

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
ФАКУЛТЕТ: МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено:	2.4.2021. <sup>Образац 7</sup>		
Орг. јед.	Број	Прилог	
	18/4	6/21	

## ИЗВЈЕШТАЈ о оцјени урађене докторске дисертације

### I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 141. Закона о високом образовању („Службени гласник Републике Српске“, бр. 67/20, члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци, и члана 18. Статута Медицинског факултета Универзитета у Бања Луци). Универзитет у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета у Бањој Луци На IV електронској сједници одржаној 8. фебруара 2021. године Лука је донио одлуку (бр. 18 / 3.77 / 2021) о именовану Комисије за оцјену и одбрани докторске тезе мр Алме Халилчевић-Терзић под насловом: „ПРОЦЈЕНА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ РИЗИКА У БОЛЕСНИКА СА ТРАНСЛАНТИРАНИМ БУБРЕГОМ“ у саставу:

1. Проф.др. Др Бранислав Гашић, ванредни професор, Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, председник Комисије
2. Проф.др. Др. Емир Хоџић, ванредни професор, Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Тузли, члан комисије
3. Проф.др. Др Душко Вулић, редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан Комисије.

Након детаљног прегледа докторске дисертације др Алме Халилчевић-Терзић, чланови Комисије подносе следећи извештај Наставном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци :

### II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

- 1) Алма (Емин) Халилчевић-Терзић,
- 2) 11.11.1975, Тузла, Босна и Херцеговина, Постдипломски студиј на Медицинском факултету у Тузли, дипломом магистра медицинских наука стеченом на на Медицинском факултету Универзитета у Тузли; Магистарски рад под називом "Функционалне и морфолошке промјене секундарног хиперпаратиреоидизма након трансплантације бубрега" одбрањен 09.01.2013. год.
- 3) Научно подручје Интерна медицина - трансплантација бубрега

### III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

- 1) Наслов докторске дисертације је „ПРОЦЕНА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ РИЗИКА У БОЛЕСНИКА СА ТРАНСПЛАНТИРАНИМ БУБРЕГОМ“
- 2) Научно-наставно вијеће Медицинског факултета у Бањој Луци је дало сагласност на Извјештај комисије о оцјени подобност теме и кандидата за израду докторске тезе, 07.02.2017. године; број одлуке 18/3.71/2017.  
  
Сенат Универзитета у Бањој Луци је дао сагласност на Извјештај комисије о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе, 30.11.2017. године, одлуком број 02/04-3.456-65/17.
- 3) Докторска дисертација садржи 14 поглавља: Увод (стр.1-60), Дефиниција проблема (стр. 61) Значај испитивања (стр 62), Испитаници и методе (63-65) Циљеви истраживања (стр. 67) Радна хипотеза (стр. 67), Резултати (стр. 69-103), Дискусија (стр. 103-117), Закључци (стр. 118), Литература (стр. 120-142), Листа скраћеница (стр. 143) Биографија аутора (стр. 144) Прилози (стр 145).
- 4) Докторска дисертација је написана латиничним писмом, фонтом Times New Roman, на укупно 145 страница, формата А4. На почетку дисертације налази се 6 страна које нису нумерисане, а односе се на наслов дисертације, садржај, сажетак и сажетак писан на енглеском језику. Дисертација садржи 26 табела, 22 слике и 349 литературних цитата.  
  
У **првој** цјелини (стр. 1-60) истакнут је разлог због којег је ово истраживање спроведено. Представљен је предмет истраживања са јасним описом настанка кардиоваскуларне болести. Кардиоваскуларне болести (КВБ) су главни узрок смрти у општој популацији, као и у болесника са завршним стадијем бубрежне



болести. Кардиоваскуларне болести суодговорне за око 40% свих смртних случајева у обје групе. Највећи су узрок морбидитета и морталитета код дијализних и трансплантираних пацијената. Студија имала је за циљ да изврши процјену крадиоваскулатног ризика код пацијената који се лијече неком дијализном методом и код трансплантираних пацијената, те утврди укупни кардиоваскуларни ризик пацијената на дијализи и трансплантираних пацијената, као и саме посљедице дијализног лијечења, посебно њене дужине, те утицај на циљне органе и органске системе.

У **другој** цјелини (стр. 61) јасно је дефинисан пробем и кандидаткиња је на јасан и систематичан начин представила синтезу сазнања и научних чињеница изнесених у оквиру дисертације, добијених на основу резултата истраживања и тестирања досадашњих истраживања и очекиваног бенефита овог истраживања. Управо на бази научне спознаје изнесена је препорука да трансплантација као метода треба бити заступљена у шговећој мјери јер повољно утиче на укупни кардиоваскуларни ризик.

У **трећој** цјелини (стр. 62) објашњена је значај и сврха испитивања, а то је процијенити кардиоваскуларни ризик код дијализних пацијената и код пацијената којима је урађена трансплантација бубрега и установити евентуални утицај дужине претрансплантационог дијализног на преживљавање графта и пацијента. Очекује се да је сума фактора КВ 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.

У **четвртој** цјелини (стр. 63-65) детаљно су представљени испитаници и методе, са посебним освртом на критерије за укључивање у студију, те описане све биохемијске методе и поступке при узимању крви и анализи појединачних кардиоваскуларних ризика.

У **петој** цјелини (стр. 67) су јасно постављени циљеви истраживања како би се утврдила учесталост кардиоваскуларнер болести у пацијената подвргнутих бубрежној трансплантацији и пацијената који су на дијализном лијечењу, с освртом на дужину дијализног лијечења. Такође, детаљно су разрађени кардиоваскуларни ризикофактори који су подијељењи и традиционалне и нетрадиционалне, те независне. Циљеви су још и утврдити да ли тежина коронарне болести, дужина

проведена на дијализи прије трансплантације бубрега, те број утврђених ризикофактора утиче на тежину кардиоваскуларне болести, те укупно преживљавање.

