzitetske bolnice Klinički centar Banja Luka je odlukom broj 01 – 6208.3/15 odobrio sprovođenje istraživanja na Zavodu za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlezde. Univerzitetska bolnica Klinički centar Banja Luka je u toku istraživanja promenila naziv u Univerzitetski klinički centar Republike Srpske (UKCRS) i u daljem tekstu se koristi novi naziv ove ustanove.

3.1 Pacijenti i podaci

U studiji su analizirani podaci retrospektivno dobijeni iz medicinskih kartona pacijenata Zavoda za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde UKCRS-a (u nastavku teksta Zavod).

Kriterijumi za uključivanje pacijenta u ispitivanje su bili: klinička dijagnoza *Graves*-ove bolesti, toksičnog adenoma, toksične ili netoksične multinodularne strume, starost iznad 18 godina, oba pola i urađen test fiksacije ^{131}I tj. merenje preuzimanja i retencije ^{131}I nakon primene testne doze aktivnosti ^{131}I . Kriterijumi za isključivanje iz analize su bili: ustanovljena dijagnoza hroničnog limfocitnog ili subakutnog tireoiditisa, terapija amjodaronom i radiološka pretraga sa jodnim kontrastima.

Iz dokumentacije pacijenata prikupljeni su podaci o izmerenim frakcijama primenjene aktivnosti ^{131}I u štitastoj žlezdi u toku vremena tj. fiksacijama ^{131}I , zatim o starosti pacijenta, polu, kliničkoj dijagnozi, dimenzijama štitaste žlezde i „vrućih“ čvorova određenih ultrazvukom, biohemijskim parametrima za procenu funkcije štitaste žlezde, prethodnoj terapiji antitireoidnim lekovima (PRETH), vremenu prekida terapije pre merenja fiksacija ^{131}I (*therapy discontinuation time* – THDT), kao i terapiji ostalim lekovima.

Frakcija ^{131}I u štitastoj žlezdi je merena 4, 24, 48, i kod nekih pacijenata 168 h nakon peroralne primene kapsule testne doze aktivnosti Na^{131}I , nominalne aktivnosti 1,85 MBq proizvođača Institut za nuklearne nauke „Vinča“, Laboratorija za izotope, Srbija. Za merenje je korišćen sistem za merenje preuzimanja radiofarmaceutika od strane štitaste žlezde sastavljen od detektora sa kristalom NaI (TI), dimenzija 5 x 5 cm, opremljen kolimatorom i multi-kanalnim analizatorom (TUS-203[®], *Veenstra instruments*, softver USP-102[®]), uz redovne kontrole senzitivnosti, kao i merenja spektra. U analizi su korišćene efektivne vrednosti fiksacija, kao što je preporučeno za preterapijsku dozimetriju [6].

Dimenzije režnjeva, istmusa i čvorova štitaste žlezde merene su ultrazvučnom metodom (GE Logiq 5[®] sa linearnom sondom od 10 MHz). Hiperfunkcionalni („vrući“) čvorovi su verifikovni scintigrafijom drugi dan nakon primene testne aktivnosti ^{131}I . Funkcionalni (ciljni) volumen štitaste žlezde je kod pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću i multinodularnom gušom izračunat kao ukupni volumen štitaste žlezde, dok je kod pacijenata sa toksičnim adenomom uzet u obzir samo volumen autonomnog („vrućeg“) čvora. Ukupni volumen štitaste žlezde je izračunat kao zbir volumena levog i desnog režnja, kao i istmusa, ukoliko je njegov volumen veći od 1 mL. Zapremine pojedinih režnjeva i čvorova su aproksimirane formulom za volumen elipsoida (jednačina 3.1–1):

$$V (\text{cm}^3) = \frac{\pi}{6} \cdot \text{dužina}(\text{cm}) \cdot \text{širina}(\text{cm}) \cdot \text{dubina}(\text{cm}) \quad (3.1-1)$$

U razvoj populacionog dinamičkog modela uključeni su podaci onog dela pacijenata iz prethodne analize koji su primili terapijsku dozu ^{131}I u vidu tvrde kapsule proizvođača Institut za nuklearne nauke „Vinča“, Laboratorija za izotope, Srbija [73] i kod kojih je ishod terapije praćen na Zavodu godinu dana nakon primene ^{131}I . Za ove pacijente su, osim prethodno navedenih, prikupljeni i podaci

o primenjenoj dozi aktivnosti ^{131}I , kao i podaci sa kontrolnih pregleda o praćenju ishoda terapije u toku vremena.

Doziranje ^{131}I tj. određivanje terapijske doze aktivnosti je sprovedeno individualno prema kliničkoj proceni lekara, a na osnovu kliničke dijagnoze benignog oboljenja štitaste žlezde, volumena ciljnog tkiva, vrednosti testa fiksacije ^{131}I , medicinske istorije pacijenta i komorbiditeta. ATL su prema institucionalnom protokolu povučeni 5–7 dana pre radioterapije. Efekti terapije su praćeni na kontrolnim pregledima počevši od 4 do 6 nedelja nakon primene ^{131}I . Ishod terapije je definisan kao hipertireoidizam, eutireoidizam ili hipotireoidizam na osnovu vrednosti TSH i upotrebe ATL ili levotiroksina (LT4). Hipotireoidizam je pretpostavljen u slučaju povišene vrednosti TSH, pri čemu pacijent nije koristio ATL, kao i u slučaju normalne vrednosti TSH kod pacijenata koji koristi LT4. Ishod je definisan kao eutireoidizam u slučaju normalnih vrednosti TSH bez primene LT4 ili ATL. Uspešnim ishodom terapije je smatrano razrešenje hipertireoidizma tj. hipotireoidizam ili eutireoidizam.

3.2 Analiza podataka

Za razvoj populacionog biokinetičkog modela i dinamičkog modela ^{131}I korišćen je metod nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata. Analiza je izvedena uz pomoć programa NONMEM[®] (verzija 7.3 i 7.4.4, *Icon development solutions Ellicott City, Maryland, USA*) [126]. Pored ovog programa u procesu modelovanja, validacije i izrade dijagnostičkih grafika korišćeni su i R studio[®] (v 1.3.1093) [185], R[®] (v 3.3.1 i v 4.0.2.) [186], *Perl speaks NONMEM[®]* (verzije 4.6.0 i 5.5.0) [187], *Xpose[®]* (verzija, 4.5.3), kao i *Pirana[®]* (v 2.9.4) [129].

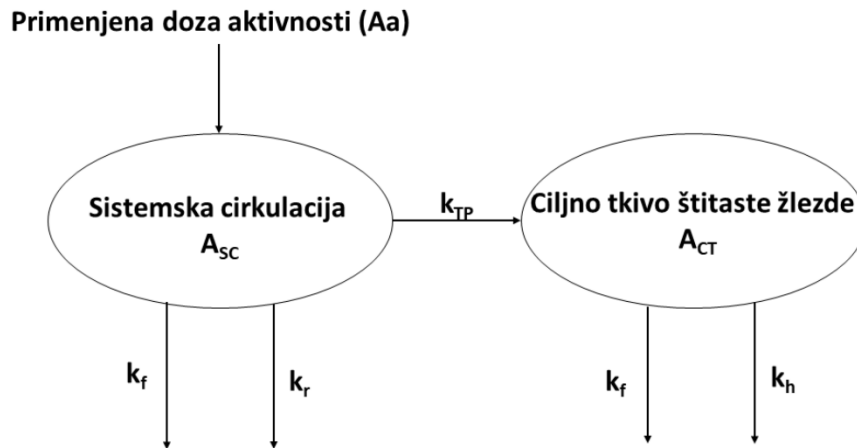
Pre započinjanja procesa razvoja modela, neophodno je da se set podataka za analizu pripremi kao dokument u formatu *comma separated values* (csv) u skladu sa zahtevima programa NONMEM[®] [26,126]. Delovi ovih dokumenta koji prikazuju strukturu podataka za razvoj biokinetičkog i dinamičkog modela dati su u Prilozima 4 i 5.

Takođe je pri upotrebi NONMEM[®]-a neophodno da se za svaki model u procesu modelovanja, od osnovnog, preko kovarijantnih, do finalnog, primenom ASCII koda (*American Standard Code for Information Interchange*) kreira poseban kontrolni dokument koji daje uputstva programu na koji način da analizira podatke [26,126].

3.2.1 Razvoj populacionog biokinetičkog modela ^{131}I

Populaciona biokinetička analiza započeta je definisanjem osnovnog modela koji obuhvata strukturalni biokinetički model i stohastički model za interindividualnu i rezidualnu varijabilnost, kako je objašnjeno u poglavlju 1.2.1.

Kao strukturalni model za opisivanje preuzimanja i retencije ^{131}I u štitastoj žlezdi upotrebljen je dvoprostorni model objavljen od strane *Hanscheid*-a i saradnika [80] i koji je usvojio Komitet za dozimetriju EANM (*EANM Dosimetry Committee*) [6]. U ovom modelu prvi prostor predstavlja sistemsku cirkulaciju, a drugi ciljno tkivo štitaste žlezde uz pretpostavku da je apsorpcija ^{131}I u sistemsku cirkulaciju nakon peroralne primene trenutna i potpuna (Slika 3.1).



Slika 3.1 Šematski prikaz dvoprostornog strukturnog modela za biokinetiku ^{131}I . A_a – primenjena doza aktivnosti; A_{SC} – aktivnost prisutna u sistemske cirkulaciji; A_{CT} – aktivnost izmerena u ciljnom tkivu (štitastoj žlezdi); k_{TP} – konstanta brzine tireoidnog preuzimanja ^{131}I iz sistemske cirkulacije; k_f – fizička konstanta brzine radioaktivnog raspada ^{131}I ; k_r – konstanta brzine renalnog izlučivanja; k_h – konstanta brzine ekskrecije ^{131}I iz štitaste žlezde u vidu sekrecije tireoidnih hormona.

Uz pretpostavku da su svi procesi prikazani modelom na Slici 3.1 prvog reda, brzina promene aktivnosti u štitastoj žlezdi može da se prikaže diferencijalnom jednačinom na sledeći način [6,80]:

$$\frac{dA_{CT}(t)}{dt} = k_{TP} \cdot A_{SC}(t) - (k_f + k_h) \cdot A_{CT} \quad (3.2.1-1)$$

gde je A_{SC} aktivnost prisutna u sistemske cirkulaciji, a A_{CT} aktivnost izmerena u ciljnom tkivu tj. štitastoj žlezdi. k_{TP} je konstanta brzine tireoidnog preuzimanja ^{131}I iz sistemske cirkulacije, k_f fizička konstanta brzine radioaktivnog raspada ^{131}I čija vrednost iznosi $0,0036 \text{ h}^{-1}$, k_r konstanta brzine renalnog izlučivanja, a k_h konstanta brzine ekskrecije ^{131}I iz štitaste žlezde u vidu sekrecije tireoidnih hormona. Promena A_{SC} u zavisnosti od vremena ($A_{SC}(t)$) je data jednačinom:

$$A_{SC}(t) = A_a \cdot e^{-(k_r+k_f+k_{TP}) \cdot t} \quad (3.2.1-2)$$

gde je A_a primenjena doza aktivnosti. Ukoliko se aktivnost prisutna u tireoidnom prostoru u trenutku t ($A_{CT}(t)$) podeli sa A_a dobija se $RIU(t)$.

$$RIU(t) = \frac{A_{CT}(t)}{A_a} \quad (3.2.1-3)$$

Rešavanjem jednačine 3.2.1-1 i njenim deljenjem sa A_a dobija se analitički izraz koji opisuje promenu $RIU(t)$ u toku vremena, koji je u ovoj analizi upotrebljen kao strukturni model:

$$RIU(t) = \frac{k_{TP}}{k_r+k_{TP}-k_h} \cdot (e^{-(k_f+k_h) \cdot t} - e^{-(k_f+k_r+k_{TP}) \cdot t}) = \frac{k_{TP}}{k_{SC}-k_{TE}} \cdot (e^{-k_{TE} \cdot t} - e^{-k_{SC} \cdot t}) \quad (3.2.1-4)$$

gde k_{SC} predstavlja ukupnu konstantu brzine uklanjanja ^{131}I iz sistemske cirkulacije putem radioaktivnog raspada, renalne ekskrecije i tireoidnog preuzimanja, a k_{TE} zbirnu konstantu brzine eliminacije ^{131}I iz štitaste žlezde fizičkim raspadom i hormonskom ekskrecijom [6,80].

U stohastičkom delu osnovnog modela interindividualna varijabilnost u parametrima k_{TP} i k_{TE} je opisana primenom eksponencijalnog modela (jednačina 1.2.1.1–3), a za opisivanje rezidualne varijabilnosti su testirani proporcionalni, aditivni i kombinovani model greške (jednačine 1.2.1.1–6, 1.2.1.1–7 i 1.2.1.1–8). Parametri slučajnih efekata testirani su u pogledu korelacije i procenjeno je η i ε skupljanje. Procena korelacije parametara interindividualne varijabilnosti η_{kTP} i η_{kTE} je izvršena na osnovu koeficijenta korelacije, kondicionog broja i EBE_{npde} zbog visokog η_{kTE} skupljanja.

Za ocenu parametara metodom maksimalne verodostojnosti korišćen je FOCE-I metod opisan u poglavlju 1.2.1.

Nakon definisanja osnovnog modela, analiziran je uticaj kovarijata na varijabilnost strukturnih parametara k_{TP} i k_{TE} . Kao potencijalni faktori uticaja ispitivani su starost, pol, klinička dijagnoza, funkcionalni volumen štitaste žlezde, TSH, slobodni tiroksin ($freeT_4 - fT_4$), PRETH i THDT. Za pojedine pacijente nedostajale su vrednosti kovarijata za funkcionalni volumen štitaste žlezde (4,1%), TSH (9,3%) ili fT_4 (13,7%). Ovi pacijenti nisu isključeni iz analize, već su nedostajuće vrednosti zamenjene medijanom odgovarajuće kovarijate. Pri izračunavanju vrednosti medijane za TSH i fT_4 uzeta je u obzir klinička dijagnoza, a za određivanje medijane funkcionalnog volumena pored dijagnoze razmatran je i pol.

U univarijantnim modelima za kontinuirane kovarijate (starost, funkcionalni volumen štitaste žlezde, TSH, fT_4) isprobani su linearni, nelinearni segmentirani (*piece-wise, hockey-stick*), eksponencijalni i stepenovani oblik funkcionalne zavisnosti na osnovu grafika EBE_{npde} u funkciji kovarijata i pretpostavki zasnovanih na postojećim saznanjima. Klinička dijagnoza kao politomna kovarijata je procenjivana tako da je pacijentima sa *Graves*-ovom bolešću dodeljena referentna populaciona vrednost parametra, a efekti drugih dijagnoza su procenjivani kao frakcija te vrednosti.

Budući da je THDT uslovljeno primenom ATL, efekti kovarijata PRETH i THDT su modelovani zajedno. PRETH kao politomna kovarijata sa tri kategorije, pregrupisana je u binarnu: odsustvo terapije i terapija sa metimazolom ili propiltiouracilom (PTU). Efekat THDT kao kontinuirane kovarijate na vrednost populacionog parametra je procenjena primenom segmentiranog modela, gde je prelomna tačka najpre procenjena kao parametar modela, a onda fiksirana.

U građenju finalnog modela primenjen je stepenovani *forward inclusion - backward exclusion* metod opisan u poglavlju 1.2.1.1. Testirane su sve dostupne kovarijate. U prvom *forward inclusion* delu procedure, statistički kriterijum za uključivanje kovarijate u model bio je pad u *OFV* za više od 3,84 kada je u pitanju jedan stepen slobode, odnosno 5,99 za dva stepena slobode ($p < 0,05$). U svakom koraku kovarijata sa najvećim padom *OFV* je uključivana u model sve dok efekti svih preostalih kovarijata više nisu bili statistički značajni, odnosno do dobijanja potpunog modela. U drugom delu procedure (*backward deletion*) korišćen je stroži statistički kriterijum: kovarijate su zadržane u modelu ukoliko je uklanjanje kovarijate rezultovalo povećanjem *OFV* za više od 6,63 za jedan stepen, odnosno 9,21 za dva stepena slobode ($p < 0,01$).

Procena adekvatnosti modela u toku postupka razvoja izvršena je na osnovu uspešne minimizacije, kao i uspešno završenog kovarijansnog koraka koji daje procene standardnih grešaka parametara, kovarijansnu i korelacionu matricu, zatim na osnovu *OFV*, preciznosti parametara, fiziološke smislenosti (*plausibility*) dobijenih vrednosti parametara i osnovnih dijagnostičkih grafika. Zbog visoke vrednosti η skupljanja za k_{TE} (70,8% u osnovnom modelu) i relativno visokog ε skupljanja (22,1%) grafička evaluacija modela u ovoj analizi je vršena uz pomoć grafika baziranih na populacionim predviđanjima i simulacijama. Uslovni populacioni ponderisani reziduali (*conditional weighted residuals - CWRES*), populacioni očekivani ponderisani reziduali dobijeni iz *Monte Carlo* simulacija (*PWRES*), uslovne populacione predviđene vrednosti (*CPRED*), *PPRED* i *NPDE* su dati u izlaznim tabelarnim dokumentima NONMEM[®] programa, a za izračunavanje EBE_{npde} , korišćena je *-simeval* opcija programa *Perl speaks NONMEM[®]*. U validaciji finalnog modela pored osnovnih

dijagnostičkih grafika korišćene su i napredne tehnike interne validacije zasnovane na simulacijama: VPC i NPC, a za procenu preciznosti parametara finalnog modela korišćena je neparametarska *bootstrap* analiza sa 1000 uzoraka.

3.2.2 Razvoj populacionog dinamičkog modela ^{131}I

Podaci o efektu terapije ^{131}I predstvaljaju ordinalne kategoričke podatke koji opisuju 3 nivoa odgovora na terapiju (k): hipertireoidizam ($k=0$), eutireoidizam ($k=1$) i hipotireoidizam ($k=2$). Za ovaj diskretni vid podataka o ishodima (zavisna promenljiva Y) upotrebljen je model proporcionalnih šansi koji procenjuje kumulativnu verovatnoću određenog ishoda. Kao funkcija veze korišćena je logit transformacija. Pretpostavka o proporcionalnosti šansi testirana je tako što je pretpostavljen različit vektor parametara za svaki nivo efekta (model diferencijalnih šansi). Kumulativni logiti verovatnoće da dođe do ishoda jednakog ili većeg od određene nivoa k je dat jednačinom:

$$\text{logit} [P(Y \geq k)] = f(\theta, X, \eta), \quad k = 1, 2 \quad (3.2.2-1)$$

gde je θ vektor parametara fiksnih efekata, X vektor prediktora (kovarijata), uključujući i izloženost ^{131}I , dok je η vektor parametara slučajnih efekata.

Kumulativne verovatnoće za svaki nivo efekta su date jednačinom:

$$P(Y \geq k) = \frac{e^{\text{logit} [P(Y \geq k)]}}{1 + e^{\text{logit} [P(Y \geq k)]}} \quad (3.2.2-2)$$

pri čemu kumulativna verovatnoća $P(Y \geq 0)$ uključuje sve nivoe efekta i jednaka je 1.

Verovatnoća određenog nivoa ishoda može se dobiti pomoću jednačine:

$$P(Y = k) = P(Y \geq k) - P(Y \geq k + 1) \quad (3.2.2-3)$$

Za opisivanje uticaja izloženosti štitne žlezde ^{131}I na verovatnoću određenog ishoda terapije testirani su linearni, log-linearni, E_{max} i sigmoidni E_{max} model za efekat leka.

Ispitan je uticaj nekoliko parametara izloženosti: primenjena doza aktivnosti, totalna apsorbovana doza zračenja, maksimalna brzina apsorbovane doze zračenja i BED . Ove mere izloženosti izračunate su primenom individualnih *Bayes*-ovih procena dobijenih u biokinetičkoj analizi.

Apsorbovana doza zračenja (D) isporučena ciljnom volumenu štitaste žlezde nakon aplikacije ^{131}I (FVOL) u terapijskoj dozi aktivnosti (Aa) izračunata je prema jednačini datoj u vodiču za preterapijsku dozimetriju izdatom od strane EANM [6]:

$$D[\text{Gy}] = \frac{\bar{E} \cdot Aa \cdot \int_0^{\infty} RIU(t) dt}{FVOL} \quad (3.2.2-4)$$

\bar{E} [MBq·h/Gy·g] je prosečna energija deponovana u 1 g ciljnog volumena štitaste žlezde po raspadu ^{131}I , dok integral $\int_0^{\infty} RIU(t) dt$ predstavlja vremenski integrisani koeficijent aktivnosti ($\bar{a}(T, \infty)$). $\bar{a}(T, \infty)$ se parametarski može izračunati iz jednačine 3.2.1–4 na sledeći način:

$$\bar{a}(T, \infty) = \int_0^{\infty} RIU(t) dt = \frac{k_{TP}}{K_{SC} \cdot K_{TE}} \quad (3.2.2-5)$$

Maksimalna brzina apsorbovane doze ($D(t)_{max}$) je izračunata prema izrazu:

$$D(t)_{max}[\text{Gy/h}] = \frac{\bar{E} \cdot Aa \cdot RIU_{max}}{FVOL} \quad (3.2.2-6)$$

gde je RIU_{max} maksimalna postignuta fiksacija ^{131}I . Ova vrednost je izračunata na osnovu jednačine:

$$t_{max} = \frac{\ln(k_{SC}) - \ln(k_{TE})}{k_{SC} - k_{TE}} \quad (3.2.2-7)$$

koja daje vreme postizanja maksimalne fiksacije i zatim se uvrštava u izraz 3.2.1–4 da se dobije RIU_{max} :

$$RIU_{max} = \frac{k_{TP}}{k_{SC} - k_{TE}} \cdot (e^{-k_{TE}t_{max}} - e^{-k_{SC}t_{max}}) \quad (3.2.2-8)$$

Za izračunavanje BED upotrebljena je jednačina zasnovana na LQ modelu za radiobiološke efekte ozračivanja ćelija pri sistemskoj aplikaciji radionuklida:

$$BED = D \cdot RE = D \cdot \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \cdot \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right) \quad (3.2.2-9)$$

gde su α i β parametri LQ modela čiji odnos odražava radiosenzitivnost tkiva, μ je konstanta brzine oporavka ćelija od subletelnih oštećenja, a λ je efektivna konstanta brzine eliminacije ^{131}I iz štitaste žlezde koja je ekvivalentna k_{TE} . U ovoj analizi za sve pacijente su korišćene vrednosti $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ i $\mu = 0,5 \text{ h}^{-1}$ koje odgovaraju vrednostima za kasno-reagujuća tkiva.

Model za razvoj odgovora organizma na terapiju ^{131}I u toku vremena testiran je kao kovarijata na efekat leka prema pretpostavci da doza zračenja utiče na vreme razvoja efekta. Testirani su linearni, segmentirani i eksponencijalni funkcionalni oblik ovog modela. Budući da je za svakog pacijenta bilo na raspolaganju više od jednog podatka o efektu leka, bila je moguća procena interindividualne varijabilnosti.

Za procenu parametara modela korišćen je *Laplace*-ovski metod procene. Da bi se opisala interindividualna varijabilnost testirani su aditivni i eksponencijalni model slučajnih efekata i to samo na baznu liniju tj. početnu verovatnoću kategorija, zatim samo na parametre modela za efekat leka, kao i na oboje istovremeno. Evaluacija i diskriminacija modela zasnivala se na uspešnoj minimizaciji i kovarijansnom koraku, *OFV*, *AIC*, *VPC*, preciznosti procena parametara kao i fiziološkoj odnosno kliničkoj verovatnosti procena.

Osnovni modeli sa različitim merama izloženosti, koji predstavljaju nehijerarhijske modele sa istim brojem parametara, rangirani su prema njihovim *AIC* vrednostim i Akaike težinama. Mera izloženosti koja je dala osnovni model sa najmanjom vrednošću *AIC*, odnosno sa najvećom Akaike težinom i odnosom dokaza je uključena u finalni model.

Kao potencijalne kovarijate u modelu su testirani starost, klinička dijagnoza, *PRETH*, *TSH* i *fT₄* u vreme terapije. Kod 1% ispitivanih pacijenata je nedostajala vrednost *fT₄*. Ove vrednosti su zamenjene vrednostima medijane, pri čemu je uzeta u obzir klinička dijagnoza pacijenta.

Kontinuirane kovarijate (starost, funkcionalni volumen štitaste žlezde, *TSH* i *fT₄*) su ispitivane primenom linearnog, segmentiranog i stepenovanog modela uz razmatranje biološke odnosno fiziološke verovatnosti pretpostavljenih funkcionalnih zavisnosti. Za građenje kovarijatnog, odnosno dobijanje finalnog modela upotrebljen je stepenovani *forward inclusion-backward deletion* pristup. Statistički kriterijum za uključivanje kovarijata do dobijanja potpunog modela je bio $p < 0,05$, a u drugome delu procedure za isključivanje kovarijata do dobijanja finalnog modela korišćen je stroži kriterijum – $p < 0,01$.

Za evaluaciju preciznosti parametara finalnog modela korišćene su neparametarska *bootstrap* analiza sa 1000 kopija, kao i tehnika uzorkovanja i reuzorkovanja po značajnosti (*sampling importance resampling* - *SIR*) takođe sa po 1000 uzoraka i reuzoraka.

4 Rezultati istraživanja

U ovom poglavlju predstavljeni su rezultati populacione biokinetičke i dinamičke analize ^{131}I . Prikazani rezultati su objavljeni u odgovarajućim publikacijama u časopisima *European Journal of Clinical Pharmacology* i *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [188,189].

4.1 Rezultati populacione biokinetičke analize ^{131}I

Kao rezultat ovog dela ispitivanja razvijen je nelinearni model kombinovanih efekata biokinetike ^{131}I kod pacijenta sa benignim oboljenjima štitaste žlezde zasnovan na podacima o merenjima fiksacija ^{131}I iz rutinske kliničke prakse nakon primene testne doze aktivnosti [188].

4.1.1 Osobine ispitivane populacije za biokinetičku analizu

Podaci za građenje biokinetičkog modela obuhvatili su 843 merenja fiksacija ^{131}I kod 345 odraslih pacijenata koji su zadovoljili kriterijume za uključivanje u analizu. Od toga su 304 pacijenta (88,1%) bila ženskog pola, kliničku dijagnozu *Graves-ove* bolesti je imalo 112 (32,5%), toksičnu multinodularnu strumu 114 pacijenata, odnosno 33% ispitivane populacije, toksični adenom 54 (15,7%) i netoksičnu multinodularnu strumu 65 pacijenata (18,8 %). PRETH je imalo 182 ispitanika (52,8%), od čega je 159 koristilo metimazol (46,1%), a 23 PTU (6,7%). Pregled demografskih i kliničkih osobina ispitivane populacije pacijenata dat je u Tabeli 4.1, a ukupan broj merenja fiksacija ^{131}I u određeno vreme nakon primene testne doze, kao i procenat pacijenata koji su imali određen broj izmerenih vrednosti fiksacija su u Tabeli 4.2.

Tabela 4.1 Demografske i kliničke osobine ispitivane populacije za razvoj biokinetičkog modela ^{131}I

Osobina		Broj (%)/srednja vrednost (SD)	Opseg
Pol	ženski	304 (88,1)	
	muški	41 (11,9)	
Starost [godine]		60,5 (12,1)	18 – 84
Klinička dijagnoza	Graves-ova bolest	112 (32,5)	
	Toksična multinodularna struma	114 (33,0)	
	Toksični adenom	54 (15,7)	
	Netoksična multinodularna struma	65 (18,8)	
ATL	nijedan	163 (47,2)	
	metimazol	159 (46,1)	
	propiltiouracil	23 (6,7)	
FVOL [cm^3]		35,7 (28,4)	1,6 – 213,6
TSH [mIU/L]		0,321 (0,636)	0,001 – 4,76
fT ₄ [pmol/L]		29,6 (18,1)	6,9 – 119,7
THDT [dani]		32,6 (25,7)	1 – 120

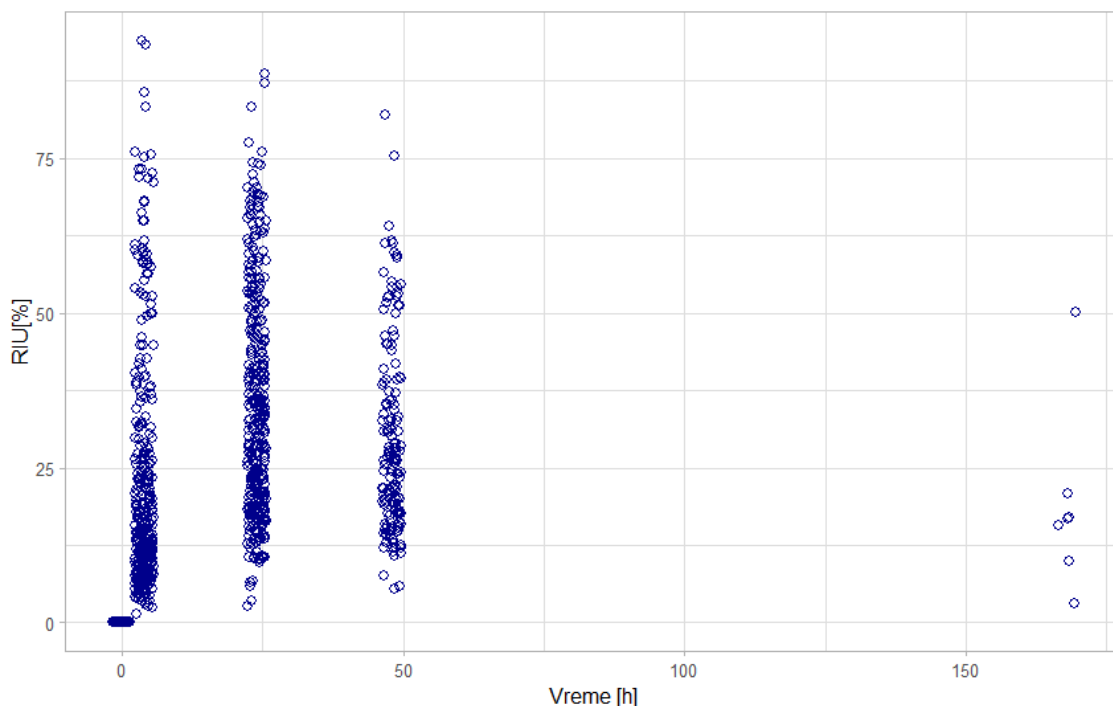
SD – standardna devijacija; ATL – antitireoidni lekovi; FVOL – funkcionalni volumen štitaste žlezde; TSH – tireostimulišući hormon; fT₄ – slobodni tiroksin; THDT – vreme prekida terapije pre merenja fiksacija ^{131}I .

Tabela 4.2 Pregled merenja fiksacija ^{131}I kod ispitivane populacije pacijenata

Merenja $RIU(t)$	Vreme nakon primene testne doze ^{131}I	Broj pacijenata sa označenim merenjem(%)
	4 h	339 (98,3)
	24 h	343 (99,4)
	48 h	154 (44,6)
	168 h	7 (2,0)
	Broj merenja po pacijentu	Broj pacijenata sa označenim brojem merenja (%)
	1	7 (2,0)
	2	182 (52,8)
	3	151 (43,8)
	4	5 (1,4)

$RIU(t)$ – izmerena vrednost fikscije ^{131}I u određenom trenutku vremena

Na Slici 4.1 prikazane su izmerene vrednosti fiksacija ^{131}I u procentima u zavisnosti od vremena nakon primene testne doze aktivnosti.



Slika 4.1 Izmerene vrednosti fiksacija ^{131}I ($RIU[\%]$) u funkciji vremena

4.1.2 Osnovni populacioni biokinetički model i ispitivanje uticaja kovarijata

U osnovnom biokinetičkom modelu strukturni deo je definisan dvoprostornim modelom datim jednačinom 3.2.1–4 i šematski prikazanim na Slici 3.1. Interindividualna varijabilnost je opisana za parametre k_{TP} i k_{TE} pomoću eksponencijalnog modela:

$$k_{TP_i} = k_{TP} \cdot e^{\eta_{k_{TP}i}} \quad (4.1.2-1)$$

$$k_{TE_i} = k_{TE} \cdot e^{\eta_{k_{TE}i}} \quad (4.1.2-2)$$

gde su k_{TP} i k_{TE} tipične populacione vrednosti parametara, individualne vrednosti k_{TP_i} i k_{TE_i} , imaju log-normalnu raspodelu, dok $\eta_{k_{TP}i}$ i $\eta_{k_{TE}i}$ imaju normalnu raspodelu. Rezidualna greška je najbolje opisana proporcionalnim modelom (jednačina 1.2.1.1–7). Aditivni model rezidualne greške je imao višu OFV vrednost ($\Delta OFV=126,451$) i varijanse $\omega^2_{k_{TP}}$ i $\omega^2_{k_{TE}}$ u ovom modelu su bile više u odnosu na proporcionalni model, a srednja vrednost raspodele $\eta_{k_{TE}}$ vrednosti je statistički značajno odstupala od nule ($p < 0,05$). Kombinovani aditivni i proporcionalni model je imao neuspešan kovarijanski korak nakon minimizacije, a vrednosti parametara slučajnih parametara su bile izrazito niske. Rezultati ispitivanja osnovnog modela sa aditivnim i proporcionalnim modelom rezidualne varijabilnosti dati su u Tabelama 4.3 i 4.4, a u nastavku je adekvatnost izabranog stohastičkog modela pokazana kroz odgovarajuće dijagnostičke grafike.

Tabela 4.3 Osobine osnovnog biokinetičkog modela ^{131}I sa aditivnom rezidualnom greškom

Osnovni model sa aditivnom rezidualnom greškom				
<i>OFV</i>		4449,088		
Parametri	Procenjena vrednost	Standardna greška	95% <i>CI</i>	
$\theta_{k_{TP}}$ [h^{-1}]	0,0591	0,0033	0,053 – 0,066	
θ_{k_r} [h^{-1}]	0,0893	0,0042	0,081 – 0,097	
$\theta_{k_{TE}}$ [h^{-1}]	0,00502	0,0005	0,004 – 0,006	
<i>Wa</i>	3,42	0,235	2,959 – 3,881	
Interindividualna varijabilnost	Procenjena vrednost	Standardna greška	Srednja vrednost raspodele	<i>p</i> vrednost
$\omega^2 k_{TP}$	0,921	0,076	0,02	0,6943
$\omega^2 k_{TE}$	0,422	0,074	0,044	0,0225
Skupljanje (%)	$\eta_{k_{TP}}$ -skupljanje	$\eta_{k_{TE}}$ -skupljanje	ε -skupljanje	
	2,5	45,0	30,2	

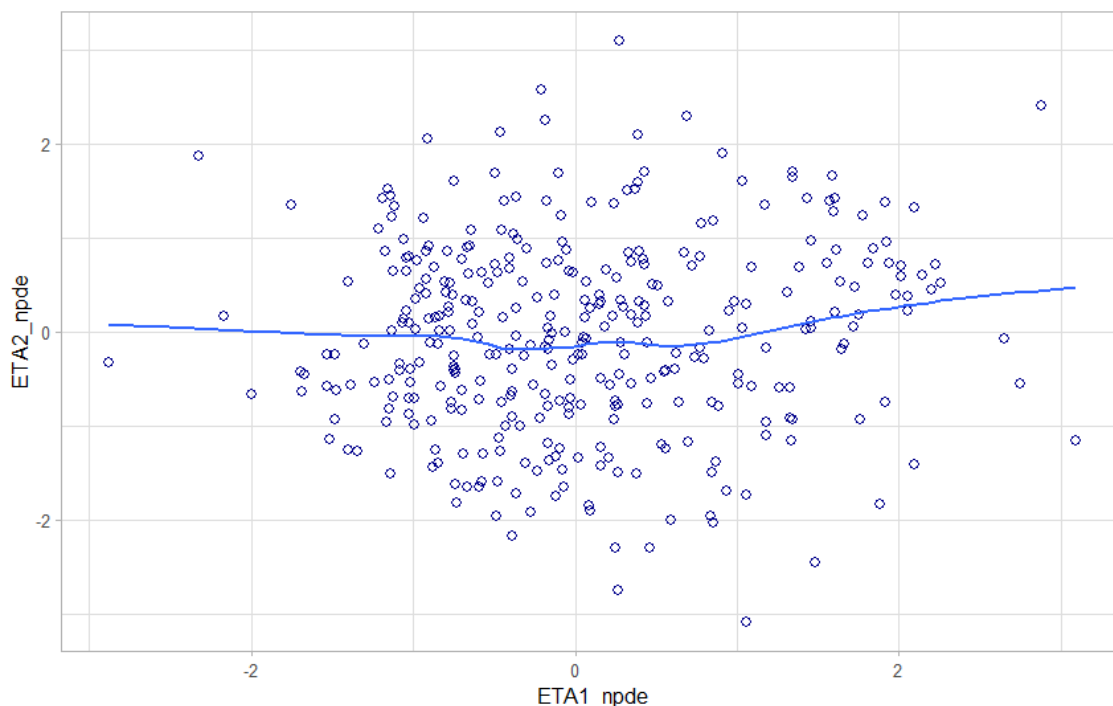
OFV – vrednost ciljne funkcije; *CI* – interval poverenja; θ – tipična populaciona vrednost za konstante brzina: k_{TP} – konstanta brzine preuzimanja ^{131}I u štitastu žlezdu, k_r – konstanta brzine renalne ekskrecije, k_{TE} – konstanta brzine tireoidne eliminacije ^{131}I ; *Wa* – aditivna greška; ω^2 – varijansa interindividualne varijabilnosti; η -skupljanje – skupljanje vrednosti interindividualne varijabilnosti; ε -skupljanje – skupljanje vrednosti rezidualne varijabilnosti.

