



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ		
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ		
Образац-3		
Примљено:	31.1.2018	
Орг. јед.	Број	Прилог
	18/3.6/18	

**ИЗВЈЕШТАЈ**  
*о оцјени урађене докторске дисертације*

**I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ**

На основу члана 149. Закона о високом образовању ("Службени гласник Републике Српске" број: 73/10, 104/11, 84/12 и 108/13, 44/15 и 90/16), члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци и члана 18. Статута Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци на ... редовној сједници одржаној 22.12.2017. године донијело је одлуку број.... о именовању Комисије за оцјену урађене докторске дисертације др Андреје Фигурек под називом "Улога фибробластног фактора раста 23 у раној дијагностици поремећаја метаболизма минерала и коштане масе у хроничној бubrežnoj болести", у саставу:

1. Проф. др Душко Вулић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник комисије
2. Проф. др Гоце Спасовски – редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Скопљу, члан.
3. Проф. др Властимир Влатковић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан

Након детаљног прегледа урађене докторске дисертације др Андреје Фигурек, чланови Комисије подносе Научно-наставном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци следећи Извјештај:

- 1) Навести датум и орган који је именовао комисију;
- 2) Навести састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, научно-наставног звања,

назива уже научне области за коју је изабран у звање и назива универзитета/факултета/института на којем је члан комисије запослен.

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Андреја (Михајло) Фигурек

17.09.1986. године, Бања Лука, Република Српска, Босна и Херцеговина

Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет, Трећи циклус студија биомедицинских наука, 2015/2016. године препис са Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду.

- 1) Име, име једног родитеља, презиме;
- 2) Датум рођења, општина, држава;
- 3) Назив универзитета и факултета и назив студијског програма академских студија II циклуса, односно послиједипломских магистарских студија и стечено стручно/научно звање;
- 4) Факултет, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране магистарског рада;
- 5) Научна област из које је стечено научно звање магистра наука/академско звање мастера;
- 6) Година уписа на докторске студије и назив студијског програма.

## III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Наслов докторске дисертације др Андреје Фигурек гласи:

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

2. Тема докторске дисертације је прихваћена од стране Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци Одлуком број: 18/3.486/2017 од 20.06.2017. године и Сената Универзитета Одлуком број 02/04-3-2109-43/17 од 13.07.2017. године.

3. Тема докторске дисертације је обрађена кроз следећа поглавља:

- Увод (странице 1-36)
- Хипотеза (страница 37)
- Циљеви истраживања (страница 38)
- Материјал и методе (странице 39-43)
- Резултати (странице 44-104)

- Дискусија (стране 105-123)
- Закључци (стране 124-126)
- Литература (стране 127-152)
- Списак скраћеница (стране 153-154)
- Биографија (страна 155).

4. Докторска дисертација је написана на 155 страна, ћириличним писмом, јасно, прегледно, језички и граматички коректно, на страницама А4 формата. Кориштен је font *Times New Roman*, величина слова 12 са проредом 1,5. Садржај дисертације приказан је уз 18 табела, 45 графика, 6 дијаграма и 12 слика. У писању дисертације су кориштене и цитирани 303 референце. На почетку дисертације се налази још 10 страна које садрже наслов и сажетке на српском и енглеском језику, податке о ментору и коментору, посвету и садржај дисертације. Дисертација је структурирана у 10 поглавља.

- 1) Наслов докторске дисертације;
- 2) Вријеме и орган који је прихватио тему докторске дисертације
- 3) Садржај докторске дисертације са страничењем;
- 4) Истачи основне податке о докторској дисертацији: обим, број табела, слика, шема, графика, број цитиране литературе и навести поглавља.

#### **IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ**

##### **1. Разлози истраживања, предмет, циљеви и хипотезе**

Преваленција хроничне болести бубрега (ХББ) се сваким даном повећава због бројних фактора ризика који су присутни у популацији широм света. Пораст преваленције шећерне болести, артеријске хипертензије, гојазности, дужи животни вијек, али и савремена дијагностика и терапија у медицини, довели су до значајног броја оболелих од ове болести. Имајући у виду да ХББ има прогресиван ток и иреверзибилан карактер, јасно је да рана дијагноза овога оболења у великој мјери омогућава успоравање тока болести и превенцију њених компликација. С обзиром да се симптоми и знаци ХББ јављају тек у узнапредовалој болести, као и да тренутни дијагностички тестови не пружају рану могућност откривања ове болести, потребно је утврдити новије медоте које ће убрзати постављање дијагнозе ХББ.

