

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено:	28.8.2018	
Орг. јед.	Број	Прилог
18	/ 4.62	/ 18

ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању Републике Српске („Службени гласник Републике Српске“ број: 73/10, 104/11, 84/12, 108/13, 44/15 и 90/16), члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци и члана 18. Статута Медицинског факултета Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци на редовној сједници одржаној 22.12.2017. године донијело је одлуку под бројем 18/3.916/2017 о именовању Комисије за оцјену урађене докторске тезе мр сц Ивоне Рисовић, доктора медицине, под називом: „Значај лептина у предвиђању синдрома малнутриције и инфламације код болесника на хроничној хемодијализи“ у саставу:

1. Др Душко Вулић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, председник;
2. Др Биљана Стојимировић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан;
3. Др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан;
4. Др Бранислав Гашић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан;
5. Др Властимир Влатковић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан;

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

- 1) Ивона (Срђан) Рисовић
- 2) 11.10.1979, Бања Лука, Босна и Херцеговина
- 3) Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет, Постдипломски студиј, стечено звање магистра медицинских наука
- 4) Медицински факултет Бања Лука, магистарска теза под именом „Процјена бубрежне функције одређивањем нивоа цистатина Ц у серуму код обољелих од *diabetes mellitusa* типа 2“
- 5) Научна област Интерна медицина

III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов докторске дисертације мр сц. Ивоне Рисовић је:

„ Значај лептина у предвиђању синдрома малнутриције и инфламације код болесника на хроничној хемодијализи“.

Тема докторске дисертације је прихваћена од стране Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бања Луци Одлуком број 18/3.335/2016 од 11.05.2016. године, а Сенат Универзитета у Бањој Луци Одлуком број: 02/04-3.2839.81/16 од 27.10.2016. године дао је сагласност на Извјештај о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације на Медицинском факултету у Бањој Луци, кандидаткиње мр сц. Ивоне Рисовић под називом „Значај лептина у предвиђању синдрома малнутриције и инфламације код болесника на хроничној хемодијализи“.

Садржај докторске дисертације је изложен у сљедећим поглављима:

1. Увод докторске дисертације је написан на 25 страна
2. Хипотеза је написана на 1 страни
3. Циљеви истраживања су написани 1 страни
4. Поглавље Болесници и методе су написани на 6 страна
5. Резултати рада су приказани на 51 страници
6. Дискусија је написана на 17 страна
7. Закључци су написани на 1 страни
8. Списак коришћене литературе је написан на 17 страна.

Докторска дисертација кандидата мр сц. Ивоне Рисовић је написана латиничним писмом фонтом *Times New Roman* на 139 страна, формата А4. На почетку дисертације налази се 7 страна које нису нумерисане, а односе се на наслов дисертације, кључне дисертацијеске информације (на српском и енглеском језику), захвалницу, садржај, сажетак (на српском и енглеском језику). Садржи 2 слике, 44 табеле, 10 графикона и 1 прилог. У дисертацији су цитирана 193 литературна извора. На крају дисертације се налазе нумерисана листа скраћеница, прилог, биографски подаци, потписане изјаве о ауторству, изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да се докторска дисертација учини јавно доступном и изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације. Дисертација садржи 8 поглавља.

У првом поглављу (Увод, стр.1-25) описана је структура, физиолошке улоге лептина, те улога лептина у патолошким стањима. Описан је комплексни синдром малнутриције и инфламације, методе дијагностике, посљедице и начини превенције овог синдрома. У овом поглављу описана је улога лептина у патогенези комплексног синдрома малнутриције и инфламације, те повезаност лептина са нутритивним и инфламаторним параметрима овог синдрома.

У другом поглављу (Хипотеза рада, стр. 25) предствљена је хипотеза истраживања која упућује на улогу лептина у дијагностици синдрома малнутриције и инфламације код болесника на хроничној хемодијализи.

У трећем поглављу (Циљеви рада, стр. 26) прецизно су постављени циљеви истраживања како би се прво испитала учесталост синдрома малнутриције и инфламације међу нашим испитаницима, улога лептина у предвиђању овог синдрома, одредила предиктивна вриједност лептина за појаву синдрома и утицај вриједности лептина на преживљавање код болесника на хроничној хемодијализи.

