

Примљено:	13.9.2017
Орг. јед.	Број
Прилог	
18/4. 110/17	



IZVJEŠTAJ

o ocjeni podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije

I PODACIO KOMISIJI

Organ koji je imenovao komisiju: Nastavno-naučno vijeće univerziteta u Banjoj Luci

Datum imenovanja komisije: 07.02.2017.

Broj odluke: 18/3.71/2017

Sastav komisije:

- | | | |
|--|--------------------|---|
| 1. Dr Branislav Gašić | Vanredeni profesor | Medicina, uža naučna oblast
Interna medicina |
| Prezime i ime | Zvanje | Naučno polje i uža naučna oblast |
| Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci | | predsjednik |
| Ustanova u kojoj je zaposlen-a | | Funkcija u komisiji |
| 2. Dr Emir Hodžić | Vanredeni profesor | Medicina, uža naučna oblast
Interna medicina |
| Prezime i ime | Zvanje | Naučno polje i uža naučna oblast |
| Medicinski fakultet univerziteta u Tuzli | | član |
| Ustanova u kojoj je zaposlen -a | | Funkcija u komisiji |
| 3. Dr Duško Vulić | Vanredeni profesor | Medicina, uža naučna oblast
Interna medicina |
| Prezime i ime | Zvanje | Funkcija u komisiji |
| Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci | | član |
| Ustanova u kojoj je zaposlen | | Funkcija u komisiji |
| 4. Dr Mirko Stanetić | Redovni profesor | Medicina, uža naučna oblast
Interna medicina |
| Prezime i ime | Zvanje | Naučno polje i uža naučna oblast |
| Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci | | rezervni član |
| Ustanova u kojoj je zaposlen | | Funkcija u komisiji |

II PODACI O KANDIDATU

1. Ime, ime jednog roditelja, prezime: Alma (Emin) Halilčević-Terzić
2. Datum rođenja: 11.11.1975. Mjesto i država rođenja: Tuzla, Bosna i Hercegovina

II.1 Osnovne studije

Godina upisa: Godina završetka: Prosječna ocjena tokom studija:

Univerzitet: Univerzitet u Tuzli

Fakultet: Medicinski fakultet

Studijski program: opšta medicina

Zvanje: doktor medicine, specijalista interne medicine

II.2 Master ili magistarske studije

Godina upisa: Godina završetka: Prosječna ocjena tokom studija:

Univerzitet: Univerzitet u Tuzli

Fakultet: Medicinski fakultet

Studijski program: Opšti smijer

Zvanje: Magistar medicinskih nauka

Naučna oblast: Interna medicina; Nefrologija, dijaliza i transplantacija

Naslov završnog rada: Funkcionalne i morfološke promjene sekundarnog hiperparatireoidizma nakon transplantacije bubrega

II.3 Doktorske studije

Godina upisa:

Fakultet: _____

Studijski program: _____

Broj ECTS do sada ostvarenih: Prosječna ocjena tokom studija:

II.4 Prikaz naučnih i stručnih radova kandidata

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija ¹
1.	Uloga renalne anemije u funkcionalnim, morfološkim i autoimunim poremećajima tireoiodne žlijezde kod pacijenata na hroničnoj hemodijalizi“ ; Jusufović S, Hodžić E, Halilčević A ; Medical Archive 65(4): 228-232;2011.	
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Autori su u ovom radu ispitivali ulogu bubrežne anemije, te njen uticaj na funkciju, morfologiju i autoimunost štitne žlijezde u klinički eutiroidnih pacijenata na hroničnoj hemodijalizi (HD). Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe s obzirom na nivo serumskog hemoglobina (HGB grupa A > 125 g / L, a grupa B HGB <125 g / L). Uzorci krvi uzeti su za ukupno određivanje slobodnih hormona štitnjače, antitijela štitnjače i standardnih biokemijskih testova. Tiroidni ultrazvuk je rađen sa 7.5 MHz linearnom sondom. Izračunat je volumen štitnjače, te procijenjena ehostruktura, te prisutnost nodularnih promjena. U grupi A, nađeni su značajno niži nivoi ukupnog T3, te veća učestalost sindroma niskog T3. Ultrazvučni rezultati upućuju za Hashimoto tiroiditis 13,79 % (n = 4) u poređenju sa multinodularnom gušavosti. Dokazano je da nema statistički značajne razlike u prosječnim vrijednostima nivoa antitijela štitnjače, kao i na njihovu postotak zastupljenosti među grupama. Morfološki, funkcionalni i autoimuni poremećaji štitnjače češći su kod pacijenata na HD s HGB nivoa <125 g / L. Ovi rezultati ukazuju na ulogu bubrežne anemije u patogenezi nastanka oboljenja štitnjače, te potrebu za povremenim screeningom funkcije štitnjače, morfologije i titra antititijela u bolesnika na HD, za blagovremeno postavljanje funkcionalnih, biohemijskih i morfoloških poremećaja štitnjače, te uspješnije liječenje bubrežne anemije.</p>		
<p><i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i> DA NE <u>DJELIMIČNO</u></p>		

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
1.	Trudnoća u renalnoj transplantaciji “; Hodzic, Emir; Brcic, Majda; Kapidzic, Mirela; Halilcevic-Terzic Alma ; Jusufovic, Selma; Jasarevic, Amila; Aleckovic-Halilovic, Mirna; Dugonjic-Taletovic, Maida; Trojak, Davor: Medical Archive 2013. Vol. 67 Issue 3, p215-218. 4p.	
<p><i>Кратак опис садржине:</i> U ovom radu autori su se bavili kompleksnim i multidisciplinarnim problemom, a to je vođenje trudnoće kod bolesnica sa transplantiranim bubregom, sa ciljem izvođenja trudnoće do kraja, sa ciljem dobijanja zdravog novorđenčeta, a uz adekvatno čuvanje funkcije presađenog grafta, u čemu se i uspjelo. Trudnoća u transplantaciji bubrega, s obzirom na brojne komplikacije, spada u kategoriju visoko rizičnih trudnoća. Komplikacije koje se javljaju mogu nastati kao posljedica djelovanja imunosupresivnih lijekova i međusobnih interakcija ploda na trudnoću i trudnoće na plod. Da bi se procijenilo bezbjednost začeca u ovim specifičnim uslovima potrebno je da pacijentica ispuni protokolom utvrđene uslove, nakon čega slijedi planiranje i vođenje trudnoće. Planiranje znači popis aktivnosti koje zajedno imaju za cilj smanjiti faktore rizika za buduće majke i za bebe što je više moguće. Vođenje trudnoće je takođe proceduralno, prema najnovijim vodičima iz te oblasti, i multidisciplinarno, što uključuje brojne hospitalizacije tokom trudnoće, redovne kontrole fetusa i bubrežne funkcije, te blagovremeno identifikovanje potencijalno opasnih komplikacija ili rješavanje onih koje su se možda već dogodile. Sa svim</p>		

¹ Kategorija se odnosi na one časopise i naučne skupove koji su kategorisani u skladu sa Pravilnikom o publikovanju naučnih publikacija („Službeni glasnik RC“, br. 77/10) i Pravilnikom o mjerilima za ostvarivanje i finansiranje programa održavanja naučnih skupova („Službeni glasnik RC“, br. 102/14).

datim mjerama još uvijek nema garancije za uspješan završetak trudnoće, iako se s obzirom na kontinuiran i pažljiv monitoring značajno unaprijedila i sve češća je mogućnost normalnog poroda, poput onih u opštoj populaciji.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
1.	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) as a Complication of Immunosuppressive Therapy in Renal Transplantation in Children“, Emir Hodzic, Majda Brcic; Mirza Atic; Alma Halilcevic , Amila Jasarevic, Mirna Aleckovic-Halilovic; Davor Trojak; Nedima Atic; Snezana Zulic; Zlatan Mehmedovic; Ivana Iveljic: Medical Archive 2014. Vol. 68 Issue 3, p218-220.	

