

Примљено:	5.5.2017	
Орг. јед.	Број	Прилог
	18/4.63/17	



## ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације*

### I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовео комисију: Nastavno-naučno vijeće univerziteta u Banjoj Luci

Датум именовања комисије: 07.02.2017.

Број одлуке: 18/3.71/2017

Састав комисије:

- |  |                    |   |
|--|--------------------|---|
| 1. Dr Branislav Gašić                          | Vanredeni profesor | Medicina, uža naučna oblast<br>Interna medicina |
| Презиме и име                                  | Звање              | Научно поље и ужа научна област                 |
| Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci |                    | predsjednik                                     |
| Установа у којој је запослен-а                 |                    | Функција у комисији                             |
| 2. Dr Emir Hodžić                              | Vanredeni profesor | Medicina, uža naučna oblast<br>Interna medicina |
| Презиме и име                                  | Звање              | Научно поље и ужа научна област                 |
| Medicinski fakultet univerziteta u Tuzli       |                    | član  |
| Установа у којој је запослен-а                 |                    | Функција у комисији                             |
| 3. Dr Duško Vulić                              | Vanredeni profesor | Medicina, uža naučna oblast<br>Interna medicina |
| Презиме и име                                  | Звање              | Научно поље и ужа научна област                 |
| Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci |                    | član  |
| Установа у којој је запослен-а                 |                    | Функција у комисији                             |
| 4. Dr Mirko Stanetić                           | Redovni profesor   | Medicina, uža naučna oblast<br>Interna medicina |
| Презиме и име                                  | Звање              | Научно поље и ужа научна област                 |
| Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci |                    | rezervni član                                   |
| Установа у којој је запослен-а                 |                    | Функција у комисији                             |

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Alma (Emin) Halilčević-Terzić
2. Датум рођења: 11.11.1975. Мјесто и држава рођења: Tuzla, Bosna i Hercegovina

### II.1 Основне студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Univerzitet u Tuzli

Факултет/и: Medicinski fakultet

Студијски програм: opšta medicina

Звање: doktor medicine, specijalista interne medicine

### II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Univerzitet u Tuzli

Факултет/и: Medicinski fakultet

Студијски програм: Opšti smijer

Звање: Magistar medicinskih nauka

Научна област: Interna medicina; Nefrologija, dijaliza i transplantacija

Наслов завршног рада: Funkcionalne i morfološke promjene sekundarnog hiperparatireoidizma nakon transplantacije bubrega

### II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: \_\_\_\_\_

Студијски програм: \_\_\_\_\_

Број ЕЦТС до сада остварених:  Просјечна оцјена током студија:



#### II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија <sup>1</sup>
1.	Uloga renalne anemije u funkcionalnim, morfološkim i autoimunim poremećajima tireoidne žlijezde kod pacijenata na hroničnoj hemodijalizi“ ; Jusufović S, Hodžić E, <b>Halilčević A</b> ; 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 &gt; 125 g / L, a grupa B HGB &lt;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 &lt;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 problematiki докторске дисертације:</i>      ДА              НЕ              <b><u>ДЈЕЛИМИЧНО</u></b></p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
1.	Trudnoća u renalnoj transplantaciji “; Hodzic, Emir; Brcic, Majda; Kapidzic, Mirela; <b>Halilcevic-Terzic Alma</b> ; 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 immunosupresivnih 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</p>		

<sup>1</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).



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 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.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      ДА                      НЕ                      ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
1.	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) as a Complication of Immunosuppressive Therapy in Renal Transplantation in Children“, Emir Hodzic, Majda Brcic; Mirza Atic; <b>Alma Halilcevic</b> , 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 ukažu 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.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      ДА                      НЕ                      ДЈЕЛИМИЧНО



Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
1.	„Акутно одбацивање бубрега“ <b>Alma Halilcevic</b> ; Emir Hodzic; Enisa Mesic, Senaid Trnačević; Acta Medica Croatica; Vol 68; Suplement 2;p 176-179; Zagreb	
<p><i>Кратак опис садржине:</i> 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.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>      <u>ДА</u>            НЕ            ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
1.	Incidence of Subclinical Hypothyroidism in renal Transplant Patients“ <b>Alma Halilcevic</b> ; Emir Hodzic; Enisa Mesic, Senaid Trnačević: Materia Sociomedica 2015; Vol2	
<p><i>Кратак опис садржине:</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 dijastolnu 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><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>      <u>ДА</u>            НЕ            ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ



### III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРА

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

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. , Birmingham 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.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald S, Chadban S. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. Transplantation. 2010; 89(7):851-857.
2.	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.
3.	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.