У четвртном поглављу (Болесници и методе, стр 27-34) представљен је узорак, поступци у раду, протокол истраживања и статистичке методе обраде података.

У петом поглављу (Резултати рада, стр. 34-85) резултати су приказани систематично, са фокусом на циљеве истраживања и тестирање хипотезе рада. Детаљно су приказани резултати рада код свих испитаника, у зависности од вриједности лептина, ухрањености испитаника и према половима испитаника. Утврђена је учесталост комплексног синдрома малнутриције и инфламације код наших испитаника примењом досадашњих дијагностичких тестова и у односу на предиктивну вриједност лептина за овај синдром. Приказана је повезаност лептина са параметрима за процјену синдрома малнутриције и инфламације, сензитивност и специфичност лептина у дијагностици синдрома, морбидитет болесника на хемодијализи и преживљавање болесника у зависности од вриједности серумског лептина.

У шестом поглављу (Дискусија, стр. 85-102) представљена је дискусија о добијеним резултатима истраживања и њихово поређење са већ постојећим или сличним истраживањима у овој научној области. Представљени су и образложени научни и прагматични доприноси овог рада у нефрологији (интерној медицини).

У седмом поглављу (Закључак, стр. 102-103) кандидаткиња је на јасан и систематичан начин представила синтезу сазнања и научних чињеница изнесених у оквиру дисертације, добијених на основу резултата истраживања и тестирања хипотезе.

У осмом поглављу (Литература, стр. 103-120) представљен је списак коришћене литературе у оквиру израде ове дисертације.

IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

IV 1. Разлог због којих је истраживање предузето, проблем, предмет, циљеви и хипотеза истраживања

Комплексни синдром малнутриције и инфламације има значајну улогу у развоју коморбидитета и лошег исхода код болесника на хемодијализи. Преваленца овог синдрома се креће од 40-70%. За сада не постоји јединствен тест за дијагнозу овог синдрома. Садашњи тестови за утврђивање комплексног синдрома малнутриције и инфламације не одражавају у потпуности нутритивно, клиничко и функционално стање код ових болесника. Уочено је да су катаболички процеси у овом синдрому праћени промјенама у нивоу лептина у крви, али улога лептина у патогенези овог синдрома није још у потпуности објашњена.

Кандидаткиња је у својој докторској дисертацији аргументовано и објективно анализирала *предмет* истраживања – испитивање улоге нивоа лептина као маркера за утврђивање присуства комплексног синдрома малнутриције и инфламације код болесника на хроничној хемодијализи, те испитивању утицаја

лептина на преживљавање болесника на хроничној хемодијализи.

Научни циљ је стицање сазнања о наведеном проблему истраживања, односно испитивање да ли присуство синдрома малнутриције и инфламације има утицај на вриједности лептина у крви код болесника на хроничној хемодијализи, што би допринјело проналазку одговарајућег модела и граничних вриједности за утврђивање присуства овог синдрома.

Формулисани су следећи циљеви истраживања:

1. Утврдити учесталост комплексног синдрома малнутриције и инфламације код болесника на хроничној хемодијализи.
2. Испитати корелацију између лептина и других параметара који се користе за процјену комплексног синдрома малнутриције и инфламације .
3. Испитати сензитивност и специфичност лептина у односу на друге параметре који се користе за процјену комплексног синдрома малнутриције и инфламације.
4. Утврдити предиктивну вриједност лептина за појаву комплексног синдрома малнутриције и инфламације и преживљавање болесника на хроничној хемодијализи.

На основу проблема, предмета и циљева истраживања постављена је *радна хипотеза* истраживања која гласи: „Снижене вриједности лептина у серуму би могле упућивати на присуство комплексног синдрома малнутриције и инфламације код болесника на хроничној хемодијализи“.

IV 2. Преглед претходних истраживања

Преглед релевантне литературе даје увид у актуелност и значај теме докторске дисертације. До сада нема много објављених радова у којима се циљано испитивала примејна лептина као маркера за утврђивање присуства комплексног синдрома малнутриције и инфламације код болесника на хроничној хемодијализи.