Поремећај метаболизма минерала и коштане масе у ХББ је једна од компликација која утиче на даљу прогресију болести, погоршање компликација и повећање ризика од морталитета код ових пацијената. Како патофизиолошки механизми настанка минерално-коштаног поремећаја нису довољно јасни за сада, потребна су клиничка истраживања која ће јасно дефинисати улогу његових параметара у настанку и развоју болести. Ова докторска дисертација је урађена са циљем да се утврди улога биомаркера (фибробластног фактора раста 23, *FGF23* и склеростина) у раној дијагностици ХББ.

**Циљеви дисертације су дефинисани на следећи начин:**

- а) Одредити концентрацију серумског *FGF23*, склеростина, *Ca*, *P*, витамина *D*, *ALP*, *BALP*, *PTH* код пацијената у свим стадијумима хроничне болести бубрега.
- б) Испитати повезаност нивоа серумског *FGF23* и склеростина са нивоом *Ca*, *P*, витамина *D*, *ALP*, *BALP*, *PTH* код пацијената са хроничном болешћу бубрега.
- в) Упоредити вриједности испитиваних параметара између група пацијената са хроничном болешћу бубrega (почетна, манифестна и терминална бубрежна болест).
- г) Испитати повезаност између серумских параметара поремећаја метаболизма минерала и коштане масе са дебљином интима-медија комплекса код пацијената у свим стадијумима хроничне болести бубрега.

**Радне хипотезе гласе:**

- а) Промјене вриједности серумског *FGF23* и склеростина се јављају у почетном стадијуму хроничне болести бубrega (стадијум 1 и 2) прије промијена серумског калцијума, фосфата, витамина *D*, *ALP*, *BALP* и *PTH*.
- б) Постоји повезаност серумског *FGF23* и склеростина са другим параметрима поремећаја минерала и коштане масе код пацијената са хроничном болешћу бубrega.
- в) Постоји значајна разлика у вриједностима *FGF23* и склеростина у

различитим стадијумима хроничне болести бубрега (почетна, манифестна и терминална бубрежна болест).

г) Постоји повезаност серумског *FGF23* и склеростина са повећањем дебљине интима-медија комплекса у почетном стадијуму хроничне болести бубрега.

## 2. Преглед актуелне литературе

Поремећај метаболизма минерала и коштане масе или минерално-коштани поремећај (МКП) представља системски поремећај који обухвата коштане и ванкоштане промјене код пацијената са ХББ. Карактеристично је његово "тихо" напредовање до узнапредованог клиничког стадијума када компликације утичу на квалитет живота и преживљавање пацијената [1]. МКП доприноси високом кардиоваскуларном морбидитету и морталитету, као и стопи фрактура код пацијената са ХББ [2]. У раним стадијумима ХББ, нормалне серумске концентрације фосфата се одржавају захваљујући *FGF23* и паратиреоидном хормону, који доводе до повећане ресорпције кости и спречавања депоновања фосфата у костима [3]. У касним стадијумима болести (стадијум 4 и 5), хиперфосфатемија индукује ванкоштане калцификације [4] и повезана је са повишеним ризиком од настанка кардиоваскуларних догађаја и морталитета код ових пацијената [5].

Са прогресијом ХББ и исцрпљивањем компензаторних механизама, наступа резистенција на дјеловање *PTH*, због чега паратиреоидне жлијезде настављају са даљом, неконтролисаном продукцијом *PTH*. Смањена експресија калцијум-сензинг рецептора у паратиреоидној жлијезди би могла допринијети развоју секундарног хиперпаратиреоидизма [6]. Сви типови реналне остеодистрофије код пацијената са хроничном бубрежном болешћу су повезани са повећаним ризиком од настанка коштаних фрактуре, са смањењем квалитета живота и са лошим клиничким исходом [7]. Пацијенти који имају процијењени клиренс креатинина  $<60 \text{ ml/min}$  имају двоструко већи ризик од настанка фрактуре, док је ризик четворострук код пацијената на дијализи [8].

