

**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

| | | | |
|-----------|----------|--------|--------|
| ПРИМЉЕНО: | 28.11.17 | | |
| Орг. јед. | Б.О.С. | П.И.В. | П.О.С. |
| 05 | 14171/1 | | |

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1032/12 од 08.11.2017. године именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Значај концентрација колегена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре у урину за рано откривање дијабетесне нефропатије**“ кандидата др Бранкице Терзић у следећем саставу:

- 1. Проф. Др Дејан Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
- 2. Проф. Др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
- 3. Проф. Др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
- 4. Проф. Др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан
- 5. Проф. Др Тамара Драговић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Бранкице Терзић и подноси Наставно-научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

2.1 Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Др Бранкице Терзић под називом „Значај концентрација колегена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре у урину за рано откривање дијабетесне нефропатије“, урађена под менторством доц. др Мирјане Мијушковић, доцента Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, представља оригиналну студију која се бави утврђивањем значаја уринарних биомаркера, колегена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре (L-FABP) за рану дијагнозу дијабетесне нефропатије.

Дијабетес мелитус (ДМ) је хронично оболење које представља глобални здравствени проблем како због своје све веће распрострањености, тако и због свог хроничног и прогресивног тока. Међу најважнијим компликацијама дијабетеса је дијабетесна нефропатија (ДН) која у развијеним земљама представља водећи узрок хроничне болести бубрега и терминалне бубрежне инсуфицијенције. Како хронична болест бубрега има дуг и прогресиван ток са великим бројем коморбидитета и високу цену лечења, неопходно је што раније поставити дијагнозу ДН. Открићем микролабуминурије шездесетих година прошлог века, почиње ново поглавље у праћењу пацијената оболелих од дијабетес мелитуса и микроалбуминурија добија централну улогу. Микролабуминурија се дефинише као излучивање албумина у дози 30-300 mg/дан и још увек је најранији и најчешћи показатељ ДН упркос чињеници да је њена специфичност и сензитивност за рану детекцију нефропатије ограничена. Новија истраживања показују да се ДН може развити без претходне микроалбуминурије. Полазећи од те чињенице, неопходни су нови и поуздани показатељи развоја ДН код оболелих од дијабетес мелитуса. Од посебног значаја, издвојило се неколико уринарних биомаркера и то: колаген тип IV и трансферин од гломерулских, а KIM-1, L-FABP и NGAL од тубулских биомаркера.

Овој проблематици кандидат је у својој докторској дисертацији приступио на јединствен начин, испитијући дијагностички потенцијал три уринарна биомаркера, колаген тип IV, трансферин и везујући протеин масних киселина јетре применом комерцијалних *ELISA* тестова, са посебним акцентом за утврђивање њиховог значаја у раној дијагностици дијабетесне нефропатије као једне од најзначајнијих микроваскуларних компликација дијабетес мелитуса.

2.2 Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "KoBSON" помоћу следећих кључних речи: дијабетес мелитус, дијабетесна нефропатија, биомаркери колеген тип IV, трансферин, везујући протеин масних киселина јетре (*diabetes mellitus, biomarkers, Collagen type IV, transferrin, Liver fatty acid binding protein (L-FABP)*) нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Бранкице Терзић под називом „**Значај концентрација колегена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре у урину за рано откривање дијабетесне нефропатије**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Бранкица Терзић, специјалиста интерне медицине, субспецијалиста нефрологије, стално је запослена у Клиници за нефрологију ВМА од 2010. године. У периоду од 2003. до 2007. године је била на челу тима који је имплементирао континуиране процедуре у лечењу акутних бубрежних оболења као и албуминску дијализу јетре која је на нашим просторима први пут примењена 2007 године. Од 2007. до 2010. Године је била медицински директор и лекар у приватној болници за хемодијализу „Medicon“, а од фебруара 2010. год. је запослена као лекар у Клиници за нефрологију ВМА.

Школске 2011/2012. год. уписала је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету Експериментална и клиничка интерна медицина, модул нефрологија.

