

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-MR, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Biomarkeri akutnog oštećenja bubrega nakon kardiohirurških operacija odraslih pacijenata“

kandidata dr Mine Radović, Mentor je Prof. dr Miloš Velinović i komentor Prof dr Sanja Simić Ogrizović

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Višnja Ležaić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof dr Mile Vraneš, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof dr Aleksandar Pavlović, Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Mine Radović napisana je na 125 stranica i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 tabela, 25 grafikona i jedna slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je opisan klinički sindrom akutnog oštećenje bubrega (AOB), incidenca njegove pojave, uzroci, etiološka podela, kao i osnova patofizioloških zbivanja koja dovode do ovog oštećenja.

Navedene su aktuelne definicije, koje sumiraju dijagnostičke kriterijume za AOB kao i klasifikacija po težini AOB na osnovu porasta serumskog kreatinina, ili perioda oligurije. Takođe je prikazana i najnovija inicijativa za kvalitet bolesti (Acute Disease Quality Initiative-ADQI), koja je predložila terminologiju za AOB povezano sa kardiohirurškim operacijama (CSA-AKI). Navedeni su faktori rizika za nastanak AOB, koje je potrebno identifikovati, kao i preventivne mere koje je moguće preduzeti kako bi se sprečio nastanak, ili progresija već postojećeg AOB. Prikazani su terapijski

pristupi u lečenju AOB, kako primena konzervativne terapije u početnim fazama razvoja AOB, tako i tehnike zamene bubrežne funkcije (TZBF) koje obuhvataju različite modalitete dijalize i hemofiltracije, u situacijama kada ne dolazi do oporavka bubrežne funkcije nakon primene konzervativnog tretmana. Istaknut je značaj biomarkera u ranom predviđanju AOB, kako standardnih biomarkera bubrežne funkcije (koncentracija kreatinina u serumu i količina diureze), biomarkera hipoperfuzije i ishemije (laktati), tako i novih biomarkera bubrežnog oštećenja sa posebnim osvrtom na Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) I Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1). Definisano je CSA-AKI, faktori rizika za njegov nastanak, uz isticanje performansi vezanih za kardiopulmonalni by-pass (CPB), kao i patofiziološki mehanizmi koji su pokrenuti tokom ove procedure. Istaknut je i značaj prediktivnih modela procene rizika za razvoj AOB nakon kardiohirurških procedura, kako za AOB koja ne zahtevaju, tako i onih koji zahtevaju primenu TZBF. Opisana je procedura CPB-a, navedene komponente CPB-a, tehnika izvođenja, patofiziološke posledice i najčešće komplikacije tokom izvođenja CPB-a.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja incidence za razvoj AOB u bolesnika posle elektivnih kardiohirurških procedura; utvrđivanja značaja demografskih karakteristika i antropometrijskih parametara, preoperativnih komorbiditeta, hemodinamskih faktora i specifičnih parametara vezanih za CPB u nastanku AOB posle elektivnih kardiohirurških operacija; utvrđivanja značaja perioperativnog praćenja standardnih laboratorijskih parametara, uključujući standardne pokazatelje bubrežne funkcije, acidobaznog statusa, kao i gasnih analiza u ranom otkrivanju AOB u bolesnika posle elektivnih kardiohirurških intervencija; utvrđivanja značaja određivanja novih biomarkera KIM-1 I NGAL-a u urinu tokom i nakon elektivnih kardiohirurških operacija u predikciji AOB; izdvajanje najvažnijih varijabli u predikciji razvoja AOB u bolesnika posle elektivnih kardiohirurških intervencija.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je istraživanje dizajnirano kao prospektivna, observaciona, neinterventna, kohortna studija, odobreno od strane Etičkog Odbora Kliničkog Centra Srbije. Svi bolesnici su preoperativno usmeno i pismeno detaljno informisani o ispitivanju, nakon čega su potpisali obrazac informativnog pristanka za učešće u njemu. U studiji je učestvovalo 100 odraslih bolesnika, koji su bili planirani za izvođenje elektivnih kardiohirurških procedura: aortokoronarni by-pass, valvularne hirurgije i kombinovanih procedura (koronarna i valvularna hirurgija), uz jasno definisane ekskluzione kriterijume: bolesnici mlađi od 18 godina i stariji od 80 godina, hitne operacije, reoperacije, oboljenja urinarnog trakta, podaci o hroničnoj bubrežnoj bolesti/slabosti. Preoperativno je svim bolesnicima uzeta anamneza, obavljen fizikalni pregled, izmereni hemodinamski parametri (srčana frekvencija i srednji arterijski pritisak) zabeležena ejekciona frakcija (EF), izvršena klasifikacija po NYHA protokolu, zabeleženi demografski i antropometrijski podaci (indeks telesne mase i telesna površina), verifikovani komorbiditeti, faktori rizika i procenjen operativni rizik za