У **шестој** цјелини (стр. 67) су изнешене хипотезе да трансплантација бубрега повољно утиче на укупни кардиоваскуларни ризик у однос на пацијенте на дијализи, те да дужина лијечења дијализом утиче на повећан број кардиоваскуларних ризика након трансплантације бубрега, затим да постоји позитивна корелација између повишеног нивоа хомоцистеина и паратхормона прије и након трансплантације бубрега са серумским креатинином и негативна са јачином гломеруларне филтрације и да збирни кардиоваскуларни ризик који се одржава након трансплантације бубрега утиче на укупно петогодишње преживљавање графта.

У **седмој** цјелини (стр. 69-103) систематично су изнешени резултати истраживања којима је доказано да успјешна трансплантација бубрега је метода избора у лијечењу болесника који се налазе у завршном стадију хроничне бубрежне болести. Трансплантација бубрега је метода избора лијечења тих болесника. Показало се да болесници који су трансплантирани имају дугорочно боље преживљење у односу на болеснике који су лијечени дијализом. Слиједом наведеног може се закључити да трансплантација повољно утиче на укупни кардиоваскуларни ризик.

У **осмој** цјелини (стр. 103-117) обрађена је дискусија на основу ранијих резултата и њихове компарације са сличним истраживањима у овој научној области. Представљени су и образложени научни и практични доприноси овог рада у трансплантацији.

У **деветој** цјелини (стр. 118) 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. Управо на бази научне спознаје изнесена је препорука да трансплантација као метода треба бити заступљена у што већој мјери јер повољно утиче на укупни кардиоваскуларни ризик.

У **десетој** цјелини (стр. 129-155) литература је посложена нумерички како је кориштена у оквиру истраживања.



У једанаестој цјелини (стр.143) представљена је листа скраћеница која је кориштена у оквиру истраживања.

У дванаестој цјелини (стр.144) представљена је биографија кандидаткиње

У тринаестој цјелини (стр.144) представљена је биографија кандидаткиње

У четрнаестој цјелини (стр.145) су прилози.

#### IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

**1) Разлог због којег је истраживање предузето, проблем, предмет, циљеви и хипотезе истраживања.**

Уводни дио детаљно објашњава да кардиоваскуларне болести су водећи узрок смрти, како у општој популацији, тако и код пацијената са бубрежном болешћу у крајњем стадијуму. Кардиоваскуларне болести су одговорне за око 40% свих смрти у обје групе. Они су највећи узрок оболијевања и смртности код пацијената са хроничном болести бубрега. Иако је удио популације која умире од кардиоваскуларних узрока сличан, ризик од кардиоваскуларних болести далеко је већи код пацијената са КСББ. Атеросклероза је одговорна за скоро све случајеве кардиоваскуларне болести. Овај процес започиње асимптоматски формирањем атеросклеротских плакова који се могу примијетити у адолесценцији. У средњем и каснијем животу они кулминирају тромботским оклузијама које фаворизују појаву склеротичних промјена у коронарним крвним судовима. Процјена фактора ризика је корисна код одраслих који узимају терапију за дислипидемију, хипертензију и дијабетес. Хронична болест бубрега је патофизиолошки процес вишеструке етиологије који је резултат неповратног губитка броја и функција нефрона и напредује до завршног стадија бубрежне болести. Ово је клиничко стање у коме је дошло до неповратног губитка ендogene бубрежне функције, што захтијева сталну потребу за реналном надомјесном терапијом, лијечењем на дијализи или трансплантацијом бубрега како би се спријечила по живот опасна уремија. Због вишеструких системских ефеката губитка бубрежне функције долази

до органске дисфункције, тј. уремије. Искуства показују да болесници са трансплантираним бубрегом имају двоструко већу годишњу стопу смртности од кардиоваскуларних болести, а четири пута већу стопу фаталних и нефаталних кардиоваскуларних инцидената у односу на општу популацију (4). Смртност од кардиоваскуларних болести је 5-10 пута већа код пацијената у петом стадију хроничне бубрежне болести него у општој популацији. Прихваћено је да пораст фактора ризика за кардиоваскуларне болести код пацијената са хроничном бубрежном болешћу настаје убрзаном атеросклерозом. Пацијенти на програму лијечења хроничне дијализе између 7 и 10 година показују веома сложену слику кардиоваскуларних догађаја. Генерално, дугорочно преживљавање у дијализној популацији је код оних који су нижег ризика, а то су млађи пацијенти, жене и болесници са нижим серумским фосфором, тј. Они са још увијек слабо развијеним секундарним хиперпаратироидизмом. Међутим, када су нека од коморбидних стања присутна код таквих болесника нижег ризика, смртност је иста као и код старијих пацијената који су били подвргнути бубрежној супституционој терапији (перитонеална дијализа, хемодијализа или трансплантација). Дилеме у вези са интензитетом кардиоваскуларног ризика код обје популације, дијализне и трансплантиране један су од разлога због којег је истраживање спроведено. Успјешна трансплантација бубрега је метода избора у лијечењу болесника који се налазе у крајњем стадију хроничне бубрежне болести. Фактори за настанак кардиоваскуларних обољења у пацијената са трансплантираним бубрегом дијеле се на традиционалне и нетрадиционалне факторе ризика. Традиционалне факторе кардиоваскуларног ризика подијељени су на непромјењљиве (доб, пол, наследност) и промјењљиве (хипертензија, дијабетес, гојазност, хиперлипотеинемија, физичка неактивност, стрес, те нетрадиционалне (затајење бубрега, трајање дијализе, анемија, секундарни хиперпаратироидизам, хиперкалецемија и хиперфосфатемија, хипопротеинемија, протеинурија, хиперурицемија, хиперхомоцитеинемија, употреба имуносупресива, микроинфламација (CRP), хиперфибриногенемија,  $\text{HbA}_{1c}$ , субклиничка хипотиреоза и клиничка хипотиреоза. Мада хемодијализа спашава и значајно побољшава живот болесника са терминалним бубрежним обољењем она доводи до појаве



нових или погоршавања других, уз уремију, везаних болести. Посебно велики медицински проблем представљају кардиоваскуларна обољења, а која могу бити погоршана и разним другим факторима, те захтијевају сталан и пажљив терапијски менаџмент. Уводни дио детаљно објашњава да кардиоваскуларне болести су водећи узрок смрти, како у општој популацији, тако и код пацијената са бубрежном болешћу у крајњем стадијуму. Кардиоваскуларне болести су одговорне за око 40% свих смрти у обе групе. Они су највећи узрок оболијевања и смртности код пацијената са хроничном болести бубрега. Иако је удио популације која умире од кардиоваскуларних узрока сличан, ризик од кардиоваскуларних болести далеко је већи код пацијената са хроничном бубрежном болешћу. Атеросклероза је одговорна за скоро све случајеве кардиоваскуларне болести. Овај процес започиње асимптоматски формирањем атеросклеротских плакова који се могу примијетити у адолесценцији. У средњем и каснијем животу они кулминирају тромботским оклузијама које фаворизују појаву склеротичних промјена у коронарним крвним судовима. Процјена фактора ризика је корисна код одраслих који узимају терапију за дислипидемију, хипертензију и дијабетес.

