

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

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Стручног већа Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-268/43 од 13.04.2016. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Катарине Обренчевић, под називом:

**„ПРОЦЕНА АКТИВНОСТИ И РЕМИСИЈЕ ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ИДИОПАТСКЕ
РЕТРОПЕРИТОНЕАЛНЕ ФИБРОЗЕ”**

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

1. **Проф. др Снежана Живанчевић - Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. **Проф. др Драган Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Предраг Алексић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Урологија, члан

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Катарина Обренчевић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Катарина Обренчевић, специјалиста интерне медицине, субспецијалиста нефролог, рођена је 10.04.1970. године у Београду. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1996. године са просечном оценом 9,37 (девет и тридесет седам). Специјализацију из интерне медицине завршила је у Војномедицинској академији 2001. године, где је 2006. године завршила и последипломске студије облика уже специјализације из нефрологије.

Школске 2009/2010. год. уписала је академске докторске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету експериментална и клиничка интерна медицина, модул нефрологија, где је положила усмени докторски испит, са оценом 10 (десет).

Од 2001. до 2011. године била је стално запослена као лекар специјалиста у Клиници за нефрологију ВМА, а од 2011. године стално је запослена као лекар субспецијалиста нефролог у Центру за трансплантацију солидних органа ВМА.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Процена активности и ремисије током лечења идиопатске ретроперитонеалне фиброзе“

Предмет: Испитивање ефикасности имуносупресивне терапије у постизању ремисије болести, побољшања и нормализације бубрежне функције, као и утврђивање сензитивности реактанта акутне фазе, седиментације (*SE*) и це-реактивног протеина (*CRP*), као маркера активне инфламације у почетној фази болести и предиктора одговора на терапију имуносупресивним лековима.

Хипотезе:

1. Смањење концентрације *SE* и *CRP* након првих месец дана терапије јесте добар предиктор постизања ремисије болести.
2. Нормализација концентрације *SE* и *CRP* корелира са смањењем дебљине фиброзног ткива након 6 месеци терапије.
3. Смањење дебљине фиброзног ткива након 6 месеци терапије корелира са нормализацијом/побољшањем бубрежне функције.
4. Терапијски протокол који укључује кортикостероиде и микофенолат мофетил јесте ефикаснији у постизању брже ремисије болести.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је публикувао више радова у часописима међународног и националног значаја, од којих је за услов за пријаву докторске тезе релевантан:

Obrenčević K, Jovanović D, Kovačević Z, Ignjatović Lj. Belgrade Hantavirus infection is associated with the most severe clinical form of hemorrhagic fever with renal syndrome. BANTAO Journal 2007; 5(2): 84-8. (M52)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Идиопатска ретроперитонеална фиброза (ИРФ) јесте ретко обољење непознатог узрока са инциденцом 0,2-0,5 случајева/100.000 људи годишње. Карактерише га постојање фибро-инфламаторног ткива које обухвата абдоминалну аорту и друге ретроперитонеалне структуре. Захватање уретера овим ткивом доводи до опструктивне нефропатије и бубрежне инсуфицијенције различитог степена, која може прогредирати до терминалног стадијума са потребом за хроничним лечењем дијализом. Идиопатска ретроперитонеална фиброза чини 2/3 свих случајева ретроперитонеалне фиброзе, док 1/3 припада секундарним формама које су удружене са малигнитетима, инфекцијама, траумама, радиотерапијом, хируршким абдоминалним процедурама и лековима, као и аутоимунским болестима и васкулитисима. Патогенеза није разјашњена, али се данас сматра да се највероватније ради о аутоимунском одговору на недовољно дефинисане антигене. У новије време се разматра ИРФ као манифестација *IgG4*-повезаних болести, али је та удруженост доказана само у 30-60% случајева.

Хистолошка слика ИРФ се разликује у раном стадијуму, у коме постоји богат ћелијски инфилтрат (*CD20+* Б лимфоцити, *CD4+* и *CD45+* Т лимфоцити, плазмоцити, еозинофили и макрофаги) од касног стадијума у коме доминирају колагена влакна са врло мало ћелијског инфилтрата.

Клиничке манифестације су неспецифичне и могу се поделити на локализоване, услед механичког компресивног ефекта фиброзног ткива, и системске манифестације, услед инфламаторне природе болести. Најчешћи локализовани симптоми јесу бол у абдомену или леђима, потом оток доњих екстремитета, дубока венска тромбоза, оток скротума, варикоцеле, хидроцеле и уретерална колика. У каснијим стадијумима јављају се симптоми прогресивне уретералне опструкције са олигоануријом и симптомима уремије. Системске манифестације претходе локализованим манифестацијама болести, или су истовремено присутне, и укључују замор, губитак апетита и телесне тежине, субфебрилност, мучнину и мијалгије.