Пацијенти са ХББ имају повећан ризик од кардиоваскуларног морталитета. *MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - II)* студија је

показала да се за сваких  $10 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$  смањења гломерулске филтрације ризик од изненадне срчане смрти повећава за 17% [9]. Кардиоваскуларна болест присутна код обольелих од ХББ обухвата: хипертрофију лијеве коморе срца, калцификацију интрамиокардних артериола, вентрикуларне аритмије и изненадну срчану смрт [10,11]. Поред наведенога, пациенти са ХББ су подложни развоју мекоткивних калцификација, међу којима су, са клиничког аспекта, најзначајније калцификације крвних судова.

Са патофизиолошког становишта, значајно је истаћи да су експерименталне студије показале да *FGF23* доводи до хипертрофије кардимиоцита путем повећања интрацелуларног калцијума Клото-независним сигналним путем [12]. Студије су показале да *FGF23*, као регулатор интрацелуларног калцијума у кардиомиоцитима и атријалним миоцитима, доводи до повећања контрактилности миокарда, хипертрофије кардиомицита и аритмогенезе, те на тај начин и настанка хипертрофије лијеве коморе срца [12].

Поред *FGF23*, новије студије се баве и испитивањем повезаности између склеростина и васкуларних калцификација у ХББ. Код пацијената на хемодијализи, који имају развијене калцификације, доказано је значајна усходна регулација склеростинске *mRNA* у ткиву аортне валвуле, у односу на пациенте који нису развили калцификације [13]. Са друге стране, није доказана значајна корелација између калцификација коронарних артерија у стању уремије и нивоа склеростина [14]. Стога је још увијек нејасно, да ли повишене вриједности склеростина у серуму потичу из васкуларног ткива, коштаног ткива или оба [15].

Како вриједности серумског склеростина позитивно корелирају са присуством васкуларних калцификација у ХББ, али са инверзном корелацијом у мултиваријантној анализи, претпоставка је да *SOST*/склеростин експресија у васкуларним глатко-мишићним ћелијама представља компензаторни механизам како би се смањила даља прогресија васкуларних калцификација [16].

- [1] Raubenheimer EJ, Noffke CE, Hendrik HD. Chronic kidney disease-mineral bone disorder: an update on the pathology and cranial manifestations. J Oral Pathol Med.2015;44(4):239-43.

- [2] Evenepoel P, D'Haese P, Brandenburg V. Sclerostin and DKK1: new players in renal bone and vascular disease. *Kidney Int* 2015;88:235-40.
- [3] Hruska KA, Choi ET, Memon I, et al. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatr Nephrol*.2010;25:769-78.
- [4] Lau WL. Direct effects of phosphate on vascular cell function. In: Pai A, Giachelli CM (eds). *Advances in Chronic Kidney Disease*.2011.
- [5] Block G, Hulbert-Sheaton T, Levin N, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:607-17.
- [6] Yamada S, Tokumoto M, Taniuchi M. Decreased expression of calcium-sensing receptor and parafibromin in secondary hyperparathyroidism with an abnormal whole PTH/intact PTH ratio. *Clin Kidney J*. 2013;6: 429–32.
- [7] Torres PU, Bover J, Mazzaferro S, de Vernejoul MC, Cohen-Solal M (2014). "When, how, and why a bone biopsy should be performed in patients with chronic kidney disease." *Semin Nephrol* 34 (6): 612–25.
- [8] Jadoul M, Albert JM, Akiba T et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006; 70: 1358–66.
- [9] Goldenberg I., Moss A.J., McNitt S., et al., Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction, *Am. J. Cardiol*.2006; 98 (4):485–90.
- [10] Hsueh CH, Chen NX, Lin SF, et al. Pathogenesis of arrhythmias in a model of CKD. *J. Am. Soc. Nephrol*. (2014); 25(12): 2812–2821.
- [11] Zhao Y, Chen NX, Shirazi JT, et al. Subcutaneous nerve activity and mechanisms of sudden death in a rat model of chronic kidney disease. *Heart Rhythm*. 2016;13(5):1105–12.
- [12] Touchberry CD, Green TM, Tchikrizov V, et al. FGF23 is a novel regulator of intracellular calcium and cardiac contractility in addition to cardiac

hypertrophy. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2013; 304 (8):E863–E873.

