

Документ	25.7.2022.
Формат	Формат
Пријем	Образац -3

*Seidorf*

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
ФАКУЛТЕТ:



**ИЗВЈЕШТАЈ**  
*о оцјени урађене докторске дисертације*

**I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ**

Na osnovu člana 149. Zakona o visokom obrazovanju („Službeni glasnik Republike Srbije“ broj:67120), člana 54. Statuta Univerziteta u Banja Luci, člana 18. Statuta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci, Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci na X redovnoj sjednici održanoj 22.06.2022. godine donijelo je Odluku broj: 18/3.560/2022 o imenovanju Komisije za ocjenu uradene doktorske disertacije Adnana Mušanovića, doktora medicine, pod naslovom „Prognostička vrijednost arterijskog krvnog pritiska u predikciji hipertrofije lijeve komore miokarda kod pacijenata na hemodijalizi“ u sastavu:

1. Prof.dr Damir Rebić, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, predsjednik;
2. Prof.dr Branislav Gašić, vanredni profesor uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član;
3. Prof.dr Senaid Trnačević, redocni profesor uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzla, član

**II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ**

Adnan Mušanović  
Datum rođenja: 08. 12. 1974.

Medicinski fakultet je završio u Sarajevu 2004. godine. Specijalistički ispit iz Interne medicine položio 2010.g. na Klinici za unutrašnje bolesti KCU Sarajevo. Postdiplomski studij opštег smjera na Medicinskom fakultetu u Tuzli pohađao od 2008 do 2010. godine. Magistarski rad pod nazivom „Uticaj dužine hemodijalize i parametara inflamacije na ciljni hemoglobin u bolesnika na hroničnoj hemodijalizi“ odbranio 2012.g.

Kandidat doktorski studij upisuje na Univerzitetu u Banja Luci, 2016. godine.

**III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Doktorsku disertaciju pod naslovom „Prognostička vrijednost arterijskog krvnog pritiska u

predikciji hipertrofije lijeve komore miokarda kod pacijenata na hemodializu", kandidata mr.sc Adnana Mušanovića, odobrio je Senat Univerziteta u Banjaluci na 19. sjednici održanoj 25.01.2018. godine broj 02/04-3.183-62/18.

Doktorska disertacija je napisana na ukupno 103 stranice. U skladu sa metodologijom pisanja naučno-istraživačkih radova, disertacija i podijenjena na 8 poglavlja: Uvod, Radna hipoteza, Cilj, Pacijenti i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak i Literatura. Doktorska disertacija sadrži 165 referenci koje su citirane u tekstu, 21 tabelu i 22 slike.

#### **IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ**

Pacijenti na dijalizi imaju 10-50 puta veći rizik od srčane smrti u odnosu na opću populaciju. Ključni faktori koji podupiru ovaj povećani rizik su kardiomiopatija izazvana preopterećenjem tekućinom i ishemijska bolest srca. Napredak u modificiranju ovih ishoda usporen je još uvijek nemogućnošću da na tačan i dinamičan način se procijeni hemodinamski status i srčani rizik kod dijaliznih pacijenta. Ključni faktor koji potkrepljuje loš napredak u suzbijanju povećanog kardiovaskularnog rizika među ovim pacijentima je nemogućnost pravovremenog prepoznavanja povećanog rizika od srčanog morbiditeta i mortaliteta, te praćenja efikasnosti terapeutskih intervencija bilo u kliničkom ili istraživačkom dijelu medicine.

U uvodnom dijelu je koncizno i detaljno pojašnjen nastanka hipertenzije, te mehanizme koji sudjeluju u kontroli arterijskog pritiska i razvoja hipertenzije. Dat je pregled osnovnih karakteristika hipertrofije lijeve komore uz opis vrsta i morfologije uvečanja miokarda srca. U drugom dijelu uvoda je detaljno opisan razvoj hronične bubrežne bolesti. Korištenjem podataka iz brojnih recentnih originalnih istraživanja, preglednih radova opisani su glavni etiološki faktori, patogenetski mehanizmi, komplikacije te terapijski protokoli u liječenju ovog oboljenja bubrega. U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja, u posljednjem dijelu uvoda je prikazan proces i uloge hemodializnog tretmana, te njegove povezanosti sa hipertrofijom lijeve komore i arterijskom hipertenzijom.