Кратак опис садржине: U ovom prikazu slučaja autori su dokazali da usprkos svakodnevnom napretku konzervativne terapije, transplantacija bubrega predstavlja najbolji tretman za dijete sa terminalnim stadijem bubrežnog zatajenja. Rizik od smrti kod djece koja su nakon dijagnostikovanja terminalnog bubrežnog zatajenja podvrgnuta transplantaciji bubrega više od četiri puta je manji od rizika smrti kod djece liječene dijalizom. Prikazana je četrnaestogodišnja djevojčica koja je zbog refluksne nefropatije i displazije oba nativna bubrega 4 mjeseca bila hemodijalizno ovisna, petog postoperativnog dana nakon žive rodbinske transplantacije bubrega imala jake glavobolje, krize svijesti, psihomotorni nemir i toničko-kloničke napade. Klinička prezentacija i načinjena neuroradiološka dijagnostika ukazuju na akutne multiple ishemijske promjene po tipu posteriornog reverzibilnog encefalopatskog sindroma (PRES). Zbog teškog općeg stanja, razvoja hipertenzije i odložene funkcije bubrežnog grafta sa povišenim vrijednostima parametara bubrežne funkcije otpočinje se sa hemodijaliznom potporom. Na poduzete mjere stanje bolesnice je i dalje teško, a zbog mogućeg neurotoksičnog dejstva dotadašnje imunosupresivne terapije (kortikosteroid, mikofenolat-mofetil, takrolimus) pristupilo se izmjeni kalcineurinskih inhibitora u terapiji (takrolimus - ciklosporin switch), te prilagođavanju doze lijeka. Tokom hospitalizacije uz intenzivan monitoring i multidisciplinarni pristup stanje bolesnice se stabilizuje, parametri bubrežne funkcije se normaliziraju, te se isključi hemodijalizna potpora, Neurotoksični neželjeni efekti imunosupresivne terapije su poznati i opisivani. Blagi tremor je najčešća neurološka komplikacija (do 55%), a podjednako je čest kod korištenja ciklosporina i takrolimusa. Pacijenti rijetko razviju teže neurološke simptome kao što su jake glavobolje, vizualne anomalije i napadi kloničko-toničke ili apsans prirode. Neurološke komplikacije najčešće se dovode u vezu sa hipertenzijom, te mogu zamaskirati hipertenzivnu encefalopatiju, a neuroradiološki nalaz najčešće upućuje na reverzibilni posteriorni leukoencefalopatski sindrom, u literaturi češće poznat i kao posteriorni rezeverzibilni encefalopatski sindrom (PRES). Neurološki neželjeni efekti su obično reverzibilni i povlače se na izmjenu oralno administriranog imunosupresiva, na smanjenje doze ili isključenje lijeka. Imunosupresivna terapija omogućava preživljavanje grafta u transplantaciji, ali je povezana i sa neželjenim efektima kao što su nefrotoksičnost, hipertenzija, nastanak kardio-vaskularnih i metaboličkih poremećaja, podložnost infekcijama i malignoj ćelijskoj proliferaciji, te neurotoksičnost.

Rad pripada problematici doktorske disertacije : DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
1.	„Akutno odbacivanje bubrega“ Alma Halilcevic ; Emir Hodzic; Enisa Mesic, Senaid Trnačević; Acta Medica Croatica; Vol 68; Supplement 2;p 176-179; Zagreb	

Кратак опис садржине: U ovom prikazu slučaja autori su opisali jednu od najtežih komplikacija visoko rizičnih transplantacija, te težak klinički tok, uz komplikovan terapijski protokol liječenja akutnog humoralnog odbacivanja koji je uspješno sproveden. Bolesnici sa drugim etiološkim razlozima disfunkcije (infekcije, nefrotoksičnost lijekova, de novo i rekurentni glomerulonefritisi i dr) imaju sličnu kliničku sliku što dokazuje da je biopsija bubrega suveren i nezamjenjiv način dijagnosticiranja razloga

poremećene funkcije grafta. Krajnji rezultat kompleksnog liječenja plazmaferezama i IVIG-om je uspješno izliječen težak oblik akutnog humoralnog odbacivanja. Ali su zaostali neki od rizikofaktora za dalje preživljavanje grafta i pacijenta. Akutno odbacivanje je jedan od najvažnijih faktora od kojih ovisi dugoročno preživljavanje grafta. Broj, vrsta i vrijeme nastanka akutnog odbacivanja su glavni prediktori dugoročnog preživljavanja grafta. Što je veći broj epizoda akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega kraće je preživljavanje grafta. Akutno humoralno odbacivanje ostavlja teže posljedice nego akutno intersticijsko odbacivanje. Ukoliko se akutna odbacivanja pojavljuju ranije, to je vjerovatnoća dugoročnog preživljavanja grafta znatno manja. Akutno humoralno odbacivanje predstavlja i nezavisan kardiovaskularni rizik.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
1.	Incidence of Subclinical Hypothyroidism in renal Transplant Patients“ Alma Halilcevic ; Emir Hodzic; Enisa Mesic, Senaid Trnačević: Materia Sociomedica 2015; Vol2	
<p><i>Kratak opis sadržine:</i> U ovom radu autori su se bavili incidencom subkliničke hipotireoze kod zdravih ispitanika i pacijenta nakon bubrežne transplantacije. Supklinička primarna hipotireoza je u većem broju studija povezana sa kardiovaskularnim rizikom. I najmanje promjene u nivou TSH mogu ubrzati razvoj ateroskleroze u opštoj populaciji. Mnogi autori su objavili da supklinička hipotireoza aficira sistolnu i dijasistolnu funkciju srca, pogoršava tradicionalne rizikofaktore za kardiovaskularne bolesti, uključujući arterijski krvni pritisak, lipidni profil i endotelijelnu disfunkciju. S druge strane sama hronična bubrežna bolest je udružena sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti djelujući svojim specifičnim uremijskim riziko faktorima (anemija, hiperfosfatemija, hiperparatireoidizam, supklinički hipotireoidizam). Supklinički hipotireoidizam je identifikovan i kao jak prediktor svih uzroka mortaliteta u pacijenata na hroničnoj hemodijalizi, riziko faktor za nefropatiju i kardiovaskularne događaje u pacijenata sa tip 2 dijabetesom. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su funkcionalni poremećaji štitnjače češći kod pacijenata sa transplantiranim bubregom u poređenju sa zdravim ispitanicima, te imaju povezanost sa dužinom vremena provedenog na dijalizi prije transplantacije. Zaključeno je da je potrebno periodično praćenje nivoa hormona štitnjače u tih bolesnika kako bi se prepoznali funkcionalni poremećaji štitnjače, a time i smanjio rizik smrtnosti u sklopu povećanog kardiovaskularnog rizika.</p>		
<p>Rad pripada problematici doktorske disertacije: <u>DA</u> NE DJELIMIČNO</p>		

Da li kandidat ispunjava uslove? DA NE

III PODACI O MENTORU/KOMENTORA

Biografija mentora/komentora (do 1000 karaktera):

