

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/5, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj primene kortikosteroida kadaveri nom donoru na ishod transplantacije bubrega“

kandidata dr Mirjane Lauševi , zaposleneu Nefrološkoj klinici Klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Radomir Naumovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Sanja Simi -Ogrizovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Nevena Divac, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Igor Miti , profesor Medicinskog fakulteta u Novom sadu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Mirjane Lauševi napisana je na ukupno 125 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 44 tabele i 26 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je su istaknute specifi nosti kadaveri ne transplantacije bubrega u odnosu na živu, kao i faktori koji uti u na ishod kadaveri ne transsplantacije bubrega, uklju uju i antigen zavisne i antigen nezavisne. U posebnom poglavlju su navedeni mehanizmi uticaju moždane smrti na kvalitet organa davaoca. Na adekvatan na in je opisana terapija potencijalnih davaoca organa, a posebno hormonska terapija uklju uju i: kortikosteroide. Prikazan je i detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za parametre inflamacije i oksidativnog stresa

(nuklearni faktor kapa B, trombospondin-1 i 8-hidroksidvadeoksi- guanozin) koji se ispituju u okviru ciljeva istraživanja.

Ciljevi radu precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja primene indikatora efikasnosti programa kadaveri ne transplantacije u cilju održavanja aktivnosti programa. Ispitivanje uticaja primene kortikosteroida potencijalnim donorima u vreme dijagnoze moždane smrti na klinici ishoda transplantacije bubrega kod primaoca podrazumeva proučavanje njihovog uticaja na pojavu odložene funkcije presa enog bubrega, epizoda akutnih odbacivanja i funkcije presa enog bubrega do kraja prve godine od transplantacije. Kao cilj rada je navedeno i ispitivanje uticaja primenjene terapije kortikosteroidima u vreme moždane smrti potencijalnog davaoca koncentraciju nuklearnog faktora kapa B, trombospondina-1 i 8-hidroksidvadeoksiguanozina u serumu davaoca i primaoca bubrega.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj interventnoj studiji sprovedenoj u Centralnoj asepticnoj jedinici intenzivne nege Urgentnog centra i Centru za transplantaciju bubrega Kliničkog centra Srbije. Detaljno su definisani indikatori efikasnosti programa kadaveri ne transplantacije i na in potvrde moždane smrti. Definisani su potencijalni i aktuelni davaoci organa, kriterijumi njihovog uključivanja i isključivanja. Detaljno je opisan način održavanja potencijalnih davaoca organa i primena svakog od dva terapijska modaliteta, a posebno na primenu kortikosteroida. Detaljno su definisani ishodi transplantacije kao što su odložena funkcija presa enog bubrega, akutna odbacivanja i oporavak funkcije presa enog bubrega. Navedene su korišćene metode određivanja nuklearnog faktora kapa B, trombospondina-1 i 8-hidroksidvadeoksiguanozina u serumu davaoca i primaoca bubrega. Ova studija je odobrena od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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 162 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Pra enje efikasnosti programa kadaveri ne transplantacije je pokazalo da se procenat identifikovanih potencijalnih davaoca organa od broja primljenih bolesnika u jedinici intenzivne nege u periodu istraživanja kretao od 6,5% do 8,9%, a broj aktuelnih davaoca od 1,9% do 3,9%. Istovremeno je broj neuspelih održavanja potencijalnih davaoca bio manji od 5%. Prikazan je zna ajan uticaj primene kortikosteroida u vreme dijagnoze moždane smrti potencijalnog donora na koncentraciju nuklearnog faktora kapa B, trombospondina-1 i 8-hidroksidvadeoksiguanozina u serumu davaoca tri sata kasnije. Koncentracije sva tri ispitivana parametra su bile statisti ki zna ajno niže u grupi davaoca koja je dobijala kortikosteroide. Pra enje koncentracije nuklearnog faktora kapa B, trombospondina-1 i 8-hidroksidvadeoksiguanozina u serumu primaoca prvog dana od transplantacije ukazuje na njihovu razli itu dinamiku u ispitivanim grupama primaoca. Koncentracija nuklearnog faktora kapa B i 8-hidroksidvadeoksiguanozina se smanjila prvog dana posle transplantacije u odnosu na pretransplantacionu vrednostu obe grupe primaoca, dok se koncentracija trombospondina-1 pove ala u grupi primaoca iji su donori primali kortikosteroide. Me utim, davdesetog dana posle transplantacije, koncentracija sva tri ispitivana parametra je bila niža kod primaoca iji su donori primili kortikosteroide. Koncentracija nuklearnog faktora kapa B u serumu primaoca dvadesetog dana posle transplantacije je nezavistan prediktor eš e pojave akutnih odbacivanja. Identifikovana je grani na vrednost vrednost koncentracije nuklearnog faktora kapa B u serumu priamoca dvadesetog dana od transplantacije od 11 ng/ml, koja ima senzitivnost 81,8% za dijagnozu akutnog odbacivanja. Primena kortikosteroida kadaveri nom donoru je imala uticaj na manji broj epizoda akutnog odbacivanja, što je dokazano logisti kom regresionom analizom. Primaoci iji donori su primili kortikosteroide su u ve em procentru oporavili funkciju presa enog bubrega do koncentracije serumskog kreatinina 150 $\mu\text{mol/l}$ ili nižeg u odnosu na primaoce iji donori ih nisu dobijali, a istovremeno je u ovoj grupi pose no vreme od transplantacije do uspostavljanja stabilne funkcije presa enog bubrega bilo statisti ki zna ajno kra e ($3,83 \pm 3,38$ meseci vs. $5,08 \pm 2,81$ meseci). Kako na ishod transplantacije potencijalno uti e ve iki broj faktora, ura ena je i Cox-ova regresiona analiza u kojoj su osim uticaja primene kortikosteroida donoru na oporavak funkcije presa enog bubrega ispitivani i drugi demografski, klini ki i biohemijski parametri donora i primaoca. Ova analiza je pokazala da viši serumski kreatinin na kraju prvog posttransplantacionog meseca, starost i ženski pol donora statisti ki zna ajano i negativno uti u na oporavak funkcije presa enog bubrega, a istovremeno, primena kortikosteroida uti e

