



Образац - 2

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено: 22. 8. 2017		
Орг. јед.	Број	Прилог
13/4.	102/17	

ИЗВЈЕШТАЈ

*о ојени подобности теме, кандидата и ментора за израду
докторске дисертације*

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију:

Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Бања
Лука,

Датум именовања комисије:

Сенат Универзитета

20.06.2017. године,

Број одлуке:

13.07.2017. године

18/3.486/2017,

02/04-3-2109-43/17

Састав комисије:

1. Академик Проф. др Душко Вулић	ванредни професор	Медицина, Интерна медицина
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		Предсједник
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2. Доц. др Властимир Влатковић	доцент	Медицина, Интерна медицина
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		Члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3. Проф. др Гоце Спасовски	редовни професор	Медицина, Интерна медицина
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Скопљу		Члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Andreja (Mihajlo) Figurek

2. Датум рођења: 17.09.1986.

Мјесто и држава рођења: Бања Лука, Република Српска, БиХ

II.1 Основне студије

Година уписа: 2005.

Година завршетка: 2011.

Просјечна оцјена током студија: 9.59

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Општа медицина

Звање: Доктор медицине

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа:

Година завршетка:

Просјечна оцјена током студија:

Универзитет:

Факултет/и:

Студијски програм:

Звање:

Научна област:

Наслов завршног рада:

II.3 Докторске студије

Година уписа: 2015/2016. године препис са Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Биомедицинске науке

Број ЕЦТС до сада остварених: 120

Просјечна оцјена током студија: 9.87

II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ¹
1.	Андреја Фигурек , Гоце Спасовски, Сњежана Поповић-Пејичић. <i>FGF23 level and intima-media thickness are elevated from early stages of chronic kidney disease. Therapeutic Apheresis and Dialysis</i> . DOI:10.1111/1744-9987.12592 (у штампи)	Оригинални научни рад у водећем научном часопису међународног значаја
<p>Кратак опис садржине:</p> <p>Узимајући у обзир висок кардиоваскуларни (КВ) ризик код хроничне болести бубрега (ХББ), циљ ове студије пресјека је био да се процијени повезаност између дебљине каротидног интима-медија комплекса (ИМТ) и фибробластног фактора раста (ФГФ) 23 као важних актера у КВ патофизиологији. Укључено је 87 пацијената са средњом процијењеном јачином гломерулске филтрације $40,1 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$. ФГФ23 и ИМТ су повишени у раним стадијумима ХББ. Средња вриједност ИМТ-а износила је $1,10 \pm 0,20 \text{ mm}$ била је значајно повишена почев од ране ХББ, али без корелације са ФГФ23 ($r = -0,01$, $p = -0,91$). За разлику од нивоа ФГФ23 који је пратио погоршање функције бубрега, дебљина ИМТ се повећавала само у иницијалним стадијумима ХББ, без даљег повећања од стадијума 3. Иако није нађена директну везу између тренутне употребе витамина D и терапије статинима, ово би могло бити повезано са одржаним референтним вриједностима липидног статуса и нивоа витамина које је спријечило погоршање ИМТ код пацијената са напредном ХББ.</p>		
<p>Рад припада проблематици докторске дисертације: <u>ДА</u> <u>НЕ</u> <u>ДЈЕЛИМИЧНО</u></p>		

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Андреја Фигурек . <i>The role of FGF23 as an early marker of chronic renal failure</i> . Russian Open Medical Journal. 2016. vol 5, issue 4.	Прегледни рад у водећем научном часопису међународног значаја
<p>Кратак опис садржине:</p> <p>Хронична бубрежна инсуфицијенција је растући проблем у свету, а посебно је важно напоменути да је ово иреверзибилна и прогресивна болест са много компликација. Зато је неопходно рано да се дијагностикује и, што је прије могуће, адекватно лијечи. Клиничке студије су показале постојање корелације између фактора раста фибробласта 23 (ФГФ23) и кардиоваскуларних фактора ризика, хипертрофије леве коморе и васкуларни калцификације. Стoga, ФГФ23 даје могућност за евалуацију нових терапеутских модалитета у циљу побољшања преживљавања пацијената са хроничном бубрежном болешћу. Даља истраживања су потребна да се разјасни прецизан механизам дјеловања и регулације ФГФ23 под нормалним околностима и у оквиру хроничне бубрежне инсуфицијенције.</p>		
<p>Рад припада проблематици докторске дисертације: <u>ДА</u> <u>НЕ</u> <u>ДЈЕЛИМИЧНО</u></p>		

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публиковању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Андреја Фигурек , Властимир Влатковић, Драган Војводић, Бранислав Гашић, Милорад Грујичић. <i>The frequency of bone fractures among patients with chronic kidney disease not on dialysis: two-year follow-up</i> . Romanian journal of internal medicine. 2017, 0, 0, 1-14. DOI: 10.1515/rjim-2017-0021.	Оригинални научни рад у водећем научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Ренална остеодистрофија је тешка компликација хроничног оболења бубрега (ХББ) која повећава морбидитет и морталитет код ових пацијената. Минерално-коштани поремећај почиње рано у ХББ и утиче на појаву прелома костију. Циљ овог истраживања је био да се одреди учесталост различитих прелома костију код пацијената са ХББ који нису на дијализи.

Током овог двогодишњег праћења седам пацијената је развило прелом костију. Међу њима, жене су доминирале (6 пацијената) у односу на мушки (само 1 пациент). Најчешћи су били преломи подлактице. Ниво паратиреоидног хормона (ПТХ) на почетку праћења била је већа у групи болесника са фрактуром костију (165.25 ± 47.69 pg/ml) у односу на другу групу (103.96 ± 81.55 pg/ml). Након двогодишњег праћења, ова разлика постаје статистички значајна на нивоу $p<0.05$. Пацијенти који су развили прелом костију имали су виши FRAX скор (процјена ризика од фрактура) у поређењу са другом групом. У нашем истраживању, око 10% пацијената је имало прелома костију у периоду праћења од две године. Пацијенти који су задобили преломе костију су имали виши ниво ПТХ и виши FRAX скор.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Андреја Фигурек , Властимир Влатковић, Драган Војводић. <i>Секундарни хиперпаратиреоидизам код пацијената са дијабетес мелитусом на перитонеумској дијализи</i> . 3. Конгрес нефролога Србије. 23-26 октобар 2014. Београд. Књига сажетака, стр. 74.	Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику извода радова

Кратак опис садржине:

