

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-6732/3-5 од 25.06.2014. год., именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др мед. Милице Петровић под називом:

„Анализа фактора ризика за развој атеросклерозе код болесника који болују од хроничне болести бубрега“ .

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Доц. др Дејан Петровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Проф. др Драган Јовановић**, професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. **Доц. Др Горан Давидовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др мед. Милица Петровић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Милица Петровић је рођена 25.11.1964 год. у Тузли, БиХ. Основну школу и гимназију завршила је у Зворнику. Медицински факултет одслушала и испите положила (осим неколико испита из пете године) на медицинском факултету у Тузли, а због ратних дејстава на просторима бивших република СФРЈ, остатак испита је положила на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, где је и дипломирала (03.03.1993. год.). Специјализацију из интерне медицине у ВМА завршила је 28.03.2002. год. Од 01.06.2005. год. стално је запослена као лекар специјалиста у Клиници за нефрологију ВМА, начелник је функцијске дијагностике и кабинета за нефрологију. Од завршетка специјализације до сталног запослења у ВМА, радила је у Клиничком центру Србије, Институту за

ендокринологију и болести метаболизма. Школске 2010/2011. год. уписала је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету клиничка и експериментална интерна медицина, модул нефрологија и положила све програмом студија предвиђене испите, укључујући и усмени докторски испит, 12.12.2012. год. са оценом 8 (осам). Завршила је Школу ултразвука 2009. год. и *International Nephrology School-ERA EDTA Budapest* 2010 год. Члан је нефролошке секције СЛД-а и Удружења нефролога Србије.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

„Анализа фактора ризика за развој атеросклерозе код болесника који болују од хроничне болести бубрега“

Предмет:

Ова студија ће одређивањем концентрације биомаркера ендотелне дисфункције (проинфламаторни цитокин *IL-1*, *IL-6* и *TNF- α* , хомоцистеин, малонидиалдехид), мерењем дебљине интима медије зида крвних судова каротидних артерија, проценом систолне и дијастолне функције срца, утврдити сензитивност и специфичност ових биомаркера за откривање атеросклерозе у раном стадијуму хроничне болести бубрега.

Хипотезе:

1. Степен бубрежне функције утиче на концентрацију биомаркера ендотелне дисфункције у серуму
2. Између концентрације биомаркера ендотелне дисфункције у серуму и дебљине интима-медија на каротидним артеријама постоји јака позитивна повезаност
3. Степен бубрежне функције утиче на дебљину интима-медија на каротидним артеријама
4. Између ехокардиографских параметара систолне и дијастолне функције и концентрације биомаркера ендотелне дисфункције у серуму постоји значајна повезаност
5. Између дебљине интима-медија на каротидним артеријама и ехокардиографских параметара систолне и дијастолне дисфункције срца постоји значајна повезаност

2.3. Подобност кандидата

Кандидат др мед. Милица Петровић је аутор и коаутор већег броја стручних радова. Прихваћен јој је рад где је први аутор у часопису од међународног значаја са рецензијом, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе.

Petrović M, Rabrenović V, Stamenković D, Vavić N, Kovačević Z, Ignjatović Lj, i ost. Specificities of transplantation of kidneys procured from donors with situs inversus totalis-Case report and review of the literature. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(1): (in press) (потврда издата 31.03.2014. год.).

A) Радови штампани у часописима од међународног значаја

1. Ignjatović Lj, Jovanović D, Kronja G, Dujić A, Marić M, Ignjatović D, Hrvacević R, Kovacević Z, Petrović M, Elaković D, Marenović T, Lukić Z, Trkuljić M, Stanković B, Maksić Đ, Butorajac J, Colić M, Drasković-Pavlović B, Kapulica-Kuljić N, Drasković N, Misović S, Stijelja B, Milović N, Tosevski P, Filipović N, Romić P, Jevtić M, Drasković M, Vavić N, Rabrenović V, Paunić Z, Radojević M, Bjelanović Z, Tomić A, Aleksić P, Kosević B, Mocović D, Bancević V, Magić Z, Vojvodić D, Balint B, Ostojić G, Tukić L, Murgić J, Pervulov S, Rusović S, Sjenčić G, Vesna B, Milavić-Vujković M, Jandrić D, Raicević R, Mijusković M, Obrencević K, Pilcević D, Cukić Z, Petrović M, **Petrović M**, Tadić J, Terzić B, Karan Z, Bokonjić D, Dobrić S, Antunović M, Bokun R, Dimitrijević J, Vukomanović-Djurdjević B. Living unrelated donor kidney transplantation-a fourteen-year experience. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67 (12): 998-1002. (M23 = 3 бода)
2. Terzić B, Maksić Đ, Škuletić V, Pilčević D, Mijušković M, Čukić Z, Obrenčević K, Petrović M, Tadić-Pilčević J, **Petrović M**. Myeloma multiplex with pulmonary dissemination. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(6): 596-9. (M23 = 3 бода)