Дуго се сматрало да масно ткиво представља само складиште енергије. Средином деведесетих година прошлог вијека, масно ткиво је препознато као динамичан ендокрини орган, који учествује у одржавању хомеостазе цијелог организма [1, 2]. Оно ствара више од 50 пептида који се називају адипоцитокени, а који учествују у различитим физиолошким и патолошким процесима, као што је регулација апетита, потрошња енергије, инсулинска резистенција, метаболизам липида, имунолошки и инфламаторни процеси, васкуларна хомеостаза, функција ендотелијума и ангиогенеза. Лептин, адипонектин, грелин, резистин, васпин, оментин и фактор некрозе тумора алфа (TNF- α) спадају у најчешће испитиване адипоцитокени [1-3]. Лептин је протеински хормон, молекулске тежине 16 кДа, изграђен од 167 аминокиселина, које су распоређене у четири спирална ланца. Синтезише се у адипоцитима, под дејством Об гена седмог хромозома. Назив лептин потиче од грчке ријечи „leptos“ што значи танак, мршав [1,2]. Његова примарна улога је да учествује у регулацији уноса хране и потрошње енергије [3]. Поред тога лептин утиче на различите физиолошке процесе као што је регулација гликемије, хематопоеза, имунолошки процеси, утиче на репродуктивни и кардиоваскуларни систем [1,4]. Гладовање, излагање хладноћи, физичка активност, норадреналин и

активација бета адренергичких рецептора у адипозном ткиву смањују синтезу лептина [3,5-7]. Конзумација хране, гојазност, емоционални стрес, глукоза, тријодтиронин и дексаметазон појачавају синтезу лептина [3,8,9].

Комплексни синдром малнутриције и инфламације има значајну улогу у развоју коморбидитета и лошег исхода код болесника на хемодијализи [10]. Преваленца овог синдрома креће се од 40-70% [11]. Овај синдром карактерише хронична инфламација и протеинско – енергетска малнутриција. С обзиром да се ова два стања јављају заједно, названа су комплексни синдром малнутриције и инфламације [8,9]. Узроци протеинско-енергетске малнутриције могу бити: анорексија, примјена рестриктивних дијета за регулацију калјума и фосфата у серуму код бубрежних болесника, хиперкатаболизам протеина, губитак протеина током дијализе, присуство постојећих коморбидитета, инфекције, ендокрини поремећаји и метаболичка ацидоза [12]. Као последица овог синдрома настају промјене у тјелесном саставу, које се одликују губитком мишићног ткива, јавља се атеросклероза која доводи до кардиовасуларних болести, резистенција на еритропоетин, повећан број хоспитализација, смањен квалитет живота и повећан морталитет код хемодијализних болесника [10,13,14]. Стога се препоручује да се процјена присуства комплексног синдрома малнутриције и инфламације уради када болесник започиње љечење хемодијализом, те наредних сваких три до шест мјесеци [15]. За сада не постоји јединствен тест за утврђивање овог синдрома. Због саме комплексности патогенезе овог синдрома, одређивање има мултидисциплинаран приступ који обухвата антропометријска мјереља, биохемијска испитивања, процјену функционалног стања, дијетних навика, те примјену скорова за утврђивање комплексног синдрома малнутриције и инфламације. Није познато колика је специфичност биохемијских параметара у одређивању стања малнутриције и инфламације [14-16].

Познато је да лептин учествује у настанку анорексије и малнутриције у уремији, али улога лептина у прогресији малнутриције и клинички значај лептина у комплексном синдрому малнутриције и инфламације још увјек у потпуности нису испитани [17,18]. Постоји теза да болесници са уремијом имају поремећај на нивоу лептинских рецептора, слично лептинској резистенцији која се виђа код гојазних особа [18,19]. Уочено је да повишене вриједности лептина прате друге параметре које указују на добар нутритивни статус попут серумског албумина, преалбумина, укупног холестерола и ниских вриједности скорa малнутриције и инфламације, те да вриједности лептина одражавају промјене које се дешавају током овог синдрома [17,20,21]. На вриједности лептина не утиче хиперволемија, ацидоза, односно они фактори који утичу на вриједности других лабораторијских параметара који се користе за процјену синдрома малнутриције и инфламације [22].

Литература цитирана у IV 2.

1. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros C. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152(2):93-100. doi:10.1059/0003-4819-152-2-201001190-0000
2. Friedman J. Leptin at 20: an overview. *Journal of Endocrinology* 2014; 223:1-8.