razvoj AOB primenom dva skora: skora Klivlend klinike-Cleveland Clinic score (CCS) i skor rizika za razvoj AOB Leikaster Leicester Cardiac Surgery Research AKI Risk Score (LCSRARS).

Svim bolesnicima su dan uoči operacije, uzeti uzorci krvi za standardne laboratorijske analize: hemoglobin, hematocrit, broj leukocita i trombocita, biohemijske parametre (glikemija, urea, kreatinin, natrijum, kalijum, ukupni protein, albumin), gasne analize (pO₂, pCO₂) i metaboličke parametre (pH, laktati i bikarbonati), a urina za određivanje novih biomarkera NGAL-a i KIM-1. Za izračunavanje jačine glomerulske filtracije (JGF) korišćena je MDRD formula. Uzorci krvi za određivanje parametara krvne slike su uzeti neposredno pre zaustavljanja CPB-a, a sve ostale pomenute analize odmah nakon zaustavljanja CPB-a. Zatim su sve analize ponovo uzorkovane 3h, 12h, 24h i 48h od momenta odvajanja od CPB-a. Svim ispitanicima je prekontrolisan serumski kreatinin kao parameter bubrežne funkcije na dan otpusta sa klinike.

Monitoring tokom operacije je obuhvatao kontinuirano praćenje EKG-a, srčane frekvence, srednjeg arterijskog pritiska (MAP), centralnog venskog pritiska (CVP), pulsne oksimetrije, kapnografije, parametara mehaničke ventilacije, telesne temperature i moždane aktivnosti detektovanjem bispektralnog indeksa (BIS). Takođe, zabeleženi su sledeći hemodinamski parametri: MAP neposredno pred zaustavljanje CPB-a, dok su postoperativno u navedenim intervalima uzorkovanja svih pomenutih analiza izmereni frekvencija srca, MAP i CVP.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 209 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata :

Ovo istraživanje je pokazalo da je incidenca AOB posle elektivnih kardiohirurških intervencija kod niskorizičnih bolesnika za razvoj AOB bila 15%. Kod 12% bolesnika je dijagnostikovano I stadijum, a kod 3% bolesnika II stadijum AOB. Demografske karakteristike, antropometrijski parametri, prateći komorbiditeti, navika pušenja, i vrsta operativnog zahvata nisu bili značajni za razvoj AOB posle elektivnih kardiohirurških operacija. Od specifičnih parametara vezanih za CPB, sama dužina trajanja CPB-a i dužina klemovanja aorte su se značajno razlikovale između grupa sa i bez AOB i izdvojile u univarijantnoj regresionoj analizi. Iako je razlika u stepenu intraoperativnog krvarenja između grupa sa i bez AOB bila na granici statističke značajnosti, u univarijantnoj regresionoj analizi se veće krvarenje u grupi sa AOB izdvojilo kao značajan parameter. Za razvoj AOB u univarijantnoj regresionoj analizi izdvojili pad MAP-a u merenju 48h nakon zaustavljanja CPB-a u, kao i porast CVP-a u merenjima od

24h do 48h u grupi bolesnika sa AOB. Univarijantna regresiona analiza je izdvojila kao značajne laboratorijske parametre za AOB posle ovih elektivnih kardiohirurških intervencija: kreatinin pre operacije, odmah nakon CPB-a, 3h, 12h, 24h 48h nakon CPB-a, porastlaktata 3h, 12h, 24h I 48h nakon CPB-a , kao i niže vrednosti PO2 u grupi sa AOB 12h i 24h nakon CPB-a.