Дијагноза обољења се поставља радиолошким методама: ултразвучним налазом једностране или обостране хидронефрозе, типичном медијалном девијацијом уретера на

интравенској урографији и методама избора: мултислајсној компјутеризованој томографији (*MSCT*) или магнетној резонанци (*MR*) абдомена. Уз помоћ *MSCT* и *MR* абдомена може се визуелизовати и степен ширења фиброзног ткива, дефинисати степен активности болести на основу контрастног пребојавања и открити могуће присуство тумора или лимфаденопатије, што је и најзначајнија диференцијална дијагноза ретроперитонеалне фиброзе. Дефинитивна дијагноза се поставља биопсијом фиброзног ткива, али се већина аутора слаже да је она индикована само када постоји атипична локализација фиброзе или се сумња на малигнитет.

С обзиром на инфламаторну природу болести, реактанти акутне фазе, седиментација (*SE*) и це-реактивни протеин (*CRP*), су повишени у више од 80% пацијената. Да ли се они могу сматрати параметрима активности болести, и даље је предмет истраживања. *Warnatz* и сарадници у свом истраживању нису нашли значајну корелацију активности болести и *CRP*-а, али су показали повезаност *CRP*-а са степеном инфламације на *MSCT* прегледу. *Adler* такође није нашао значајну корелацију јер је изванредан број болесника имао нормалан *CRP* упркос радиолошки детектованој инфламацији. Насупрот њима, *Scheel* и сарадници потврђују позитивну повезаност *CRP*-а и *SE* са активношћу болести.

Терапија ИРФ има за циљ отклањање блокаде уро-тракта, заустављање прогресије фибро-инфламаторне реакције и њених системских манифестација и превенцију рецидива болести. Ремисијом болести сматра се губитак системских манифестација болести, повлачење хидронефрозе и регресија фиброзног ткива у ретроперитонеуму на *MSCT/MR* прегледу. Ендоуролошке процедуре за декомпресију уро тракта (пласирање перкутане нефростоме или ендоуретералног стента) често се примењују, али могу бити повезане са компликацијама (инфекције, перфорације). Хирушко лечење има висок проценат рецидива, 22-50%, и нема ефекта на системске манифестације болести. С обзиром на претпостављену имунску природу болести, у терапији се користе различити имуносупресивни лекови, али до сада није постигнут консензус о врсти и дужини трајања терапије. Кортикостероиди су најчешће коришћени, сами или у комбинацији са другим имуносупресивним лековима: азатиоприном, циклоспорином, циклофосфамидом и микофенолат мофетилом. Антиестроген тамоксифен такође се примењује са различитим успехом. Ови подаци односе се углавном на појединачне случајеве и мале групе болесника. До сада нису објављене рандомизоване клиничке студије које би поредиле ефикасност ових различитих терапијских протокола, нити дужину њиховог трајања у циљу спречавања рецидива. Такође, нису дефинисани ни предиктори успешног одговора на терапију, с обзиром да имуносупресивни лекови могу бити повезани са озбиљним нежељеним реакцијама.

Како се болест иницијално, у свом раном стадијуму карактерише активном инфламацијом са доминантном ћелијском инфилтрацијом, дејство имуносупресивних лекова у овом стадијуму се сматра најефикаснијим у постизању ремисије болести, насупрот изостанку њиховог ефекта у касној фази. Због тога је одређивање активности болести кључно у предвиђању одговора на терапију. Према аналогiji са другим инфламаторним системским болестима, повишени реактанти акутне фазе, *SE* и *CRP* су

показатељи активне инфламације и, према томе, предиктори одговора на имуносупресивну терапију. До сада су у литератури објављена два рада која су испитивала ову претпоставку, али аутори нису нашли позитивну корелацију између почетне концентрације *SE* и *CRP*-а, њиховог иницијалног смањења и одговора на терапију. Ипак, *Pelkmans* и сарадници налазе да болесници са повишеним *SE* и *CRP* имају израженије конституционалне симптоме, као и да смањење *CRP*-а после 4 и 8 месеци терапије корелира са редукцијом фиброзног ткива на *MSCT* прегледу.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљ:

