

# УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

## ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

### 1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-11083/3-5 од 30. 10. 2013. год., именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др мед. Драгана Савића под називом:

**„Откривање оштећења бубрега, изазваног ударним таласима вантелесне литотрипсије код болесника са калкулозом бубрега липокалином удруженим са неутрофилном гелатиназом и цистатином Ц“**

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Доц. др Дејан Петровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Проф. др Новак Миловић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Урологија, члан;
3. **Проф. др Нада Димковић**, редовни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

### ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др мед. Драган Савић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

#### 2.1. Кратка биографија кандидата

Др Драган Савић рођен је 24.01.1966. године у Земуну. На медицинском факултету Универзитета у Београду дипломирао је 1991. године. Специјализацију из интерне медицине у ВМА завршио је 2002. године са одличним успехом. Априла 2011. год. положио је субспецијалистички испит из нефрологије у ВМА. До сада је био запослен као лекар у одељењу клиничке нефрологије, одељењу хемодијализе, одељењу перитонеумске дијализе, начелник кабинета за нефрологију и начелник одељења за вантелесну литотрипсију ВМА. Завршио је Југословенску школу ултразвука 2004. и *International Nephrology School - ERA EDTA&ISN - Budapest* 2010. године. Поседује сертификат за *ESWL* и обуку кадрова - *Storz Medical* од 2004. и сертификат за *ESWL* и обуку кадрова - *Storz Medical SLX-F2<sup>®</sup>* од 2008. Године.

Школске 2009/2010. год. уписао је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету експериментална и клиничка интерна медицина, модул нефрологија и положио све, програмом студија предвиђене испите, укључујући и усмени докторски испит, који је положио 02.03.2011. год. са оценом 9 (девет). Члан је нефролошке секције СЛД, Удружења нефролога Србије, Европског удружења за нефрологију, дијализу и трансплантацију и уредник званичног сајта нефролошке секције СЛД.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

### **Наслов:**

**„Откривање оштећења бубрега, изазваног ударним таласима вантелесне литотрипсије код болесника са калкулозом бубрега липокалином удруженим са неутрофилном гелатиназом и цистатином Ц“**

### **Предмет:**

Ова студија ће одређивањем концентрације уринарних биомаркера, *NGAL-a* и цистатина-Ц у урину, код болесника са калкулозом бубрега код којих је спроведена вантелесна литотрипсија, утврдити сензитивност и специфичност ових биомаркера за оштећење бубрега ударним таласима вантелесне литотрипсије.

### **Хипотезе:**

1. Концентрације *NGAL-a* и цистатина-Ц у урину, код пацијената са калкулозом бубрега, показује значајан пораст након вантелесне литотрипсије, без обзира на укупну енергетску дозу ударних таласа
2. Концентрације *NGAL-a* и цистатина-Ц у урину, код пацијената са калкулозом бубрега, показује значајан пораст након вантелесне литотрипсије, који ће бити пропорционалан укупној енергетској дози ударних таласа
3. Концентрације *NGAL-a* и цистатина-Ц у урину, код пацијената са калкулозом бубрега, вратиће се у референтни опсег након седам дана од спроведене вантелесне литотрипсије ударним таласима, без обзира на укупну енергетску дозу ударних таласа

## **2.3. Подобност кандидата**

Кандидат др Драган Савић објавио је рад где је први аутор у научном часопису са рецензијом, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

**Savic D, Kovacevic Z, Jovanovic D and Cukic Z. Extracorporeal Lithotripsy - Our Experiences Presented in a Retrospective 10 - Year Study. Bantao Journal 2007; 5(2): 81-4.**  
(није на листи МНО - 0 бодова)

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Модерна ера минимално инвазивног лечења нефролитијазе наступа тек двадесетак година уназад. Уз увођење ендоуролошких процедура, далеко најреволуционарнија је појава вантелесне литотрипсије (*Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy - ESWL*), чиме је оперативно уклањање калкулуса сведено на минимум. *ESWL* представља неоперативну семиинвазивну терапијску методу дезинтеграције калкулуса вантелесно генерисаним ударним таласима, засновану на идеји да се вантелесно генерисани ударни таласи транспортују кроз ткива до калкулуса без њихових иреверзибилних оштећења и да фокусирани дезинтегришу калкулус до партикула погодних за спонтану елиминацију. Висока ефикасност, могућност амбулантне примене, минимална заступљеност нежељених ефеката, уз избегавање отворених хируршких интервенција, говоре о медицинском и социо-економском значају ове методе.