Појединачна истраживања су истакла да пациенти који имају дијабетес мелитус, а који се усљед хроничне бubrežne слабости лијече методом перитонеумске дијализе, имају већи ризик од настанка секундарног хиперпаратиреоидизма (СХПТ). Циљ овог испитивања је био да се утврди учесталост СХПТ код пацијената који се лијече методом перитонеумске дијализе, а у односу на присуство дијабетес мелитуса. Испитивање је обухватило пациенте лијечене методом перитонеумске дијализе у КЦ Бања Лука у периоду 2009-2014. године. Испитивана група пацијената са дијабетесом обухватила је 9 пацијената, од којих је било 67% мушки, а 33% жене. Средња животна доб у овој групи је износила $53,11 \pm 11,81$ година. Контролну групу је чинило 18 пацијената који нису имали дијабетес, од којих су 56% били мушки, а 44% жене. У овој групи средња животна доб је износила $55,28 \pm 15,61$ година. Резултати: Учесталост СХПТ у испитиваној групи је износила 89% са просјечном вриједношћу паратиреоидног хормона $229,11 \pm 178,86$ pg/ml, а у контролној 100% са просјечном вриједношћу паратиреоидног хормона $315,39 \pm 321,59$ pg/ml. У испитиваној групи вриједност укупног калцијума у серуму је износила $2,26 \pm 0,36$ mmol/l и фосфата $1,62 \pm 0,44$ mmol/l, док су у контролној групи те вриједности биле

$2,23 \pm 0,26 \text{ mmol/l}$ за укупни калцијум и $1,52 \pm 0,57 \text{ mmol/l}$ за фосфат. Учесталост коморбидитета код пацијената који су имали дијабетес мелитус је износила $6 \pm 2,71$, док је код пацијената који нису имали дијабетес била $3 \pm 1,19$ (Чарлсон индекс коморбидитета). Закључак: Резултати овога испитивања су показали да није било значајне разлике у настанку СХПТ међу групама у односу на присуство дијабетес мелитуса.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Andreja Figerak , Властимир Влатковић, Драган Војводић. <i>The level of serum albumin according to transport characteristics of peritoneal membrane</i> . Савремени материјали. 2015; book 24:677-89.	Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

Пацијенти који се лијече методом перитонеумске дијализе имају значајан губитак протеина, прије свега албумина, преко перитонеумске мемране. Нутритивни статус, изражен кроз ниво серумских албумина, је значајан предиктор преживљавања ових пацијената. Наведени рад анализира утицај транспортних карактеристика перитонеумске мемране на ниво серумских албумуна и исход код пацијената на перитонеумској дијализи.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Andreja Figerak . <i>The role of aquaporins in peritoneal dialysis: Review of literature</i> . Contemporary materials. 2016; book 29:659-66.	Прегледни научни рад у часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

Перитонеумска дијализа, као метода лијечења пацијената са хроничном бubreжном инсуфијијацијом, одвија се захваљујући транспортним карактеристикама перитонеумске мемране. Овај модалитет лијечења се заснива на принципима осмозе и дифузије. За разлику од растворљивих отпадних продуката метаболизма које се одстрањују по принципу дифузије, вишак воде из организма се ослобађа осмотским путем. Водени канали у перитонеумском ткиву преко којих се одвија транспорт воде се називају аквапорини. Главну улогу у том процесу има аквапорин-1, присутан у ендотелним ћелијама венула и капилара перитонеума. У овом прегледном раду приказана је улога перитонеума у обављању процеса дијализе и значај аквапорина у том процесу, као и будуће перспективе овог модалитета лијечења.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	Andreja Figerak , Евангелос Папакристоу, Димитриос Гоуменос. <i>Vascular access for hemodialysis: When and how?</i> BANTAO Journal 2014, 12(1):82-87.	Прегледни рад у водећем научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Са напредовањем хроничне болести бубрега (ХББ) ка терминалној фази, одговарајуће мјере се морају предузети за припрему пацијента за почетак терапије замјене бубрежне функције. Уколико је хемодијализа опција за замјену функције бубrega, потребно је обезбиједити васкуларни приступ. Доступне опције за васкуларни приступ укључују (АВГ) и дијализног катетера двоструког лумена. Уз помоћ ултразвучног мапирања, шансе за одабир правог приступа су данас веома високе. Одабир правилног васкуларног приступа је од суштинског питања у вези спречавања компликација и непотребних процедура. Планирање, креирање и праћење васкуларног приступа код пацијената на дијализи треба да води не само нефролог, већ и васкуларни хирург и интервентни радиолог. Мултидисциплинарни приступ је потребан како би се изабрао модалитет који има највише предности и најмању штету за пацијента. То је најбољи начин како би се за болесника на хемодијализи обезбиједио дужи и бољи квалитет живота.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
8.	Andreja Figuræk , Властимир Влатковић, Драган Војводић, Милорад Грујићић. <i>Anti-GBM rapidly progressive glomerulonephritis (Syndroma Goodpasture)</i> . Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. 2014;15(3):157-9.	Стручни рад у часопису међународног значаја са рецензијом

Кратак опис садржине:

Гудпашчеров синдром је тешко оболење узроковано стварањем антитијела на базалну мембрани гломерула и алвеола са посљедичним оштећењем бубрежне и плућне функције. Са садашњом терапијом дугогодишње преживљавање је веће од 50%, а прије тога смртност усљед овог оболења је била већа од 90%. Почетак болести код нашег пацијента биле су дизуричне тегобе, потом анемијски синдром, да би се развила бубрежна слабост завршног стадијума. Имуносупресивна терапија пулсним дозама метилпреднизолона и циклофосфамида, увела је овог болесника у ремисију болести, али је остало трајно оштећење бубрежне функције. Рано постављање дијагнозе Гудпашчеровог синдрома омогућава очување функције бубrega и повољно утиче на преживљавање болесника. Код пацијената код којих је

постигнута ремисија болести може се разматрати и трансплантија бубrega.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
9.	Andreja Figuræk , Властимир Влатковић, Драган Војводић. <i>Hyponatremia as an indicator of the outcome of peritonitis in patients treated with peritoneal dialysis</i> . 4 th Congress of medical doctors od the Republic of Srpska, Teslic, 12-15 nov 2015. Зборник сажетака и изабраних радова у целини , стр. 110-114.	Научни рад на научном скупу националног значаја, штампан у целини

Кратак опис садржине:

Понављани перитонитиси воде слабљењу перитонеума као дијализне мембране и ремете даљи ток дијализног процеса. Циљ рада је био утврдити могућу повезаност између нивоа натријума у серуму и исхода перитонитиса код ових пацијената, обзиром да су поједине студије показале већу учесталост лошег исхода перитонитиса код пацијената са

хипонатријемијом при пријему на хоспитално лијечење. Код пацијената са перитонитисом као компликацијом перитонеумске дијализе лијечених на нашем ођељењу, а код којих је присутна хипонатријемија на почетку хоспитализације, уочени су: дуже трајање хоспитализације и више вриједности С-реактивног протеина.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
10.	Andreja Figuræk , Властимир Влатковић, Драган Војводић. <i>Peritoneal dialysis related peritonitis: experience of the department of nephrology in University clinical centre of the Republic of Srpska in the period 2009-2015. 4th Congress of medical doctors od the Republic of Srpska, Teslic, 12-15 nov 2015.</i> Зборник сажетака и изабраних радова у цјелини , стр. 98-102.	Научни рад на научном скупу националног значаја, штампан у цјелини

Кратак опис садржине:

Перитонитис представља веома честу компликацију лијечења методом перитонеумске дијализе. Подаци из литературе указују да су најчешћи узрочници ових перитонитиса Грам позитивне коке које су дио нормалне флоре коже пацијента, а потом грам негативне бактерије. Гљивице се наводе као ријетки узрочници перитонитиса. Циљ рада је био да се сагледају најчешћи узрочници перитонитиса код пацијената лијечених на нашем одјељењу.