Тема докторске дисертације кандидата под називом „**Значај концентрација колегена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре у урину за рано откривање дијабетесне нефропатије**“ прихваћена је маја 2017. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Поседује активно знање енглеског језика и рада на рачунару.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат др Бранкица Терзић, остварила је 27 бодова по основу радова објављених у целини у међународним часописима (девет радова у целини публикована у научним часописима са SCI листе):

1. **Terzić B**, Stanojević I, Radojičić Z, Resan M, Petrović D, Maksić Dj, et al. Urinary transferrin as an early biomarker of diabetic nephropathy. *Vojnosanit Pregl* 2017, DOI:10.2298/VSP170808138T. (M23=3 бода, IF =)
2. **Terzić B**, Spasić M, Djurić P, Vasiljević V, Radjen S, Mijušković M. Retroperitoneal fibrosis and constrictive pericarditis-IgG4 related diseases: A case report. *Exp Ther Med* 2017; 13: 3603-6, DOI: 10.3892/etm.2017.4425 (M23=3 бода, IF =1.261)
3. **Terzić B**, Maksić Dj, Škuletić V, Pilčević D, Mijušković M, Čukić Z, et al. Myeloma multiplex with pulmonary dissemination. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(6): 596-9. (M23=3 бода, IF = 0.292)
4. Mijušković M, Stanojević I, Milović N, Cerović S, Petrović D, Maksić Dj, Kovačević B, Andjelić T, Aleksić P, **Terzić B**, Djukić M, Vojvodić D. Tissue and urinary KIM-1 relate to tumor characteristics in patients with clear renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrology* DOI: 10.1007/s11255-017-1724-6 (M23=3 бода, IF = 1.564)
5. Mijušković M, Milović N, Kovačević B, Jovanović D, Ignjatović Lj, **Terzić B**, et al. Acquired cystic disease and renal cell carcinoma in hemodialysis patients-a case report on three patients. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72 (10): 932-6. (M23=3 бода, IF = 0.355)
6. Mijušković M, Stanojević I, Milović N, Cerović S, Petrović D, Jovanović D, Aleksić P, Božidar Kovačević B, Andjelić T, **Terzić B**, Djukić M, Vojvodić D. Urinary KIM-1 and AQP-1 in patients with clear renal cell carcinoma: Potential noninvasive biomarkers. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(3): 266-72. (M23=3 бода, IF = 0.367)
7. Dinić M, Zečević R, Hajduković Z, Mijušković M, Djurić P, Jović Z, Grdinić A, Petrović M, **Terzić B**, Pejović J, Kandolf Sekulović L. Psoriasis is the independent factor for early atherosclerosis: A prospective study of cardiometabolic risk profile. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(12): 1094-101. (M23=3 бода, IF = 0.367)
8. Petrović M, Grdinić A, Bokonjić D, Rabrenović V, Antić S, **Terzić B**, Stamenković D, Stajić Z, Petrović D, Ignjatović Lj, Pejović J, Jovanović D. Blood concentrations of B-type natriuretic peptide and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide as markers of left ventricle diastolic function in patients with chronic renal failure. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(6): 550-5. (M23=3 бода, IF = 0.367)
9. Mijušković M, Vavić N, Rusović S, Ignjatović Lj, Obrenčević K, Radojević M, Kovačević Z, Čukić Z, Petrović M, Pilčević D, Pilčević-Tadić J, **Terzić B**. Percutaneous transluminal renal angioplasty application effect on renal function in patients with renal artery stenosis - a case report on 4 patients *Vojnosanit Pregl* 2013; 70 (4): 411-6. (M23=3 бода, IF = 0.269)

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном.

Докторска дисертација др Бранкице Терзић написана је на 116 страна, укључујући библиографске податке и садржи следећа поглавља: увод, хипотезе и циљеве студије, материјал и методе, резултате, дискусију, закључке и литературу. Рад садржи 45 табела и 15 графикона и илустрован је са 5 слика. Поглавље литература садржи 199 цитираних библиографских јединица из иностраних стручних публикација.