Prof. Dr Emir Hodžić rođen je 26.01.1958 godine u Tuzli gdje je završio Osnovnu školu i Gimnaziju, a medicinski fakultet završio je 1984. godine. Iste godine zapošljava se u Internoj klinici, odjeljenje za nefrologiju i dijalizu gdje provodi najveći dio radnog staža. Specijalizaciju iz Interne medicine završio je 1994. godine. Od 1994 do 1996. godine pohađao je postdiplomski studij na Medicinskom fakultetu Univerziteta Tuzla. Period od maja 1998. do maja 1999. godine boravio je u Strazburu, Univerzitet Luj Paster, Francuska, gdje se edukovao iz oblasti nefrologije i transplantacije bubrega. Učestvovao na više kongresa i simpozijuma iz oblasti nefrologije, dijalize i transplantacije i to u Briselu, Belgija 2002 god., Brdu pri Kranju, Slovenija 2002 god., Lisabon, Portugal 2004 god., Rovinj, Hrvatska 2004 god., Ljubljana, Slovenija 2004 god., Ženeva Švicarska, 2008 god., Barcelona Španija 2007, Prag Češka 2007 god., Bled Slovenija 2008 god., Milano Italija 2009 god., Minhen Njemačka 2010 god. , Birmingen Engleska 2011, Pariz Francuska 2012.,Madrid 2013, London 2014, Brisel 2015. Autor i koautor je četrdeset i četiri stručna i naučna rada publikovana u stručnim časopisima Udruženja nefrologa BiH i Austrije i domaćim i stranim indeksiranim časopisima. Osam radova je u bazi MedLine. Autor je knjige „Voljeti bubregom-informacije i uputstva za pacijente sa transplantiranim bubregom“ izdate 2012 godine. Od 1999. godine stalni je član tima za transplantaciju UKC Tuzla gdje aktivno učestvuje u predtransplantacionoj pripremi bolesnika i posttransplantacionom praćenju istih. 1999. godine izabran je za višeg asistenta na predmetu Propedeutika interne medicine. Takođe vrši vježbe iz predmeta Interna medicina, a tri godine je vodio dio vježbi iz predmeta Klinička imunologija.

Od 2002. godine je član Komisije za transplantaciju Udruženja nefrologa BiH.

Dobitnik sam Zlatne plakete grada Tuzle povodom Dana oslobođenja 2. oktobra. U decembru 2003. godine je magistrirao pri Medicinskom fakultetu Tuzla na temu «Kratkoročna prognoza bubrežne transplantacije sa živih davalaca». Projekat odbrane doktorske disertacije na temu «Uticaj akutnog odbacivanja na funkciju presađenog bubrega» odbranio je javno na Medicinskom fakultetu 17.1.2005 u Tuzli. Tema je odobrena od strane Naučno-nastavnog vijeća medicinskog fakulteta u Tuzli i od strane Senata Univerziteta u Tuzli. Doktorsku disertaciju je javno odbranio 4.7.2006 godine. Izabran u zvanje docenta na Medicinskom fakultetu Univerzitetu u Tuzli u martu 2007. godine za nastavni predmet „Klinička propedeutika“, a 2012. u zvanje vanrednog profesora. Od 2010 je šef odsjeka za transplantaciju, odjeljenja za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Klinike za interne bolesti UKC-a Tuzla. Aktivno se koristi engleskim i francuskim jezikom.

Naučni radovi:

1.Hodžić E, Rasić S, Klein C, Cović A, Unsal A, Cunquero JM, Prischl FC, Gaulty A, Kalicki RM, Uehlinger DE. Artif Organs. 2016 Feb;40(2):144-52. doi: 10.1111/aor.12526. Epub 2015 Jul 6 :Clinical Validation of a Peritoneal Dialysis Prescription Model in the PatientOnLine Software.

2.Hodžić E, Halilović A, Mešić E, Trnaveć S: Mater Sociomed. 2015 Apr;27(2):108-11. doi: 10.5455/msm.2015.27.4-108-111. Epub 2015 Apr 5.

1.Hodžić E, Brečić M, Atić M, Halilović A, Jasarević A, Aleković-Halilović M, Trojak D, Atić N, Zulić S, Mehmedović Z, Iveljić I: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) as a Complication of Immunosuppressive Therapy in Renal Transplantation in Children. Med Arch. 2014 Jun;68(3):218-20. doi: 10.5455/medarh.2014.68.218-220. Epub 2014 May 31.

3.Hodžić E, Aleković-Halilović M, Mešić E, Trnaveć S, Habul V, Atić M, Dugonjić M, Hasanović E: Values of Alpha 1 Microglobulin Does Not Differ between Individuals with and without Family History of Balkan Endemic Nephropathy. Int J Nephrol. 2014;2014:284293.

1.Hodžić E, Brečić M, Kapidžić M, Halilović-Terzić A, Jusufović S, Jasarević A, Aleković-Halilović M,

Dugonjic-Taletovic M, Trojak D: Pregnancy in renal transplantation. Med Arch. 2013;67(3):215-8.

1.Hodzic E, Tabakovic M, Mesic E, Brcic M, Trnavcevic S, Atic M, Tulumovic D, Trojak D, Taletovic-Dugonjic M, Aleckovic-Halilovic M, Jagodic S, Agic R, Manojlovic Z, Karasalihovic Z, Mustedanagic-Mujkanovic J, Mott-Divkovic S, Hujdurovic A: One hundred kidney transplantations in Tuzla. Med Arch. 2012;66(3 Suppl 1):45-7. 2.Hodzic E, Jusufovic S: Role of chronic hemodialysis in thyroid gland morphology disorders. Med Arh. 2011;65(6):327-9.

2.Hodzic E, Jusufovic S, Halilcevic A: Role of renal anemia in the functional, morphological and autoimmune thyroid disorders in patients on chronic hemodialysis. Med Arh. 2011;65(4):228-32.

2.Hodzic E, Jusufovic S: Functional Thyroid Disorders Are More Common in Patients on Chronic Hemodialysis Compared with the General Population. Mater Sociomed. 2011;23(4):206-9.

3.Hodžić E, Tabaković M, Mesić E, Trnacević S, Tabaković F, Tulumović D: Hypertension and age of the donor in living-related kidney transplantation. Acta Med Croatica. 2010 Jul;64(3):175-81.

2.Emir Hodzic, Alma Halilcevic, Enisa Mesic, Senaid Trnačević; „Acute Humoral Transplant Kidney Rejection“ Acta Medica Croatica; Vol 68; Supplement 2; p 176-179;

4.Hodžić E, Imamović G, Zerem E, Omerović S, Osmanović E. The possible role of early post-transplant inflammation in later anemia in kidney transplant recipients. Bosn J Basic Med Sci. 2009 Nov;9(4):307-12. 1.Hodžić E, Tabaković M, Trnacević S, Tulumović D, Sabitović D, Dzafić F, Karasalihović Z, Trojak D, Krzić M, Osmancević E: Acute rejection in kidney transplantation; Med Arh. 2009;63(1):31-3.

2.Hodzic E, Mesic E, Trnacevic S, Barakovic F, Tulumovic D, Imamovic G, Atic M, Bosnjic J, Tabakovic M: Hypertension and donor age in living-related kidney transplantation. Med Arh. 2009;63(6):335-8.

4.Hodžić E, Karamehić J, Hukić M, Gavrankapetanović F, Heljić B, Delibegović Z, Karlović V: Detection of antibodies against cytomegalovirus in donors and recipients of kidney transplants. Med Arh. 2004;58(3):161-2.

Biografija komentora:

Prof. dr Duško Vulić rođen je 1960.godine. Medicinski fakultet na Univerzitetu u Beogradu, VMA, završio je 1983.godine, a postdiplomski studij iz Kardiologije, takođe na VMA, završio je 1999.god. Specijalizaciju iz interne medicine završio je 1993.godine na Univerzitetu u Beogradu, Vojno-Medicinskoj Akademiji. 2005.godine odbranio je doktorsku disertaciju pod nazivom "Preduzimanje mjera za sekundarnu i primarnu prevenciju koronarne srčane bolesti". U period od 2008.2009.godine bio je učesnik programa dva centra (Twin Centres Program World Health Federation visiting professor, University of California Irvine, Health Disease Prevention Programme). U period od 2011-2013.godine bio je predsjednik Kardiološkog udruženja Republike Srpske. Član je više svjetskih i evropskih kardioloških udruženja. Zaposlen je na Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci, kao Medicinski direktor, šef Kardiološkog odjeljenja.

