

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 12.03.2025. године, број 11800/9-ГМЛ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„Рана детекција субклиничког акутног оштећења бубрега код деце лечене од малигних болести“**

кандидата др Гордане Милошевски-Ломић, запослене у Универзитетској дечјој клиници у Београду.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Душан Париповић	Професор	Педијатрија	МФУБ
др сц. Јелена Котур-Стевуљевић	Професор	Медицинска биохемија	ФФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Бранкица Спасојевић	Професор	Педијатрија	МФУБ
др Јелена Лазић	Доцент	Педијатрија	МФУБ
др Мирјана Лаушевић	Професор	Интерна медицина	МФУБ
др сц. Милица Миљковић-Траиловић	Доцент	Медицинска биохемија	ФФУБ
др сц. Ана Протић	Професор	Аналитика лекова	ФФУБ

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### А) Приказ садржаја докторке дисертације

Докторска дисертација др Гордане Милошевски-Ломић написана је на укупно 116 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 50 табела и 13 графикона. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак скраћеница коришћених у тексту.

У **уводу** је дат свеобухватан и систематичан приказ акутног оштећења бубрега код деце, укључујући дефиницију, класификацију према КДИГО (KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes) смерницама, епидемиологију и клиничке исходе. Посебна пажња посвећена је специфичностима акутног оштећења бубрега у педијатријској онкологији, са детаљном анализом учесталости, фактора ризика и значаја раног препознавања овог стања.

У наставку увода детаљно су приказани механизми хемотерапијом индуковене нефротоксичности, са посебним освртом на цисплатин и ифосфамид као најзначајније нефротоксичне агенсе у педијатријској онкологији. Описани су сложени патофизиолошки механизми оштећења бубрега, укључујући улогу органских транспортера (ОКТ2), оксидативног и нитрозативног стреса, митохондријалне дисфункције, инфламације и апоптозе. Такође су приказани клиничка презентација, фактори ризика, као и могућности превенције нефротоксичности ових лекова.

Посебан сегмент увода посвећен је савременом концепту биомаркера акутног оштећења бубрега. Детаљно су анализирана ограничења традиционалних функционалних маркера, пре свега серумског креатинина и диурезе, као и значај нових биомаркера који омогућавају рано откривање структурног оштећења бубрега. Приказани су најважнији серумски и уринарни биомаркери, укључујући НГАЛ (липокалин удружен са неутрофилном желатиназом), КИМ-1 (молекул бубрежног оштећења-1), Л-ФАБП (јетрин протеин тип 1 који везује масти), ФГФ-23 (фибробластни фактор раста – 23), цистатин Ц и ванин-1, као и њихова улога у детекцији нефротоксичности.

У оквиру увода посебно је истакнут концепт субклиничког акутног оштећења бубрега, који подразумева присуство структурног оштећења у одсуству промена традиционалних

функционалних параметара. Наглашен је значај ране идентификације овог стања, посебно у педијатријској популацији, као и потенцијална улога биомаркера у превенцији дугорочних компликација, укључујући развој хроничне болести бубрега.

**Циљеви рада** су јасно и прецизно дефинисани и обухватају испитивање дијагностичког и предиктивног значаја нових серумских и уринарних биомаркера у раној детекцији субклиничког акутног оштећења бубрега код деце лечене нефротоксичном хемиотерапијом. Такође, циљ рада је био испитивање улоге параметара оксидативног стреса, као и анализа кумулативних ефеката поновљених циклуса хемиотерапије на бубрежну функцију.

У поглављу **материјал и методе** наведено је да се ради о проспективној кохортној студији која је обухватила 38 педијатријских болесника узраста од 1 до 18 година лечених цисплатином и/или ифосфамидом у периоду од 2012. до 2017. године на Универзитетској дечјој клиници у Београду. Контролну групу чинило је 19 испитаника након завршеног лечења, са периодом праћења дужим од годину дана. Критеријуми за укључење и искључење испитаника су јасно дефинисани, чиме је минимизиран утицај фактора који могу утицати на бубрежну функцију. Искључени су болесници са претходним акутним или хроничним обољењима бубрега, применом других нефротоксичних агенаса, инфекцијом или другим стањима која би могла утицати на резултате, чиме је обезбеђено да је испитивана нефротоксичност пре свега последица примене цитостатске терапије. Протоколи хемиотерапије били су прилагођени типу малигне болести и обухватили су примену цисплатина у високим или фракционисаним дозама, као и ифосфамида у различитим дозним режимима, уз стандардну интравенску хидратацију и примену месне ради превенције уротоксичности. Прикупљени су детаљни подаци о дозама лекова, кумулативној експозицији и начину примене. Сви испитаници су подвргнути стандардизованом клиничком и лабораторијском испитивању. Процењена јачина гломерулске филтрације израчунавана је применом Шварцове формуле, док је акутно оштећење бубрега дефинисано и класификовано према КДИГО критеријумима на основу промене серумског креатинина. Узорковање биолошког материјала је спроведено у више временских тачака: пре примене хемиотерапије, као и 2, 6, 24 и 48 сати након терапије за серум, односно до 24 часа за урин. Код подгрупе болесника узорковање је поновљено током више узастопних циклуса хемиотерапије, што је омогућило процену кумулативних ефеката нефротоксичности. Сви узорци су