Б) Рад у целини прихваћени за штампу

1. **Petrović M**, Rabrenović V, Stamenković D, Vavić N, Kovačević Z, Ignjatović Lj, et al. Specificities of transplantation of kidneys procured from donors with situs inversus totalis-Case report and review of the literature. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(1): (in press) (потврда издата 31.03.2014. год.). (M23 = 3 бода)

В) Радови штампани као апстракти с иностраних конгреса (M34)

1. Pilcević D, Maksić Dj, Paunić Z, Jovanović D, Tadić –Pilcević J, Mijusković M, **Petrović M**, et al. Microbiologic profil of CAPD peritonitis in our center. Proceedings of the 11th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs. România - Timișoara, 26 - 29 September 2013: 37. (PP13) (M34 = 0.5 бода)
2. **Petrović M**, Rabrenović V, Kovacević Z, Jovanović D, Antić S, Vavić N, et al. Preemptive kidney transplantation from donor complete organ inversion-CASE report. Proceedings of the 11th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs. România - Timișoara, 26 - 29 September 2013: 57. (PP58) (M34 = 0.5 бода)
3. Antić S, Rabrenović V, **Petrović M**, Antić A, Ignjatović Lj, Pilcević D, et al. The lumbar pain as an initial symptom of the Gausher disease-the presentation of this rare metabolic disease. Proceedings of the 11th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs. România - Timișoara, 26 - 29 September 2013: 69. (PP83) (M34 = 0.5 бода).
4. Rabrenović V, Kovacević Z, Jovanović D, Antić S, **Petrović M**, Mijusković Z, et al. Kydney failure as unusual initial presentation biclonal gamopathy (IgD multiple myeloma associated with light chain deposition disease)-Case report. Proceedings of the 11th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs. România - Timișoara, 26 - 29 September 2013: 72. (PP91) (M34 = 0.5 бода)
5. Rabrenović V, Kovačević Z, Rabrenović M, Antić S, Ignjatović Lj, **Petrović M**. Significance of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker of disease activity in patients with lupus nephritis. 51st ERA-EDTA Congress. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(Suppl 3): 446. (MP 355) (M34 = 0.5 бода)

Г) Радови штампани као апстракти с домаћих конгреса (М64)