[13] Brandenburg VM, Kramann R, Koos R, et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. BMC Nephrol. 2013; 14:219.

[14] Cejka D, Marculescu R, Kozakowski N, et al. Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:248–55.

[15] Sabbagh Y, Graciolli FG, O'Brien S, et al. Repression of osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. J Bone Miner Res. 2012; 27:1757–72.

[16] Claes KJ, Viaene L, Heye S, Meijers B, d'Haese P, Evenepoel P. Sclerostin: another vascular calcification inhibitor? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013 Aug;98(8):3221-8.

### **3. Допринос тезе у решавању изучаваног предмета истраживања**

Докторска дисертација др Андреје Фигурек је обухватила пацијенте у свим стадијумима хроничне болести бубрега, код којих су испитивани параметри минерално-коштаног поремећаја. Значајно је напоменути да су досадашње студије биле више посвећене пациентима у касним стадијумима болести. Имајући у виду да ово је истраживање укључило и пациенте у раним стадијумима болести, резултати ће значајно допринијети значају наведених биомаркера у раној дијагностици болести, као и дефинисању њихове улоге у касним стадијумима болести.

### **4. Очекивани научни и прагматични доприноси дисертације**

Биомаркери који су испитивани у оквиру ове дисертације су предмет актуелног научног интересовања. Резултати ове дисертације ће помоћи у њиховом увођењу у свакодневну клиничку праксу, али ће бити и добар темељ за проширивање начних истраживања.

- 1) Укратко истаћи разлог због којих су истраживања предузета и представити проблем, предмет, циљеве и хипотезе;
- 2) На основу прегледа литературе сажето приказати резултате претходних истраживања у вези проблема који је истраживан (водити рачуна да обухвата најновија и најзначајнија сазнања из те области код нас и у свијету);

- 3) Навести допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања;  
 4) Навести очекиване научне и прагматичне доприносе дисертације.

## В МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

### **1. Материјал који је обрађиван, критеријуми који су узети у обзор материјала**

Испитаници, материјал и методе који су кориштени у овој дисертацији су усклађени са постављеним циљевима и описани су на пет страна. Истраживање је спроведено по моделу студије пресјека. Пацијенти укључени у истраживање одабрани су приликом контролних прегледа у нефролошкој амбуланти и током хоспиталног лијечења на одјељењу нефрологије Клинике за унутрашње болести Универзитетског клиничког центра Републике Српске у периоду мај 2014. године – јул 2016. године. Узорак од 88 пацијената је формиран на основу добровољног пристанка информисаних пацијената и укључио је пацијенте оба пола, без обзира на узрок бубрежне болести. За израчунавање потребне величине узорка кориштена је формула која је специфична за студије пресјека у медицинским истраживањима, на основу које је добијена потребна величина узорка која је репрезентативна за популацију Републике Српске. Протокол истраживања је одобрен од стране Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Републике Српске (бр. 01-9-153.2/14, од 28.05.2014. године).

Критеријуми укључивања су подразумијевали: 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 бубrega откривени методама визуализације, смањење јачине гломерулске филтрације ( $GFR < 60 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ), затим пацијенте који су старији од 18 година уз добровољни пристанак информисаног пацијента. Критеријуми неукључивања су били: пацијенти код којих болест бубrega трајала мање од три мјесеца, пацијенти млађи од 18 година, труднице и пацијенти који нису заинтересовани за

учешће у истраживању.

За процјену јачине гломерулске филтрације - *estimated glomerular filtration rate (eGFR)* кориштена је *MDRD* формула (*Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formula*), коју је развила Студијска група за модификацију дијете у бубрежној болести. Накод одређивања *eGFR*, пациенти су класификовани у пет стадијума ХББ: стадијум 1-  $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , стадијум 2-  $eGFR 60-89 \text{ ml/min/1,73m}^2$  стадијум 3-  $eGFR 30-59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , стадијум 4-  $eGFR 15-29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , стадијум 5-  $eGFR \leq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . За додатну анализу параметара минералног-коштаног поремећаја, пациенти су након одређивања стадијума ХББ, класификовани у три групе зависно од манифестације хроничне бубрежне болести: 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).