обрађивани по стандардизованом протоколу и чувани на  $-80^{\circ}\text{C}$  до анализе. Одређивање нових биомаркера (серумски: цистатин Ц, НГАЛ, ФГФ-23; уринарни: НГАЛ, КИМ-1, Л-ФАБП и ванин-1) вршено је применом ЕЛИЗА метода, док су параметри оксидативног стреса (ТАС, ТОС, ПОН1 и ПАБ) одређивани спектрофотометријски. Уринарни биомаркери су нормализовани у односу на концентрацију креатинина у урину. Испитивани су и дугорочни исходи, укључујући развој хроничне болести бубрега и хроничне тубулске дисфункције  $\geq 1$  године након завршетка лечења, који су дефинисани у складу са КДИГО и НЦИ-ЦТЦАЕ (NCI-CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) критеријумима, уз примену додатних уринарних параметара (фракционе екскреције натријума, калијума, магнезијума и тубулске реапсорпције фосфата). Статистичка анализа обухватила је примену одговарајућих параметарских и непараметарских тестова, РОК анализу и моделовање комбинованих биомаркера ради процене дијагностичке тачности. Истраживање је спроведено у складу са Хелсиншком декларацијом, уз одобрење Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Београду као и Универзитетске дечје клинике у Београду и претходно потписан информисани пристанак испитаника.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

**Дискусија** је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

**Закључци** сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 244 референце.

### **Б) Провера оригиналности докторске дисертације**

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate (iThenticate) којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „**Рана детекција субклиничког акутног оштећења бубрега код деце лечене од малигних болести цисплатином и ифосфамидом**”, аутора **Гордане Милошевски-Ломић**, утврђено подударане текста износи 10%. Овај степен подударности последица је општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере

оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

## Ц) Кратак опис постигнутих резултата

У испитивање је било укључено 38 педијатријских болесника узраста 1 до 17 година (медијана узраста 5 година), са нормалном бубрежном функцијом, који су због малигних болести примали цисплатин и/или ифосфамид. Највећи број болесника лечен је због саркома меких ткива и неуробластома, а већина испитаника (65,7%) била је мушког пола.

Од укупног броја болесника, 6 (15,79%) развило је акутно оштећење бубрега (АОБ) према КДИГО критеријумима унутар 48 сати од примене хемиотерапије - 4 болесника стадијум 1, а 2 болесника стадијум 2. Болесници који су развили АОБ били су млађег узраста (медијана 1,5 годину) у поређењу са болесницима без АОБ (медијана 6 година), али та разлика није достигла статистичку значајност.

Примена цисплатина и/или ифосфамида праћена је статистички значајним порастом свих испитиваних серумских биомаркера (НГАЛ, ФГФ-23, цистатин Ц) у обе групе болесника, при чему серумски креатинин није показао значајне промене. У групи болесника са АОБ забележен је ранији пораст серумског ФГФ-23, са пиком већ 2 сата након хемиотерапије, док је у групи без АОБ максимум свих серумских биомаркера регистрован тек 24 сата након примене лекова. Разлике у апсолутним вредностима серумских биомаркера између АОБ и не-АОБ групе нису достигле статистичку значајност. РОК анализом утврђено је да процентуално повећање серумског ФГФ-23  $\geq 20,79\%$  у односу на базални ниво, мерено 2 сата након хемиотерапије, има статистички значајну предиктивну вредност за настанак АОБ (AUC 0,729;  $p < 0,05$ ; Sn 83,3%; Sp 56,2%). Процентуалне промене ПОН-1 у односу на базалне вредности имале су дијагностички потенцијал за предикцију АОБ у тачкама мерења 2 сата (AUC 0,757;  $p < 0,01$ ) и 24 сата (AUC 0,807;  $p < 0,01$ ) након хемиотерапије.