Tabela 4.4 Osobine osnovnog biokinetičkog ^{131}I modela sa proporcionalnom rezidualnom greškom

Osnovni model sa proporcionalnom rezidualnom greškom				
<i>OFV</i>		4322,637		
Parametri	Procenjena vrednost	Standardna greška	95% <i>CI</i>	
$\theta_{k_{TP}}$ (h^{-1})	0,0584	0,0030	0,052 – 0,064	
θ_{k_r} (h^{-1})	0,0943	0,0033	0,088 – 0,101	
$\theta_{k_{TE}}$ (h^{-1})	0,0047	0,0004	0,004 – 0,005	
<i>Wp</i>	0,154	0,0076	0,139 – 0,169	
Interindividualna varijabilnost	Procenjena vrednost	Standardna greška	Srednja vrednost raspodele	<i>p</i> vrednost
$\omega^2 k_{TP}$	0,828	0,064	-0,006	0,8938
$\omega^2 k_{TE}$	0,124	0,067	0,005	0,377
Skupljanje (%)	$\eta_{k_{TP}}$ -skupljanje	$\eta_{k_{TE}}$ -skupljanje	ε -skupljanje	
	2,2	70,8	22,5	

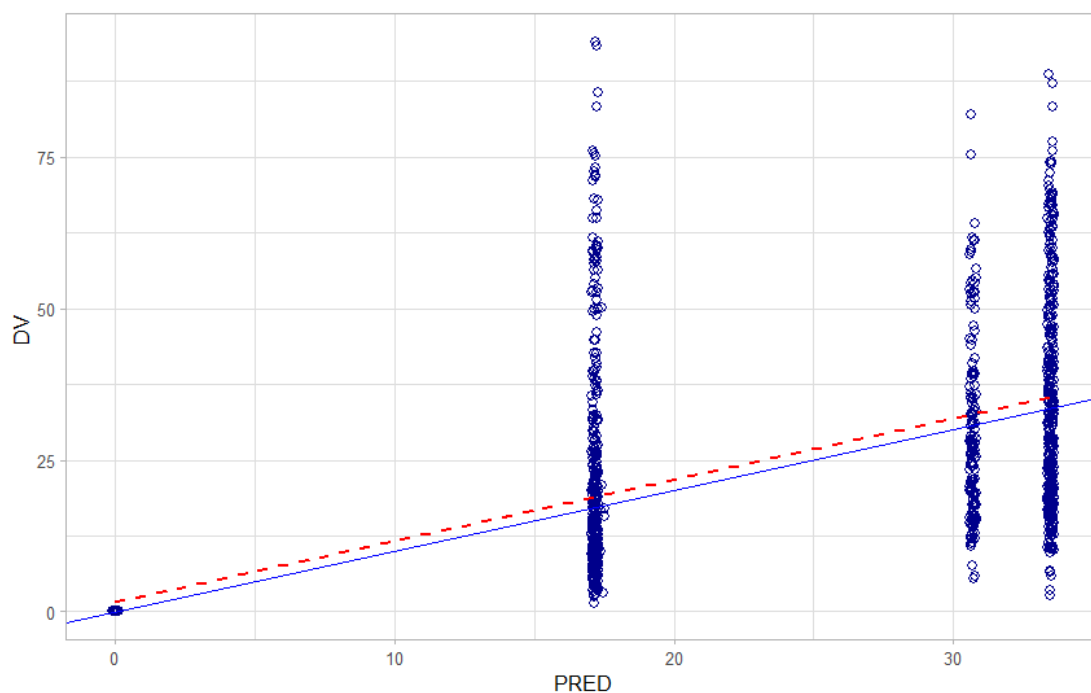
OFV – vrednost ciljne funkcije; *CI* – interval poverenja; θ – tipična populaciona vrednost za konstante brzina: k_{TP} – konstanta brzine preuzimanja ^{131}I u štitastu žlezdu, k_r – konstanta brzine renalne ekskrecije, k_{TE} – konstanta brzine tireoidne eliminacije ^{131}I ; *Wp* – proporcionalna greška; ω^2 – varijansa interindividualne varijabilnosti; η -skupljanje – skupljanje vrednosti interindividualne varijabilnosti; ε -skupljanje – skupljanje vrednosti rezidualne varijabilnosti.

Između η_{kTP} i η_{kTE} nije bilo značajne korelacije, a ovaj zaključak je donesen na osnovu LRT testa, koeficijenta korelacije, kondicionog broja, kao i grafika zavisnosti EBE_{npde} vrednosti za η_{kTP} i η_{kTE} (Slika 4.2). LRT test je pokazao da uključivanje kovarijanse između ovih parametara nije statistički značajno, jer sa dodatnim parametrom nije došlo do sniženja OFV ($p > 0,05$). Koeficijent korelacije je iznosio 0,037, a kondicioni broj 4,1. Kondicioni broj izračunat kao kvadratni koren odnosa najveće i najmanje svojstvene vrednosti (*eigenvalue*) korelacione matrice ukazuje da je nivo korelacije prihvatljiv, budući da je manji od 20 [132].

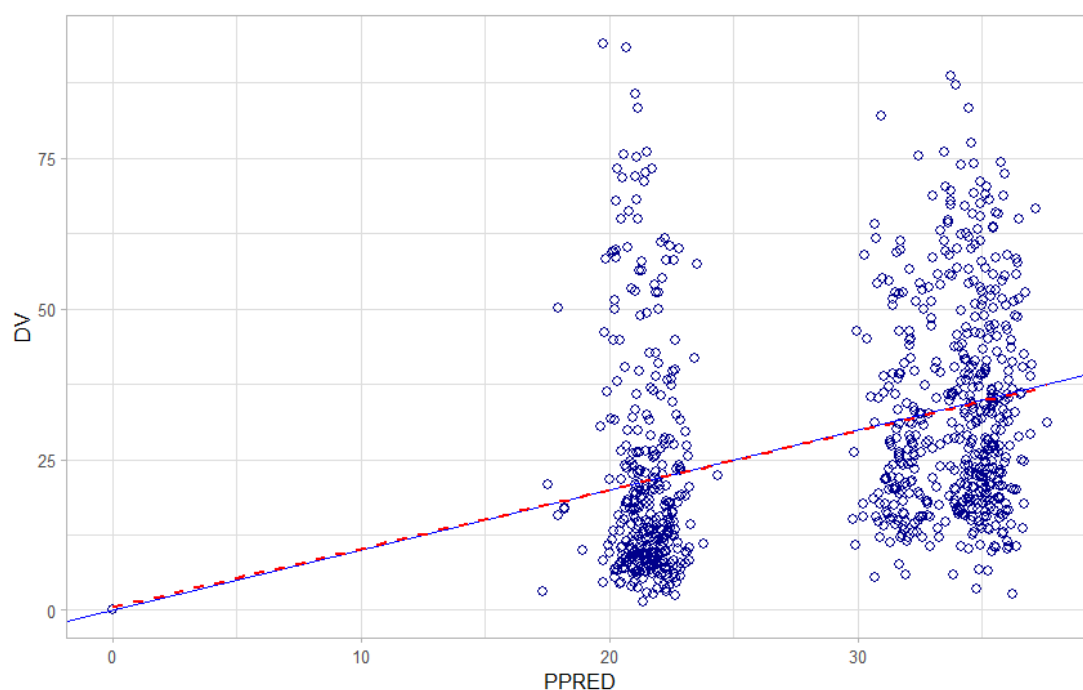


Slika 4.2 Korelacija EBE_{npde} vrednosti za η_{kTP} (ETA1_npde) i η_{kTE} (ETA2_npde)

Osnovni dijagnostički grafici za procenu adekvatnosti osnovnog modela zasnovani na populacionim predviđanjima i simulacijama koji nisu osetljivi na visoke vrednosti skupljanja dati su na Slikama 4.3–4.10. Odsustvo značajnog trenda na graficima pokazuje da su strukturni i stohastički model adekvatni, kao što je pojašnjeno u poglavlju 1.2.1.1.



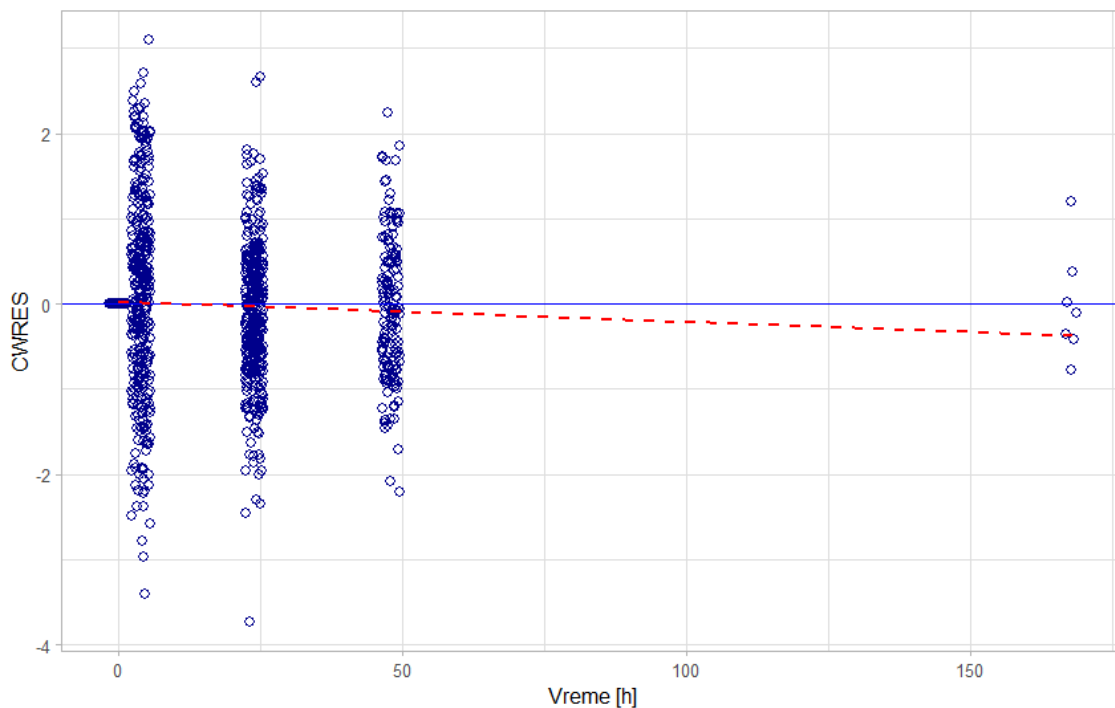
Slika 4.3 Zavisnost izmerenih vrednosti fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi (zavisna promenljiva – *DV*) od populacionih predviđenih vrednosti (*PRED*). Puna linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana regresionu liniju.



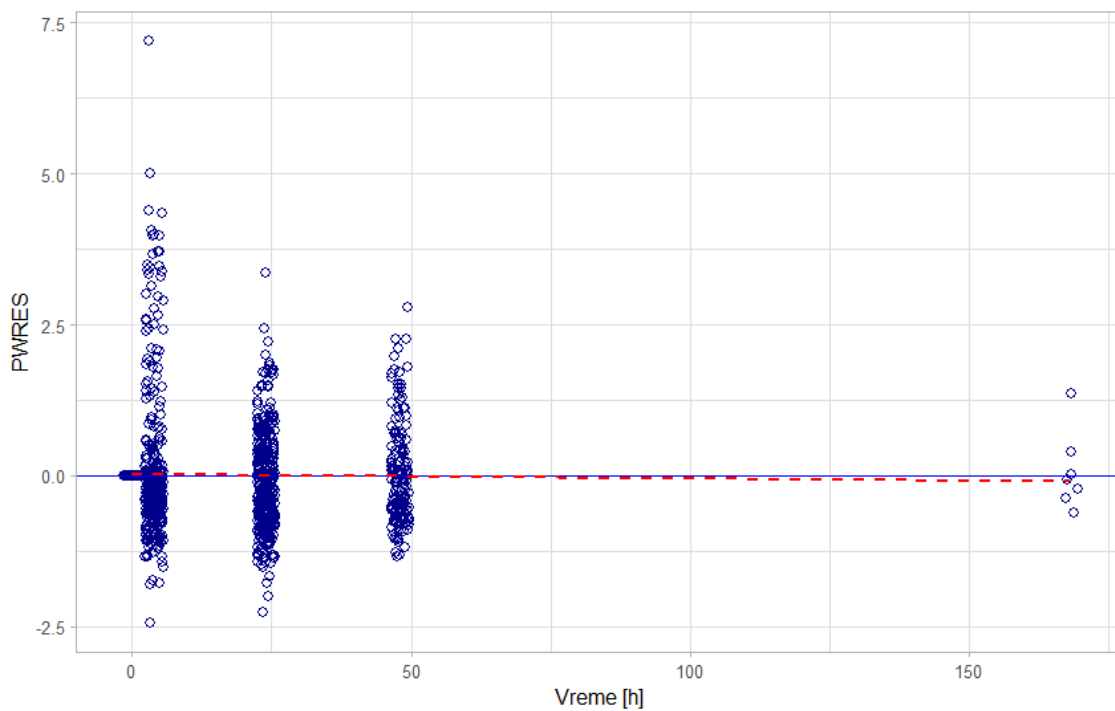
Slika 4.4 Zavisnost izmerenih vrednosti fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi (zavisna promenljiva – *DV*) od populacionih predviđenih vrednosti dobijenih iz *Monte Carlo* simulacija (*PPRED*). Puna linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana regresionu liniju.

Odsustvo sistematskog trenda u podacima na graficima *DV* vs *PRED* i *DV* vs *PPRED* (Slike 4.3 i 4.4) sugerše generalno dobro slaganje modelom predviđenih populacionih vrednosti sa podacima, tj. da su predviđanja modela adekvatna mera centralne tendencije podataka [132,139]. S druge strane, ovi

grafici ne ukazuju na ispravnost modela rezidualne greške, jer se ona ne uzima u obzir pri izračunavanju $(P)PRED$ vrednosti [145]. Grafici $CWRES$, kao i $PWRES$ u zavisnosti od vremena takođe ukazuju na ispravnost strukturnog modela (Slike 4.5 i 4.6).

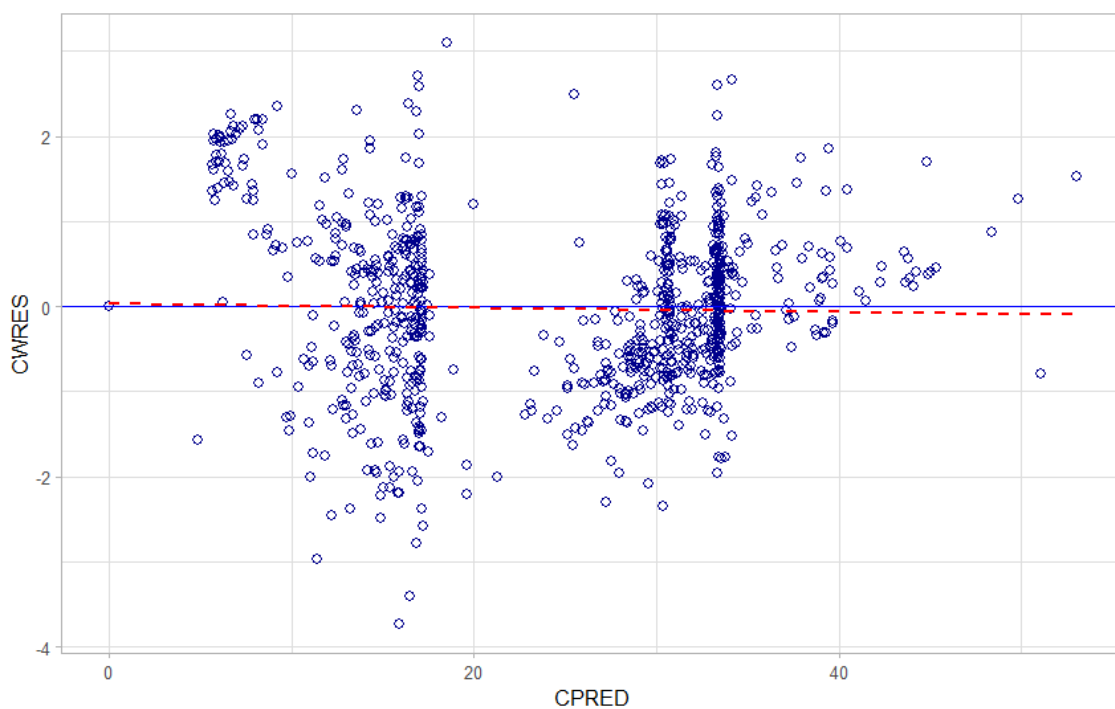


Slika 4.5 Zavisnost uslovnih populacionih ponderisanih reziduala ($CWRES$) od vremena. Puna linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana regresionu liniju.

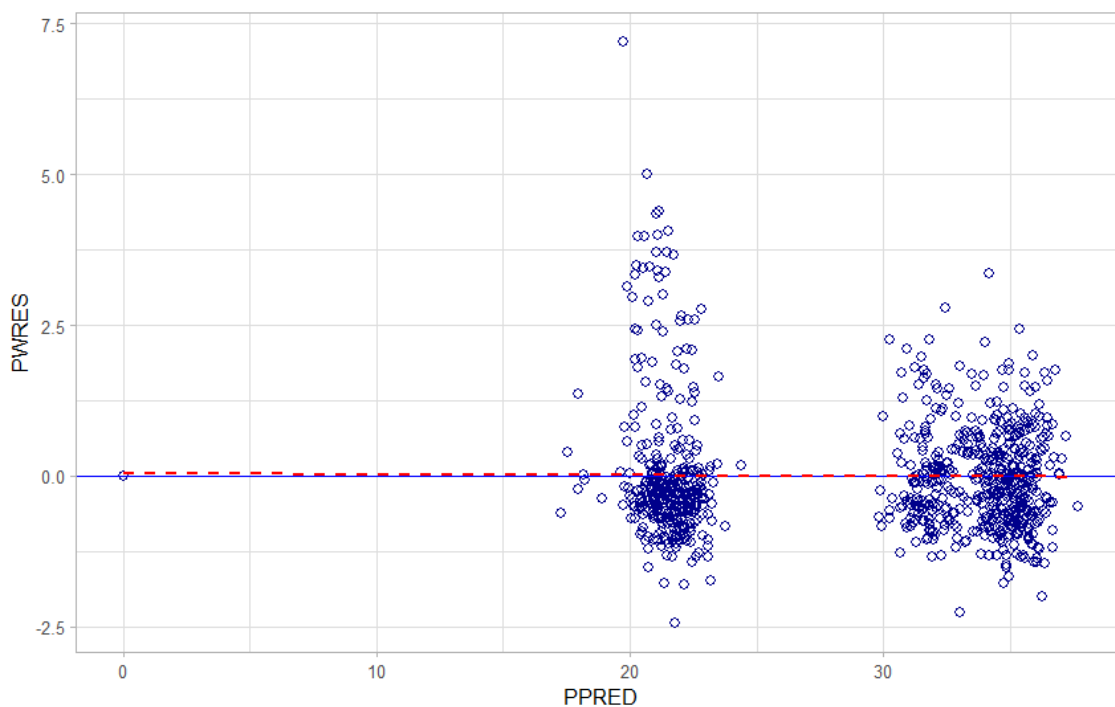


Slika 4.6 Populacioni očekivani ponderisani reziduali ($PWRES$) u zavisnosti od vremena. Puna linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana regresionu liniju.

Na Slikama 4.7 i 4.8 prikazana je zavisnost $CWRES$ od $CPRED$ koji se dobijaju FOCE metodom i zavisnost $PWRES$ od $PPRED$ dobijenih iz *Monte Carlo* simulacija, gde odsustvo trenda ukazuje na adekvatnost modela rezidualne greške.

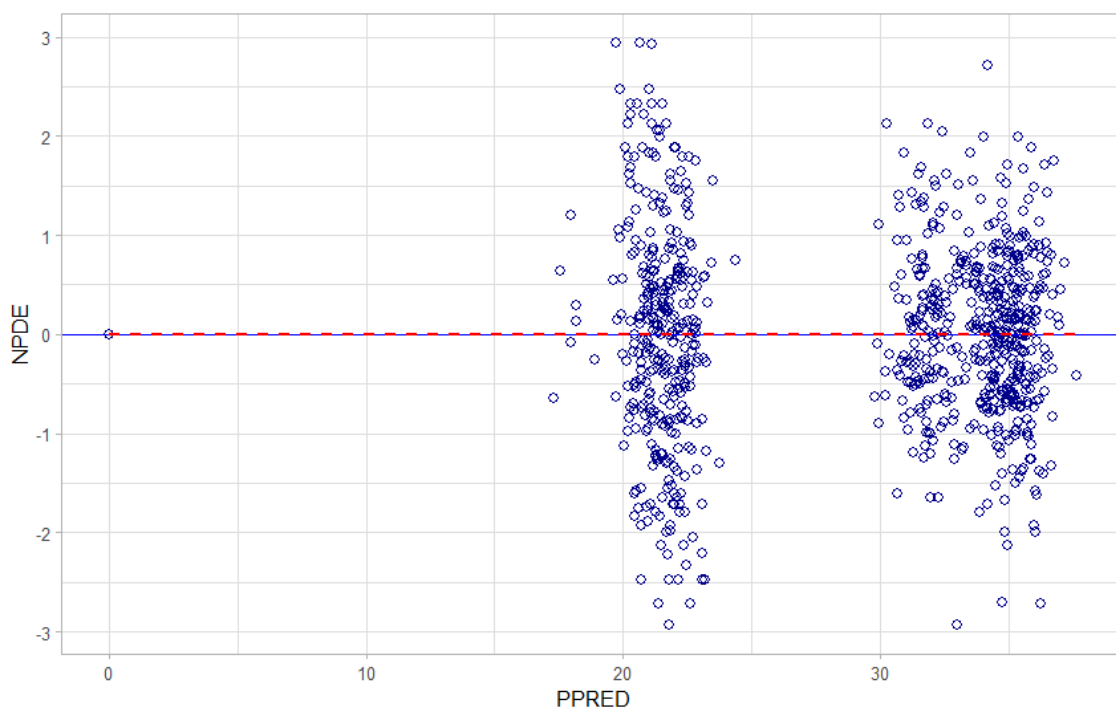


Slika 4.7 Zavisnost uslovnih ponderisanih reziduala ($CWRES$) od uslovnih populacionih predviđenih vrednosti ($CPRED$). Puna linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana regresionu liniju.

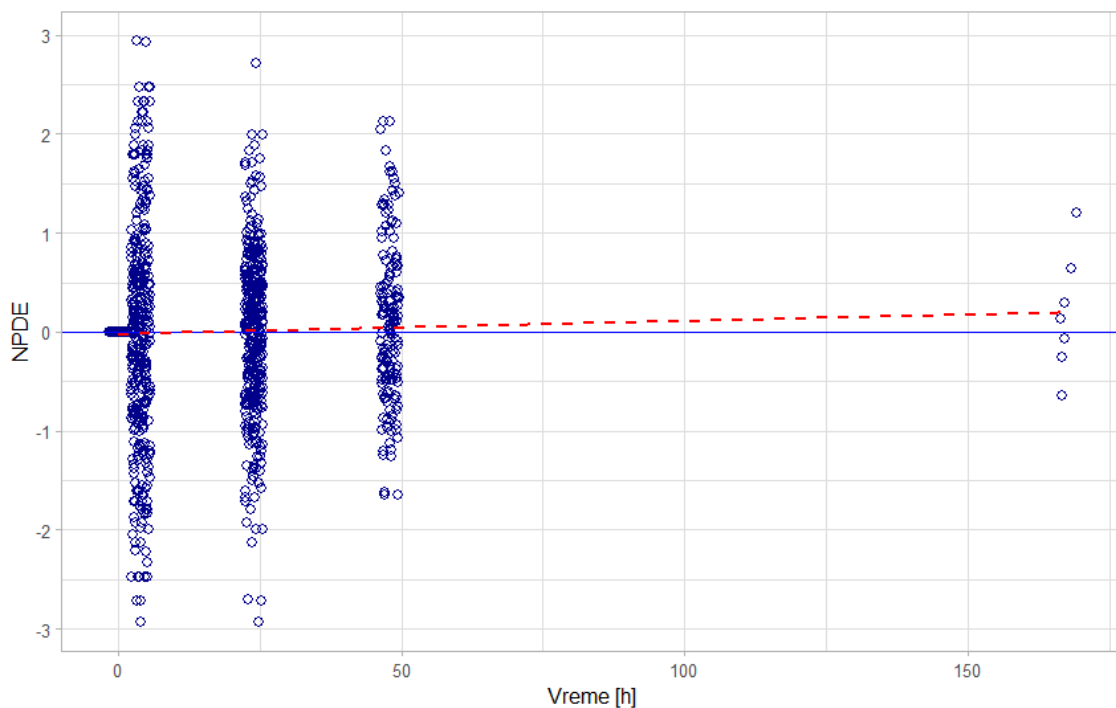


Slika 4.8 Populacioni očekivani ponderisani reziduali ($PWRES$) u zavisnosti od populacionih predviđenih vrednosti dobijenih iz *Monte Carlo* simulacija ($PPRED$). Puna linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana regresionu liniju.

Uz prikazane osnovne dijagnostičke grafike za evaluaciju modela može se upotrebiti i dijagnostika zasnovana na *NPDE* (Slike 4.9 i 4.10). *NPDE* u zavisnosti od vremena i *PPRED* takođe ukazuju na adekvatnost strukturnog i modela rezidualne greške.



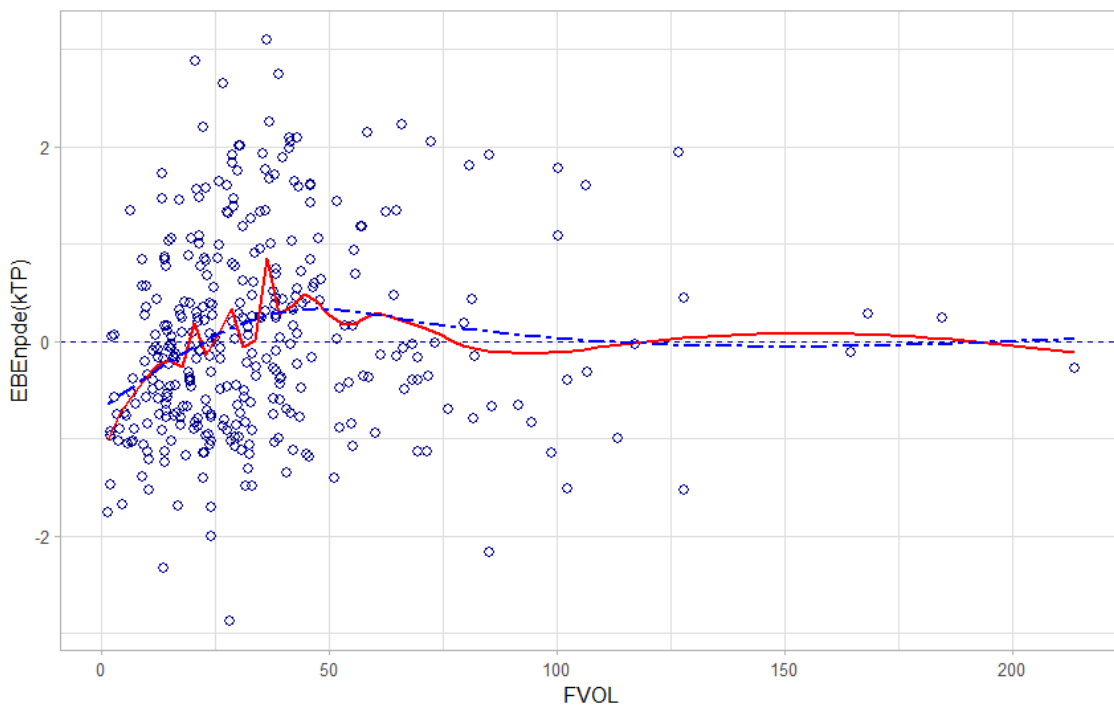
Slika 4.9 Zavisnost normalizovanih grešaka raspodele predviđanja (*NPDE*) od populacionih predviđenih vrednosti dobijenih iz *Monte Carlo* simulacija (*PPRED*). Puna linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana regresionu liniju.



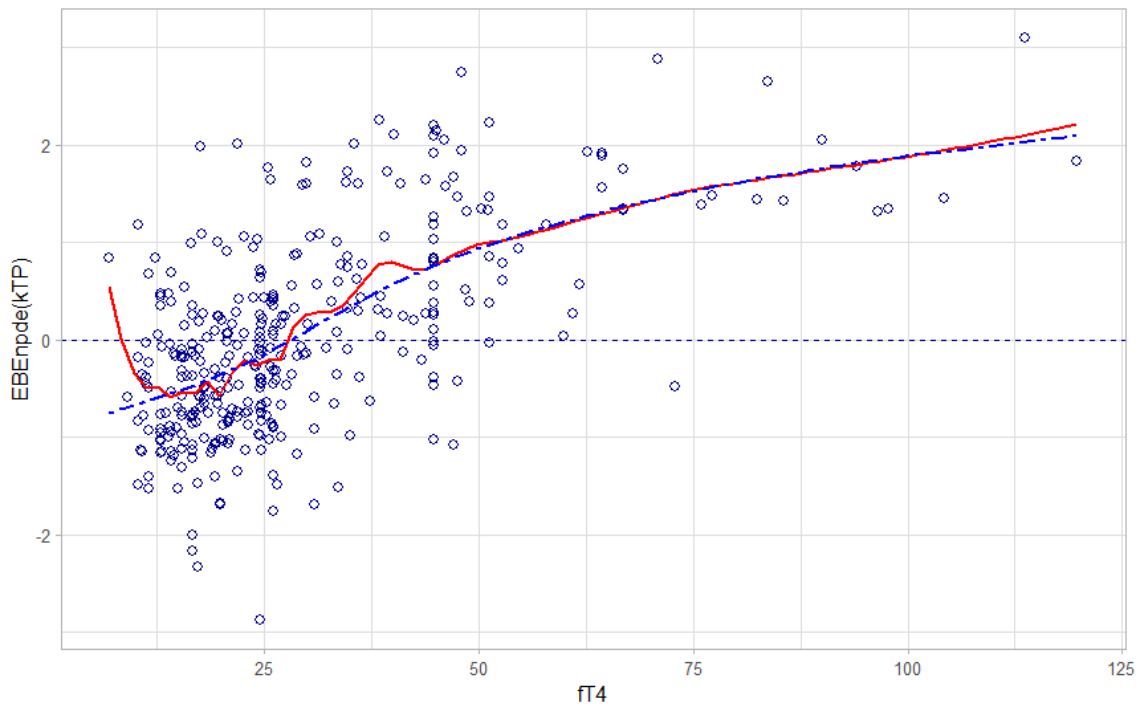
Slika 4.10 Normalizovane greške raspodele predviđanja (*NPDE*) u funkciji vremena. Puna linija predstavlja liniju identiteta, a isprekidana regresionu liniju.

Na osnovu prethodno predstavljenih rezultata kao osnovni model definisan je model sa dvoprostornim strukturnim biokinetičkim modelom ^{131}I , eksponencijalnim modelom interindividualne varijabilnosti za parametre k_{TP} i k_{TE} i proporcionalnim modelom za rezidualnu varijabilnost. Ovaj model je dalje korišćen za ispitivanje uticaja kovarijata i razvoj finalnog modela.

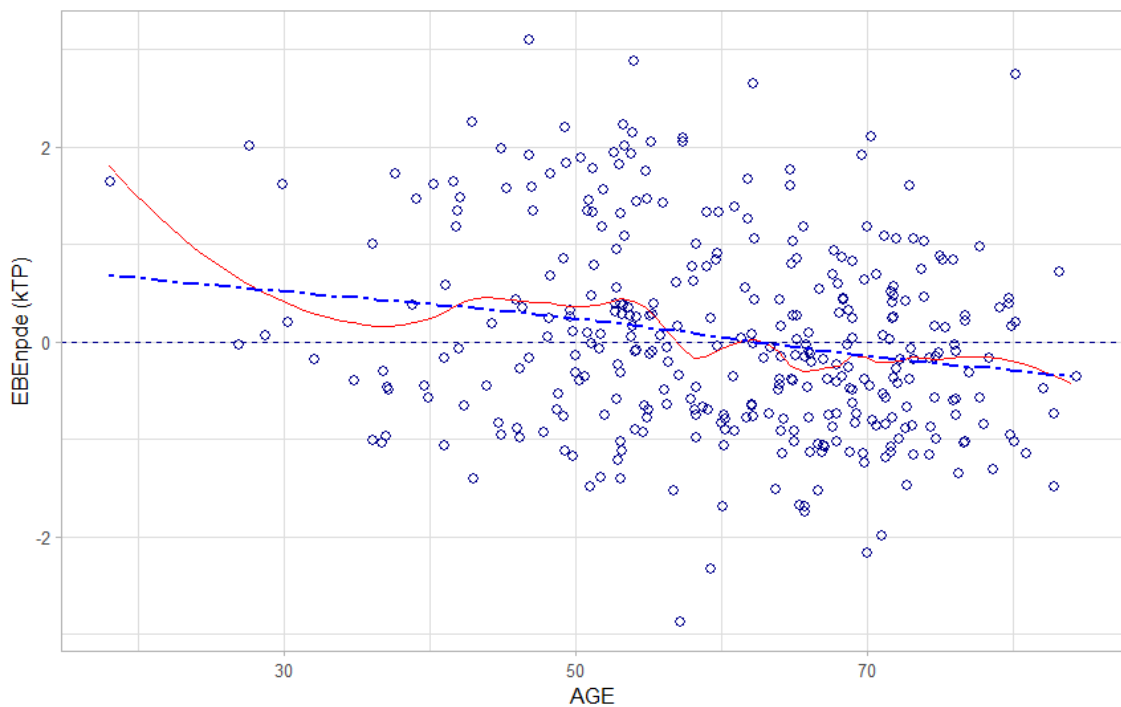
Efekte uticaja kovarijata ispitani su na parametre k_{TP} i k_{TE} . Na slikama 4.11–4.26 prikazana je zavisnost EBE_{npde} ovih parametara od kovarijata. Prisustvo trenda u podacima na ovim graficima ukazuje na verovatni uticaj ispitivane kovarijate na parametar i pomaže u izboru odgovarajuće funkcionalne zavisnosti u unikovarijantnim modelima.



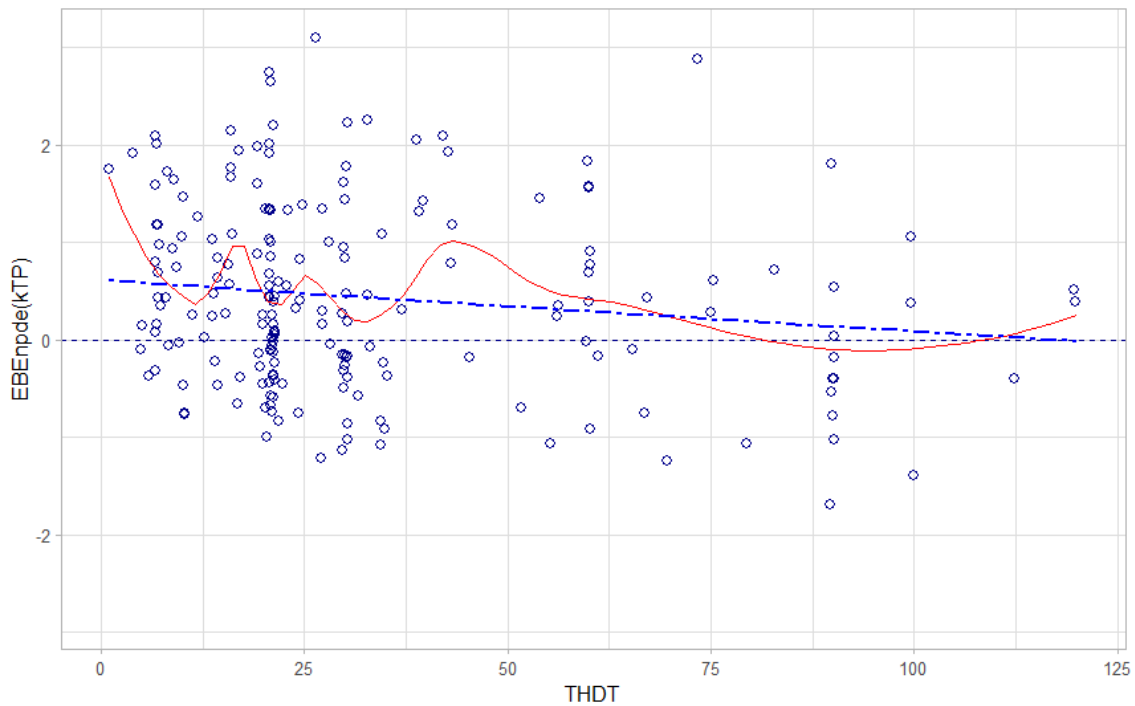
Slika 4.11 Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od funkcionalnog volumena štitaste žlezde (FVOL). Puna linija je glatka (*loess*) linija, a isprekidana predstavlja generalizovnu linearnu regresionu liniju.



