

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.01.2022. godine, broj 11/III-3/6-BS, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Prediktori nepovoljnih kardiovaskularnih događaja u različitim stadijumima hronične bolesti bubrega“

kandidata dr Bojana Stopića, zaposlenog na Kliničkom odeljenju za nefrologiju i metaboličke poremećaje sa dijalizom „Prof. dr Vasilije Jovanović“, Kliničko bolničkog centra „Zvezdara“ u Beogradu. Mentor je prof. dr Nada Dimković, a komentor je doc. dr Branislava Medić-Brkić

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milica Dekleva Manojlović, redovni profesor Interne medicine, Kliničko bolnički centar Zvezdara, Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Katarina Savić Vujović, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Višnja Ležaić, redovni profesor Interne medicine u penziji, Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu
4. Dr Mirjana B. Čolović, viši naučni saradnik, Laboratorija za fizičku hemiju, Institut za nuklearne nauke „Vinča“, Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu
5. Prof. dr Dejan Petrović, redovni profesor Interne medicine, Klinika za nefrologiju i urologiju, Klinički centar Kragujevac, Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu

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 Bojana Stopića napisana je na ukupno 81 stranu i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 21 tabela i 13 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je jasno definisana hronična bolest bubrega (HBB) kao izuzetno bitan faktor koji doprinosi povećanju opšteg i kardiovaskularnog (KV) morbiditeta i mortaliteta obolelih. Takođe, uvod se opširno bavi problemom uticaja tradicionalnih i uremija specifičnih, netradicionalnih, faktora rizika na nastanak KV događaja u populaciji bubrežnih bolesnika. Uvod definiše i do sada ispitivane biomarkere i prediktore KV oboljevanja u hroničnih bubrežnih bolesnika poput kliničkih (elektrokardiografski, radiološki) i biohumoralnih (markeri inflamacije, oksidativnog stresa, akutnog oštećenja bubrega i mikroribonukleinske kiseline).

Ciljevi rada su precizno definisani, a radi što boljeg definisanja potencijalnih biomarkera i prediktora KV oboljevanja kod hroničnih bubrežnih bolesnika. Istraživanje se bavi ispitivanjem uticaja tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika kao i primene lekova na nastanak KV događaja. Ispitan je uticaj primenjene terapije na vrednosti ispitivanih biomarkera kao i uloga biomarkera u nastanku incidentnih KV događaja (*Ischemia modified albumin-IMA*; Superoksid dizmutaza-SOD; *Kidney injury molecule-1-KIM-1*; *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-NGAL*; mikroRNK-133a). Pokušano je i definisanje potencijalnih prediktora KV oboljevanja i ukupnog mortaliteta u hroničnih bubrežnih bolesnika.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o longitudinalnoj studiji praćenja u trajanju od 18 meseci tokom kojeg je registrovan svaki novonastali KV događaj. U studiju su uključeni bolesnici koji se prate, leče ili dijaliziraju na Klinikom odeljenju za nefrologiju i metaboličke poremećaje sa dijalizom „ Prof. dr Vasilije Jovanović, Kliničko bolničkog centra Zvezdara.“ Takođe, u studiju su kao kontrola uključeni zdravi ispitanici, zdravstveni radnici zaposleni na pomenutom odeljenju. Ukupno je uključeno 87 bolesnika i 8 zdravih kontrola. Jasno je definisano šta predstavlja svaki novonastali KV događaj i koji su klinički, ehokardiografski, laboratorijski parametri i biomarkeri ispitivani i između kojih grupa su poređeni dobijeni rezultati. Definisan je i metodologija i tehnika laboratorijskog rada kao i način statističke analize dobijenih rezultata.