statistički značajno i pozitivno. Funkcija presa enog bubrega je prva godinu dana od transplantacije i bila je bolja kod primaoca koji donori su primili kortikosteroide sve vreme prva godinu, a razlika u odnosu na primaoca koji donori ih nisu primili je bila značajna na kraju prve godine, bilo da je merena koncentracijom kreatinina u serumu ili klirensom kreatinina. Linearna regresiona analiza u kojoj je osim uticaja primene kortikosteroida davaocu ispitan i uticaj drugih demografskih, kliničkih i laboratorijskih parametara kako davaoca, tako i primaoca, potvrdila je pozitivan, ali ne i nezavistan prediktorski značaj primene kortikosteroida davaocu za klirens kreatinina godinu dana od transplantacije.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Nedovoljna identifikacija potencijalnih davaoca organa u jedinicama intenzivnog lečenja je jedan od bitnih razloga nedovoljnog broja organa dostupnih za transplantaciju. Neophodna pretpostavka za održavanje aktivnosti programa kadaverične transplantacije je stalno praćenje njegove uspešnosti prva godinu indikatora efikasnosti programa kadaverične transplantacije. U istraživanju je prva godinu efikasnosti programa na originalan način primenjeno u jednoj jedinici intenzivnog lečenja, čime je u periodu istraživanja postignuta komparabilna aktivnost programa sa drugim centrima u svetu (Roels i sar, 2001). Istovremeno, demografske karakteristike identifikovanih donora su komparabilne sa podacima iz razvijenih zemalja, što upućuje na adekvatnost kriterijuma prihvatljivosti potencijalnih davaoca (Rosenberg i sar, 2005). U cilju ispitivanja uticaja patofizioloških događaja koji prate moždanu smrt na ishemiju i inflamaciju, određena je koncentracija nuklearnog faktora kapa B, trombospondina-1 i 8-hidroksidvadeoksiguanozina u serumu davaoca dva puta tokom trodnevnog perioda moždane smrti i pokazano je da se ona povećala, što je ekvivalentno u skladu sa dosadašnjim rezultatima koji ukazuju da inflamacija prati moždanu smrt (Avlonitis i sar. 2010). Sa druge strane, određena je koncentracija nuklearnog faktora kapa B, trombospondina-1 i 8-hidroksidvadeoksiguanozina u serumu primaoca posle transplantacije i dobijeni rezultati ukazuju na njihovu povezanost kako sa istim parametarima kod davaoca, tako i sa ishodom transplantacije kod primaoca (Damman i sar. 2011).