Међутим, без обзира на претпоставку неинвазивности, за *ESWL* се везују бројне нуспојаве (хидронефроза, "*steinstrasse*", колике, повраћање, егзацербације уринарних инфекција, пролазна макрехематурија, пролазна хипертензија, крварења у кожи на месту продора таласа, лезија слузнице уротракта, акутна транзитрна бубрежна инсуфицијенција, руптура уретера, бубрега, шупљих органа, масивна ретроперитонеумска крварења и интра/периренални хематоми, пионефроза, уросепса, *urinotorax*, нефректомија након *ESWL* и тд.). Студије су по правилу резултирале опречним резултатима, па и поред бројних водича за лечење калкулозе уротракта, остају и бројне дилеме. Како се ова метода базира на таласима велике енергије, очекиван је и настанак лезија, преваходно бубрежног паренхима. Ту се јављају дилеме око оптималног нивоа примењене енергије током једне интервенције и утицаја висине укупне примењене енергије на настанак паренхимских оштећења бубрега. До сада је објављен мали број студија о утицају кумулативне енергије ударних таласа на настанак бубрежних лезија. *Rassweiler* и сар. су на основу искустава из три студије дошли до становишта да се опсег од 100-130J може сматрати незваничном препоруком када је бубрег у питању. Усвојене препоруке за примену укупне пласиране енергије ударних таласа не постоје. Чак ни у најновијем водичу Европског удружења уролога из 2013. године није наведена ни једна препорука у вези препоручене и/или сигурне укупне енергетске дозе литотрипсије, сем пожељне употребе што мање енергије, у циљу превенције оштећења бубрега. Тако се ставови и даље свде на логику "мања енергија - мање компликација", до већих мултицентричних рандоминизованих студија.

До сада су испитани бројни биомаркери бубрежне лезије али ни један није истовремено задовољио критеријуме довољно брзог. Последње су студије испитивале значај *NGAL-a* и цистатина-Ц, у раном откривању бубрежне лезије.

Уринарни липокалин удружен са неутрофилном гелатиназом (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin - NGAL*) један је од протеина који се најраније детектује након исхемијског или нефротоксичног оштећења и то већ након 2<sup>h</sup>. Како литотрипсија изазива механичко оштећење са нагомилавањем слободних радикала на месту оштећења, последичну вазоконстрикцију са исхемијом и секундарну исхемијско-реперфузиону лезију, то се и овај биомаркер намеће као могућ и коначно адекватан. Проблем представља његова неспецифичност, па се испитивање мора базирати на бројним и тачно утврђеним ексклузивним критеријумима.

Цистатин-Ц је следећи биомаркер за брзо детектовање бубрежне лезије након *ESWL*. Ради се о протеину мале молекулске масе, који се формира константном брзином, за разлику од креатина, и обзиром да се потпуно катаболише у ћелијама проксималних

тубула, нормална концентрација у урину му је занемарива. Ово резултира брзим и значајним скоком његове концентрације у урину код оштећења проксималних тубула и сврстава га у врло сензитивне показатеље минималних промена *GFR*. Како га формирају све једарне ћелије, не може се узети као специфичан показатељ акутне бубрежне лезије али се уз пажљиво придржавање ексклузивних критеријума, може искористити као брз показатељ акутне бубрежне лезије узроковане литотрипсијом.

Од бројних студија које су испитивале ова два биомаркера у раној дијагностици бубрежне лезије, само се неколицина односила на акутну лезију узроковану вантелесном литотрипсијом. На жалост, резултирале су потпуно опречним резултатима, од њиховог значајног пораста 1-3<sup>h</sup> након интервенције и враћања на преинтервентне вредности за седам дана, до изостанка пораста након интервенције.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

### Циљеви:

1. Одредити концентрације *NGAL-a* и цистатина-Ц у урину, код пацијената са калкулозом бубрега, непосредно уочи *ESWL*, након 2<sup>h</sup> и седмог дана после *ESWL*
2. Корелирати концентрацију *NGAL-a* и цистатина-Ц у урину пацијената са калкулозом бубрега пре и након *ESWL*, у зависности од укупне енергетске дозе ударних таласа

### Значај:

Резултати ове докторске тезе допринеће утврђивању *NGAL-a* и цистатина-Ц, као раних уринарних биомаркера оштећења бубрега узрокованих вантелесном литотрипсијом, утолико пре што за сада о томе не постоје веће, ни ретроспективне ни проспективне студије. Њиховом пре и постинтервентном корелацијом, по унапред утврђеним енергетским групама испитаника, утврдиће се реверзибилност бубрежних оштећења, независна од укупне енергетске дозе ударних таласа, што би могло потакнути спровођење већих мултицентричних студија у циљу кориговања појединих ставова у спровођењу вантелесне литотрипсије. У том случају могла би се применити већа енергетска доза ударних таласа, што би резултирало повећањем ефикасности ове терапијске методе.