Nakon uvodnog dijela je definisana Radna hipoteza: Predijalizna hipertenzija verifikovana prosječnim dvomjesečnim vrijednostima krvnog pritiska je prediktor hipertrofije lijeve srčane komore u pacijenata na hroničnoj hemodializzi.

Ciljevi disertacije su jasno postavljeni:

1. Pokazati da predijalizna hipertenzija verifikovana prosječnim dvo-mjesečnim vrijednostima krvnog pritiska može predvidjeti hipertrofiju lijeve srčane komore u pacijenata na hroničnoj hemodializzi.
2. Odrediti da li se povećava rizik od hipertrofije lijeve komore sa povišenjem vrijednosti krvnog pritiska
3. Odrediti graničnu vrijednost krvnog pritiska koja je prediktivna za hipertrofiju lijeve komore.

S obzirom na to da je hipertenzija čest pratilac pacijenata na hemodializnom tretmanu, te kao takva postaje riziko faktor za oboljenja veliki broj organa, postavlja se pitanje u kojoj mjeri ista može biti potencijalni prediktor pojave hipertrofije lijeve komore u ovom oboljenju. Stoga je neophodno unaprijediti razumijevanje u dijagnosticiranju i praćenju kardiovaskularnih bolesti u populaciji pacijenata na dijalizi. Doprinosi disertacije se ogledaju u predlaganju kriterijuma za praćenje vrijednosti krvnog pritiska kod hemodializnih pacijenata te unaprijediti razumijevanje uloge hipertenzije u dijagnosticiranju i praćenju kardiovaskularnih bolesti u populaciji pacijenata na dijalizi.

## В МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Poglavlje Pacijenti i metode obuhvata 6 stranica teksta priloženog rada. Materijal, odnosno pacijenti i metode rada korišteni u izradi ove doktorske disertacije su uskladjeni sa postavljrenom hipotezom i zadatim ciljevima istraživanja. Primjenjene metode istraživanja su egzaktne, korektne i savremene, imajući u obziru dosadašnja dostignuća iz oblasti same disertacije. Kandidat se pridržavao plana istraživanja koji je prihvaćen pri prijavi doktorske disertacije. Parametri ispitivani tokom istraživanja daju dovoljno elemenata sa kvalitetno i reprezentativno istraživanje.

Retrospektivno-prospektivnom kohortnom studijom su obuhvaćeni pacijenti na hroničnom programu hemodijalize u dijaliznom centru Doboј u periodu juni-septembar 2017. Ispitivanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i principima dobre naučne prakse. Na pilot uzorku od 20 pacijenata dobiven je koeficijent korelacijske 0.6. Da bi se, uz snagu statističkog testa od 80% dobio signifikantan rezultat na novou <0,05 procijenjena veličina uzorka je trebala biti najmanje 84 ispitanih.

Od 123 bolesnika na programu hemodijalize, potpunim ispitivanjem obuhvaćeno je 97 bolesnika, 34 žena (40,86%) i 63 muškarca (59,14%), srednje životne dobi  $58 \pm 12$  godina godina čiji su podaci korišteni pri statističkoj analizi podataka. U studiju je inicijalno bilo uvršteno 123 bolesnika, 26 je isključeno u toku provođenja istraživanja - 5 zbog manje od 5 mjeseci dijaliznog staža, 9 zbog trajne atrijalne fibrilacije, 2 zbog centralnog venskog katetera, 1 zbog kombinacije atrijalne fibrilacije i centralnog venskog katetera, te 9 zbog nedostajućih podataka u bazi.

Kod svakog uključenog ispitanika uzeti su osnovni demografski podaci te je učinjena temeljita anamnestička obrada, pregled medicinske dokumentacije te je proveden detaljan klinički pregled. Svi pacijenti su potpisani saglasnost da se njihovi podaci koriste za potrebe ovog projekta.

### **Kriteriji uključenja**

U istraživanje su uključeni pacijenti koji se dijaliziraju najmanje 5 mjeseci (najmanje 3 mjeseca od početka hroničnog dijaliznog programa radi stabilizacije pacijenta plus 2 mjeseca za mjerjenje prosječnog krvnog pritiska).