1. Упоредна анализа пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом на два различита терапијска протокола (кортикостероиди и микофенолат мофетил *vs.* кортикостероиди и азатиоприн) према:
 - полу, годинама живота у време постављања дијагнозе, као и према конституционалним симптомима: абдоминални бол и/или бол у леђима, губитак тежине, анорексија и повишена телесна температура;
 - лабораторијским параметрима: *SE*, *CRP*, концентрација хемоглобина, серумски креатинин у време постављања дијагнозе, након месец дана терапије, 6 месеци, годину дана, 2 и 4 године;
 - израчунатом степену проширености фиброзног ткива путем *MSCT/MR* прегледа абдомена на основу критеријума *Scheel*-а и сарадника, као и према степену смањења дебљине фиброзног ткива након 6 месеци, годину дана, 2 и 4 године од почетка терапије;
 - јачини гломерулске филтрације пре почетка терапије и током периода праћења и
 - степену релапса болести током периода праћења и брзини постизања ремисије болести.
2. Корелирати вредности *SE* и *CRP* са:
 - повлачењем конституционалних симптома, као и са повлачењем хидронефрозе на основу ултразвучног прегледа бубрега;
 - са смањењем дебљине фиброзног ткива на основу налаза *MSCT/MR* прегледа абдомена током периода праћења и
 - са релапсом болести током периода праћења.
3. Анализирати пацијенте у односу на примену неке од ендо-уролошких процедура за декомпресију уро тракта (пласирање перкутане нефростоме или ендоуретералног стента), као и у односу на компликације саме процедуре (инфекције, перфорације и друго) и време њихове екстракције у односу на почетак терапије.

Значај:

Очекује се да ће концентрације реактаната акутне фазе и њихове промене представљати сензитиван параметар ефикасности терапије и постизања ремисије болести и да ће утицати на формирање нових ставова у лечењу и праћењу пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом.

Како за сада нема званичних ставова у лечењу пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом, како код нас тако и у свету, ова студија би требала да донесе новину у смислу одређивања ефикаснијег протокола лечења и утврђивању предиктора успешности лечења и стопе рецидива. Након тога, резултати моје студије би били предложени као нови протокол лечења ових пацијената, што би имало огроман значај у терапији и праћењу пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Идиопатска ретроперитонеална фиброза је ретко обољење, непознатог узрока, које карактерише постојање фибро-инфламаторног ткива око ретроперитонеалних структура. Захватање уретера овим ткивом доводи до опструктивне нефропатије и бубрежне инсуфицијенције, која може прогредирати до терминалног стадијума и потребе за хроничним лечењем дијализом. С обзиром на претпостављену имунолошку природу болести, у терапији се користе различити имуносупресивни лекови, али до сада није постигнут консензус о врсти и дужини трајања терапије. Како се болест одликује хроничним релапсирајућим током, са највећом ефикасношћу имуносупресивних лекова у активној почетној (ћелијској) фази болести, одређивање активности болести кључно је у процени и предвиђању одговора на ову терапију. Реактанти акутне фазе, седиментација и це-реактивни протеин, представљају маркере активне инфламације у почетној фази болести и стога би могли представљати сензитивне предикторе одговора на терапију имуносупресивним лековима.

Ретроспективна клиничка опсервациона студија пацијената (серија случајева) укључиће пацијенте са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом који се лече применом два различита терапијска протокола: кортикостероиди у комбинацији са микофенолат мофетилом и кортикостероиди у комбинацији са азатиоприном. Код сваког пацијента у моменту постављања дијагнозе, након месец дана, шест месеци, 1, 2 и 4 године од почетка терапије биће одређена концентрација реактаната акутне фазе, јачина гломерулске филтрације, дебљина фиброзног ткива у ретроперитонеуму путем *MSCT/MR* прегледа абдомена, као и степен релапса болести.

Очекује се да ће повишена концентрација реактаната акутне фазе у моменту постављања дијагнозе одговарати активној фази болести и представљати индикатор успешности примењене терапије, као и да ће њихова нормализација указивати на постигнуту ремисију болести. У поређењу два различита протокола лечења, очекује се да

ће протокол који укључује микофенолат мофетил бити ефикаснији у постизању ремисије болести у односу на протокол са азатиоприном.

Очекује се да ће концентрација реактаната акутне фазе и њихове промене представљати сензитиван параметар ефикасности терапије и постизања ремисије идиопатске ретроперитонеалне фиброзе.