## 2.6. Веза са досадашњим истраживањима

За разбијање камена у бубрегу вантелесно генерисаним ударним таласима, без обзира на претпоставку неинвазивности, везује се и оштећење бубрега. Дискутабилан је утицај укупне енергије ударних таласа на појаву оштећења. Опште прихваћене препоруке за примену укупне пласиране енергије ударних таласа не постоје. Чак ни у најновијим препорукама Европског удружења уролога из 2013. године није наведена ни једна препорука, сем пожељне употребе што мање енергије, у циљу превенције оштећења бубрега. Са друге стране, *Rassweiler* и сар. су на основу искустава из три студије дошли до становишта да се опсег од 100-130J може сматрати незваничном препоруком, када је бубрег у питању. Што се потраге за "брзим" биомаркерима акутне бубрежне лезије тиче, доказан је значај *NGAL-a* и цистатина-Ц, али су потпуно опречни резултати када

су у питању лезије узроковане вантелесном литотрипсијом, што представља још једну у низу недоумица, у чијем би разјашњењу могла помоћи ова студија.

## 2.7. Методе истраживања

**А) Врста студије:** студија је дизајнирана по типу неинтервентног, нетерапијског, проспективног клиничког истраживања нежељених дејстава нефармаколошке терапијске интервенције.

**Б) Испитаници:** студија ће бити спроведена у Центру за калкулозу уротракта ВМА Београд, на пацијентима, код којих ће бити спроведено вантелесно разбијање камена у бубрегу, а који су претходно укључени у студију по прецизно утврђеним критеријумима. Укупни студијски узорак је утврђен на 92 болесника, од којих ће половина бити сврстана у експерименталну (високоенергетска), а друга половина у контролну групу (нискоенергетска). Сврставање испитаника у групе ће бити вршено након вантелесне литотрипсије, у зависности од регистроване укупне енергетске дозе ударних таласа, док ће иста зависити од карактеристика калкулозе, процене ефекта током интервенције, квалитета сарадње и индивидуалног прага за бол пацијената. Експериментална група ће подразумевати укупну енергетску дозу ударних таласа  $> 130J$  а контролна група  $\leq 130J$ . Од кључног значаја ће бити праћење уринарних концентрација *NGAL-a* и цистатина-Ц, као раних маркера оштећења бубрега, а добијени подаци, пре и постинтервентно, биће статистички обрађени и анализирани, како унутар енергетских група, тако и између различитих енергетских група испитаника.

Критеријуми за укључивање:

- пацијенти оба пола старији од 18 година, код којих је претходним испитивањима дијагностикована нефролитијаза и као терапијски модалитет избора индикована вантелесна литотрипсија,
- потписан формулар информисаног пристанка.

Критеријуми за искључивање:

- клиренс креатинина  $\leq 60ml/min/1,73m^2$ ,
- податак да се пацијент лечи или је раније лечен од неког бубрежног обољења,
- податак да је пацијент у последњих 10 дана имао контрастно снимање,
- постојање уринарне инфекције,
- постојање хидронефрозе,
- претходно оперативно уклањање дела калкулозе,
- протеинурија  $\geq 3,5g/24^h$ ,
- постојање оштећења функције јетре,

- хиперфункција штитасте жлезде,
- пацијенти на терапији кортикостероидима,
- пацијенти на терапији имуносупресивима,
- пацијенти на хемиотерапији,
- трансплантирани пацијенти,
- постојање системске инфекције,
- повреда протокола студије.

**В) Метод:** При пријему ће се бележити основне карактеристике пацијената и клинички параметри на пријему (пол, доб, висина, тежина, индекс телесне масе, артеријски крвни притисак, телесна температура), присуство/одсуство симптома и знакова нефролитијазе (карактеристичан лумбални бол, повраћање, повишена телесна температура, дизуричне сметње).

