

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

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-829/56 од 08.09.2017. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Дејана Пилчевића под називом: **"Упоредна анализа ефикасности три различита терапијска протокола за превенцију развоја контрастне нефропатије након ангиографских процедура"**.

На основу одлуке Већа за медицинске науке формирана је комисија у саставу:

1. Проф. др Дејан Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Проф. др Зорица Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
3. Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
4. Проф. др Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
5. Доц. др Мирјана Мијушковић, доцент Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

**2. Извештај о оцени о научној заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат др мед. Дејан Пилчевић испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

**2.1 Кратка биографија кандидата**

Др Дејан Пилчевић рођен је 24.10.1971. године у Ужицу, где је завршио основну и средњу медицинску школу. Медицински факултет Универзитета у Београду уписао је 1990. год. и дипломирао 1997. год. са просечном оценом током студија 9,44 (девет и 44/100). Специјализацију из интерне медицине у ВМА уписао је 2000. год. и 2005. год. положио специјалистички испит са одличним успехом. Од 05.10.2006.год. стално је запослен као лекар специјалиста у Клиници за нефрологију ВМА. Децембра 2012. год. положио је субспецијалистички испит из нефрологије у ВМА са одличном оценом. Децембра 2012. год. изабран је у наставно звање асистент за предмет

интерна медицина на Медицинском факултету ВМА Универзитета одбране. Почев од децембра 2012. год. налази се на функцији Начелника одељења за перитонеумску дијализу Клинике за нефрологију ВМА.

У два наврата је у периодима јул 2015.-јануар 2016.год. као и јануар 2017.-август 2017. год. био ангажован у Мировној мисији Уједињених нација "MINUSCA" у Централноафричкој републици, као главни интерниста Војске Србије и начелник стационара Војне болнице "Srbcon". Школске 2009/2010. год. уписао је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету експериментална и клиничка интерна медицина, модул нефрологија и 02.03.2011. год. положио усмени докторски испит са оценом 10 (десет).

Члан је нефролошке секције СЛД, Удружења нефролога Србије и Европског удружења за нефрологију, дијализу и трансплантацију.

## 2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** " Упоредна анализа ефикасности три различита терапијска протокола за превенцију развоја контрастне нефропатије након ангиографских процедура".

**Предмет:** упоредна анализа ефикасности три различита терапијска протокола за превенцију развоја контрастне нефропатије након ангиографских процедура код пацијената са хроничном бубрежном слабошћу 1.-3. степена, као и испитивање оправданости примене биомаркера раног бубрежног оштећења након ових дијагностичких процедура.

### Хипотезе:

1. Учесталост контрастне нефропатије (КН) је значајно већа у групи са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (ХБИ) 3. стадијума у поређењу са групама које имају 1. и 2. стадијум ХБИ
2. Учесталост КН је значајно већа код пацијената са придруженим коморбидитетним факторима ризика
3. Вредност CRP-а (*C-reactive protein*), холестерола, триглицерида и proBNP (*proBrain Natriuretic Peptide*) у крви значајно су више код пацијената са КН
4. Повишене концентрације цистатина С (*Cystatin c*) у серуму и урину, односно KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1*) у урину пацијената са ХБИ након ангиографских процедура детектују се пре пораста вредности креатинина
5. Цистатин С и KIM-1 могу бити сензитивни и специфични рани маркери појаве КН

## 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату др мед. Дејану Пилчевићу прихваћен је рад у целини у часопису категорије M52, на енглеском језику, а где је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

**Pilčević D.** Successful treatment of CAPD peritonitis caused by *Moraxella catarrhalis*. *Serb J Exp Clin Res* DOI:101515/SJECR-D-16-00098R1 **M51**

#### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Контрастом изазавана акутна бубрежна инсуфицијенција (КИ-АБИ), познатија као контрастна нефропатија (КН), дефинише се као оштећење бубрежне функције које се јавља 24-72 сати након интраваскуларне примене радиографског контрастног средстава у одсуству другог алтернативног узрока. Обично се манифестује као неолигурични, асимптоматски и пролазни пад јачине гломерулске филтрације који се најчешће јавља у року од 24 сата од контрастне примене, најчешће кулминира 3-5. дана и опоравља се у року од 10-14 дана. Учесталост АБИ је у прогресивном порасту у последњој деценији, вероватно као одраз глобалног старења популације, што је довело до значајног повећања коморбидитетних стања као што су интрахоспиталне инфекције и повећање употребе нефротоксичних лекова. Употреба контрастних агенаса такође је порасла у последњих неколико година због значајног повећања броја радиографских процедура, што је заједно са старењем становништва које већ пати од дијабетеса, кардиоваскуларних и бубрежних обољења довело до повећања учесталости КН која је на трећем месту узрочника акутне бубрежне слабости у хоспиталним условима - одговорна је за 12% свих хоспитално-насталих АБИ. Начин на који контрастна средства (КС) могу изазвати АБИ није у потпуности разјашњен иако су евидентна два патофизиолошка механизма: ефекти на бубрежну хемодинамику и директна токсичност. Хемодинамски ефекат последица је ефекта КС на појачано ослобађање потентних вазоконстриктора (ендотелина-1 и аденозина) који доводе до смањења бубрежног протока крви и последичне хипоксије бубрежног паренхима, а што може довести до производње реактивних облика кисеоника који оксидативним стресом додатно оштећују ћелије бубрега. Директни токсични ефекти КС проучавани су на различитим ћелијским моделима, укључујући реналне епителне и мезангијумске ћелије и изазивају смањење виталности ћелија, ћелијску ДНК фрагментацију, нисходну сигнализацију молекула укључених у преживљавање ћелија и ћелијску смрт. На основу актуелних струковних препорука у циљу смањења учесталости појаве КН предлаже се употреба нејонизованих контрастних средстава, односно примена изо- или хипоосмоларних јонизованих КС у што мањем волумену, нарочито у високоризичним популацијама, док се од фармаколошких мера, у овим популацијама пацијената препоручује примена волумне експанзије изотоним раствором натријум хлорида или перорална примена НАС-а, док је примена парентералних бикарбоната ограничено препоручена. Међутим, значајан број новијих студија указује на инсуфицијентан ефекат наведених профилактичких протокола, нарочито ако се изоловано примењују, односно на различите терапијске успехе током примене различитих комбинација ових протокола. Такође, на основу наведених препорука, као лабораторијски параметар развоја АБИ искључиво се препоручује праћење вредности серумског креатинина, односно ЈГФ која се одређује на основу концентрације истога, а имајући у виду чињеницу да се током развоја АБИ пораст креатинина евидентира тек након 48 сати од бубрежног оштећења, све је већи број радова који указују на неопходност примене биомаркера раног оштећења бубрежне функције. Протеин-1 оштећења бубрега (енгл. скр. КИМ-1 - *kidney injury molecule-1*) је тип 1 трансмембранског протеина, који се не експримира у здравом бубрежном ткиву и код здравих појединаца је недетектабилан у урину, а у стањима исхемијског или токсичног бубрежног оштећења долази до његове рапидне експресије на апикалној мембрани проксималних тубула која строго корелира са његовом уринарном екскрецијом. У студијама испитивања нефротоксичности укључујући и излагање токсичном дејству јодних КС, ниво уринарног КИМ-1(иКИМ-1) је значајно раније растао у поређењу са серумским концентрацијама