Хронична болест бубрега је патофизиолошки процес вишеструке етиологије који је резултат неповратног губитка броја и функција нефрона и напредује до завршног стадија бубрежне болести (КСББ). Ово је клиничко стање у коме је дошло до неповратног губитка ендogene бубрежне функције, што захтијева сталну потребу за реналном надомјесном терапијом, лијечењем на дијализи или трансплантацијом бубрега како би се спријечила по живот опасна уремија. Због вишеструких системских ефеката губитка бубрежне функције долази до органске дисфункције, тј. уремије. Искуства показују да болесници са трансплантираним бубрегом имају двоструко већу годишњу стопу смртности од кардиоваскуларних болести, а четири пута већу стопу фаталних и нефаталних кардиоваскуларних инцидената у односу на општу популацију (4). Смртност од кардиоваскуларних болести је 5-10 пута већа код пацијената у петом стадију хроничне бубрежне болести него у општој популацији. Прихваћено је да пораст фактора ризика за кардиоваскуларне болести код пацијената са хроничном бубрежном болешћу настаје убрзаном атеросклерозом. Пацијенти на програму лијечења хроничне дијализе између 7 и 10 година показују веома сложену слику кардиоваскуларних догађаја. Генерално,



дугорочно преживљавање у дијализној популацији је код оних који су нижег ризика, а то су млађи пацијенти, жене и болесници са нижим серумским фосфором, тј. Они са још увијек слабо развијеним секундарним хиперпаратироидизмом. Међутим, када су нека од коморбидних стања присутна код таквих болесника нижег ризика, смртност је иста као и код старијих пацијената који су били подвргнути бубрежној супституционој терапији (перитонеална дијализа, хемодијализа или трансплантација).

Дилеме у вези са интензитетом кардиоваскуларног ризика код обје популације, дијализне и трансплантиране један су од разлога због којег је истраживање спроведено.

Успјешна трансплантација бубрега је метода избора у лијечењу болесника који се налазе у крајњем стадију хроничне бубрежне болести. Фактори за настанак кардиоваскуларних обољења у пацијената са трансплантираним бубрегом дијеле се на традиционалне и нетрадиционалне факторе ризика. Традиционалне факторе кардиоваскуларног ризика подијељени су на непромјењљиве (доб, пол, наслеђност) и промјењљиве (хипетензија, дијабетес, гојазност, хиперлиппротеинемија, физичка неактивност, стрес, те нетрадиционалне (затајење бубрега, трајање дијализе, анемија, секундарни хиперпаратироидизам, хиперкалецемија и хиперфосфатемија, хипопротеинемија, протеинурија, хиперурицемија, хиперхомоцитеинемија, употреба имуносупресива, микроинфламација (CRP), хиперфибриногенемија, хипер Lp(a), субклиничка хипотиреоза и клиничка хипотиреоза. Мада хемодијализа спасава и значајно побољшава живот болесника са терминалним бубрежним обољењем она доводи до појаве нових или погоршавања других, уз уремију, везаних болести. Посебно велики медицински проблем представљају кардиоваскуларна обољења, а која могу бити погоршана и разним другим факторима, те захтијевају сталан и пажљив терапијски менаџмент

Успјешна трансплантација бубрега је метода избора у лијечењу пацијената са КСББ. Трансплантација бубрега је изборни метод за лечење ових пацијената. Показало се да пацијенти којима је примијењена ова метода лијечења имају дугорочнији бољи опстанак у поређењу са пацијентима који су лијечени дијализом. Трансплантација бубрега постала је рутинска метода лијечења пацијената са хроничном бубрежном болешћу захваљујући развоју имунологије, имуносупресивне терапије, хируршких техника и метода очувања. Истовремено, то је најјефтинија метода лијечења ових пацијената која им омогућава најбољи степен



рехабилитације. Кардиоваскуларне болести су водећи узрок оболијевања и смртности након трансплантације бубрега. Кардиоваскуларна смрт је такође најчешћи узрок губитка трансплантата. Примаоци трансплантата имају нижи ризик од смртних и нефаталних кардиоваскуларних догађаја у поређењу са пацијентима који налазе се на листи чекања за трансплантацију, али под много већим ризиком од опште популација. Трансплантација бубрега је третман избора за одабране пацијенте са крајњим стадијем бубрежне болести (КСББ) (30). Успјешна трансплантација бубрега побољшава квалитет живота и смањује ризик смртности код већине пацијената у поређењу са дијализном популацијом. Посттрансплантација стопа преживљавања је слична и за пацијенте који су били на хемодијализи и на перитонеалној дијализи. Лијечење крајњег степена хроничне бубрежне болести је већи економски терет од благовременог откривања и лијечења почетног стадија хроничне бубрежне болести. Уколико ипак дође до потребе за замјенским лијечењем крајњег степена хроничне бубрежне болести, дијализа би требало да буде привремени метод лијечења до што раније трансплантације. Трансплантација бубрега је метода избора лијечења тих болесника. Показало се да болесници који су подвргнути овој методи лијечења имају дугорочно боље преживљење у односу на болеснике који су лијечени дијализом. Трансплантација бубрега је захваљујући развоју имунологије, имуносупресивне терапије, хируршке технике и метода презервације постала рутинска метода лијечења болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом бубрега. Истовремено, то је најјефтинија метода за лијечење ових болесника која им омогућава најбољи степен рехабилитације.