### **Kriteriji neuključenja**

- dijagnosticirana i verificirana atrijalna fibrilacija, zbog nepouzdanog mjerjenja krvnog pritiska
- pacijenti koji su dijalizirani putem centralnog venskog katetera, jer su pacijenti sa arteriovenskom fistulom ugroženi dodatnim rizikom opterećenja lijeve komore uslijed smanjene periferne rezistencije i posljedičnog povećanog venskog povrata ka srcu.
- jetrena insuficijencija
- nekontrolisani dijabetes mellitus
- trudnoća
- konkomitantna terapija koja utiče na dejstvo simpatikusa i parasimpatikusa
- sekundarna arterijska hipertenzija

**Kriterij isključenja**

- nepotpuni podaci pacijenata.

U sklopu izrade doktorske disertacije, a u skladu sa postavljenim ciljevima svim uključenim ispitanicima u studiju je vršeno mjerjenje arterijskog krvnog pritiska i ehokardiografsko snimanje.

Mjerjenje vrijednosti arterijskog krvnog pritiska vršilo se standardnom auskultatornom metodom po Korotkovu uz korištenje živinog manometra. Ispitanici su prije mjerjenje pet minuta proveli u sjedećoj poziciji. Vrijednosti krvnog pritiska su izražene u mmHg. Ovisno o momentu mjerjenja, mjerene se sljedeće vrijednosti krvnog pritiska standardnim aneroidnim sfigmomanometrom:neposredno pred HD, prosjek višekratnih mjerena tokom HD, neposredno po završetku HD. Navedene vrijednosti KP su se poredile sa indeksom mase lijeve komore miokarda kojom prilikom se utvrdilo da li se može na osnovu KP predvidjeti LVH, a potom će se odrediti granična vrijednost KP prediktivna za LVH.

Za procjenu funkcionalnog stanja srca urađen je ehokardiografski transtorakalni pregled BM metodom, kolor i pulsnim doplerom. Ehokardiografska ispitivanja provedena su od strane specijaliste kardiologa. Korišten je ultrazvučni aparat General Elecronic Logic C5 Premium. Prije provođenja ehokardiografskog pregleda, svakom ispitaniku je objašnjen princip ehokardiografije i dat set instrukcija, nakon čega je proveden u prostoriju za testiranje, gdje je popunjen strukturirani upitnik i evidentirani su antropometrijski podaci.

Svi ehokardiografski parametri su bili mjereni u serijama. Mjerena su dobijena u skladu sa smjernicama u preporukama zajednički izdaju Evropsko i Američko društvo za ehokardiografiju. Linearna mjerena (debljina interkomornog septuma [IVS], debljina stražnjeg zida i unutrašnje dimenzije lijeve komore) snimljene su iz 2D parasternalnog dugoosnog akustičnog prozora.

Rezultati su obrađeni standardnim statističkim metodama, koristeći SPSS računarski program za statističke analize (SPSS-Statistical Package for Social Sciences) verzija 21.0. Korištene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Pri tome je rađena linearna regresija u smislu predikcije HLK na osnovu vrijednosti KP. U cilju kontrole smetajućih varijabli dobi anemije i volumnog opterećenja korišten je test multiple regresije kojom se određivao i stepen promjene zavisne varijable u odnosu na promjenu prediktora. Za procjenu granične vrijednosti KP odgovorne za hipertrofiju LK korištena je ROC krivulja u kojoj se, ovisno o površini zone ispod krivulje izražene u procentima (AUC – area under the curve), procijenila senzitivnost i specifičnost dobivene granične vrijednosti za HLK. Vrijednost  $p<0,05$  je uzeta kao statistički signifikantna.

## **VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА**

Rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički na 26 strana teksta. Diskusija rezultata je sadržana na 21 stranici rada, u kojoj se jasno prepoznaje problematika istraživanja i pregledom brojnih sličnih istraživanja porede dobijeni rezultati, te u skladu s tim izvode odgovarajući zaključci.

U prvom dijelu poglavlja Rezultati prikazani su deskriptivni podaci o pacijentima na tabelama 1-3. Nakon uvodnog dijela rezultate prikazani su povezanost pojedinačnih i prosječnih dvomjesečnih vrijednosti predijaliznog, intradijaliznog i posdijaliznog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska sa indeksom mase lijeve komore, kao pokazateljem hipertrofije lijeve komore.