Свим пацијентима биће одређен основни хематолошки и биохемијски профил (ЦПГ, ККС, уреа, креатинин, аПТВ, *INR*), са анализом урина/седимента урина и уринокултуром. На основу вредности серумског креатинина применом *CKD-EPI* формуле биће одређен клиренс креатинина.

Вантелесна литотрипсија ће се спроводити у Центру за калкулозу уротракта ВМА Београд, на литотриптеру *Modulith SLX-F2*<sup>®</sup> фирме *Storz*, са интегрисаним РТГ-апаратом (тзв Ц-лук). Ударни систем је електромагнетни, пречника извора таласа 300mm, енергетског опсега 5-150MPa, са 26 енергетских нивоа (0,1-9,0), максималне дубине продора 180mm, фокуса 28xØ6mm, густине енергетског флукса 0,03-3,65mJ/mm<sup>2</sup>. Број ударних таласа по интервенцији и временско трајање интервенције варираће у зависности од конкретног случаја и праћења ефекта интервенције, а највише 3000 ударних таласа, уз излазну фреквенцу *trigger-a* од 1Hz (60SW/min) и тзв. "каскадни" модалитет пласирања ударних таласа (постепено појачавање енергије од 0,1), у циљу превенције оштећења и спречавања вазоконстрикције у третираном бубрегу. Позиционирање пацијента ће се вршити, обзиром на позицију калкулозе, у леђном декубитусу. Фокусирање калкулозе ће се вршити *in-line* (0-30°), нискоенергетском импулсном флуороскопијом (30imp/sec), у циљу минимизирања дозе јонизујућег зрачења. Комбиноваће се мануелно и аутоматско фокусирање. У циљу премедикације, користиће се Трамадол 50-100mg *p.o.*, сем код пацијената са позитивним анамнестичким податаком о алергији на исти или ниском артеријском притиску. Након интервенције, сваком ће пацијенту бити прописана стандардна елиминациона терапија. Након спроведене вантелесне литотрипсије биће бележена укупна енергетска доза (*Total Energy Flux Density*).

Код свих пацијената ће бити узет по један узорак урина непосредно уочи интервенције, 2<sup>h</sup> након интервенције и седмог дана након интервенције. Одмах по узорковању, узорци урина ће бити центрифугирани на  $\geq 400$  RCF (*Relative Centrifugal Force*) пет минута. Анализа ће се радити из предходно узетих узорака урина који ће до момента анализе бити замрзнути на -80°C. *NGAL<sub>(u)</sub>* ће бити одређиван квантитативно,

имунохемијском методом *CMIA (Chemiluminescent microparticle immunoassay)* на анализатору *ARCHITECT i2000<sub>SR</sub> - Abbott*. Цистатин-Ц<sub>(u)</sub> ће бити одређиван квантитативно, методом имунонефелометрије појачане честицама на *BN*-системима (*Behring Nephelometer Analyzer II*). Користи се *N-latex* цистатин-Ц реагенс. У питању је *PENIA (Particle Enhanced Immuno Adsorption)* индиректан тест.

Ултразвучне карактеристике бубрега биће регистроване непосредно уочи интервенције, непосредно након интервенције и седмог дана од спроведене интервенције (лонгитудинални дијаметар, дебљина паренхима, постојање/"збрисаност" кортикомедуларне границе, одсуство/степен хидронефрозе и присуство/одсуство хематома).

### **Варијабле:**

- Основне карактеристике пацијената и клинички параметри на пријему (пол, доб, висина, тежина, индекс телесне масе, артеријски крвни притисак, телесна температура)
- Присуство/одсуство симптома и знакова нефролитијазе (карактеристичан лумбални бол, повраћање, повишена телесна температура, дизуричне сметње)
- Основни хематолошки и биохемијски профил (ЦРП, ККС, уреа, креатинин, аПТВ, *INR*), са анализом урина/седимента урина и уринокултуром
- Клиренс креатинина одређен применом *CKD-EPI* формуле
- Концентрација *NGAL-a* и цистатина-ц у три узорка урина (пре интервенције, 2<sup>h</sup> након интервенције и седмог дана након интервенције)
- Ултразвучне карактеристике бубрега непосредно уочи интервенције, непосредно након интервенције и седмог дана од спроведене интервенције (лонгитудинални дијаметар, дебљина паренхима, постојање/"збрисаност" кортикомедуларне границе, одсуство/степен хидронефрозе и присуство/одсуство хематома)
- укупна енергетска доза (*Total Energy Flux Density*)