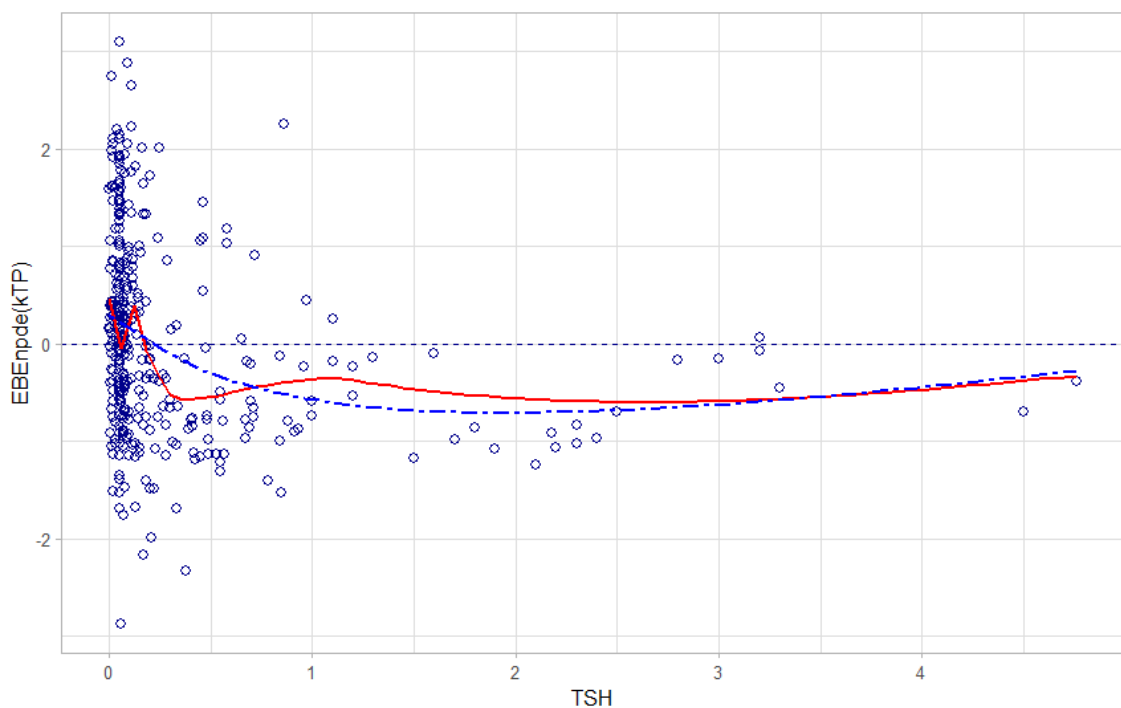
Slika 4.12 EBE_{npde} za k_{TP} u funkciji vrednosti $ft4$. Puna linija je glatka (*loess*) linija, a isprekidana predstavlja generalizovnu linearnu regresionu liniju.



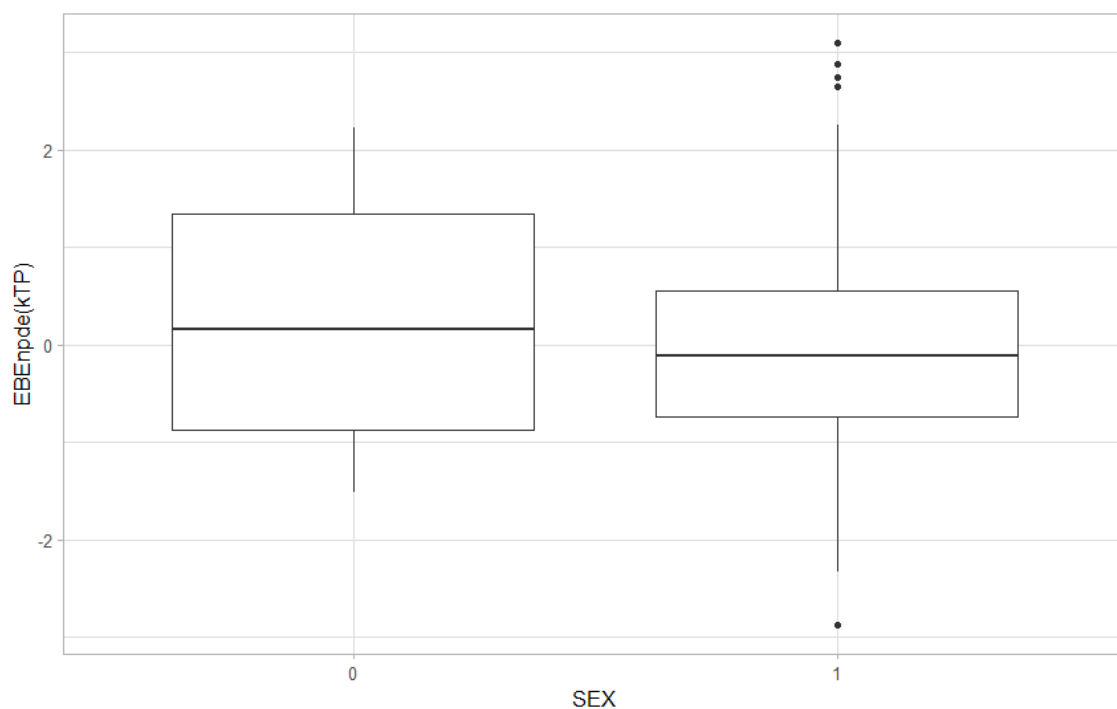
Slika 4.13 Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od starosti (AGE). Puna linija je glatka (*loess*) linija, a isprekidana predstavlja generalizovnu linearnu regresionu liniju.



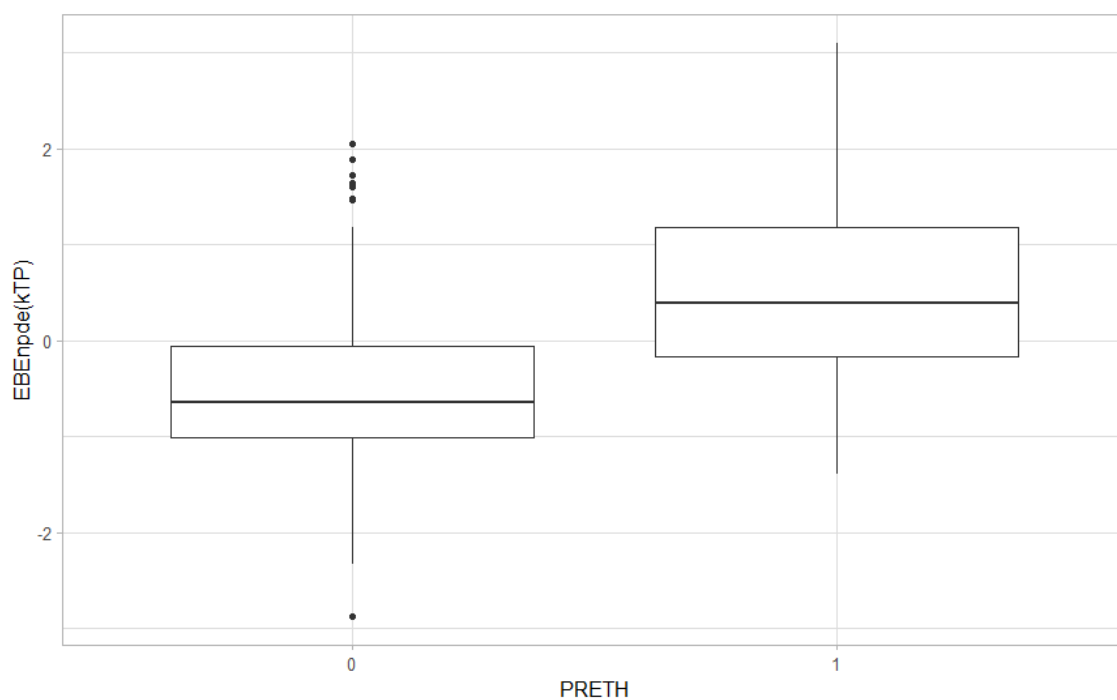
Slika 4.14 Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od vremena prekida terapije pre testa fiksacije ^{131}I (THDT). Puna linija je glatka (*loess*) linija, a isprekidana predstavlja generalizovnu linearnu regresionu liniju.



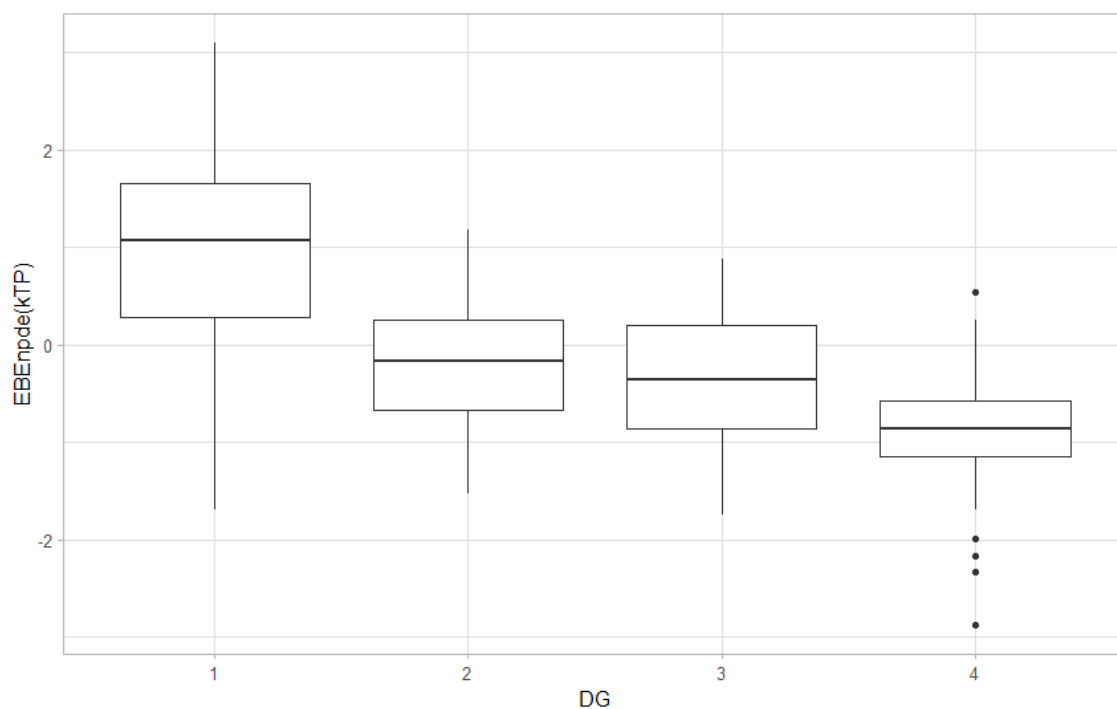
Slika 4.15 EBE_{npde} za k_{TP} u zavisnosti od vrednosti tireostimulišućeg hormona (TSH). Puna linija je glatka (*loess*) linija, a isprekidana predstavlja generalizovnu linearnu regresionu liniju.



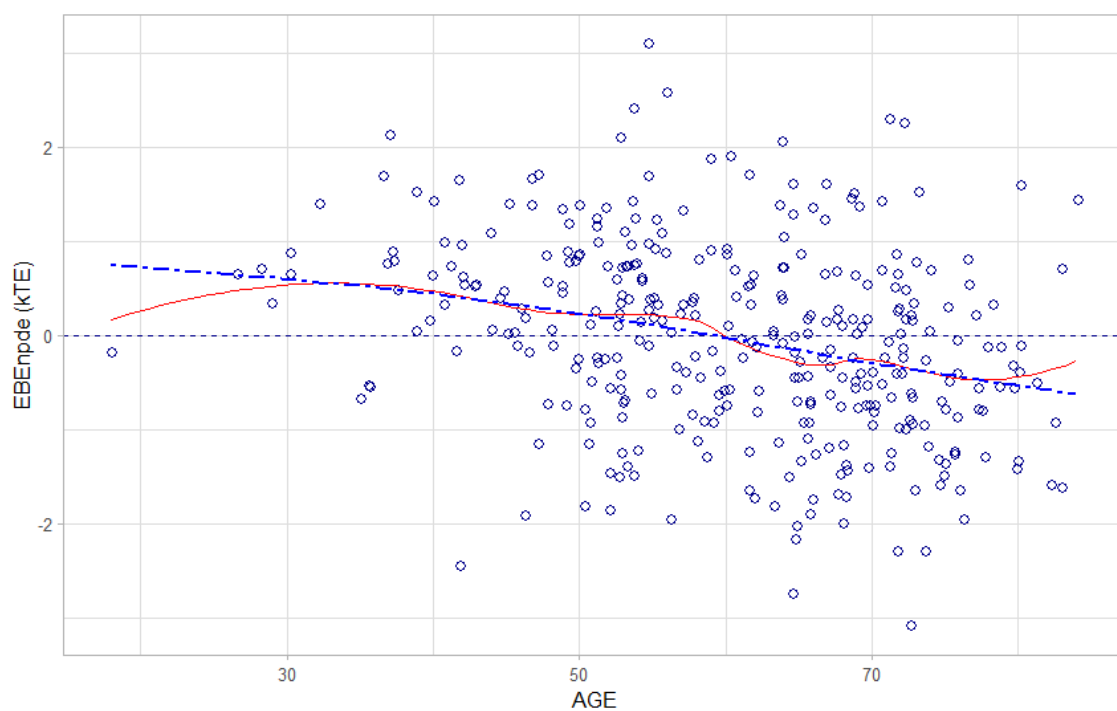
Slika 4.16 Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od pola (SEX). Horizontalna linija u sredini pravougaonika predstavlja medijanu, a donja i gornja stranica pravougaonika 25 i 75 kvantil. 0 – muškarci; 1 – žene.



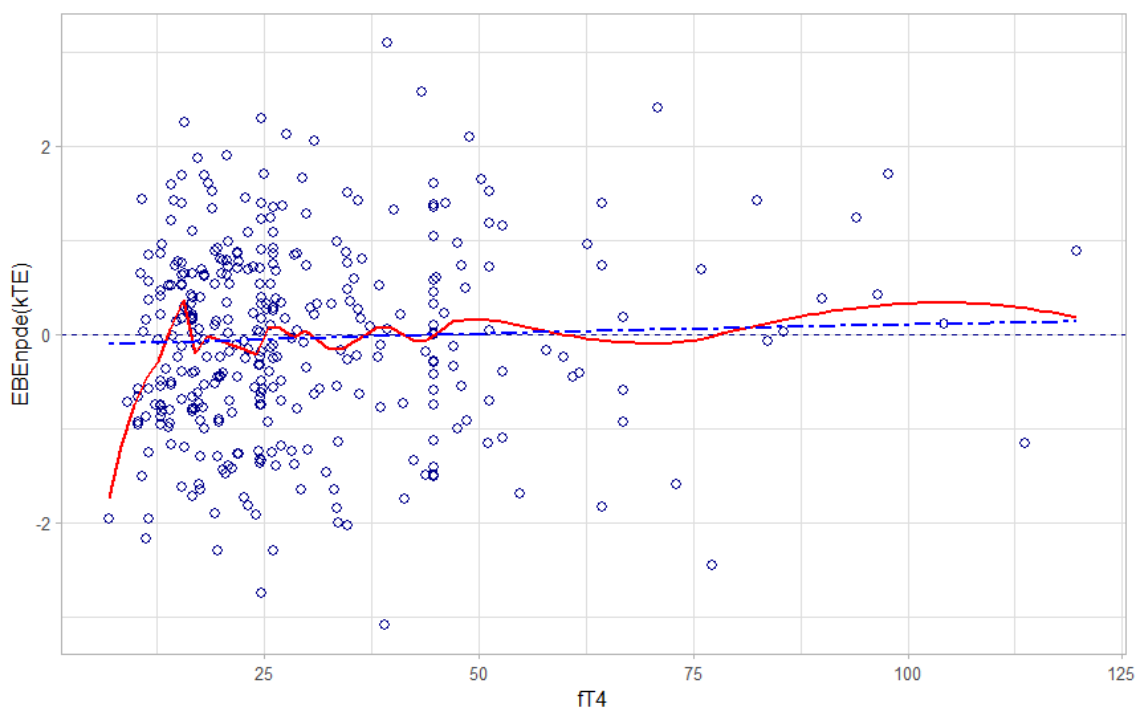
Slika 4.17 Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od prethodne terapije antitireoidnim lekovima (PRETH). Horizontalna linija u sredini pravougaonika predstavlja medijanu, a donja i gornja stranica pravougaonika 25 i 75 kvantil. 0 – bez PRETH; 1 – sa PRETH.



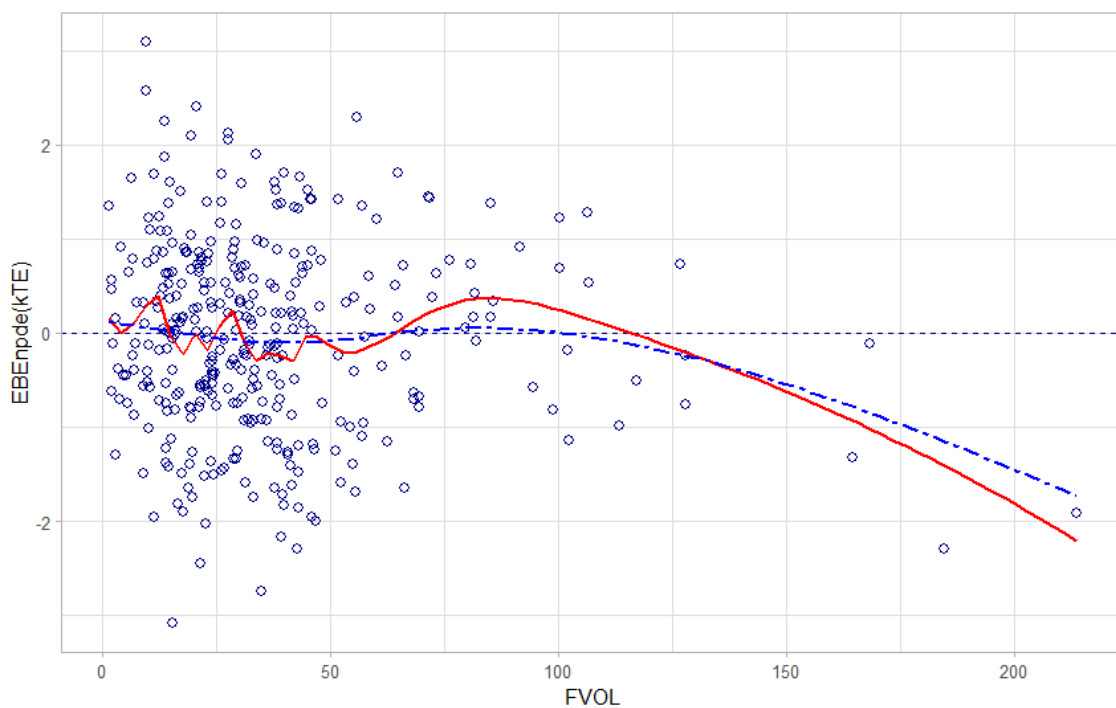
Slika 4.18 Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od kliničke dijagnoze (DG). Horizontalna linija u sredini pravougaonika predstavlja medijanu, a donja i gornja stranica pravougaonika 25 i 75 kvantil. 1 – Graves-ova bolest; 2 – toksična multinodularna struma; 3 – toksični adenom; 4 – netoksična multinodularna struma.



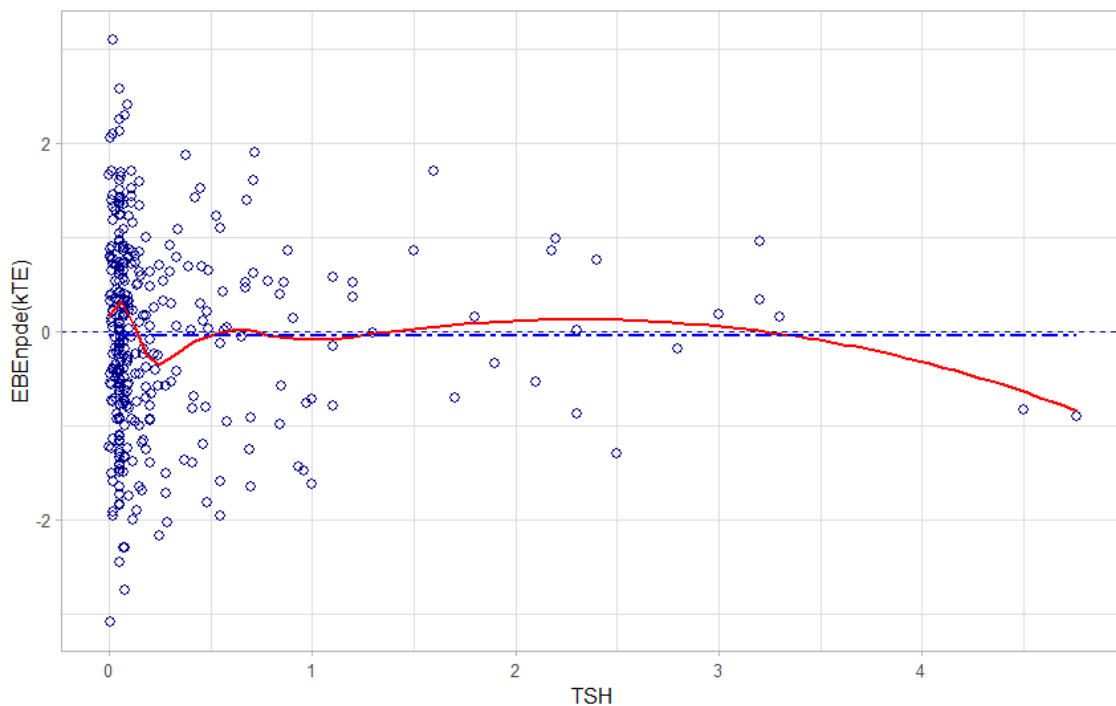
Slika 4.19 EBE_{npde} za k_{TE} u funkciji starosti (AGE). Puna linija je glatka (*loess*) linija, a isprekidana predstavlja generalizovnu linearnu regresionu liniju.



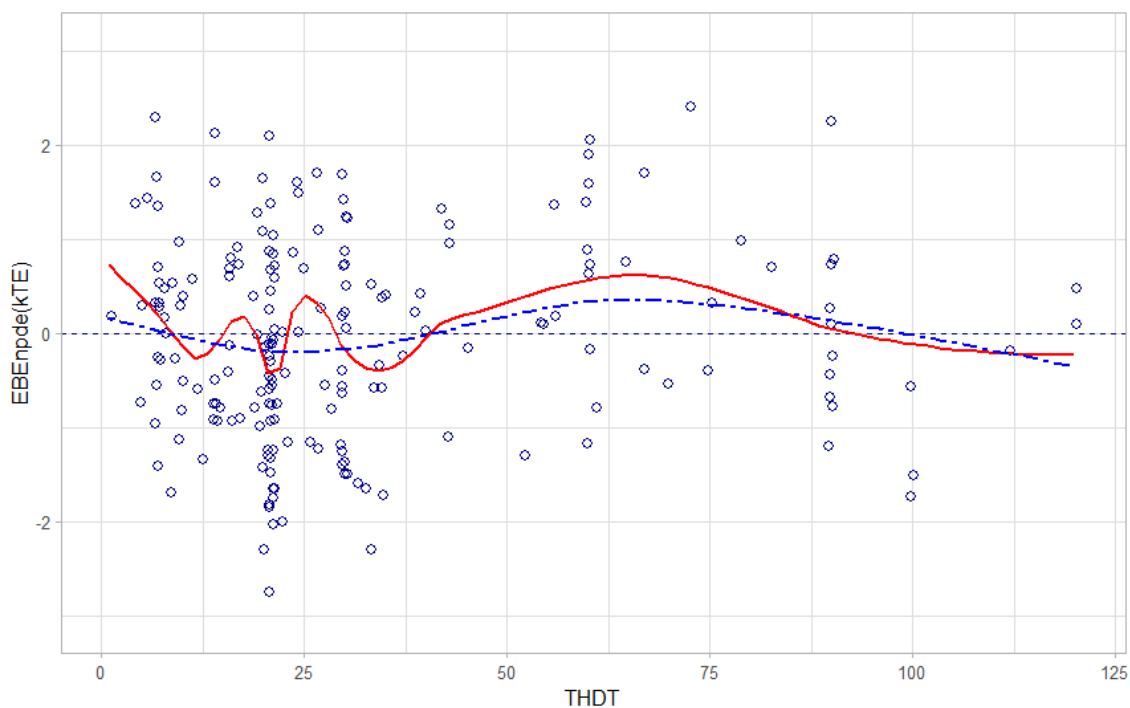
Slika 4.20 Zavisnost EBE_{npde} za kTE od $ft4$. Puna linija je glatka (*loess*) linija, a isprekidana predstavlja generalizovnu linearnu regresionu liniju.



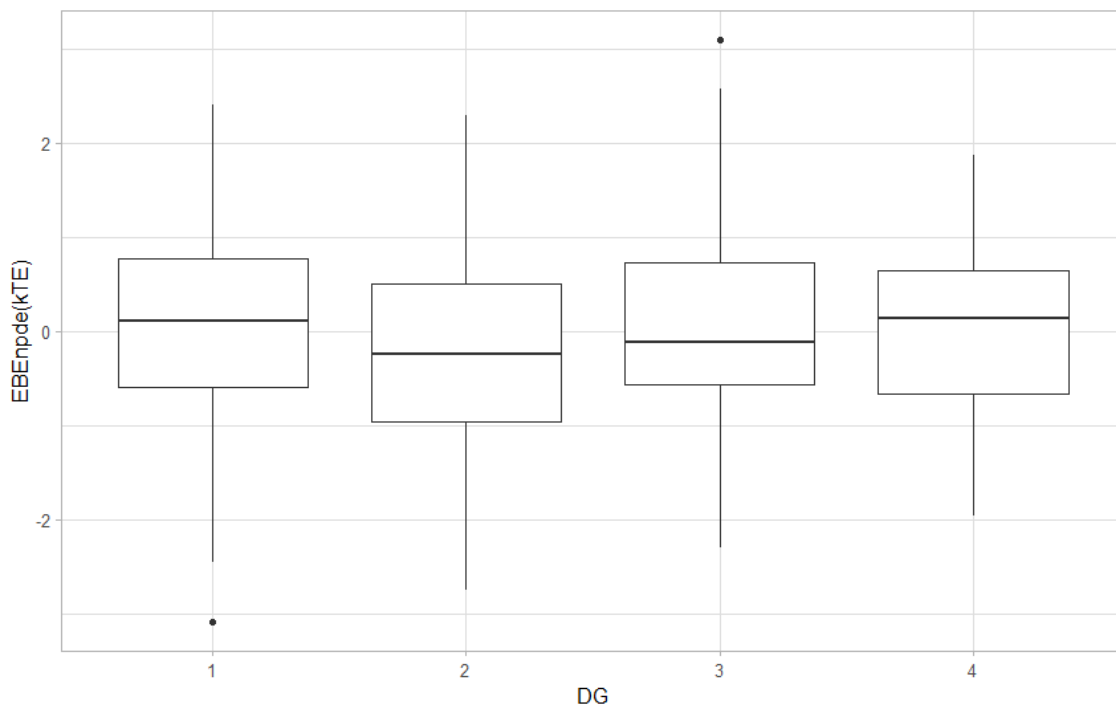
Slika 4.21 Zavisnost EBE_{npde} za kTE od funkcionalnog volumena štitaste žlezde ($FVOL$). Puna linija je glatka (*loess*) linija, a isprekidana predstavlja generalizovnu linearnu regresionu liniju.



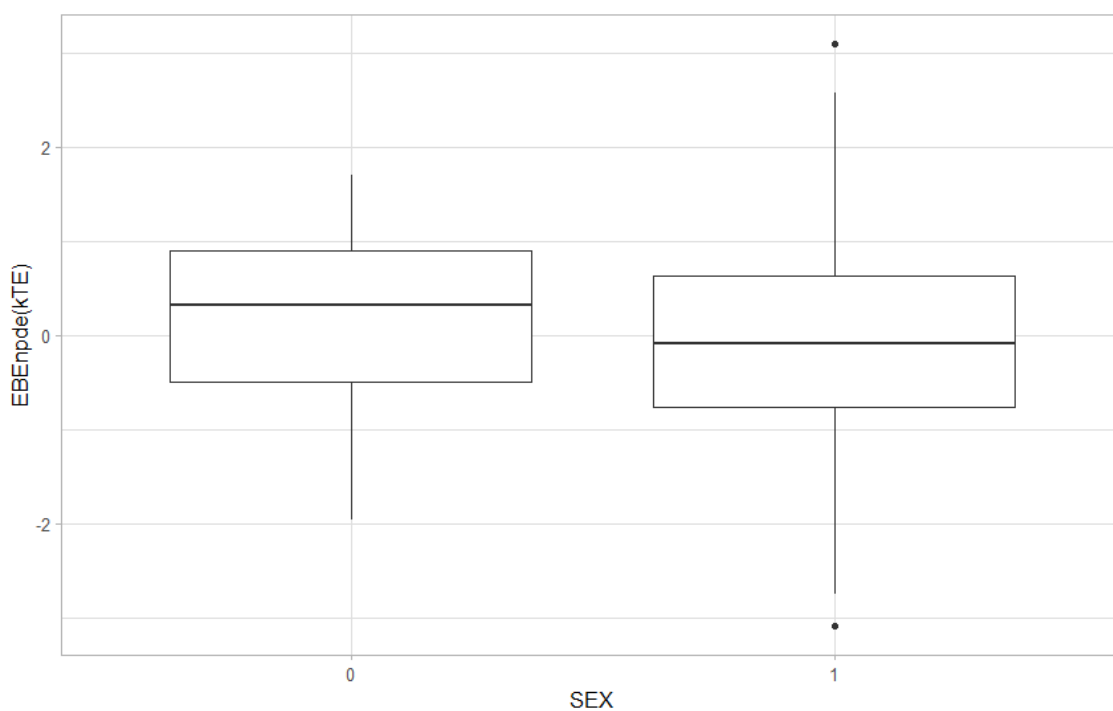
Slika 4.22 EBE_{npde} za k_{TE} u zavisnosti od vrednosti tireostimulišućeg hormona (TSH). Puna linija je glatka (*loess*) linija, a isprekidana predstavlja generalizovnu linearnu regresionu liniju.



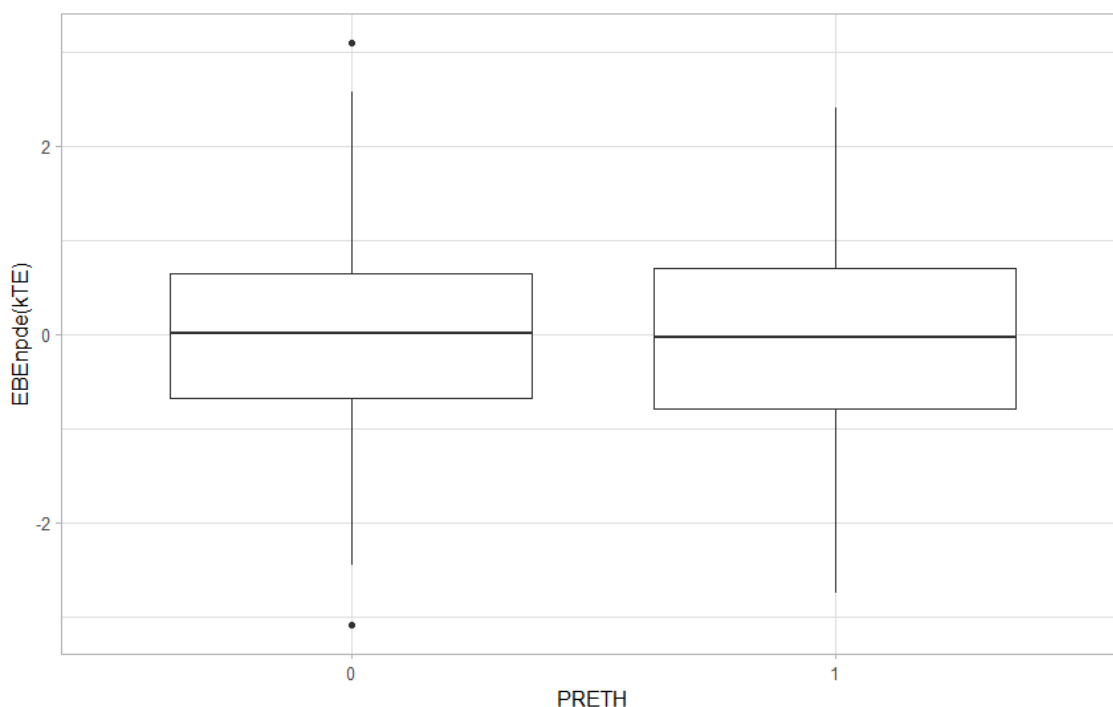
Slika 4.23 Zavisnost EBE_{npde} za k_{TE} od vremena prekida terapije pre testa fiksacije ^{131}I (THDT). Puna linija je glatka (*loess*) linija, a isprekidana predstavlja generalizovanu linearnu regresionu liniju.



Slika 4.24 Zavisnost EBE_{npde} za k_{TE} od kliničke dijagnoze (DG). Horizontalna linija u sredini pravougaonika predstavlja medijanu, a donja i gornja stranica pravougaonika 25 i 75 kvantil. 1 – Graves-ova bolest; 2 – toksična multinodularna struma; 3 – toksični adenom; 4 – netoksična multinodularna struma.



Slika 4.25 Zavisnost EBE_{npde} za k_{TE} od pola (SEX). Horizontalna linija u sredini pravougaonika predstavlja medijanu, a donja i gornja stranica pravougaonika 25 i 75 kvantil. 0 – muškarci; 1 – žene.



Slika 4.26 Zavisnost EBE_{npde} za k_{TE} od prethodne primene antitireoidnih lekova (PRETH). Horizontalna linija u sredini pravougaonika predstavlja medijanu, a donja i gornja stranica pravougaonika 25 i 75 kvantil. 0 – bez PRETH; 1 – sa PRETH.

U stepenovanom postupku građenja modela u prvom, *forward* delu procedure kovarijate koje su ispunile kriterijum za uključivanje su bile starost, klinička dijagnoza, fT_4 , funkcionalni volumen štitaste žlezde, PRETH i THDT na parametar k_{TP} , dok je značajan uticaj na k_{TE} imala starost. U drugom koraku (*backward exclusion*) nijedna kovarijata nije ispunila kriterijum za isključivanje, tako da su sve kovarijate zadržane u finalnom modelu odnosno potpuni model je bio jednak finalnom modelu.

U unikovarijatnim modelima efekti kontinuiranih kovarijata starosti, fT_4 , funkcionalnog volumena i THDT na parametar k_{TP} su bili najbolje opisani segmentiranim modelima, a efekat starosti na k_{TE} linearnim modelom. U segmentiranim modelima tačka preloma je najpre procenjena kao parametar modela, a zatim je ta vrednost u modelu fiksirana, odnosno korišćena je kao konstanta. Kao što je u prethodnom poglavlju pojašnjeno, kovarijata THDT je uslovljena PRETH, pa su ove dve kovarijate modelovane zajedno. Pregled ovog stepenovanog građenja modela prikazan je u Tabeli 4.5.

Tabela 4.5 Pregled stepenovanog procesa građenja modela tehnikom *forward inclusion-backward exclusion*

Procedura	Kovarijata	OFV	ΔOFV
<i>Forward inclusion</i>	DG na k_{TP}	4102,318	220,319
	fT ₄ na k_{TP}	4057,876	44,442
	PRETH i THDT na k_{TP}	4013,814	44,062
	AGE na k_{TE}	3985,262	28,552
	AGE na k_{TP}	3958,963	26,299
	FVOL na k_{TP}	3939,132	19,831
<i>Backward exclusion</i>	DG na k_{TP}	3991,589	52,457
	fT ₄ na k_{TP}	3986,932	47,800
	AGE na k_{TE}	3975,034	35,902
	PRETH i THDT na k_{TP}	3987,269	48,137
	AGE na k_{TP}	3971,328	32,196
	FVOL na k_{TP}	3958,963	19,831

OFV – vrednost ciljne funkcije; k_{TP} – konstanta brzine preuzimanja ¹³¹I u štitastu žlezdu; k_{TE} – konstanta brzine eliminacije ¹³¹I iz štitaste; DG – dijagnoza; fT₄ – slobodni tiroksin; PRETH – prethodna terapija sa antitireoidnim lekovima; THDT – vreme prekida terapije pre merenja fiksacije ¹³¹I; AGE – starost; FVOL – funkcionalni volumen štitaste žlezde.