Најчешћи узрочници перитонитиса код наших пацијената биле су грам позитивне бактерије, са краћим трајањем хоспитализације у односу на перитонитисе узроковане грам негативним бактеријама.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
11.	Владимир Гужвић, Владимира Илић, Сњежана Поповић-Пејичић, Andreja Figuræk. <i>Overview on oral hypoglycemic issued prescriptions in Republic of Srpska from years 2004 to 2014.</i> Pharmacia 2016; Vol.19(1):11-15.	Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

Циљ рада био је да се направи преглед изданих рецепата оралних хипогликемика у раздобљу од десет година (2004-2014) у Републици Српској помоћу базе података за здравствено осигурање. Узлазни тренд броја рецепта за лијекове из ове скупине може се јасно видјети, а неки посебни лијекови постају све израженији, као на пример, метформин, док су неки други показали силазни тренд кориштења. Повећан број обольелих од дијабетеса такође је регистрован, као и износ новца потрошен на оралне хипогликемике. Промјене у прописивању ових лијекова прати промјене у препорукама за лијечење и повећан број пацијената који болују од шећерне болести. Узимајући у обзир растуће оптерећење које носи дијабетес у здравственом систему и друштву у цјелини, даљња истраживања са нагласком на економски утицај трошкова и посљедице у вези с дијабетесом су веома потребна.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
12.	<p>Андреја Фигурек, Божана Кривошија, Властимир Влатковић, Драган Војводић. Учесталост перитонитиса као компликације перитонеумске дијализе код пацијената са дијабетес мелитусом. 1. конгрес дијабетолога Републике Српске, Бања Лука, март 2013. године. Књига сажетака. стр.206-207.</p> <p>Кратак опис садржине: Дијабетесна нефропатија представља све већи узрок обольелих од хроничне болести бубрега. Једна од чештих компликација код пацијената који се лијече методом перитонеумске дијализе представља запаљење трбушне марамице (перитонитис). С обзиром да су пациенти са дијабетесом склонији развоју инфекција, циљ наведеног рада је испитивање учесталости перитонитиса код ове групе пацијената.</p>	Научни рад на скупу националног значаја, штампан у зборнику извода радова
	<p>Рад припада проблематици докторске дисертације:</p> <p>ДЈЕЛИМИЧНО</p>	<p><u>ДА</u> <u>НЕ</u></p>

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
13.	<p>Божана Кривошија, Андреја Фигурек, Властимир Влатковић, Драган Војводић, Милорад Грујићић, Душанка Ђукић. Микро- и макроваскуларне компликације код пацијената са дијабетес мелитусом тип I. 1. конгрес дијабетолога Републике Српске, Бања Лука, март 2013. године. Књига сажетака. стр. 254-255</p> <p>Кратак опис садржине: Дијабетесна болест (типа 1 и 2) има велику учесталост у општој популацији. Loша контрола гликемије води у настанак, како акутних, тако и хроничних компликација. У наведеном раду се анализира дијабетесна нефропатија као микроваскуларна компликација типа 1 шећерне боелсти.</p>	Научни рад на скупу националног значаја, штампан у зборнику извода радова

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
14.	<p>Андреја Фигурек, Властимир Влатковић. Стандардни перитонеум еквилибријум тест. 7. школа перитонеумске дијализе Удружења нефролога Србије – "Перитонеум као дијализна мембрана" – 6-8 јун 2013. године, Дивчибаре, Србија (предавање по позиву). Књига сажетака, стр. 75-77.</p> <p>Кратак опис садржине: Перитонеумска дијализа представља једну од метода замјене бубрежне функције код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу. Квалитет ове методе лијечења зависи од карактеристика перитонеумске мембране. Адекватна терапија се може прописати након процјене транспортних карактеристика перитонеума употребом перитонеум еквилибријум теста.</p>	Рад у зборнику радова са националног стручног скупа

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
	<p>Рад припада проблематици докторске дисертације:</p> <p>ДЈЕЛИМИЧНО</p>	<p><u>ДА</u> <u>НЕ</u></p>

15.	Андреја Фигурек , Властимир Влатковић, Драган Војводић. Туберкулоза код пацијента на хроничном програму хемодијализе. <i>Respiratio</i> . 2014;4(1-2):303-6.	Стручни рад у часопису националног значаја са рецензијом
-----	---	--

Кратак опис садржине:

Пацијенти са хроничном бubreжном инсуфицијенцијом, посебно они са терминалним стадијумом који се лијече дугогодишњим хемодијализним третманима, због смањених одбрамбених способности, склони су појави инфекција, а такође и реактивацији истих. Међу тим болестима, свакако се истиче, а у последње вријeme и све више, значајна инциденца туберкулозе, не само плућа, већ и екстрапулмоналних органа и органских система. Одгођена или пропуштена дијагноза ових стања повезана је са повећаним морталитетом пацијената.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
16.	Јелена Ђоковић, Андреја Фигурек . Плућна тромбоемболија и коморбидитети – да ли је чешћа него што ју дијагностикујемо? <i>Respiratio</i> .2014;4(1-2):226-30.	Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

Тромбоемболија плућа представља тешко патолошко стање које је најчешће последица дубоке венске тромбозе, али и други узроци се морају имати у виду, посебно када су у питању пациенти са коморбидитетима, прије свега они у хоспиталним условима. Имобилност, дехидратација код старијих пацијената, инфекције и друго, додатни су фактори који током хоспитализације повећавају ризик од настанка венске тромбозе. Потребно је имати у виду све факторе ризика који могу да доведу до емболије плућа, као и чињеницу да више фактора ризика могу бити присутни код једног пацијента.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
17.	Милка Вјештица, Зденка Гојковић, Саша Јунгић, Иванка Ракита, Јелена Јованић, Андреја Фигурек , et al. Сорафениб у третману метастатског карцинома бubreга. Осми међународни конгрес Екологија, здравље, рад, спорт. Бања Лука.21.05.2016. Зборник радова, стр.13.	Научни рад на научном скупу националног значаја, штампан у целини

Кратак опис садржине:

Карцином бubreга чини 3% свих злоћудних тумора, али због сталног пораста инциденце, касног откривања и релативно лоше прогнозе представља велики јавноздравствени проблем. Хируршко одстрањење тумора доводи до уклањања значајног дијела бubreжне масе, што уз нефротоксично дејство хемиотерапије, додатно угрожава постојећу бubreжну функцију.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

P.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
----	--	------------

бр.			
18.	Андреја Фигурек , Александра Фигурек. Утицај загађења ваздуха на оболијевање становника Републике Српске. Scripta medica 2016;47:125-130.	Стручни рад у часопису националног значаја са рецензијом	

Кратак опис садржине:

Загађење ваздуха настаје због емисије штетних гасова и честица који су резултат углавном људских активности, али и емисије из природних извора. Циљ овог истраживања је био да се испитају најчешћи загађивачи ваздуха у Републици Српској и њихов утицај на здравље становништва, као и поређење добијених резултата са европским и свјетским подацима.