### **Снага студије и одређивање величине узорка**

Студијски узорак је израчунат под претпоставком промене примарне варијабле, концентрације *NGAL-a*, у смислу повећања код групе болесника са високом енергијом (укупна примљена енергија већа од медијане примењене енергије код свих болесника). Подаци о апсолутним вредностима концентрација *NGAL-a*, и њиховом варијабилитету и промени у вредностима после *ESWL* су засновани на резултатима сличне, раније публиковане студије (5). Међутим, како дизајн наведене студије има одређене методолошке разлике, односно специфичности у односу на наше истраживање (другачија стратификација студијских група, према различитим *SW* енергијама) као и употребу корекције изходних података за вредности бубрежне функције (главни фактор) прорачун узорка је заснован на (просечним) средњим вредностима (апсолутне и проценат промена) свих подгрупа из студије *Zekay-a* и сарадника, уз модификацију

смера промене *NGAL-a* сходно главној истраживачкој хипотези (веће промене у групама са већом *SW* енергијом). Сходно наведеном, за прорачун узорка су узете вредности *t*-теста за два независна узорка, алфа 0.05, бета 0.8, проценат промене од 65% као разлика која треба да се докаже као статистички значајна (медијана промене 1.04), стандардна девијација од 1.1, за однос броја испитаника 1:1. Ове вредности су унете као почетни параметри у одговарајући апликативни софтвер за прорачун узорка (12). На овај начин, укупни студијски узорак је утврђен на 92 болесника, од којих ће половина бити сврстана у експерименталну групу (високоенергетска група), а друга половина у контролну (нискоенергетска група).

## Статистичка обрада података

За статистичку анализу добијених резултата, биће коришћени следећи тестови: једнофакторска параметарска анализа варијансе-АНОВА, *Kruskal-Wallis* тест, Студент-ов *t*-тест,  $\chi^2$  тест, тестови линеарне корелације: *Pearson*-ов коефицијент линеарне корелације, *Spearman*-ов коефицијент ранг корелације. За процену адекватности биомаркера биће коришћени логистички регресиони модел и *ROC* крива. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

## 2.8. Очекивани резултати

Очекује се значајан пораст концентрације *NGAL-a* и цистатина-Ц у урину свих пацијената након вантелесне литотрипсије, пропорционалан укупној енергетској дози ударних таласа. Обзиром на претпостављену реверзибилност оштећења, очекује се њихово враћање у референтни опсег након седам дана од спроведене интервенције.

Добијени резултати би допринели утврђивању *NGAL-a* и цистатина-Ц, као раних уринарних биомаркера оштећења бубрега узрокованих вантелесном литотрипсијом, утолико пре што за сада о томе не постоје веће, ни ретроспективне ни проспективне студије. Њиховом пре и постинтервентном корелацијом, по унапред утврђеним енергетским групама испитаника, утврдиће се реверзибилност бубрежних оштећења, независна од укупне енергетске дозе ударних таласа, што би могло потакнути спровођење већих мултицентричних студија у циљу кориговања појединих ставова у спровођењу вантелесне литотрипсије. У том случају могла би се применити већа енергетска доза ударних таласа, што би резултирало повећањем ефикасности ове терапијске методе.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

За разбијање камена у бубрегу вантелесно генерисаним ударним таласима, без обзира на претпоставку неинвазивности, везује се и дискутабилан утицај укупне енергије ударних таласа на појаву оштећења. Опште прихваћене препоруке за примену укупне пласиране енергије ударних таласа не постоје. Са друге стране, на основу искустава из свега три студије дошло се до становишта да се опсег од 100-130J може сматрати незваничном препоруком, када је бубрег у питању. Што се потраге за "брзим" биомаркерима акутне бубрежне лезије тиче, доказан је значај *NGAL-a* и цистатина-Ц, али су потпуно опречни резултати када су у питању лезије узроковане вантелесном литотрипсијом. Циљ овог истраживања је да се испитивањем сензитивности и специфичности два уринарна биомаркера, *NGAL-a* и цистатина-Ц, утврди њихов



значај за брзу дијагнозу бубрежног оштећења ударним таласима вантелесне литотрипсије.