2.7. Методе истраживања

А. ВРСТА СТУДИЈЕ

Студија ће бити дизајнирана као ретроспективна клиничка опсервациона студија пацијената (серија случајева) са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом током периода од 2004. - 2016. год.

Б. ПОПУЛАЦИЈА

У студији ће бити обрађени подаци пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом који се лече на Клиници за нефрологију Војномедицинске академије. Из историја болести, амбулантних налаза, налаза *MSCT* и *MR* абдомена, лабораторијских налаза и друге пратеће документације, биће издвојени и анализирани подаци само оних пацијената који испуњавају критеријуме за укључивање.

Критеријуми за укључивање у студију су: (1) пацијенти са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом који се лече у Клиници за нефрологију Војномедицинске академије и који су на једном од два анализирана терапијска протокола: прва група пацијената ће бити на имunosупресивном протоколу који укључује комбинацију кортикостероида и микофенолат мофетила, док ће другу групу чинити пацијенти на третману кортикостероидима у комбинацији са азатиоприном; (2) потписан формулар информисаног пристанка

Критеријуми за искључење из студије: пацијенти који нису били на једном од ова два терапијска протокола и они који нису наставили лечење и праћење након постављања дијагнозе у Војномедицинској академији.

За ово испитивање добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије.

В. УЗОРКОВАЊЕ

Биће укључени сви пацијенти који испуне критеријуме за укључење и искључење према типу „згодног узорка“, тј. сви они који се прате и лече у Војномедицинској академији. Пошто се ради о ретком обољењу, на овај начин би се прикупио довољан број пацијената како би се задовољили критеријуми снаге студије и величине узорка.

Г. ВАРИЈАБЛЕ

За процену два терапијска протокола биће коришћене следеће варијабле:

- Врста терапијског протокола (кортикостероиди у комбинацији са микофенолат мофетилом или кортикостероиди у комбинацији са азатиоприном)
- Основне карактеристике пацијената и клинички параметри на пријему: пол, животна доб у тренутку постављања дијагнозе
- Присуство конституционалних симптома: абдоминални бол и/или бол у леђима, губитак тежине, анорексија и повишена телесна температура
- Основне хематолошке и биохемијске анализе: *SE*, *CRP*, комплетна крвна слика, уреа, креатинин, калијум, гликемија, у време постављања дијагнозе, након месец дана терапије, 6 месеци, годину дана, 2 и 4 године након почетка лечења
- Јачина гломерулске филтрације одређена применом *CKD-EPI* формуле у време постављања дијагнозе и током периода праћења
- Степен хидронефрозе једног или оба бубрега
- Степен проширености фиброзног ткива путем *MSCT/MR* прегледа абдомена на основу критеријума *Scheel*-а и сарадника:
 1. Први степен: фиброзно ткиво обухвата инфраренални део абдоминалне аорте и/или илијачне крвне судове
 2. Други степен: фиброзно ткиво обухвата инфраренални део доње шупље вене
 3. Трећи степен: латерално ширење фиброзног ткива са компресијом на један или оба уретера и
 4. Четврти степен: проширеност фиброзног ткива на бубрежни хилус са компресијом на реналну артерију и/или реналну вену.
- Степен смањења дебљине фиброзног ткива након 6 месеци, годину дана, 2 и 4 године од почетка терапије (биће мерен и изражен у облику дијаметра на основу налаза *MSCT/MR* прегледа абдомена)
- Степен релапса болести током периода праћења
- Примена неке од ендо-уролошких процедура за декомпресију уро тракта (пласирање перкутане нефростоме или ендоуретералног стента), као и компликације саме процедуре (инфекције, перфорације и друго) и време њихове екстракције у односу на почетак терапије

Хематолошке и биохемијске анализе радиће се у Институту за биохемију ВМА.

Ултразвучни преглед бубрега биће учињен на ултразвучном апарату Клинике за нефрологију Војномедицинске академије. *MSCT* или *MR* преглед абдомена биће урађени у Институту за радиологију Војномедицинске академије.

Клиренс креатинина: биће одређен применом *CKD-EPI* формуле ($GFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{ж. доб}} \times 1.018$ [ако је особа женског пола]) и изражен у $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$.

Све поменуте варијабле биће анализирани у смислу процене успешности терапије и раног предвиђања исхода пацијената са идиопатском ретроперитонеалном фиброзом на два различита терапијска протокола.

Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

На основу стандардних статистичких критеријума (снага студије- 0,80; вероватноћа α грешке- 0,05) двостраним тестирањем, за једнаке величине група, да би се пронашла значајна разлика у стопи рецидива пацијената са ретроперитонеалном фиброзом на основу стопе рецидива од 50% ($p = 0,50$) код пацијената лечених микофенолат мофетилем и 7,40% ($p = 0,074$) лечених азатиоприном, израчуната је потребна величина узорка уз помоћ пропорције за независне узорке, користећи *G*Power* 3.1, од 20 болесника по групи.

Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Комплетна статистичка анализа података ће бити урађена у статистичком компјутерском програму, *PASW Statistics*, верзија 18. Све атрибутивне варијабле ће бити представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија ће бити тестирана *Chi-square* тестом. Све континуалне варијабле ће бити представљене у облику средње вредности \pm стандардне девијације, док ћемо за разлике у континуалним варијаблима користити *Student's t* тест за независне или зависне узроке или *Mann-Whitny* тест или *Wilcoxon* тест, у зависности од нормалности расподеле. Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода ће бити испитана униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом, и биће изражена као *odds ratio (OR)* са 95% интервалом поверења. Све анализе ће бити процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Након статистичке обраде података резултати ће бити представљени табеларно и графички.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће повишена концентрација реактаната акутне фазе (*SE* и *CRP*) у моменту постављања дијагнозе одговарати активној фази болести и представљати индикатор успешности примењене терапије, као и да ће њихова нормализација указивати на постигнуту ремисију болести. У поређењу два различита протокола лечења, очекује се да ће протокол који укључује микофенолат мофетил бити ефикаснији у постизању ремисије болести у односу на протокол са азатиоприном.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Циљ ове студије јесте да се испита ефикасност два имуносупресивна протокола: кортикостероиди у комбинацији са микофенолат мофетилом и кортикостероиди у комбинацији са азатиоприном у постизању ремисије идиопатске ретроперитонеалне фиброзе. Ова студија има за циљ и испитивање сензитивности промене концентрације реактаната акутне фазе, *SE* и *CRP*-а, као показатеља активне фазе болести, индикатора успешности примењене терапије, и постигнуте ремисије болести. Како до сада нису усвојени званични ставови о терапији идиопатске ретроперитонеалне фиброзе, резултати ове студије би могли допринети одређивању ефикаснијег терапијског протокола и утврђивању предиктора успешности лечења.

3. Предлог ментора:

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

Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са Стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора:

1. Petrović D. Retroperitoneumska fibroza: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. U: Maligne bolesti i oštećenje bubrega u kliničkoj praksi. Ed. Petrović D. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, 2015: 389-95. (ISBN: 978-86-7760-086-0)
2. Petrović D. Postrenalno akutno oštećenje bubrega: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. U: Akutno oštećenje bubrega u kliničkoj praksi. Ed. Petrović D. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, 2013: 131-4. (ISBN: 978-86-7760-076-1)
3. Petrović D. Nefrogena sistemska fibroza: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. U: Akutno oštećenje bubrega u kliničkoj praksi. Ed. Petrović D. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, 2013: 389-95. (ISBN: 978-86-7760-076-1)
4. Petrović D. Ožiljavanje bubrega: patogenetski mehanizmi i klinički značaj. Hronična bolest bubrega u kliničkoj praksi. Ed. Petrović D. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, 2014: 357-64. (ISBN: 978-86-7760-098-3)
5. Stojimirović B, Petrović D. Klinički značaj kontrole faktora rizika u sprečavanju progresije hronične slabosti bubrega. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(6): 585-91.
6. Petrović D, Stojimirović B. Proteinuria as a risk factor for progression of chronic renal disease. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(7):552-558.

4. Научна област дисертације

Медицина, Интерна медицина, Нефрологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Снежана Живанчевић - Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија
2. **Проф. др Драган Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина
3. **Проф. др Предраг Алексић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Урологија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **др Катарина Обренчевић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује ефикасност имуносупресивне терапије у лечењу идиопатске ретроперитонеалне фиброзе и сензитивности реактанта акутне фазе као показатеља активне фазе болести, индикатора успешности примењене терапије, и постигнуте ремисије болести.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Катарине Обренчевић**, урађена под менторством проф др Дејана Петровића, бити од великог научног и практичног значаја.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Катарине Обренчевић** под називом „Процена активности и ремисије током лечења идиопатске ретроперитонеалне фиброзе“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Снежана Живанчевић - Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник

2. **Проф. др Драган Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

3. **Проф. др Предраг Алексић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Урологија, члан

У Крагујевцу, _____ 2016. год.