1. Rabrenović V, Kovačević Z, Ignjatović Lj, Antić S, **Petrović M**, Mijušković Z, i ost. Bubrežna insuficijencija kao inicijalna simptomatologija biklonalne gamapatije-IgD mijeloma i Bens Jonsove paraproteinemije-Prikaz slučaja. Drugi Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012. Knjiga sažetaka, 2012: 45. (M64 = 0.2 бода)
2. Terzić B, Maksić Đ, Pilčević D, **Petrović M**, Obrenčević K, Čukić Z. Lečenje anemijskog sindroma kod bolesnika na hroničnoj peritoneumskoj dijalizi. Drugi Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012. Knjiga sažetaka, 2012: 91. (M64 = 0.2 бода)
3. Pilčević D, Maksić Đ, Paunić Z, **Petrović M**, Terzić B, Tadić-Pilčević J, i ost. Curenje dijalizata u prednji trbušni zid kao kasna komplikacija kod bolesnika na CAPD programu lečenja-prikaz slučaja. Drugi Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012. Knjiga sažetaka, 2012: 91. (M64 = 0.2 бода)
4. Pilčević D, Maksić Đ, Paunić Z, Terzić B, **Petrović M**, Tadić-Pilčević J, i ost. Mikrobiološki profil CAPD peritonitisa kod pacijenata na hroničnom programu lečenja peritoneumskom dijalizom u našem centru- petogodišnja analiza. Drugi Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012. Knjiga sažetaka, 2012: 94. (M64 = 0.2 бода)
5. **Petrović M**, Rabrenović V, Kovačević Z, Vavić N, Tomić A, Antić S. Transplantacija bubrega od donora sa kompletnom inverzijom organa - Prikaz slučaja. Drugi Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012. Knjiga sažetaka, 2012: 108. (M64 = 0.2 бода)
6. Rabrenović V, Kovačević Z, Ignjatović Lj, Vavić N, Jovanović D, Antić S, **Petrović M**, Pilčević D. Naša iskustva u transplantaciji bubrega kod bolesnika prethodno lečenih peritoneumskom dijalizom u periodu od 15 godina (1996-2011). Drugi Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012, Knjiga sažetaka, 2012: 108. (M64 = 0.2 бода)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Пацијенти са хроничном болешћу бубрега имају висок ризик за развој кардиоваскуларних болести. Атеросклероза је честа асимптоматска компликација хроничне болести бубрега и предиктор тешких кардиоваскуларних догађаја. Линдер и сарадници су 1974. год. први описали присуство убрзане атеросклерозе и кардиоваскуларних компликација код болесника који болују од хроничне болести бубрега. Новије студије показују да се кардиоваскуларне компликације јављају у раном стадијуму хроничне болести бубрега, много пре започињања лечења хемодијализом, а веза између хроничне болести бубрега и кардиоваскуларних болести је важан глобални епидемиолошки ентитет. Кардиоваскуларне болести су водећи узрок смрти болесника који болују од хроничне болести бубрега стадијума 3-5. Резултати нових истраживања показују да васкуларна инфламација има значајну улогу за развој атеросклеротских кардиоваскуларних догађаја код болесника који болују од хроничне болести бубрега (стварање, прогресија и руптура атеросклеротског плака).

Цитокини су сигнални пептиди који стимулишу инфламаторни одговор, захваљујући високом афинитету за рецепторе на површини мембране ендотелних ћелија. Проинфламаторни цитокини, *IL-1*, *IL-6* и *TNF- α* , имају кључну улогу за развој инфламације у зиду артеријског крвног суда и стварање вулнерабилног плака. *TNF- α* је проинфламаторни цитокин важан у иницијацији инфламаторних одговора и јако је повезан са раном атеросклерозом и дебелином интима-медија каротидних артерија. *TNF- α* заједно са *IL-1* подстиче глаткомишићне ћелије у

плаку да секретују *IL-6*, који даље учествује у настанку васкуларног оштећења. *IL-6* утиче на убрзани развој атеросклерозе, што повећава ризик од тешких кардиоваскуларних догађаја. Нивои маркера *TNF-α*, *IL-1β* и *IL-6* су повећани у трећем и четвртом стадијуму хроничне болести бубрега.

Описана је повезаност између концентрације *CRP*, васкуларне инфламације и атеросклерозе у хроничној болести бубрега. Стенвикел и сарадници су описали значајно повећање дебљине интима-медија каротидних артерија код предиајлизованих пацијената са повећаним нивоима *CRP*-а, у поређењу са онима чији је *CRP* износио мање од 10 mg/l. Најновија испитивања указују да хомоцистеин и *hsCRP* могу бити корисни маркери за процену кардиоваскуларног ризика у хроничној болести бубрега. Хомоцистеин настаје метаболизмом есенцијалне аминокиселине метионина. Хипермоцистеинемија је присутна у свим стадијумима хроничне болести бубрега, а у одмаклом стадијуму може бити 3 до 4 пута већа од нормалне. Доплер ултрасонографија је ефикасна, сигурна, неинвазивна метода у визуализацији протока крви, плакова на каротидним артеријама и контроли прогресије субклиничке форме атеросклерозе. Омогућава утврђивање раних промена у артеријском зиду. Доплер ултрасонографски преглед каротидних артерија се ради са сондом од 7,5 MHz. Испитивање степена повезаности биомаркера ендотелне дисфункције са дебљином интима-медија каротидних артерија и ехокардиографским параметрима систолне и дијастолне функције леве коморе у хроничној болести бубрега указује на висок кардиоваскуларни ризик ових болесника у раном стадијуму болести бубрега.