Primena adekvatne terapije kod davaoca organa posle dijagnoze moždane smrti je jedna od oblasti u kojima poboljšanjem se postiže veći procenat konverzije potencijalnih u aktuelne davaoce i time veći broj transplantacija (Lopez-Navidad A i sar, 2001). Međutim, u dosadašnjim istraživanjima primena monoterapije kortikosteroidima kod donora nije

nedvosmisleno potvrdila korist za ishod transplantacije bubrega kod primaoca (Chatterjee i sar. 1977). Kod davaoca je primenjivana razlika vrsta i doza kortikosteroida, jednokratno ili kontinuirano, zbog čega nema ni konzistentnog stava o najefikasnijem načinu primene u pogledu kvaliteta organa i ishoda transplantacije (Amatschek i sar. 2012, Dupuis i sar. 2014). Primena 1000 mg metil-prednizolona 3 sata pre eksplantacije, bez obzira na vreme moždane smrti se pokazala optimalnom za supresiju inflamacije u tkivu bubrega, ali bez dokazanih povoljnih efekata u pogledu manje učestalosti komplikacija kao što je odložena funkcija presaenog bubrega (Kainz i sar. 2010). U aktuelnom istraživanju je primenjivana dvostruko niža doza kortikosteroida u vreme moždane smrti, da bi se takvim pristupom postigli adekvatni antiinflamatorni, uz manje toksične efekte kortikosteroida. Tokom moždane smrti nastaje porast markera inflamacije i povećava se ekspresija antigena sa posledičnim oštećenjem organa, uključujući i bubrege (Borovikova i sar, 2000, Koudstaal i sar, 2009).. Oštećenje organa u ovom periodu pokreće i olakšava nastanak kasnijih reakcija odbacivanja, a može se umanjiti u periodu od dijagnoze moždane smrti do eksplantacije (Martins i sar. 2006). Kortikosteroidi umanjuju prethodno pomenute efekte moždane smrti, uključujući i smanjenje serumske koncentracije inflamatornih medijatora i imunogenosti presaenog bubrega, što je preduslov manje učestalosti akutnih odbacivanja posle transplantacije (Rhen i sar. 2005, Dupuis i sar. 2014). Međutim, do sada nema nedvosmislenih dokaza efikasnosti kortikosteroida u pogledu smanjenja učestalosti akutnih odbacivanja i povoljnog efekta na funkciju presaenog bubrega. Rezultati ovog istraživanja favorizuju primenu kortikosteroida u cilju prevencije akutnog odbacivanja. Za ispoljavanje povoljnih efekata primene kortikosteroida je značajno i vreme primene, zbog usporavanja progresivnog oštećenja organa u ranijoj fazi tokom moždane smrti. Malobrojne studije koje su ispitivale povezanost primene kortikosteroida kod kadaveričnog donora i funkcije presaenog bubrega nisu pokazale pozitivne efekte ovakvog pristupa na jednogodišnju funkciju presaenog bubrega (Corry i sar. 1980, Soullou i sar. 1979). U aktuelnom istraživanju, funkcija presaenog bubrega u pogledu koncentracije kreatinina i klirensa kreatinina je bila sve vreme bolja u grupi primaoca koji su donori dobijali kortikosteroide, a na kraju prve godine posle transplantacije i statistički značajno bolja. Ovakav rezultat ukazuje na povoljne efekte primene kortikosteroida donorima na funkciju presaenog bubrega, koji se ispoljavaju ne samo u ranom posttransplantacionom periodu već i na kasnijem posttransplantacionom toku. Osim toga, rezultati studije ukazuju da su i efekti primene kortikosteroida kod kadaveričnog donora povoljni u pogledu dinamike oporavka funkcije presaenog bubrega, koje je jasno uočljivo već nakon 4 meseca od transplantacije. Značajno je ista i da su povoljni efekti primene kortikosteroida kod kadaveričnog donora na