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 252 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa **iThenticate** kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „ Prediktori nepovoljnih kardiovaskularnih događaja u različitim stadijumima hronične bolesti bubrega”, autora Bojana Stopića, konstatujem da utvrđeno podudaranje teksta iznosi **12 %**. Ovaj stepen podudarnosti posledica je prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja u vezi sa napisanom doktorskom disertacijom i citiranja drugih autora, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu “, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Tokom 18 meseci praćenja primećen je najveći morbiditet kod hemodijaliznih bolesnika (45,9%). Značajni prediktori KV bolesti bili su primena antagonista kalcijuma, agensa stimulacije eritropoeze, vrednost albumina, ureje i veličina interventrikularnog septuma (IVS). Upotreba kalcijumskih antagonista dovodi do povećanja KV morbiditeta i mortaliteta kod hroničnih bubrežnih bolesnika pa sa njihovom primenom imamo 23,3 puta veću verovatnoća od razvijanja KV događaja. Bolesnici koji su imali agens stimulacije eritropoeze u redovnoj terapiji imali su 99% manju verovatnoću za nastanak KV događaja. Sa svakim povećanjem vrednosti albumina za 1g/l dolazi do smanjenja verovatnoće nastanka događaja za 40%. Sa svakim povećanjem vrednosti ureje za 1 mmol/l dolazi do povećanja verovatnoće nastanka događaja 1,33 puta, dok sa svakim povećanjem debljine IVS za 1mm verovatnoća nastanka događaja povećava se za 3,82 puta. Paratireoidni hormon se pokazao kao jedini značajni faktor rizika povezan sa napredovanjem HBB te sa svakom jedinicom povećanja pomenutog hormona za 1 pg/ml dolazi do 1,06 puta veće verovatnoće za dalje napredovanje hronične bolesti bubrega. Hemoglobin se pokazao kao faktor povezan sa nastankom smrtnog ishoda kod obolelih pa sa svakom jedinicom povećanja hemoglobina za 1g/dl krvi dolazi do smanjenja verovatnoće nastanka smrtnog ishoda za 79%. Napredovanjem HBB zapaža se pad u vrednosti KIM-1, NGAL-a, porast vrednosti SOD kao i povišena ekspresija mikroRNK-133a. I pored primećene korelacije ispitivanih biomarkera sa većim brojem laboratorijskih i ehokardiosonografskih parametara nije primećena njihova razlika između poređenih grupa

definisanih u metodologiji pa su tako bili bez značajnog uticaja na nastanak KV, na napredovanje HBB i preživljavanje bolesnika.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanjem je primećen uticaj primene agenasa stimulacije eritropoeze i lekova iz grupe kalcijumskih antagonista na nastanka KV događaja u populaciji bolesnika sa postavljenom dijagnozom HBB. Primena eritropoetina dovodi da značajnog sniženja KV oboljevanja što samo potvrđuje rezultate ranijih studija koje navode anemiju kao bitan uremija specifični faktor rizika kako za nastanka KV bolesti tako i za progresiju HBB (Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL, Hörl WH., 2002; Levin A., 2002) i koliko je bitna terapija iste. Dobijeni su i zanimljivi rezultati koji govore u prilog tome da su bolesnici sa kalcijumskim antagonistima u redovnoj terapiji imali dosta veću verovatnoću nastanka KV događaja u odnosu na bolesnike koji nisu imali pomenutu grupu lekova u redovnoj terapiji. Navedeno je u skladu sa rezultatima nekih starijih studija koje su došle do zaključka da je kod nekih bolesnika veća verovatnoća od nastanka infarkta miokarda ako koriste brzodelujuće kalcijumske antagonite za lečenje HTA umesto beta blokatora, a sam rizik se povećava sa povećanjem doze lekova (Robert J. Sstraka, Amy L. Swanson. ,1998).

Dobijeni rezultati po pitanju albumina su u skladu sa nalazima velikog broja drugih autora koji su svojim istraživanjima dokazali snažnu povezanost albumina sa nastankom KV događaja u obolelih od HBB kao i njegovu prediktivnu moć, tj. potvrdu albumina kao biomarkera KV bolesti, (Soriano S, González L, Martín-Malo A, Rodríguez M, Aljama P., 2007; Shah NR, Dumler F., 2008; Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, 2002) sa zaključkom da sa svakim povećanjem albumina za 1 g/L dolazi do smanjenja verovatnoće KV događaja za 40%.

Koksovom regresionom analizom potvrđena je povezanost ureje sa nastankom KV bolesti tako da sa svakim povećanjem vrednosti ureje za 1 mmol/l dolazi do povećanja verovatnoće nastanka KV događaja 1,33 puta. Navedeni rezultat doktorske disertacije samo potvrđuju ranije izrečeno da je HBB udružena sa visokim KV morbiditetom i mortalitetom obolelih te da svaka primena mera u usporavanju napredovanja HBB dovodi do smanjenja KV komplikacija i povećanja preživljavanja bolesnika (Giardino I, D'Apolito M, Brownlee M, Bruna Maffione A, Laura Colia A, Sacco M, et al., 2017; Vanholder R, Gryp T, Glorieux G., 2018).

Od svih ehokardiosonografskih parametara istraživanjem doktorske disertacije i radom Koksove regresione analize potvrđena je povezanost debljine IVS sa nastankom KV događaja u obolelih od HBB. Sa svakim povećanjem debljine septuma za 1mm verovatnoća nastanka KV događaja povećava se za 3,82 puta. Navedeni rezultat je u skladu sa ranijim tvrdnjama autora, između ostalog i *Huang i saradnika* koji su došli do zaključka da je povećanje debljine IVS bitan prediktor povećanog mortaliteta (Huang BT, Peng Y, Liu W, Zhang C, Huang FY, Wang PJ, et al., 2015).