Ispitivanje koncentracije KIM1 u urinu nije pokazalo značajnu razliku između grupa sa i bez AOB, iako su unutar grupa uočena značajna variranja vrednosti, te se nije izdvojio kao dobar dijagnostički i prognostički biomarker AOB. Ispitivanje koncentracije NGAL-a u urinu je pokazalo značajan porast vrednosti 3h nakon CPB.a u obe ispitivane grupe, a na granici značajnosti 3h nakon CPB-a u grupi sa AOB. U univarijantnoj regresionoj analizi vrednosti NGAL u urinu 3h posle CPB su izdvojene kao značajaali ne i u multivarijantnoj. Multivarijantnom analizom su se kao nezavisni prediktori AOB izdvojili kreatinin u serumu 3h kao i laktati 24h nakon zaustavljanja CPB-a.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Najnoviji podaci iz dve meta analize ukazuju da je incidenca CSA-AKI definisana pomoću RIFLE, AKIN, i KDIGO kriterijuma oko 22%. Većina bolesnika sa CSA-AKI je imalo samo blago AOB sa maksimalnim I stadijumom bolesti (14-18% bolesnika); stadijum II je dijagnostikovao u 4% bolesnika; 3% je imalo stadijum III, a kod 2.3% - 3.1% bolesnika je bilo neophodno primeniti neku od metoda zamene bubrežne funkcije. (Hu J i sar., 2016, i Vandenberghe W i sar, 2016). U ovoj studiji incidenca CSA-AKI je bila niža, a ni kod jednog bolesnika se nije razvio III stadijum bolesti. Analizirani demografski podaci, indeksi antropometrijskih mera, učestalost pratećih komorbiditeta, ejskione frakcije srca, NYHA klasifikacija i navike pušenja između grupa bolesnika sa i bez AOB nisu uočene statistički značajne razlike u pomenutim parametrima i pratećim komorbiditetima. Ranije studije su ukazale da su bolesnici u starijoj životnoj dobi po većim rizikom za razvoj CSA-AKI (Pascual I sar. 1995), kao i osobe ženskog pola (Mitter N i sar. 2010) i gojazni sa BMI>40kg/m² (Kumar AB i sar. 2014). U literaturi se u najčešće preoperativne faktore rizika ubrajaju komorbiditeti, kako vezani za kardiovaskularni sistem, pogotovo srčana slabost i EF<35%, tako i za druge sisteme kao dijabetes melitus, hronične bubrežne ili hronične opstruktivne bolesti pluća (Rosner MH i sar.2006, Coleman MD i sar.2011). U ovu studiju su bili uključeni bolesnici sa normalnom bubrežnom funkcijom, kod kojih je operacija mogla da se uradi kada je bolesnik kardiovaskularno stabilizovan i glikemija dobro regulisana, tako da komorbiditeti nisu značajnije uticali na razvoj AOB. Primenjene su dve scoring analize za procenu rizika za razvoj CSA-AKI: LCSRARS i CCS. Iako u literaturi ne postoji koncenzus u primeni ovog skora izvan zdravstvenog sistema Velike Britanije (Kate Birnie i sar. 2014), u ovoj analizi vrednost LCSRARS je pokazala značajno veći skor kod grupe bolesnika sa AOB. CCS se nije izdvojio kao značajan prediktor za razvoj AOB, jer su naši bolesnici bili niskorizični i razvili su stadijum I i II AOB. U literaturi se i pominje da je izračunavanje CCS značajno u predviđanju potrebe za tehnikama zamene bubrežne funkcije i da ima ograničenu vrednost