Напријед наведени, јасно описани, избор и груписање испитаника је омогућио детаљан увид у посматрану проблематику и одговорио на постављени предмет научног истраживања.

## **2. Кратак увид у примијењени метод истраживања**

Узорковање крви је вршено наташте, а биохемијске анализе за процјену бубрежне функције, коштаног и минералног статуса (кеатинин, калцијум, фосфат, алкална фосфатаза, паратиреоидни хормон) су рађене према стандардним протоколима. Серум за анализу *FGF23*, склеростина, коштано-специфичне алкалне фосфатазе и 25-хидрокси-витамина *D* је замрзнут и чуван на  $-80^{\circ}\text{C}$  до израде есеја на апаратима *BioTek ELx50 Washer* и *BioTek ELx800 Absorbance Reader*. Кориштени су следећи китови за одређивање концентрација *ELISA* – имуноензимском техником: *ELISA Kit, Elabscience, WuHan, PRC*.

Ултразвучно мјерење је вршено на апарату *LOGIQ P6 PRO for Korea, MODEL 5415178, GE Healthcare, GE Ultrasound Korea, Asia Service Operation* са линеарном сондом *GE 11L Linear Probe, 3.4-10.8MHz*. Дебљина каротидног интима-медија комплекса (*Common carotide intimal medial thickness, IMT*), тј. растојање од интиме до медије заједничке каротидне артерије, мјерена је

према препорукама Манхаймског 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 је анализирана средња вриједност обе заједничке каротидне артерије. Вриједност  $IMT > 0,9 \text{ mm}$  дефинисана је као патолошки налаз

- 2.1. Примијењене методе истраживања ове докторске дисертације су адекватне, доволно тачне и, прије свега, савремене.
- 2.2. Докторска дисертације је урађена у складу са правилима добре научне и клиничке праксе и није било промијена у односу на план истраживања који је дат приликом пријаве докторске тезе.
- 2.3. Параметри који су испитивани у оквиру ове докторске дисертације су дали доволно елемената и значајних резултата, на основу којих је било могуће донијети адекватне научне закључке. Сходно томе, није било потребе за испитивањем других елемената.
- 2.4. Статистичка обрада података је адекватна и исцрпна. Узорковање је вршено методом случајног узорка, што гарантује да је избрани узорак представитиван за популацију и обезбеђује валидност статистичког закључивања. За статистичку обраду података и графички приказ кориштени су *SPSS Statistics 22* (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) и *R i386 3.3.2* статистички програми. Кориштене су методе дескриптивне и аналитичке статистике, а резултати су јасно приказани табеларно и графички.

На основу анализе испитаника, материјала и метода који су кориштени у овом истраживању, комисија констатује да је узорковање правилно вршено, материјал и методе су адекватно употребљени, а испитивани параметри јасно, тачно и објективно анализирани.

- 1) Објаснити материјал који је обрађиван, критеријуме који су узети у обзир за избор материјала;
- 2) Дати кратак увид у примијењени метод истраживања при чemu је важно оцијенити сљедеће:
  1. Да ли су примијењене методе истраживања адекватне, доволно тачне и савремене, имајући у виду достигнућа на том пољу у свјетским нивоима;
  2. Да ли је дошло до промјене у односу на план истраживања који је дат приликом пријаве докторске тезе, ако јесте зашто;
  3. Да ли испитивани параметри дају доволно елемената или је требало испитивати још неке, за поуздано истраживање;
  4. Да ли је статистичка обрада података адекватна.

## VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

### 1. Резултати истраживања

Резултати ове докторске дисертације су представљени на 61 страни и јасно анализирани на 19 страна. Дискусија је показала да је кандидаткиња детаљно анализирала добијене резултате мјерења и адекватно их упоредила у складу са постојећим резултатима савремене литературе.