уреа и креатинина. Vijayasimha са сарадницима (2013. год.) у студији са 100 пацијената којима су рађене ангиографске процедуре, показао је статистички значајан пораст uKIM-1 након 24 сата код пацијената којима је пад ЈГФ детектован тек након 48 часова. Цистатин Ц је негликозилирани протеин плазме, кога у константном степену стварају ћелије са једром, елиминише се искључиво гломерулском филтрацијом, комплетно се реасорбује у ћелијама проксималних тубула и не секретује се у тубулима. За разлику од креатинина, његов ниво у циркулацији не зависи од уноса беланчевина, старења и инфламације. Током КИ-АБИ, смањење ЈГФ доводи до пораста серумског цистатина Ц много раније у односу на серумски креатинин, са максималним порастом након 24 сата од примене контраста. Briguori и сарадници су 2010.год. потврдили да пораст серумског цистатина Ц мањи од 10% током 24 сата након снимања искључује КН, док пораст  $\geq 10\%$  током 24 сата представља независни предиктор једногодишњих нежељених исхода, укључујући смртни исход и лечење дијализом. С обзиром да ће се током истраживања корелирати дијагностичка валидност стандардних и раних биомаркера бубрежног оштећења, те примена различитих профилактичких протокола, зависно од добијених резултата можемо имплементирати стандард за рану дијагнозу и оптималну профилаксу КН у високоризичним популацијама пацијената за развој исте, а превасходно оних са преегзстенцијалном хроничном бубрежном слабошћу.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

С обзиром на значајно повећање броја радиографских процедура током последњих година, те прогресивно старење становништва које већ пати од дијабетеса, кардиоваскуларних и бубрежних обољења, дошло је до евидентног повећања учесталости контрастне нефропатије а која је на трећем месту узрочника акутне бубрежне слабости у хоспиталним условима. С обзиром на значајан непосредни морбидитет и морталитет, неопходно је минимизирати све факторе који доводе до КН, односно применити адекватну профилаксу уз брзу и адекватну дијагностику ове компликације контрастног снимања. Предложено испитивање има за циљ да оптимизује профилактичке протоколе да те процени оправданост и евентуално предложи имплементацију раних биомаркера бубрежног оштећења у рутинској дијагностици КН.

### Циљеви:

1. Анализирати социо-демографске карактеристике (пол, старост, индекс телесне масе, пушачки статус и коморбидитетна стања - дијабетес мелитус, срчана инсуфицијенција, нефротски синдром, цироза јетре, парапротеинемија); ниво КИМ-1, цистатина С, бета 2 микроглобулина и албумина у урину, као и серумске концентрације цистатина С, креатинина, CRP, комплетне крвне слике, глукозе, албумина, холестерола, триглицерида, натријума и рго-BNP, односно ЈГФ код пацијента са ХБИ којима ће се спровести контрастно снимање
2. Испитати утицај примене КС на ЈГФ
3. Анализирати утицај контрастног средства на параметре тубулске функције
4. Испитати утицај контрастног средства на маркере инфламације и волумног статуса
5. Испитати утицај примене различитих профилактичких протокола на спречавање развоја КН

6. Испитати оправданост примене биомаркера раног оштећења бубрежне функције у циљу њихове прихватљивости као "screening" методе у дијагностиковању КН

## 2.6 Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Према актуелним подацима, учесталост КН се креће од 6-35%, при чему је иста одговорна за око 12% случајева АБИ у болничким условима, а што је сврстава на треће место узрочника. С обзиром на значајан морбидитете и морталитет који КН изазива, неопходна је адекватна и правовремена профилакса. На основу актуелних струковних препорука у циљу смањења учесталости појаве КН предлаже се употреба нејонизованих контрастних средстава, односно примена изо- или хипоосмоларних јонизованих КС у што мањем волумену, нарочито у високоризичним популацијама, док се од фармаколошких мера препоручују различити терапијски протоколи који укључују примену волумне експанзије изотоним раствором натријум хлорида, пероралну примену N-Acetylcystein-a (NAC) или парентералних бикарбоната. Међутим, значајан број новијих студија указује на инсуфицијентан ефекат наведених профилактичких протокола, нарочито ако се изоловано примењују, односно на различите терапијске успехе током примене различитих комбинација ових протокола. Такође, на основу наведених препорука, као лабораторијски параметар развоја АБИ искључиво се препоручује праћење вредности серумског креатинина, односно ЈГФ која се одређује на основу концентрације истога, а имајући у виду чињеницу да се током развоја АБИ пораст креатинина евидентира тек након 48 сати од бубрежног оштећења, све је већи број радова који указују на неопходност примене биомаркера раног оштећења бубрежне функције при чему су се посебно издвојили протеин-1 оштећења бубрега (енгл. *kidney injury molecule-1*, KIM-1), цистатин С, NGAL (енгл. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), уринарни интерлеукин 18 (IL-18) као и L-FABP (енгл. *Liver-type Fatty Acid-Binding Protein*).