u predviđanju razvoja AOB ranijim stadijumima: I i II, koja često imaju reverzibilan karakter, bez potrebe za primenom dijalize (Thakar CV i sar. 2005). Takođe, ni vrsta operacije nije značajno uticala na razvoj AOB, jer su sve tri vrste operacija: koronarne, valvularne i kombinovane koronarne i valvularne, bile zastupljene u približnoj meri, u obe posmatrane grupe. U literaturi se pominje veća učestalost CSA-AKI kod valvularnih operacija, nego kod operacija na koronarnim krvnim sudovima, u toku kojih se primenjuje CPB (Hix JK i sar, 2006; Wijesundera i sar, 2005; Grayson AD i sar, 2003), kao i kod hitnih, ponovljenih, kombinovanih procedura i ponovljenih operacija na aortnom luku (Coppolino G i sar, 2013; Shaw A i sar, 2012). Ispitivanjem u ovoj studiji su obuhvaćeni bolesnicima kod kojih su rađene elektivne operacije, sa učestalošću valvularnih operacija od 21%, a kombinovanih procedura od svega 4%, što nije imalo uticaja na razvoj CSA-AKI u ovoj studiji.

Poređenjem hemodinamskih parametara tokom CPB-a registrovana je značajno niža vrednost MAP-a u obe grupe bolesnika, što je saglasno sa očekivanim vrednostima tokom CPB-a (Haase M sar. 2012). Poznato je da kardiohirurške operacije povećavaju rizik od ishemijskih oštećenja. Kanji HD i sar. 2010. su pretpostavili da razlika veća od 26mmHg između preoperativne i intraoperativne vrednosti MAP-a može biti nezavisni prediktor ranog CSA-AKI, kod visokorizičnih pacijenata. U ovom ispitivanju, razlika u merenjima između preoperativnog i MAP-a tokom CPB-a, u grupi sa AOB je bila veća od 30mmHg, što je verovatno i bio jedan od razloga za razvoj AOB, iako su svi bolesnici uključeni u studiju bili niskorizični. Registrovan je značajan pad MAP 48h nakon zaustavljanja CPB-a u grupi bolesnika sa AOB u odnosu na grupu bez AOB. U ovoj studiji su se preoperativne vrednosti MAP-a kao i vrednosti 48h posle CPB izvojene kao značajne varijable samo u univarijantnoj analizi. U grupi bolesnika sa AOB u periodu od 24h do 48h od trenutka zaustavljanja CPB uočene su značajno veće vrednosti CVP-a, što treba razmatrati u skladu sa promenama MAP-a u smislu značajno nižih vrednosti u istom vremenskom intervalu, što bi govorilo u prilog volumne opterećenosti, budući da se u stanju preopterećenja volumenom smanjuje efikasna zapremina arterijske krvi (Michael M i sar. 2015).

Analiza parametara vezanih za samu proceduru CPB je pokazala da je u grupi bolesnika sa AOB značajno duže trajao CPB u odnosu na grupu bolesnika bez AOB, kao i da je duže bilo klemovanje aorte u odnosu na grupu bez AOB. Ovi rezultati su u saglasnosti sa većinom studija koje su ispitivale faktore rizika CSA-AKI (Parikh CR i sar, 2011; Nicole TJ isar, 2016; Jowita B i sar, 2017). Analizom intraoperativnih gubitaka krvi, kao i nadoknade krvi autotransfuzijama sa cell saver aparata nije registrovana značajna razlika između grupa sa i bez AOB, mada je u grupi sa AOB registrovan veći gubitak krvi sa graničnom značajnošću, a u univarijantnoj analizi krvarenje je izdvojeno kao značajna varijabla. Procena je vršena na osnovu proračuna sa cell saver aparata, uzimajući u obzir i primenjene jedinice alogene krvi. Više studija je pokazalo da hematokrit tokom CPB-a, manji od 24%, povećava rizik za razvoj AOB (Nicole TJ I sar, 2016). U ovoj studiji, procenjene prosečne vrednosti hematokrita su bile iznad tih vrednosti i hematokrit nije izdvojen kao značajna varijabla u predikciji AOB. Nije uočena značajna razlika između grupa sa i bez AOB ni u broju leukocita i trombocita u