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљеви:

1. Анализирати пацијенте према полу, годинама живота, индексу телесне масе (БМИ), навикама у пушењу, бубрежној функцији и присуству симптома хроничне болести бубрега
2. Одредити концентрацију биомаркера ендотелне дисфункције (*CRP*, *IL-1*, *IL-6*, *TNF-α*, хомоцистеин, малондиалдехид) и степен повезаности између концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и степена бубрежне функције
3. Утврдити степен повезаности између концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и дебљине интима-медија на каротидним артеријама
4. Утврдити степен повезаности између дебљине интима-медија на каротидним артеријама и степена бубрежне функције
5. Утврдити степен повезаности између концентрације биомаркера ендотелне дисфункције и ехокардиографских параметара систолне и дијастолне функције срца
6. Утврдити степен повезаности између дебљине интима-медија на каротидним артеријама и ехокардиографских параметара систолне и дијастолне функције срца
7. Одредити сензитивност и специфичност биомаркера ендотелне дисфункције за развој атеросклерозе код болесника који болују од хроничне болести бубрега.

Значај:

Резултати ове докторске тезе допринеће утврђивању сензитивности и специфичности биомаркера ендотелне дисфункције за рано откривање атеросклерозе код болесника који болују од хроничне болести бубрега. То ће се утврдити одређивањем биомаркера ендотелне дисфункције у свим стадијумима хроничне болести бубрега (стадијуми 1-5), без пацијената који су започели лечење дијализом. Корелацијом њихових концентрација у свим стадијумима бубрежне слабости са дебљином интима-медија на каротидним артеријама, систолном и дијастолном функцијом леве коморе срца утврдићемо у ком стадијуму хроничне болести бубрега су највише заступљени фактори ризика, а то ће омогућити спречавање развоја тешких кардиоваскуларних компликација (мере превенције и лечења), смањење морбидитета и mortalитета, побољшати квалитет живота и смањили трошкове лечења болесника који болују од хроничне болести бубрега. Анализом резултата ове студије добићемо додатне податке о значају ових биомаркера за рано откривање атеросклерозе код болесника који болују од хроничне болести бубрега, с обзиром да за сада о томе не постоје велике проспективне студије.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Хронична болест бубрега је глобални здравствени проблем коју прати повишен ризик за кардиоваскуларни морбидитет и mortalитет. Ако се правовремено не дијагностикује и не лечи, прогредира до завршног стадијума, у коме су наведени проблеми још израженији.

Кардиоваскуларне болести су водећи узрок смрти болесника који болују од хроничне болести бубрега, а атеросклероза је честа асимптоматска компликација хроничне болести бубрега, присутна у њеном раном стадијуму. Развој убрзане атеросклерозе за последицу има развој тешких атеросклеротских кардиоваскуларних компликација у овој популацији болесника. За сада, не постоји ни један дијагностички тест/поступак за рано откривање болести, осим случајног доплер ултрасонографског прегледа крвних судова врата, којим се открива задебљање интима (повећана дебљина интима-медија) и присуство атеросклеротског плака. Новија испитивања указују да биомаркери ендотелне дисфункције (проинфламаторни цитокини: *IL-1*, *IL-6*, *TNF- α* хомоцистеин и малонилдиалдехид) имају значајну улогу у развоју инфламације зида артеријског крвног суда и стварању атеросклеротског плака.

Резултати до сада учињених испитивања указују на значај проинфламаторних цитокина, хомоцистеина и *hsCRP* за рано откривање атеросклерозе код болесника који болују од хроничне болести бубрега. Повећана концентрација хомоцистеина у серуму се јавља у раном стадијуму хроничне болести бубрега, а њена концентрација у серуму се повећава за 3-4 пута у њеном одмаклом стадијуму.

2.7. Методе истраживања

А) Врста студије: клиничка студија пресека.

Б) Испитаници: су пацијенти старији од 18 година, код којих је постављена дијагноза хроничне болести бубрега у Кабинету за нефрологију поликлиничког центра ВМА. За ово испитивање је добијена сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије на седници одржаној 13.03.2014.год . Подаци ће се прикупљати проспективно.