Objavljeni naučni radovi:

- 1.Vulic D,Keric Lj,Vulic B, Pavic Z,Kostic S,Ristic S.:The effect of atorvastatin lipid-lowering therapy in smoker and nonsmoker patient with hyperlipoproteinaemia,Atherosclerosis,july 2000,Vol 151,No 1,52-53
- 2.Vulic D,Keric Lj, Vulic B,Bajic S.:The effect of atorvastatin lipid-lowering therapy on relative CH risk in primary prevention in refugees with hyperlipoproteinaemia and hypertension,Journal of Polish Society of Cardiology,Suppl 1,2000.
- 3.Vulic D,Keric Lj,Vulic B, Bajic S,Pavic Z.:The effect of lipid-lowering therapy on relative coronary heart disease risk in primary prevention in refugees with hyperlipoproteinaemia and hypertension,Japanese Journal Of Cardiovascular Disease Prevention,Suppl ,May 2001,162-165.
- 4.Vulic D, Vulic B,Keric Lj,Pavic Z,Krneta M :Relation Between Depressed Heart Rate Variability and Increased Heart Rate With Severe Arrhythmic Events After Myocardial Infarction,Eurpace 2001,Monduzzi Editore,401-404,2001
- 5.Vulic D, Keric Lj,Vulic B,Krneta M,Pavic Z.:Trend risk factors of Coronary Prevention Study in Republika Srpska(ROSCOPS),Atherosclerosis:Risk factors,diagnosis and treatment, 2002 by Monduzzi Editore, 97-100.
- 6.Keric Lj,Vulic D,Milanovic M, Mrkobrada N, Obradovic S,Krneta M:Attaining LDL-Cholesterol Goals with Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolemia-Influence of Other Risk Factors for Coronary Heart Disease,JACC 2002,vol 39,suppl B.
- 7.Vulic D,Keric Lj,Vulic B,Krneta M,Pavic Z:Results of Coronary Prevention Study in Republika Srpska/Bosnia and Herzegovina(ROSCOPS),6th International Symposium on Global Risk of Coronary Heart Disease,Abstract Book,june 2002.
8. Vulic D,Keric Lj,Vulic B,Krneta M,Pavic Z,Mrkobrada N:Treatment with minimal dose lipid-lowering therapy in patients with high coronary risk and with CHD and hyperlipoproteinaemia,6th International Symposium on Global Risk of Coronary Heart Disease,Abstract Book,june 2002.
- 9.Vulic D,Vulic B,Pavic Z,Krneta M.:Results of coronary prevention study in Republika Srpska(ROSCOPS I and II)B&H,Atherosclerosis,september 2003,Suppl.,Vol 4,No 2.
- 10.Vulic D,Krneta M,Lazarevic A,Ciric Z:Therapeutic approach of Coronary Prevention Study in Republika Srpska,The European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention Meeting,Abstract Book,June 9-12 2004,Elsinore,Denmark
- 11 .Vulic D,Keric Lj,Loncar S.:Results of Study of Hemokvin Effects in Republika Srpska-Bosnia and Herzegovina(ROSHEMS),The 5th International Health Heart Conference,Positioning Technology to Serve Global Heart Health,June 2004,Milan,Italy.
- 12.Vulic D,Krneta M,Lazarevic A,Ciric Z, Sormaz Lj,Bubonjic V,Loncar S,Roganovic D Results of Coronary Prevention Study in Republika Srpska(ROSCOPS I&II)-we change therapeutic approach CHD patients,Atherosclerosis,april 2005,suppl,Vol 6,Iss 1
- 13 Daly et al on behalf of The European Heart Survey Investigators: The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presentation from cardiologist in Europe:from the European Heart Survey of Stable Angina;Eu Heart J:26;996-1010.
14. Daly et al on behalf of the European Heart Survey Investigators: The initial management of stable

angina in Europe, from European Heart Survey, *Eu Heart J* 2005;26:1011-1022.

15. Bartnik M et al: The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe, *The European Heart Survey on Diabetes and Heart*, *Eu Heart J*, 2004;1880-1890. (extenso)

16. Vulic D, Krneta M, Loncar S, Roganovic D, Ostojic M.: Results coronary prevention study in Banja Luka Region, Republika Srpska-we change therapeutic approach CHD patients, *Atherosclerosis*, suppl, Vol 7, June 2006.

17. Vulic D, Krneta M, Loncar S, Roganovic D, Lazarevic A, Sormaz Lj: Results analyse population attributive risk of Coronary Prevention Study in Banja Luka Region, Republika Srpska B&H, *Atherosclerosis*, suppl, Vol 8, June 2007

18. Vulic D, Loncar S, Roganovic D, Vulic B, Krneta M: Implementation programme coronary heart disease in Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, *Atherosclerosis*, suppl, Vol, May 2008

19. Vulic D, Loncar S, Vulic B, Roganovic D, Ostojic M, Marinkovic J: Implementation measures secondary prevention CHD in Banja Luka Region, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, *Circulation*, suppl, May 2008.

20. Keric Lj, Vulic D, Milanovic M, Mrkobrada N, Obradovic S, Krneta M, Cekic Lj, Obrenovic B: Attaining LDL-Cholesterol Goals with Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia-Influence of other Risk Factors for Coronary Heart Disease, *Journal of the American College of Cardiology*, suppl B, Vol 39, May 2002.

21. Vulic D, Lee BT, Lopez VA, Wong ND, Cardiovascular disease risk factor control and treatment in multiethnic U.S. adults with known coronary heart disease NHANES 2003-2004, *European Heart Journal*, suppl, August 2009.

22. Vulic D, Loncar S, Krneta M, Skrbic R, Lazarevic A, Lee BT, Lopez VA, Wong ND, Risk factor control and treatment for patients with known CHD coronary heart disease 2005-2006, *European Heart Journal*, suppl, August 2009.

23. Vulic D, Lee B, Dede J, Lopez V, Wong ND: Extent of Control of Cardiovascular Risk Factors and Adherence to Recommended Therapies in US Multiethnic Adults with Coronary 2. Heart Disease, *Am. J. Cardiovascular. Drugs* 2010, 10(2), 109-114.

24. Vulic D, Loncar S, Krneta M, Skrbic R, Lazarevic A, Lee BT, Lopez VA, Wong ND: Risk factor control and adherence to treatment in patients with coronary heart disease in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina in 2005-2006, *Arch Med* 2010;6,2:183-187.

25. Masic I, Dilic M, Raljevic E, Vulic D: Trends in Cardiovascular Diseases in Bosnia and Herzegovina and Perspectives with HeartScore Programme, *Med. Arch.* 2010;64(5):260-263.

26. Wong ND, Vulic D, Sobot M: Implementation of Secondary Prevention Methodologies in Ischaemic Heart Disease, *Scr. Med.*, 2010, 41, 1:29-35.

27. Tasic I, Lazarevic G, Kostic S, Djordjevic D, Simonovic D, Rihter M, Vulic D, Stefanovic V: Administration and effects of Secondary Prevention measures in coronary heart disease patients from Serbia according to gender and cardiometabolic risk. *Acta Cardiol* 2010;65(4):407-414.