- doi. 10.1530/JOE-14-0405
3. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:413-37.
 4. Park HY, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015; 64(1):24-26. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004.
 5. Chan JL, Heist K, De Paoli AM et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003; 111(9): 1409–21. doi: [10.1172/JCI200317490](https://doi.org/10.1172/JCI200317490)
 6. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M et al. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med.* 2010;44(9):620-30. doi: 10.1136/bjism.2008.046151
 7. Rayner DV, Trayhurn P. Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med (Berl)*. 2001;79(1):8-20.
 8. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front. Neurosci* 2013; 7(51): 1-12. doi.org/10.3389/fnins.2013.00051
 9. Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest.* 2000; 105(7): 859–61. doi: [10.1172/JCI9725](https://doi.org/10.1172/JCI9725)
 10. Sohrabi Z, Eftekhari MH, Eskandri MH, Rezaeianzadeh A, Sagheb MM. Malnutrition-inflammation score and quality of life in hemodialysis patients: is there correlation? *Nephro Urol Mon* 2015; 7(3):e27445.
 11. Vlatkovic V, Trbojevic-Stankovic J, Stojimirovic . Relationship between Malnutrition-inflammation complex syndrome and fluid balance in maintenance hemodialysis patients. *Urol Nephrol Open Access J* 2017; 4(5): 00144. DOI: 10.15406/unoaj.2017.04.00144
 12. Kalantar-Zadeh K, Iklizer TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 4(5):864-81
 13. Anand N, Chandrasekaran SC, Alam N. The malnutrition –inflammation complex syndrome-the missing factor in the perio-chronic kidney disease interlink. *J Clin Diag Research* 2013; 7(4):763-67
 14. Young P, Lombi F, Finn BC, Forrester M, Campolo-Girard V, Pomeranz V et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic hemodialysis. *Medicina*

(B Aires). 2011;71(1):66-72.

15. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest Consensus and Update on Protein Energy-Wasting in Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(3): 254–62. doi: [10.1097/MCO.0000000000000171](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000171)
16. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Accuracy and limitations of the diagnosis of malnutrition dialysis patients. *Semin Dial* 2012;25(4):423-27. doi: 10.1111/j1525-139x.2012.01097
17. Raikou VD. Which is the role of leptin on patients in the end stage of renal disease? *J Nephrol Resear* 2015; 1(1): 10-14.
18. Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B, Kir HM, Caglayan C. Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a relationship. *J Ren Nutr* 2008; 18 (4): 332-7.
19. Engineer DR, Garcia JM. Leptin in anorexia and cachexia syndrome. *Int J Pept* 2012, Article ID 287457, 13 pages, 2012. doi:10.1155/2012/287457
20. Ahmadi F, Bososrgmehr R, Razeghi E. Relationship between serum leptin level and laboratory and anthropometric indices of malnutrition in patients on hemodialysis. *Indian J Nephrol* 2008;18 (3): 105-11.
21. Johansen KL, Mulligan K, Tai V, Schambelan M. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1080–84.
22. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasur H, Feldman L, Averbukh Z et al. Longitudinal study of leptin levels in chronic hemodialysis patients. *Nutr J* 2011; 10: 68-78.

IV 3. Допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања

Број болесника оболелих од терминалне бубрежне инсуфицијенције, а самим тим и на хемодијализи је последњих година у сталном порасту широм свијета. Развој нових технологија и унапрјеђивање лијечења доприњели су да се продужи живот ових болесника, али и да се промјене компликације са којима се срећемо. Значајну улогу у развоју коморбидитета и лошег исхода код болесника на хемодијализи има комплексни синдром малнутриције и инфламције.

Многобројна научна истраживања нису још увјек дала у потпуности одговоре на питања о улози и значају лептина у предвиђању комплексног синдрома малнутриције и инфламације. Нема радова који су испитивали ову проблематику код хемодијализних болесника, на подручју Републике Српске, што је био додатни мотив за планирање овог истраживања. Стога, ће ово истраживање допринијети научном разрјешењу овог проблема и практичним рјешењима у погледу дијагностичке примјену лептина у предвиђању овог синдрома код болесника на хемодијализи.