Применом бинарних логистичких регресионих модела за комбиноване серумске биомаркере и маркере оксидативног стреса постигнута је одлична дијагностичка тачност - AUC 0,949 за биомаркере мерене 2 сата након хемиотерапије, са статистички значајном вредношћу у свим испитиваним временским тачкама.

Сви испитивани уринарни биомаркери (НГАЛ, КИМ-1, Л-ФАБП и ванин-1), кориговани према концентрацији креатинина урина, показали су статистички значајан пораст већ 2 сата након примене хемиотерапије у целој кохорти. Статистички значајна разлика између АОБ и не-АОБ групе потврђена је једино за уринарни Л-ФАБП коригован за вредност креатинина урина мерен 24 сата након хемиотерапије ( $p=0,014$ ). РОК анализом су као најзначајнији појединачни предиктори АОБ идентификовани уринарни Л-ФАБП коригован за вредност креатинина урина 24 сата (AUC 0,813;  $p<0,001$ ) и уринарни КИМ-1 коригован за вредност креатинина урина 6 сати (AUC 0,750;  $p=0,019$ ) након хемиотерапије. Модел комбинованих уринарних биомаркера постигао је високу дијагностичку тачност - AUC 0,917 за биомаркере мерене 24 сата након примене хемиотерапије, са статистички значајном вредношћу у свим испитиваним временским тачкама.

Лонгитудиналним праћењем током узастопних циклуса хемиотерапије утврђено је да се базалне концентрације серумских и уринарних биомаркера нису враћале на вредности измерене пре иницијалног циклуса, што указује на одржавање субклиничког тубулског оштећења између циклуса. Статистички значајно повишене базалне вредности серумског ФГФ-23 и ПАБ-а потврђене су између првог и трећег циклуса, а концентрације серумског НГАЛ-а мерене 2 сата након трећег циклуса биле су значајно више у поређењу са првим циклусом. У трећем циклусу хемиотерапије забележене су значајно више концентрације уринарног НГАЛ-а у свим временским тачкама мерења, као и уринарног ванина-1, Л-ФАБП-а и КИМ-1 у појединим тачкама, у поређењу са првим циклусом.

Од 19 болесника који су успешно завршили лечење и били доступни за дугорочно праћење, 4 (21,1%) испуњавало је КДИГО критеријуме за хроничну болест бубрега, а 9 (47,4%) имало је знаке хроничног токсичног оштећења тубула, док је укупно 11 болесника (57,9%) имало неки облик хроничног бубрежног оштећења. Развој АОБ током лечења, врста малигне болести и врста примењеног цитостатика нису били статистички значајно повезани са настанком хроничног токсичног оштећења бубрега. Код болесника са хроничним бубрежним оштећењем утврђени су значајно виши базални нивои уринарних биомаркера НГАЛ, Л-ФАБП и ванин-1. Униваријабилном регресионом анализом потврђено је да је уринарни Л-ФАБП коригован према креатинину урина, мерен пре започињања хемиотерапије, статистички значајан предиктор настанка хроничног токсичног оштећења тубула  $\geq 1$  годину од завршетка лечења малигне болести

(OR 0,847; 95% CI 0,719–0,997;  $p=0,046$ ), као и хроничног токсичног оштећења бубрега у целини (OR 0,882; 95% CI 0,776–1,002;  $p=0,050$ ).

#### **Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе**

Резултати докторске дисертације „Рана детекција субклиничког акутног оштећења бубрега код деце лечене од малигних болести цисплатином и ифосфамидом“, аутора Гордане Милошевски Ломић, у високом су степену сагласни са савременим подацима из литературе који указују да је АОБ честа и недовољно препозната компликација примене цисплатина и/или ифосфамида у педијатријској хемато-онколошкој популацији. Преваленција АОБ од 15,79% у испитиваној кохорти у складу је са подацима из литературе, при чему кандидаткиња правилно истиче ограничења серумског креатинина, чије повећање касни 48–72 сата и може бити маскирано хиперхидратацијом и смањеном мишићном масом код ових болесника [Gavrilović, et al. 2018; Yoon, et al. 2022].