Критеријуме за укључивање:

- лабораторисјки постављена дијагноза хроничне болести бубрега
- потписан формулар информисаног пристанка.

Критеријуми за искључивање:

- клиренс креатинина мањи од $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$. (који захтевају лечење терминалне бубрежне слабости неком од метоода замене бубрежне функције-хемодијализа или перитонеумска дијализа).
- податак да је код пацијента верификована инсуфицијенција графта након трансплантације бубрега.
- пацијенти који показују клиничке знаке инфекције (хепатитис "B", хепатитис "C")
- пацијенти који су имали акутну инфекцију претходне две недеље: респираторну, уринарну, бактеријску или вирусну инфекцију.
- пацијенти код којих је рађена опсежнија хируршка интервенција претходних 30 дана (нпр ампутација екстремитета, холецистектомија, *ESWL* калкулуса са пласирањем *JJ* сонде),
- пацијенти којима је рађено бужирање због стенозе уретре претходних 14 дана
- реуматолошка обољења: системски еритемски лупус, системске болести везивног ткива, реуматоидни артритис.
- васкулитиси
- пацијенти са стеченим поремећајима имунског система
- пацијенти који су под терапијом имуносупресивних, имуномодулаторних и антиинфламаторних лекова (јер стварају услове за прикривање ослобађања цитокина).
- пацијенти који су прележали акутни инфаркт миокарда.
- повреда протокола студије.

В) Метод: код свих пацијената ће се после гладовања више од *12h* узети узорци за хематолошке и биохемијске анализе крви и урина. Свим пацијентима биће узет по један узорак венске крви ради одређивања основних хематолошких и биохемијских анализа: комплетна крвна слика, уреа, креатинин, гликемија, албумини, мокраћна киселина, калцијум, фосфор, паратиреоидни хормон, витамин Д, *SE*, *CRP*, фибриноген, хомоцистеин. Такође, по један узорак венске крви ће се узети за одређивање малонилдиалдехида и *IL-1*, *IL-6*, *TNF-α*. Серум за одређивање интерлеукина ће бити замрзнут на -80°C до тренутка њиховог одређивања. Из 24-часовног урина биће одређена протеинурија и микроалбиминрија. На основу

вредности серумског креатинина применом *CKD-EPI* формуле биће одређен клиренс креатинина.

Дан после лабораторијских испитивања свим пацијентима ће се урадити доплер крвних судова каротидних артерија и ехокардиографским преглед.

Код свих пацијената ће при прегледу на основу анамнестичких података и увидом у расположиву медицинску документацију/историју болести бити узети подаци о полу, животној доби, навикама у пушењу, придруженим болестима (артеријска хипертензија, шећерна болест, наследне болести) као и присуству симптома бубрежне болести.

Дебљина интима-медија одређиваће се у нивоу бифуркације заједничке каротидне артерије, до 4 *cm* проксимално од булбуса. Израчунаће се средња вредност три мерења. Нормална вредност се дефинише као просечна вредност интима-медија 0.70 *mm*. Према дебљини *ИМК* пацијенти ће бити подељни у 4 групе: *I* група вредности *ИМК* 0.70 *mm*, *II* група 0.70-0.80 *mm*, *III* група 0.80-0.90 *mm* и *IV* група 0.90 *mm*. Дебљина интима-медија ће се корелирати са општим факторима (пол, године, етиологија хроничне болести бубрега, степен болести бубрега, дужина трајања болести бубрега у месецима), пушењем (број година пушења и број цигарета), артеријском хипертензијом (систолни, дијастолни и средњи крвни притисак), факторима упале, *CRP*, липидним параметрима (укупни холестерол, триглицериди, *HDL*, *LDL*, *VLDL* холестерол), параметрима који указују на метаболизам калцијума и фосфора (*Ca*, PO_4^{3-} , алкална фосфатаза, витамин Д, паратхормон), биомаркерима ендотелне дисфункције (*IL-1*, *IL-6*, *TNF-α*, хомоцистеин).

Ехокардиографским прегледом срца одредиће се: ејекциона фракција леве коморе-*EF*, дијастолна функција срца: *E/A*, *DT_E*. Добијене вредности ће се корелирати са општим факторима, факторима ризика, биомаркерима срчане слабости, биомаркерима ендотелне дисфункције и степеном хроничне болести бубрега.