Становништво Републике Српске најчешће оболијева од кардиоваскуларних болести, а затим од неоплазми. Имајући у виду патофизиолошке механизме којима загађен ваздух учествује у настанку и погоршању кардиоваскуларних, респираторних, малигних и других оболења, као и њихову заступљеност у нашој популацији, може се повући паралела између квалитета ваздуха у Републици Српској и тренда оболијевања њеног становништва.

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА** **НЕ**
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
19.	Андреја Фигурек , Властимир Влатковић, Драган Војводић. <i>Aeromonas sobria: a rare cause of continuous ambulatory peritoneal disease related peritonitis</i> . Galician medical Journal. 2017. 24(2):E201721. DOI:10.21802/gmj.2017.2.1.	Стручни рад у часопису међународног значаја са рецензијом

Кратак опис садржине:

Перитонитис је веома честа компликација код пацијената лијечених континуираном амбулантном перитонеумском дијализом. Најчешћи узрочници су грам позитивне коке (дио нормалне кожне флоре), а затим грам негативне бактерије, док су гљивице наведене као риједак узрок перитонитиса. Аеромонас врсте су, такође, идентификоване као риједак узрок перитонитиса код пацијената на перитонеумској дијализи. Ријетке узрочнице перитонитиса не би требало игнорисати, а посебно оне које доводе до повећања морбидитета и морталитета болесника.

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА** **НЕ**
ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
20.	Милка Вјештица, Андреја Фигурек , Зденка Гојковић. Улога тромбоцитозе у настанку метастаза малигних карцинома. 3. Конгрес доктора медицине, 7-10 новембар 2013. године, Бања Врућица, Теслић. Зборник сажетака и изабраних радова у целини. стр. 110-111.	Научни рад на скупу националног значаја, штампан у зборнику извода радова

Кратак опис садржине:

Једна од најчешћих абнормалности крвне слике у болесника са малигним тумором је тромбоцитоза. Не само да болесници са малигним тумором имају повећани број тромбоцита, већ многи имају и активиране циркулирајуће тромбоците. Клинички,

болесници са малигним тумором могу имати тромбоемболичке поремећаје или тромбоцитозу. Данас је познато да готово у сваком стадију развоја метастазе карцинома тромбоцити имају своју важну функцију.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
21.	Andreja Figuræk , Milka Bjeshtica, Zdenka Gjoković, Jelena Jovanić, Sasha Jungić, Predrag Dašić. Karzinom želuca i celijskih-pričaza slučaja. 50. Kančerološka nedela SLD-a. Beograd, 28-30 novembar 2013. godine. Program i zbornik radova. str 80.	Рад у зборнику радова са међународног стручног скупа

Кратак опис садржине:

Карцином жeluца је хетерогени поремећај са мултифакторијалном етиологијом. Генетска предиспозиција, фактори животне средине и инфекција са *Helicobacter pylori* доказано повећавају ризик за настанак карцинома жeluца. Ризик за настанак овог карцинома код пацијента са целијачном болешћу је повећан 3 пута.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
22.	Милка Bjeshtica, Andreja Figuræk , Zdenka Gjoković, Jelena Jovanić, Ivana Rakita, Marina Štrbač. Trostruko негативан карцином дојке као тумор примарно непознатог поријекла - Приказ случаја. 50. Kančerološka недела SLD-a. Beograd, 28-30 новембар 2013. године. Програм и зборник радова. str 80-81.	Рад у зборнику радова са међународног стручног скупа

Кратак опис садржине:

Карцином примарно непознатог поријекла, у односу на све инвазивне карциноме, има годишњу инциденцу у распону од 2,3 до 7,8%. Патохистолошки у 60% случајева ради се о аденокарциному, 31% случајева лоше диферентованом карциному, 5% случајева сквамоцелуларном карциному и 1% неуроендокрином тумору. За већину ових тумора, и поред детаљне дијагностике, примарно место из којег потиче тумор не може се утврдити. Користе се различити терапијски протоколи, обично базирани на платинским претаратима, да би се продужило укупно преживљавање и очувао квалитет живота код пацијента.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО

Објављене књиге:

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
23.	Властимир Влатковић, Биљана Стојимировић (уредници), Andreja Figuræk , et al.. Дијагностичке методе у болестима бубрежа. Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, 2015. стр.91.	Поглавље у монографији националног ранга

Кратак опис садржине:

Последњих деценија учињен је велики напредак у дијагностичкој болести бубрежа, дијелом захваљујући технолошком напретку, а дијелом новим достигнућима која су доприњела бољем разумијевању патофизиолошких процеса бубрежних болести, која се могу пратити и документовати различитим дијагностичким процедурама и методама. Неке од

дијагностичких метода су добро познате, већ деценијама су у употреби, али је велики број и нових, чије се могућности и вриједности свакодневно сагледавају. Епидемиолошки подаци указују да сваки девети становник има неки облик оштећења бубрега. Овај број се знатно повећава са одмаклом животном доби и уз присуство коморбидитета (посебно дијабетеса и хипертензије), па се, самим тим, намеће потреба за бољим познавањем доступних дијагностичких метода и њиховим тумачењем.

<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>	ДА	НЕ
ДЈЕЛИМИЧНО		

Да ли кандидат испуњава услове?	ДА
--	-----------

Образложење:

Кандидат, Др мед. Андреја Фигурек, је испунила све услове за пријаву докторске дисертације.

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРА

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Проф. др Сњежана Поповић-Пејичић је редовни професор за ужу научну област Интерна медицина на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци. Шеф је Катедре за интерну медицину и наставник на одсјецима Општа медицина, Стоматологија и Здравствена њега.

До сада је објавила 13 научних монографија и књига, преко стотину научних радова у домаћим и страним часописима и зборницима. Била је координатор бројних научних и стручних пројекта, као и клиничких студија. Добитник је многих признања и награда за научно-истраживачки рад. Била је ментор многих магистарских теза и докторских дисертација. Такође, ментор је већег броја кандидата за специјализацију из Интерне медицине (укупно 20). Члан је комисије за полагање специјалистичког испита из Интерне медицине, ургентне медицине и клиничке фармакологије великог броја кандидата.