У поглављу „Увод“, аутор у седам подпоглавља прецизно и детаљно наводи најновије податке о епидемиологији, етиологији, патофизиологији, класификацији, клиничкој слици, дијагнози, терапији и компликацијама дијабетес мелитуса, са посебним освртом на дијабетесну нефропатију, као микроваскуларну компликацију ДМ. Посебан значај у уводу има подпоглавље дијагноза дијабетесне нефропатије где је описана микролабуминурија као једини, прихваћени маркер ДН и наведени су сви, до сада испитивани уринарни биомеркери значајни за рану дијагнозу и прећење дијабетесне нефропатије. Објашњен је значај нових биомаркера у раној дијагнози ДН, јер се ова микроваскуларна компликација дијабетес мелитуса може развити и код пацијената који немају микролабуминурију, као први знак бубрежног оштећења. Посебна пажња је посвећена уринарним биомаркерима који су били предмет истраживања тј. колагену тип IV и трансферину као гломерулским биомаркерима и везујућем протеину масних киселина јетре L-FABP који припада групи тубулских биомаркера. Детаљно су наведени резултати досадашњих студија у којима су приказане предности и недостаци ових биомаркера за дијагнозу ДН.

У другом поглављу јасно су изложени циљеви истраживања као и конкретни задаци који су у складу са постављеним циљевима: анализирати испитанике према полу, годинама старости, дужини трајања ДМ, индексу телесне масе (БМИ) и терапијском модалитету; одредити нивое колагена тип IV, трансферина и L-FABP у првом јутарњем и 24-часовном узорку урина пацијената са ДМ и корелирати са вредностима микроалбуминурије; утврдити повезаност нивоа колагена тип IV, трансферина и L-FABP са дужином трајања дијабетеса и гликорегулацијом исказано преко ХБА1Ц и испитати да ли постоји повезаност ових биомаркера са развојем дијабетесне ретинопатије као друге најзначајније микроваскуларне компликације дијабетес мелитуса. Коначно, одредити сензитивност и специфичност сваког од анализираних уринарних биомаркера за рано постављање дијагнозе дијабетесне нефропатије.

Материјал и методологија рада су подударни са наведеним у пријави дисертације и презентовани на одговарајући начин. Истраживање је дизајнирано као проспективна студија у којој је обухваћено 80 пацијената са постављеном дијагнозом дијабетес мелитуса најмање годину дана пре првог прегледа, независно од модалитета лечења. Сви испитивани болесници су подељени у две групе: прва група они који су имали нормалну екскрецију албумина (≤ 30 mg/дан) и друга група су били болесници са микроалбуминуријом, тј. они испитаници чија је уринарна екскреција албумина била у распону од 30-300 mg/дан. Није било статистички значајне разлике између група према полу, годинама живота и бубрежној функцији. У истраживање нису укључени болесници са клиренсом креатинина мањим од $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, израчунатим применом СКД-ЕР1 формуле, они који се лече или су лечени од неког бубрежног обољења, они који су имали уринарну инфекцију у последње 4 недеље пре испитивања као и болесници који су имали физичку активност 72 сата пре

испитивања, затим труднице, болесници са нерегулисаним крвним притиском (ТА > 160/90 mmHg) 72 сата пре испитивања, као и они који примењују лекове и супстанце које могу утицати на испитиване параметре (SGLT-2 инхибитори, затим контрастна средства у последњих 10 дана, нефротоксични лекови), испитаници који имају системске болести везивног ткива, или малигне болести изузев базоцелуларног карцинома коже.

У одељку „Методe“ детаљно су описане све технике коришћене за анализу у студији: временски интервали и начин узорковања урина, обрада и замрзавање узорака на -80°C до тренутка одређивања концентрације колагена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре, као и примењени *ELISA* комерцијални имуноензимски тестови за њихово одређивање. Такође, су описане методе и апарати на којима је вршена анализа крвне слике и биохемијских параметара укључујући и анализу HbA1c, као и тип ултразвучног апарата на ком је свим болесницима урађен ехосонографски преглед бубрега. Коначно, прецизно су наведене статистичке методе коришћене за анализу резултата.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани са 45 табела, 15 графикона и 5 слика. Генерално, показано је да одређивање концентрације колагена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре применом *ELISA* теста код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 има умерен до висок дијагностички потенцијал за рану дијагнозу дијабетесне нефропатије, а осим тога уринарни трансферин се може довести у везу и са појавом дијабетесне ретинопатије. Највећу сензитивност и специфичност за дијагнозу дијабетесне нефропатије међу одређиваним биомаркерима имао је уринарни трансферин, тако да се он може сматрати раним биомаркером микроваскуларних компликација дијабетес мелитуса.