Preživljavanje bolesnika tokom 18 meseci praćenja bilo je povezano sa vrednostima hemoglobina, iPTH, feritina, ureje i SOD. Primenom Koksove regresione analize, samo se vrednost hemoglobina pokazala kao značajan prediktor smrtnog ishoda kod hroničnih bubrežnih bolesnika. Sa svakom jedinicom povećanja hemoglobina za 1g/dl krvi dolazi do smanjenja verovatnoće nastanka smrtnog ishoda za 79%. *Culleton i saradnici* u svojoj studiji došli su do zaključka da je anemija faktor rizika povezan sa povećanim brojem hospitalizacija i povećanim mortalitetom, a pogotovo u gerijatrijskoj populaciji što je u skladu sa našim rezultatima (Culleton BF., 2006).

Doktorska disertacija je ispitala veći broj biohumoralnih biomarkera kroz različite stadijume hronične bolesti bubrega sa uticajem pojedinih KV faktora rizika i primenjene terapije. Pojedini rezultati nisu u saglasnosti sa ranijim istraživanjima poput onih koji govore da je IL-18 prediktor loše prognoze i preživljavanja hemodijaliznih bolesnika (Liu Y-W, Su C-T, Chang Y-T, Tsai W-C, Su Y-R, Wang SPH, et al., 2014). Takođe, nisu u saglasnosti ni u vezi sa SOD kao mogućeg prediktivnog biomarkera nastanka nepovoljnih ishoda kod bolesnika sa srčanom slabosti (Romuk E, Jacheć W, Kozielska-Nowalany, Birkner E, Zemła-Woszek A, Wojciechowska C., 2019). Istraživanje nije potvrdilo povezanost KIM-1, NGAL i IMA sa KV događajima u ispitivanoj populaciji što je u suprotnosti sa ranijim istraživanjima (Park M, Hsu CY, Go AS, Feldman HI, Xie D, Zhang X, et al, 2017; Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F, et al, 2005). Po pitanju specifične mikroRNK-133a do sada nije rađena ozbiljnija studija koja bi se bavila ispitivanjem njene povezanosti sa preživljavanjem bolesnika tako da je ovo verovatno prvi put da je navedena mikroRNK-a testirana u različitim stadijumima HBB, ali da nije primećena njena povezanost sa nastankom KV događaja.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Stopić, B.; Dragicević, S.; Medic-Brkić, B.; Nikolić, A.; Stojanović, M.; Budisavljević, S.; Dimković, N. Biomarkers of Uremic Cardiotoxicity. *Toxins* 2021, 13, 639. <https://doi.org/10.3390/toxins13090639>

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija “Prediktori nepovoljnih kardiovaskularnih događaja u različitim stadijumima hronične bolesti bubrega” autora Bojana Stopića imala je za cilj ispitivanje uticaja tradicionalnih, uremija specifičnih faktora rizika, primenjene specifične terapije i većeg broja biomarkera na nastanak incidentnih KV događaja u populaciji hroničnih bubrežnih bolesnika kao i definisanje potencijalnih prediktora KV oboljevanja i ukupnog mortaliteta. Istraživanjem su definisani pojedini prediktori KV oboljevanja poput primene antagonista kalcijuma, agenasa stimulacije eritropoeze, vrednosti albumina, ureje i veličina interventrikularnog septuma. Primećene su promene u vrednostima ispitivanih biomarkera sa napredovanjem HBB i primenom terapije. Nije potvrđena prediktivna moć i povezanost ispitivanih biomarkera sa nastankom KV događaja i preživljavanjem bolesnika. Ipak, navedena doktorska disertacija verovatno po prvi put sagledava uticaj većeg broja biomarkera na nastanak KV bolesti u različitim stadijumima hronične bolesti bubrega što predstavlja značajan doprinos u istraživanju razloga visokog KV morbiditeta i mortaliteta u sve većoj populaciji bubrežnih bolesnika. Takođe dobijeni rezultati predstavljaju dobar osnov za nastavak istraživanja u ovom polju na većem broju ispitanika sa HBB i tokom dužeg vremenskog perioda praćenja.

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 Bojana Stopića i odobri njegovu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 08.02.2022. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Milica Dekleva Manojlović

Doc. dr Katarina Savić Vujović

Prof. dr Višnja Ležaić

Dr Mirjana B. Čolović

Prof. dr Dejan Petrović

Mentor:

Prof. dr Nada Dimković

Komentor:

Doc. dr Branislava Medić Brkić