Варијабле :

Независне варијабле (узрок):

- Основне карактеристике пацијената и клинички параметри на пријему: пол, животна доб, навике у пушењу, придружене болести (артеријска хипертензија, шећерна болест), телесна маса, телесна висина, *BMI*
- етиолошки фактор који је довео до бубрежне слабости: (артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, нефролитијаза, нефрокалциноза, полицистична болест бубрега, цистична болест бубрега, обструктивна нефропатија, нископструктивна нефропатија, унилатерална агенезија бубрега, стечени недостатак бубрега (одсуство малигне етиологије и хроничног запаљенског процеса), хронични гломерулонефритис (пацијенти који нису лечени имunosупресивном терапијом).
- Присуство/одсуство симптома и знакова хроничне болести бубрега: анемија бубрежног порекла, секундарни хиперпаратиреоидизам, хиперхомоцистеинемија.
- Основни хематолошки и биохемијски профил: комплетна крвна слика, уреа, креатинин, гликемија, албумини, калијум, калцијум, липидограм, протеинурија.
- Клиренс креатинина одређен применом *CKD-EPI* формуле
- Концентрација цитокона *IL-1*, *IL-6*, *TNF-α*
- Концентрација хомоцистеина
- Концентрација витамина Д и интактног паратхормона у серуму

- Ехокардиографски преглед: ејекциона фракција леве коморе-*EF*, дијастолну функцију срца: *E/A*, *DT_E*,
- Величина атероматозног плака и одсуство/присуство задебљања интима- медија у зиду каротидних артерија, утврђено доплерсонографским прегледом врата.

Зависне варијабле (исход):

- Концентрације биомаркера ендотелне дисфункције: проинфламаторни цитокини *IL-1*, *IL-6* и *TNF- α* , хомоцистеина и малонилдиалдехида у крви,
- Дебљина интима-медија зида крвних судова каротидних артерија,
- Ехокардиографски параметри систолне и дијастолне функције срца.

Снага студије и величина узорка.

Прорачун величине узорка је заснован на претпоставици увећања вредности *CRP*-а, примарне варијабле истраживања, у групи са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом у односу на контролу. Претходна истраживања су показала да вредности овог параметра постепено расту код болесника са хроничном слабошћу бубрега, прогресивно са опадањем функције (*Tbaxriti et al.*, 2013). На основу поменуте и сличних студија, претпоставка је да ће вредност *CRP*-а бити бар два пута већа од нормалне, граничне вредности (5 mg/l) у најчешћој групи, градус 4 инсуфицијенције (клиренс креатинина $15\text{-}30 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Вредности стандардне девијације су претпостављене на око две трећине од средњих вредности *CRP*-а. Очекиване вредности су унесене у рачунарски програм за израчунавање величине студијског узорка, *G*Power* верзија 3.0.10, за вредност т-теста два независна узорка, са алфа грешком од 5% и снагом студије 80%, за однос броја испитаника 1:1. Број испитаника који је добијен ($n = 16$) по групи је увећан за претпоставку одступања од нормалне расподеле података (15%) тако да је дефинитивни студијски узорак утврђен на најмање 100 болесника, од чега најмање по 20 особа у контролној и свакој од четири експерименталне групе болесника који болују од хроничне болести бубрега.

Статистичка обрада података

Добијени подаци о концентрацијама биомаркера ендотелне дисфункције у серуму крви биће корелирани са дебљином ИМК, срчаном слабошћу и са степеном хроничне болести бубрега. Том приликом, у зависности од добијених резултата, биће коришћени следећи тестови: једнофакторска параметарска анализа варијансе-*ANOVA*, *Kruskal-Wallis* тест, Студент-ов Т тест, χ^2 тест, тестови линеарне корелације: *Pearson*-ов коефицијент линеарне корелације, *Spearman*-ов коефицијент ранг корелације. За процену сензитивности и специфичности биомаркера биће коришћени логистички регресиони модел и *ROC* крива. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