Тема докторске дисертације непосредно припада научној области на коју је ментор биран, односно предметима које предаје.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Габријела Малешевић, Сњежана Поповић-Пејичић , Валентина Солдат-Станковић, Синиша Станковић. Албуминурија и интима-медиа комплекс каротидних артерија као сурогат маркери атеросклерозе код пацијената са типом 2 дијабетеса. Биомедицинска истраживања 2016; 7:83-88.
2.	В.Солдат-Станковић, С.Станковић, С Поповић-Пејичић .Г. Малешевић. Инсулинска резистенција, системска инфламација и атерогени фактори ризика код пацијената са коронарном болешћу различитог гликемијског статуса. Биомедицинска истраживања 2016; 7(2): 6- 13.
3.	Поповић-Пејичић С. Аксентић В, Рашета Н, Тодоровић Р. Однос индекса тјелесне масе и минералне густине кости код постменопаузалних жена.Scripta Medica.Бања Лука , 2007; 38 (2):59-62.
4.	Risović I, Popović-Pejičić S. Renal Function in Diabetes Mellitus. Curr Top Neurol

5.	Psych Relat Discip 2011; Vol 19, No 2 : 24-28. Miličević S, Bijelić R, Krivokuća V, Bojić M, Popović-Pejičić S, Bojanić N. Correlation of the Body Mass Index and Calcium Nephrolithiasis in Adult Population .Med Arh 2013; 67(6):393-396.
6.	Поповић-Пејичић С , Тодоровић-Ђилас Љ, Милановић М, Стојићић Ђ, Пантелинац П. Карактеристике кардиоваскуларне аутономне неуропатије у зависности од типа дијабетес мелитуса и корелација са другим микроваскуларним компликацијама дијабетеса. Scripta Medica. Б. Лука, 1999 ;вол 30(2): 53-58.
7.	Pejicic S , Todorovic-Djilas Lj, Milanovic M. Characteristics of Autonomic Neuropathy of Cardiovascular System depending on the Type of Diabetes. Obes Rev 2005; 6 (suppl 1) : 179-182.
8.	Поповић-Пејичић С , Тодоровић-Ђилас Љ, Пантелинац П. Улога кардиоваскуларне аутономне неуропатије у патогенези исхемијске болести срца у обольелих од дијабетес меллитуса. Medicinski pregled 2006 ; LIX (3-4): 118-123.
9.	Рашета Н, Аксентић В, Грубиша С, Миливојац Т, Поповић-Пејичић С . Витамин Д код жена са постменопаузалном остеопорозом. Balneoclimatologia. 2010; Волумен 34, број 1: 102-105 .
10.	Петровић В, Тешановић Г, Вулић Д, Станивук Љ, Поповић-Пејичић С . Учесталост метаболичког синдрома код особа са абдоминалном гојазношћу и његова повезаност са кардиоваскуларним обольењима. Scripta Medica. Бања Лука 2007; 38 (1): 19-23.

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслов)

"Улога фибробластног фактора раста 23 у раној дијагностици поремећаја метаболизма минерала и коштане масе у хроничној бубрежној болести"

Комисија сматра да је наслов коректно формулисан, јасно указује на предмет и циљ истраживања, те предлаже да се као такав усвоји.

Наслов тезе је подобан?

ДА

IV.2 Предмет истраживања

Хронична бубрежна болест представља све већи проблем популације цијелога свијета. Због прогресивног тока, иреверзибилних промијена и многоbrojnih компликација, потребно је на вријеме дијагностиковати ово обольење, те правовремено и адекватно лијечити. Због све већег броја обольелих од дијабетеса типа 2 и прогресивног старења глобалне популације долази до повећања преваленце хроничне бубрежне слабости. Поремећај метаболизма минерала и коштане масе се јавља још у раним стадијумима хроничне болести бубрега и доприноси патогенези промијена на костима, познате под називом реналне остеодистрофије. Рано откривање овог поремећаја је важно због познате чињенице, да исти повећава ризик од морталитета код пацијената са хроничном бубрежном болешћу за 17,5%. Управо, рана дијагностика и ефикасније

лијечење наведеног поремећаја, значајно би побољшала преживљавање ових пацијената. У средишту минерално-коштаног поремећаја значајно мјесто заузима фибробласти фактор раста 23 (*FGF23*). Поред *FGF23*, важно мјесто у проучавању патогенезе поремећаја минералног и коштаног метаболизма у хроничној болести бубрега посљедњих година заузима и склеростин. Имајући у виду комплексност патогенезе поремећаја метаболизма минерала и коштане масе у хроничној болести бубрега, мјерење серумског *FGF23*, али и склеростина, би могао постати обећавајући лабораторијски тест за предвиђање развоја секундарног хиперпаратиреоидизма и одговора на терапију калцитриолом. Корелација између ових биомаркера (*FGF23* и склеростина) и дебљине интима-медија комплекса као показатеља ране атеросклерозе доприњијеће новим сазнањима патофизиолошког механизма минерално-коштаног поремећаја. Одређивањем нивоа *FGF23* стекао би се увид у стање поремећаја метаболизма минерала и коштане масе у хроничној болести бубrega. Сам *FGF23* би, у том случају, био "*HgbA1C*" за хиперфосфатемију, односно, рани поремећај метаболизма минерала, прије свега фосфата и калцијума.

Комисија сматра да је предмет истраживања актуелан и добро постављен, да ће предложена истраживања дати значајан теоријски, методолошки и практичан допринос новим сазнањима иу интерне медицине и нефрологије.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

Према недавним истраживањима, у патогенези секундарног хиперпаратиреоидизма значајну карику у ланцу представља *FGF23*. Механизми повишенih вриједности *FGF23* нису још у потпуности расвијетљени. Са једне стране, овај фактор се претвара у потенцијални уремијски токсин и преко своје способности инхибиције продукције 1,25 хидрокси-витамина *D* може доприњети раној болести костију, док са друге *FGF23* може имати директне ефekte на крвне судове. Према **Исаковој и сарадницима (2011)**, повишен ниво *FGF23* је независни предиктор прогресије према терминалној бубрежној болести. **Јамашита и сарадници (2004)** указују да *FGF23* нема значајну улогу у регулисању нивоа фосфата или 1,25-дихидрокси-витамина *D* у примарном хиперпаратиреоидизму, посебно када су у питању пациенти са нормалном бубрежном функцијом, због чега би био значајан маркер развоја секундарног хиперпаратиреоидизма. Према **Левину и сарадницима (2006)**, преваленца секундарног хиперпаратиреоидизма се повећава са опадањем нивоа гломерулске филтрације, од 20% код пацијената код којих је гломерулска

филтрација преко $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ до преко 50% код оних код којих је гломерулска филтрација мања од $30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. Обично се манифестије као нормалан или повишен ниво серумског фосфата и као низак или ниско-нормалан ниво серумског калцијума.

