

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-4645/3-2 од 1.7.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Јелене Солдатовић, под називом:

„Утицај врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе пацијената на хемодијализи”

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. доц. др Дејан Петровић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина
- 3. доц. др Радмила Величковић Радовановић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Фармација и фармакокинетика.

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Јелена Солдатовић (девојачко презиме **Алексић**) је рођена у Краљеву 25.6.1980. год. где је завршила основну школу и гимназију. Медицински факултет у Крагујевцу је завршила 2006. год са просечном оценом 8,37. По завршеном приправничком стажу положила је стручни испит. Ради као клинички лекар у Специјалној болници за рехабилитацију „Агенс“ од 2009. године. Студент је 3. године докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу. Течно говори енглески и француски језик.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Утицај врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе пацијената на хемодијализи”

Предмет: Ова студија ће се бавити утврђивањем утицаја врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе пацијената на хемодијализи.

Хипотезе:

- Пацијенти који се дијализирају са високо-ефикасним дијализаторима и биокомпатибилним мембранама имају бољи квалитет живота.
- Клиничка слика пацијената на режиму високоефикасних дијализатора је знатно блажа него код пацијената на стандардним дијализаторима.
- Високо-ефикасни дијализатори доприносе нормализацији неких хематолошких и биохемијских параметара (број еритроцита, вредности хемоглобина, хематокрита, леукоцита, тромбоцита и холестерола).

2.3 Подобност кандидата

Кандидаткиња је објавила један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

- **Алексић Ј.** Рационална рехабилитација након možданог удара. ПОНС Мед Ч 2009; 6 (20): 13-19. Часопис није категорисан, али има рецензије.

2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом, токсини се акумулирају у крви јер су бубрези изгубили своју способност да елиминишу те супстанце у довољној мери. Пацијенти се подвргавају или високоефикасној или нискоефикасној хемодијализи како би се уклонили токсини из тела (мембране високог флукса имају веће поре које дозвољавају уклањање токсина веће молекуларне величине). Дискусија о патогенези реналне анемије, било да се примарно приписује релативној дефицијенцији еритропоетина или уремичној инхибицији еритропоезе, још постоји. Мада за сада није било могуће идентификовати или изоловати супстанцу код уремије која има супресивну акцију усмерену специфично против продукције црвених крвних зрнаца, дијализна терапија може повисити концентрацију резидуалног ендогеног еритропоетина и побољшати фармакокинетику егзогено примењеног еритропоетина. У којем обиму начин и доза дијализе утиче на кинетику и ефикасност еритропоетина још увек није јасна. Боља контрола анемије може бити последица већег уклањања средњих и већих молекула и умањене микробиолошке и пирогене контаминације дијализата.

У контролисаној проспективној студији је процењиван ефекат промене дијализних мембрана од целулозних мембрана ниског флукса до полисулфонских мембрана високог флукса на липидне параметре. Укупни триглицериди и VLDL холестерол су опали, а пропорција HDL-а је повећана у полисулфонској групи високог флукса, док су ове варијабле остале неизмењене у контролној групи. ЛДЛ и укупни холестерол, паратиroidни хормон, албумин и телесна маса су остале неизмењене. Токсини са већом молекуларном тежином се повезују са високим ризиком од кардиоваскуларних болести, који се виђа у хемодијализних пацијената. Док већина охрабрујућих података долази од опсервационих студија, многа рандомизирана контролисана истраживања која ће обезбедити конкретне податке су тек у току.

Још увек нерешен проблем савремених хемодијализних система је неадекватна биокомпатибилност која води у реакције повезане са дуготрајним оштећењем дијализираних пацијената. Новији високоефикасни дијализатори имају и биокомпатибилне мембране. Целулозне мембране су већином ниског флукса, док синтетичке мембране могу бити и ниског и високог флукса (већег коефицијента ултрафилтрације-количине течности која пролази кроз мембрану при датом трансмембранском притиску). Дијализне мембране могу, у контакту са крвним елементима, да изазову запаљенски одговор код пацијента на дијализи. Старије целулозне мембране генерално изазивају већи инфламаторни одговор у поређењу са новијим, синтетичким мембранама, па се отуда синтетичке мембране сматрају биокомпатибилнијима. Биокомпатибилност се мери на различите начине-као што је активација комплемента, неутрофилног супероксида, IL-1, TNF, IL-6 и CRP-а. Неке компоненте ове каскаде запаљења могу бити потакнуте пре контаминатима дијализата него самим мембранама. И даље се сукобљавају мишљења да ли неадекватна биокомпатибилност утиче на здравље пацијената у дужем периоду (амилоидоза, атерогенеза и смртни исход) или само краткорочно (грозница, краткоћа даха).