Циљеви истраживања систематизовани су у неколико сегмената:

- 1). Одредити укупни и кардиоваскуларни ризик код пацијената на дијализи и пацијената након трансплантације бубрега,
- 2). Процјењиванити утицај дужине лијечења дијализом на број нетрадиционалних појединачних кардиоваскуларних ризика након трансплантације бубрега,
- 3). Одредити утицај збирног кардиоваскуларног ризика након трансплантације на петогодишње преживљавање графта.

## 2) Преглед претходних истраживања

У данашње вријеме најчешће постављано питање у трансплантацији је како постићи дугорочно преживљавање графта, те како смањити учесталост кардиоваскуларних болести с обзиром да су оне главни узрок повећане смртности у тих болесника, а самим тиме и смрти графта. У болесника који се лијече поступцима дијализе кардиоваскуларне болести су најчешћи узрок смрти.

У Сједињеним Америчким Државама 37% болесника којима је трансплантиран бубрег, умрло је од посљедица кардиоваскуларних болести. Појава традиционалних фактора ризика за развој нежељених кардиоваскуларних догађаја као што су артеријска хипертензија, шећерна болест и поремећај метаболизма масноћа чешћа је у примаоца бубрежног трансплантата, најприје као посљедица примјене имunosупресивне терапије.[1,2].

Шећерна болест је данас најчешћи етиолошки фактор развоја завршног стадија бубрежне болести, како у западним земљама, тако и код нас. [3, 4]

Сама хронична бубрежна болест је удружена са повећаним ризиком од кардиоваскуларних болести дјелујући својим специфичним уремијским факторима ризика (анемија, хиперфосфатемија, секундарни хиперпаратиреоидизам, ендотелна дисфункција). Ишемијска болест срца чини отприлике једну трећину до половину укупних случајева КВБ. Животни ризик од ИБС илустриран је у Firmingam Heart студији од 7733 учесника, доби од 40 до 94 године, у којој су испитаници у почетку били без ИБС-а. Ризик у доби од 40 година био је 49% код мушкараца и 32% код жена. Чак и они који су били без ишемијске болести срца у доби од 70 година имали су уобичајени животни ризик за развој ишемијске болести срца (35% код мушкараца и 24% код жена). Слична открића су забиљежена у мета-анализи од 18 скупина које укључују више од 250.000 мушкараца и жена. [5]

У развијеним земљама најчешће болести које доводе до хроничне бубрежне инсуфицијенције су дијабетичка нефропатија, хипертензивна нефропатија, те гломерулске болести, а у неразвијеним земљама хронични пијелонефритис, нефрокалкулоза, паразитарне болести и туберкулоза.

У литератури је описано више од 40 фактора ризика који су одговорни за настанак атеросклерозе. Америчка асоцијација за срце (АХА) је предложила подјелу и стратификацију ризико фактора и дефинисала глобални ризик код пацијената који



имају асимптоматску атеросклерозу. [6,7]. Болесници са хроничном бубрежном болести више вјероватно да ће имати метаболички синдром, што свакако придоноси повећању кардиоваскуларног ризика. Овај синдром се дефинише као комбинација инсулинске резистенције, дислипидемије, глукозних абнормалности, абдоминалне гојазности и хипертензије. Квалитета пресађеног бубрежног графта значајно корелира са кардиоваскуларним ризиком. Пацијенти с ниским GFR (<44.8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) годину дана након трансплантације показују значајно повећан ризик срчаних обољења. Док су хипертензија, хиперхолестеролемија, дијабетес мелитус, гојазности пушење сматрани водећим факторима ризицима за настанак атеросклерозе и коронарне срчане болести, епидемиолошки подаци добивени током посљедњих 30 година показују да се повећао број нових биолошких маркера повезаних са повећаним ризиком за настанак кардиоваскуларних болести. [8, 9, 10]. Обзиром да хроничне компликације дијализне терапије представљају велики терет за пацијента и здравствени систем, константно су предмет нових испитивања, која би могла довести до идентификације нових етиолошких фактора у њиховом настанку, а могуће и у њиховој превенцији или ублажавању.

Другим ријечима, циљ овог истраживања је идентифицирање додатних фактора КВ ризика на које би се могло утицати, те испитивање и других механизма у патогенези компликација кардиоваскуларне болести.

Свако повећање средњег артеријског крвног притиска за 10 mmHg независно је удружено са прогресивним повећањем концентричне хипертрофије лијевог вентрикула, развојем де ново срчане слабости и де новоисхемијске болести срца. [11,12, 13]. Истраживање Локатели и сар. доказује да пацијенти на хемодијализи имају специфичан образац поремећаја липида у крви- уремијска или ренална дислипидемија. Главне особине уремијске дислипидемије су: повишени триглицериди плазме, нормалан укупни холестерол и LDL-холестерол, смањен HDL холестерол у плазми, накупљање липопротеина који садржавају аро-в и богати су са триглицеридима, а то су VLDL, и LDL, заједно са својим остатним честицама, LDL-холестерол најчешће није повишен, али показује промјене у величини и саставу. 505 пацијената лијечених дијализом има повишене вриједности LDL-холестерола и повишене вриједности триглицерида, што није у сагласности са нашом студијом. [14-17]. Бројне епидемиолошке студије о болесницима са трансплантираним бубрегом показале су корелацију између