4.1.3 Finalni biokinetički model ¹³¹I i njegova validacija

Uključivanjem kovarijata u osnovni model dobijen je finalni model, pri čemu je došlo do pada OFV za 383,505. Kovarijatni model u finalnom modelu je opisan sledećim jednačinama za parametre k_{TP} i k_{TE} :

$$k_{TP}(h^{-1}) = 0.0553 \cdot (1 - 0.434 \cdot DG2) \cdot (1 - 0.352 \cdot DG3) \cdot (1 - 0.573 \cdot DG4) \cdot (1 + 0.0275 \cdot (FT4 - 21) \cdot FT4_{IND}) \cdot (1 + 1.12^{THD_{IND}} \cdot (-0.00566 \cdot (THDT - 121))^{(1-THD_{IND})} \cdot PRETH) \cdot (1 + 0.0304 \cdot (62 - AGE) \cdot AGE_{IND}) \cdot (1 + 0.0124 \cdot (FVOL - 34.5) \cdot FVOL_{IND}) \quad (4.1.2-1)$$

$$k_{TE}(h^{-1}) = 0.00432 \cdot (1 - 0.0409 \cdot (AGE - 62)) \quad (4.1.2-2)$$

U prikazanim jednačinama korišćen je niz indikatorskih varijabli za kategoričke kovarijate, kao i u segmentiranim modelima za označavanje vrednosti u kojima se nalazi prelomna tačka. Za označavanje kategorije kliničke dijagnoze (ukupno četiri) korišćene su tri indikatorske varijable i to: DG2 koja ima vrednost 1 ako je u pitanju toksična multinodularna struma, zatim DG3=1 za toksični adenom i DG4=1 za netoksičnu multinodularnu strumu, dok je vrednost ovih varijabli jednaka nuli u suprotnom slučaju. Kada je u pitanju kovarijata za fT₄ (FT4), korišćena je dodatno i indikatorska varijabla FT4_{IND}, koja ima vrednost 1 kada je fT₄ veće od 21 pmol/L, a suprotnom je jednaka nuli. Za THDT manji ili jednak od 9 dana pre sprovođenja testa fiksacije upotrebljena je oznaka THD_{IND}=1, odnosno nula ako je to vreme bilo duže od 9 dana. Terapija metimazolom ili PTU je označena sa PRETH=1, dok je ovaj indikator jednak 0 u slučaju da pacijent nije koristio antitireoidne lekove. Indikatorska varijabla AGE_{IND} jednaka je 1 ukoliko je starost manja ili jednaka 62 godine, a 0 ukoliko

je pacijent stariji, dok je $FVOL_{IND}=1$ za funkcionalni volumen manji i jednak od 50 mL, a 0 za veći. Kovarijate za starost i funkcionalni volumen štitaste žlezde su centrirane na vrednost medijane.

Pored pada u OFV , uključivanje kovarijata u osnovni model dovelo je do smanjenja interindividualne varijabilnosti u k_{TP} sa 91% na 53,9% sa skupljanjem od 4,1%. Procenjena vrednost CV za interindividualnu varijabilnost u k_{TE} u finalnom modelu je iznosila 35,6% sa skupljanjem od 67,8%, dok je proporcionalni deo rezidualne greške procenjen na 0,148 sa skupljanjem 22,2%. Procene parametara finalnog modela i odgovarajući 95% CI prikazani su Tabeli 4.6.

Tabela 4.6 Procene parametara finalnog biokinetičkog modela sa *bootstrap* validacijom

Parameter [jedinice]	Originalni set podataka		Bootstrap analiza	
	Procena (skupljanje %)	95% CI	Medijana	2,5–97,5 percentil
θk_{TP}^a [h^{-1}]	0,0553	0,042 – 0,069	0,0555	0,043 – 0,069
θk_r^a [h^{-1}]	0,0945	0,088 – 0,101	0,0944	0,088 – 0,101
θk_{TE}^a [h^{-1}]	0,00432	0,004 – 0,005	0,00432	0,004 – 0,005
$\theta k_{TP, DG2}^b$	-0,434	-0,544 – -0,324	-0,436	-0,532 – -0,315
$\theta k_{TP, DG3}^b$	-0,352	-0,506 – -0,198	-0,350	-0,502 – -0,185
$\theta k_{TP, DG4}^b$	-0,573	-0,675 – -0,459	-0,573	-0,671 – -0,444
$\theta k_{TP, fT4}^b$	0,0275	0,016 – 0,039	0,0275	0,017 – 0,041
$\theta k_{TP, THDT1}^b$	1,120	0,624 – 1,616	1,119	0,675 – 1,739
$\theta k_{TP, THDT2}^b$	-0,00566	-0,008 – -0,003	-0,00556	-0,008 – -0,004
$\theta k_{TP, AGE}^b$	0,0304	0,018 – 0,043	0,0296	0,018 – 0,043
$\theta k_{TP, FVOL}^b$	0,0124	0,008 – 0,017	0,0123	0,007 – 0,016
$\theta k_{TE, AGE}^b$	-0,0409	-0,055 – -0,027	-0,0411	-0,056 – -0,027
$\omega^2 k_{TP}^c$	0,291 (4,1)	0,240 – 0,342	0,282	0,232 – 0,334
$\omega^2 k_{TE}^c$	0,127 (67,8)	0,025 – 0,229	0,116	0,006 – 0,237
Wp^d	0,148	0,134 – 0,162	0,148	0,134 – 0,162

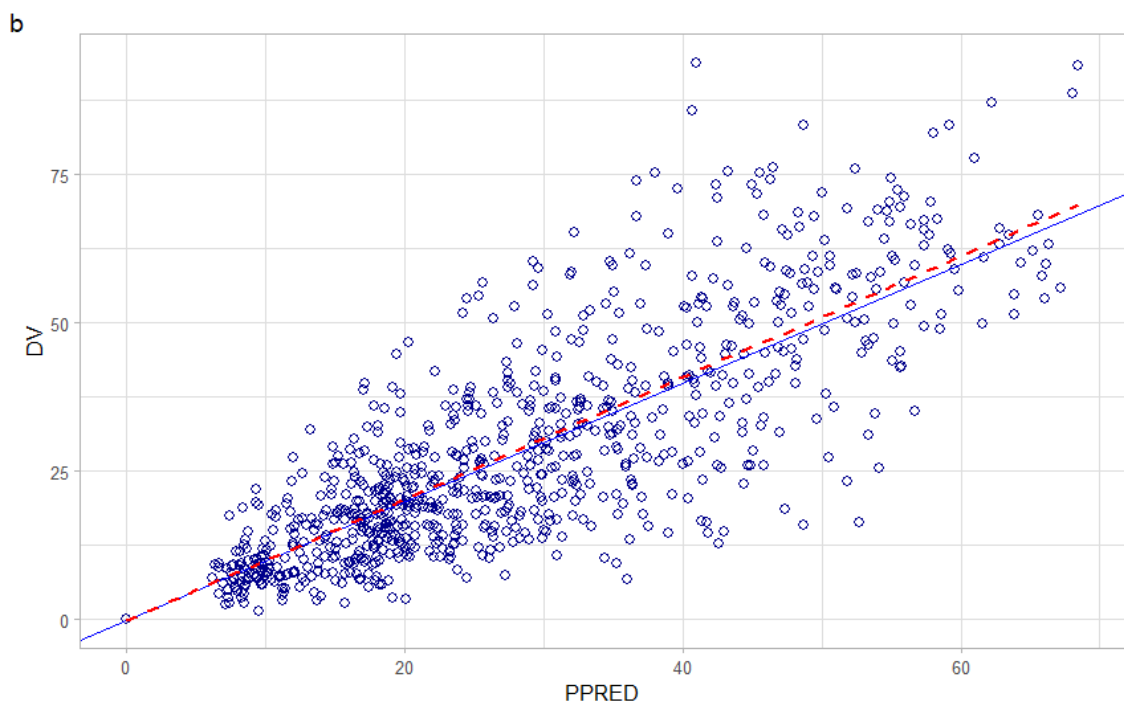
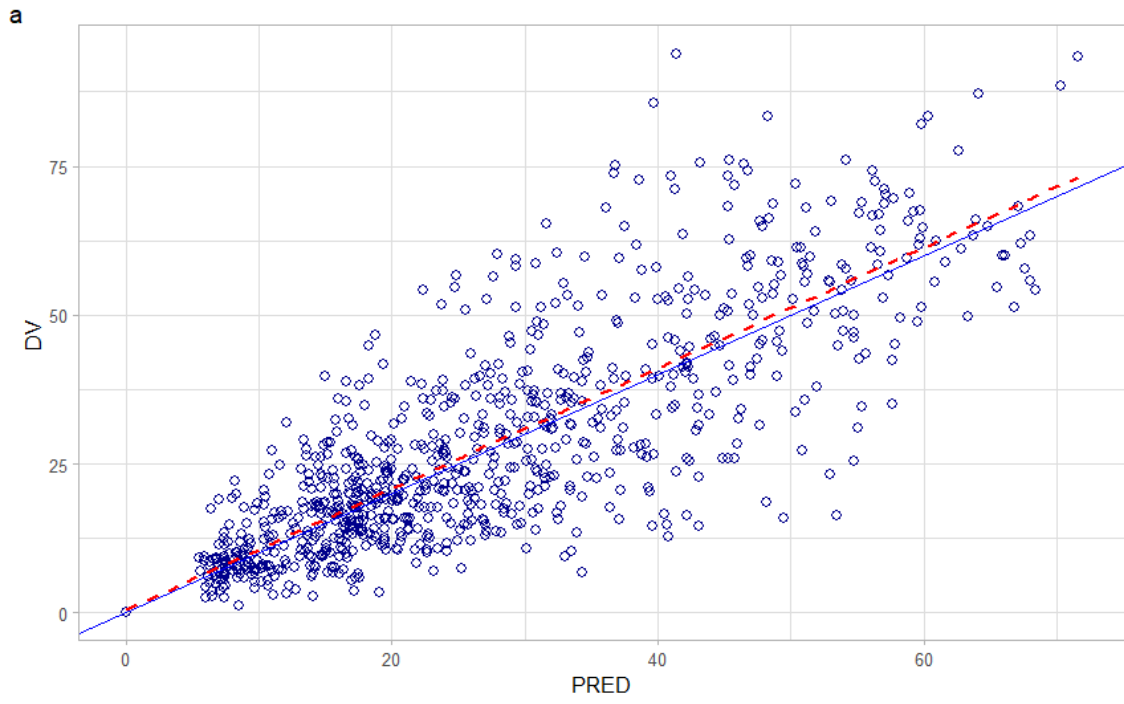
^a Tipične populacione vrednosti za konstante brzina: k_{TP} – konstanta brzine preuzimanja ^{131}I u štitastu žlezdu; k_r – konstanta brzine renalne ekskrecije; k_{TE} – konstanta brzine tireoidne eliminacije ^{131}I .

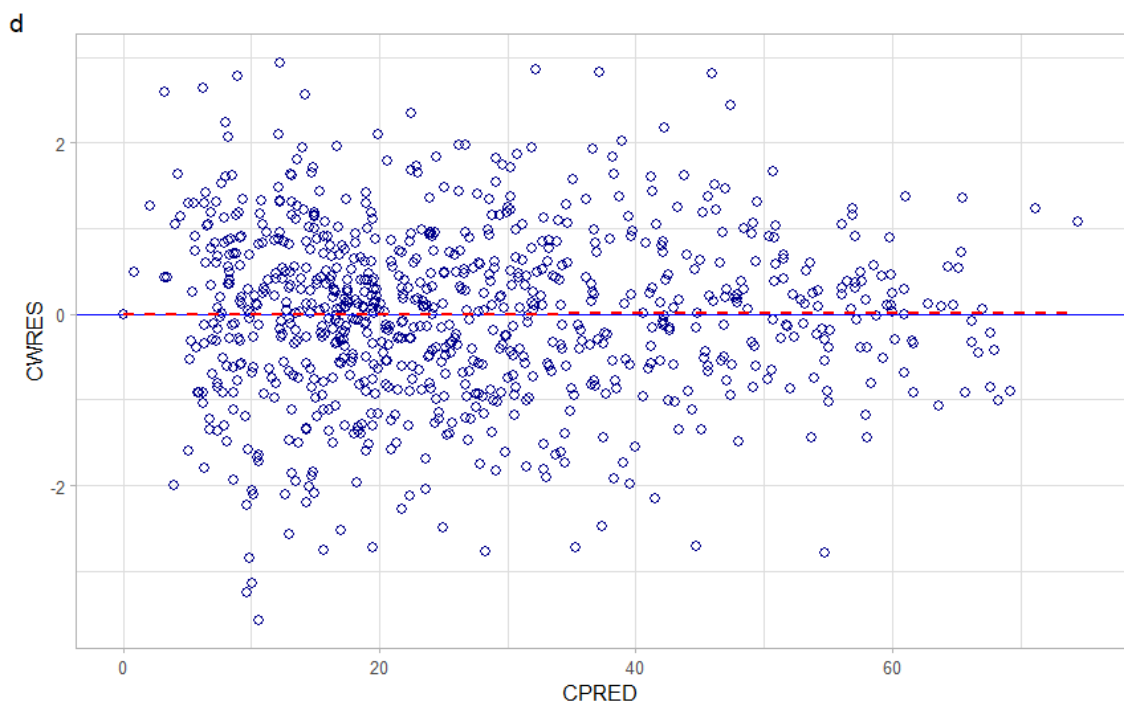
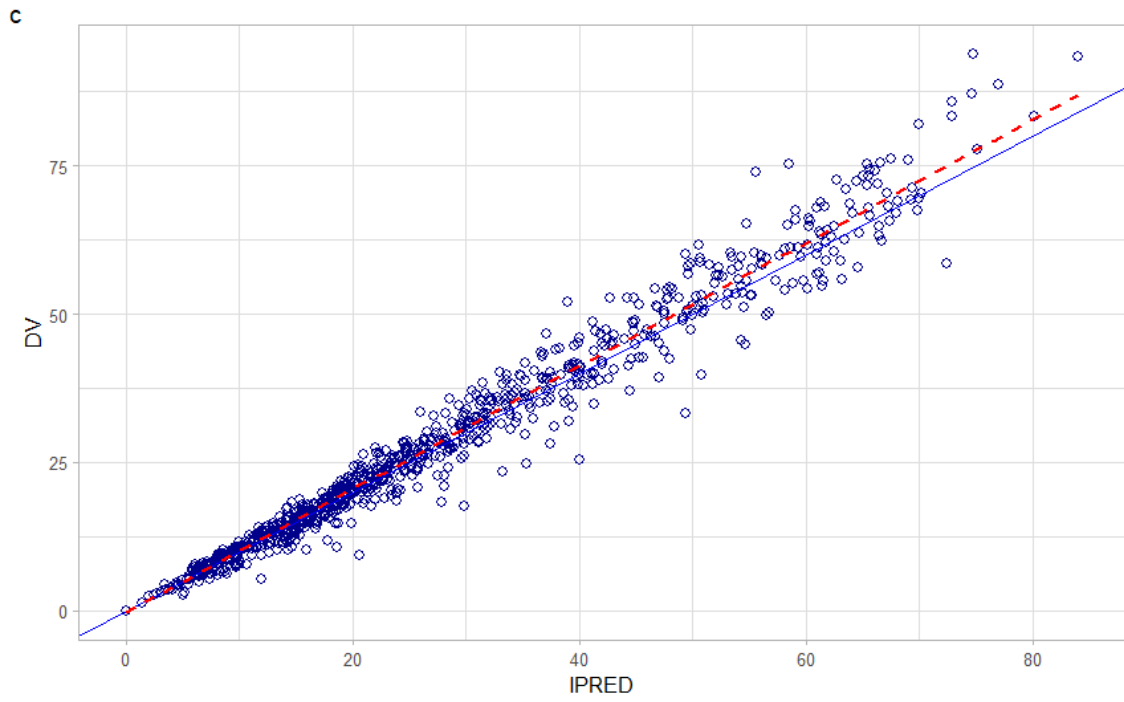
^b Uticaj kovarijata na konstante brzina: DG_2 – toksična multinodularna struma; DG_3 – toksični adenom; DG_4 – netoksična multinodularna struma; $fT4$ – slobodni tiroksin; $THDT$ – vreme prekida terapije antitireoidnim lekovima pre testa fiksacije; $FVOL$ – funkcionalni volumen štitaste žlezde.

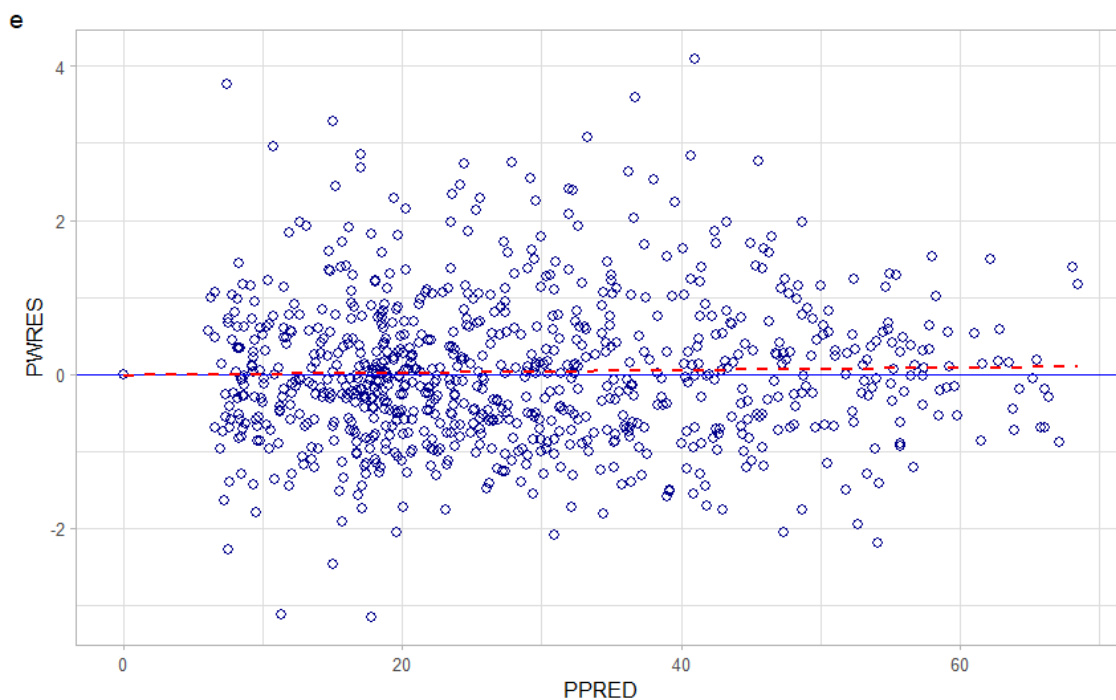
^c Varijansa interindividualne varijabilnosti.

^d Proporcionalna greška.

Osnovni dijagnostički grafici za finalni model prikazani su na Slici 4.27 i ukazuju na adekvatnost struktornog i stohastičkog dela finalnog modela.



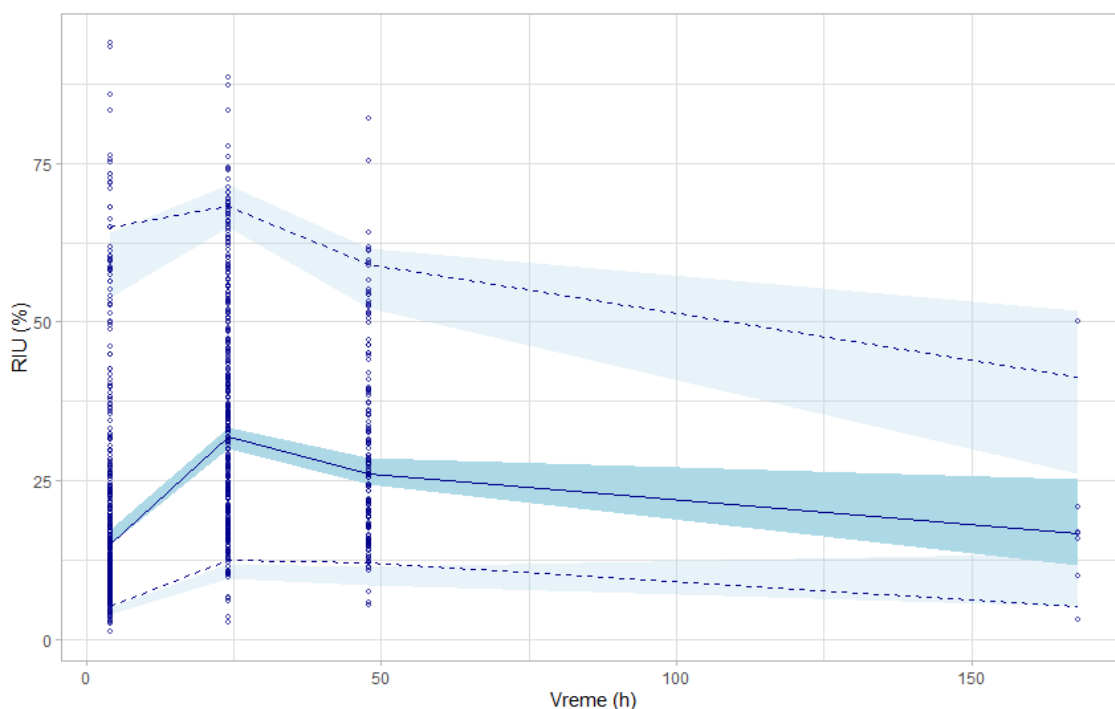




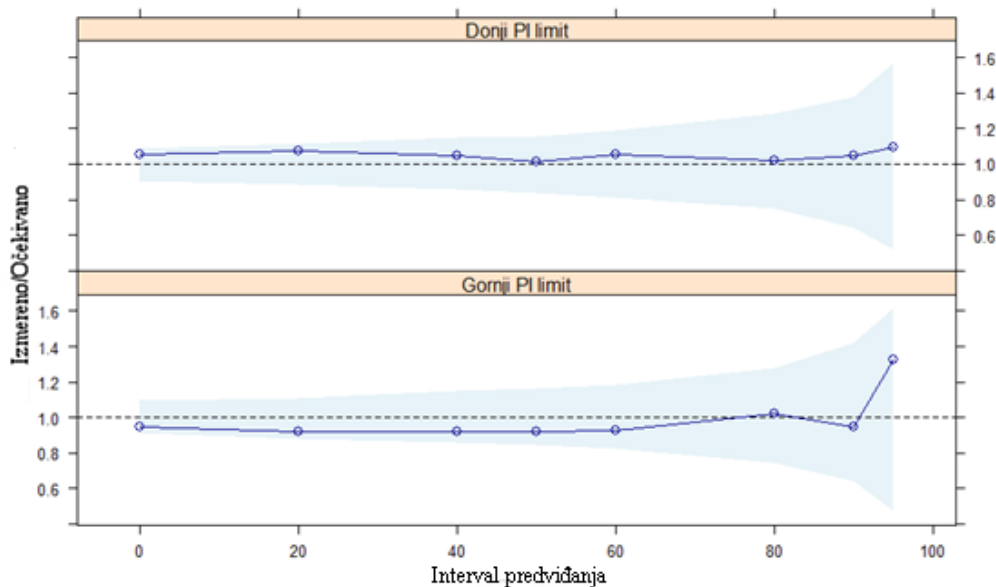
Slika 4.27 Osnovni dijagnostički grafici (*basic goodness-of-fit*) finalnog modela: a – izmerene vrednosti fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi (DV) u zavisnosti od populacionih predviđenih vrednosti (PRED); b – izmerene vrednosti fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi (DV) u zavisnosti od populacionih predviđenih vrednosti dobijenih iz *Monte Carlo* simulacija (PPRED); c – izmerene vrednosti fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi u zavisnosti od individualnih predviđenih vrednosti (IPRED); d – uslovni ponderisani reziduali (CWRES) u zavisnosti od uslovnih populacionih predviđenih vrednosti (CPRED); e – populacioni očekivani ponderisani reziduali (PWRES) u zavisnosti od PPRED.

Za validaciju finalnog modela korišćene su napredne tehnike interne validacije: VPC, NPC, kao i *bootstrap* analiza za procenu preciznosti parametara.

Rezultati VPC i NPC dobijeni na 1000 simulacija su prikazani na Slikama 4.28 i 4.29.



Slika 4.28 Vizuelna prediktivna provera korigovana predviđanjima (*prediction-corrected VPC*) finalnog biokinetičkog modela ^{131}I : korigovane fiksacije ^{131}I (*RIU* [%]) u zavisnosti od vremena. Puna linija predstavlja medijanu, a isprekidane 5. i 95. percentil izmerenih podataka, dok osenčana polja predstavljaju odgovarajuće 95% intervale poverenja (*CI*) zasnovane na simulacijama.



Slika 4.29 Numerička prediktivna provera (NPC) finalnog biokinetičkog modela ^{131}I . Krugovi predstavljaju odnos izmerenih i očekivanih procenata podataka iznad gornje i ispod donje granice odgovarajućih intervala predviđanja (PI), a osenčene površine 95% *CI* donje i gornje granice PI zasnovanog na simulacijama.

Bootstrap analiza sprovedena na 1000 kopija bila je uspešna u 981 slučaju, a dobijene medijane procena parametara i 95% *CI* zasnovani na percentilima su uporedivi sa procenama dobijenim na originalnom setu podataka (Tabela 4.6).

4.2 Rezultati populacione dinamičke analize ¹³¹I

U ovom delu analize razvijen je model proporcionalnih šansi za verovatnoću određenog ishoda terapije u toku vremena, utvrđena je mera izloženosti u najboljoj korelaciji sa ishodom terapije i ispitan uticaj različitih kovarijata na verovatnoću ishoda [189].

4.2.1 Karakteristike ispitivane populacije za dinamičku analizu

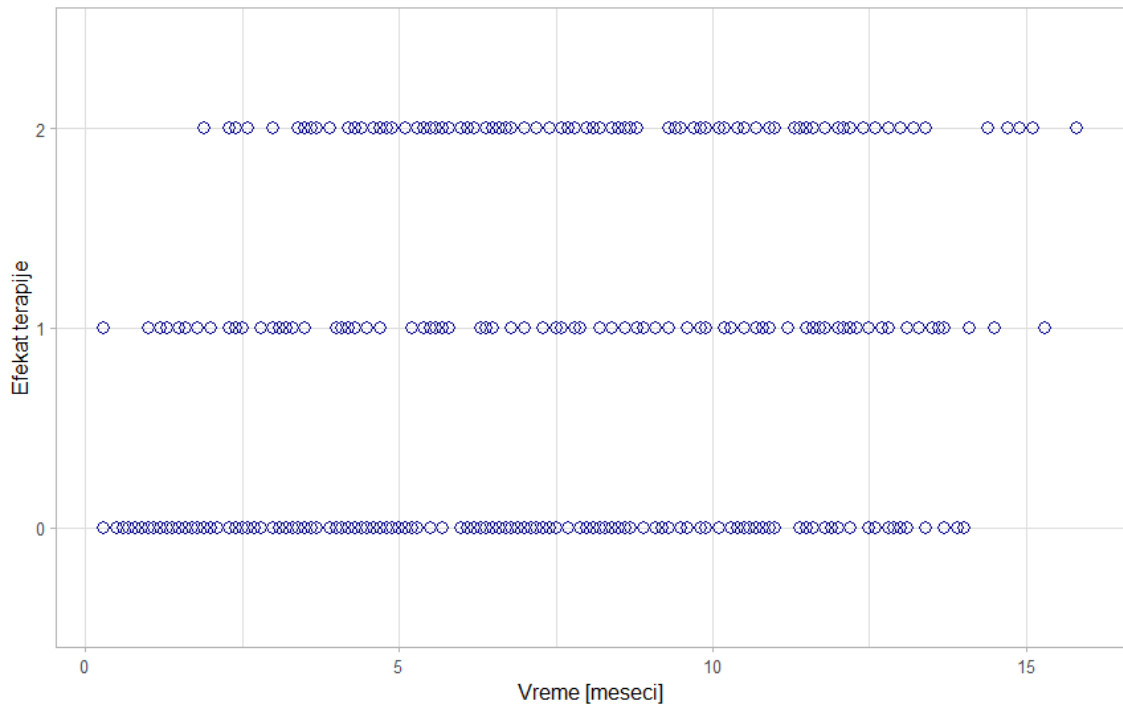
U razvoj populacionog dinamičkog modela uključena je 471 procena efekta terapije za 95 pacijenata iz prethodne analize koji su primili terapijsku dozu ¹³¹I i za koje su bili dostupni podaci o praćenju efekta terapije narednih godinu dana. U pitanju su odrasli pacijenti starosti između 37 i 83 godine, od čega je 80 (84,21%) bilo ženskog pola. *Graves*-ovu bolest je imalo 57 pacijenata odnosno 60% ispitivane populacije, toksičnu nodularnu strumu 22 (23,16%), a toksični adenom 16 pacijenata tj. 16,84%. Ishod terapije procenjen godinu dana nakon primene terapijske doze ¹³¹I bio je hipertireoidizam za 32 pacijenta odnosno 33,68% ispitivane populacije, eutireoidizam za 29 (30,52%), a hipotireoidizam za 34 (35,78%) pacijenta. Demografske i kliničke osobine analizirane populacije, izračunate mere izloženosti, kao i prosečan broj kontrolnih pregleda po pacijentu prikazani su u Tabeli 4.7.

Tabela 4.7 Demografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije za razvoj dinamičkog modela ¹³¹I

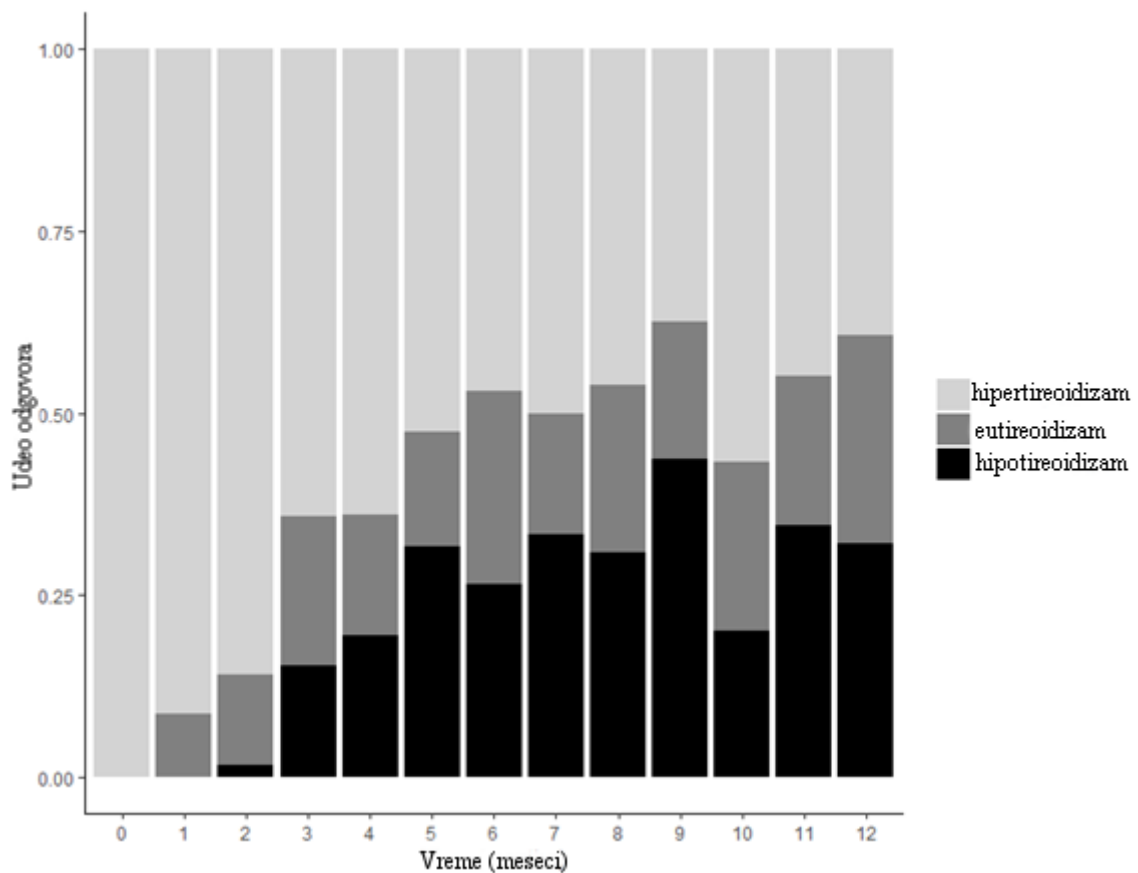
Osobina [jedinice]		Broj (%) /Medijana (opseg)
Starost [godine]		61 (37 – 83)
Pol	ženski	80 (84,21)
	muški	15 (15,79)
Klinička dijagnoza	<i>Graves</i> -ova bolest	57 (60,00)
	tokična multnodularna struma	22 (23,16)
	toksični adenom	16 (16,84)
PRETH	metimazol	66 (69,74)
	propiltiouracil	9 (9,47)
FVOL [cm ³]		32,28 (2,36 – 106,27)
TSH [mIU/L]		0,05 (0,01 – 10,94)
fT ₄ [pmol/L]		29,92 (7,72 – 104,20)
<i>Aa</i> ¹³¹ I [MBq]		413,56 (185 – 1300)
<i>D</i> [Gy]		191,1 (43,79 – 2078,7)
<i>BED</i> [Gy]		299,91 (57,19 – 20843,0)
<i>D(t)max</i> [Gy/h]		0,67 (0,27 – 11,96)
Ishod godinu dana nakon terapije	hipertireoidizam	32 (33,68)
	eutireoidizam	29 (30,52)
	hipotireoidizam	34 (35,78)
Broj kontrolnih pregleda po pacijentu		5 (1-8)

PRETH – prethodna terapija sa antitireoidnim lekovima; FVOL – funkcionalni (ciljni) volumen štitaste žlezde; TSH – tireostimulišući hormon; fT₄ – slobodni tiroksin; *Aa* – primenjena doza aktivnosti; *D* – absorbovana doza zračenja; *BED* – biološki efektivna doza; *D(t)max* – maksimalna brzina apsorbovane doze.

Grafički prikaz sirovih podataka dat je na Slikama 4.30 i 4.31.



Slika 4.30 Efekat terapije ^{131}I u funkciji vremena: 0 – hipertireoidizam, 1 – eutireoidizam, 2- hipotireoidizam



Slika 4.31 Udeo pojedinih ishoda terapije ^{131}I u toku vremena

4.2.2 Osnovni dinamički model ^{131}I i ispitivanje uticaja kovarijata

Verovatnoća ishoda terapije ^{131}I benignih oboljenja štitaste žlezde je opisana kumulativnim logit modelom za ordinalnu promenljivu. Osnovni model koji najbolje opisuje podatke je model proporcionalnih šansi koji obuhvata kumulativne logite početne verovatnoće kategorija ($\sum_1^k B_k$) i log-linearni model efekta ^{131}I sa eksponencijalnim modelom za razvoj odgovora na terapiju u toku vremena. Interindividualna varijabilnost je najbolje opisana eksponencijalnim modelom i to na nagib log-lineranog modela za efekat leka. Pokušaj uvođenja drugih oblika modela ili više od jednog parametra za interindividualnu varijabilnost rezultovao je nestabilnim odnosno neuspešnim modelom.

S obzirom na prirodu bolesti, verovatnoća hipotireoidizma kao ishoda terapije je manja za toksičnu multinodularnu strumu i adenom nego za *Graves*-ovu bolest. Zbog toga je u osnovni model uključena klinička dijagnoza kao faktor uticaja na parameter B_2 . Značajnost uključivanja ovog faktora uticaja u osnovni model odražava pad *OFV* za 65,659 jedinica ($p < 0,001$).

Uključivanje efekta leka u model sa svakom od ispitivanih mera izloženosti bilo je statistički značajno ($p < 0,001$). Opisani osnovni model ispitivan je sa različitim merama izloženosti, a zatim su dobijeni modeli rangirani prema vrednostima *OFV*, *AIC* i proceni varijanse interindividualne varijabilnosti (ω^2_{SLP}). Pomenuti rezultati rangiranja su prikazani u Tabeli 4.8.

Tabela 4.8 *OFV*, *AIC* i vrednosti varijanse (ω^2_{SLP}) za osnovni dinamički model ^{131}I sa različitim merama izloženosti

Mera izloženosti	<i>OFV</i>	<i>AIC</i>	ω^2_{SLP}
<i>BED</i>	535,681	547,68	0,408
<i>D</i>	537,475	549,48	0,409
<i>D(t)max</i>	540,247	552,25	0,485
<i>Aa</i>	547,747	559,75	0,590

BED – biološki efektivna doza; *D* – apsorbovana doza zračenja; *D(t)max* – maksimalna brzina aprobovane doze; *Aa* – primenjena doza aktivnosti.