Термин "минерално-коштани поремећај у хроничној болести бубрега" (*chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD*) дефинисан је ради расвјетљења централне улоге метаболизма минерала у кардиоваскуларном и коштаном интегритету. Овај синдром карактеришу клинички, биохемијски и/или хистолошки налази: биохемијске промјене хомеостазе калцијума, фосфата, паратиреоидног хормона, *FGF23* и витамина *D*, појава васкуларних и/или мекоткивних калцификација и абнормалности коштане структуре и метаболизма.

Регулација фосфата у тијелу је комплексна и обухвата хормоне продуковане од стране кости, паратиреоидне жлијезде и бубрега. *Родригез и сарадници (2012)* наглашавају да су кости, производећи *FGF23*, постале, не само циљни орган, него и активни ендокринни орган који учествује у регулацији метаболизма минерала.

Новија истраживања указују да је фосфат сигнална молекула повезана са формирањем кости. За баланс фосфата потребна је пажљива регулација натријум-фосфатних транспортера (*sodium-phosphate solute carrier*, познати и као *NaPi*) на нивоу дигестивног тракта и бубrega, *SLC34* транспортне фамилије (тј. *NaPi II*), као и *SLC20* (тј. *NaPi III*) транспортера који врши сигнализацију фосфата у остеобластима и глатким мишићним ћелијама. Неправилна регулација ових механизама доводи до неравнотеже фосфата у организму, што може довести до поремећаја метаболизма минерала и васкуларних калцификација, што се управо догађа код хроничне болести бубrega. Посљедица овог дисбаланса су ванкоштане калцификације и кардиоваскуларна болест (*Шобејри и сарадници, 2013*). Повећање серумског нивоа фосфата, чак и унутар референтних вриједности, је повезано са повећањем кардиоваскуларних догађаја и са прогресивним смањењем бубрежне функције.

Николов и сарадници (2009) су доказали да хиперкалцијемија и хиперфосфатемија имају велику улогу у појави васкуларних и других мекоткивних калцификација код пацијената са хроничном болешћу бубrega, заједно са учешћем ендокриних поремећаја који укључују витамин *D*, паратиреоидни хормон, фибробластни фактор раста-23 и клото. Хипер- и хипофосфатемија, а у мањем степену и хипер- и хипокалцијемија, су повезани са повећаним релативним ризиком од морталитета код ових пацијената. *Волф (2009)* истиче да је *FGF23* повишен много раније него што се региструју промјене калцијума, фосфата или паратиреоидног хормона. *Гутијерез (2008), Џон (2009) и Сајлер (2010)* наводе да је

код пацијената који се лијече дијализом ниво *FGF23* повезан линеарно и дозно-зависно са свим узроцима морталитета. Битно је нагласити, да поремећај метаболизма минерала доводи до раних компликација хроничне бubreжне слабости, који могу бити фактор ризика за кардиоваскуларне догађаје. *Гутијерез (2009), Балци (2010), Јилмаз (2010), Фаул (2011) и Ковсди (2013)* су доказали да код узнатарствоване хроничне бubreжне болести постоји директна корелација између нивоа *FGF23* и присуства хипертрофије лијеве коморе, степена каротидног интима-медија задебљања и ендотелне дисфункције. Такође, истраживања су показала да су и серумске вриједности склеростина повезане са фаталним и нефаталним кардиоваскуларним догађајима у популацији пацијената са претерминалном бubreжном слабошћу. Код пацијената које се лијече методом дијализе, повишене вриједности склеростина су повезане са смањеним коштаним метаболизмом и бројем остеобласта и повезане су са присуством калцификација у меким ткивима и срчаним залисцима.

Новија истраживања су усмјерена у откривању узрока повећаног кардиоваскуларног морбидитета и морталитета код обольелих од бubreжне болести, као и спречавању посљедица тих узрока. *Сараф и сарадници (2015)* су утврдили да пациенти са хроничном болешћу бубрега имају значајније више вриједности интима-медија задебљања у односу на популацију исте животне доби без хроничне болести бубrega. Према студији коју су извели *Јанда и сарадници (2015)*, калцификације радијалне артерије код пацијената са хроничном болешћу бубrega корелирају са дебљином каротидног интима-медија задебљања. Слично томе, *Гаспар Маркос и сарадници (2014)* су показали да је дебљина интима-медија задебљања повезана са присуством коронарних калцификација код пацијената са хроничном болешћу бубrega.

1. Kuczera P, Adamczak M, Wiecek A. Fibroblast grofth factor 23- a potential uremic toxin. *Toxins (Basel)*:2016;8(12):369.
2. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2011; 305(23):2432-9.
3. Yamashita H, Yamashita T, Miyamoto M, Shigematsu T, Kazama JJ, Shimada T, et al. Fibroblast growth factor (FGF)-23 in patients with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2004; 151:55-60.
4. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71:31–8.

5. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (kdigo). *Kidney Int.* 2006;69:1945-53.
6. Staude H, Jeske S, Schmitz K, Warncke G, Fisher DC. Cardiovascular risk and mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2013; 37:68-83.
7. Rodriguez M, Lopez I, Munoz J, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD. *Nefrologia.* 2012;32(3):275-8.
8. Shobieiri N, Adams MA, Holden RM. Phosphate: an old bone molecule but new cardiovascular risk factor. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 77(1):39-54.
9. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation between serumphosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005; 112: 2627-33.
10. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 825-31.
11. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beety I, Sijpkens YW, van Manen JG, et al. (the PREPARE Study Group). High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 2909-16.
12. Nikolov IG, Mozar A, Drueke TB, Massy ZA. Impact of disturbances of calcium and phosphate metabolism on vascular calcification and clinical outcomes in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2009; 27:350-9.
13. Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and the future of phosphorus management. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18:463-8.
14. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez Hector, Shah Anand, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359:584-92.
15. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(9):2792-6.
16. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. FGF23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):3983-9.
17. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-305.

18. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 507–13.
19. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011; 121: 4393–408.
20. Kovesdy CP, Quarles LD. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and we need to know. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2228-36.
21. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009;119(19):2545-52.
22. Balci M, Kirkpantur A, Gulbay M, Gurbuz OA. Plasma fibroblast growth factor-23 levels are independently associated with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2010 Oct;14(4):425-32.
23. Sarraf S, Margekar V, Bhalavi BS. Study of the carotid intimal medial thickness in patients of chronic kidney disease. *Sch. J. App. Med. Sci.* 2015; 3(4C):1815-7.
24. Janda K, Krzanowski M, Gajda M, et al. Cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: intima-media thickness predicts the incidence and severity of histologically assessed medial calcification in radial arteries. *BMC Nephrology.* 2015; 16:78.
25. Gaspar Marcos A, Watanabe R, Montebello Lemos M, Fernandes Canziani ME. Evaluation of intima-media thickness in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a prospective study of 24 months. *J Bras Nefrol* 2014;36(1):35-41.