повишеног укупног холестерола, триглицерида, LDL и инциденције кардиоваскуларних болести, као што је и низак ниво HDL повезан са повећањем кардиоваскуларног ризика. Поред тога, описана је и корелација између хиперлипидемије и хроничне графт нефропатије, и показано је да хиперлипидемија може да утиче на прогресију хроничне нефропатије графта, што је у корелацији са нашом студијом. Massy и сарадници су доказали да повишена концентрација триглицерида у серуму је независан фактор ризика за губитак графта. Хиперлипидемија након трансплантације бубрега је мјешовите етиологије, те механизам хиперлипидемије након трансплантације бубрега значајно се разликује у најмање два аспекта. Ако функција трансплантираног бубрега је добра, добра метаболичка контрола има благотворан исход. Штетни исход постиже се дуготрајним коришћењем имunosупресивне терапије (CNI, проднизон), те претходна хиперлипидемија повезана са генетском предиспозицијом, смањена функција бубрега након трансплантације, понављање епизода одбацивања, уз коришћење високих доза кортикостероида, протеинурија, секундарни дијабетес меллитус, доб, сполна гојазност. Примаоци са хиперхолестеролемијом који су били старији, имали краћи посттрансплантациони период, нижи ендогени клиренс креатинина, већу протеинурију, имали су и више вриједности хомоцистеина у серуму. Према студији OK. E и сарадника, трансплантирани пацијенти са хиперхолестеролемијом су имали сигнификантно веће вриједности триглицерида у серуму, лошију функцију графта, те тенденцу вишег LDL холестерола у серуму. [15-20]. Према Kasiske B и сарадницима, дислипидемија код пацијената са трансплантираним бубрегом је дефинисана повишеним укупним холестеролом у плазми, повишеним липопротеином ниске густине (LDL), повишеним триглицеридима и/или липопротеином ниске густине (HDL), свим факторима који могу допринети развоју атеросклерозе. Вишеструка истраживања која користе ове двије компаративне групе су открила да је преживљавање пацијената очигледно боље код трансплантације бубрега него код дијализе. У једној од највећих, најсвеобухватнијих студија до сада, анализа преживљавања коришћењем података из система бубрежних података Сједињених Држава (USRDS) извршена је на скоро 230.000 пацијената на дијализи. Од 46.000 смештених на листи чекања за трансплантацију, 23.000 је касније прошло прву кадаверску трансплантацију.

Пријављени су следећи резултати [21, 23-27]:



-Годишња стопа смртности била је знатно нижа код пацијената са трансплантацијом у поређењу са пацијентима који су били на чекању (3,8 у односу на 6,3/100 пацијената у годину дана).

-Након прве двије недјеље посттрансплантације, ризик од смрти био је мањи међу примаоцима трансплантата у поређењу са пацијентима који су на листи чекања. Као примјер, ризик смртности три до четири године био је скоро 70% мањи међу примаоцима трансплантата. Због почетног већег ризика са операцијом трансплантације, вјероватноћа преживљавања постала је једнака само у две групе пацијената 244 дан посттрансплантације.

-Побољшано преживљавање са трансплантацијом било је примећено код дијабетичара, афричких Американаца и свих старосних група, укључујући и оне старости од 60 до 74 године. Сличне користи преживљавања повезаних са трансплантацијом примијећене су у другој студији о више од 100.000 пацијената у Сједињеним Државама које су на листи чекања за трансплантацију између 1988. и 1996. године, од којих је скоро 74.000 напoкон примило бубрежни графт. Иако је релативни ризик за смрт смањен током времена у обје групе, годишња стопа смртности остала је знатно нижа код примаоца трансплантата. Поред тога, извјештај исте групе користећи стратегију анализе преживљавања компарирајући двије групе, од оних са крајњим стадијем бубрежне болести дуже од двије године у односу на групу са крајњим стадијем бубрежне болести мање од шест месеци, те су доказане предности у преживљавању код групе са краћим временом на листи чекања за трансплантацију, односно са мањим временом на хемодијализи. [28, 29-36]. Кохортна студија коју је провео Адабаг од 14.941 мушкараца и жена, у доби од 45 до 64 године, показала је да је гојазност била је повезана с повећаним ризиком од изненадне срчане смрти. Према истраживању које је Chan-а, гојазност је фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести након трансплантације бубрега. [37]. Иако је улога гојазности у предтрансплантацијском раздобљу неизвјесна, након трансплантације бубрега, гојазност повећава ризик од неуспјеха трансплантата и смртности.

Губитак тежине смањује и мијења друге факторе ризика за развој кардиоваскуларних болести. [38,39]. Истраживање О'Доногхуе МЛ и сарадник, је открило да је међу 266 пацијената са акутним инфарктом миокарда концентрација  $Lp(a) \geq 30 \text{ mg / dL}$  ( $1,07 \mu\text{mol / L}$ ) повезана са порастом срчане смрти за 62% током

трогодишњег праћења (29,8 наспрот 18,6% за концентрације <30 мг / dL [1,07  $\mu$ мо / L]) (40). Међу 197 пацијената који су имали нестабилну ангину, нивои  $\geq 7,9$  мг / dL (0,28  $\mu$ мо / L) прогнозирали су накнадну срчану смрт (релативни ризик 2,48). [41]

Сада су сазнања да уремични пацијенти требају имати два до три пута више нивое РТН од нормалних вриједности да би имали релативно нормалан кошгани метаболизам, те да нормалне вриједности РТН код ових болесника воде ка динамичној болести кости. [42-44]. Сваки реченични навод или наведени пасус ове доктрске дисертације је праћен одговарајућим референцама, од историјског прегледа проблематике и истраживања на том подручју, до најновијих референци и навода из литературе и важећих водича клиничке праксе.

Литература цитирана у IV 2)

**Error! Bookmark not defined.** 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.

**Error! Bookmark not defined.** US Renal Data System, USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2007.

**Error! Bookmark not defined.** Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. Kidney Int 2002; 62:1440.

**Error! Bookmark not defined.** 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.

**Error! Bookmark not defined.** Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003; 108:2154.



**Error! Bookmark not defined..** Smith SC, Blair SN, Criqui MH, et al. AHA medical/scientific statement. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation*. 1995;92:2

**Error! Bookmark not defined..** Smith SC, Greenland PH, Grundy SM. Prevention Conference V. beyond Secondary Prevention. *Circulation* 11:2003; 101-111.

**Error! Bookmark not defined..** Mark S, Andrew I, Anton Schoolwerth, Josef C et al. Kidney disease as a risk factor for development of Cardiovascular disease. *Circulation* 2003, 108:2154-2169

**Error! Bookmark not defined..** Yeo FE, Villines TC, Bucci JR, et al. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11:116.