Linearnom regresionom analizom između pojedinačnih predijaliznih vrijednosti SKP i IMLK nije utvrđena je značajna povezanost između predijaliznih vrijednosti pojedinačnog SKP i IMLK ( $p>0,05$ ), dok je istom statističkom metodom utvrđena je značajna povezanost između predijaliznih vrijednosti dvomjesečnog SKP i IMLK ( $p<0,05$ ).

Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da pojedinačne predijalizne vrijednosti SKP nisu značajni neovisni prediktori IMLK, dok je multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti SKP i IMLK uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja je pokazala da je dvomjesečni predijalizni SKP nezavisan pozitivan prediktor IMLK.

Linearnom regresijom između pojedinačnih vrijednosti DKP i IMLK nije utvrđena je značajna povezanost između pojedinačnih vrijednosti dvomjesečnog DKP i IMLK ( $p>0,05$ ), kao ni između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti DKP i IMLK ( $p>0,05$ )

Multipla regresija između pojedinačnih predijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja pokazala je da pojedinačne predijalizne vrijednosti DKP nisu značajni neovisni prediktori IMLK Istom metodom analize utvrđeno da su dvomjesečne vrijednosti hemoglobina neovisan negativan prediktor IMLK, a volumno opterećenje neovisan pozitivan prediktor IMLK.

Linearnom regresionom analizom između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK. je utvrđena značajna pozitivna povezanost između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK ( $p<0,05$ ), te značajna pozitivna povezanost između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK ( $p<0,05$ ), dok između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK nije utvrđena značajna povezanost između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK ( $p>0,05$ )

Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK je pokazala značajnu pozitivnu povezanost između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK ( $p<0,05$ ).

Multiplom regresionom između pojedinačnih intradijaliznih vrijednosti SKP i IMLK uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja je utvrđeno da pojedinačne intradijalizne vrijednosti SKP nisu značajni neovisni prediktori IMLK, a prosječne vrijednosti dvomjesečnog intradijaliznog SKP su nezavisni pozitivni prediktor IMLK.

Multipla regresija između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja, pokazala je da pojedinačne intradijalizne vrijednosti DKP nisu značajni nezavisni prediktori IMLK, dok su dvomjesečne intradijalizne vrijednosti DKP i volumno opterećenje nezavisan pozitivan prediktor IMLK, a dvomjesečni hemoglobin nezavisan negativan prediktor IMLK.

Linearna regresija između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK je pokazala značajnu pozitivnu povezanost između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK ( $p<0,05$ ), te značajnu pozitivnu povezanost između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK ( $p<0,05$ ).

Linearnom regresionom analizom između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK nije utvrđena značajna pozitivna povezanost između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK ( $p>0,05$ ), dok je između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK utvrđena je značajna pozitivna povezanost ( $p<0,05$ ).

Multipla regresionom analizom, između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK, uz

kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja, utvrđeno je da pojedinačne postdijalizne vrijednosti SKP i DKP, kao ni prosječne dvomjesečne postdijalizne vrijednosti SKP i DKP nisu značajni neovisni prediktori IMLK.

Rezultati ove doktorske disertacije i usporedba sa drugim studijama koji su se bavili istom problematikom pokazuju da kod hemodijaliznih pacijenata odnos krvnog pritiska sa kardiovaskularnim ishodima predmet je mnogih kontroverzi, koje se uglavnom odnose na specifični odnos između vremena mjerjenja krvnog pritiska i tehnike te povezanost istih sa stopama morbiditeta i mortaliteta kod ove skupine pacijenata.

Uprkos značajnoj dostupnoj literaturi i rezultatima brojnih istraživanja o pre, intra i postdijaliznim promjenama krvnog pritiska, priroda interakcije između ovih pritisaka sa kliničkim ishodima još uvek nije istražena. Ovo istraživanje, sublimirajući dostupne podatke pregledom literature, donosi prepostavku da su oba fiziološki povezana i da ih stoga ne treba proučavati izolovano, što je bio jedan od razloga izrade samog istraživanje kako bi se istražila njihova kombinirana povezanost sa razvojem hipetrofije lijeve komore kod dijaliznih pacijenata, te kako bi pokušali da se dobijenim rezultatima doprinese boljem razumjevanju i benefitima mjerjenja krvnog pritiska u periodu prije u toku i poslije dijaliznog tretmana.