funkciju presa enog bubrega dokazani i primenom Cox-ove regresione analize. Protektivna uloga kortikosteroida na tkiva i organe tokom moždane smrti pokazana je i u drugim radovima (Lopau i sar. 2000). Svakako da je ovakav rezultat bar jednim delom posledica i smanjenja oksidativnog stresa i inflamacije kod donora koji su dobijali kortikosteroide.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Lausevic M, Vujadinovic D, Aleksic V, Lassiter D, Naumovic R. Is It Useful to Measure Efficiency Indices of a Deceased-Donor Kidney Transplant Program in One Intensive Care Unit? *Transplant Proc.* 2015;47(6):1595-9

E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj primene kortikosteroida kadaveri nom donoru na ishod transpalntacije buberga“ dr Mirjane Lauševi , kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju zna ajaprimene kortikosteroida kadaveri nom donoru u pogledu ishoda transplantacije kod primaoca. Pra enjem indikatora efikasnosti programa kadaveri ne transplantacije u jednoj jedinici intenzivne nege je pokazana korist ovakvog pristupa za održavanje aktivnosti programa kadaveri ne transplantacije.Kao što je pokazano, primena kortikosteroida u vreme moždane smrti smanjuje u estalost akutnih odbacivanja presa enog bubrega, ubrzava oporavak njegove funkcije i uti e da primaoci posle godinu dana od transplantacije imaju viši klirens kreatinina. Osim toga, primena kortikosteroida uti e na nižu koncentarciju nuklearnog faktora kapa B, trombospondina-1 i 8-hidroksidvadeoksiguanozina u serumu davaoca, što ukazuje na umanjenje sistemske inflamacije i oksidativnog stresa kod davaoca. Pozitivna korelacija nuklearnog faktora kapa B, trombospondina-1 i 8-hidroksidvadeoksiguanozina kod davaoca i primaoca indirektno ukazuje na korist smanjenja inflamacije i oksidativnog stresa donora zaishod primaoca. Ovo potvr uje i direktan uticaj terapije kortikosteroidima na koncentraciju trombospondina-1 i 8-hidroksidvadeoksiguanozina primaoca prvog dana posle transplantacije. Posebno treba naglasiti da je prepoznat pozitivan uticaj primene kortikosteroida donorima u kontekstu drugih demografskih i klini kih osobina davaoca i primaoca, kao što su starost, pol donora i serumski kreatinin prvog meseca od transplantacije za brzinu oporavka funkcije presa enog bubrega. Ovo pokazuje da ishod kadaveri ne transplantacije zavisi od faktora kako davaoca, tako i primaoca buberga.

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, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veće u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Mirjane Laušević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 06.07.2016.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Sanja Simić - Ogrizović Prof. dr Radomir Naumović

Doc. dr Nevena Divac

Prof. dr Igor Mitić