**Error! Bookmark not defined..** Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366:321

**Error! Bookmark not defined..** Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 6(3):459-68.

**Error! Bookmark not defined..** Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3:491-504

**Error! Bookmark not defined..** Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62:1440.

**Error! Bookmark not defined..** Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 6(3):459-68.

**Error! Bookmark not defined..** 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.

- Error! Bookmark not defined.** Jardine AG, Fellström B, Logan JO, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:529.
- Error! Bookmark not defined.** Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85:209.
- Error! Bookmark not defined.** Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32:233.
- Error! Bookmark not defined.** Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340:1449.
- Error! Bookmark not defined.** Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. *Drugs* 2002; 62:605-287. 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.
- Error! Bookmark not defined.** Massy Z, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A, Bader C, Driéke T, Legendre C, Lacour Kamoun P, Kreis H. Hyperhomocysteinaemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(8):1103-1108.
- Error! Bookmark not defined.** 151. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478.
- Error! Bookmark not defined.** London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1731.
- Error! Bookmark not defined.** Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and



increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1241.

**Error! Bookmark not defined.** Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725.

**Error! Bookmark not defined.** Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:917.

**Error! Bookmark not defined.** Pippias M, Jager KJ, Kramer A, et al. The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:831.

**Error! Bookmark not defined.** Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, et al. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1293.

**Error! Bookmark not defined.** Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1859.

**Error! Bookmark not defined.** Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245.

**Error! Bookmark not defined.** Lentine KL, Rocca Rey LA, Kollis S, et al. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1090.

**Error! Bookmark not defined.** Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002; 73:70.

**Error! Bookmark not defined.** Smith SC, Blair SN, Criqui MH, et al. AHA medical/scientific statement. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation*. 1995;92:2 30.

**Error! Bookmark not defined..** O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2019; 139:1483.

**Error! Bookmark not defined..** Indridason OS, Quarles LD. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Durham Renal Osteodystrophy Study Group. *Kidney Int* 2000; 57:282.

**Error! Bookmark not defined..** Ležaić V, Đukanović Lj, *Transplantacija bubrega*. Zavod za Užbenike i nastavna sredstva Beograd 2004;297:304.

**Error! Bookmark not defined..** Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1291.

**Error! Bookmark not defined..** Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245.

**Error! Bookmark not defined..** Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:394.

**Error! Bookmark not defined..** Rosas SE, Mensah K, Weinstein RB, et al. Coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5:1942.

**Error! Bookmark not defined..** Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67:2015

### 3) Допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања

Мада хемодијализа спашава и значајно побољшава живот болесника са терминалним бубрежним обољењем она доводи до појаве нових или погоршавања других, уз уремију, везаних болести. Посебно велики медицински проблем представљају кардиоваскуларна обољења, а која могу бити погоршана и разним другим факторима, те захтијевају сталан и пажљив терапијски менаџмент. Узрочни ризико фактори су пушење цигарета, повишен крвни притисак, повишен



укупни холестерол или повишен LDL- холестерол, снижен HDL-холестерол, дијабетес мелитус, године старости, повишени триглицериди, LDL-холестерол, LP(a), фибриноген, Ц-реактивни протеин. Предиспонирајући ризико фактори су појачана тјелесна маса, гојазност, смањена физичка активност, мушки пол, позитивна историја кардиоваскуларне болести, социоекономски фактор, инсулинска резистенција, ментална депресија и хипертрофија лијеве коморе.

### 1) Очекивани научни и прагматични допринос дисертације

У доступној литератури на интернационалном нивоу постоје радови који су приказали резултате учесталости кардиоваскуларне болести након трансплантације бубрега, али нема истраживања које анализира процјену у кардиоваскуларног ризика болесника на дијализи и болесника након бубрежне трансплантације, те мјери њихов појединачни и укупни бенефит за пацијенте, али и економски бенефит пацијената након трансплантације и пацијената на дијализи, као и сам квалитет живота. Управо због тога, у овој дисертацији је мр сц. Алма Халилчевић Терзић дала значајан научни допринос у истраживању и ширењу знања везаних за процјену и значај кардиоваскуларних обољења код пацијената на дијализи и пацијената након трансплантације. Студија представља базну анализу за евентуалне касније радове који би обухватили кардиоваскуларни ризик у склопу бубрежне трансплантације. Лијечење крајњег степена хроничне бубрежне болести је већи економски терет од благовременог откривања и лијечења почетног стадија ХББ. Уколико ипак дође до потребе за замјенским лијечењем КСББ, дијализа би требало да буде привремени метод лијечења до што раније трансплантације. Трансплантација бубрега је метода избора лијечења тих болесника. Показало се да болесници који су подвргнути овој методи лијечења имају дугорочно боље преживљење у односу на болеснике који су лијечени дијализом. Трансплантација бубрега је захваљујући развоју имунологије, имуносупресивне терапије, хируршке технике и метода презервације постала рутинска метода лијечења болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом бубрега. Истовремено, то је најјефтинија метода за лијечење ових болесника која им омогућава најбољи степен рехабилитације. У данашње вријеме најчешће постављано питање у трансплантацији је како постићи дугорочно преживљавање графта, те како смањити учесталост кардиоваскуларних болести с обзиром да су оне главни узрок



повећане смртности у тих болесника, а самим тиме и смрти графта. У болесника који се лијече поступцима дијализе КВБ су најчешћи узрок смрти.

Прагматичан допринос дисертације подразумијева и подизање свијести љекара о непотребни за што ранијом трансплантацијом колико је могуће, јер трансплантација бубрега је третман избора за пацијенте са крајњим стадијем бубрежне болести, те да успјешна трансплантација бубрега побољшава квалитет живота и смањује ризик смртности код већине пацијената у поређењу са дијализном популацијом, а у исто вријеме то је најјефтинија метода за лијечење ових болесника која им омогућава најбољи степен рехабилитације

## V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

### 1) Материјал и критеријуми

Материјал и методологија рада су усклађени са постављеним циљевима истраживања, описани су на осамнаест страна текста. Дизајн и фазе истраживања, прегледи и неопходне анализе рада су јасно описане и одабране у складу са важећим стандардима и нормативима за овакав тип студије. Истраживање је извршено, у Клиници за интерне болести Универзитетског клиничког центра Тузла у Одјељењу за нефрологију, дијализу и трансплантацију Универзитетског клиничког центра Тузла. Ретроспективно-проспективна студија обухватила је 101 пацијента који су билина дијализи и којима је урађена бубрежна трансплантација. Прије укључивања у студију пацијенти су упознати са циљевима истраживања и потписали су унапријед испуњен образац сагласности за учешће у студији уз гарантовану тајност личних података. У прилогу документације истраживања је мишљење етичке комисије. Јасно су одређени и наведени критеријуми за неукључивање у студију: искључени пацијенти са јетреном инсуфицијенцијом, критично болесни пацијенти, пацијенти у терминалној фази друге хроничне болести, пацијенти са придруженом акутном инфламаторном болести (дефинисаном клиничком сликом и вриједности (CRP>10,g/L), те пацијенти који су на третману лијековима који интерферирају са паратиреоидном функцијом осим лијекова којима се ренална остеоидрофија лијечи (бифосфонати и сл).. Није било старосних лимитација за испитанике.