Истраживање је спроведено са циљем да се утврди улога *FGF23* у раној дијагностици поремећаја метаболизма минерала и коштане масе код пацијената са ХББ. Студија је обухватила пацијенте из свих пет стадијума ХББ, како би се утврдило у којем стадијуму болести су присутне повишене вриједности *FGF23*. На основу процијењене јачине гломерулске филтрације и присутних симптома и знакова болести, пацијенти су потом подијељени у три групе: почетна, манифестна и терминална бубрежна болест, на основу чега је извршена додатна статистичка анализа. Осим *FGF23*, анализирани су и други параметри минерално-коштаног поремећаја.

Истраживање које је спроведено на овој популацији пацијената је показало да је ниво *FGF23* повишен још од почетне ХББ, односно од стадијума 1, прије него што су евидентиране промјене других параметара *CKD-MBD* који се користе у свакодневној клиничкој пракси. Вриједности *FGF23* су показале и позитивну корелацију са прогресијом болести бубрега. Слично *FGF23*, вриједности серумског склеростина су биле повишене у раној ХББ у односу на вриједности очекиване за здраву популацију.

Имајући у виду повећан кардиоваскуларни ризик код пацијената са ХББ, као и да су студије о повезаности *IMT* и ране ХББ малобројне, један од циљева овог истраживања је био и да се утврди евентуално присуство патолошког налаза *IMT* у раној ХББ и повезаност између биохемијских параметара минерално-коштаног поремећаја и дебљине *IMT*, односно присуства плакова у каротидним артеријама. Велики проценат пацијената (40%) у испитиваној популацији је оболјело од шећерне болести типа 2, а дијабетичка нефропатија је била бодећи узрок ХББ (35,63%). Хипертензија, која, такође, представља фактор ризика за настанак бубрежне болести, била је друга по учсталости

узрока ХББ (14,94%). У испитиваној популацији пацијената, чак 91% је лијечено од хипертензије, што наглашава значај ХББ у настанку секундарне артеријске хипертензије и њеног утицаја на прогресију болести. Просјечну вриједност интима-медија комплекса у испитиваној популацији је била изнад нормалних вриједности, што се дијелом може објаснити великим заступљености дијабетес мелитуса и артеријске хипертензије у обухваћеном узроку пацијената. Анализирајући према стадијуму ХББ, у нашој популацији пацијената вриједности *IMT* су биле значајно повишене почевши од стадијума 2 ХББ. Вриједности *IMT*, као ни параметри бубрежне функције, се нису статистички значајно разликовали у односу на пол пацијената. Пацијенти, који су имали нормалне вриједности *IMT* су били млађе животне доби и имали су бољу бубрежну функцију у односу на пациенте са вриједностима  $IMT > 0,9 \text{ mm}$ .

*ROC* анализа је показала да су се у испитиваном узорку пацијената као предиктори настанка патолошких вриједности *IMT* показали старосна доб испитаника и вриједности серумског креатинина, док су предиктори настанка атеросклеротског плака у каротидним артеријама: вриједности *IMT*, серумски креатинин, калцијум и производ серумског калцијума и фосфата. *IMT* је позитивно корелирао са годинама испитаника и њиховом бубрежном функцијом.

**2. Докторска дисертација је у целини урађена према правилима добре научне и клиничке праксе.** Методолошки је добро постављена, а резултати су адекватно статистички анализирани, јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени. Кандидаткиња је испољила објективну критичност добијених резултата упоређујући их са резултатима других аутора. Наведена докторска дисертација је резултат оригиналног, научног и стручног рада кандидаткиње, базираног на научном и стручном усавршавању код нас и у иностранству.

### **3. Научни допринос истраживања**

Захваљујући актуелности теме коју је обрадила ова докторска дисертација, добијени резултати имају значајан научни и практични допринос. Испитивани биомаркери су показали повишене вриједности још у почетном стадијуму ХББ, када су симптоми и знаци болести одсутни, због чега се

истиче њихов значај у постављању ране дијагнозе ХББ. Прецизно сагледано, вриједности серумског *FGF23* и склеростина су повишене од стадијума 1 хроничне болести бубрега, прије промијена вриједности других параметара минерално-коштаног поремећаја: серумског калцијума, фосфата, витамина *D*, *ALP*, *BALP* и *iPTH*. Средња вриједност серумског *FGF23* у испитиваној популацији је износила  $80,49 \pm 43,34 \text{ ng/L}$ , а склеростина  $1,67 \pm 0,44 \text{ ng/mL}$ . Вриједности серумског склеростина су биле значајно више код пацијената женског пола. Стадијуми хроничне болести бубrega се нису статистички значајно разликовали у односу на вриједности серумског *FGF23* и склеростина.