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљ: Утврдити утицај врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе пацијената на хемодијализи.

Значај. Резултати ове тезе ће у пракси омогућити адекватнију селекцију дијализних мембрана (односно дијализатора) за конкретног пацијента, уз уважавање његових клиничких и лабораторијских специфичности.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Изведена је мултицентрична рандомизирана контролисана студија са циљем да се тестира употреба биокомпатибилне мембране великих пора у поређењу са употребом конвенционалне целулозне мембране током дванаестонедељног праћења. Бројне анализе су указале на нижу инциденцу коштаних цисти и /или синдрома карпалног тунела у пацијената третираних мембранама високог флукса у поређењу са онима ниског флукса.

Очекивало се да лечење високим флуksom може смањити морбидитет и морталитет у пацијената на хемодијализи. „HEMO“ студија није показала статистички значајан ефекат веће дијализне дозе и мембрана високог флукса на преживљавање и обољевање. „HEMO“ студија је указала да је хронична инсуфицијенција бубрега главни узрок хоспитализација код срчаних болести. Будуће стратегије за превенцију срчаних болести се на то фокусирају. Мада „high flux“ хемодијализа није редуковала

морталитет од свих узрока код срчаних болести, могла је да побољша исходе код срчаних болести, тј. та хипотеза захтева даље испитивање.

Пацијенти са дијабетесом су показали значајан пораст преживљавања са хемодијализом високог флукса. Међутим, велике студије са дужим временом праћења су потребне да би се даље разјаснили ефекти биокомпатибилних мембрана и различитих терапијских модалитета на морбидитет и морталитет пацијената на хемодијализи. Њихово извођење је тешко због рандомизације и високе стопе губитка пацијената.

Тренутно, хемодијализа високог флукса је најраспрострањенији начин дијализне терапије у свету, због боље биокомпатибилности и већег уклањања уремијских тосина, а у жељи да се смањи морбидитет и морталитет хемодијализних пацијената. Две велике рандомизирани студије говоре у прилог смањења морталитета дијабетичара, пацијената са хипоалбуминемијом и оних који су на хемодијализи дуже од 7 година. Мана висококофикасне дијализе је велик ризик контаминације дијализата-што парадоксално, доводи до запаљенске реакције и дугорочно повећава морбидитет.

У општој популацији, висококофикасни дијализатори нису довели до смањења морталитета, док су то учинили код дијабетичара и пацијената са ниским нивоом албумина.

2.7 Методе истраживања

Ово истраживање је дизајнирано као студија пресека. Студија се изводи у оквиру Здравственог Центра „Студеница“, тачније Хемодијализног центра у Краљеву, у периоду од једне године. Студијска популација обухвата све пацијенте на хемодијализи у студијском центру који су потписали сагласност за учешће у студији, и који су на хемодијализи били током целе 2010. године. Критеријуми за искључивање су били - старост испод осамнаест и преко 70 година, пацијенти са малигнитетом, пацијенти на хемотерапији, трудне жене, пацијенти који имају портну хипертензију и они који су одбили да сарађују. Сви пацијенти ће бити подељени у две групе на основу изложености висококофикасној хемодијализи у току 2010. године. У једногодишњем периоду биће интервјуисано 80-так пацијента у Хемодијализном центру у Краљеву. Питања ће се односити на квалитет живота и клиничку слику, док ће се резултати лабораторијских анализа пацијената на хемодијализи узети из здравствених картона пацијената који се чувају у Хемодијализном центру. Подаци о коморбидитету ће такође бити добијени из здравствених картона. Подаци о навикама, итд. добиће се из упитника о квалитету живота - “COMPREHENSIVE QUALITY OF LIFE SCALE-ADULT“. Интервјуи ће обухватити и питања о клиничкој слици и симптомима пацијената на хемодијализи.

Сви подаци ће бити прикупљан анонимно, са претходним пристанком пацијената, а етичка оправданост протокола студије је разматрана од стране Етичког Одбора З.Ц. “Студеница” у Краљеву, који је опуномоћен да доноси одлуке о клиничким студијама у окриљу З.Ц. “Студеница”, и одобрена.