Ukoliko se kao statistički značajna uzme razlika u *AIC* veća od 2 jedinice ($\Delta AIC > 2$), *BED* i apsorbovana doza zračenja su značajno bolji od maksimalne brzine apsorbovane doze i primenjene doze radioaktivnosti, dok je *BED* malo, ali ne i statistički značajno bolji od apsorbovane doza. Razlika *AIC* vrednosti između modela sa ova dva parametra izloženosti iznosi 1,8 što se može smatrati graničnom vrednošću u pogledu statističke značajnosti. S obzirom na to da je model sa *BED* pokazao najnižu vrednost *OFV* i *AIC*, da ima najveću Akaike težinu i odnos dokaza u ovoj grupi modela, (Tabela 4.9), a uzimajući u obzir i potencijalni klinički značaj *BED*, ova mera izloženosti je uključena u finalni model.

Tabela 4.9 Razlike u *AIC*, Akaike težine i odnos dokaza osnovnih dinamičkih modela ^{131}I sa različitim merama izloženosti

Mera izloženosti	ΔAIC	Akaike težine (%)	Odnos dokaza u korist <i>BED</i> modela
<i>BED</i> *	0	66,2	1
<i>D</i>	1,8	26,9	2,5
<i>D(t)max</i>	4,57	6,8	9,7
<i>Aa</i>	12,07	0,1	662

BED – biološki efektivna doza; *D* – ukupna apsorbovana doza zračenja; *D(t)max* – maksimalna brzina apsorbovane doze; *Aa* – primenjena doza radioaktivnosti
*model sa najnižom vrednošću *AIC* u odnosu na koji se računaju ΔAIC ostalih modela i odnos dokaza.

Ocene vrednosti populacionih parametara u osnovnom dinamičkom modelu sa *BED* kao prethodnom utvrđenom merom izloženosti prikazane su u Tabeli 4.10, a model je dat jednačinama:

$$\text{logit}[P(Y \geq 1)] = B_1 + [\ln(BED) * \theta_{SLP} * e^\eta] * (1 - e^{-t * \theta_{TIME}}) \quad (4.2.2-1)$$

$$\text{logit}[P(Y \geq 2)] = B_1 + B_2 * (1 + \theta_{DG} * IND_{DG}) + [\ln(BED) * \theta_{SLP} * e^\eta] * (1 - e^{-t * \theta_{TIME}}) \quad (4.2.2-2)$$

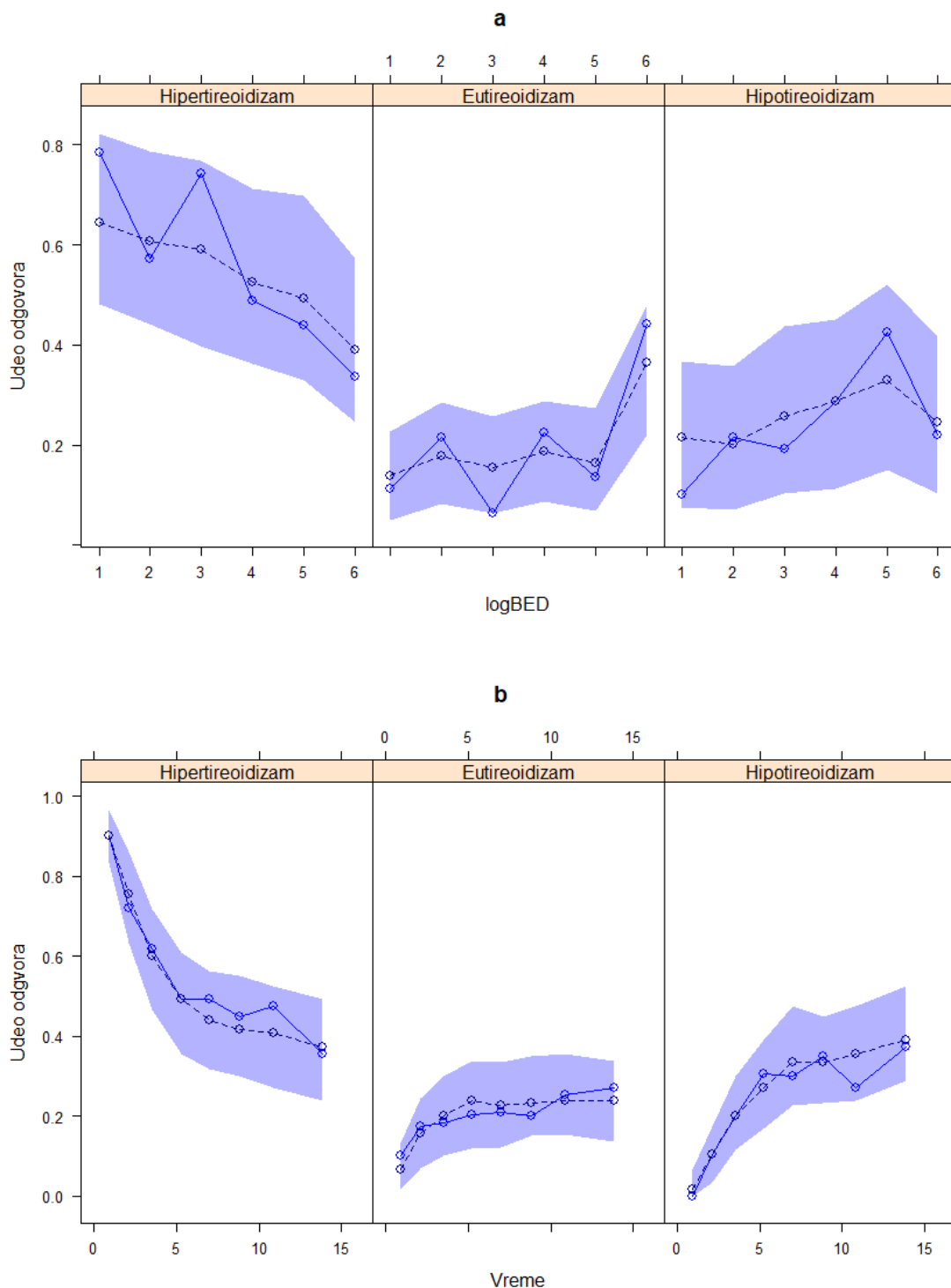
gde je IND_{DG} indikatorska varijabla koja ima vrednost 1 kada je klinička dijagnoza toksična multindoularna struma ili toksični adenom, a 0 kada je u pitanju *Graves*-ova bolest.

Tabela 4.10 Procenjene vrednosti populacionih parametara osnovnog dinamičkog modela za ^{131}I sa *BED* kao merom izloženosti

Parametar	Procena (relativna standardna greška%)	95% <i>CI</i>
B_1	-5,78 (24,0)	-8,504 – -3,056
B_2	-1,24 (25,2)	-1,852 – -0,628
θ_{DG}	4,85 (43,3)	0,734 – 8,966
θ_{SLP}	1,23 (18,3)	0,789 – 1,671
θ_{TIME}	0,300 (33,1)	0,106 – 0,494
ω^2_{SLP}	0,408 (48,0)	0,025 – 0,792

CI – interval poverenja; B_1 , B_2 – logiti početnih verovatnoća kategorija ishoda terapije; θ_{DG} – parametar uticaja kliničke dijagnoze na B_2 ; θ_{SLP} – parametar nagiba ^{131}I efekta; θ_{TIME} – parametar uticaja vremena; ω^2_{SLP} – varijansa interindividualne varijabilnosti.

Adekvatnost osnovnog modela pokazana je na osnovu VPC (1000 simulacija) gde je udeo odgovora prikazan u odnosu na meru izloženosti (Slika 4.32a) i vreme (Slika 4.32b).



Slika 4.32 VPC osnovnog dinamičkog modela: verovatnoća hipertireoidizma, eutireoidizma i hipotireoidizma u funkciji izloženosti ^{131}I (a) i vremena (b). Krugovi povezani punom linijom predstavljaju izmereni udeo svakog nivoa ishoda, a isprekidanom linijom predviđeni udeo, dok osenčene površine označavaju 95% interval poverenja (CI) zasnovan na simulacijama iz modela

U stepenovanj analizi kovarijata, u prvom, *forward inclusion* koraku u model su uključene tri statistički značajne kovarijate prema zadatom statističkom kriterijumu da je $p < 0,05$ i to: funkcionalni volumen štitaste žlezde u obliku stepenovanog modela, zatim klinička dijagnoza kao kategorička kovarijata i starost u vidu segmentiranog modela. U koraku isključivanja unazad, kada je upotrebljen strožiji kriterijum $p < 0,01$, samo kovarijata funkcionalni volumen štitaste žlezde je bila

statistički značajna i zadržana je u finalnom modelu. Rezultati stepenovane analize kovarijata su prikazani u Tabeli 4.11.

Tabela 4.11 Rezultati stepenovanog građenja kovarijatnog modela

	Kovarijata	OFV	ΔOFV	CILJ
<i>Forward inclusion</i>	FVOL	523,506	12,174	> 3,84
	DG	515,854	7,652	> 5,99
	AGE	508,001	7,854	> 5,99
<i>Backward exclusion</i>	AGE	515,854	7,854	> 9,213
	DG	523,506	7,652	> 9,213
	FVOL	535,506	12,174	> 6,63

OFV – vrednost ciljne funkcije; FVOL – funkcionalni volumen štitaste žlezde; DG – dijagnoza; AGE – starost.

Sve značajne kovarijate su zadovoljile pretpostavku o proporcionalnosti šansi, budući da modeli u kojima su testirane različite vrednosti parametara za uticaj ovih kovarijata kroz kategorije nisu pokazali razlike u procenjenim vrednostima parametara.

4.2.3 Finalni dinamički model ¹³¹I

Finalni dinamički model ¹³¹I je dat sledećim jednačinama:

$$\text{logit}[P(Y \geq 1)] = B_1 + [\ln(BED) * \theta_{SLP} * e^\eta] * (1 - e^{-t * \theta_{TIME}}) + (1 - (FVOL/32.28)^{\theta_{FVOL}}) \quad (4.2.3 - 1)$$

$$\text{logit}[P(Y \geq 2)] = B_1 + B_2 * (1 + \theta_{DG} * IND_{DG}) + [\ln(BED) * \theta_{SLP} * e^\eta] * (1 - e^{-t * \theta_{TIME}}) + (1 - (FVOL/32.28)^{\theta_{FVOL}}) \quad (4.2.3 - 2)$$

Indikatorska varijabla IND_{DG} upotrebljena u jednačini (4.2.3–2) uzima vrednost 1 kada je klinička dijagnoza toksična multinodularna struma ili toksični adenom, a 0 za *Graves*-ovu bolest. Procenjene vrednosti parametara finalnog modela date su u Tabeli 4.12.

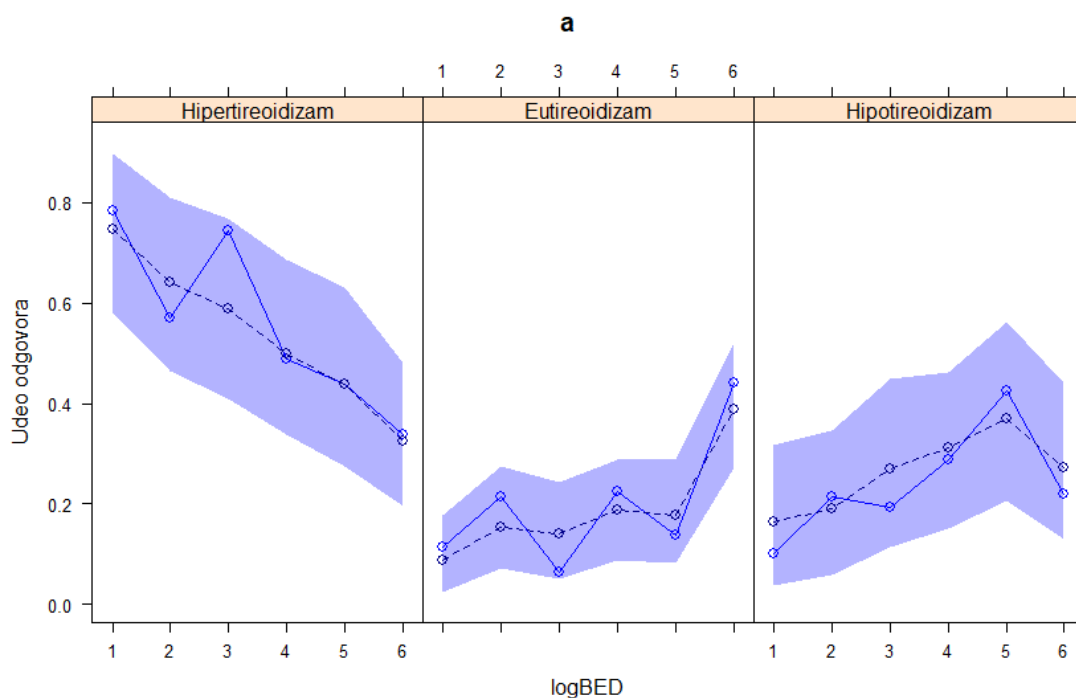
Tabela 4.12 Procene vrednosti populacionih parametara finalnog dinamičkog modela za ^{131}I

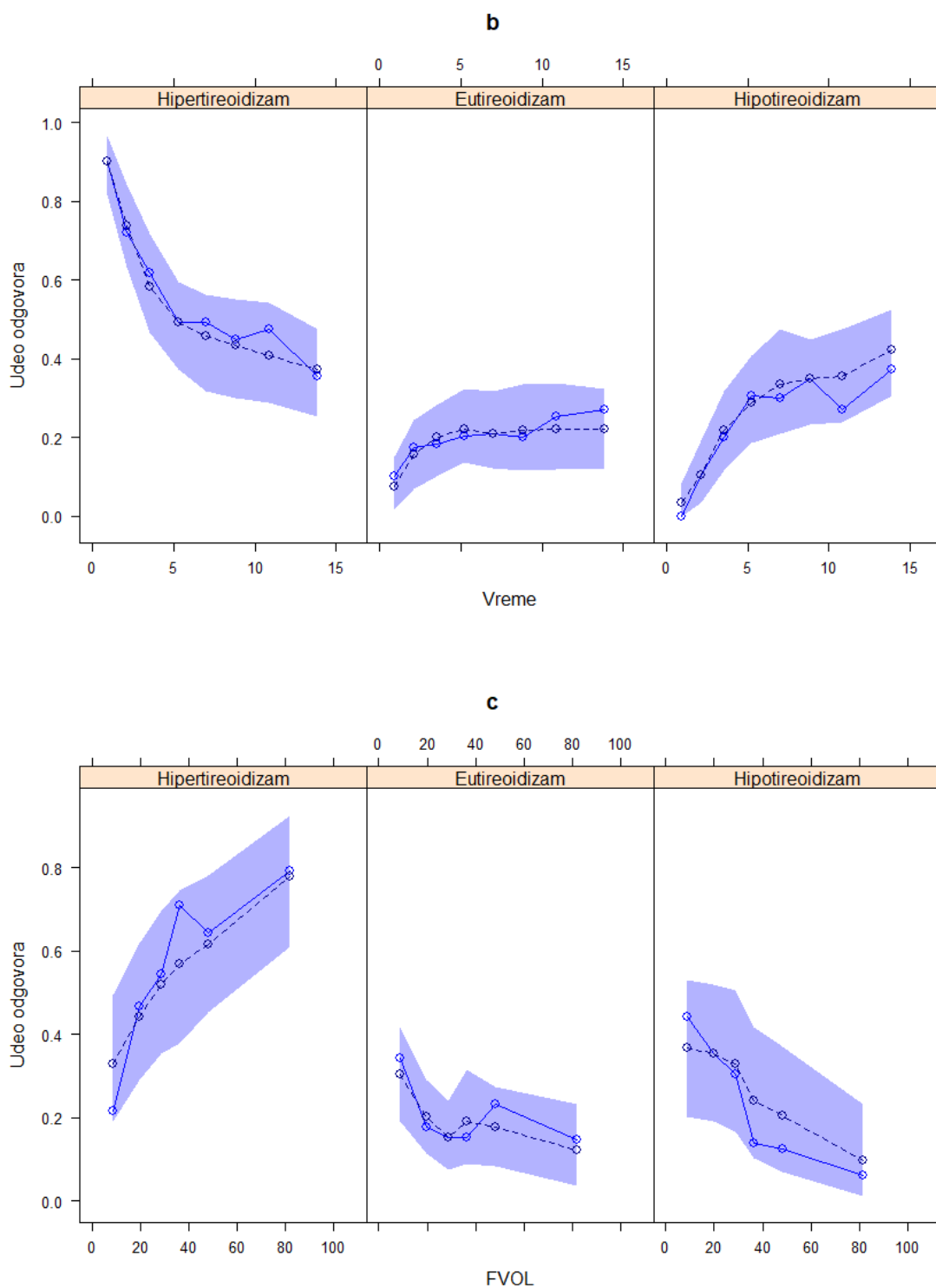
Parametar	Procena (relativna SE%)	95% CI
B_1	-5,22 (21,1)	-7,376 – -3,064
B_2	-1,23 (25,1)	-1,836 – -0,624
θ_{DG}	4,87 (43,7)	0,695 – 9,045
θ_{SLP}	1,21 (16,1)	0,828 – 1,592
θ_{TIME}	0,275 (28,8)	0,120 – 0,430
θ_{FVOL}	1,57 (19,2)	0,978 – 2,162
ω^2_{SLP}	0,42 (40,2)	0,089 – 0,750

SE – standardna greška; CI – interval poverenja; B_1 , B_2 – logiti početnih verovatnoća kategorija ishoda terapije; θ_{DG} – parametar uticaja kliničke dijagnoze na B_2 ; θ_{SLP} – parametar nagiba ^{131}I efekta; θ_{TIME} – parametar uticaja vremena; θ_{FVOL} – parametar uticaja FVOL na osnovnu verovatnoću; ω^2_{SLP} – varijansa interindividualne varijabilnosti.

Prikazani finalni model ima odgovarajući oblik, budući da početne verovatnoće (kada nije primenjen lek ^{131}I) za eu- i hipotireoidizam iznose 0, a posmatrane verovatnoće se povećavaju sa povećanjem doze i vremenom od primene terapije. Procenjena varijansa (ω^2_{SLP}) za interindividualnu varijabilnost u finalnom modelu je iznosila 0,402 (u logit domenu).

VPC finalnog modela (1000 simulacija) prikazan u odnosu na dozu, vreme i funkcionalni volumen štitaste žlezde na Slici 4.33 pokazao je dobre performanse modela sa izmerenim vrednostima u okviru 95% CI predviđenih vrednosti.





Slika 4.33 VPC finalnog dinamičkog modela: verovatnoća svake kategorije odgovora u funkciji izloženosti ^{131}I (a), vremena (b) i ciljnog tireoidnog volumena (c). Krugovi povezani punom linijom predstavljaju izmereni udeo svakog nivoa ishoda, a isprekidanom linijom predviđeni udeo, dok osenčene površine označavaju 95% interval poverenja (CI) zasnovan na simulacijama iz modela.

Evaluacija finalnog modela *bootstrap* tehnikom reuzorkovanja sa 1000 kopija bila je uspešna u 997 slučajeva. Vrednosti medijana procena parametara i 95% CI intervali zasnovani na percentilima dobijeni ovom tehnikom kao i SIR procedurom (Tabela 4.13) uporedive su sa vrednostima dobijenim na originalnim podacima (Tabela 4.12).

Tabela 4.13 *Bootstrap* i SIR analiza za procenu preciznosti parametara finalnog dinamičkog modela za ^{131}I

Parametar	SIR		Bootstrap	
	Procena	2,5–97,5 percentil	Medijana	2,5–97,5 percentil
B_1	-5,222	-7,179 – -3,681	-5,356	-10,130 – -3,685
B_2	-1,232	-1,776 – -0,765	-1,256	-2,027 – -0,725
θ_{DG}	4,867	2,666 – 8,726	5,312	2,151 – 15,824
θ_{SLP}	1,206	0,897 – 1,546	1,293	0,939 – 2,213
θ_{TIME}	0,275	0,159 – 0,404	0,270	0,128 – 0,472
θ_{FVOL}	1,568	0,983 – 2,171	1,615	0,778 – 2,669
ω^2_{SLP}	0,420	0,237 – 0,719	0,421	0,157 – 0,988

B_1 , B_2 – logiti početnih verovatnoća kategorija; θ_{DG} – parametar uticaja kliničke dijagnoze na B_2 ; θ_{SLP} – parametar nagiba ^{131}I efekta; θ_{TIME} – parametar uticaja vremena; θ_{FVOL} – parametar uticaja FVOL na osnovnu verovatnoću; ω^2_{SLP} – varijansa interindividualne varijabilnosti.

Prema dobijenom modelu, vrednost BED koju treba primeniti da bi verovatnoća uspešne terapija (eu-ili hipotireoidizam) iznosila 50% 12 meseci nakon primene terapije iznosi 88,2 Gy, procenjeno za medijanu tireoidnog volumena u ispitivanoj populaciji (32,28 mL). Ova vrednost za 80% verovatnoće uspešnog ishoda iznosi 289,7 Gy.

Budući da je funkcionalni volumen štitaste žlezde značajna kovarijata koja utiče na verovatnoću ishoda terapije, iz modela se dalje mogu proceniti vrednosti BED povezane sa odgovarajućom verovatnoćom postizanja terapijskog cilja u zavisnosti od volumena štitaste žlezde pacijenta. U Tabeli 4.14 date su procenjene vrednosti BED povezane sa 80% verovatnoćom uspešnog ishoda 12 meseci nakon primene terapije za određene vrednosti funkcionalnog volumena štitaste žlezde.

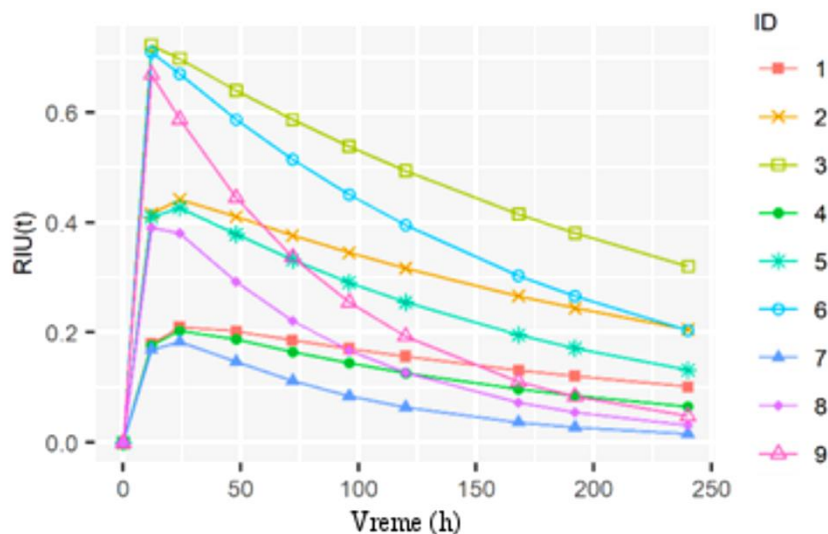
Tabela 4.14 Procenjene vrednosti BED povezane sa 80% verovatnoćom uspešnog ishoda terapije kao i odgovarajuće vrednosti apsorbovane doze zračenja za pacijente sa brзом i sporom eliminacijom ^{131}I iz štitaste žlezde u funkciji funkcionalnog volumena štitaste žlezde

Ciljni volumen tiroidne žlezde	15 mL	25 mL	35 mL	50 mL
BED [Gy]	158,9	218,2	325,4	676,1
D_{brzo} [Gy]	93,2	116,2	151,6	240,1
D_{sporo} [Gy]	122,9	158,4	215,2	362,8

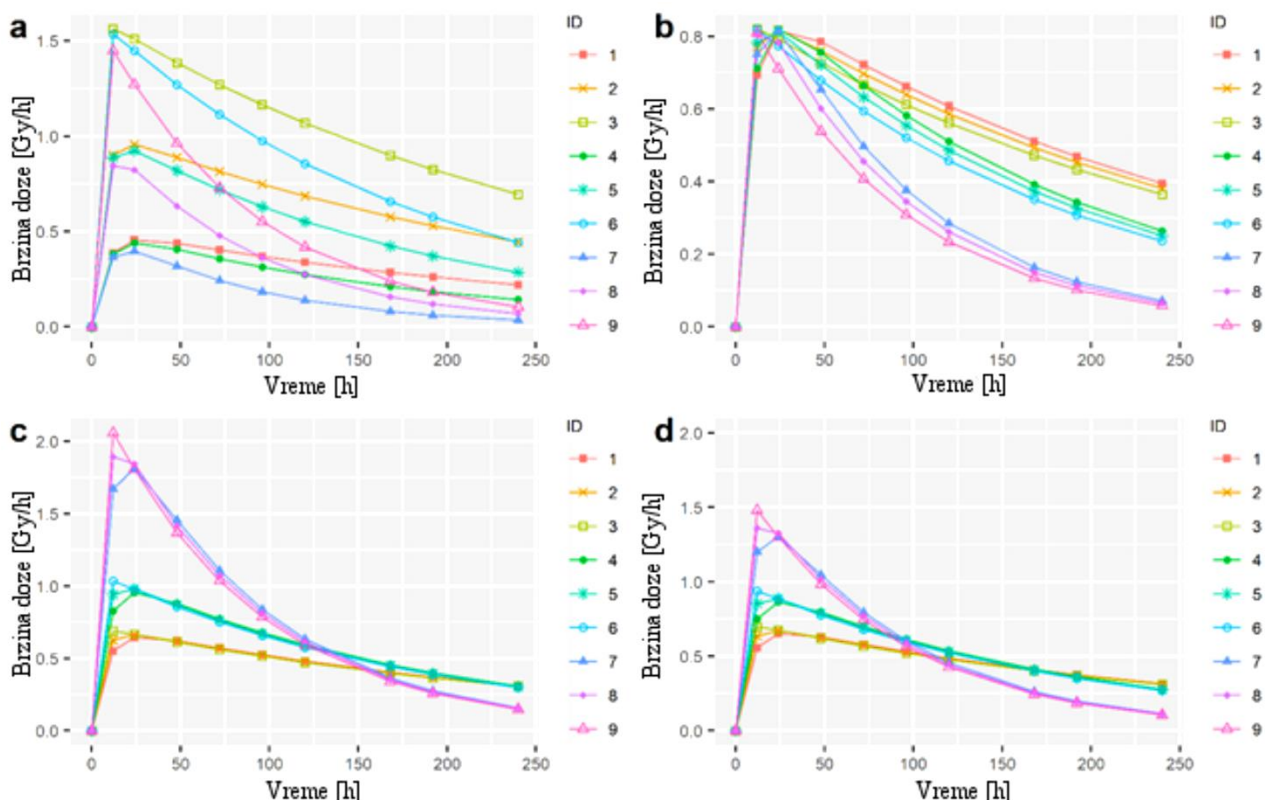
BED – biološki efektivna doza; D_{brzo} - apsorbovana doza zračenja za pacijente sa brзом eliminacijom ^{131}I ; D_{sporo} – apsorbovana doza zračenja za pacijente sa sporom eliminacijom ^{131}I .

Dalje se iz jednačine 3.2.2–9 za definisane vrednosti BED i individualne vrednosti k_{TE} mogu izračunati vrednosti apsorbovane doze zračenja potrebne da se kod individualnog pacijenta postigne zadata vrednost BED . U Tabeli 4.11 prikazane su procene odgovarajućih apsorbovanih doza zračenja za hipotetičke pacijente sa brзом ($k_{TE}=0,0116 \text{ h}^{-1}$) i sporom ($k_{TE}=0,0036 \text{ h}^{-1}$) eliminacijom ^{131}I iz štitaste žlezde.

Da bi se ilustrovao uticaj različitih pristupa doziranja na oblik profila brzine apsorbovane doze i time, potencijalno, na ishod terapije, simulirani su profili brzine apsorbovane doze kod pacijenata sa različitom intratireoidnom kinetikom ^{131}I (Slike 4.34 i 4.35).



Slika 4.34 Simulirani biokinetički profili ^{131}I devet hipotetičkih pacijenata (ID 1 – 9) sa sporom (ID 1-3), umerenom (ID 4-6) ili brzom (ID 7-9) eliminacijom ^{131}I iz štitaste žlezde u kombinaciji sa sporim (ID 1,4,7), umerenim (ID 2,5,8) ili brzim (ID 3,6,9) preuzimanjem ^{131}I



Slika 4.35 Odgovarajući profili brzine apsorbovane doze kod devet hipotetičkih pacijenata sa različitom biokinetikom ^{131}I (spora (ID 1-3), umerena (ID 4-6) ili brza (ID 7-9) eliminacija sa sporim (ID 1,4,7), umerenim (ID 2,5,8) ili brzim preuzimanjem (ID 3,6,9) ^{131}I u štitastu žlezdu) nakon primene iste doze aktivnosti (a), maksimalne brzine apsorbovane doze (b), apsorbovane doze zračenja (c) i BED (d)

5 Diskusija

U okviru ove disertacije je primenom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata razvijen populacioni model intratireoidne biokinetike ^{131}I kod pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde, a na osnovu rutinskih kliničkih podataka o fikscijama ^{131}I nakon primene testne (*tracer*) doze aktivnosti [188]. Populaciono modelovanje omogućilo je ispitivanje faktora varijabilnosti koji utiču na biokinetički profil ^{131}I u štitastoj žlezdi ovih pacijenata, kao i kvantifikovanje neobjašnjene inter- i intraindividualne varijabilnosti. Dobijeni populacioni biokinetički model dalje je upotrebljen za izračunavanje različitih mera izloženosti štitaste žlezde nakon primene terapijske doze ^{131}I , što je omogućilo ispitivanje odnosa izloženost-efekat terapije, odnosno razvoj dinamičkog modela.

U drugom delu istraživanja razvijen je populacioni farmakodinamički model proporcionalnih šansi za opisivanje verovatnoće ishoda terapije ^{131}I u ispitivanoj populaciji pacijenata [189]. Razvijeni dinamički model za ordinalne kategoričke podatke o ishodu terapije omogućio je da se utvrdi koje od ispitivanih mera izloženosti (primenjena doza aktivnosti, maksimalna brzina apsorbovane doze, apsorbovana doza zračenja, *BED*) najbolje korelišu sa ishodom ^{131}I terapije, zatim ispitivanje i kvantifikovanje interindividualne varijabilnosti kliničkog odgovora, kao i iznalaženje uticajnih kovarijata. Dobijeni rezultati se mogu upotrebiti za diskusiju načina optimizacije doziranja u određenim subpopulacijama pacijenata.

Poznavanje biokinetičkog ponašanja radiofarmaceutika u ljudskom organizmu je esencijalno za procenu doze apsorbovanog zračenja koju primaju pojedini organi. Doza apsorbovanog zračenja ne može direktno da se izmeri, već se ona modeluje i izračunava, a centralni deo tih modela čini vremenski integrisana aktivnost radiofarmaceutika u posmatranom tkivu, koja se može izračunati na osnovu biokinetičkog modela za dati radiofarmaceutik [9,79].

Biokinetički modeli radiofarmaceutika koriste se u svrhu procene doze apsorbovanog zračenja u oblasti zaštite opšte populacije i profesionalnog izlaganja zračenju, kao i u oblasti nuklearne medicine u dijagnostičke i terapijske svrhe [9,79,190,191]. Za ^{131}I razvijeni su složeni višeprostorni modeli koji opisuju njegovu biokinetiku u organizmu eutireoidnih [60,192] i hipertireoidnih osoba [61]. Međutim, pri dozimetrijskom izračunavanju terapijske doze aktivnosti ^{131}I potrebne da se tkivu štitaste žlezde isporuči određena apsorbovana doza zračenja jedna od glavnih determinanti je intratireoidna biokinetika ^{131}I [6,9]. Dakle, za dozimetrijske potrebe u rutinskom kliničkom lečenju oboljenja štitaste žlezde pogodniji su pojednostavljeni jedno- ili dvoprostorni modeli zasnovani na merenju aktivnosti u štitastoj žlezdi, jer omogućavaju da se adekvatno opiše intratireoidno biokinetičko ponašanje ^{131}I uz manji broj merenja [80,119,193-196]. Pri primeni jednostavnog modela za biokinetiku radioaktivnog joda u štitastoj žlezdi nije zapaženo značajno sistematsko odstupanje (*bias*) modelom predviđenih od izmerenih koncentracija, niti odstupanja kod različitih vrsta benignih tireoidnih oboljenja [196]. Otuda je dvoprostorni model dat jednačinom 3.2.1–4, u kojem prostori predstavljaju sistemsku cirkulaciju i štitastu žlezdu, bio optimalan izbor za strukturni model u ovoj studiji koja je obuhvatila mešovitu populaciju pacijenata sa benignim tireoidnim oboljenjima.

Da bi se izvršilo fitovanje dvoprostornog biokinetičkog modela prema individualno izmerenim fikscijama ^{131}I i procenili odgovarajući individualni biokinetički parametri potrebni za izračunavanje vremenski integrisanog koeficijenta aktivnosti konvencionalnim farmakokinetičkim pristupom potrebno je izvršiti tri ili više merenja u toku nekoliko dana [6,9,80], što je zahtevno u pogledu resursa i vremena medicinskog osoblja, kao i dostupnosti pacijenata za višestruka merenja. Upravo je u tome prednost pristupa nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata, budući da se oskudni podaci većeg broja pacijenata iz kliničke prakse mogu upotrebiti da se dobije populacioni model. Takav

model zatim može da se upotrebi za predviđanje biokinetičkog ponašanja ^{131}I samo na osnovu demografskih i kliničkih karakteristika pacijenta za koje je populacionom analizom utvrđeno da doprinose interindividualnoj varijabilnosti ili kao *a priori* informacija uz manji broj merenja za procenu individualnih vrednosti parametara primenom pristupa empirijske *Bayes*-ove procene [24-26]. *Merle* i saradnici su u studiji sprovedenoj na pacijentima sa *Graves*-ovom bolešću [193] pokazali da se empirijskim *Bayes*-ovim pristupom mogu dobiti pouzdane procene biokinetičkog profila sa samo dva merenja, 2 h i 168 h nakon primene testne doze radioaktivnog joda. Isti zaključci izvedeni su i u studiji *Merril*-a i saradnika [195].

Dakle, u uslovima kada nije moguće ili je ograničeno individualno merenje biokinetičkog profila ^{131}I , populaciono modelovanje može značajno da doprinese da se izvrši bolja procena vrednosti biokinetičkih parametara potrebnih za bliže određivanje potrebne terapijske doze aktivnosti. Međutim, primena populacionog modelovanja u oblasti terapije radioaktivnim jodom je veoma oskudna, sa svega nekoliko publikovanih modela i ispitanih kovarijata [193-195,197].

U studiji *Merle*-a i saradnika [193] populaciona analiza je izvedena neparametarskim pristupom, kao strukturni model za opisivanje intratireoidne biokinetike ^{131}I upotrebljen je dvoprostorni model, a četiri kovarijate koje su bile dostupne u studiji: starost, težina i visina pacijenata i masa štitaste žlezde nisu pokazala jasnu statističku povezanost sa ispitivanim izvedenim parametrom u ovoj analizi (normalizovana površina ispod krive). *Areberg* i saradnici [194] su primenili pristup nelinearne analize kombinovanih efekata za analizu biokinetike ^{131}I u mešovitoj populaciji pacijenata sa različitim benignim oboljenjima. Biokinetika radioaktivnog joda opisana je jednodimenzionalnim strukturnim modelom, a ispitivan je uticaj četiri kovarijate (starost, pol, dijagnoza i funkcionalni volumen žlezde) na preuzimanje i retenciju ^{131}I . U istraživanju *Merill*-a i saradnika [195] razvijen je populacioni model biokinetike ^{131}I takođe pristupom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata sa dvoprostornim strukturnim modelom u maloj populaciji od 41 pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću, ali sa bogatim podacima: 4–9 merenja po pacijentu u toku mesec dana nakon primene terapijske doze. Cilj istraživanja je bio da se kroz simulacije populacije pacijenata iz razvijenog modela utvrdi optimalno vreme za merenje fiksacija za pouzdanu procenu vremenski integrisanog koeficijenta aktivnosti i time apsorbovane doze zračenja, a nije ispitivan uticaj kovarijata na biokinetiku radioaktivnog joda.

U istraživanju u okviru ove doktorske disertacije [188] razvijen je populacioni model za intratireoidnu kinetiku ^{131}I u mešovitoj populaciji od 345 pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde koji su primili *tracer* dozu ^{131}I (Tabela 4.1). Pri tome je jedno merenje imalo 2% pacijenata, 2 merenja 52,8%, 3 je izvršeno kod 43,8%, a 4 merenja kod 1,4% pacijenata (Tabela 4.2), što je u proseku 2,5 merenja po pacijentu. Najmanji broj merenja je izvršen u terminalnom delu profila tj. 168 h nakon primene testne doze aktivnosti (7), što se odrazilo na pojavu skupljanja u proceni η_{KTE} (Tabela 4.6). Da bi se u takvim uslovima procenila adekvatnost modela i ispitao uticaj kovarijata korišćene su tehnike zasnovane na populacionim procenama i simulacijama koje nisu osetljive na skupljanje [148]. Grafici DV vs $PRED$ (Slika 4.3) i DV vs $PPRED$ (Slika 4.4) pokazali su dobro slaganje modelom predviđenih vrednosti sa podacima, što ukazuje da je generalno gledano osnovni model odgovarajući. S druge strane, ove dijagnostike ne daju informacije o adekvatnosti modela za rezidualnu varijabilnost, budući da se ona ne uzima u obzir prilikom procene $PRED$ i $PPRED$ vrednosti [145].