Групе хроничне болести бубrega (почетна, манифестна и терминална) су се статистички значајно разликовале у односу на вриједности серумског склеростина, фосфата, производа калцијума и фосфата, алкалне фосфатазе, *iPTH* и *IMT*, али не и у односу на вриједности серумског *FGF23*. Пацијенти са вишим вриједностима *iPTH* имају значајније више вриједности калцијума, фосфата и производа калцијума и фосфата.

Значајно је истаћи и да је присуство атеросклеротског процеса било присутно још у раним стадијумима ХББ. Анализирајући према стадијуму, вриједности *IMT* су повишене од стадијума 2 хроничне болести бубrega. Дебљина *IMT* позитивно је корелирала са вриједностима фосфата, производа калцијума и фосфата, животном доби и бubreжном функцијом пацијената. Присуство плакова у каротидним артеријама је позитивно корелирало са вриједностима калцијума, производа калцијума и фосфата, животном доби и бubreжном функцијом пацијената. На основу ових резултата је јасно да патофизиолошки процес минерално-коштаној поремећаја је уско повезан са повећаним ризиком од кардиоваскуларног морбидитета и морталитета.

Као предиктори настанка патолошких вриједности *IMT* су се показали: старосна доб испитаника (граница вриједност 61,5 година, *ROC* површина 0,765) и вриједности серумског креатинина (граница вриједност  $126,50 \mu\text{mol/L}$ , *ROC* површина 0,639). Предиктори настанка атеросклеротског плака у каротидним артеријама су: вриједности *IMT* (граница вриједност  $1,05 \text{ mm}$ , *ROC* површина 0,771), серумски креатинин (граница вриједност  $118,25 \mu\text{mol/L}$ , *ROC* површина 0,665), калцијум (граница вриједност  $2,31 \text{ mmol/L}$ ,

*ROC* површина 0,683) и производ серумског калцијума и фосфата (границна вриједност  $2,77 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ , *ROC* површина 0,627). Најбољи независни предиктор за настанак патолошког налаза *IMT* је била животна доб испитаника, а најбољи независни предиктори за настанак атеросклеротског плака су били присуство артеријске хипертензије и производ серумског калцијума и фосфата.

Добијени резултати овог истраживања су значајни за увођење наведених биомаркера у клиничку праксу, што ће омогућити рано откривање пацијената са бubreжним оштећењем, али и рану детекцију развоја компликација болести. На тај начин ће се омогућити контрола прогресије болести и побољшати квалитет живота пацијената, смањити морбидитет и, што је најважније, морталитет пацијената.

Ови резултати су теоријски обогатили још увијек недовољно јасан патофизиолошки механизам минерално-коштаног поремећаја у ХББ. Посебно је важно истаћи значај ових резултата у раној ХББ, имајући у виду да је већина аутора до сада испитивала само карактер ових параметара у касној фази болести. Са научног аспекта, резултати овог истраживања ће подстаки даља испитивања ових биомаркера по питању прогнозе болести, али и терапијских могућности, све са циљем прекидања зачараног круга који настаје развојем патофизиолошког процеса минерално-коштаног поремећаја у хроничној бubreжној болести. Сва даља научна истраживања у овој области ће имати велики значај у дефинисању механизама настанка овог системског поремећаја и стављања истог под контролу, што би представљало велики научни и практични значај.

- 1) Укратко навести резултате до којих је кандидат дошао;
- 2) Оцијенити да ли су добијени резултати јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени, упоређујући са резултатима других аутора и да ли је кандидат при томе испољавао довољно критичности;
- 3) Посебно је важно истаћи до којих нових сазнања се дошло у истраживању, који је њихов теоријски и практични допринос, као и који нови истраживачки задаци се на основу њих могу утврдити или назирати.

## VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација др Андреје Фигурек под називом "Улога фибробластног фактора раста 23 у раној дијагностици поремећаја метаболизма минерала и коштане масе у хроничној бubreжној болести" је

израђена у складу са образложењем које је кандидаткиња дала приликом пријаве теме докторске дисертације. Дисертација је урађена у складу са правилима и принципима научно-истраживачког рада и резултат је оригиналног научног рада кандидаткиње.

Резултати овога истраживања јасно упућују на закључак да су повишене вриједности *FGF23* присутне још у раној хроничној болести бубрега, због чега би овај биомаркер имао значајну улогу у раној дијагностици ХББ. *FGF23* је показао предност у раној детекцији ХББ у односу на друге маркере минерално-коштаног поремећаја у ХББ. Поред *FGF23*, пациенти са ХББ су имали повишене вриједности још једног биомаркера, склеростина. Значајно је истаћи и да је у овој популацији пацијената рано дошло до развоја повишеног кардиоваскуларног ризика, што је изражено као повишена вриједност интима-медија комплекса. Такође, бубрежна функција је корелирала са присуством атеросклеротских плакова у каротидним артеријама.

Кандидаткиња је прецизно и логички анализирала предложену тему истраживања и образложила резултате истраживања у складу са постављеном хипотезом. Дисертација је написана јасно и концизно, што ће омогућити лако разумијевање истраживачима и практичарима из различитих области медицине.

Резултати ове докторске дисертације имају велики практични значај, јер би се увођењем ових биомаркера у клинички рутину омогућило рано постављање дијагнозе ХББ и њених компликација, што би омогућило правовремено терапијско дјеловање. Тиме би се значајно побољшао квалитет и продужио живот оболелима од ХББ. Базирано на овим резултатима, могуће је генерисати нове научно-истраживачке идеје, како у области нефрологије, тако и у другим гранама интерне медицине.

На основу укупне оцјене докторске дисертације, чланови Комисије једногласно и са задовољством дају позитивну оцјену о завршеној докторској дисертацији под називом "Улога фибробластног фактора раста 23 у раној дијагностици поремећаја метаболизма минерала и коштане масе у хроничној бубрежној болести" кандидаткиње др Андреје Фигурек и

предлаже члановима Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај Извјештај и омогуће кандидаткињи да своју докторску дисертацију јавно одбаци.

- 1) Навести најзначајније чињенице што тези даје научну вриједност, ако исте постоје дати позитивну вриједност самој тези;
- 2) На основу укупне оцјене дисертације комисија предлаже:
  - да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана,
  - да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни или измијени) или
  - да се докторска дисертација одбија.

### ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Датум:

1. **Проф. др Душко Вулић,**  
Редовни професор  
Ужа научна област Интерна медицина  
Медицински факултет Универзитета у  
Бањој Луци  
Предсједник комисије

2. **Проф. др Гоце Спасовски,**  
Редовни професор  
Ужа научна област Интерна медицина  
Медицински факултет Универзитета у  
Скопљу  
Члан

3. **Проф. др Властимир Влатковић,**  
Ванредни професор  
Ужа научна област Интерна медицина  
Медицински факултет Универзитета у  
Бањој Луци  
Члан

ИЗДВОЛЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извјештај образложење, односно разлог због којих не жели да потпише извјештај.

предлаже члановима Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај Извјештај и омогуће кандидаткињи да своју докторску дисертацију јавно одбаци.

- 1) Навести најзначајније чињенице што тези даје научну вриједност, ако исте постоје дати позитивну вриједност самој тези;
- 2) На основу укупне оцјене дисертације комисија предлаже:
  - да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана,
  - да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни или измијени) или
  - да се докторска дисертација одбија.

#### ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Датум: \_\_\_\_\_

1. **Проф. др Душко Вулић,**

Редовни професор

Ужа научна област Интерна медицина  
Медицински факултет Универзитета у  
Бањој Луци

Предсједник комисије

2. **Проф. др Гоце Спасовски,**

Редовни професор

Ужа научна област Интерна медицина  
Медицински факултет Универзитета у  
Скопљу

Члан

3. **Проф. др Властимир Влатковић,**

Ванредни професор

Ужа научна област Интерна медицина  
Медицински факултет Универзитета у  
Бањој Луци

Члан

**ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ:** Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извјештај образложение, односно разлог због којих не жели да потпише извјештај.