vremenskim periodima praćenja. Analiza koncentracije kreatinina u serumu je pokazala značajnu razliku u vrednostima između dve grupe bolesnika. Na dalje, vrednost koncentracije kreatinina u serumu 3 h posle po zaustavljanju CPB je izdvojen multivarijantnom analizom kao nezavisni prediktor AOB. Rezultati ove studije ukazuju na značajnost ranijeg detektovanja porasta kreatinina, što je u saglasnosti sa podacima iz novijih studija. Tako McIlroy DR i sar., 2017, ističu koncentraciju kreatinina u serumu nakon 3h od zaustavljanja CPB, u kombinaciji sa drugim novim biomarkerima bubrežnog oštećenja, kao značajne varijable u ranoj proceni rizika za nastanak AOB i prognozi lošeg ishoda bolesti posle kardiohirurških operacija. Slično rezultatima dobijenim u ovoj studiji su podaci De Loor J i sar. 2017, koji su dokazali značaj ranog i učestalijeg uzorkovanja kreatinina u ranom predviđanju CSA-AKI. Analiza diureze u toku posmatranih vremena nije se u ovoj studiji pokazala kao značajna za predikciju AOB. Značajno niže vrednosti pO₂ registrovane su 12h i 24h nakon zaustavljanja CPB-a u grupi bolesnika sa AOB, a u univarijantnoj analizi su se izdvojile kao značajne varijable. Analiza vrednosti laktata u arterijskoj krvi je pokazala da su u svim merenjima ove vrednosti bile više u grupi sa AOB, a statistički značajno 3h i 24h posle CPB. U univarijantnoj analizi, vrednosti laktata 3h, 12h, 24h i 48h nakon CPB su se izdvojile kao značajne za razvoj AOB, a u multivarijantnoj analizi vrednosti laktata 24h posle CPB su izdvojene kao značajan prediktor AOB. Ovi rezultati su u saglasnosti sa autorima Zhang Z i Ni H, 2015, koji su zaključili da su laktati nezavisni prediktori AOB nakon kardiohirurških operacija. Poređenjem vrednosti KIM-1 u urinu između grupa bolesnika sa i bez AOB nisu uočene značajne razlike, ali unutar obe grupe registrovan je značajan porast 3h i 12h posle CPB-a, što se može objasniti uticajem prolazne ishemije uzrokovane hipoperfuzijom u toku CPB-a. Poznato je da je KIM1 biomarker ishemičnih i nefrotoksičnih oštećenja bubrega, ali nije definisano koji stepen ishemije može dovesti do ekspresije ovog biomarkera. U literaturi se u poslednjih petnaestak godina mogu naći kontradiktorni podaci u proceni KIM-1 kao značajnog novog biomarkera za AOB. Elmedany SM i sar. (201) u kojoj su ispitivali relativno mali broj od 45 bolesnika sa niskim rizikom za razvoj AOB su KIM-1 izdvojili kao značajan predictor AOB. U velikoj studiji, Coca SG i sar, 2016, KIM-1 je bio parametar kod koga je pokazano da su više vrednosti u urinu povezane sa dužim trajanjem AOB i većom stopom mortaliteta. Međutim, rezultati velike multicentrične studije, koja je obuhvatala odrasle i pedijatrijske bolesnike sa povećanim rizikom za razvoj AOB, posle planiranih kardiohirurških intervencija, pokazali su da KIM-1 nije nezavisni prediktor AOB, mada je povezan sa prognozom lošeg ishoda (Chirag R i sar, 2013). Analiza vrednosti NGAL-a tokom vremena praćenja unutar obe grupe je pokazala porast u odnosu na preoperativne vrednosti, a značajan je bio 3h sata nakon zaustavljanja CPB-a. U istom intervalu u grupi sa AOB vrednosti NGAL u urinu su bile granično više u odnosu na vrednosti u urinu grupe bolesnika bez AOB. Porast NGAL u urinu u obe grupe bolesnika posle CPB-a su u saglasnosti sa navodima iz literature, koji pokazuju da povećana proizvodnja NGAL-a nastaje 2-6h nakon CPB-a (Ichimura i sar 1998). Naši rezultati bi bili u saglasnosti sa Friedrich MG i sar, 2017, koji su zabeležili porast NGAL-a u urinu nakon CPB-a, ali nisu utvrdili korelaciju između ekspresije NGAL-a i stepena akutnog