Da je model rezidualne greške odgovarajući ukazuje odsustvo sistematskog odstupanja na graficima zavisnosti $CWRES$ vs $CPRED$ (Slika 4.7) i $PWRES$ vs $PPRED$ (Slika 4.8). Rezidualna greška je najbolje opisana proporcionalnim modelom što odgovara rezultatima studije *Merrill*-a i saradnika [195]. U njihovoj studiji procenjena vrednost proporcionalne greške (0,1156) smatrana je konzistentnom sa greškom merenja. Nešto veća vrednost u ovoj studiji (0,154) mogla bi potencijalno da bude posledica neprecizno zabeleženog vremena merenja u rutinskoj kliničkoj praksi. S druge strane, u studiji *Areberg*-a i saradnika [194] upotrebljen je aditivni model rezidualne greške, dok proporcionalni model nije testiran.

Interindividualna varijabilnost za parametre k_{TP} i k_{TE} u osnovnom populacionom modelu ove studije najbolje je opisana eksponencijalnim modelom, što je slučaj i u ostalim navedenim populacionim studijama sa parametarskim nelinearnim modelovanjem kombinovanih efekata [194,195]. Areberg i saradnici [194] su pored interindividulane procenjivali i varijabilnost između različitih merenja (*interoccasion variability*), na taj način što je u strukturi eksponencijalnog modela varijabilnosti eksponent sadržao još jedan sabirak. Vrednosti CV u osnovnom modelu ovog istraživanja iznosile su 90,99% za k_{TP} i 35,21% za k_{TE} . Odgovarajuće vrednosti u studiji *Merrill-a* i saradnika [194] su iznosile 90,22% i 17,44%, a studiji *Areberg-a* i saradnika [194] 33% i 59%. Rezultati prve spomenute studije su uporedivi sa našom studijom u pogledu varijabilnosti konstante brzine preuzimanja ^{131}I , dok konstanta brzine eliminacije ima manji CV , što je i očekivano budući da je model dobijen u uniformnijoj populaciji, sastavljenoj samo od pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću. Različite vrednosti u drugoj studiji mogu biti posledica primene različite strukture modela za varijabilnost parametara.

Adekvatnost strukturnog i stohastičkog modela u ovom istraživanju pokazana je takođe i kroz grafike *NPDE* u zavisnosti od vremena i *PPRED* (Slike 4.9 i 4.10).

Kao što se vidi iz vrednosti CV , biokinetičko ponašanje ^{131}I u štitastoj žlezdi, a naročito preuzimanje, pokazuje veliku interindividualnu varijabilnost i nalazi se pod složenim uticajem brojnih faktora [8,198]. Efekat nekih faktora poput kliničke dijagnoze i starosti pacijenta su dobro ispitani i poznati [114,199,200], dok su drugi intenzivno proučavani, kao npr. uticaj *THDT*, ali su različite studije dale konfliktne rezultate [201-204].

Rezultati ove studije su pokazali da, od ispitivanih kovarijata, na preuzimanje ^{131}I u štitastu žlezdu značajno utiču klinička dijagnoza, funkcionalni tireoidni volumen, starost, fT_4 , *PRETH* i *THDT*, dok na retenciju, odnosno eliminaciju utiče starost pacijenata. Kao što je prethodno spomenuto, u literaturi je opisano veoma malo populacionih modela koji ispituju uticaj kovarijata na biokinetiku ^{131}I kod pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde. U jedinoj prethodno publikovanoj populacionoj studiji sa parametarskim nelinearnim modelovanjem kombinovanih efekata u kojoj je ispitivan uticaj kovarijata [194] dobijeni su rezultati slični nalazima ovog istraživanja. U pitanju su takođe i slične populacije pacijenata gde je studija *Areberga-a* i saradnika obuhvatila mešovitu populaciju od 422 pacijenata sa različitim benignim oboljenjima. Brzina preuzimanja ^{131}I u štitastu žlezdu prema tom istraživanju je takođe pod uticajem kliničke dijagnoze, godina i funkcionalnog tireoidnog volumena kao i u ovoj studiji, dok uticaj fT_4 , *PRETH* i *THDT* nisu ispitivani. Na konstantu brzine eliminacije ^{131}I iz štitaste žlezde u pomenutoj studiji utiču dijagnoza i starost pacijenata, dok su u ovom istraživanju samo godine života pacijenta imale statistički značajan uticaj na ovaj parametar.

Kada je u pitanju uticaj kliničke dijagnoze kao kovarijate, ova studija je pokazala da pacijenti sa *Graves*-ovom bolešću imaju najbrže preuzimanje radioaktivnog joda u štitastu žlezdu. Ovakav rezultat je u skladu sa poznatom činjenicom da pacijenti sa *Graves*-ovom bolešću imaju kraće vreme postizanja maksimalne vrednosti (t_{max}) i generalno više vrednosti fiksacija ^{131}I u poređenju sa drugim benignim oboljenjima štitaste žlezde [114,194]. Prema finalnom biokinetičkom modelu dobijenom u ovoj studiji prosečan pacijent iz ispitivane populacije sa *Graves*-ovom bolešću (medijana fT_4 iznosi 44,7 pmol/L, funkcionalni volume štitaste žlezde je 28,93 mL, a starost 54 godine) koji je lečen sa *ATL*, pri čemu je prema uobičajenom protokolu terapija povučena 5-7 dana pre merenja fiksacija, ima $k_{TP} = 0,2241 \text{ h}^{-1}$, RIU_{max} iznosi 64,7%, a ova vrednost se postiže 12,8 h nakon primene testne doze aktivnosti. Kada se finalni model *Areberga-a* i saradnika [194] primeni da se dobiju procene za pacijenta sa istim demografskim i kliničkim karakteristikama dobijaju se uporedivi rezultati. Budući da su u pitanju različiti strukturni modeli, konstanta brzine apsorpcije ^{131}I iz *Areberg*-ovog modela u suštini odgovara k_{SC} iz modela razvijenog u ovoj studiji, a vrednosti ovih konstanti pod navedenim uslovima su slične i iznose redom 0,356 h^{-1} i 0,322 h^{-1} . Vrednosti RIU_{max} i t_{max} procenjene pomoću pomenutog modela [194] iznose 65,02% i 13,27 h nakon primene testne doze ^{131}I . U populacionom modelu koji su razvili *Merrill* i saradnici za pacijente sa *Graves*-ovom bolešću [195] populacione procene RIU_{max} i t_{max} iznose 69% i 12,54 h. Dakle, rezultati sve tri studije su veoma slični, što

implicira da model na adekvatan način opisuje preuzimanje ^{131}I u štitastu žlezdu kod pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću.

Ova analiza je, takođe, pokazala da pacijenti sa ostalim benignim oboljenjima štitaste žlezde sporije preuzimaju radioaktivni jod u odnosu na *Graves*-ovu bolest, pri čemu pacijenti sa netoksičnom multinodularnom strumom imaju najsporije preuzimanje. Ovo je generalno poznato i predstavlja relativnu kontraindikaciju za terapiju radioaktivnim jodom, a problem se pokušava prevazići primenom rekombinantnog TSH [205-207] ili primenom ATL pre terapije sa ^{131}I [204,208]. U ovoj studiji konstanta brzine preuzimanja ^{131}I u štitastu žlezdu kod pacijenta sa toksičnim adenomom je za 35,2% manja od vrednosti te konstante za *Graves*-ovu bolest, kod pacijenata sa toksičnom multinodularnom strumom za 43,4%, a kod pacijenata sa netoksičnom multinodularnom strumom za 57,3%, pod uslovom da su sve ostale kovarijate iste. U studiji *Areberg*-a i saradnika [194] je takođe nađeno da parametar koji odražava uticaj *Graves*-ove bolesti na populacionu vrednost konstante brzine apsorpcije ^{131}I ima veću vrednost (0,0869) u poređenju sa ostalim dijagnozama, čiji je uticaj modelovan zajedno i iznosi 0,018.

Klinička dijagnoza u ovoj studiji nije imala statistički značajan efekat na k_{TE} , već samo starost pacijenta. Više studija je pokazalo da pacijenti sa *Graves*-ovom bolešću imaju kraće prosečne vrednosti efektivnog poluvremena u poređenju sa adenomom, kao i pacijentima sa multinodularnom strumom, mada sa velikim rasponima vrednosti kod svih dijagnoza [114,209-211], ali pacijenti u ovim studijama su takođe imali i veliki raspon godina starosti (po sedam decenija). Međutim, godine starosti u ovim studijama nisu razmatrane kao faktor uticaja na pomenuti parameter. Od navednih, jedino je u studiji *Kobe*-a i saradnika [114] navedena prosečna starost pacijenta sa različitim dijagnozama. Pacijenti sa *Graves*-ovom bolešću su u proseku bili najmlađi, zatim pacijenti sa adenomom, a najstariji su bili pacijenti sa toksičnom i netoksičnom multinodularnom strumom. Istim redosledom su u ovoj studiji opadale i vrednosti efektivnog poluvremena. Za razliku od populacionog modela u okviru ovog istraživanja, u populacionoj studiji *Areberg*-a i saradnika [194] klinička dijagnoza je uključena kao faktor uticaja na k_{TE} , iako je procena parametra uticaja dijagnoze različite od *Graves*-ove bolesti imala izrazito visoku relativnu standardnu grešku (78,4%), tako da je *CI* uključivao nulu, što praktično znači da ovaj parameter nema uticaj na procenu populacione vrednosti k_{TE} u tom modelu. Međutim, i u populacionoj studiji *Areberg*-a i u ovoj populacionoj studiji starost pacijenata je imala značajan uticaj na efektivno poluvreme.

Dakle, u ovoj studiji starost pacijenata je uticala i na preuzimanje i na eliminaciju ^{131}I iz štitaste žlezde. k_{TP} u ispitivanoj populaciji odraslih pacijenata postepeno opada u proseku 3,04% godišnje sve do starosti od 62 godine kada ovaj pad postaje manje izražen i prestaje da bude statistički značajan, dok k_{TE} takođe linearno opada prosečno 4,09% godišnje. Ovakav nalaz je u skladu sa rezultatima *Areberg*-a i saradnika [194] kod kojih vrednost ovih konstanti pokazuje takođe lineran pad sa starošću, a potencijalno bi se mogao objasniti činjenicom da tireoidna funkcija generalno opada sa starenjem [194,199,200,212]. *Bonnema* i saradnici [199] su u populaciji pacijenata sa netoksičnom multinodularnom strumom utvrdili linearno opadanje vrednosti *RIU(24)* i *RIU(96)* sa godinama starosti. Budući da su vrednosti fiksacija ^{131}I određene preuzimanjem i eliminacijom ^{131}I i nalazi ove studije podržavaju lineran pad vrednosti k_{TP} i k_{TE} sa starošću.

Uticaj volumena štitaste žlezde na ishod terapije radioaktivnim jodom je proučavan u većem broju studija, međutim, efekat volumena na samo preuzimanje odnosno fiksacije ^{131}I u štitastoj žlezdi je znatno manje ispitivan [8]. *Areberg* i saradnici [194] su pronašli linearnu zavisnost *RIU_{max}* i konstante brzine preuzimanja ^{131}I sa funkcionalnim tireoidnim volumenom u mešovitoj grupi pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde. U modelu razvijenom u okviru ove studije u sličnoj populaciji pacijenata, k_{TP} linearno raste, u proseku 1,24% sa svakim dodatnim mL funkcionalnog tkiva štitaste žlezde, sve do vrednosti volumena od 50 mL. Kada su u pitanju volumeni veći od pomenute vrednosti, korelacija se gubi. Ovo se može pripisati činjenici da se za pacijente sa multinodularnom strumom, koji imaju najveće mase štitaste žlezde, funkcionalni volumen uobičajeno

računa kao ukupni tireoidni volumen, iako su samo delovi štitaste žlezde hiperfunkcionalni. *Bonnema* i saradnici [199] takođe su našli da nema korelacije između $RIU(24)$, kao i $RIU(96)$ sa volumenom štitaste žlezde kod pacijenata sa nodularnom strumom. *De Bruin* i saradnici [213] su kod pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću pokazali da nema linearne zavisnosti između tireoidnog preuzimanja ^{131}I i volumena štitaste žlezde. Međutim, vizuelnom inspekcijom njihovog grafičkog prikaza podataka o $RIU(24)$ u funkciji tireoidnog volumena može se videti da postoji linerana zavisnost do vrednosti volumena od 50 mL, nakon čega se ova zavisnost gubi. Ovakvi nalazi mogu se pripisati funkcionalnim razlikama u tireoidnom tkivu većih žlezda, koje su više fibrozne i degenerisane [8]. U ovoj studiji nije pokazan uticaj funkcionalnog tireoidnog volumena na eliminaciju ^{131}I tj. k_{TE} , što je u skladu sa nalazima *Areberg*-a i saradnika [194].

Serumski fT_4 kao kovarijata objašnjava deo interindividualne varijabilnosti u preuzimanju radioaktivnog joda u štitastu žlezdu. U ovom modelu, fT_4 utiče na k_{TP} ukoliko je nivo u serumu iznad 21 pmol/L. k_{TP} se povećava za 2,75% sa svakim pmol/L iznad ove prelomne vrednosti, koja približno odgovara gornjoj granici vrednosti fT_4 za eutireoidno stanje. Ovakav rezultat je u skladu sa nalazima *Bonnema*-e i saradnika [199] u čijoj studiji je pronađeno da je fT_4 indeks glavna odrednica preuzimanja ^{131}I .

Poznato je da ATL utiču na intratireoidnu biokinetiku radioaktivnog joda [8,214]. Ovi lekovi deluju preko blokade organifikacije joda u tireoidnim folikulima i istovremena primena ^{131}I terapije sa ovim lekovima dovodi do smanjenja preuzimanja [203,215-218] i efektivnog poluvremena ^{131}I u štitastoj žlezdi [203,209,216,218]. Međutim, prekid terapije sa ATL može dovesti do tendencije ka povećanju preuzimanja ^{131}I usled ispražnjenih intratireoidnih depoa joda. Ovaj fenomen se opisuje kao povratni efekat (*rebound effect*) [198], gde povećano preuzimanje perzistira nekoliko dana nakon prestanka uzimanja ATL, a zatim se postepeno vraća na početnu vrednost. Nekoliko studija je pokazalo povećanje preuzimanja kod pacijenta koji su prekinuli primenu ATL u poređenju sa pacijentima koji nisu koristili ove lekove [203,204]. S druge strane, neki autori nisu pronašli razlike u preuzimanju radioaktivnog joda procenjenog 24 h posle primene testne doze [201,202,219] niti u efektivnom poluvremenu [219] nakon povlačenja ATL u odnosu na netretirane pacijente. *Kubota* i saradnici [220], kao i *Zakavi* i saradnici [221] nisu pronašli značajnu razliku u preuzimanju radioaktivnog joda kod pacijenata kod koji je terapija sa ATL povučena 2 do 7 dana pre primene ^{131}I , što bi moglo da podrži ideju da povratni efekat perzistira nešto duže od ovog perioda nakon povlačenja ATL. Prema finalnom biokinetičkom modelu iz ove studije, THDT 1 do 9 dana pre aplikacije radioaktivnog joda dovodi do povećanja vrednosti k_{TP} za 112 (CI: 62., -161,6) % u poređenju sa pacijentima koji nisu lečeni sa ATL. Povećanje je manje izraženo (62,8%) ako se terapija povuče 10 dana pre testa sa ^{131}I , a zatim sledi spori pad brzinom od 3,96% za svaku dodatnu sedmicu prema vrednostima koje imaju pacijenti koji nisu koristili ATL. Drugim rečima, rezultati ove studije podržavaju postojanje povratnog efekta i pruža procenu njegovog trajanja i brzine opadanja. U ovoj studiji prekid primene ATL nije značajno uticao na efektivno poluvreme ^{131}I u tireoidei.

Populaciona vrednost k_r radioaktivnog joda dobijena u ovom modelu iznosi $0,0945 \text{ h}^{-1}$ (Tabela 4.6) što je u saglasnosti sa vrednošću medijane za k_r od $0,091 \text{ h}^{-1}$ koju su odredili *Hanscheid* i saradnici [80], kao i ranim studijama o renalnom klirensu jodida [222]. Prethodna ispitivanja biokinetike jodida kod ljudi ukazuju da je renalni klirens jodida pod normalnim okolnostima relativno konstantan odnosno pokazuje malu interindividualnu varijabilnost [60,67]. Podaci o proceni renalne funkcije za pacijente koji su uključeni u ovu studiju nisu bili dostupni i interindividualna varijabilnost ovog parametra stoga nije ispitivana.

Uključivanje kovarijata u model je dovelo do smanjenja interindividualne varijabilnosti u vrednostima konstante brzine preuzimanja radioaktivnog joda u štitastu žlezdu za 37,1%. Dalja poboljšanja verovatno bi mogla da se postignu uključivanjem drugih potencijalnih kovarijata kao što su urinarana ekskrecija jodida koja odražava unos stabilnog jodida hranom [223], kao i primena određenih lekova (diuretika, litijuma, kortikosteroida, glitazona) o kojima u literaturi postoje

informacije da utiču na preuzimanje jodida u štitastu žlezdu [8]. Uvođenje starosti pacijenta kao kovarijate na konstantu brzine eliminacije nije dovelo do značajnog smanjenja interindividualne varijabilnosti, ali jeste poboljšalo preciznost procene ovog parametra budući da je relativna standardna greška varijanse smanjena sa početnih 54 na 41%.

Finalni model je pokazao dobre performanse na osnovnim dijagnostičkim graficima (Slika 4.27). *CWRES* (Slika 4.27d) i *PWRES* (Slika 4.27e) su uniformno raspoređeni oko nulte vrednosti ordinate i najvećim delom leže u opsegu od ± 2 jedinice. *Bootstrap* analiza je dala procene medijana parametara i njihove *CI* su uporedive sa originalnim podacima. I druge napredne tehnike interne validacije, VPC (Slika 4.28) i NPC (Slika 4.29), ukazuju na adekvatnost modela budući da su predviđanja dobijena simulacijama zasnovanim na finalnom modelu u skladu sa izmerenim vrednostima. Potencijalno negativni uticaj manjka podataka u eliminacionoj fazi na performanse modela je prevaziđen primenom dijagnostičkih procedura koje su manje osetljive na skupljanje (Slike 4.27 -29) [145,148].

Populacioni model razvijen u ovoj studiji na adekvatan način opisuje intratireoidno biokinetičko ponašanje ^{131}I i kao takav bi se mogao koristiti za bolju procenu biokinetike ovog radiofarmaceutika već samo na osnovu demografskih i kliničkih karakteristika pacijenta, a studije [193,195] su pokazale da upotreba populacionog modela kao *a priori* informacije za empirijsku *Bayes*-ovu analizu sa samo dva merenja može da pouzdanu procenu vremenski integrisanog koeficijenta aktivnosti potrebnog za izračunavanje doze aktivnosti koje će ciljnom tireoidnom tkivu isporučiti određenu apsorbovanu dozu zračenja. Empirijske *Bayes*-ove procene individualnih vrednosti biokinetičkih parametara za pacijente iz ovog istraživanja upotrebljene su u daljoj analizi za ispitivanje odnosa izloženost-efekat.

U drugom delu istraživanja u okviru ove disertacije razvijen je populacioni dinamički model tj. generalizovani nelinearni model kombinovanih efekata za verovatnoću ishoda ^{131}I terapije benignih oboljenja štitaste žlezde.

U ovaj deo analize je uključeno 95 odraslih pacijenata starih od 37 do 80 godina, pretežno ženskog pola i sa *Graves*-ovom bolešću (Tabela 4.7). Takva struktura ispitivane populacije je u skladu sa podacima da je hipertireoidizam uzrokovan benignim oboljenjima štitaste žlezde češći kod osoba ženskog pola, a sa etiološkog aspekta najčešće je uzrokovan *Graves*-ovom bolešću u oblastima sa dovoljnim količinama jodida u ishrani [30]. Radi se o pacijentima iz prethodne biokinetičke analize koji su nakon testa fiksacije ^{131}I primili terapijsku dozu ^{131}I i za koje su bili dostupni podaci o kontrolama efekta terapije u toku jednogodišnjeg perioda, da bi mogao da se analizira odnos izloženost-efekat terapije. To su u suštini bili oni pacijenti koji su kontrolne kliničke preglede nakon terapije sa ^{131}I obavljali na UKCRS u Banjoj Luci, dok su ostali pacijenti, obično iz drugih regija, dalje kontrole vršili u svom mestu prebivališta.

Terapija ^{131}I se primenjuje kao pojedinačna doza radioaktivnosti, nakon čega se na kontrolnim pregledima prati razvoj efekta počevši ne kasnije od 4 do 6 nedelja od primene doze, a zatim u proseku na svaka dva meseca ili češće ako je neophodno, što se procenjuje od pacijenta do pacijenta [4,5]. U ovoj populaciji medijana broja evaluacija efekta terapije po pacijentu u toku godinu dana iznosila je pet (Tabela 4.7). Longitudinalni podaci o ishodu terapije omogućili su da se u model uključe parametri slučajnih efekata, odnosno da se razvije uslovni (*conditional, patient-specific*) model u kojem je moguće proceniti interindividualnu varijabilnost, kao što je pojašnjeno u uvodnom delu ove disertacije.

Efekat terapije ^{131}I razvija se postepeno, pri čemu se efekti na funkciju žlezde i poboljšanje kliničkih simptoma mogu javiti već nakon 4 nedelje, mada se uobičajeno razvijaju u periodu od 2 do 6 meseci, pa i do godinu dana od primene doze [4,8]. Preporuka vodiča ATA [4] je da se ponavljanje terapije sa ^{131}I sprovede tek u slučaju da hiperitireoidizam perzistira duže od šest meseci, a u vodiču EANM za terapiju benignih oboljenja štitaste žlezde [5] se preporučuje period od 6 do 12 meseci da bi se procenio konačni ishod terapije i da li je potrebno ponoviti lečenje. U studijama se zato kao podatak

za procenu konačnog ishoda terapije vrlo često uzima stanje pacijenta 12 meseci nakon primene terapijske doze [94,224,225].

Godinu dana nakon aplikacije terapijske doze ^{131}I ishod terapije u ovoj ispitivanoj populaciji je bio hipertireoidizam kod 33,68% pacijenata, eutireoidizam kod 30,52%, a hipotireoidizam 35,78% pacijenta (Tabela 4.7), što znači da je uspešna terapija ostvarena kod 66,3% pacijenata. Stvarni procenat uspešnosti terapije nije bilo moguće proceniti, budući da su podaci o ishodu terapije bili dostupni samo za deo pacijenata, ali je ovakav ravnomeran udeo pojedinih ishoda bio povoljan sa metodološkog aspekta analize i olakšao je razvoj modela.

Odgovor na terapiju ^{131}I je predstavljen u vidu diskretne ordinalne slučajne varijable sa 3 kategorije: hipertireoidizam, eutireoidizam i hipotireoidizam, a procenjivane su kumulativne verovatnoće kategorija pomoću modela proporcionalnih šansi. Kao funkcija veze koja transformiše zavisnu promenljivu i povezuje je sa sistematskom komponentom modela tj. prediktorom upotrebljena je logit transformacija, koja se i najčešće koristi za ovu vrstu podataka [25,165]. Dakle, procene parametara u modelu su vršene za logite kumulativnih verovatnoća. Dalje se na osnovu ovih vrednosti mogu izračunati kumulativne verovatnoće (jednačina 3.2.2–2), a zatim i verovatnoće pojedinih nivoa ishoda (jednačina 3.2.2–3).

Da bi se utvrdilo da li je pretpostavka o proporcionalnosti šansi kroz kategorije ispravna, u modelu je testiran različit vektor parametara za svaku kategoriju, što bi odgovaralo modelu diferencijalnih šansi, ukoliko su sve vrednosti parametara različite, odnosno modelu parcijalno proporcionalnih šansi ukoliko se samo neke vrednosti razlikuju. U ovoj analizi razlike u vrednostima parametara za svaku kategoriju nisu bile značajne, čime je potvrđeno da je model proporcionalnih šansi odgovarajući u ovoj analizi.

Kumulativni logiti verovatnoće ishoda su modelovani kao funkcija izloženosti štitaste žlezde radioaktivnom jodu, a ovaj prediktor je prikazan u interakciji sa vremenom. Razvoj efekta terapijske doze ^{131}I odnosno odgovarajuće mere izloženosti u toku vremena je adekvatno opisan eksponencijanim modelom rasta (jednačina 4.2.2 – 1). Njegova vrednost se kreće od 0 do 1, odnosno od 0 do 100%, a takav oblik interakcije vremena i efekta ^{131}I na verovatnoću kliničkog ishoda mogao se pretpostaviti na osnovu vizuelne procene grafika koji prikazuje sirove podataka o efektu ^{131}I kroz vreme (Slika 4.31). Prema procenjenoj vrednosti parametra uticaja vremena u finalnom modelu (0,275) za 3 meseca uticaj efekta leka dostiže 56%, nakon 6 meseci 80,8%, za 9 meseci 91,6% i nakon godinu dana 96,3% od maksimalnog efekta koju primenjena doza može imati na verovatnoću uspešnog ishoda, što je u skladu sa prethodnom razmatranim vremenskim tokom razvoja odgovora funkcije štitaste žlezde na terapiju sa ^{131}I .

Efekat izloženosti štitaste žlezde radioaktivnom jodu na verovatnoću određenog ishoda terapije u ovom istraživanju najbolje je opisan log-linearnim modelom. Generalno, efekat izloženosti leku može da se opiše lineranim ili raznim nelinearnim modelima, pri čemu se u farmakodinamičkoj analizi najčešće primenjuje nelinearni *E_{max}* model [25,165,164]. U ovoj analizi ispitivanje odnosa empirijskih logita i mera izloženosti ukazao je da bi adekvatan bio nelinearni model. Međutim, *E_{max}* model je bio nestabilan dok je log-linerani model dao zadovoljavajuće rezultate. Log-linearni model je aproksimacija *E_{max}* modela, koja nije toliko fiziološki utemeljena, ali je često jedina opcija kada podaci imaju visoku intrinzičku varijabilnost [164], kao što ovde i jeste slučaj.

U modelu su testirane 4 različite mere izloženosti: primenjena doza aktivnosti, maksimalna brzina apsorbovane doze, apsorbovana doza zračenja i *BED*, od kojih prve tri odgovaraju pristupima doziranju koje trenutno preporučuju relevantni vodiči [4,5].

Najjednostavniji i najekonomičniji pristup za propisivanje terapijske doze radioaktivnosti ^{131}I jeste pristup fiksne doze gde se ista doza aktivnosti primenjuje svim pacijentima [4,5], ali budući da se u takvom pristupu u potpunosti zanemaruje individualna biokinetika ^{131}I koja pokazuje izraženu

interindividualnu varijabilnost, kod ovakvog vida doziranja neki pacijenti mogu da budu subdozirani, a drugi da prime nepotrebno velike doze zračenja [112].

Pristup koji bi se takođe mogao smatrati ekonomičnim, jer zahteva individualno merenje samo $RIU(24)$, jeste pristup u kome se primenjuje definisana doza aktivnosti po gramu obolelog tkiva korigovano sa $RIU(24)$. Ovakav pristup preporučuje vodič ATA [4] i on odgovara ciljanju postizanja određene vrednosti maksimalne brzine apsorbovane doze u štitastoj žlezdi. *Krohn* i saradnici [95] su u populaciji pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću pronašli da se hipotireoidizam kao uspešan ishod terapije može povezati sa ovom merom izloženosti, dok apsorbovana doza zračenja i BED nisu pokazali statistički značajnu korelaciju.

Dozimetrijski pristup sa individualnim određivanjem biokinetičkog profila je znatno zahtveniji, a doza aktivnosti koja će se primeniti pacijentu se ovde izračunava iz ciljne vrednosti apsorbovane doze zračenja, mase obolelog tireoidnog tkiva i individualne izloženosti radioaktivnom jodu definisane preko vremenski integrisanog koeficijenta aktivnosti [9,79]. Za ovaj pristup se smatra da je u skladu sa ALARA principom, ali još uvek nisu dobijeni klinički dokazi o njegovoj superiornosti sa aspekta uspešnosti terapije [18,100].

Za opisivanje korelacije verovatnoće ishoda terapije i izloženosti štitaste žlezde ^{131}I može da se upotrebi i BED koja se procenjuje iz apsorbovane doze zračenja, ali uzima u obzir i profil brzine apsorbovane doze, koja je takođe određena biokinetičkim profilom ^{131}I , odnosno nadmetanje brzine isporuke zračenja tkivu sa njegovom sposobnošću (brzinom i kapacitetom) da popravi subletalna oštećenja ćelija izazvanih zračenjem [9,79]. U više studija je pokazano da ova mera izloženosti može uspešno da se upotrebi za opisivanje kliničkog ishoda terapije radiofarmaceuticima [9]. Kada je u pitanju terapija benignih oboljenja štitaste žlezde ^{131}I publikovane su 2 studije [94,95] u kojima je ispitivana korelacija ove mere izloženosti i ishoda terapije, ali sa suprotnim rezultatima.

Imajući u vidu prethodno izloženo, zajedno sa činjenicom da protokoli za terapiju benignih tireoidnih oboljenja u realnoj kliničkoj praksi široko variraju i zahtevaju optimizaciju [10,13,20], jedan od ciljeva ove disertacije je bio da se utvrdi koja od navedenih mera izloženosti najbolje koreliše sa verovatnoćom ishoda terapije ovih oboljenja radioaktivnim jodom.

U istraživanju je utvrđeno da su sve četiri mere izloženosti statistički značajne ($p < 0,001$) u poređenju sa nultim modelom u koji nije uvedena izloženost leku kao faktor uticaja na verovatnoću ishoda, što je i očekivano. Budući da su u pitanju nehijerarhijski modeli, njihovo međusobno poređenje je izvršeno na osnovu razlika u AIC vrednostima, jer pod takvim okolnostima LRT nije primenjiv [126,226]. Za AIC kriterijum se ne može upotrebiti interpretacija u smislu statističke značajnosti, jer za vrednosti razlike u ovom kriterijumu nije poznata raspodela. Drugim rečima, najbolji model je onaj koji u ispitivanom setu modela ima najmanju AIC vrednost, a koliko manja mora da bude ta vrednost u odnosu na druge modele ne može da se odredi [226]. Ipak, u praksi se često koristi razlika između AIC vrednosti upoređenih modela (ΔAIC) veća i jednaka od 2, da bi se jedan model smatrao značajno boljim od drugog [132].

Ukoliko se u obzir uzme ovako zadati kriterijum, rezultati analize su pokazali da apsorbovana doza zračenja i BED imaju statistički značajno bolju korelaciju sa verovatnoćom ishoda u poređenju sa primenjenom dozom aktivnosti i maksimalnom brzinom apsorbovane doze. Međutim, kada se uporede prve dve mere, BED je samo malo informativnija u opisivanju verovatnoće ishoda u posmatranom modelu od apsorbovane doze zračenja, ali ne i statistički značajno, sa aspekta pretpostavljene prelomne vrednosti razlike u AIC od 2 jedinice, budući da je ΔAIC iznosila 1,8.

Radi lakše interpretacije razlika u AIC između modela i njene značajnosti često se koriste Akaike težine (verovatnoća da je posmatrani model najbolji među upoređenim modelima [39]), kao i odnos dokaza koji pokazuje koliko puta je model sa većom težinom bolji od drugog modela. Akaike težine za ove modele iznosile su 66,2% za model sa BED i 26,9% za model sa apsorbovanom dozom zračenja, dok je odnos dokaza 2,5 što govori u korist modela sa BED , iako razlika nije velika. Ovakav

rezultat je i očekivan, budući da je *BED* funkcija apsorbovane doze zračenja, odnosno to je koncept koji proširuje pomenutu meru izloženosti da bi se uključili efekti nadmetanja brzine razaranja tkiva zračenjem i njegovog oporavka. Povrh toga, radiobiološki parametri za radiosenzitivnost tkiva i brzinu popravke oštećenja indukovanih zračenjem koji se koriste u jednačini za izračunavanje *BED* su specifični za tkiva. Stoga bi se moglo očekivati da se vrednosti tih parametara razlikuju kod različitih patologija u osnovi benignih oboljenja štitaste žlezde, kao i između individua. U ovoj studiji, korišćene su vrednosti α/β odnosa od 3 Gy i μ 0,5 h⁻¹, koje su uobičajene za kasno-reagujuća tkiva [94,95,227,228]. Preciznije određene vrednosti ovih parametara, kao i uzimanje u obzir razlika u individualnoj radiosenzitivnosti pacijenta bi verovatno rezultovale u boljoj korelaciji *BED* sa ishodima terapije i izraženijom razlikom modela sa *BED* u poređenju sa apsorbovanom dozom zračenja kao merom izloženosti. Iako prikazane razlike u performansama modela nisu idealne sa aspekta pretpostavljenog nivoa statističke značajnosti, prethodno iznesena razmatranja opravdavaju izbor *BED* za uključivanje u finalni model.

Osnovni dinamički model na adekvatan način opisuje efekat ¹³¹I na verovatnoću hiper-, eu- i hipotireoidizma, što se može videti na odgovarajućim VPC graficima na kojima je verovatnoća pojedinih ishoda terapije prikazana u funkciji izloženosti ¹³¹I (Slika 4.32a) i vremena (Slika 4.32b).

U ovoj studiji je za izračunavanje *BED* upotrebljena jednačina koja podrazumeva monoeksponencijalno opadanje brzine apsorbovane doze, okarakterisano efektivnom konstantom brzine eliminacije ¹³¹I iz štitaste žlezde [83,85]. Profil brzine apsorbovane doze u tkivu štitaste žlezde može se opisati složenijom jednačinom koja uzima u obzir inicijalni eksponencijalni rast brzine doze do maksimalne vrednosti nakon čega sledi eksponencijalno opadanje [78,229]. Međutim, u našoj studiji, primena složenije jednačine nije dala značajnu razliku u procenama parametara modela, a prethodna pruža i prednost lakše interpretacije rezultata.

Rezultati analize podržavaju nalaze studije *Strigari*-ja i saradnika [94], koji su takođe pokazali da je ishod terapije hipertireoidizma u značajnoj korelaciji sa *BED*. Prema ovom dinamičkom modelu, vrednost *BED* potrebna da se postigne uspešan ishod terapije (eu- ili hipotireoidizam) kod 50% pacijenata godinu dana nakon primene terapije iznosila je 88,2 Gy pri tireoidnom volumenu koji odgovara medijani ispitivane populacije (32,28 mL). *Strigari* i saradnici [94] su objavili vrednosti *TD50* (doza tolerancije sa verovatnoćom komplikacija od 50%) od 60 Gy za pacijente sa *Graves*-ovom bolešću i 96 Gy za toksičnu nodularnu strumu izraženo kao normalizovana ekvivalentna doza $NTD2 = BED/(1+2/\alpha/\beta)$, što je u skladu sa pomenutim rezultatom dobijenim u ovoj studiji.

Prema razvijenom dinamičkom modelu, 80% verovatnoće uspešne terapije može se postići ciljanjem vrednosti *BED* od 289,7 Gy. Iz kvadratne jednačine 3.2.2–9, dalje se može izračunati vrednost apsorbovane doze zračenja potrebna da bi se postigla pomenuta vrednost *BED*, a zatim iz nje i doza aktivnosti koju treba primeniti pacijentu na osnovu individualnog biokinetičkog intratireoidnog profila ¹³¹I (jednačina 3.2.2–4).

Primena *BED* za opisivanje verovatnoće ishoda terapije sa ¹³¹I ima interesantne implikacije u pogledu doziranja. EANM vodič [6] preporučuje ciljanje fiksnih vrednosti apsorbovane doze zračenja u štitastoj žlezdi za određeno benigno oboljenje, a pomenute vrednosti su empirijski određene. Apsorbovana doza zračenja uzima u obzir individualnu vrednost vremenski integrisanog koeficijenta ¹³¹I u štitastoj žlezdi pri izračunavanju doze aktivnosti koju treba primeniti pacijentu da bi se obolelom tkivu isporučila određena količina zračenja. Međutim, ova mera izloženosti zanemaruje radiobiološke efekte brzine isporuke doze zračenja.