На основу прегледа изабране литературе Комисија сматра да кандидат добро познаје проблематику која је изабрана за тему докторске дисертације.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

IV.4 Циљеви истраживања

У току истраживања постављени су следећи циљеви:

1. Одредити концентрацију серумског фибробластног фактора раста 23, склеростина калцијума, фосфата, витамина D, алкалне фосфатазе, коштане алкалне фосфатазе и паратиреоидног хормона код пацијената у свим стадијумима хроничне болести бубрега.
2. Испитати повезаност нивоа серумског фибробластног фактора раста 23 и склеростина са нивоом калцијума, фосфата, витамина D, алкалне фосфатазе, коштане алкалне

фосфатазе, паратиреоидног хормона код пацијената са хроничном болешћу бубрега.

3. Упоредити вриједности испитиваних параметара између група пацијената са хроничном болешћу бубрега (почетна, манифестна и терминална бубрежна болест).
4. Испитати повезаност између серумских параметара поремећаја метаболизма минерала и коштане масе са дебљином интима-медија комплекса код пацијената у свим стадијумима хроничне болести бубрега.

Комисија је мишљења да су циљеви истраживања јасно и логично постављени, у складу са досадашњим научним сазнањима, као и потребама и правцима даљих истраживања из ове области.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

1. Промјене вриједности серумског *FGF23* и склеростина се јављају у почетном стадијуму хроничне болести бубрега (стадијум 1 и 2) приje промијена серумског калцијума, фосфата, витамина *D*, алкалне фосфатазе, коштане алкалне фосфатазе и паратиреоидног хормона.
2. Постоји повезаност серумског *FGF23* и склеростина са другим параметрима поремећаја минерала и коштане масе код пацијената са хроничном болешћу бубрега.
3. Постоји значајна разлика у вриједностима *FGF23* и склеростина у различitim стадијумима хроничне болести бубрега (почетна, манифестна и терминална бубрежна болест).
4. Постоји повезаност серумског *FGF23* и склеростина са повећањем дебљине интима-медија комплекса у почетном стадијуму хроничне болести бубрега.
Комисија сматра да су хипотезе добро формулисане.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Добијени резултати овога истраживања омогућиће стицање увида у карактер раног стадијума хроничне болести бубрега са аспекта минерално-коштаног поремећаја.

Закључци добијени овом студијом ће допринијети новим сазнањима ране детекције поремећаја метаболизма минерала и коштане масе у оквиру хроничне болести бубрега, те правовремене модификације терапије коју пациенти примају, како би се утицало на смањење морталитета ових пациентата и побољшање квалитета живота. Рано откривање високоризичних пациентата, оптимална контрола фактора ризика и вриједности минерала у серуму, базирано на овим подацима, значајно ће допринијети спречавању даље прогресије бубрежне болести. Сагледавање свих горе наведених података, које ће ово истраживање произвести, представиће и добар темељ за наставак научног истраживања.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? **ДА**

IV.7 План рада и временска динамика

Фаза 1 - планирање истраживања (четири мјесеца): У првој фази израде дисертације проучиће се сви доступни релевантни литературни извори који се односе на предмет истраживања. Дефинисаће се тип истраживања и популација која ће бити укључена у истраживање, планираће се временски оквир истраживања и израдити информисани пристанак пациентата. У току усавршавања у истакнутим центрима у иностранству планира се стицање додатних знања и размјена искустава из области дисертације.

Фаза 2: формирање узорка – популације која ће бити укључена у истраживање. У току ове фазе вршиће се редовно праћење пациентата у нефролошкој амбуланти и клиници и одабрати узорак пациентата. Дефинисаће се јасни критеријуми укључивања и искључивања пациентата у истраживање. Обезбиједиће се сагласност Етичког комитета Универзитетског клиничког центра Републике Српске за извођење истраживања.

Фаза 3: спровођење истраживања. У овој фази ће се вршити узимање узорака крви за биохемијске анализе, а потом извођење колор-доплер ултрасонографије.

Фаза 2 и 3 обухватају временски оквир од око 12 мјесеци.

Фаза 4: сакупљање и обрада података (четири мјесеца). Сви подаци добијени овим истраживањем ће се комплетно обрадити, детаљно анализирати и систематично сачувати.

Фаза 5: статистичка анализа података и писање докторске тезе. Наведена фаза подразумијева анализу података употребом дескриптивне и аналитичке статистике, а потом презентацију података. За статистичку обраду података користиће се R и SPSS статистички програм. У току ове фазе, у временском периоду од 10 мјесеци, се планира и публиковање радова у часописима са значајним импакт фактором, а затим писање и одбрана докторске дисертације.

Комисија сматра да је план рада добро осмишљен и детаљно разрађен, и да омогућава постизање очекиваних резултата истраживања по предложеној теми.

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

IV.8 Метод и узорак истраживања

Истраживање ће бити спроведено по моделу студије пресјека. Пацијенти укључени у истраживање биће одабрани током прегледа у нефролошкој амбуланти и клиници Универзитетског клиничког центра Републике Српске, а приликом упућивања са примарног нивоа здравствене заштите. Узорак од око 90 пацијената ће се формирати на основу добровољног пристанка пацијената и укључиће пацијенте оба пола, без обзира на узрок бубрежне болести.

За израчунавање потребне величине узорка кориштена је формула за студије пресјека у медицинским истраживањима:

$$\text{величина узорка} = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

$Z_{1-\alpha/2}$ - стандард нормалних промјенљивих (за 5% грешку типа I ($p<0,05$) износи 1,96, а за 1% грешку типа I ($p<0,01$) износи 2,58). С обзиром на чињеницу да се у већини студија p вриједност сматра значајном испод 0,05, и у овом истраживању се у формули користи вриједност 1,96.

p - очекивана заступљеност оболења базирана на претходним студијама (у случају хроничне бубрежне болести 6%).

d - апсолутна грешка или прецизност (одлуку доноси истраживач) – у овом истраживању износи 5%.