28. Vulic D, Krneta M, Šobot M: Guidelines of secondary prevention coronary heart disease prevention, *Heart and Blood Vessels*, 2011: 30(4), 241-246.

29. Vulic D, Secerov D, Tasic I, Burgic M: War Trauma Factors and Cardiovascular Risk, *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2012: 6:141-145.

30. Vulic D, Loncar S, Ostojic M, Marinkovic J, Vulic B, Tasic I, Wong ND: Low HDL and inadequate primary prevention in Offspring of Patients with Premature Coronary Heart Disease in Banja Luka Region/ Republic of Srpska/Bosnia and Herzegovina, Abstracts from Europrevent 2012.

31. Vulic D; Secerov-Zececic D, Burgic M, Marinkovic J, Ristic S, Vujkovic Z, Medenica S, Kocic N, Wong ND, Lazarevic A: Post-Trauma Cardiovascular Risk Factors and Subclinical Atherosclerosis in Young Adults Following War in Bosnia-Herzegovina, Abstracts from AHA Scientific Sessions 2012.

32. Kotseva K, Wood D, Backer DD, Vulic D et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from twenty four European countries, *Eur. Jour. of Prev. Card.* 2015 February 2015.

33. Gyberg V, Bacquer DD, Kotseva K, Backer GD, Schnell O, Jundvall J, Tuomilehto J, Wood D, Rydén L; EUROASPIRE IV Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery

disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from

EUROASPIRE IV-a survey from the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2015 May 14;36(19):1171-7.

34. Gyberg V , Bacquer B , Backer D G , Jennings C, Kotseva K, Vulić D et al: EUROASPIRE Investigators: Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Diabetol. 2015 Oct 1;14(1):133.

35. Vulić D, Lončar S, Ostojić M, Marinković J, Vulić B, Wong ND: Risk Factor Indicators in Offspring of Patients with Premature Coronary Heart Disease in Banja Luka Region/ Republic of Srpska/Bosnia and Herzegovina, Arch Med 2016..

Radovi iz oblasti kojoj pripada prijedlog doktorske disertacije:

Da li mentor ispunjava uslove?

DA

NE

IV OCJENA PODOBNOSTI TEME

IV.1 Formulacija naziva teze (naslova)

PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA KOD BOLESNIKA SA
TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

Naslov teze je podoban?

DA

NE

IV.2 Predmet istraživanja

Planirano istraživanje se bazira na procjeni kardiovaskularnog rizika bolesnika na hroničnom hemodijaliznom programu i bolesnika kojima je urađena transplantacija bubrega, a radi procjene benefita transplantacije kao oblika liječenja terminalne bubrežne bolesti u pogledu smanjenja incidence kardiovaskularnih bolesti. Kardiovaskularne bolesti (KVB) su glavni uzrok smrti, kako u opštoj populaciji tako i u bolesnika s terminalnom renalnom insuficijencijom (IRT). Kardiovaskularne bolesti su odgovorne za oko 40% svih smrtnih slučajeva u obje grupe. Iako je udio populacije koji umire od kardiovaskularnih uzroka sličan, rizik od kardiovaskularnih bolesti je daleko veći kod pacijenata sa IRT. Mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika na dijalizi je 10 do 20 puta veća nego u opštoj populaciji. Zahvaljujući napretku u testiranju histokompatibilnosti i boljoj imunosupresivnoj terapiji, preživljavanje grafta je duže, te je vodeći uzrok gubitka grafta poslije transplantacije smrt bolesnika sa funkcionalnim graftom. Iskustva pokazuju da bolesnici sa transplantiranim bubregom imaju dvostruko veću godišnju stopu smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, a četiri puta veću stopu fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih incidenata u odnosu na opštu populaciju. Ishemijska bolest srca od svih kardiovaskularnih komplikacija je daleko najčešći uzrok mortaliteta, u više od polovine umrlih bolesnika.

Predmet istraživanja je podoban?

DA

NE

IV.3 Najnovija istraživanja poznavanja predmeta disertacije na osnovu izabrane literature sa spiskom literature

Na osnovu izabrane literature izdvojicemo nekoliko novijih istraživanja iz predmeta istraživanja ove disertacije: 7. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald S, Chadban S. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010; 89(7):851-857.
14. US Renal Data System. USRDS 2009 Annual Data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (Suppl 1):S1.; 19. Diaz JM, Gich I, Bonili X et al. Prevalence, evolution and impact of cardiovascular risk factors on allograft and renal transplant patient survival. *Transplant Proc* 2009; 41: 2151-5.; 21.; 30. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Vuksanović-Mikulčić S, Živčić-Čosić S, Rački S. Hypertension in elderly patients with a kidney transplant. *Period biol* 2011; 113: 367-71.; 31. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplantation Rev* 2010; 24: 150-20.; 36. Chakkeri HA, Chang YH, Ayub A, et al. Validation of a pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 2013; 36:2881.; 37. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation* 2011; 91:757.
38. Chakkeri HA, Knowler WC, Devarapalli Y, et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1669.; 63. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379:1142.; 64. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22-1200.

Učinci ciklosporina na jetrene lipaze i aktivnosti lipoprotein lipaze, te mogu izazvati oslabljen klirens VLDL i LDL holesterola. Tacrolimus ima manje učinak na nivo lipida nego ciklosporin. Hiperlipidemija je značajan nuspojava mTOR inhibitora i čini se ovisna o dozi. Pregled više studija je pokazala da je oko dvostruko više pacijenata koji su uzimali mTOR inhibitore bilo potrebno uzimati antilipemike od onih

bolesnika koji nisu primali te inhibitore (72-75).

Brojne epidemiološke studije o bolesnicima sa transplantiranim bubregom pokazale su korelaciju između povišenog ukupnog holesterola, triglicerida, LDL i incidencije kardiovaskularnih bolesti, kao što je nizak nivo HDL povezan sa povećanjem kardiovaskularnog rizika. Pored toga, opisana je i korelacija između hiperlipidemije i hronične graft nefropatije, i pokazano je da hiperlipidemija može da utiče na progresiju hronične nefropatije grafta.

Massy i saradnici su dokazali da povišena koncentracija triglicerida u serumu je nezavistan faktor rizika za gubitak grafta (76-78). Kvaliteta presađenog bubrežnog grafta ubznačajnoj korelaciji sa kardiovaskularnim rizikom. Pacijenti s niskim GFR (<44.8 ml / min / 1,73 m²), 1 godinu nakon transplantacije pokazuju značajno povećan rizik srčanih oboljenja (101).

Spisak literature:

- 1.Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B et al. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:1291.
- 2.Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H et al. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2001; 378:1419.
- 3.Rigatto C, Parfrey P, Foley R, et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1084.
- 4.Ležaić V, Đukanović Lj. Transplantacija bubrega. Zavod za Udžbenike i nastavna sredstva Beograd 2004; 297:304.
- 5.Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:496.
- 6.Kasike BL, Chakkera H, Roel J et al. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(9):1735-1743.
7. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald S, Chadban S. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010; 89(7):851-857.
- 8.Forsythe J. Graft function and other risk factors as predictors of cardiovascular disease outcome. *Transplantation*.2001; 72(6 Suppl):S16-19.
- 9.Kasike BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus ater kidney transplantation in the United states. *AJT*.2003; 3: 178-85.
- 10.Aalten J, Hoogeveen E, Roodnat J, Weimar W, Borm G, de Fijter J, Hoitsma A. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int* 2008;21(10):985-991.
- 12.Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:766.
- 13.KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease,mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2006; 76(Suppl 113):S1.
- 14.US Renal Data System. USRDS 2009 Annual Data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (Suppl 1):S1.
- 15.Davies E, Bumgardner G, Ferguson R. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998; 53(3):767-772.
- 16.Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1927.
- 17.Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167.
- 18.Ležaić V, Đukanović Lj. Transplantacija bubrega. Zavod za Udžbenike i nastavna sredstva Beograd 2004; 297:304.
- 19.Diaz JM, Gich I, Bonili X et al. Prevalence, evolution and impact of cardiovascular risk factors on allograt and renal transplant patient survival. *Transplant Proc* 2009; 41: 2151-5.
20. Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, et al. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant* 2008; 8:593.

21. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int* 2006; 70:757.
22. Muntner P, He J, Astor BC, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:529.
23. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 2004; 66:441.
24. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section. Long-term management of the transplant recipient. IV.5.2. Cardiovascular risks. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 4:25.
25. Nicola LD, Minutolo R, Chiodini P, et al. The effect of increasing age on the prognosis of non-dialysis patients with chronic kidney disease receiving stable nephrology care. *Kidney Int* 2012; 82:482.
26. Abedini S, Holme I, März W, et al. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1246.
27. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1071.
28. Opelz G, Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005; 5: 2725.
29. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:677.
30. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Vuksanović-Mikuličić S, Živčić-Ćosić S, Rački S. Hypertension in elderly patients with a kidney transplant. *Period biol* 2011; 113: 367-71.
31. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplantation Rev* 2010; 24: 150-20.
32. Wadei HM, Amer H, Taler SJ et al (2007) Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1607
33. Ojo A. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82(5):603-611.
34. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137.
35. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA, et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2464.
36. Chakkerla HA, Chang YH, Ayub A, et al. Validation of a pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 2013; 36:2881.
37. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation* 2011; 91:757.
38. Chakkerla HA, Knowler WC, Devarapalli Y, et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1669.
39. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, et al. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:64.
40. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106:100.
41. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:695.
42. Fellström B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:1986.
43. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562.
44. Kamar N, Rostaing L. Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2008; 85:1120.

45. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1024.
46. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003; 3:835.
47. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, et al. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81:1112.
48. Guijarro C, Keane WF. Lipid abnormalities and changes in plasma proteins in glomerular diseases and chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:372.
49. Makita Z, Yanagisawa K, Kuwajima S, et al. The role of advanced glycosylation end-products in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 5:31.
50. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:469.
51. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:648.
52. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000; 18:1207.
53. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421.
54. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901.
55. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:31.
56. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:31.
57. Parfitt AM. Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 8:92.
58. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67:2015.
59. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007; 71:1262.
60. Bertoni E, Marcucci R, Zanazzi M, Rosati A, Brunelli T, Fedi S, Pepe G, Di Maria L, Colonna F, Lombardi A, et al. Hyperhomocysteinemia in renal transplant patients: an independent factor of cardiovascular disease. *J Nephrol* 2001; 14(1):36-42.
61. Vanrenterghem Y, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, Ponticelli C. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85(2):209-216.
62. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29-76.
63. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379-1142.
64. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22-1200.
65. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132-270.

Izbor literature odgovarajući?

DA

NE

IV.4 Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja

1. Odrediti kardiovaskularni rizik kod pacijenata na dijalizi i pacijenata nakon transplantacije bubrega,
2. Procijeniti uticaj dužine liječenja dijalizom na faktore kardiovaskularnog rizika nakon transplantacije bubrega

Ciljevi istraživanja su odgovarajući? **DA** **NE**

IV.5 Hipoteze istraživanja: glavna i pomoćne hipoteze

Radne hipoteze

1. Transplantacija bubrega smanjuje kardiovaskularni rizik u odnosu na pacijente na dijalizi,
2. Kardiovaskularni rizik nakon transplantacije bubrega je veći što je liječenje hemodijalizom duže.

Pomoćne hipoteze:

3. Postoji pozitivna korelacija između povišenog nivoa homocisteina i parathormona i nakon transplantacije bubrega sa serumskim kreatininom i negativna sa jačinom glomerularne filtracije.
4. Zbirni kardiovaskularni rizik koji se održava nakon transplantacije bubrega utiče na ukupno petogodišnje preživljavanje grafta.

Hipoteze istraživanja su jasno definisane? **DA** **NE**

IV.6 Očekivani rezultati hipoteze

Svrha ispitivanja je procijeniti kardiovaskularni rizik kod dijaliznih pacijenata i kod pacijenata kojima je urađena transplantacija bubrega i ustanoviti eventualni uticaj dužine pretransplantacionog dijaliznog na preživljavanje grafta i pacijenta. Očekivani rezultati bi trebali pokazati da je suma faktora rizika veća kod pacijenata na dijalizi, kao komplikacija dijalize, te da pacijenti treba što ranije da liječenje dijalizom zamijene transplantacijom kako bi se između ostalih smanjio i kardiovaskularni rizik. Studija predstavlja baznu analizu za eventualne kasnije radove koji bi obuhvatili kardiovaskularni rizik u sklopu bubrežne transplantacije.

Takođe očekujemo da rezultati naglase značaj pravovremenog liječenja bolesti u fazi dok se bolesnici liječe nekom dijaliznom metodom, što bi bila pretpostavka za kvalitetniji rad presađenog bubrega u perspektivi.

Pretpostavka je da će preživljavanje grafta i pacijenta biti manje u bolesnika kod kojih se visok

kardiovaskularni rizik zadržao i nakon transplantacije, udružen sa učinkom imunosupresivnih lijekova, i da je on značajan riziko faktor za slabiji rad presađenog bubrega odnosno, da rana dijagnoza i tretman pojedinačnih, ovisnih i neovisnih rizika u HBB signifikantno smanjuju mogućnost hronične disfunkcije grafta.

Očekivani rezultati predstavljaju značajan naučni doprinos? DA NE

IV.7 Plan rada i vremenska dinamika

Istraživanje će se provesti u 5 faza, a planirano je kao retrospektivno-prospektivna studija randomizirana klinička studija:

1. Prva faza: informisanje, odabir i uključivanje ispitanika u istraživanje. Svi ispitanici će biti uključeni u studiju nakon redovnog pregleda u transplantološkoj ambulanti, nakon hemodijaliznog tretmana, ili tokom godišnjih kontrola transplantiranih pacijenata u hospitalnim uslovima klinike za Interne bolesti JZU UKC Tuzla. Nakon detaljnog informisanja ispitanika o ciljevima i načinu provođenja istraživanja u usmenoj i pismenoj formi, ispitanici će potpisati saglasnost za učestvovanje u istraživanju. Istraživanje će biti provedeno u skladu sa principima helsinške deklaracije.

2. Druga faza: Anamneza i fizikalni pregled

Prije uključivanja u istraživanje kod svih pacijenata biće uzeta detaljna anamneza, uključujući i način početka bubrežne bolesti (hipertenzija ili nefrotski sindrom), te osnovna bolest ukoliko je biopsijski dokazana, te urađen standardni fizikalni pregled i antropometrijska mjerenja (obim strukai BMI). Pacijentima ispitivane grupe mjerena je tjelesna masa nakon dijaliznog tretmana. Visina obje grupe, kao i masa pacijenta kontrolne grupe mjerena je natašte pred uzimanje uzoraka krvi.

3. Treća faza: Biohemijske analize

Biohemijski i hormonski parametri bice određivani u jutarnjem uzorku venske krvi nakon prekonoćnog gladovanja, a prije hemodijaliznog tretmana.