Za istu apsorbovanu dozu zračenja u štitastoj žlezdi, *BED* je viša kod pacijenata sa kraćim efektivnim poluvremenom u poređenju sa pacijentima koji imaju sporiju eliminaciju ¹³¹I. Drugim rečima, da bi se postigla ista verovatnoća uspešne terapije tj. ista *BED*, pacijentima sa bržom eliminacijom ¹³¹I iz štitaste žlezde potrebna je manja apsorbovana doza zračenja i obrnuto. Na primer, da bi se postigla ciljna vrednost *BED* od 289,7 Gy, pacijenti sa sporom eliminacijom ¹³¹I koji npr. imaju efektivnu

vrednost poluvremena od 8 dana, trebali bi primiti ukupnu apsorbovanu dozu zračenja od 197 Gy, dok je pacijentima koji imaju veoma brzu eliminaciju sa npr. efektivnim poluvremenom od 2,7 dana potrebno 144 Gy. Ovo je konzistentno sa stanovištem da su efekti brzine doze u principu temporalni [83]. *BED* zavisi od vremena potrebnog da se primeni ukupna apsorbovana doza zračenja: što je vreme doziranja kraće, vrednost *BED* je viša. Budući da viši profil brzine doze ostavlja manje vremena na raspolaganju za popravak subletalnih oštećenja izazvanih zračenjem, i relativna efikasnost zračenja je veća [83,230]. Vremenski tok brzine doze zračenja je u suštini određen efektivnim poluvremenom radionuklida [83,230], a ovaj parametar za ^{131}I u štitastoj žlezdi pacijenata sa benignim oboljenjima ispoljava značajnu interindividualnu varijabilnost [94,114,231]. Posledično, ciljna vrednost apsorbovane doze zračenja i sama može da se personalizuje primenom *BED* formalizma već samo i na osnovu individualnog biokinetičkog ponašanja ^{131}I .

Da bi se ilustrovala prethodna razmatranja i rezultati ove studije, simulirano je 9 pacijenata sa različitim biokinetičkim profilima ($RIU(t) = f(t)$) i to: pacijenti koji imaju sporu eliminaciju ^{131}I ($k_{TE} = 0,0036 \text{ h}^{-1}$) sa sporim, umerenim ili brzim preuzimanjem radioaktivnog joda u štitastu žlezdu, zatim pacijenti sa umerenim efektivnim poluvremenom ($k_{TE} = 0,0055 \text{ h}^{-1}$) i tri različite brzine preuzimanja i konačno pacijenti sa brzom eliminacijom ($k_{TE} = 0,0116 \text{ h}^{-1}$) i brzim, umerenim ili sporim tireoidnim preuzimanjem ^{131}I (Slika 4.33). U svrhu lakšeg poređenja, svi pacijenti imaju isti funkcionalni volumen, koji odgovara vrednosti medijane u ispitivanoj populaciji, dok su ciljne vrednosti pojedinih mera izloženosti proizvoljno odabrane.

Kada bi se ovim pretpostavljenim pacijentima primenila ista fiksna doza aktivnosti npr. 555 MBq, profili brzine doze oponašaju obrazac biokinetičkog ponašanja ^{131}I kod individualnih pacijenata (Slika 4.34a). U ovakvim uslovima, maksimalna brzina apsorbovane doze se kreće od 0,40 Gy/h kod pacijenta sa sporim preuzimanjem i brzom eliminacijom ^{131}I (pacijent ID 7 na na Slici 4.33) do 1,65 Gy/h kod osobe koja ima kombinaciju brzog preuzimanja i spore eliminacije (ID 3), kao ekstrema sa najmanjom i najvećom vrednošću vremenski integrisanog koeficijenta aktivnosti. Apsorbovana doza zračenja se kreće od 43,7 do 453,1 Gy, a vrednosti *BED* od 58,1 do 942,3 Gy. Dakle, neki pacijenti bi primili nedovoljne doze zračenja, dok bi drugi mogli da budu izloženi nepotrebno visokom ozračivanju. Ovaj način doziranja je i u ovoj studiji pokazao najslabije rezultate, odnosno najslabiju korelaciju sa verovatnoćom ishoda terapije.

Ukoliko se kod svih pacijenata cilja određena vrednost maksimalne brzine apsorbovane doze (npr. 0,82 Gy/h), potrebno je primeniti različite doze aktivnosti – pod ovako definisanim uslovima od 291 do 1140 MBq. Rezultujući profili brzina doze su dati na Slici 4.34b. Pacijenti sa istim efektivnim poluvremenom imaju sličan oblik profila brzine doze. Apsorbovana doza zračenja se kreće u rasponu od 78,6 (ID 9) do 252,6 Gy (ID 1), a *BED* od 125,3 do 404,6 Gy. U ovoj analizi, maksimalna brzina apsorbovane doze zračenja je imala bolje performanse u pogledu ishoda terapije od primenjene doze aktivnosti, ali lošije u odnosu na apsorbovanu dozu zračenja i *BED*. I ovakav rezultat se u teorijskom pogledu mogao očekivati, budući da se ciljanjem maksimalne brzine apsorbovane doze koja odražava RIU_{max} zanemaruje ostatak biokinetičkog profila, kao i profila brzine doze koji su uslovljeni efektivnim poluvremenom.

Kada se cilja određena vrednost apsorbovane doze zračenja kod svih pacijenata, profili brzine doze su gotovo identični kod pacijenata sa istim poluvremenom bez obzira na razlike u brzinama preuzimanja radioaktivnog joda (Slika 4.34c). I konačno, kada se cilja specificirana vrednost *BED* (npr. 300 Gy), razlike u brzinama doze su mnogo manje izražene (Slika 4.34.d). Ista ciljna vrednost *BED* tj. ista verovatnoća željenog terapijskog ishoda se postiže različitim vrednostima apsorbovane doze zračenja: pacijentima koji su u ovoj simulaciji imali nisku vrednost k_{TE} (ID 1–3) potrebna je doza od 202,4 Gy, za umerene vrednosti k_{TE} (ID 4–6) treba primeniti apsorbovanu dozu zračenja od 181,0 Gy, a 143,8 Gy za pacijente sa brzom eliminacijom ^{131}I (ID 7–9).

U ovoj studiji, pored *BED* kao mere izloženosti leku, jedina statistički značajna kovarijata koja je uključena u finalni model bio je ciljni volumen štitaste žlezde. Prema modelu, tireoidni volumen ima inverzni uticaj na ishod terapije tj. veće žlezde su refraktarnije na dejstvo terapije i potrebne su više vrednosti *BED* da bi se postigla ista verovatnoća uspešnog ishoda. U Tabeli 4. date su procenjene vrednosti *BED* povezane sa 80% verovatnoćom uspešnog ishoda terapije kao i odgovarajuće vrednosti apsorbovane doze zračenja za pacijente sa brзом i sporom tireoidnom eliminacijom ^{131}I za određene vrednosti funkcionalnog volumena štitaste žlezde. Slični rezultati za efekat tireoidnog volumena kao nezavisnog faktora uticaja dobijeni su u više drugih studija koje su uzimale u obzir apsorbovanu dozu zračenja isporučenu štitastoj žlezdi [14,94,232-235]. Ovakav rezultat implicira da bi ciljne vrednosti *BED* trebalo stratifikovati na osnovu vrednosti funkcionalnog volumena štitaste žlezde pre terapije, što dalje dovodi do različitih vrednosti apsorbovane doze zračenja koje treba primeniti pacijentima sa različitim tireoidnim volumenom.

Primenom populacionog pristupa u razvoju dinamičkog modela omogućena je procena interindividualne varijabilnosti u efektu izloženosti štitaste žlezde radioaktivnom joda na verovatnoću ishoda. Procenjena vrednost varijanse u logit domenu je 0,402 što odgovara *CV* od 64,80% (20,1%) na logit skali i ukazuje na visoku varijabilnost verovatnoće odgovora na terapiju. Kao što je prethodno diskutovano, značajan deo ove neobjašnjene varijabilnosti bi se verovatno mogao okarakterisati razlikama u individualnoj radiosenzitivnosti, usled varijacija u ćelijskim zaštitnim sistemima i sposobnosti popravke oštećenja nastalih zračenjem, kao i kombinovanom uticaju drugih intrinzičkih i ekstrinzičkih faktora [8]. Prema tome neki od mogućih nedostataka ove studije uključuju primenu uopštenih vrednosti radiobioloških parametara pretpostavljenih za kasno-reagujuća tkiva, nemogućnost procene individualne radiosenzitivnosti, kao i ograničen broj pacijenata i mešovitu populaciju ispitanika.

Validnost finalnog modela pokazana je primenom *bootstrap* tehnike, kao i SIR procedurom. Procene parametara i 95% *CI* intervali (Tabela 4.13) dobijeni ovim naprednim tehnikama interne validacije uporedivi su sa procenama dobijenim iz originalnih podataka (Tabela 4.12). VPC finalnog dinamičkog modela (Slika 4.33) takođe je pokazala dobre performanse modela.

Kao zaključak može se reći da rezultati ovog dela istraživanja jasno ukazuju da su *BED* i apsorbovana doza zračenja superiorne mere izloženosti u predviđanju kliničkog ishoda ^{131}I terapije u poređenju sa primenjenom dozom aktivnosti i maksimalnom brzinom apsorbovane doze. Rezultati modelovanja, razmotreni zajedno sa naučnom prihvatljivošću i kliničkim značajem, podržavaju uključivanje *BED* u finalni dinamički model. Prema tome, ovo istraživanje implicira da uzimanje u obzir individualnog profila brzine apsorbovane doze u toku vremena primenom *BED* formalizma može da predstavlja korak napred prema personalizovanoj dozimetriji i boljem terapijskom ishodu, dok se istovremeno smanjuju rizici za pacijenta. Uz to, volumen obolelog tkiva štitaste žlezde takođe treba uzeti u obzir kao faktor uticaja na verovatnoću uspešnog ishoda ^{131}I terapije.

Dozimetrijski pristup nesumnjivo vodi ka optimalnoj terapijskoj dozi radioaktivnosti za svakog pojedinačnog pacijenta, a rezultati ove studije mogu da posluže kao osnova za dalja istraživanja.

6 Zaključak

Iz prikazanih rezultata, a u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja, može da se zaključi sledeće:

- Primena pristupa nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata omogućila je razvoj populacionog biokinetičkog modela radioaktivnog joda (^{131}I) za pacijente sa benignim oboljenjima štitaste žlezde iz rutinskih kliničkih podataka o fiksacijama ^{131}I nakon primene testne doze aktivnosti.
- Kroz populaciono modelovanje utvrđeni su i kvantifikovani izvori varijabilnosti koji utiču na parametre preuzimanja i retencije ^{131}I u štitastoj žlezdi, a takođe je izvršena kvantifikacija neobjašnjene inter- i intraindividualne varijabilnosti.
- Rezultati ove studije su pokazali da od ispitivanih kovarijata na preuzimanje ^{131}I u štitastu žlezdu značajno utiču:
 - klinička dijagnoza, pri čemu pacijenti sa *Graves*-ovom bolešću imaju najbrže preuzimanje ^{131}I ,
 - funkcionalni tireoidni volumen – u manjim štitastim žlezdama brzina preuzimanja raste sa povećanjem volumena, dok se korelacija u velikim žlezdama gubi,
 - starost – dovodi do opadanja preuzimanja,
 - $f\text{T}_4$ – povećanje vrednosti dovodi do povećanja preuzimanja,
 - upotreba antitireoidnih lekova i vreme prekida terapije ovim lekovima pre primene ^{131}I koji prouzrokuju povratni efekat.
- Na eliminaciju ^{131}I iz štitaste žlezde značajno utiče starost pacijenta, pri čemu starenje dovodi do linearnog opadanja vrednosti konstante brzine eliminacije.
- Primenom naprednih tehnika interne validacije (vizuelna i numerička prediktivna provera, *bootstrap* analiza) pokazana je validnost razvijenog populacionog biokinetičkog modela.
- Populacioni biokinetički model ^{131}I omogućio je dalju analizu korelacije izloženosti štitaste žlezde radioaktivnom jodu sa hiper-, eu- i hipotireoidizmom kao ishodima ^{131}I terapije benignih oboljenja štitaste žlezde. Primenom empirijskih *Bayes*-ovih procena individualnih vrednosti parametara iz biokinetičkog modela izračunate su različite mere izloženosti i upotrebljene u dinamičkoj analizi.
- Dobijeni populacioni biokinetički model omogućava da se za individualnog pacijenta izvrši procena vrednosti biokinetičkih parametara ^{131}I na osnovu njegovih demografskih i kliničkih karakteristika, a uz manji broj merenja i individualne empirijske *Bayes*-ove procene parametara.
- Primenom populacionog pristupa razvijen je farmakodinamički model proporcionalnih šansi za ordinalne kategoričke podatke za verovatnoću ishoda terapije benignih oboljenja štitaste žlezde sa ^{131}I .
- Kroz populacioni dinamički model ispitana je korelacija različitih mera izloženosti sa verovatnoćom ishoda terapije benignih oboljenja sa ^{131}I . Rezultati studije ukazuju da dozimetrijske mere izloženosti apsorbovana doza zračenja i biološki efektivna doza imaju

bolju korelaciju sa ishodom u odnosu na primenjenu dozu aktivnosti i maksimalnu brzinu apsorbovane doze. Niže vrednosti ciljne funkcije i *Akaike*-ovog informacionog kriterijuma ukazuju da je model sa biološki efektivnom dozom informativniji od modela sa apsorbovanom dozom zračenja kao merom izloženosti, iako je razlika između modela na granici pretpostavljene statističke značajnosti. Teorijska razmatranja impliciraju da bi procena radiosenzitivnosti pacijenata uticala na značajno bolje performanse biološki efektivne doze u odnosu na apsorbovanu dozu zračenja.

- Rezultati studije su pokazali da od testiranih demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata na verovatnoću ishoda terapije ^{131}I značajno utiče funkcionalni volumen štitaste žlezde. Veće žlezde su refraktarnije na terapiju i zahtevaju veće doze da bi se postigla ista verovatnoća željenog ishoda.
- Postupcima interne validacije pokazana je validnost finalnog dinamičkog modela ^{131}I .
- Rezultati istraživanja ukazuju da bi primena formalizma biološki efektivne doze mogla da omogući korak dalje u personalizaciji terapije kroz individualizaciju apsorbovanih doza zračenja, kao i da bi ciljne vrednosti biološki efektivne doze trebalo definisati za subpopulacije pacijenata sa različitim funkcionalnim volumenom štitaste žlezde.

7 Literatura

1. McCready VR (2017) Radioiodine - the success story of Nuclear Medicine : 75th Anniversary of the first use of Iodine-131 in humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44(2):179-182
2. Shadman M, Li H, Rimsza L, Leonard JP, Kaminski MS, Braziel RM, Spier CM, Gopal AK, Maloney DG, Cheson BD, Dakhil S, LeBlanc M, Smith SM, Fisher RI, Friedberg JW, Press OW (2018) Continued Excellent Outcomes in Previously Untreated Patients With Follicular Lymphoma After Treatment With CHOP Plus Rituximab or CHOP Plus ¹³¹I-Tositumomab: Long-Term Follow-Up of Phase III Randomized Study SWOG-S0016. *J Clin Oncol* 36(7): 697-703
3. Jha A, Taïeb D, Carrasquillo JA, Pryma DA, Patel M, Millo C, de Herder WW, Del Rivero J, Crona J, Shulkin BL, Virgolini I, Chen AP, Mittal BR, Basu S, Dillon JS, Hope TA, Mari Aparici C, Jagaru AH, Hicks RJ, Avram AM, Strosberg JR, Civelek AC, Lin FI, Pandit-Taskar N, Pacak K (2021) High-Specific-Activity-¹³¹I-MIBG versus ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Targeted Radionuclide Therapy for Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res* 27(11): 2989-2995
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 26(10): 1343-1421
5. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M (2010) EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(11): 2218-2228
6. Hanscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, Lassmann M (2013) EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40(7): 1126-1134
7. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD (2012) The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. *J Nucl Med* 53(10): 1633-1651
8. Bonnema SJ, Hegedus L (2012) Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 33(6): 920-980
9. Yonekura Y, Mattsson S, Flux G, Bolch WE, Dauer LT, Fisher DR, Lassmann M, Palm S, Hosono M, Doruff M, Divgi C, Zanzonico P (2019) ICRP Publication 140: Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals. *Ann ICRP* 48(1): 5-95
10. Sjogreen Gleisner K, Spezi E, Solny P, Gabina PM, Cicone F, Stokke C, Chiesa C, Paphiti M, Brans B, Sandstrom M, Tipping J, Konijnenberg M, Flux G (2017)

- Variations in the practice of molecular radiotherapy and implementation of dosimetry: results from a European survey. *EJNMMI Phys* 4(1): 28
11. Bernard D, Desruet MD, Wolf M, Roux J, Boin C, Mazet R, Gallazzini C, Calizzano A, Vuillez JP, Allenet B, Fagret D (2014) Radioiodine therapy in benign thyroid disorders. Evaluation of French nuclear medicine practices. *Ann Endocrinol (Paris)* 75(4): 241-246
 12. Dietlein M, Grunwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg FA, Luster M (2016) [Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5). German Guideline]. *Nuklearmedizin* 55(6): 213-220
 13. Goichot B, Bouee S, Castello-Bridoux C, Caron P (2017) Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of 992 Hyperthyroid Patients in France. *Eur Thyroid J* 6(3):152-159
 14. Haase A, Bahre M, Lauer I, Meller B, Richter E (2000) Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108(2):133-137
 15. Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J (2001) Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med* 28(10):1489-1495
 16. Canzi C, Traino AC (2018) Dosimetry in the Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism. In: Bombardieri E, Seregni E, Evangelista L, Chiesa C, Chiti A (eds) *Clinical Applications of Nuclear Medicine Targeted Therapy*. Springer, Cham. pp 33-44
 17. Council of the European Union. European Council Directive 2013/59/Euratom laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom (2014). *OJ L13*:1-73
 18. Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C, Verburg F, Hindorf C, Hustinx R, Lassmann M (2021) EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48(1): 67-72
 19. Aerts A, Eberlein U, Holm S, Hustinx R, Konijnenberg M, Strigari L, van Leeuwen FWB, Glatting G, Lassmann M (2021) EANM position paper on the role of radiobiology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.
 20. Stokke C, Gabiña PM, Solný P, Cicone F, Sandström M, Gleisner KS, Chiesa C, Spezi E, Paphiti M, Konijnenberg M, Aldridge M, Tipping J, Wissmeyer M, Brans B, Bacher K, Kobe C, Flux G (2017) Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force. *EJNMMI Phys* 4(1): 27
 21. Stabin MG (2008) Update: the case for patient-specific dosimetry in radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 23(3): 273-284
 22. Terry SYA, Nonnekens J, Aerts A, Baatout S, de Jong M, Cornelissen B, Pouget JP (2019) Call to arms: need for radiobiology in molecular radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46(8): 1588-1590

23. Giussani A, Uusijärvi H (2011) Biokinetic Models for Radiopharmaceuticals. In: Cantone M, Hoeschen C (eds) Radiation Physics for Nuclear Medicine. Springer, Berlin, Heidelberg. pp 233-255
24. Ette EI, Williams PJ (2007) Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology. John Wiley & Sons, Hoboken
25. Bonate PL (2011) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. 2nd edn. Springer, Boston, MA
26. Owen JS, Fiedler-Kelly J (2014) Introduction to Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models. John Wiley & Sons, Hoboken
27. Becker DV, Sawin CT (1996) Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Semin Nucl Med* 26 (3):155-164
28. Sawin CT, Becker DV (1997) Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 7 (2):163-176
29. Ehrhardt JD, Jr., Güleç S (2020) A Review of the History of Radioactive Iodine Theranostics: The Origin of Nuclear Ontology. *Mol Imaging Radionucl Ther* 29(3): 88-97
30. De Leo S, Lee SY, Braverman LE (2016) Hyperthyroidism. *The Lancet* 388 10047): 906-918
31. Basbug M, Ozgun MT, Murat N, Batukan C, Ozcelik B, Kurtoglu S (2010) Prenatal diagnosis of fetal hypothyroidism after maternal radioactive iodine exposure during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 38(9): 506-508
32. Berg GE, Nyström EH, Jacobsson L, Lindberg S, Lindstedt RG, Mattsson S, Niklasson CA, Norén AH, Westphal OG (1998) Radioiodine treatment of hyperthyroidism in a pregnant women. *J Nucl Med* 39(2): 357-361
33. Russell KP, Rose H, Starr P (1957) The effects of radioactive iodine on maternal and fetal thyroid function during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 104(5): 560-564
34. Kurtoglu S, Akin MA, Daar G, Akin L, Memur S, Korkmaz L, Baştuğ O, Yilmaz S (2012) Congenital hypothyroidism due to maternal radioactive iodine exposure during pregnancy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 4(2): 111-113
35. Burns R, O'Herlihy C, Smyth PP (2013) Regulation of iodide uptake in placental primary cultures. *Eur Thyroid J* 2 (4):243-251
36. Nurnberger CE, Lipscomb A (1952) Transmission of radioiodine (I131) to infants through human maternal milk. *J Am Med Assoc* 150(14): 1398-1400
37. Rubow S, Klopper J (1988) Excretion of radioiodine in human milk following a therapeutic dose of I-131. *Eur J Nucl Med* 14(12): 632-633
38. Bakheet SM, Hammami MM (1994) Patterns of radioiodine uptake by the lactating breast. *Eur J Nucl Med* 21 (7):604-608
39. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S (2017) 2017 Guidelines of

- the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27(3): 315-389
40. Means JH (1955) Historical background of the use of radioactive iodine in medicine. *N Engl J Med* 252(22): 936-940
 41. Hevesy G (1923) The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *Biochem J* 17(4-5): 439-445
 42. Joliot F, Curie I (1934) Artificial Production of a New Kind of Radio-Element. *Nature* 133(3354): 201-202
 43. Fermi E (1934) Radioactivity Induced by Neutron Bombardment. *Nature* 133(3368): 757-757
 44. Means JH (1948) The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of thyroid diseases. *Bull N Y Acad Med* 24 (5):273-286
 45. Weissel M (2014) Highlights in thyroidology: a historical vignette. *Wien Klin Wochenschr* 126(9-10): 311-319
 46. Marine D (1915) Quantitative studies on the in vivo absorption of iodine by dogs' thyroid glands. *J Biol Chem* 22(3): 547-550
 47. Kendall EC (1915) The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid: Its chemical nature and physiologic activity. *J Am Med Assoc* LXIV (25): 2042-2043
 48. Stevens JT (1931) The Roentgen Rays and Radium in Toxic Goiter and Hyperthyroidism. *J Am Med Assoc* 97(23)
 49. Means JH (1923) Further Observations on the Roentgenray Treatment of Toxic Goiter. *Arch Intern Med (Chic)* 31(3)
 50. Stevens JT (1926) Toxic Goiter: Its Treatment by Means of Radium and the Roentgen Rays: Results Controlled With Basal Metabolism Tests. *Radiology* 6(1): 7-13
 51. Hertz BE, Schuller KE (2010) Saul Hertz, MD (1905-1950): a pioneer in the use of radioactive iodine. *Endocr Pract* 16(4): 713-715
 52. Hertz S, Roberts A, Evans RD (1938) Radioactive Iodine as an Indicator in the Study of Thyroid Physiology. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 38(4): 510-513
 53. Hamilton JG (1938) The Rates of Absorption of the Radioactive Isotopes of Sodium, Potassium, Chlorine, Bromine, and Iodine in Normal Human Subjects. *Am J Physiol – Legacy Content* 124(3): 667-678
 54. Hamilton JG, Soley MH (1940) Studies in Iodine Metabolism of the Thyroid Gland in Situ by the Use of Radio-Iodine in Normal Subjects and in Patients with Various Types of Goiter. *Am J Physiol – Legacy Content* 131(1): 135-143
 55. Hertz S, Roberts A (1946) Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *J Am Med Assoc* 131: 81-86

56. Chapman EM, Evans RD (1946) The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *J Am Med Assoc* 131: 86-91
57. Eckerman K, Endo A (2008) ICRP Publication 107. Nuclear decay data for dosimetric calculations. *Ann ICRP* 38(3): 7-96
58. Khazov Y, Mitropolsky I, Rodionov A (2006) Nuclear Data Sheets for A=131. *Nucl Data Sheets* 107(11): 2715–2930
59. Lepy MC, Brondeau L, Bobin C, Lourenco V, Thiam C, Be MM (2016) Determination of X- and gamma-ray emission intensities in the decay of ¹³¹I. *Appl Radiat Isot* 109:154-159
60. Leggett RW (2010) A physiological systems model for iodine for use in radiation protection. *Radiat Res* 174(4): 496-516
61. Melo DR, Brill AB, Zanzonico P, Vicini P, Moroz B, Kwon D, Lamart S, Brenner A, Bouville A, Simon SL (2015) Organ Dose Estimates for Hyperthyroid Patients Treated with (131)I: An Update of the Thyrotoxicosis Follow-Up Study. *Radiat Res* 184(6): 595-610
62. Small MD, Bezman A, Longarini AE, Fennell A, Zamcheck N (1961) Absorption of Potassium Iodide from Gastro-Intestinal Tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 106(2): 450-452
63. Myant NB, Corbett BD, Honour AJ, Pochin EE (1950) Distribution of radioiodide in man. *Clin Sci* 9(4): 405-419
64. Riggs DS (1952) Quantitative aspects of iodine metabolism in man. *Pharmacol Rev* 4(3): 284-370
65. Schiff L, Stevens CD, et al. (1947) Gastric (and salivary) excretion of radioiodine in man: preliminary report. *J Natl Cancer Inst* 7(5): 349-354
66. Oddie TH, Meschan I, Wortham J (1955) Thyroid function assay with radioiodine. I. Physical bases of study of early phase of iodine metabolism and iodine uptake. *J Clin Invest* 34(1): 95-105
67. Saller B, Fink H, Mann K (1998) Kinetics of acute and chronic iodine excess. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106 Suppl 3: S34-38
68. Bricker NS, Hlad CJ, Jr. (1955) Observations on the mechanism of the renal clearance of I131. *J Clin Invest* 34 (7, Part 1):1057-1072
69. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K, Xing S, Mazzaferri EL, Jhiang SM (1996) Cloning of the Human Sodium Iodide Symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 226(2): 339-345
70. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N (2014) The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev* 35(1): 106-149
71. Kopp P, Solis-S JC (2009) Thyroid Hormone Synthesis. In: Wondisford FE, Radovick S (eds) *Clinical Management of Thyroid Disease*. Elsevier Inc, pp 19-41

72. Koibuchi N (2016) Molecular Mechanisms of Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. In: Belfiore A., LeRoith D. (eds) Principles of Endocrinology and Hormone Action. Endocrinology. Springer, Cham, pp 1-9
73. Agencija za lekove i medicinska sredstva (ALIMS). Sažetak karakteristika leka – Natrijum jodid – Na¹³¹I kapsule za terapiju; 111 MBq – 3700 MBq na deklarirani datum; kapsule, tvrde. Dostupno na: <https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=410285> (Pristupljeno: maj 2021)
74. Santivasi WL, Xia F (2013) Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair. *Antioxid Redox Signal* 21(2): 251-259
75. Russo E, Guerra A, Marotta V, Faggiano A, Colao A, Del Vecchio S, Tonacchera M, Vitale M (2013) Radioiodide induces apoptosis in human thyroid tissue in culture. *Endocrine* 44(3): 729-734
76. Marx K, Moka D, Schomäcker K, Fischer T, Gabruk-Szostak B, Kobe C, Dietlein M, Schicha H (2006) Cell death induced by 131I in a differentiated thyroid carcinoma cell line in vitro: Necrosis or apoptosis? *Nucl Med Commun* 27(4): 353-358
77. Verburg FA, Nonnekens J, Konijnenberg MW, de Jong M (2021) To go where no one has gone before: the necessity of radiobiology studies for exploration beyond the limits of the “Holy Gray” in radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.
78. Solanki JH, Tritt T, Pasternack JB, Kim JJ, Leung CN, Domogauer JD, Colangelo NW, Narra VR, Howell RW (2017) Cellular Response to Exponentially Increasing and Decreasing Dose Rates: Implications for Treatment Planning in Targeted Radionuclide Therapy. *Radiat Res* 188 (2):221-234
79. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR (2009) MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry-standardization of nomenclature. *J Nucl Med* 50 (3):477-484
80. Hanscheid H, Lassmann M, Reiners C (2011) Dosimetry prior to I-131-therapy of benign thyroid disease. *Z Med Phys* 21(4): 250-257
81. Hall EJ (1972) Radiation dose-rate: a factor of importance in radiobiology and radiotherapy. *Br J Radiol* 45(530): 81-97
82. Baechler S, Hobbs RF, Prideaux AR, Wahl RL, Sgouros G (2008) Extension of the biological effective dose to the MIRD schema and possible implications in radionuclide therapy dosimetry. *Med Phys* 35(3): 1123-1134
83. Dale RG (1996) Dose-rate effects in targeted radiotherapy. *Phys Med Biol* 41(10): 1871-1884
84. McMahon SJ (2018) The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. *Phys Med Biol* 64(1): 01TR01
85. Dale R, Carabe-Fernandez A (2005) The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 20(1): 47-51
86. Salvatori M, Cremonesi M, Indovina L, Chianelli M, Pacilio M, Chiesa C, Zanzonico P (2017) Radiobiology and Radiation Dosimetry in Nuclear Medicine. In: Strauss H,

- Mariani G, Volterrani D, Larson S (eds) Nuclear Oncology. Springer, Cham, pp 305-349
87. Fowler JF (1989) The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 62(740): 679-694
 88. Bentzen SM, Dörr W, Gahbauer R, Howell RW, Joiner MC, Jones B, Jones DT, van der Kogel AJ, Wambersie A, Whitmore G (2012) Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology – terminology, quantities and units. *Radiother Oncol* 105(2): 266-268
 89. Barendsen GW (1982) Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8(11): 1981-1997
 90. Lea DE, Catcheside DG (1942) The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *Tradescantia*. *Journal of Genetics* 44(2): 216-245
 91. Millar WT (1991) Application of the linear-quadratic model with incomplete repair to radionuclide directed therapy. *Br J Radiol* 64 (759): 242-251
 92. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, Kvols LK, Krenning EP, Jamar F, Pauwels S (2005) Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 46 Suppl 1:99S-106S
 93. Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G, Soriani A, Iaccarino G, Benassi M, Ettore GM, Maini CL (2010) Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with 90Y-SIR spheres: radiobiologic considerations. *J Nucl Med* 51(9): 1377-1385
 94. Strigari L, Sciuto R, Benassi M, Bergomi S, Nocentini S, Maini CL (2008) A NTCP approach for estimating the outcome in radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Med Phys* 35(9): 3903-3910
 95. Krohn T, Hanscheid H, Muller B, Behrendt FF, Heinzl A, Mottaghy FM, Verburg FA (2014) Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after 131I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not. *J Clin Endocrinol Metab* 99(11): 4109-4115
 96. Topić Vučenović V, Rajkovača Z, Vezmar-Kovačević S, Miljković B, Vučićević K (2017) Challenges and current views on dosing of radioactive iodine in the treatment of benign thyroid disease. *Arh Farm* 67(6): 333-344
 97. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse (2012) Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje poremećaja rada štitaste žlezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Srpsko tiroidno društvo. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, Beograd, Srbija
 98. Bartalena L (2013) Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 9(12): 724-734
 99. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ (2016) A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 84(1): 115-120

100. de Rooij A, Vandembroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM (2009) Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 161(5): 771-777
101. Hegedus L, Bonnema SJ (2017) Calculating the incalculable. Optimal radioiodine dose in Graves' hyperthyroidism. *Endocrine* 56(1): 222-223
102. Burch HB, Burman KD, Cooper DS (2012) A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 97 (12):4549-4558
103. Dietlein M, Eschner W, Lassmann M, Hanscheid H, Verburg FA, Luster M (2014) [DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtest (Version 4)]. vol Stand: 10/2014 – AWMF-Registernummer: 031-012
104. Flux G, Bardies M, Chiesa C, Monsieurs M, Savolainen S, Strand SE, Lassmann M (2007) Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the "Holy Gray". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34(10): 1699-1700
105. Sisson JC, Avram AM, Rubello D, Gross MD (2007) Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34(7): 1129-1130
106. van Isselt JW, de Klerk JM, Lips CJ (2007) Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34(11): 1883-1884
107. Lassmann M, Eberlein U (2018) The Relevance of Dosimetry in Precision Medicine. *J Nucl Med* 59(10): 1494-1499
108. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR (2014) Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab* 12(2): e14424
109. Stabin MG (2008) Uncertainties in internal dose calculations for radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 49(5): 853-860
110. Willegaignon J, Sapienza MT, Coura-Filho GB, Watanabe T, Traino AC, Buchpiguel CA (2014) Graves' disease radioiodine-therapy: choosing target absorbed doses for therapy planning. *Med Phys* 41(1): 012503
111. Amato E, Campenni A, Leotta S, Ruggeri RM, Baldari S (2016) Treatment of hyperthyroidism with radioiodine targeted activity: A comparison between two dosimetric methods. *Phys Med* 32(6): 847-853
112. Jonsson H, Mattsson S (2004) Excess radiation absorbed doses from non-optimised radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Radiat Prot Dosimetry* 108(2): 107-114
113. Guhne F, Kuhnel C, Freesmeyer M (2017) Comparing pre-therapeutic ^{124}I and ^{131}I uptake tests with intra-therapeutic ^{131}I uptake in benign thyroid disorders. *Endocrine* 56(1): 43-53
114. Kobe C, Eschner W, Wild M, Rahlff I, Sudbrock F, Schmidt M, Dietlein M, Schicha H (2010) Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of ^{131}I ? *Nucl Med Commun* 31(3): 201-205

115. Eterović D, Antunović Z, Marković V, Grosev D (2008) Planning of ^{131}I therapy for graves disease based on the radiation dose to thyroid follicular cells. *J Nucl Med* 49(12): 2026-2030
116. Traino AC, Di Martino F, Lazzeri M (2004) A dosimetric approach to patient-specific radioiodine treatment of Graves' disease with incorporation of treatment-induced changes in thyroid mass. *Med Phys* 31(7): 2121-2127
117. Traino AC, Grosso M, Mariani G (2010) Possibility of limiting the un-justified irradiation in ^{131}I therapy of Graves' disease: a thyroid mass-reduction based method for the optimum activity calculation. *Phys Med* 26(2): 71-79
118. Traino AC, Di Martino F, Grosso M, Monzani F, Dardano A, Caraccio N, Mariani G, Lazzeri M (2005) A predictive mathematical model for the calculation of the final mass of Graves' disease thyroids treated with ^{131}I . *Phys Med Biol* 50(9): 2181-2191
119. Di Martino F, Traino AC, Brill AB, Stabin MG, Lazzer M (2002) A theoretical model for prescription of the patient-specific therapeutic activity for radioiodine therapy of Graves' disease. *Phys Med Biol* 47 (9):1493-1499
120. Stabin M, Xu XG (2014) Basic principles in the radiation dosimetry of nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 44(3): 162-171
121. Mattsson S (2015) Patient dosimetry in nuclear medicine. *Radiat Prot Dosimetry* 165(1-4): 416-423
122. Shapiro B, Zanin DE, Schipper R (2014) Reference-free thyroid uptake measurement. *Nucl Med Commun* 35(4): 382-390
123. van Gils K, Brinks P, Lavalaye J, Verberne HJ, Habraken JBA (2017) A method to measure the absorbed dose of the thyroid during I-131 therapy, using a collar detector system and a SPECT acquisition. *Med Phys* 44(10): 5450-5456
124. Mould DR, Upton RN (2012) Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 1:e6
125. Sheiner LB (1984) The population approach to pharmacokinetic data analysis: rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev* 15(1-2): 153-171
126. Beal S, Sheiner L, Boeckmann A, Bauer RJ (1989-2018) NONMEM 7.4 user's guides. Icon development solutions, Ellicott City, MD, USA
127. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV (1977) Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 5(5): 445-479
128. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL (1972) Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res* 5(5): 441-459
129. Keizer RJ, Karlsson MO, Hooker A (2013) Modeling and Simulation Workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2(6): e50

130. Bauer RJ (2019) NONMEM Tutorial Part I: Description of Commands and Options, with Simple Examples of Population Analysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 8(8): 525–537
131. Sheiner LB, Beal SL (1980) Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm* 8(6): 553-571
132. Mould DR, Upton RN (2013) Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2(4): e38
133. Ette EI, Williams PJ (2004) Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother* 38(10): 1702-1706
134. Bauer RJ (2019) NONMEM Tutorial Part II: Estimation Methods and Advanced Examples. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 8(8): 538–556
135. Skakić N (2001) *Teorija vjerovatnoće i matematička statistika*. Naučna knjiga, Beograd
136. L B Sheiner a, Ludden TM (1992) Population Pharmacokinetics/Dynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 32(1): 185-209
137. Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN (2008) Review of Methods in Population Pharmacokinetics. *Clin Res Regul Aff* 12(1): 1-21
138. Ette EI, Williams PJ (2004) Population pharmacokinetics II: estimation methods. *Ann Pharmacother* 38(11): 1907-1915
139. Byon W, Smith MK, Chan P, Tortorici MA, Riley S, Dai H, Dong J, Ruiz-Garcia A, Sweeney K, Cronenberger C (2013) Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2(7): e51
140. Schmidt H, Radivojevic A (2014) Enhancing population pharmacokinetic modeling efficiency and quality using an integrated workflow. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 41(4): 319-334
141. Ette EI, Williams PJ, Lane JR (2004) Population pharmacokinetics III: design, analysis, and application of population pharmacokinetic Studies. *Ann Pharmacother* 38 (12):2136-2144
142. FDA (1999) US Food and Drug Administration, Guidance for industry on population pharmacokinetics. US Department of Health and Human Services, Rockville, MD
143. EMA (2008) European Medicines Agency. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. CHMP/EWP/185990/06
144. Ette EI, Ludden TM (1995) Population pharmacokinetic modeling: the importance of informative graphics. *Pharm Res* 12(12): 1845-1855
145. Nguyen TH, Mouksassi MS, Holford N, Al-Huniti N, Freedman I, Hooker AC, John J, Karlsson MO, Mould DR, Perez Ruixo JJ, Plan EL, Savic R, van Hasselt JG, Weber B, Zhou C, Comets E, Mentre F, Model Evaluation Group of the International Society of Pharmacometrics Best Practice C (2017) Model Evaluation of Continuous Data