### 2) Увид у примјењени метод истраживања



У обје групе смо одређивали биохемијске параметре појединачних кардиоваскуларних ризика: ККС, паратхормон, калцијум, фосфор, уреа, креатинин, хемоглобин, СРР, хомоцистеин, ацидум урицум, фибриноген, липопопротеин (а), укупне протеине. Биохемијски параметри су били одређивани су стандардном лабораторијском методом на уређају Арцхитецт ц 8000 Абботт, а комплетна крвна слика стандардном лабораторијском методом на уређају СИСМЕХ. У Заводу за биохемију УКЦ-а Тузла такође су се одређивали и ХБА1Ц (ензиматском методом базираној на турбидиметријској инхибицији), комплетан липидни статус (хомогеном методом за директно мјерење HDL и LDL холестерола, ензиматском методом мјерења триглицерида, а мјерење холестерола је базирано на методи адаптираном Стадтман-овом). Вриједности РТН, Т3, Т4, ТSH одређивани су радиоимунолошком методом RIA уз кориштење доступних комерцијалних китова. Референтне вриједности за РТН су од 10-65 пг/мл, али за дијализне пацијенте очекиване вриједности су за 2-3 пута веће (200-300 пг/мл). Оштећена глукозна регулација (IGR) односи се на обје-IGF и IGT, док абнормална глукозна регулација укључује IFG и дијабетес мелитус. Конвенционални фактори ризика као што су пушење, ниво физичке активности, породична анамнеза кардиоваскуларне болести, дијететске навике и конзумација алкохола били су нотирани сходно подацима добијеним ауто и хетероанамнестички. Хипертензијом се сматрало више пута измјерен артеријски притисак изнад 140/90 mmHg, у сједећем положају, након пет-минутног одмора, као и раније дијагностицирана и/или третирана хипертензија. У хемодијализних пацијената узорци крви су узимани прије почетка дијализе и администрације хепарина. У испитиваној скупини пацијената узорци крви су узимани наташе. Пацијентима испитиване групе мјерена је тјелесна маса након дијализног третмана. Висина обје групе, као и маса пацијента контролне групе мјерена је наташте пред узимање узорака крви. Гломеруларну филтрацију пресаћеног бубрега одређивана је MDRD формулом (Modification of Diet in Renal Diseases). Ова формула на једноставан и учинковит начин путем лабораторијских претрага помаже у откривању ХББ у пацијената са ризикофакторима (дијабетес, хипертензија, коронарна срчана болест, породична анамнеза о бубрежној болести). Такође, ова формула се може користити за праћење GFR код већ дијагностиковане бубрежне слабости.  $GFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (Scr)^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$  и Cockcroft- Gault-овом формулом. Такође,



степен бубрежне инсуфицијенције је бити дефинисан према степену гломеруларне филтрације GFR који ће бити израчунат према Цоккрофт Гаулт- овој формули у (ml/min):  $(140 - \text{доб (године)}) \times \text{тјелесна тежина (кг)} \times (0.85 \text{ за жене}) / 72 \times \text{серумски креатинин (мг/дЛ)}$  (Cockcroft i Gault, 1976). Нормална бубрежна функција-GFR > 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>  $(140 - \text{доб (године)}) \times \text{тјелесна тежина (кг)} \times (0.85 \text{ за жене}) / 72 \times \text{серумски креатинин (mg/dL)}$ . Индекс тјелесне масе BMI (body mass index) је израчунат према универзалној формули која гласи  $\text{BMI} = (\text{тежина у килограмима}) / (\text{висина у метрима})^2$ . BMI категорије: Потхрањени <18.5; Нормално ухрањени = 18.5–24.9; Прекомјерне тјелесне масе = 25–29.9; Гојазни >30. Хиперпаратиреоидизам (секундарни) у хроничној бубрежној болести је дефинисан као троструки пораст PTH (>210ng/ml). Анемија је дефинисана према водичима NKF-K/DOQI: за одрасле мушкарце и постменопаузалне жене са хроничном бубрежном болешћу 12.5 г/дЛ (125 g/L) (Hct <37%); за пременопаузалне жене 11 g/dL (110г/Л) (Hct <33%). Пацијенте испитиване скупине смо подијелити у двије подгрупе према дужини претрансплантационог лијечења хемодијализама. У првој подгрупи су пацијенти који су своју бубрежну болест лијечили неком дијализном методом мање од двије године и другу подгрупу, који су бубрежну болест лијечили дуже од двије године. Преживљавање графта смо одређивали пет година након трансплантације прикладном статистичком методом.

1.

## VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

### 1) Резултати истраживања

Сви анализирани параметри приказани су у поглављу резултата и тумачени кроз поглавље дискусије. Тражени подаци су приказани јасно у виду табеларних и сликовних приказа.

Статистичким методама анализирана је честалост кардиоваскуларних ризика код пацијената након трансплантације у односу на пацијенте на дијализи. Најважнији показатељи исхода лијечења, односно успјешности трансплантације била је дужина преживљавања графта послје 60 мјесеци након учињене трансплантације и смањење укупног кардиоваскуларног ризика код пацијената код којих је извршена трансплантација. Сви прикупљени подаци обрађени су методама аналитичке и дескриптивне



статистике. У поглављу резултати прво су описане демографске карактеристике испитиване групе пацијента. Од укупног броја испитаника у узорку пацијената који се лијече хемодијализом заступљенији су пацијенти женског пола (54,90%), док у групи пацијената код којих је извршена трансплантација бубрега заступљенији су пацијенти мушког пола (70%).