IV 4. Очекивани научни и прагматични доприноси истраживања

До сада није публикован рад који је свеобухватно истражује улогу и значај лептина у предвиђању синдрома малнутриције код болесника на хроничној хемодијализи. С овим је дат значајан *научни допринос дисертације* у истраживању и примјени новог параметра за предвиђање синдрома малнутриције и инфламције. *Прагматични допринос дисертације* подразумјева подизање свијести љекара о важности правовремене дијагнозе синдрома малнутриције и инфламције, те о могућности правовремене дијагнозе, што омогућава правовремену примјену активних мјера како би се смањио негативан утицај овог синдрома.

V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

V 1. Материјал и критеријуми

Материјал и методе рада којесу коришћене у овој дисертацији усклађени су са постављеним циљевима и описани су на седам страница. Истраживање је рађено као проспективна студија у трајању од 12 мјесеци, у коју је укључено 93 испитаника на хроничној хемодијализи. Испитивање је спроведено у складу са Хелсиншком декларацијом. Сви испитаници су претходно дали писмену сагласност за хемодијализни третман, извођење лабораторијских и других дијагностичких тестова, те додатну писмену сагласност за одређивање лептина из крви. Сагласност за протокол истраживања одобрио је Етички комитет Универзитета Клинничког центра Републике Српске у Бањој Луци.

Испитаници на хроничној хемодијализи су морали испунити *сљедеће критеријуме за укључивање у испитивање*:

- Потписан информисани пристанак
- Добра скупина старија од 18 година
- Хронична бикарбонатна хемодијализа

Критеријуми за не укључивање испитаника у испитивање били су:

- Дужина лијечења хемодијализом краћа од 3 мјесеца
- Испитаници са мање од 3 хемодијализна третмана седмично
- Испитаници који су у терапији имали кортикостероиде
- Испитаници који су лијечени од болести штитне жлијезде

Критеријуми за искључење из истраживања били су:

- Прелазак на други модалитет лијечења неком од метода за замјену бубрежне функције
- Трансплантација бубрега
- На лични захтјев испитаника

V 2. Кратак увид у метод истраживања

Испитаници су били подјељени према вриједностима лептина у три групе: група са сниженим, нормалним и повишеним вриједностима лептина, а на основу индекса тјелесне масе у четири подгрупе: потхрањени, нормално ухрањени, са прекомјерном тјелесном тежином и гојазни, те на двије подгрупе према половима.

У току једногодишњег праћења рађена су три прегледа и мјерења: нултог, шестог и дванаестог мјесеца. Лептин је одређиван нултог и дванаестог мјесеца. Узорци крви

за лабораторijsку анализу узимани су на другом хемодијализном третману у седмици, непосредно прије започињања третмана, изузев за вриједности серумске уреје чије су вриједности одређиване и послејје третмана. Увидом у медицинску документацију добијени су основни анамнестички подаци, подаци о коморбидитетима и терапији коју болесници користе. Из крви су урађене сљедеће лабораторijsке анализе код испитаника: лептин, комплетна крвна слика, уреа прије и послејје хемодијализе, креатинин, албумин, укупни холестерол, липиди велике (*HDL*) и мале густоће (*LDL*), триглицериди, *C*-реактивни протеин, гликемија, трансферин, жељезо, феритин, калцијум и фосфат у серуму, интактни паратиреоидни хормон (*iPTH*). Лептин је одређиван ручном методом, ензимско-имунским тестом (*ELISA*). Примјеном скора малнутриције и инфламације утврђивано је присуство комплексног синдрома малнутриције и инфламације. Примјеном биоимпеданце на апарату *Body Composition Monitor (BCM)*, фирме *Fresenius Medical Care* одређивани су индекси тјелесног састава и то: индекс мишићног ткива (*LTI*), индекс масног ткива (*FII*), маса мишићног ткива (*LTM*), укупна маса липида (*FAT*), маса масног ткива (*ATM*). Сува тјелесна тежина одређивана је према резултатима мјерења биоимпеданце. Индекс тјелесне масе одређиван је према *Quetelet*-овој формули. Свим испитаницима мјерен је крвни притисак прије и послејје хемодијализног третмана. Процјена адекватности и мјерење оставрене дозе хемодијализе израчунавано је математичким моделом *single-pool* индекса *Kt/v* и примјеном модула за непрекидно праћење клиренса (*Online Clearens Monitoring, OCM*). Све методе истраживања кориштене у испитивању су *адекватне, тачне и савремене* имајући у виду достигнућа у овој области истраживања.