Студијске варијабле

Као категоријске варијабле биће узети у обзир симптоми пацијената на хемодијализи (главобоља, респираторне тегобе, поремећаји менструалног циклуса, тегобе уринарног система), као и дијагноза срчане слабости, резултати упитника о

квалитету живота, и друго. Вредности лабораторијских анализа (уреа, креатинин, натријум, калијум, калцијум, фосфор, хематокрит, еритроцити, хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, MCV, протеини, холестерол, алкална фосфатаза и серумско гвожђе), BMI, ће бити узети у обзир као потенцијалне независне варијабле. Као збуњујуће варијабле биће узете: употреба еритропоетина (више од шест месеци током протеклог периода), парентералних препарата гвожђа (више од шест месеци током протеклог периода), присуство крварења из гастроинтестиналног тракта у анамнези, подаци о навикама (пушење и алкохол) и коморбидитет (који није довео до искључења из студије).

Снага студије и величина узорка

Преваленца сваке карактеристике током 2011. године ће бити одређена за обе групе пацијената. Величина узорка студијске популације одређена је уз помоћ програма GPower 3.1.2, на основу следћих података: вероватноћа грешке типа 1 од 0,05 (α), жељена снага студије од 0,8 тј. 80% (1-вероватноћа грешке типа 2), очекивана разлика међу групама у једном од лабораторијских параметара од 10 мерних јединица, уз стандардну девијацију мерења тог параметра од 8 мерних јединица. Уз овакве задате параметре потребна величина узорка је најмање 38 пацијената по групи.

Статистичка обрада података

За утврђивање разлике у континуалним варијаблама између група примениће се Студентов Т-тест за мале, независне групе. Када су у питању категоријске варијабле, мериће се учесталост њихове појаве а разлике утврђивати Хи-квадрат тестом. При одређивању значајности разлике користиће се вероватноћа нулте хипотезе од $p = 0,05$. Статистичка израчунавања ће бити изведена уз употребу SPSS статистичког пакета (верзија 19).

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове студије би показали бољи квалитета живота, блажу клиничку слику, тј. смањење симптома и побољшање резултата лабораторијских анализа код пацијената који су на високо-ефикасним дијализаторима у односу на оне који су на стандардним дијализаторима. Нови доказ предности високо-ефикасних дијализатора у условима који владају у нашој земљи, било у погледу квалитета живота, било у погледу клиничке слике или лабораторијских параметара би помогао ширу употребу високоефикасних дијализатора, који углавном имају и биокомпатибилне мембране, код пацијената у Републици Србији.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Прелиминарни подаци из опсервационих студија су указали на повољан ефекат у корекцији анемија код пацијената лечених високо-пермеабилним мембранама, док рандомизирани студије нису показале неки значајан ефекат. Укупни триглицериди, VLDL триглицериди и VLDL холестерол опадају у серуму, а HDL расте у полисулфонској групи високог флукса, док су ове варијабле неизмењене у групи пацијената на стандардним дијализаторима. Циљ ове студије пресека је да утврди утицај врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе пацијената на хемодијализи. У једногодишњем периоду биће интервјуисано око 80 пацијента у Хемодијализном центру у Краљеву. Питања ће се односити на

квалитет живота и клиничку слику пацијената, док ће се резултати лабораторијских анализа пацијената на хемодијализи узети из здравствених картона. Резултати ове студије би показали бољи квалитета живота, блажу клиничку слику, тј. смањење симптома и побољшање резултата лабораторијских анализа код пацијената који су на високо-ефикасним дијализаторима у односу на оне који су на стандардним дијализаторима.

2.10 Научна област дисертације

Медицина. Уже области епидемиологија и нефрологија.

2.11 Научна област чланова комисије

1. проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

2. доц. др Дејан Петровић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина

3. доц. др Радмила Величковић Радовановић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Фармација и фармакокинетика.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова, **др Јелена Солдатовић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује утицај врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Јелене Солдатовић** бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледа утицај врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Јелене Солдатовић** под називом „Утицај врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе пацијената на хемодијализи.” и одобри њену израду.

проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

доц. др Дејан Петровић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина

доц. др Радмила Величковић Радовановић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Фармација и фармакокинетика

У Крагујевцу, 12.7.2011.