У поглављу „Дискусија“ анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у светлу различитих, па и конфликтних података о разликама у сензитивности и специфичности уринарних концентрација колагена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре, код испитаника са дијабетес мелитусом тип 2.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „**Значај концентрација колагена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре у урину за рано откривање дијабетесне нефропатије**“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. На основу повећаних концентрација испитиваних уринарних биомаркера може се поставити дијагноза дијабетесне нефропатије, пре појаве микроалбуминурије.
2. Концентрација уринарног колегена тип IV, трансферина и L-FABP је повећана код особа оболелих од дијабетеса, и концентрације ових биомаркера у урину пацијената корелирају са појавом и степеном албуминурије
3. Дужина трајања болести, индекс телесне масе и гликорегулација не утичу на уринарне концентрације колегена тип IV, трансферина и L-FABP
4. Концентрација трансферина је већа код болесника који имају дијабетесну ретинопатију, за разлику од колегена тип IV и L-FABP чије концентрације нису повезане са појавом ретинопатије
5. Поређењем концентрација уринарног колегена тип IV, трансферина и L-FABP у узорцима јутарњег и 24-часовног урина, у апсолутним и коригованим вредностима није показана статистички значајна разлика, тако да се за испитивања може користити узорак јутарњег урина
6. Уринарни трансферин је показао највећу сензитивност и специфичност за дијагнозу дијабетесне нефропатије, а с обзиром да су вредности трансферина у коралацији са појавом дијабетесне ретинопатије, може се сматрати биомаркером микроваскуларних компликација дијабетес мелитуса.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригинални и веома важан допринос бољој дијагностици дијабетесне нефропатије, пре појаве микроалбуминурије, а у циљу ранијег започињања лечења. Практични значај ове докторске дисертације је у идентификовању биомаркера у урину као доступном и неинвазивном узорку код оболелих од дијабетеса, а који може бити поуздан маркер дијабетесне нефропатије, што у свакодневној пракси има велики значај.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Коначни резултати истраживања биће презентовани у форми научних радова, као оригинално истраживање у часописима од међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Бранкице Терзић под називом **„Значај концентрација колегена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре у урину за рано откривање дијабетесне нефропатије“**, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација Бранкице Терзић, урађена под менторством доц. др Мирјане Мијушковић, представља оригинални научни рад и има научни и практични значај у испитивању уринарних биомаркера за рану дијагнозу дијабетесне нефропатије.

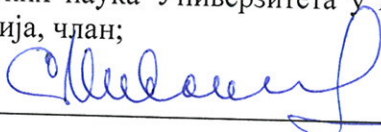
На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом **„Значај концентрација колегена тип IV, трансферина и везујућег протеина масних киселина јетре у урину за рано откривање дијабетесне нефропатије“** кандидата др Бранкице Терзић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

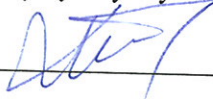
1. Проф. Др Дејан Петровић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;



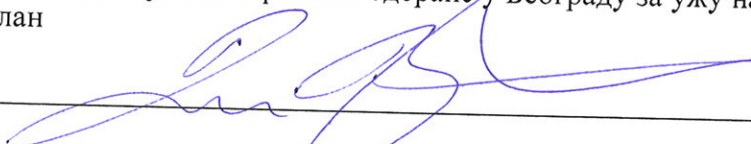
2. Проф. Др Снежана Живанчевић Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;



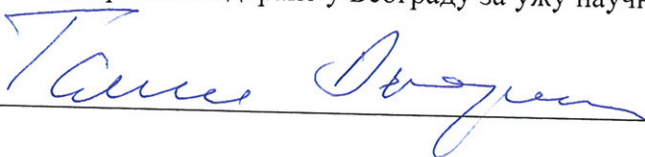
3. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан



4. Проф. Др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан



5. Проф. Др Тамара Драговић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.



У Крагујевцу, 10.11.2017. године