4. Četvrta faza

Pacijente ispitivane skupine ćemo podijeliti u dvije podskupine prema dužini pretransplantacionog liječenja hemodijalizama. U prvoj podskupini će biti pacijenti koji su svoju bubrežnu bolest liječili nekom dijaliznom metodom manje do dvije godine i drugu podskupinu, koji su bubrežnu bolest liječili duže od dvije godine. Preživljavanje grafta ćemo određivati pet godina nakon transplantacije prikladnom statističkom metodom

Iz ispitivane grupe su isključeni pacijenti sa sistemskim uzrokom bubrežne insuficijencije, jetrenom insuficijencijom, kritično bolesni pacijenti: pacijenti u terminalnoj fazi druge hronične bolesti, pacijenti sa pridruženom akutnom inflamatornom bolesti (definisano kliničkom slikom i vrijednosti CRP>10,g/L), te pacijenti koji su na tretmanu lijekovima koji interferiraju sa paratireoidnom funkcijem osim lijekova kojima se renalna osteodistrofija liječi (bifosfonati i sl).

Iz kontrolne grupe su isključeni pacijenti, sa težom hroničnom (jetrena insuficijencija, terminalni faza teže bolesti) i akutnom inflamatornom bolesti.

5. Peta faza: Statistička obrada podataka

Plan rada i vremenska dinamika su odgovarajući?

DA

NE

IV.8 Metod i uzorak istraživanja

U istraživanje će biti uključeno 100 pacijenata praćenih u Klinici za Interne bolesti JZU UKC Tuzla, Odjeljenje za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju.

Pacijenti će biti podijeljeni u dvije nezavisne skupine: kontrolnu i ispitivanu. Kontrolnu skupinu će sačinjavati 50 pacijenata sa terminalnim stadijem hronične bubrežne insuficijencije koji se liječe hemodijalizama. Podaci za ovu skupinu pacijenata će se uzeti iz medicinske dokumentacije (otpusnica iz bolnice), redovnih kontrolama laboratorijskih nalaza po protokolu za dijalizne pacijente. Uzroci renalne insuficijencije u dijaliziranih pacijenata su razne bubrežne bolesti. Pacijenti su na programu hemodijalize 3x sedmično u trajanju od 4-5 sati. Protok krvi je obično 180-230 ml/min sa protokom dijalizata 500 ml/min. Ultrafiltracija je varirala prema trenutnoj tjelesnoj težini pacijenta. Svi pacijenti su na tretmanu sa Rh EPO. Ukupno trajanje dijalize je od 3 mjeseca do 15 godina. Skupina je homogena prema dobi, spolu i dužini dijaliznog liječenja.

U ispitivanoj skupini nalazi se 50 stabilnih pacijenata kojima je urađena transplantacija bubrega. Svi pacijenti ove skupine će biti hospitalizirani u sklopu redovnih godišnjih kontrola po protokolu za transplantirane pacijente i zbog komplikacija, a podaci dopunjavani iz nalaza kontrolnih ambulantnih pregleda. Pacijenti su, po protokolu za primaoca, hospitalizirani radi obrade za transplantaciju, dolaziće redovno na kontrole, i povremeno biti hospitalizirani radi redovnih godišnjih kontrola. Skupina je heterogena po spolu, dobi, osnovnoj bubrežnoj bolesti i dužini liječenja dijalizom, poput kontrolne skupine, te su homogeni po posttransplantacionom imunosupresivnom protokolu. Pacijente ispitivane skupine ćemo podijeliti u dvije podskupine prema dužini pretransplantacionog liječenja hemodijalizama.

U prvoj podskupini će biti pacijenti koji su svoju bubrežnu bolest liječili nekom dijaliznom metodom manje do dvije godine i drugu podskupinu, koji su bubrežnu bolest liječili duže od dvije godine.

U obje grupe ćemo određivati biohemijske parametre pojedinačnih kardiovaskularnih rizika: parathormon, kalcijum, fosfor, hemoglobin, CRP, homocostein, mikroalbumin u urinu, lipoprotein (a), HbA1C, lipidni status, hemoglobin.

Vrijednosti PTH određivani su radioimunološkom metodom RIA uz korištenje dostupnih komercijalnih kitova. Referentne vrijednosti za PTH su od 10-65 pg/ml, ali za dijalizne pacijente očekivane vrijednosti su za 2-3 puta veće (200-300 pg/ml).

Kada se kategorizacija bude izvodila na osnovu OGTT-a, glukozna regulacija biti će podjeljena u sljedeće kategorije:

Normalna glukozna regulacija (Norm)=OGTT (0 min) <6.1 i OGTT (2 h) <7.8

Oštećena fasting glikemija (IFG)=OGTT (0 min) 6.1 ali <7.0 i OGTT (2 h) <7.8.

Oštećena glukozna tolerancija (IGT)=OGTT (0 min) <7.0 i OGTT (2 h) 7.8 ali <11.1

Diabetes mellitus (DM)=OGTT (0 min) ≥ 7.0 ili OGTT (2 h) ≥ 11.1

Oštećena glukozna regulacija (IGR) odnosi se na obje-IFG i IGT, dok abnormalna glukozna regulacija uključuje IGR i diabetes mellitus.

Konvencionalni faktori rizika kao što su pušenje, nivo fizičke aktivnosti, porodična anamneza KBS, dijetetske navike i konzumacija alkohola biti će notirani shodno podacima dobijenim auto i heteroanamnestički.

Hipertenzijom će se smatrati više puta izmjerena arterijski pritisak iznad 140/90 mm Hg, u sjedećem položaju, nakon pet-minutnog odmora, kao i ranije dijagnosticirana i/ili tretirana hipertenzija.

U hemodijaliznih pacijenata uzorci krvi su uzimani prije početka dijalize i administracije heparina. U ispitivanoj skupini pacijenata uzorci krvi su uzimani nataše. Pacijentima ispitivane grupe mjerena je tjelesna masa nakon dijaliznog tretmana. Visina obje grupe, kao i masa pacijenta kontrolne grupe mjerena je natašte pred uzimanje uzoraka krvi.

Glomerularnu filtraciju presađenog bubrega ćemo određivati MDRD formulom (Modification of Diet in Renal Disease). Ova formula na jednostavan i učinkovit način putem laboratorijskih pretraga može pomoći u otkrivanju hronične renalne insuficijencije u pacijenata sa rizikofaktorima (dijabetes, hipertenzija, koronarna srčana bolest, porodična anamneza o bubrežnoj bolesti). Takođe, ova formula se može koristiti za praćenje GFR kod već dijagnostikovane bubrežne slabosti.

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$$
 i Cockcroft- Gault-ovom formulom.

Takođe, stepen bubrežne insuficijencije je biti definisan prema stepenu glomerularne filtracije GFR koji će biti izračunat prema Cockcroft Gault- ovoj formuli u (mL/min): $(140 - \text{dob (godine)}) \times \text{tjelesna težina (kg)} \times (0.85 \text{ za žene}) / 72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dL)}$ (Cockcroft i Gault, 1976). Normalna bubrežna funkcija- $\text{GFR} > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

$(140 - \text{dob (godine)}) \times \text{tjelesna težina (kg)} \times (0.85 \text{ za žene}) / 72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dL)}$
Indeks tjelesne mase BMI (body mass index) je izračunat prema univerzalnoj formuli koja glasi $\text{BMI} = (\text{težina u kilogramima}) / (\text{visina u metrima}) \times (\text{visina u metrima})$. BMI kategorije: Pothranjeni <18.5; Normalno uhranjeni= 18.5–24.9; Prekomjerne tjelesne mase= 25–29.9; Gojazni >30 .

Hiperparatireoidizam (sekundarni) u HBB je definisan kao trostruki porast PTH (>210ng/ml)

Anemija je definisana prema vodičima NKF-K/DOQI: za odrasle muškarce i postmenopauzalne žene sa HBB Hb ≤ 12.5 g/dL (125 g/L)(Hct $< 37\%$); za premenopauzalne žene Hb ≤ 11 g/dL (110g/L) (Hct $< 33\%$).