KIM-1 је тип 1 трансмембранског протеина, који се не експримира у здравом бубрежном ткиву и код здравих појединаца је недетектабилан у урину, а у стањима исхемијског или токсичног бубрежног оштећења долази до његове рапидне експресије на апикалној мембрани проксималних тубула која строго корелира са његовом уринарном екскрецијом, а што може оправдати његову примену као раног маркера тубуларног оштећења приликом контрастних снимања.

Цистатин С је негликозилирани протеин плазме кога у константном степену стварају ћелије са једром, елиминише се искључиво гломерулском филтрацијом, комплетно се реапсорбује у ћелијама проксималних тубула и не секретује се у тубулима. Његов ниво у циркулацији, за разлику од креатинина, не зависи од уноса беланчевина, старења и инфламације, а што додатно оправдава његову примену као маркера раног гломерулског оштећења током контрастних снимања.

## 2.7. Методе истраживања

### 2.7.1. Врста студије

Истраживање ће бити спроведено као клиничка проспективна, опсервациона студија типа серије случајева, на пацијентима који се хоспитално лече у Војномедицинској академији, а којима би се радила коронарна ангиографија. За спровођење ове студије добијено је одобрење Етичког комитета Војномедицинске академије у Београду (у приложеној документацији).

### 2.7.2. Популација која се истражује

У студију ће бити укључени пацијенти са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом 1-3. стадијума који се хоспитално лече у Војномедицинској академији (превасходно у Клиници за ургентну интерну медицину, Клиници за кардиологију и Клиници за нефрологију), а којима би се радила коронарна ангиографија.

### 2.7.3. Узорковање

Испитаници ће бити регрутовани по типу тзв. згодног узорка, односно сви који испуњавају критеријуме укључивања и искључивања биће укључени у анализу. У истраживање ће бити укључени пацијенти оба пола животне доби старији од 18 година којима би се радила селективна коронарна ангиографија. Сви ће потписати формулар пристанка информисаног пацијента. Укључујући критеријуми су: (1) дијагностикована хронична бубрежна инсуфицијенција 1-3. стадијума (ЈГФ виша или једнака  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , односно нижа од  $100 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), (2) микро-, макроалбуминурија или протеинурија ( $> 500 \text{ mg/24h}$ ).

Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања биће следећи: (1) ЈГФ нижа од  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , (2) ЈГФ виша од  $100 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , (3) лоше регулисана артеријска хипертензија уз неопходност корекције терапије (4), трудноћа, (5) малигна болест осим парапротеинемике, (6) дијареални синдром или ексцесивно повраћање претходне две седмице уочи контрастног снимања, (7) претходно контрастно снимање у периоду краћем од 3 месеца, (8) планирање примене више од 300 ml изо-или хипоосмоларног контрастног средства или (9) планирање примене хиперосмолаларног контрастног средства, независно од примењене дозе.

Пре спроведеног контрастног снимања пацијенти са ХБИ ће бити подељени у три групе на основу вредности ЈГФ (СКД-ЕРП формула): 1. група - пацијенти са ХБИ 1. стадијума: ЈГФ  $90-100 \text{ ml/min}$ , и/или микроалбуминуријом, вредност UACR између 30 и  $300 \text{ mg/g}$ . 2. група - пацијенти са ХБИ 2. стадијума: ЈГФ  $60-90 \text{ ml/min}$ , и/или макроалбуминуријом вредност UACR већа од  $300 \text{ mg/g}$ . 3. група - пацијенти са ХБИ 3. стадијума: ЈГФ  $30-60 \text{ ml/min}$ , и/или протеинуријом (вредност протеинурије преко  $500 \text{ mg/24h}$ ).