2.8. Очекивани резултати

Очекујемо да резултати овог истраживања утврде високу сензитивност и специфичност биомаркера ендотелне дисфункције у дијагностиковању фактора ризика за развој атеросклерозе код болесника који болују од хроничне болести

бубрега. Очекујемо да ће одређивање биомаркера ендотелне дисфункције у свим стадијумима бубрежне слабости 1, 2, 3, 4 и 5 (без пацијената који су укључени на дијализу) постати рутинско лабораторијско испитивање за рано откривање атеросклерозе код ових болесника. Раном дијагностиковањем истих би утврдили у ком стадијуму бубрежне слабости су највише заступљени фактори ризика за настанак атеросклерозе. Тиме би предупредили настанак тешких кардиоваскуларних компликација, укључили одговарајуће мере превенције и лечења, смањили морбидитет и морталитет, побољшали квалитет живота и смањили трошкове лечења болесника који болују од хроничне болести бубрега. Анализом резултата ове студије добиће се додатни подаци о значају ових биомаркера за рану дијагнозу атеросклерозе код болесника који болују од хроничне болести бубрега, с обзиром да за сада о томе не постоје велике проспективне студије.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Атеросклероза је честа, асимптоматска компликација хроничне болести бубрега присутна у њеном раном стадијуму. Предиктор је тешких кардиоваскуларних компликација. Још увек нису откривени одговарајући биомаркери за откривање атеросклерозе у раном стадијуму хроничне болести бубрега. Резултати до сада учињених испитивања указују да инфламација има значајну улогу за развој и прогресију атеросклерозе. Новија испитивања показују проинфламаторни цитокини (*IL-1*, *IL-6* и *TNF- α*), хомоцистеин и малонилдиалдехид имају кључну улогу у развоју инфламације зида крвног суда и стварању вулнерабилног плака. Рано откривање атеросклерозе спречило би и успорило настанак тешких кардиоваскуларних компликација код ових пацијената.

Циљ овог истраживања је да се испитивањем сензитивности и специфичности биомаркера ендотелне дисфункције утврди њихов значај за дијагностиковање и рано откривање атеросклерозе у хроничној болести бубрега. Истраживање ће бити реализовано по типу клиничке проспективне студије-студије пресека и спровешће се на 100 пацијента који су прегледани у Кабинету за нефрологију ВМА, код којих је дијагностикована хронична болест бубрега. Регистроваће се фактори ризика потенцијално значајни за развој атеросклерозе, као што су: пол, животна доб, навике у пушењу, придружене болести, гојазност (БМИ), инфламација, оксидативни стрес и хронична болест бубрега. Код сваког пацијента узимаће се планиране лаборатројске анализе крви и урина за одређивање биомаркера ендотелне дисфункције и оксидативног стреса. У зависности од стадијума хроничне болести бубрега пацијенти ће бити подељени у пет група, а контролну групу ће чинити пацијенти са клиренсом креатинина $> 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Добијеним резултатима утврдиће се сензитивност и специфичност наведених маркера, тј. њихов значај за рано откривање атеросклерозе у хроничној болести бубрега. Тиме би се дао додатни допринос до сада спроведеним испитивањима, с обзиром на непостојање великих, добро контролираних клиничких студија.

2.10. Предлог ментора

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације Доц.др Дејана Петровића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина.

2.11. Научна област дисертације

Медицина.Изборно подручје : Клиничка и експериментална интерна медицина.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Дејан Петровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина;
1. **Проф. Др Драган Јовановић**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина;
2. **Доц. Др Горан Давидовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина

Закључак и предлог комисије

1. На основу анализе резултата досадашње научно-истраживачке активности и публикованих радова, др Милица Петровић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а методологија је прецизна и јасна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација кандидата др Милице Петровић бити од великог научног и практичног значаја, јер ће добијеним резултатима дати значајан допринос утврђивању дијагностичког значаја биомаркера за рано дијагностиковање атеросклерозе у хроничној болести бубрега.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата, др Милице Петровић под називом "Анализа фактора ризика за развој атеросклерозе код болесника који болују од хроничне болести бубрега" и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Доц. др Дејан Петровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
-

2. **Проф. др Драган Јовановић**, ванредони професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
-

3. **Доц. др Горан Давидовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
-

У Крагујевцу, 11.07.2014. год.