Истраживање ће бити реализовано по типу неинтервентног, нетерапијског, проспективног клиничког истраживања нежељених дејстава нефармаколошке терапијске интервенције, и биће спроведено у Центру за калкулозу уротракта ВМА Београд, на пацијентима, код којих ће бити спроведено вантелесно разбијање камена у бубрегу, а који су претходно укључени у студију по прецизно утврђеним критеријумима. Укупни студијски узорак је утврђен на 92 болесника, од којих ће половина бити сврстана у експерименталну (високоенергетска), а друга половина у контролну групу (нискоенергетска). Сврставање испитаника у групе ће бити вршено након вантелесне литотрипсије, у зависности од регистроване укупне енергетске дозе ударних таласа. Експериментална група ће подразумевати укупну енергетску дозу ударних таласа  $> 130J$  а контролна група  $\leq 130J$ . Од кључног значаја ће бити праћење уринарних концентрација *NGAL-a* и цистатина-Ц, као раних маркера оштећења бубрега, а добијени подаци, пре и постинтервентно, биће статистички обрађени и анализирани, како унутар енергетских група, тако и између различитих енергетских група испитаника. Регистроваће се све варијабле и фактори ризика потенцијално значајни за дијагнозу болести (пол, доб, висина, тежина, индекс телесне масе, артеријски крвни притисак, телесна температура), присуство/одсуство симптома и знакова нефролитијазе (карактеристичан лумбални бол, повраћање, повишена телесна температура, дизуричне сметње). Код сваког пацијента узимаће се планиране неспецифичне лабораторијске анализе крви и урина и израчунати клиренс креатинина. Вантелесна литотрипсија ће се спроводити у Центру за калкулозу уротракта ВМА Београд, на литотриптеру *Modulith SLX-F2*<sup>®</sup>. Број ударних таласа по интервенцији и временско трајање интервенције варираће у зависности од конкретног случаја и праћења ефекта интервенције, а највише 3000 ударних таласа, уз излазну фреквенцу *trigger-a* од 1Hz и тзв "каскадни" модалитет пласирања ударних таласа. Након спроведене вантелесне литотрипсије биће бележена укупна енергетска доза (*Total Energy Flux Density*). Концентрација *NGAL-a<sub>(u)</sub>* ће бити одређивана имунохемијском методом *CMIA*, а Цистатина-ц<sub>(u)</sub> методом имунонефелометрије појачане честицама на *BN*-системима (*PENIA* - индиректан тест). Ултразвучне карактеристике бубрега биће регистроване непосредно уочи интервенције, непосредно након интервенције и седмог дана од спроведене интервенције (лонгитудинални дијаметар, дебљина паренхима, постојање/"збрисаност" кортикомедуларне границе, одсуство/степен хидронефрозе и присуство/одсуство хематома).

Добијени резултати би могли допринети утврђивању *NGAL-a* и цистатина-Ц, као раних уринарних биомаркера оштећења бубрега узрокованих вантелесном литотрипсијом, утолико пре што за сада о томе не постоје веће, ни ретроспективне ни проспективне студије. Њиховом пре и постинтервентном корелацијом, по унапред утврђеним енергетским групама испитаника, утврдиће се реверзибилност бубрежних оштећења, независна од укупне енергетске дозе ударних таласа, што би могло потакнути спровођење већих мултицентричних студија у циљу кориговања појединих ставова у спровођењу вантелесне литотрипсије.

## 2.10. Предлог ментора

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације Доц. др Дејана Петровића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина.

## 2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална интерна медицина.

## 2.12. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Дејан Петровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Проф. др Новак Миловић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Урологија, члан;
3. **Проф. др Нада Димковић**, редовни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

## Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др мед. Драган Савић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а методологија је прецизна и јасна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација кандидата др мед. Драгана Савића бити од великог научног и практичног значаја, јер ће добијеним резултатима дати значајан допринос утврђивању дијагностичког значаја два уринарна биомаркера за дијагнозу оштећења бубрега ударним таласима вантелесне литотрипсије.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата, др мед. Драгана Савића под називом: „Откривање оштећења бубрега, изазваног ударним таласима вантелесне литотрипсије код болесника са калкулозом бубрега липокалином удруженим са неутрофилном гелатиназом и цистатином Ц“, и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Доц. др Дејан Петровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
- 

2. **Проф. Др Новак Миловић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Урологија, члан
- 

3. **Проф. др Нада Димковић**, редовни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област интерна медицина, члан.
- 

У Крагујевцу, 19. 11. 2013. год.