Пацијенти би били третирани са три различита профилактичка протокола.

1. Изотони физиолошки раствор - 0,9% NaCl а 500 ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања - укупно 1000 ml.
2. Изотони физиолошки раствор - 0,9% NaCl а 500 ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања -укупно 1000 ml уз N-Acetylcystein-а перорално ( $600 \text{ mg}$ , два пута дневно током 2 дана - дан уочи и на сам дан снимања).
3. Изотони физиолошки раствор - 0,9% NaCl а 500 ml - најмање 3 часа пре снимања и током 6-8 сати након контрастног снимања - укупно 1000 ml уз парентерални раствор бикарбоната - концентрација  $154 \text{ mmol/l}$ ,  $3 \text{ ml/kg/h}$ - 1 сат пре и  $1 \text{ ml/kg/h}$  током 6 сати након контрастног снимања.

Свим пацијентима би дан уочи снимања били искључени потенцијално нефротоксични лекови (NSAID, ACE-i, диуретици Хенлејево петље, аминокликозиди, ванкомицин).

Селекција пацијената за примену различитих профилактских протокола у свакој од дефинисане три групе испитаника би била по методи случајног избора. У нашој студији неће постојати посебна контролна група пацијената, с обзиром на чињеницу да ће пацијенти сами себи бити контрола (пре и после интервенције односно контрастног снимања) и да ће групе испитаника бити међусобно компарирани с обзиром да смо као крајњи циљ испитивања поставили утврђивање и дефинисање најоптималнијег профилактског протокола.

#### 2.7.4. Варијабле које се мере у студији

**Независне варијабле:** пол, старост, телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе, пушачки статус, дијабетес мелитус, срчана инсуфицијенција, нефротски синдром, парапротеинемија, цироза јетре.

#### Зависне варијабле:

- Основни хематолошки и биохемијски профил: комплетна крвна слика, уреа, креатинин, гликемија, албумини, натријум, холестерол, триглицериди, цистатин С, CRP и proBNP; сви параметри ће се одређивати на сам дан (пре) снимања и 2 дана након спроведене селективне ангиографије, осим цистатина С који би се контролно одређивао 24 сата након контрастног снимања.
- Јачина гломерулске филтрације биће одређена СКД-ЕПІ формулом на сам дан (пре) снимања, 24 и 48 сати након спроведеног контрастног снимања.
- Бета 2 микроглобулин, креатинин и албуминурија (која ће бити одређена односом албумин/креатинин, односно протеин/креатинин у јутарњем узорку урина) биће одређени на сам дан (пре) снимања и 2 дана након спроведене ангиографије.
- Концентрација КИМ-1 (концентрација КИМ-1 и однос КИМ-1/креатинин) и цистатина С (концентрација цистатина С и однос цистатин С/креатинин) ће се одређивати у јутарњем узорку урина пре снимања и 24 сата након снимања.

Хематолошке и биохемијске анализе крви- *CRP*, стандардни биохемизам, цистатин С и proBNP у крви, као и бета 2 микроглобулин, креатинин, албуминурија, цистатин С и КИМ-1 у урину, радиће се у Институту за биохемију ВМА. Јачина гломерулске филтрације: биће одређена применом СКД-ЕПІ формуле помоћу серумског креатинина ( $GFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.993 \text{ ж. доб} \times 1.018$  [ако је особа женског пола]) и изражена у  $ml/min/1,73 m^2$ , односно СКД-ЕПІ формуле са цистатином С ( $GFR = 133 \times \min(S_{cys}/0.8, 1) - 0.499 \times \max(S_{cys}/0.8, 1) - 1.328 \times 0.996 \text{ ж. доб} \times 0.932$  [ако је особа женског пола]), изражена у  $ml/min/1,73 m^2$ .