- Pharmacometric Models: Metrics and Graphics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 6(2): 87-109
146. Karlsson MO, Savic RM (2007) Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther* 82(1): 17-20
147. Savic RM, Karlsson MO (2009) Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J* 11(3): 558-569
148. Keizer R, Harling K, Karlsson MO (2012) Extended npde diagnostics for the between subject-variability and residual error models. *PAGE. Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe* 21: Abstr 2538.
149. Joerger M (2012) Covariate pharmacokinetic model building in oncology and its potential clinical relevance. *AAPS J* 14(1): 119-132.
150. Akaike H (1973) Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: Petrov BN, Csaki F (eds) 2nd International Symposium on Information Theory. Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary. pp 267-281
151. Schwarz G (1978) Estimating the Dimension of a Model. *Ann Stat* 6(2): 461-464
152. Wagenmakers EJ, Farrell S (2004) AIC model selection using Akaike weights. *Psychon Bull Rev* 11 (1):192-196
153. Efron B, Tibshirani R (1986) Bootstrap Methods for Standard Errors, Confidence Intervals, and Other Measures of Statistical Accuracy. *Statist Sci* (1):54-75
154. Dosne AG, Bergstrand M, Karlsson MO (2017) An automated sampling importance resampling procedure for estimating parameter uncertainty. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 44(6): 509-520
155. Hooker AC, Staats CE, Karlsson MO (2007) Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res* 24 (12):2187-2197
156. Yano Y, Beal SL, Sheiner LB (2001) Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 28(2): 171-192
157. Holford N (2005) The Visual Predictive Check – Superiority to Standard Diagnostic (Rorschach) Plots. *PAGE. Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe* 14: Abstr 738
158. Karlsson MO, Holford N (2008) A Tutorial on Visual Predictive Checks. *PAGE. Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe* 17: Abstr 1434
159. Brendel K, Comets E, Laffont C, Laveille C, Mentré F (2006) Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide. *Pharm Res* 23(9): 2036-2049
160. Sherwin CM, Kiang TK, Spigarelli MG, Ensom MH (2012) Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: validation methods. *Clin Pharmacokinet* 51(9): 573-590

161. Ette EI, Williams PJ, Kim YH, Lane JR, Liu MJ, Capparelli EV (2003) Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. *J Clin Pharmacol* 43(6): 610-623
162. Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, Tranchand B, Girard P, Laffont CM, Mentré F (2007) Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. *Clin Pharmacokinet* 46(3): 221-234
163. Cheng Y, Wang CY, Li ZR, Pan Y, Liu MB, Jiao Z (2021) Can Population Pharmacokinetics of Antibiotics be Extrapolated? Implications of External Evaluations. *Clin Pharmacokinet* 60(1): 53-68
164. Upton RN, Mould DR (2014) Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development: part 3-introduction to pharmacodynamic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 3(1): e88
165. Paule I, Girard P, Freyer G, Tod M (2012) Pharmacodynamic Models for Discrete Data. *Clinical Pharmacokinetics* 51(12): 767-786
166. Agresti A (2018) *An Introduction to Categorical Data Analysis*. 3rd edn. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey
167. Plan EL (2014) Modeling and simulation of count data. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 3(8):e129.
168. Sheiner LB (1994) A new approach to the analysis of analgesic drug trials, illustrated with bromfenac data. *Clin Pharmacol Ther* 56(3): 309-322.
169. Sheiner LB, Beal SL, Dunne A (1997) Analysis of Nonrandomly Censored Ordered Categorical Longitudinal Data from Analgesic Trials. *J Am Stat Assoc* 92(440): 1235-1244.
170. Nelder JA, Wedderburn RWM (1972) Generalized Linear Models. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 135(3): 370-384.
171. Đorić D, Jevremović V, Mališić J, Nikolić-Đorić E (2007) *Atlas raspodela*. Građevinski fakultet, Beograd
172. Agresti A (2002) *Categorical data analysis*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey
173. Lane PW (1996) Generalized Nonlinear Models. In: Prat A. (eds) *Compstat*. Physica-Verlag HD, pp 331-336
174. Agresti A, Natarajan R (2001) Modeling Clustered Ordered Categorical Data: A Survey. *Int Stat Rev* 69(3): 345-371
175. Plan EL (2011) *Pharmacometric Methods and Novel Models for Discrete Data*. Doctoral thesis, Uppsala University, Acta Univ Ups, Uppsala, Sweden
176. Kjellsson MC (2008) *Methodological Studies on Models and Methods for Mixed-Effects Categorical Data Analysis*. Doctoral thesis, Uppsala University, Acta Univ Ups, Uppsala

177. Agresti A (1999) Modelling ordered categorical data: recent advances and future challenges. *Stat Med* 18(17-18): 2191-2207
178. Liu I, Agresti A (2005) The analysis of ordered categorical data: An overview and a survey of recent developments. *Test* 14(1): 1-73
179. Kjellsson MC, Zingmark PH, Jonsson EN, Karlsson MO (2008) Comparison of proportional and differential odds models for mixed-effects analysis of categorical data. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 35(5): 483-501.
180. Zingmark PH (2005) Models for Ordered Categorical Pharmacodynamic Data. Doctoral thesis, Uppsala University, Acta Univ Ups, Uppsala, Sweden
181. Liu X, O'Connell AA, Koirala H (2011) Ordinal Regression Analysis: Predicting Mathematics Proficiency Using the Continuation Ratio Model. *J Mod Appl Stat Methods* 10(2): 513-527
182. Agresti A (2010) Analysis of Ordinal Categorical Data. Wiley Series in Probability and Statistics. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey
183. Liu D, Zhang H (2018) Residuals and Diagnostics for Ordinal Regression Models: A Surrogate Approach. *J Am Stat Assoc* 113(522): 845-854
184. Cheng C, Wang R, Zhang H (2021) Surrogate Residuals for Discrete Choice Models. *J Comput Graph Stat* 30(1): 67-77
185. RStudio Team, (2020) RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. <http://www.rstudio.com/>
186. R Core Team (2020) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org>
187. Karlsson MO, Nordgren R, Freiberga S, Ueckert S, Yngman G (2020) Pearl speaks NONMEM version 4.9.0, <https://uupharmacometrics.github.io/PsN/>
188. Topić Vučenović V, Rajkovača Z, Jelić D, Stanimirović D, Vuleta G, Miljković B, Vučićević K (2018) Investigation of factors influencing radioiodine (^{131}I) biokinetics in patients with benign thyroid disease using nonlinear mixed effects approach. *Eur J Clin Pharmacol* 74(8): 1037-1045
189. Topić Vučenović V, Rajkovača Z, Jelić D, Stanimirović D, Mikov M, Miljković B, Vučićević K (2021) Population exposure-response model of ^{131}I in patients with benign thyroid disease. *Eur J Pharm Sci* 165:105942
190. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection (1987). *Ann ICRP* 18(1-4): 1-377
191. Doses to the embryo and fetus from intakes of radionuclides by the mother. A report of The International Commission on Radiological Protection (2001). *Ann ICRP* 31(1-3): 19-515
192. Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, Liniecki J, Noßke D, Riklund KÅ, Stabin M, Taylor D, Bolch W, Carlsson S, Eckerman K, Giussani A, Söderberg L, Valind S (2015) ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals:

- a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP* 44 (2_suppl): 7-321
193. Merle Y, Mentre F, Mallet A, Aurengo A (1993) Computer-assisted individual estimation of radioiodine thyroid uptake in Grave's disease. *Comput Methods Programs Biomed* 40(1): 33-41
 194. Areberg J, Jonsson H, Mattsson S (2005) Population biokinetic modeling of thyroid uptake and retention of radioiodine. *Cancer Biother Radiopharm* 20(1): 1-10
 195. Merrill S, Horowitz J, Traino AC, Chipkin SR, Hollot CV, Chait Y (2011) Accuracy and optimal timing of activity measurements in estimating the absorbed dose of radioiodine in the treatment of Graves' disease. *Phys Med Biol* 56(3): 557-571
 196. Rink T, Bormuth FJ, Braun S, Zimny M, Schroth HJ (2004) [Concept and validation of a simple model of the intrathyroidal iodine kinetics]. *Nuklearmedizin* 43(1): 21-25
 197. Merle Y, Mentre F, Mallet A, Aurengo AH (1994) Designing an optimal experiment for Bayesian estimation: application to the kinetics of iodine thyroid uptake. *Stat Med* 13(2): 185-196
 198. Grayson RR (1960) Factors which influence the radioactive iodine thyroidal uptake test. *Am J Med* 28: 397-415
 199. Bonnema SJ, Fast S, Nielsen VE, Boel-Jorgensen H, Grupe P, Andersen PB, Hegedus L (2011) Serum thyroxine and age – rather than thyroid volume and serum TSH – are determinants of the thyroid radioiodine uptake in patients with nodular goiter. *J Endocrinol Invest* 34(3): e52-57
 200. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A (1995) The aging thyroid. *Endocr Rev* 16(6): 686-715
 201. Andrade VA, Gross JL, Maia AL (2001) The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 86(8): 3488-3493
 202. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS (2002) The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid* 12(2): 135-139
 203. Dunkelmann S, Kuenstner H, Nabavi E, Rohde B, Groth P, Schuemichen C (2007) Change in the intrathyroidal kinetics of radioiodine under continued and discontinued antithyroid medication in Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34(2): 228-236
 204. Kyrilli A, Tang BN, Huyge V, Blocklet D, Goldman S, Corvilain B, Moreno-Reyes R (2015) Thiamazole Pretreatment Lowers the ¹³¹I Activity Needed to Cure Hyperthyroidism in Patients With Nodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 100(6): 2261-2267
 205. Bonnema SJ, Fast S, Hegedus L (2014) The role of radioiodine therapy in benign nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28(4): 619-631
 206. Fast S, Nielsen VE, Grupe P, Bonnema SJ, Hegedus L (2009) Optimizing ¹³¹I Uptake After rhTSH Stimulation in Patients with Nontoxic Multinodular Goiter: Evidence from a Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *J Nucl Med* 50(5): 732

207. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P (2016) American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. *Endocr Pract* 22: 1-60
208. Szumowski P, Abdelrazek S, Sykała M, Mojsak M, Żukowski Ł, Siewko K, Maliszewska K, Adamska A, Popławska-Kita A, Krętowski A, Myśliwiec J (2020) Enhancing the efficacy of ¹³¹I therapy in non-toxic multinodular goitre with appropriate use of methimazole: an analysis of randomized controlled study. *Endocrine* 67(1): 136-142
209. Berg GE, Michanek AM, Holmberg EC, Fink M (1996) Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. *J Nucl Med* 37(2): 228-232
210. Jönsson H, Mattsson S (2003) Single uptake measurement for absorbed dose planning for radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm* 18(3): 473-479
211. Strigari L, Benassi M, Chiesa C, Cremonesi M, Bodei L, D'Andrea M (2011) Dosimetry in nuclear medicine therapy: radiobiology application and results. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 55(2): 205-221
212. Vitale G, Salvioli S, Franceschi C (2013) Oxidative stress and the ageing endocrine system. *Nat Rev Endocrinol* 9(4): 228-240
213. de Bruin TW, Croon CD, de Klerk JM, van Isselt JW (1994) Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Intern Med* 236(5): 507-513
214. Moka D, Dietlein M, Schicha H (2002) Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 Suppl 2: S486-491
215. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L (2006) Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 91(8):2946-2951
216. Walter MA, Christ-Crain M, Muller B, Muller-Brand J (2005) Radioiodine uptake and thyroid hormone levels on or off simultaneous carbimazole medication: a prospective paired comparison. *Nuklearmedizin* 44(1): 33-36
217. Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U (1999) Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 84(4): 1229-1233
218. Urbanek V, Voth E, Moka D, Schicha H (2001) [Radioiodine therapy of Graves' disease - a dosimetric comparison of different strategies concerning antithyroid drugs]. *Nuklearmedizin* 40(4): 111-115
219. Connell JM, Hilditch TE, Robertson J, Coghill G, Alexander WD (1987) Radioprotective action of carbimazole in radioiodine therapy for thyrotoxicosis--influence of the drug on iodine kinetics. *Eur J Nucl Med* 13(7): 358-361

220. Kubota S, Ohye H, Yano G, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Fukata S, Amino N, Kuma K, Miyauchi A (2006) Two-day thionamide withdrawal prior to radioiodine uptake sufficiently increases uptake and does not exacerbate hyperthyroidism compared to 7-day withdrawal in Graves' disease. *Endocr J* 53(5): 603-607
221. Zakavi SR, Khazaei G, Sadeghi R, Ayati N, Davachi B, Bonakdaran S, Jabbari Nooghabi M, Moosavi Z (2015) Methimazole discontinuation before radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Nucl Med Commun* 36(12): 1202-1207
222. Oddie TH, Meade JH, Jr., Myhill J, Fisher DA (1966) Dependence of renal clearance of radioiodide on sex, age and thyroidal status. *J Clin Endocrinol Metab* 26(12): 1293-1296
223. Morsch EP, Vanacor R, Furlanetto TW, Schmid H (2011) Two weeks of a low-iodine diet are equivalent to 3 weeks for lowering urinary iodine and increasing thyroid radioactive iodine uptake. *Thyroid* 21(1): 61-67
224. Vija Racaru L, Fontan C, Bauriaud-Mallet M, Brillouet S, Caselles O, Zerdoud S, Bastie D, Vallot D, Caron P, Bardies M, Courbon F (2017) Clinical outcomes 1 year after empiric ¹³¹I therapy for hyperthyroid disorders: real life experience and predictive factors of functional response. *Nucl Med Commun* 38(9): 756-763
225. Jensen BE, Bonnema SJ, Hegedüs L (2005) Glucocorticoids do not influence the effect of radioiodine therapy in Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 153(1): 15-21
226. Gabrielsson J., D. W (2016) *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications* 5th edn. Apotekarsocieteten, Stockholm, Sweden
227. Bakhshandeh M, Hashemi B, Mahdavi SR, Nikoofar A, Vasheghani M, Kazemnejad A (2013) Normal tissue complication probability modeling of radiation-induced hypothyroidism after head-and-neck radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85(2): 514-521
228. Kehwar TS (2005) Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model. *J Cancer Res Ther* 1(3): 168-79
229. Howell RW, Goddu SM, Rao DV (1998) Proliferation and the advantage of longer-lived radionuclides in radioimmunotherapy. *Med Phys* 25 (1): 37-42
230. Oehme L, Dörr W, Wust P, Kotzerke J (2008) [Influence of time-dose-relationships in therapeutic nuclear medicine applications on biological effectiveness of irradiation: consequences for dosimetry]. *Nuklearmedizin* 47(5): 205-209
231. Willegaignon J, Sapienza MT, Coura Filho GB, Traino AC, Buchpiguel CA (2013) Determining thyroid (¹³¹I) effective half-life for the treatment planning of Graves' disease. *Med Phys* 40(2): 022502
232. Hyer SL, Pratt B, Gray M, Chittenden S, Du Y, Harmer CL, Flux GD (2018) Dosimetry-based treatment for Graves' disease. *Nucl Med Commun* 39 (6):486-492
233. Markovic V, Eterovic D (2007) Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92(9): 3547-3552
234. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, Krause TM (2002) Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose

calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29(9): 1118-1124

235. Schiavo M, Bagnara MC, Camerieri L, Pomposelli E, Giusti M, Pesce G, Reitano C, Caputo M, Bagnasco M (2015) Clinical efficacy of radioiodine therapy in multinodular toxic goiter, applying an implemented dose calculation algorithm. *Endocrine* 48(3): 902-908

8 Prilozi

8.1 Prilog 1: Lista skraćenica i oznaka

Aa – primenjena doza radioaktivnosti

A_{CT} – aktivnost izmerena u ciljnom tkivu tj. štitastoj žlezdi

AGE – kontinuirana kovarijata za starost

AIC – Akaike-ov informacioni kriterijum (*Akaike informationa criterion*)

ALARA – niska doza koliko je razumno dostižno (*As Low As Reasonably Achievable*)

A_{SC} – aktivnost prisutna u sistemskoj cirkulaciji

ATA – Američka tireoidna asocijacija (*American thyroid association*)

ATL – antitireoidni lekovi

BED – biološki efektivna doza

BIC – Bayes-ov informacioni kriterijum (*Bayesian information criterion*)

CI – interval poverenja (*confidence interval*)

COV – kovarijata

CPRED – uslovne populacione predviđene koncentracije

CV – koeficijent varijacije (*coefficient of variation*)

CWRES – uslovni populacioni ponderisani reziduali (*conditional weighted residuals*)

DV – zavisna promenljiva

D – apsorbovana doza zračenja

DIT – dijodtirozin

$D(t)_{max}$ – maksimalna brzina apsorbovane doze zračenja

EANM – Evropska asocijacija za nuklearnu medicinu (*European Association of Nuclear Medicine*)

EBE – empirijske Bayes-ove procene (*empirical Bayes estimates*)

EBE_{npde} – normalizovane greške raspodele predviđanja za empirijske Bayes-ove procene parametara

FO – Metoda aproksimacije prvog reda (*first-order method*)

FOCE – uslovna metoda procene prvog reda (*first-order conditional estimation method*)

FOCE-I – uslovna metoda procene prvog reda sa interakcijom (*first-order conditional estimation method with interaction*)

fT_4 – slobodni tiroksin

FVOL – kontinuirana kovarijata za funkcionalni volumen štitaste žlezde

IMP – Monte Karlo metod uzorkovanja po značajnosti (*Monte Carlo importance sampling method*)

IPRED – individualne modelom predviđene vrednosti koncentracija

- IWRES* – individualni ponderisani reziduali (*individual weighted residuals*)
- k_f – fizička konstanta brzine radioaktivnog raspada ^{131}I
- k_h – konstanta brzine ekskrecije ^{131}I iz štitaste žlezde u vidu sekrecije tireoidnih hormona
- k_r – konstanta brzine renalnog izlučivanja ^{131}I
- k_{SC} – ukupna konstanta brzine uklanjanja ^{131}I iz sistemske cirkulacije putem radioaktivnog raspada, renalne ekskrecije i tireoidnog preuzimanja
- k_{TP} – konstanta brzine tireoidnog preuzimanja ^{131}I iz sistemske cirkulacije
- k_{TE} – zbirna konstanta brzine eliminacije ^{131}I iz štitaste žlezde fizičkim raspadom i hormonskom ekskrecijom
- L_1 – prvi, najniži nivo usklađenosti tretmana nuklearne medicine sa principom optimizacije izloženim u članu 56 EURATOM 2013/59 direktive
- L_3 – treći, najviši nivo usklađenosti tretmana nuklearne medicine sa principom optimizacije izloženim u članu 56 EURATOM 2013/59 direktive
- LQ model – linearno-kvadratni radiobiološki model
- LRT – test odnosa verodostojnosti (*likelihood ratio test*)
- LT4 – levotiroksin
- MCMC – Monte Karlo *Markov*-ljev lanac (*Markov chain Monte Carlo*)
- MGH – Opšta bolnica Masačusets (*Massachusetts General Hospital*)
- MIT – monojodtirozin
- MIRD – medicinska interna doza zračenja (*Medical Internal Radiation Dose*)
- MLE – metod ocene maksimalne verodostojnosti (*maximum likelihood estimation method*)
- NIS – Na^+/I^- simporter
- NTD2* – normalizovana ekvivalentna doza (*normalised equivalent dose*)
- NPC – numerička prediktivna provera (*numerical predictive check*)
- NPDE* – normalizovane greške raspodele predviđanja (*normalized prediction distribution errors*)
- OF – ciljna funkcija (*objective function*)
- OFV* – vrednost ciljne funkcije (*objective function value*)
- PPRED* – populacione predviđene vrednosti dobijene iz *Monte Carlo* simulacija
- PRED* – populacione predviđene vrednosti koncentracija
- PRETH – prethodna terapija antitireoidnim lekovima (ATL)
- PTU – propiltiouracil
- PWRES – populacioni očekivani ponderisani reziduali dobijeni iz *Monte Carlo* simulacija
- RE* – relativna efikasnost
- $RIU(t)$ – frakcija primenjene aktivnosti ^{131}I preuzeta u štitastu žlezdu odnosno fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi u trenutku t
- $RIU(24)$ – frakcija primenjene aktivnosti ^{131}I preuzeta u štitastu žlezdu tj. fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi 24 h nakon primene doze aktivnosti

$RIU(96)$ – frakcija primenjene aktivnosti ^{131}I preuzeta u štitastu odnosno fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi 96 h nakon primene doze aktivnosti

RIU_{max} – maksimalna vrednost fiksacije ^{131}I u štitastoj žlezdi

SAEM – stohastička aproksimacija maksimizacije očekivanja (*stochastic approximation expectation maximization*)

SD – standardna devijacija

SE – standardna greška (*standard error*)

SEX – kategorička kovarijata za pol

SIR – tehnika uzorkovanja i reuzorkovanja po značajnosti (*sampling importance resampling*)

SF – frakcija preživljavanja (*survival fraction*)

T₄ – tiroksin

T₃ – trijodtironin

Tg – tireoglobulin

THDT – vreme prekida terapije sa ATL pre testa fiksacije ^{131}I

TIME – vreme

t_{max} – vreme postizanja maksimalne vrednosti fiksacije ^{131}I u štitastoj žlezdi

TPO – enzim tireoidna peroksidaza

TSH – tireostimulišući hormon

Tyr – tirozin

UCB – Univerzitet Kalifornije u Berkliju (*University of California Berkeley*)

UKCRS – Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

VPC – vizuelna prediktivna provera (*visual predictive check*)

WRES – populacioni ponderisani reziduali (*weighted residuals*)

8.2 Prilog 2: Spisak tabela

- Tabela 1.1** Osnovni dijagnostički grafici za evaluaciju populacionih farmakokinetičkih modela
- Tabela 4.1** Demografske i kliničke osobine ispitivane populacije za razvoj biokinetičkog modela
- Tabela 4.2** Pregled merenja fiksacija ^{131}I kod ispitivane populacije pacijenata
- Tabela 4.3** Osobine osnovnog biokinetičkog modela ^{131}I sa aditivnom rezidualnom greškom
- Tabela 4.4** Osobine osnovnog biokinetičkog modela ^{131}I sa proporcionalnom rezidualnom greškom
- Tabela 4.5** Pregled stepenovanog procesa građenja kovarijatnog modela tehnikom *forward inclusion-backward exclusion*
- Tabela 4.6** Procene parametara finalnog biokinetičkog modela sa *bootstrap* validacijom
- Tabela 4.7** Demografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije za razvoj dinamičkog modela ^{131}I
- Tabela 4.8** *OFV*, *AIC* i vrednosti varijanse (ω^2_{SLP}) za osnovni dinamički model ^{131}I sa različitim merama izloženosti
- Tabela 4.9** Razlike u *AIC*, Akaike težine i odnos dokaza za osnovni dinamički model ^{131}I sa različitim merama izloženosti
- Tabela 4.10** Procene vrednosti populacionih parametara osnovnog dinamičkog modela za ^{131}I sa *BED* kao merom izloženosti
- Tabela 4.11** Rezultati stepenovanog građenja kovarijatnog modela
- Tabela 4.12** Procene vrednosti populacionih parametara finalnog dinamičkog modela za ^{131}I
- Tabela 4.13** *Bootstrap* i SIR analiza za procenu preciznosti parametara finalnog dinamičkog modela za ^{131}I
- Tabela 4.14** Procenjene vrednosti *BED* povezane sa 80% verovatnoćom uspešnog ishoda terapije kao i odgovarajuće vrednosti apsorbovane doze zračenja za pacijente sa brзом i sporom eliminacijom ^{131}I iz štitaste žlezde u funkciji funkcionalnog volumena štitaste žlezde

8.3 Prilog 3: Spisak slika

- Slika 1.1** Šema radioaktivnog raspada ^{131}I
- Slika 1.2** Šematksi prikaz metabolizma jodida u štitastoj žlezdi
- Slika 1.3** Šematski prikaz populacionog farmakometrijskog modela
- Slika 1.4** Farmakometrijski postupak građenja modela
- Slika 3.1** Šematski prikaz dvoprostornog strukturnog modela za biokinetiku ^{131}I
- Slika 4.1** Izmerene vrednosti fiksacija ^{131}I ($RIU[\%]$) u funkciji vremena
- Slika 4.2** Korelacija EBE_{npde} vrednosti za η_{kTP} ($ETA1_{npde}$) i η_{kTE} ($ETA2_{npde}$)
- Slika 4.3** Zavisnost izmerenih vrednosti fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi (zavisna promenljiva – DV) od populacionih predviđenih vrednosti ($PRED$)
- Slika 4.4** Zavisnost izmerenih vrednosti fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi (zavisna promenljiva – DV) od populacionih predviđenih vrednosti dobijenih iz *Monte Carlo* simulacija ($PPRED$)
- Slika 4.5** Zavisnost uslovnih populacionih ponderisanih reziduala ($CWRES$) od vremena
- Slika 4.6** Populacioni očekivani ponderisani reziduali ($PWRES$) u zavisnosti od vremena
- Slika 4.7** Zavisnost uslovnih ponderisanih reziduala ($CWRES$) od uslovnih populacionih predviđenih vrednosti ($CPRED$)
- Slika 4.8** Populacioni očekivani ponderisani reziduali ($PWRES$) u zavisnosti od populacionih predviđenih vrednosti dobijenih iz *Monte Carlo* simulacija ($PPRED$)
- Slika 4.9** Zavisnost normalizovanih grešaka raspodele predviđanja ($NPDE$) od populacionih predviđenih vrednosti dobijenih iz *Monte Carlo* simulacija ($PPRED$)
- Slika 4.10** Normalizovane greške raspodele predviđanja ($NPDE$) u funkciji vremena
- Slika 4.11** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od funkcionalnog volumena štitaste žlezde (FVOL)
- Slika 4.12** EBE_{npde} za k_{TP} u funkciji vrednosti fT_4
- Slika 4.13** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od starosti (AGE)
- Slika 4.14** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od vremena prekida terapije pre testa fiksacije ^{131}I (THDT)
- Slika 4.15** EBE_{npde} za k_{TP} u zavisnosti od vrednosti tireostimulišućeg hormona (TSH)
- Slika 4.16** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od pola (SEX)
- Slika 4.17** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od prethodne terapije antitireoidnim lekovima (PRETH)
- Slika 4.18** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TP} od kliničke dijagnoze (DG)
- Slika 4.19** EBE_{npde} za k_{TE} u funkciji starosti (AGE)
- Slika 4.20** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TE} od fT_4
- Slika 4.21** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TE} od funkcionalnog volumena štitaste žlezde (FVOL)
- Slika 4.22** EBE_{npde} za k_{TE} u zavisnosti od vrednosti tireostimulišućeg hormona (TSH)
- Slika 4.23** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TE} od vremena prekida terapije pre testa fiksacije ^{131}I (THDT)
- Slika 4.24** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TE} od kliničke dijagnoze (DG)

- Slika 4.25** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TE} od pola (SEX)
- Slika 4.26** Zavisnost EBE_{npde} za k_{TE} od prethodne primene antitireoidnih lekova (PRETH)
- Slika 4.27** Osnovni dijagnostički grafici (*basic goodness-of-fit*) finalnog modela: a – izmerene vrednosti fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi (DV) u zavisnosti od populacionih predviđenih vrednosti ($PRED$); b – izmerene vrednosti fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi (DV) u zavisnosti od populacionih predviđenih vrednosti dobijenih iz *Monte Carlo* simulacija ($PPRED$); c – izmerene vrednosti fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi u zavisnosti od individualnih predviđenih vrednosti ($IPRED$); d – uslovni ponderisani reziduali ($CWRES$) u zavisnosti od uslovnih populacionih predviđenih vrednosti ($CPRED$); e – populacioni očekivani ponderisani reziduali ($PWRES$) u zavisnosti od $PPRED$.
- Slika 4.28** Vizuelna prediktivna provera korigovana predviđanjima (*prediction-corrected VPC*) finalnog biokinetičkog modela
- Slika 4.29** Numerička prediktivna provera (NPC) finalnog biokinetičkog modela
- Slika 4.30** Efekat terapije ^{131}I u funkciji vremena: 0 – hipertireoidizam, 1 – eutireoidizam, 2 – hipotireoidizam
- Slika 4.31** Udeo pojedinih ishoda terapije ^{131}I u toku vremena
- Slika 4.32** VPC osnovnog dinamičkog modela: verovatnoća hipertireoidizma, eutireoidizma i hipotireoidizma u funkciji izloženosti ^{131}I (a) i vremena (b).
- Slika 4.33** VPC finalnog dinamičkog modela: verovatnoća svake kategorije odgovora u funkciji izloženosti ^{131}I (a), vremena (b) i ciljnog tireoidnog volumena (c).
- Slika 4.34** Simulirani biokinetički profili ^{131}I devet hipotetičkih pacijenata (ID 1 – 9) sa sporom (ID 1-3), umerenom (ID 4-6) ili brzom (ID 7-9) eliminacijom ^{131}I iz štitaste žlezde u kombinaciji sa sporim (ID 1,4,7), umerenim (ID 2,5,8) ili brzim (ID 3,6,9) preuzimanjem radioaktivnog joda
- Slika 4.35** Odgovarajući profili brzine apsorbovane doze kod devet hipotetičkih pacijenata sa različitim biokinetikom ^{131}I (spora (ID 1-3), umerena (ID 4-6) ili brza (ID 7-9) eliminacija sa sporim (ID 1,4,7), umerenim (ID 2,5,8) ili brzim preuzimanjem (ID 3,6,9) ^{131}I u štitastu žlezdu) nakon primene iste doze aktivnosti (a), maksimalne brzine apsorbovane doze (b), apsorbovane doze zračenja (c) i BED (d)

8.4 Prilog 4: Deo seta podataka za razvoj biokinetičkog populacionog modela ¹³¹I

#ID	AGE	SEX	TIME	MDV	DOSE	DV	DG	FVOLUS
40	68	1	0	1	100	.	1	13.97
40	68	1	4	0	100	28.03	1	13.97
40	68	1	24	0	100	58.56	1	13.97
40	68	1	48	0	100	51.29	1	13.97
41	42	1	0	1	100	.	4	30.12
41	42	1	4	0	100	11.17	4	30.12
41	42	1	24	0	100	21.25	4	30.12
41	42	1	48	0	100	19.46	4	30.12
42	58	1	0	1	100	.	1	37.24
42	58	1	4	0	100	35.92	1	37.24
42	58	1	24	0	100	53.47	1	37.24
42	58	1	48	0	100	52.42	1	37.24
43	68	1	0	1	100	.	1	46.97
43	68	1	4	0	100	22.75	1	46.97
43	68	1	24	0	100	50.56	1	46.97
43	68	1	48	0	100	52.7	1	46.97
44	57	1	0	1	100	.	1	43.07
44	57	1	4	0	100	72.56	1	43.07
44	57	1	24	0	100	67	1	43.07
44	57	1	48	0	100	55.16	1	43.07
45	42	1	0	1	100	.	4	15.4
45	42	1	4	0	100	17.74	4	15.4
45	42	1	24	0	100	28.85	4	15.4
45	42	1	48	0	100	26.78	4	15.4
46	53	1	0	1	100	.	1	19.55
46	53	1	4	0	100	28.29	1	19.55
46	53	1	24	0	100	25.4	1	19.55
46	53	1	48	0	100	31.43	1	19.55
47	70	1	0	1	100	.	4	13.96
47	70	1	4	0	100	5.37	4	13.96

8.5 Prilog 5: Deo seta podataka za razvoj dinamičkog populacionog modela ¹³¹I

ID	MDV	TIME	DV	EVID	TYPE	DG	SEX	AGE	FVOL
77	1	0	.	3	0	1	1	50	14.76
77	0	0.3	1	0	1	1	1	50	14.76
77	0	1.8	0	0	0	1	1	50	14.76
77	0	3.5	2	0	2	1	1	50	14.76
77	0	5.4	2	0	0	1	1	50	14.76
77	0	10.7	2	0	3	1	1	50	14.76
78	1	0	.	3	0	1	1	53	30.4
78	0	1.2	0	1	0	1	1	53	30.4
78	0	3.6	2	2	0	1	1	53	30.4
78	0	5.6	2	0	0	1	1	53	30.4
78	0	8.7	2	0	0	1	1	53	30.4
78	0	12	2	0	3	1	1	53	30.4
79	1	0	.	3	0	2	1	68	55.49
79	0	1.6	1	0	1	2	1	68	55.49
79	0	3.2	0	0	0	2	1	68	55.49
79	0	5.3	0	0	0	2	1	68	55.49
79	0	7.4	0	0	0	2	1	68	55.49
79	0	9.6	0	0	0	2	1	68	55.49
79	0	11.8	0	0	3	2	1	68	55.49
80	1	0	.	3	0	3	1	54	12.65
80	0	0.8	0	0	1	3	1	54	12.65
80	0	3.3	1	0	0	3	1	54	12.65
80	0	7.3	1	0	0	3	1	54	12.65
80	0	10.8	1	0	3	3	1	54	12.65
81	1	0	.	3	0	2	1	73	66.21
81	0	1.2	0	0	1	2	1	73	66.21
81	0	2.8	1	0	0	2	1	73	66.21
81	0	9.1	1	0	0	2	1	73	66.21
81	0	14.5	1	0	3	2	1	73	66.21

9 Biografija

Valentina Topić Vučenović (rođena Topić) je rođena 6.6.1980. godine u Prijedoru, Bosna i Hercegovina, gde je završila osnovnu i srednju školu. Diplomirala je 2007. godine na Farmaceutskom fakultetu – Univerzitet u Beogradu sa prosečnom ocenom 9,16 i ocenom 10 na diplomskom radu. Nakon studija obavila je pripravnički staž i položila stručni ispit za farmaceute.

Od 2009. godine je zaposlena na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjoj Luci u zvanju asistenta, a zatim i višeg asistenta.

Akademске specijalističke studije Farmaceutska zdravstvena zaštita na Farmaceutskom fakultetu - Univerzitet u Beogradu je upisala 2010. godine i završila 2012. godine. Doktorske akademske studije, modul Farmakokinetika i klinička farmacija je upisala na Farmaceutskom fakultetu – Univerzitet u Beogradu akademske 2008/2009, a zatim 2016/2017. godine.

U avgustu 2011. godine je kao stipendista kompanije Novartis pohađala Letnju školu iz oblasti farmakometrije (*Pharmacometric Summer School Uppsala*) na Univerzitetu u Upsali, Švedska. Tokom 2014 i 2015. godine je bila uključena u naučno-istraživački projekat Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srpske pod nazivom: „Sinteza, fizičko-hemijska karakterizacija, kvantitativni odnosi između strukture i dejstva, dizajn, tehnološka i farmaceutska analiza farmakološki aktivnih supstanci” (broj 19/6-020/961–169/14), a od 2018 - 2020. godine u projekat Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srpske “Fitosinteza, karakterizacija i biomedicinska primjena metalnih (Ag, Si, Cu) i oksidnih (ZnO, TiO₂, CuO, Fe₂O₃) nanočestica: mikrobiološki, biokinetički i toksikološki aspekt ” (broj 19/6-020/961 – 74/18).

U dosadašnjem naučno-istraživačkom radu je kao prvi autor publikovala 3 originalna naučna rada u međunarodnim časopisima sa SCI liste. Pored toga objavila je po jedan stručni, pregledni i naučni rad u vrhunskim nacionalnim časopisima, kao i veći broj saopštenja na domaćim i međunarodnim naučnim skupovima.

10 Izjave

10.1 Izjava o autorstvu

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Валентина Топић Вученовић

Број индекса 36/16

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Развој популационог биокинетичког и динамичког модела радиоактивног јода (^{131}I) и примена у оптимизацији дозирања код пацијената са бенигним обољењем штитасте жлезде“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, _____

10.2 Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Валентина Топић Вученовић

Број индекса 36/16

Студијски програм Фармакокинетика и клиничка фармација

Наслов рада „Развој популационог биокинетичког и динамичког модела радиоактивног јода (¹³¹I) и примена у оптимизацији дозирања код пацијената са бенигним обољењем штитасте жлезде“

Ментор проф. др сц. Катарина Вучићевић, ванр. проф.

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, _____

10.3 Izjava o korišćenju

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Развој популационог биокинетичког и динамичког модела радиоактивног јода (^{131}I) и примена у оптимизацији дозирања код пацијената са бенигним обољењем штитасте жлезде“ која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном притупу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, _____

1. **Ауторство.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.