4.	Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2005; 16:496.
5.	Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. Kidney Int 2004; 66:441.

**Да ли ментор испуњава услове?**

ДА

НЕ

#### IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

##### IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA KOD BOLESNIKA SA  
TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

**Наслов тезе је подобан?**

ДА

НЕ

##### IV.2 Предмет истраживања

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.

**Предмет истраживања је подобан?**

ДА

НЕ



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

Na osnovu izabrane literature izdvojićemo 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-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.; 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 m<sup>2</sup>), 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. Kasiske BL, Chakkerla 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. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after 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 allograft 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.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.
- 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.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.4 Циљеви истраживања

##### Ciljevi istraživanja

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



Циљеви истраживања су одговарајући? ДА НЕ

#### IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

##### 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.

Помоћне хипотезе:

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.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане? ДА НЕ

#### IV.6 Очекивани резултати хипотезе

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. Очекивани резултати би требали показати да је сума фактора ризика већа код пацијената на дијализи, као компликација дијализе, те да пацијенти треба што раније да лијечење дијализом замијене трансплантацијом како би се између осталих смањило и кардиоваскуларни ризик.

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 immunosupresivnih 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.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ



#### IV.7 План рада и временска динамика

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 biće određivani u jutarnjem uzorku venske krvi nakon prekonocnog 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 funkcijom 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



План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.8 Метод и узорак истраживања

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 pacijenta 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 pacijenta 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)  $\geq$ 7.0 ili OGTT (2 h)  $\geq$ 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 izmjeren 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 Diseases). 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.

$GFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$  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-  $GFR > 90 mL/min/1.73 m^2$

$(140 - \text{dob (godine)}) \times \text{tjelesna težina (kg)} \times (0.85 \text{ za žene}) / 72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dL)}$   
Indeks tjelesne mase BMI (body mass index) je izracunat prema univerzalnoj formuli koja glasi  $BMI = (\text{težina u kilogramima}) / (\text{visina u metrima}) \times (\text{visina u metrima})$ . 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  $\leq 12.5$  g/dL (125 g/L)(Hct  $< 37\%$ ); za premenopauzalne žene Hb  $\leq 11$  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.

**Метод и узорак су одговарајући?**

ДА

НЕ

#### **IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад**

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).

**Услови за експериментални рад су одговарајући?**

ДА

НЕ

#### **IV.10 Методе обраде података**

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 koristićemo Caplan-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".

**Предложене методе су одговарајући?**

ДА

НЕ

## V ЗАКЉУЧАК

<b>Кандидат је подобан</b>	<u>ДА</u>	НЕ
<b>Тема је подобна</b>	<u>ДА</u>	НЕ

*Образложење (до 500 карактера):* 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, blagovremnim 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.

Komisija smatra da postoje odgovarajući stručni uslovi da kandidatkinja može uspješno realizovati sve postavljene zahtjeve koji se odnose na izradu doktorske teze i dobiti pouzdane i značajne rezultate.

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**

**Dr Branislav Gašić**

Vanredeni profesor

Medicina, uža naučna oblast Interna medicina  
Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj

Prof. dr Branislav Gašić  
INTERNISTA-NEFROLOG

Датум: 05.05.2017.god.  
Luci

---

Предсједник комисије

**Dr Emir Hodžić**

Vanredeni profesor

Medicina, uža naučna oblast Interna medicina  
Medicinski fakultet univerziteta Tuzli

*Emir Hodžić*

---

Члан 1

**Dr Duško Vulić**

Vanredeni profesor

Medicina, uža naučna oblast Interna medicina  
Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci

*Duško Vulić*

---

Члан 2

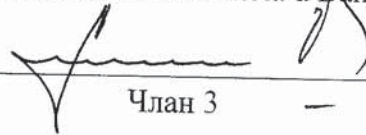


**Dr Mirko Stanetić**

Redovni profesor

Medicina, uža naučna oblast Interna medicina

Medicinski fakultet univerziteta u Banjoj Luci



---

Члан 3

---