Одређивање цистатина С : Узорци венске крви ће бити сакупљани у вакутајнерима (BD) без адитива, центрифугирани на 3500 rpm, ( $\approx 2000 g$ ) и после сепарације чувани на минус 80 степени Целс. до одређивања које ће бити PENIA (енгл. *Particle-Enhanced Nephelometric Immuno-Assay*) методом тестовима фирме Dade Behring (Marburg, Germany) на ласерском нефелометру (BN II

Dade Behring). Мерни опсег износи од 0,05-10,47 *pg/ml*. Идентична метода одређивања ће се користити и за анализу уринарног Цистатина С.

Одређивање КИМ-1 у урину: анализа ће се радити из предходно узетих узорака урина који ће до момента анализе бити замрзнути на -80°C. КИМ-1 ће бити одређен применом *ELISA* комерцијалног имуноензимског теста (*ELISA*, TIM-1/KIM-1/HAVCR, R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, USA) и изражен у *ng/ml*. Минимална концентрација КИМ 1 у урину која се може измерити овим тестом је 0,01 *ng/ml*. Концентрација КИМ 1 у спот узорку урина биће израчуната односом КИМ 1/креатинин у урину.

Одређивање албуминурије и протеинурије: квантитативно одређивање албуминурије и протеинурије ће се израчунавати односом албумин/креатинин у урину (*UACR*) односно протеин/креатинин (*UPCR*) из јутарњег узорка урина, користећи имунонефелометријску методу и биће изражена у *mg/g*. Нормоалбуминуријом сматраће се вредност *UACR* мања од 30 *mg/g*, микроалбуминуријом вредност *UACR* између 30 и 300 *mg/g*, макроалбуминуријом вредност *UACR* већа од 300 *mg/g*, а протеинуријом вредност *UPCR* већа од 500 *mg/g*.

#### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

На основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80% (0,80), вероватноћа  $\alpha$  грешке 0,05, двострано тестирање, једнаке величине група), да би се пронашла значајна разлика у вредности КИМ-1 у урину пре и након контрастног снимања код пацијената код којих се развила КН (КИМ-1 пре снимања 3515,98±945,58 *pg/ml*; КИМ-1 48 сати после снимања 6078,81±1519,56 *pg/ml*) израчуната је потребна величина узорка *t* тестом за независне узорке, користећи *G\*Power* 3.1, од 5 пацијената по групи (величина ефекта 2,0250877). Међутим, планира се да се укључи до 90 пацијената, односно до 30 пацијената у свакој од три групе.

#### **2.7.6. Статистичка обрада података**

Комплетна статистичка анализа података ће бити урађена у статистичком компјутерском програму, *PASW Statistics*, верзија 18. Све атрибутивне варијабле ће бити представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија ће бити тестирана Хи-квадрат тестом. Све континуалне варијабле ће бити представљене у облику средње вредности ± стандардне девијације ако се ради о нормалној расподели података, док ће варијабле које не испуњавају ове критеријуме бити приказане у облику медијане са стандардном грешком. Ако се укаже прилика подаци ће бити представљени и у облику распона (минимална-максимална вредност) и 95% интервала поверења. Разлике у континуалним варијаблима ће бити тестиране уз помоћ Студентовог *t* тест за зависне узроке или Вилкоксеновог теста, у зависности од нормалности расподеле која ће бити проверена на основу Колмогоров-Смирновљевог теста. Ако се укаже потреба биће коришћена и батерија тестова АНОВА и њене непараметарске алтернативе. Јачина повезаности појединих параметара биће утврђена употребом Пирсонове или Спирманове корелационе анализе. Све анализе ће бити процењене на нивоу статистичке значајности од  $p < 0,05$ . Након статистичке обраде података резултати ће бити представљени табеларно и графички.



## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове докторске тезе допринеће најпре утврђивању и дефинисању критеријума за препознавање најважнијих фактора ризика те високоризичних пацијената за развој контрастне нефропатије која се може јавити током коронарографских процедура, а чији је број у прогресивном и значајном порасту. Друго, очекује се дефинисање јасних дијагностичких критеријума уз анализу оправданости примене биомаркера раног оштећења ЈГФ помоћу којих би потенцијално било најоптималније пратити ове високоризичне пацијенате након контрастног снимања. Најважније, а у ери постојања значајнијих контроверзи и несугласица око примене различитих профилактских поступака, а на основу сопственог искуства, дефинисаћемо Центар-специфичне протоколе за профилаксу контрастне нефротоксичности - а у зависности од присуства и стадијума ХБИ односно присутних осталих ризикофактора за развој контрастне нефропатије, уз спречавање последичних компликација како по бубрежну функцију, тако и опште здравствено стање ових озбиљних пацијената и остварену значајну финансијску уштеду која би се тиме постигла.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Контрастна нефропатија (КН) је честа компликација примене контрастних снимања код пацијената старије животне доби, оних са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (ХБИ) или шећерном болешћу, а која се развија код 6-35% пацијената којима се спроводи ова дијагностичка процедура. Постојеће струковне препоруке за дијагнозу и профилаксу су недовољно дефинисане, често се радикално мењају, те постоје бројне недоумице и контроверзе око њихове примене. Циљ нашег рада је да упоредимо ефекат различитих протокола дијагностике - укључујући маркере раног бубрежног оштећења, и профилаксе контрастне нефротоксичности приликом коронарографских процедура код пацијената са ХБИ, те да дефинишемо сопствене, а који би се у даљем току стандардно примењивали у нашој установи. У том циљу би спровели проспективну, опсервациону студија типа серије случајева, у коју ће бити укључени пацијенти са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (ХБИ) 1-3. стадијума којима би била урађена селективна коронарна ангиографија са нејонским изо- или нискомолекуларним контрастним агенсом током 6 месеци у Институту за радиологију ВМА. Примарни циљ је праћење јачине гломерулске филтрације (ЈГФ), а секундарни њихово корелирање са параметрима тубуларне функције, екскреције уринарних протеина и инфламације. Свим пацијентима ће се пре контрастног снимања као и 48 сати након истог, узети узорци јутарњег урина који би се анализирали на КИМ-1, цистатин С, бета 2 микроглобулин, креатинин и албуминурију као и узорак крви који би се анализирао на цистатин С и креатинин. Параметри раног оштећења бубрежне функције – КИМ-1 и цистатин С из урина, односно цистатин С из серума би се контролно анализирали 24 сата након урађеног снимања.

Пацијенти би били подељени у три групе према степену ХБИ (градуси 1,2 и 3) или албуминурије (микро- и макроалбуминурија, протеинурија) које ће бити третиране различитим профилактским протоколима - парентералном хидрацијом изотоним натријум хлоридом, парентералном хидрацијом изотоним натријум хлоридом уз пероралну примену N-Acetylcysteine-a (NAC) и парентералном хидрацијом изотоним натријум хлоридом уз парентералну примену изотоног раствора натријум бикарбоната.

Добијеним резултатима ће се утврдити сензитивност и специфичност примене биомаркера раног бубрежног оштећења, односно оправданост њихове примене у детекцији контрастне нефропатије.

Истовремено ће се утврдити најоптималнији профилактички протокол за спречавање појаве КН, а који би се у дањем току рутински примењивао у нашој болници.

### 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације Комисија предлаже Проф. др Ђока Максића, редовног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација а у складу са стандардом 9. студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### 3.1. Компетентност ментора