Praktični značaj ovog istraživanja se ogleda u tome da nove smjernice trebaju preporučiti mjerjenje krvnog pritiska u dijaliznim daniма, na osnovu dokaza da je se ova vrsta mjerjenja krvnog pritiska pokazala bolje povezana sa razvojem komplikacija i smrtnosti kod hemodijaliznih pacijenata u odnosu na druge tehnike mjerjenja. Da li će dijalizni krvni pritisci biti prepoznat faktor rizika za hipetrofiju komore i nadmašiti značaj ambulatnog i kućnog mjerjenja je opravданje za dalje studije u ovom važnom području istraživanja.

## VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Doktorska disertacija mr.sci Adnana Mušanovića „Prognostička vrijednost arterijskog krvnog pritiska u predikciji hipertrofije lijeve komore miokarda kod pacijenata na hemodijalizi“ urađena je prema pravilima i principima izrade naučno-istraživačkog rada, metodološki i sadržajno je urađena u skladu sa prijavljenom temom, prihvaćenim i odobrenim projektom za realizaciju ovog istraživanja. Rad je pisan razumljivim jezikom i prihvatljivim stilom, na pregledan i sistematičan način. Disertacija sadrži sva propisana poglavља naučnog i doktorskog rada, sa jasno opisanom metodologijom i metodama rada, i jasnim prikazom rezultata istraživanja, što omogućava reproducibilnost studije. Glavni rezultati disertacije glase:

1. Utvrđena je značajna statistička povezanost između dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti srednjeg krvnog pritiska i indeksa mase lijeve komore
2. Rezultati studije su pokazali da je dvomjesečni predijalizni srednji krvni pritisak nezavisni pozitivni prediktor indeksa mase lijeve komore
3. Značajna pozitivna povezanost je utvrđena između pojedinačnih interdijaliznih i postdijaliznih vrijednosti srednjeg krvnog pritiska i indeksa mase lijeve komore
4. Utvrđena je značajna pozitivna povezanost između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih i postdijaliznih vrijednosti srednjeg krvnog pritiska sa indeksom mase lijeve komore
5. Pokazana je značajna pozitivna povezanost između prosječnih dvomjesečnih

interdijaliznih i postdijaliznih vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska sa indeksom mase lijeve komore

6. Dvomjesečne intradijalizne vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska i volumno opterećenje su se pokazali kao nezavisni pozitivni prediktori indeksa mase lijeve komore

Nakon analize doktorske disertacije, mr.sci.dr Adna Mušanovića, pod naslovom: „Prognostička vrijednost arterijskog krvnog pritiska u predikciji hipertrofije lijeve komore miokarda kod pacijenata na hemodijalizi”, Komisija smatra da disertacija predstavlja originalno naučno djelo zasnovano na originalnim istraživanjima, rađeno prema savremenim principima naučnoistraživačkog rada, te da je dobro dokumentovana i potkrijepljena odgovarajućim i akutelnim podacima iz literature.

Na osnovu vrednovanja pojedinih dijelova i na osnovu ocjene ove doktorske disertacije, Komisija daje pozitivnu ocjenu za doktorsku disertaciju pod nazivom „Prognostička vrijednost arterijskog krvnog pritiska u predikciji hipertrofije lijeve komore miokarda kod pacijenata na hemodijalizi”, kandidata mr.sci Adnana Mušanovića, te predlaže Nastavno–naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci i Senatu Univerziteta u Banja Luci da se prihvati izvještaj i odobri daljnja procedura za njenu javnu odbranu.

#### ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Датум: \_\_\_\_\_

1. Prof.dr Damir Rebić, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, predsjednik;
2. Prof.dr Branislav Gašić, vanredni profesor uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član;
3. Prof.dr Senaid Trnačević, redocni profesor uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzla, član



A0279  
Prof.dr Damir Rebić, dr.med.  
spec. internista  
subspec. nefrolog



Prof. dr Branislav Gašić  
internista nefrolog



Senaid Trnačević

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жeli да потпиše izvještaj jer se ne slage sa mišljeњem većine članova komisije, dужан je da uneće u izvještaj образloženje, односно razlog zbor kojih ne želi da potpiše izvještaj.