Налази дисертације потврђују савремени концепт да биомаркери структурног оштећења бубрега омогућавају рану детекцију субклиничког АОБ пре промена у конвенционалним параметрима бубрежне функције, што је у складу са бројним експерименталним и клиничким студијама [Strauß, et al. 2024; Szumilas, et al. 2024]. Кандидаткиња адекватно указује на ограничене податке о значају Л-ФАБП-а, ванина-1 и ФГФ-23 у педијатријској хемато-онколошкој популацији, чиме јасно позиционира резултате дисертације у односу на постојећа сазнања [Wilnes, et al. 2024].

Анализа промена серумских биомаркера након примене хемиотерапије показује да НГАЛ, ФГФ-23 и цистатин Ц расту рано након примене цитостатика, израженије и раније код болесника са АОБ. Изостанак статистички значајне разлике за серумски НГАЛ код болесника са и без АОБ указује на његову ограничену специфичност услед екстрареналне продукције, системске инфламације и хидратационог ефекта. Овакви резултати су у складу са подацима из савремене литературе [Kos, et al. 2013; Devarajan 2010; Bagshaw, et al. 2010; Mårtensson and Bellomo 2014]. Цистатин Ц се показао осетљивијим маркером бубрежне функције од серумског креатинина, без довољне дискриминативне вредности за развој клинички манифестног АОБ, што је такође у складу са ранијим извештајима [Yoon, et al. 2022]. Посебан значај представља анализа ФГФ-23, са умереном предиктивном вредношћу (AUC 0,729), конзистентном са хетерогеним подацима из литературе о улози овог биомаркера у АОБ различите етиологије [Leaf, et

al. 2012; Leaf, et al. 2017; Wu, et al. 2020]. Чињеница да је ово, према доступним подацима, прво истраживање које испитује значај ФГФ-23 у педијатријској хемато-онколошкој популацији, представља важан оригинални допринос. У погледу уринарних биомаркера, значајан пораст већ 2 сата након примене хемиотерапије у складу је са савременим концептима ране детекције АОБ [Bonventre and Yang, 2011; Coca, et al. 2008; Askenazi, et al. 2014; Devarajan, 2007; Schrezenmeier, et al. 2017]. Статистички значајна разлика потврђена је за уринарни Л-ФАБП 24 часа након хемиотерапије, што је делимично сагласно са студијама код одраслих болесника [Yanishi and Kinoshita, 2022], док резултати за НГАЛ и КИМ-1 показују сличне трендове уз нешто нижу предиктивну вредност, коју кандидаткиња адекватно објашњава разликама у величини узорка и специфичностима педијатријске популације [Shahbazi, et al. 2015; Ghadrnan, et al. 2020.]. Промене нивоа уринарног ванина-1 након примене хемиотерапије указују на његов потенцијал као раног биомаркера тубулског оштећења што је такође у складу са експерименталним студијама Носохата и сарадника [Nosohata, et al. 2012], а повишене вредности и код болесника без АОБ додатно подржавају концепт субклиничког бубрежног оштећења код ових болесника.

Посебан и оригиналан допринос дисертације представља примена и валидација комбинованих модела биомаркера. Интеграцијом серумских биомаркера и параметара оксидативног стреса постигнута је изузетно висока дијагностичка тачност већ у раној фази, 2 сата након примене хемиотерапије (AUC 0,949), док комбиновани уринарни биомаркери обезбеђују високу поузданост 24 часа (AUC 0,917) од примене хемиотерапије. Наведени резултати прате савремене тенденције ка примени мултимаркерских дијагностичких модела, који показују супериорну предиктивну вредност у односу на појединачне параметре, и представљају значајан допринос обзиром на оскудност података у педијатријској онконефрологији. Резултати добијени испитивањем параметара оксидативног стреса код педијатријских болесника на терапији цисплатином и/или ифосфамидом, потврђују њихову улогу у патофизиологији нефротоксичности, посебно кроз рану деплецију антиоксидативног капацитета и промене ПОН1, што је такође у складу са експерименталним подацима [Tang C, et al. 2023; Quiroz-Aldave, et al. 2024; Alamdari, et al. 2007].

Испитивања биомаркера током узастопних циклуса хемиотерапије указују на перзистирање субклиничког оштећења и непотпун опоравак бубрежних функција између

цикла, што је делимично у складу са подацима из литературе, уз оригиналан допринос у погледу специфичне динамике у педијатријској популацији [Tirelli, et al. 1985; George, et al. 2020.].