Pacijente ispitivane skupine ćemo podijeliti u dvije podskupine prema dužini pretransplantacionog liječenja hemodijalizama.

U prvoj podskupini će biti pacijenti koji su svoju bubrežnu bolest liječili nekom dijaliznom metodom manje do dvije godine i drugu podskupinu, koji su bubrežnu bolest liječili duže od dvije godine.

Preživljavanje grafta ćemo određivati pet godina nakon transplantacije prikladnom statističkom metodom.

Metod i uzorak su odgovarajući

DA

NE

IV.9 Mjesto, laboratorija i oprema za eksperimentalni rad

Biohemijski parametri će biti određivani standardnom laboratorijskom metodom na uređaju Architect c 8000 Abbott u Zavodu za biohemiju UKC Tuzla.

Vrijednosti PTH određivani su radioimunološkom metodom RIA uz korištenje dostupnih komercijalnih kitova. Referentne vrijednosti za PTH su od 10-65 pg/ml, ali za dijalizne pacijente očekivane vrijednosti su za 2-3 puta veće (200-300 pg/ml).

Parametri šuk, OGTT, hemoglobin, CRP, urea, kreatinin, Ca, P, totalni proteini, albumin, globulin, homocistein, lipoprotein(a), HbA1C i mikroalbumin, fibrinogen, TSH, određivani su standardnom laboratorijskom metodom na uređaju Architect c 8000 Abbott, a kompletna krvna slika standardnom laboratorijskom metodom na uređaju SISMEX.

U Zavodu za biohemiju UKC Tuzla također će se određivati i HbA1C (enzimatskom metodom baziranoj na turbidimetrijskoj inhibiciji), kompletan lipidni status (homogenom metodom za direktno mjerenje HDL i LDL holesterola, enzimatsko metodom mjerenja triglicerida, a mjerenje holesterola biti će bazirano na metodi adaptiranom Stadtman-ovom), apoB, apoA, apoB/apoA (po principu imunohemijske reakcije).

Uslovi za eksperimentalni rad su odgovarajući? DA

NE

IV.10 Metode obrade podataka

Za posmatrane varijable, na osnovu apsolutnih ili relativnih frekvencija, izračunali smo mjere centralne tendencije i mjere disperzije (raspršenosti). U cilju boljeg razumijevanja dobivenih statističkih pokazatelja isti će biti prikazivani prikladnim grafikonima. Za testiranje statističke značajnosti među grupama koristit će se parametrijski i neparametrijski testovi. Statističke hipoteze će biti testirane na nivou od $p=0,05$, tj. razlika među grupama smatrat će se značajnom ako je $p < 0,05$. Za testiranje hipoteze o povezanosti dvije varijable izračunati su koeficijenti korelacije i testirana njihova značajnost na nivou 0,05. Za preživljavanje grafta i pacijenta koristit ćemo Kaplan-Meier-ovu krivu. Statistička obrada će bit urađena aplikativnim softverom Statistical Package for Social Sciences for Windows (version 18.0 PASW-SPSS Inc., Chicago,

IL, USA). U okviru deskriptivne statistike kvalitativne varijable će biti prikazane kao frekvencije ili procenti. Kvantitativne varijable će biti prikazane kao aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom ili medijanom sa interkvartilnim rasponima, ovisno o distribuciji podataka. Odnos (povezanost) prediktora (independent varijabli) i kvalitativnih mjera ishoda (dependent varijabla – NTIS) će biti iskazana hi-kvadrat testom. Za testiranje hipoteze između dvije grupe, što je koncept neovisnih uzoraka, upotrijebit će se T- test i Mann-Whitney-test ovisno o distribuciji, a za ponavljana mjerenja s jednim faktorom primijenit će se Anova za ponavljana mjerenja (repeated-measures ANOVA) ili alternativni neparametrijski Friedmanov test. Za statističku značajnost vrijednosti "p" odabrana je uobičajena razina značajnosti "p<0,05".

Predložene metode su odgovarajuće?

DA

NE

V ZAKLJUČAK

Kandidat je podoban	DA	NE
Tema je podobna	DA	NE

Obrazloženje (do 500 karaktera): Na temelju pregleda dostavljene dokumentacije kandidata, biografije i bibliografije, zaključeno je da je kandidat mr. med. Dr Alma Halilčević Terzić ispunjava sve zahtjeve za predmet doktorske disertacije, u skladu sa važećim propisima Univerziteta i Statutom Univerziteta u Banjoj Luci.

Predložena tema je profesionalno stručno aktuelna i zanimljiva sa naučnog stanovišta, a posebno u pogledu mogućnosti za kliničku primjenu u svakodnevnom radu. Precizno je pojašnjena problematika istraživanja i dileme koje danas postoje u vezi sa pretransplantacionom pripremom bolesnika, blagovremenim liječenjem novonastalih i već postojećih kardiovaskularnih rizika u ovih visokorizičnih populacija sa hroničnom bubrežnom bolešću. A sve u cilju što dužeg i kvalitetnijeg preživljavanja kako na dijalizi, a posebno dugoročnog preživljavanja nakon bubrežne transplantacije i grafta i pacijenta. Pregled istraživanja ilustrira veći broj naučnih radova koji se bave ovom ili sličnim temama i kontekstualizira ovo istraživanje među drugima, ali u našem okruženju je do sada neistraženo, te predstavlja baznu analizu za eventualne kasnije radove. Doprinos rada struci ogleda se u činjenici da je koronarna bolest i komplikacije koronarne bolesti čest pratilac bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću, bilo da se radi o dijaliznim ili transplantiranim pacijentima, i da specifična terapija u ovakvim stanjima predstavlja imperativ i predmet brižljivog menadžmenta i istraživanja, a u cilju što dužeg i kvalitetnijeg preživljavanja, uzimajući u obzir da su i dalje u ovoj populaciji vodeći uzrok smrtnosti kardiovaskularni i cerebrovaskularni incidenti sa funkcionalnim graftom.

Kandidat mr. med. Alma Halilčević Terzić, specijalistica interne medicine, nakon opsežnog i detaljnog pregleda literature jasno definiše probleme i ciljeve naučnog istraživanja i uspješno vlada dizajnom istraživanja i izborom metodologije naučnoistraživačkog rada gdje je jasno navedena veličina i raspored, te osnovne osobine uzorka. Precizno su pojašnjene metode analize uzorka, a detaljno je isplanirana i izložena i statistička obrada u sklopu istraživanja.

Na osnovu svega navedenog, Komisija za ocjenu podobnosti kandidata i teme doktorske teze, ocjenjuje da je predložena tema stručno aktuelna i da kandidat Mr med. Alma Halilčević Terzić ispunjava sve uslove za prijavu doktorske teze pod naslovom

**PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA KOD BOLESNIKA SA
TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM**

Datum: 14.07.2017.

Dr Branislav Gašić

Vanredni profesor

Medicina, uža naučna oblast Interna medicina

Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci

Predsjednik komisije

Prof. dr Branislav Gašić
INTERNISTA-NEFROLOG

Dr Emir Hodžić

Vanredni profesor

Medicina, uža naučna oblast Interna medicina

Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli

Emir Hodžić

Član 1

Dr Duško Vulić

Redovni profesor

Medicina, uža naučna oblast Interna medicina

Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci

Duško Vulić

Član 2

Dr Mirko Stanetić-Rezervni član

Redovni profesor

Medicina, uža naučna oblast Interna medicina

Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci

Prof. dr sc med. Mirko Stanetić
specijalista za bolesti pluća,
redovni profesor Univerziteta u Banjoj Luci,
uža naučna oblast interna medicina

Član 3-Rezervni član