## 2) Критичност и коректност тумачења резултата

Добијени резултати су прегледно постављени те правилно, логично и јасно тумачени. Прецизно су упоређени са резултатима публикација других аутора од значаја за ову област истраживања. Кандидаткиња је показала објективан и критичан став у процјени резултата, посебно у дијелу који се односи на компарацију са резултатима сличних истраживања.

## 3) Теоријски и практични допринос дисертације и нови истраживачки резултати

Основни теоријски допринос дисертације:

Ова дисертација проширује постојећа знања о учесталости и проширености кардиоваскуларних ризика у популацији болесника са трансплантираним бубрегом и болесника који су на дијализи. Нарочит теоријски и практични допринос је истраживање традиционалних инетрадиционалних, као и независних фактора ризика, који су промјенливи, као и оних који нису, те могућности њиховог лијечења и умањивања бубрежном трансплантацијом као методом избора лијечења болесника са крајњим стадијем бубрежне болести која им пружа највиши степен рехабилитације, па и у смислу кардиоваскуларног ризика. Успјешна трансплантација бубрега је метода избора у лијечењу болесника који се налазе у крајњем стадију хроничне бубрежне болести. Мада хемодијализа спашава и значајно побољшава живот болесника са терминалним бубрежним обољењем она доводи до појаве нових или погоршавања других, уз уремију, везаних болести. Посебно велики медицински проблем представљају кардиоваскуларна обољења, а која могу бити погоршана и разним другим факторима, те захтијевају сталан и пажљив терапијски менаџмент. Резултати истраживања су показали да се, једино дужина хемодијализе утиче на преживљавање графта, у смислу тога да графт код пацијената дијализираних прије трансплантације дуже од двије године има 11,5 пута краће преживљавање у односу на пацијенте

дијализиране краће од двије године прије трансплантације. Теоријски допринос истраживања огледа се да графт код пацијената који су имали повишене вриједности укупног холестерола има 3,94 пута краће преживљавање у односу на пацијенте са нормалним укупним холестеролом. Исто важи и за пацијенте са сниженим, односно нормалним вриједностима ХДЛ. Теоријски допринос дисертације је и сазнање да је дужина преживљавања графта након трансплантације и смањење укупног кардиоваскуларног ризика најважнији показатељ успјешности трансплантације.

*Основни практични допринос дисертације:*

Ова докторска дисертација својим предметом и истраживањем указује да се кардиоваскуларне болести појављују учесталије код популације болесника са транспантираним бубреом, као и код дијализних пацијената. Практични допринос истраживања је сазнање да графт, код пацијената који су лијечени хемодијализом преко 2 године има 11,50 пута краће преживљавање у односу на пацијенте у оквиру поменуте групе који су лијечени хемодијализом до 2 године. Практични допринос дисертације је нађено је и да графт код пацијената који су имали повишене вриједности укупног холестерола има 3,94 пута краће преживљавање у односу на пацијенте са нормалним укупним холестеролом. Исто важи и за пацијенте са сниженим, односно нормалним вриједностима HDL. Такође, ово истраживање показује да пацијенти на хемодијализи имају 10 пута веће шансе за настанак неповољног, ризичног кардиоваскуларног исхода у односу на пацијенте код којих је урађена трансплантација. Слједом наведеног може се закључити да трансплантација повољно утиче на укупни кардиоваскуларни ризик.



## VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

1) Докторска теза „ПРОЦЕНА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ РИЗИКА У БОЛЕСНИКА СА ТРАНСПЛАНТИРАНИМ БУБРЕГОМ“ је урађена по правилима и принципима израде научно-истраживачког рада, а резултат је изворног стручног и научног рада кандидата. Истраживање је методолошки добро постављено, те су из тога проистекли валидни резултати, на основу којих су донесени јасни закључци. Резултати истраживања јасно намећу закључак да трансплантација бубрега повољно утиче на укупни кардиоваскуларни ризик у односу на пацијенте на дијализи, те да дужина лијечења дијализом утиче на повећан број кардиоваскуларних ризика након трансплантације бубрега и да збирни кардиоваскуларни ризик који се одржава након трансплантације бубрега утиче на укупно петогодишње преживљавање графта.

Успјешна трансплантација бубрега је метода избора у лијечењу болесника који се налазе у крајњем стадију хроничне бубрежне болести. Правовремено лијечење КВ болести у фази док се болесници лијече неком дијализном методом, по могућности што прије трансплантирају је претпоставка за квалитетнији рад пресађеног бубрега у перспективи, а тиме и дуже преживљавање.

Пажљиво су приказани и резултати истраживања утицаја пола, старосне доби, фактора ризика за коронарну болест, збира кардиоваскуларних ризика, традиционалне и нетрадиционалне факторе ризика, те утицај на петогодишње преживљавање графта. Од свих испитиваних фактора, нађено је да једино дужина хемодијализе утиче на преживљавање графта, у смислу тога да графт код пацијената дијализираних прије трансплантације дуже од двије године има 11,5 пута краће преживљавање у односу на пацијенте дијализиране краће од двије године прије трансплантације. Закључено је да траснплантација бубрега повољно утиче на кардиоваскуларни ризик.

2) Мишљења смо да резултати и закључци ове докторске тезе представљају оригиналан допринос науци и струци јер проширују постојећа знања о кардиоваскуларном ризику болесника са трансплантираним бубрегом.

Комисија за оцјену урађене докторске тезе једногласно даје позитивну оцјену докторске тезе под називом „ПРОЦЕНА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ РИЗИКА У БОЛЕСНИКА СА ТРАНСПЛАНТИРАНИМ БУБРЕГОМ“ кандидата мр Алме Халилчевић-Терзић и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати овај извјештај и омогући кандидату да своју тезу јавно брани.

Датум: 02.04.2021.god.

**ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ**

1.

*Prof. dr Branimir Gašić  
internista nefrolog*

Др Бранислав Гашић, Ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет универзитета у Бањој Луци  
Председник Комисије

2.

*Amir*

Др Емир Хоџић, Ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Тузли

3.

*Dusko*

Др Душко Вулић, Редовни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет универзитета у Бањој Луци

4.

Др Мирко Станетић-Резервни члан  
Редовни професор  
Медицина, ужа научна област Интерна медицина  
Медицински факултет универзитета у Бањој Луци