Проф. др Ђока Максић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

1. **Maksic Dj**, Colic M, Vasilijic S, Stankovic-Popovic V, Bokonjic D. Systemic and intraperitoneal proinflammatory cytokine profile in patients on CAPD. *Adv in Perit Dial* 2009; 25: 50-5.
2. Kasimatis E, **Maksić Dj**, Jassal V, Bargman JM, Oreopoulos DG. Predictive factors of low HCO<sub>3</sub> levels in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2005; 63(4): 290-6.
3. Stankovic-Popovic V, **Maksic Dj**, Vucinic Z, Lepic T, Popovic D and Milicic B. Correlation between dialysis solution type and cardiovascular morbidity rate in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(3): 221-8.
4. Stankovic-Popovic N, Vesic V, Popovic D, **Maksic Dj**, Colic M, Vasilijic S, Vucinic Z, Milicic B, Radjen S, Dimkovic N. Effects of conventional versus biocompatible peritoneal dialysis solutions on peritoneal and systemic inflammation, malnutrition and atherosclerosis in CAPD patients. *Clin Nephrol* 2011; 76(4): 314-22.
5. Ignjatovic Lj, Hrvacevic R, Jovanovic D, Kovacevic Z, Vavic N, Rabrenovic V, Tomic A, Aleksic P, Drasković-Pavlovic B, Dujic A, Karan Z, **Maksic Dj**. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus of recipients with chronic kidney graft disease grade III for a period 2003-2011. *Vojnosanit Pregl* 2013;70(9):848-53.
6. **Maksić Đ**, Čolić M, Vasilijić S, Stanković-Popović V, Radojević M, Paunić Z, Bokonjić D. Systemic and intraperitoneal proinflammatory cytokines in patients on chronic peritoneal dialysis. *Med Pregl* 2007; LX(Suppl 2): 53-7.
7. Mijušković Z, **Maksić Đ**, Hrvačević R, Vučelić M, Subota V, Stojanović J, Pejović J. Urinary cystatin C as a marker of tubular dysfunction. *J Med Biochem* 2007; 26(2): 98-102.
8. **Maksić Đ**, Hrvačević R, Marić M, Aleksić S, Elaković D, Ignjatović Lj, Veljančić Lj, Vavić N. Peritoneumska dijaliza i transplantacija bubrega. *Vojnosanit Pregl* 2000; 58(4): 353-6.
9. Hrvačević R, Dimitrijević J, Topalov D, Spasić P, Čolić M, **Maksić Đ**, Marić M. Koncentracija TNF $\alpha$  u urinu bolesnika sa primarnim imunokompleksnim glomerulonefritisom. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57(5): 533-9.
10. Hrvačević R, Dimitrijević J, Topalov D, Spasić P, Čolić M, **Maksić Đ**, Marić M. Interleukin-1 $\beta$  kod bolesnika sa primarnim imunokompleksnim glomerulonefritisom. *Vojnosanit Pregl* 2001; 58(1): 33-8.

### 4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Нефрологија.

## 5. Научна област чланова комисије

1. Проф др Дејан Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Проф др Зорица Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
3. Проф др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, члан
4. Проф др Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
5. Доц др Мирјана Мијушковић, доцент Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, члан

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др мед. Дејан Пилчевић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

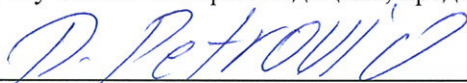
Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је прецизна и јасна.

Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација кандидата др мед. Дејана Пилчевића бити од великог научног и практичног значаја, јер ће добијеним резултатима дати значајан допринос оптимизацији ране детекције и оптималне профилаксе контрастне нефропатије.

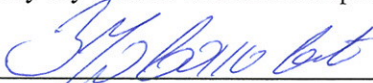
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Др мед. Дејана Пилчевића под називом "Упоредна анализа ефикасности три различита терапијска протокола за превенцију развоја контрастне нефропатије након ангиографских процедура" и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

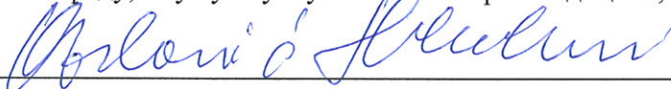
Проф. др Дејан Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



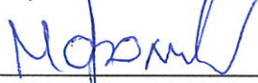
Проф. др Зорица Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан



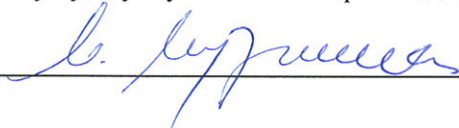
Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, члан



Проф. др Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан



Доц. др Мирјана Мијушковић, доцент Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 11. 10. 2017. године