Није било промјена у односу на план истраживања који је дат приликом пријаве докторске тезе.

Сви испитивани параметри дају довољно елемената који чине ово истраживање квалитетним и није требало додатних испитивања за поузданост истраживања. *Статистичка обрада података* била је адекватна. Сви резултати су представљени табеларним приказом и/или графички. Квалитативни подаци су приказани кроз број појава и процентуалну заступљеност. Квалитативна обиљежја су приказана и помоћу унакрсних табела. За упоређивање разлика у учесталости наведених квалитативних обиљежја према различитим групама испитаника коришћен је *Personov X²* тест контингенције. За приказ квантитативних података коришћени су показатељи дескриптивне статистике (аритметичка средина ± стандардна девијација). За упоређивање средњих вриједности квантитативних обиљежја према различитим групама испитаника коришћени су *Student-ов t* тест за два независна узорка или *ANOVA* тест за више независних узорака (ако посматрана обиљежја имају нормалну расподелу), те непараметарски *Mann-Whitney* тест за два независна узорка или непараметарски *Kruskal-Wallis* тест за више независних узорака (ако посматрана обиљежја немају нормалну расподелу). Код коришћења *Student-ов t* теста за независне узорке, значајност разлике у варијансама посматраних обиљежја тестирана је *F* тестом. Нормалност расподеле код посматраних обиљежја је тестирана *Kolmogorov-Smirnov*-им тестом нормалности. За упоређивање средњих вриједности различитих квантитативних обиљежја код истих испитаника коришћени су *Student-ов t* тест за упарене узорке (ако посматрана обиљежја имају нормалну

расподјелу), те непараметарски *Wilcoxon*-ов тест за два упарена узорка или непараметарски *Friedman* тест за више упарених узорака (ако посматрана обиљежја немају нормалну расподелу). За утврђивање степена повезаности (корелације) посматраних обиљежја коришћена је *Spearman*-ова непараметарска корелација. Бинарном логистичком регресијом је процјењена појава синдрома према различитим обиљежјима, након чега су утврђени специфичност и сензитивност ових обиљежја и упоредно су представљене ROC кривом. За анализу преживљавања између различитих група испитаника коришћена је *Kaplan-Meier*- ова метода, а значајност разлика у преживљавању између различитих група испитаника је тестирана *log rank*, *Breslow* и *Tarone-Ware* тестовима. За статистичку анализу, табеларне и графичке приказе коришћени су сљедећи *software*: *IBM SPSS Statistics 21.0*; *MS Office Word 2010* и *MS Office Excel 2010*.

VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

VI 1. Резултати истраживања

Резултати дисертације су приказани на 51 страници. Анализирани су кроз дискусију на 17 страна. Резултати истраживања су показали да су вриједности лептина биле повишене код болесника на хемодијализи. Преваленца комплексног синдрома малнутриције и инфламције на почетку испитивања је износила 2-25%, а на крају 4 до 45%. У дијелу истраживања комплексног синдрома малнутриције и инфламције код свих испитаника, анализом нутритивног и инфламаторног статуса резултати су показали да постоји добра ухрањеност уз инфламацију која се смањивала током времена. У дијелу истраживања у којем се процјењивали елементи синдрома малнутриције и инфламције у зависности од вриједности лептина резултати су показали да су испитаници са нормалним и повишеним вриједностима лептина имали добар нутритивни статус. Испитаници са сниженим вриједностима лептина су били у малнутрицији. Инфламација је била присутна неовисно о вриједностима лептина. У дијелу истраживања у којем се процјењивали елементи синдрома малнутриције и инфламције у зависности од стања ухрањености резултати су показали да су потхрањени испитаници имали снижене вриједности лептина уз елементе овог синдрома. Побољшањем стања ухрањености побољшавао се нутритивни статус, расле су вриједности лептина, али је инфламација била присутна неовисно од стања ухрањености. У дијелу истраживања у којем се процјењивали елементи синдрома малнутриције и инфламције према половима резултати су показали да су жене имале бољи нутритивни статус, док је инфламација била присутна код оба пола. Утврђена је предиктивна вриједност лептина од 6,5 нг/мл за појаву овог синдрома. Лептин је показао значајну корелацију са параметрима ухрањености, док са параметрима инфламције није уочена значајна корелација. Анализом сензитивности и специфичности примјењених параметара за процјену синдрома малнутриције и инфламције, као и лептина резултати су показали да највећу сензитивност има индекс тјелесне масе. Лептин је имао добру сензитивност, а специфичност се није значајно разликовала у односу на остале параметере. Испитивањем утицаја лептина на преживљавање уочено је да су повишене вриједности лептина пратиле боље преживљавање. Испитаници који су умрли су имали значајно ниже вриједности лептина у односу на преживјеле.