Преваленција хроничног бубрежног оштећења од 57,9%, са доминантно тубулским поремећајима уз очувану јачину гломерулске филтрације, упоредива је са ранијим студијама (30–65%) и у складу је са познатим фенотипом ових нефротоксичних оштећења [McMahon, et al. 2018; Knijnenburg, et al. 2012]. Налаз да је базални уринарни Л-ФАБП предиктор хроничног токсичног оштећења бубрега - указујући на претходно субклиничко оштећење или смањену бубрежну резерву - један је од кључних оригиналних доприноса дисертације, с обзиром на ограничене податке у литератури о прогностичком значају овог биомаркера у педијатријској популацији [Huang, et al. 2024]. Кандидаткиња адекватно наводи ограничења студије (мали узорак, испитивање спроведено у једном центру, кратак период праћења), чиме потврђује критичан научни приступ.

Закључно, резултати ове докторске дисертације су у великој мери сагласни са савременим подацима из литературе, уз значајне оригиналне доприносе у области ране примене ФГФ-23, комбинованих биомаркера и прогностичке вредности Л-ФАБП-а, чиме се унапређује разумевање субклиничког АОБ и касне нефротоксичности у педијатријској хемато-онколошкој популацији.

#### **Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације**

**Gordana Miloševski-Lomić, Jelena Kotur-Stevuljević, Dušan Paripović, Srđan Nikolovski, Jelena Lazić, Predrag Rodić, Goran Milošević, Jadranka Mitrović, Biljana Vukmir, Ana Petrović, Amira Peco-Antić. Urinary biomarkers in prediction of subclinical acute kidney injury in pediatric oncology patients treated with nephrotoxic agents.**

ВМС Nephrology (2025) 26:159. М22 ИФ 2,4

#### **Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке**

Истраживање за докторску дисертацију др Гордане Милошевић-Ломич је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 25.4.2016. под бројем: 29/IV-10 и Етичким одбором здравствене установе 8.11.2010. дана, под бројем 16/114.

## **Г) Закључак (образложење научног доприноса)**

Докторска дисертација „Рана детекција субклиничког акутног оштећења бубрега код деце лечене од малигнух болести“ др Гордане Милошевски-Ломић представља прво истраживање у нашој популацији које систематски испитује вредност нових серумских и уринарних биомаркера у раном откривању субклиничког акутног оштећења бубрега код деце лечене нефротоксичном хемиотерапијом.

Оригиналним истраживањем на педијатријским хемато-онколошким болесницима леченим цисплатином и/или ифосфамидом показано је да нови биомаркери – серумски НГАЛ, ФГФ-23 и цистатин Ц, као и уринарни биомаркери НГАЛ, КИМ-1, Л-ФАБП и ванин-1 – омогућавају рано препознавање нефротоксичног оштећења већ 2–6 сати након примене хемиотерапије, у време када серумски креатинин, као стандардни параметар бубрежне функције, остаје непромењен. Овакви налази потврђују супериорност нових биомаркера у односу на досадашњи дијагностички стандард у овој популацији.

Посебан научни допринос представља развој и валидација оригиналних модела комбинованих биомаркера за предикцију акутног оштећења бубрега, са изузетно високом дијагностичком тачношћу (AUC 0,949 за модел серумских биомаркера мерених 2 сата након хемиотерапије и AUC 0,917 за модел уринарних биомаркера мерених 24 сата након хемиотерапије), који у досадашњој домаћој литератури нису описани.

**Пратећи болеснике током узастопних циклуса хемиотерапије и у периоду након завршетка лечења**, дисертација је први пут у нашој средини документовала кумулативну субклиничку нефротоксичност, као и високу преваленцију хроничног бубрежног оштећења (57,9%) код излечених болесника најмање годину дана након терапије.

Кључан оригинални налаз је да уринарни Л-ФАБП измерен пре почетка хемиотерапије има предиктивну вредност за настанак хроничног токсичног оштећења тубула, што омогућава рану идентификацију болесника са повећаним ризиком и отвара могућност индивидуализације нефропротективних мера већ у фази планирања онколошког лечења.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво

изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Гордане Милошевић-Ломић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 17.04.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Бранкица Спасојевић

---

Доц. др Јелена Лазић

---

Проф. др Мирјана Лаушевић

---

Доц. др Милица Миљковић-Траиловић

---

Проф. др Ана Протић

---

Ментор:

Проф. др Душан Париповић

---

Коментор:

Проф. Др Јелена Котур-Стевуљевић

---