oštećenja bubrega. Sa druge strane, brojni autori su ukazali na povezanost porasta NGAL-a i AOB (Elmedany SM i sar, 2017, Moriyama T i sar. 2016, Kališnik JM i sar. 2017). Potrebno je napomenuti da su sve ove studije ispitivale relativno mali broj bolesnika. Posebnu pažnju je privukla jedna od najvećih multicentričnih prospektivnih, kohortnih studija (Parikh i sar, 2011; Jay LK I sar, 2012), koja je ispitivala značaj određivanja NGAL-a u urinu i serumu, kao i IL-18 u urinu. NGAL u urinu nije bio nezavisno povezan sa AOB nakon razmatranja kliničkih varijabli, što ukazuje na to da je skroman prognostički, ali i dijagnostički parametar. Bolesnici uključeni u tu studiju bili podvrgnuti kako elektivnim, tako i hitnim i ponovnim operacijama. De Loor i sar, 2017 su u analizi nastanka CSA-AKI sa stadijumom I i II, posle elektivnih kardiohirurških intervencija u niskorizičnih bolesnika, pokazali da je kreatinin bolji prediktor AOB od urinarnog NGAL-a, što je u saglasnosti sa rezultatima ove studije.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Mina Radovic, Suzana Bojic, Jelena Kotur-Stevuljevic, Visnja Lezaic, Biljana Milicic, Milos Velinovic, Radmila Karan, Sanja Simic-Ogrizovic. **Serum lactate as reliable biomarker of acute kidney injury in low-risk cardiac surgery patients.** *J Med Biochem* 37: 1–8, 2018.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Biomarkeri akutnog oštećenja bubrega nakon kardiohirurških operacija odraslih pacijenata“ dr Mine Radović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju razvoja akutnog oštećenja bubrega kao posledica kardiohirurških operacija odraslih bolesnika i brze dijagnostike oštećenja bubrega. Značaj ovog rada je što je kandidat uspeo da iskoristi svoje znanje anesteziologa/ intenziviste u nastanku akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika posle teških kardiohirurških operacija, kada se očekuju brojne akutne komplikacije, među kojima je važno akutno oštećenje bubrega. Tako je ukršteno dejstvo preoperativnih karakteristika bolesnika, vrsta i tok kardiohirurških intervencija, hemodinamsko praćenje tokom i neposredno posle operacije. Pored klasičnih pokazatelja funkcije bubrega: satna/ dnevna diureza, koncentracije uree, kreatinina, po prvi put koriste se savremeni biomarkeri u dijagnostici akutnog oštećenja bubrega: NGAL, KIM-1, čiju je preciznost i pouzdanost u dijagnostici pokušala da dokaže dr Mina Radović. Na kraju, kandidat je zaključio da je incidenca akutnog oštećenja bubrega u navedenim uslovima 15%, da se uglavnom radilo o blažim stadijumima oštećenja bubrežne funkcije. Ispitivanjem je nadjeno da je primena klasičnih pokazatelja promena funkcije bubrega dobar marker oštećenja bubrega.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila

savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

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

U Beogradu, 24.06.2018

Članovi Komisije:

Prof. dr Višnja Ležaić

Prof. dr Mile Vraneš

Prof dr Aleksandar Pavlović

Mentor:

Prof dr Miloš Velinović

Komentor

Prof dr Sanja Simić-Ogrizović