VI 2. Критичност и коректност тумачења резултата

Резултати истраживања су приказани на прегледан начин. Они су јасно и објективно тумачени, а кандидаткиња је показала објективан и критичан став у процјени резултата, посебно у дјелу који се односи на компарацију са резултатима сличних истраживања. Дискусија резултата показује да је кандидаткиња способна да прикупи, обради и презентује резултате на врло прегледан начин, као и да на јасан и свеобухватан начин разматра приказане резултате и упореди их са литературним подацима.

VI 3. Теоријски и практични допринос дисертације и нови истраживачки задаци**Основни теоретски допринос дисертације је:**

Ова докторска дисертација проширује постојећа знања о дијагностици комплексног синдрома малнутриције и инфламције. Резултати дисертације су показали да најчешће примјенивани параметри, попут серумског албумина имају малу сензитивност и специфичност. Примјена лептина, за кога се до сада углавном улога везивала на регулацију апетита и енергетско стање показала је да он одражава стање нутриције и указује на исход болесника на хемодијализи.

Основни практични допринос дисертације је:

Ова докторска дисертација својим предметом и проблематиком истраживања указује на могућу примјену лептина у предвиђању малнутриције и клиничког исхода код болесника на хемодијализи. Снижене вриједности лептина у серуму код хемодијализних болесника указују на присуство малнутриције и удружене су са лошим клиничким исходом. Обзиром да у овом истраживању није показан утицај инфламторних параметара на вриједности лептина, то му даје предност у односу на друге дијагностичке параметре.

Основни правци даљих истраживања су:

Резултати ове дисертације дају одговоре на постављени проблем истраживања, али и указује на наредне правце истраживања. Свакако ће и даље један од правца истраживања бити установљавање оптималне методе у предвиђању синдрома малнутриције и инфламције код болесника на хроничној хемодијализи.

VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

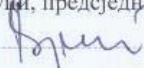
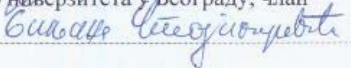
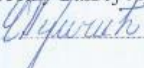
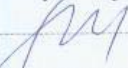
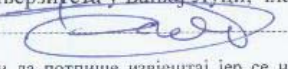
Докторска дисертација мр сц. Ивоне Рисовић по називом „Значај лептина у предвиђању синдром малнутриције и инфламције код болесника на хроничној хемодијализи“ израђена је у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве ове теме. Докторска дисертација урађена је према правилима и принципима нааучно-истраживачког рада и резултат је оригиналног научног рада кандидата. Резултати истраживања јасно намећу закључак да лептин има улогу параметра у предвиђању синдрома малнутриције и инфламације.

Поред тога, кандидаткиња је прецизно и логички анализирала предложену тему истраживања и довела податке у везу са постављеном хипотезом. Такођер, кандидаткиња је тему ове дисертације, кроз јасно и концизно писање учинила интересантним и корисном за истраживаче и практичаре. Дисертација представља оригинални допринос нефрологији и ендокринологији, јер проширује постојећа знања о дијагностици комплексног синдрома малнутриције и инфламције.

Чланови комисије на основу укупне оцјене докторске дисертације једногласно дају позитивну оцјену о завршеној докторској дисертацији под називом „Значај лептина у предвиђању синдром малнутриције и инфамције код болесника на хроничној хемодијализи“ мр сц. Ивоне Рисовић и предлаже члановима Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај Изјештај и омогуће кандидату да своју докторску дисертацију јавно брани.

Датум: _____

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Др Душко Вулић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник

2. Др Биљана Стојимировић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан

3. Др Сњежана Поповић-Пејичић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан

4. Др Бранислав Гашић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан

5. Др Властимир Влатковић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан


ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извјештај образложење, односно разлог због којих не жели да потпише извјештај.