На основу горе наведене формуле добије се потребна величина узорка:

$$\text{величина узорка} = \frac{1,96^2 \times 0,06(1-0,06)}{0,05^2} = \frac{3,84 \times 0,06 \times 0,94}{0,025} = 86$$

Класификација пацијената у стадијуме хроничне бубрежне болести ће се вршити на основу **MDRD формуле** (*Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formula*), коју је развила Студијска група за модификацију дијете у бубрежној болести :

$$\text{eGFR} = 32788 \times \text{серумски креатинин}^{-1,154} \times \text{године}^{-0,203} \times [1,210 \text{ код црне расе}] \times [0,742 \text{ код жена}]$$

СТАДИЈУМ	ОПИС	GFR ml/min/1,73 m ²
1	оштећење бубрега са нормалном или повишеном GFR	≥90
2	оштећење бубrega са благо сниженом GFR	60-89
3	умјерено снижена GFR	30-59
4	тешко снижена GFR	15-29
5	инсуфицијенција бубрега	≤15 или дијализа

Након одређивања стадијума хроничне бубрежне болести, формираће се три групе пацијената:

1. **група** – пациенти са почетном бубрежном болешћу (стадијум 1 и 2)
2. **група** – пациенти са манифестном бубрежном болешћу (стадијум 3 и 4)
3. **група** – пациенти са терминалном бубрежном болешћу (стадијум 5)

Поштоваће се следећи критеријуми:

1. **критеријуми укључивања:**

- присуство болести бубрега у трајању од најмање три мјесеца које задовољава критеријуме (један или више):

- албуминурија (количина албумина излучена мокраћом: $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$, $\geq 3\text{mg}/\text{mmol}$)
- протеинурија (количина протеина излучена мокраћом: $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$)
- патолошки седимент мокраће
- поремећај серумских електролита због болести тубула
- патохистолошки поремећаји (потврђени биопсијом бубрега)
- поремећаји грађе бубрега откривиени методама визуализације
- смањење јачине гломерулске филтрације

(JGF $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$)

- пациенти старији од 18 година
- добровољни пристанак информисаног пацијента

2. **критеријуми неукључивања:**

- пациенти код којих болест бубrega траје мање од три мјесеца
- пациенти млађи од 18 година
- труднице
- пациенти који нису заинтересовани за учешће у истраживању.

Листа планираних испитивања:

- уреа, креатинин, калцијум, фосфат (серум)
- алкална фосфатаза, коштана алкална фосфатаза, паратиреоидни хормон, 25-хидрокси-витамин D, FGF23, склеростин (серум)
- процјена јачине гломерулске филтрације употребом MDRD формуле.
- дебљина интима-медија комплекса (катор-доплер ултрасонографија).

Вриједност дебљине каротидног интимо-медијалног комплекса (*Common carotide intimal medial thickness*) ће се одређивати према препорукама Манхајмског консензуса (*Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus recommendations 2004-2006*), на 1 см од каротидног булбуза као средња вриједност три мјерења у дужини од 1 см, а потом ће се анализирати средња вриједност обе заједничке каротидне артерије. Добијени подаци ће се обрадити у смислу евалуације нивоа лабораторијских параметара у односу на стадијум бубрежне болести.

Комисија сматра да су предложене методе адекватне. Величина узорка је добро одмерена, а критеријуми за одабир пацијената правилно су дефинисани.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Испитивање ће се спровести у Универзитетском клиничком центру Републике Српске. Узорци крви ће се узимати наташте. Биохемијске анализе за процјену бубрежне функције и минералног статуса ће се радити према стандардним протоколима. Серум за анализу FGF23, склеростина, коштане алкалне фосфатазе и 25-хидрокси-вิตамина D ће се чувати на -80 °C до израде есеја на апарату *BioTek ELx50 Washer and BioTek ELx800 Absorbance Reader*.

Вриједност дебљине каротидног интимо-медијалног комплекса (*Common carotide intimal medial thickness*) ће се очитавати према препорукама Манхајмског консензуса (*Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus recommendations 2004-2006*), на 1 см од каротидног булбуза као средња вриједност три мјерења, а потом ће се анализирати средња вриједност обе заједничке каротидне артерије (*LOGIQ P6 PRO for Korea, MODEL 5415178, GE Healthcare, GE Ultrasound Korea, Asia Service Operation, GE 11L Linear Probe, 3.4-10.8MHz*).

Комисија сматра да је мјесто и испољење истраживања адекватно, те да ће ово истраживање омогућити адекватне резултате.

Услови за експериментали рад су одговарајући?

ДА

IV.10 Методе обраде података

Узорковање ће се вршити методом случајног узорка, што представља гаранцију да је изабрани узорак репрезентативан за популацију и омогућава валидност статистичког закључивања. За описивање појединачних варијабли у узорку, као и у појединачним групама, користиће се методе дескриптивне статистике: аритметичка средина (мјера централне тенденције) и стандардна девијација (мјера дисперзије). Повезаност између варијабли ће се утврдити помоћу корелационе и регресионе анализе. За дефинисање сличности и разлика између група узорка користиће се анализа варијансе (ANOVA). За тестирање нулте хипотезе користиће се Студентов Т-тест. Статистички значајни резултати ће се сматрати при $p < 0,05$.

Комисија сматра да су предложене методе обраде података адекватне, имајући у виду природу истраживања.

Предложене методе су одговарајући?

ДА

ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	ДА
Тема је подобна	ДА

Образложење:

Кандидат **Др мед. Андреја Фигурек** је кроз организовање и извођење вјежби из предмета Клиничка пракса I- њега болесника, уже научне области Интерна медицина на Медицинском факултету у Бањој Луци стекла неопходна стручна и педагошка искуства. У току рада на одјељењу нефрологије Клинике за унутрашње болести, УКЦ Републике Српске стекла је потребно научно и стручно искуство из области интерне медицине и нефрологије. Публиковани радови и учешће у научним и стручним симпозијумима, као и усавршавања у иностранству, указују на континуитет научног рада и фокусирање на актуелне интернистичке и нефролошке теме. Комисија сматра да кандидат по својим квалификацијама, досадашњим радним и научним резултатима, испуњава Законом предвиђене услове за израду докторске дисертације. Предложена тема је актуелна и од великог значаја за унапређење знања из области интерне медицине и нефрологије. Примјена добијених резултата може значајно допринијети побољшању свакодневног збрињавања пацијената. Кандидат је темељно извршио анализу досадашњих достигнућа из ове области, правилно дефинисао радну хипотезу, циљ и задатак истраживања и изabrao одговарајућу методологију рада.

На основу напријед наведеног, Комисија позитивно оцењује пријаву докторске дисертације кандидата Др мед. Андреје Фигурек под насловом: "Улога фибробластног фактора раста 23 у раној дијагностици поремећаја метаболизма минерала и коштане масе у хроничној бубрежној болести" и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета у Бањој Луци да исту прихвати и одобри њену израду.

Датум: Јул, 2017. год.

Проф. др. Душко Вулић, дописни члан АНУРС,
ванредни професор
Ужа научна област Интерна медицина
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,
Предсједник комисије

Доц. др Властимир Влатковић, доцент
Ужа научна област Интерна медицина
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,
Члан

Проф. др Гоце Спасовски, редовни професор
Ужа научна област Интерна медицина
Медицински факултет Скопље
Члан