

ПРИЈЕМАНИ				05.12.17
Српска	Београд	Датум	Број документа	
05	14647/2-2			✓

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број: IV-03-1032/21 од 08.11.2017. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Недима Хамзагића под називом: **"Процена утицаја микроинфламације и секундарног хиперпаратиреоидизма на лечење анемије код болесника на хроничном програму хемодијализе"**.

На основу одлуке Већа за медицинске науке формирана је комисија у саставу:

1. Доц. др Светлана Ђукић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Проф. др Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
3. Доц. др Мирјана Мијушковић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

**2. Извештај о оцени о научној заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат др мед. Недим Хамзагић испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

**2.1 Кратка биографија кандидата**

Др Недим Хамзагић рођен је 18.03.1987. године у Тутину, Република Србија, где је завршио основну и средњу школу са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписао је 2005. год., а дипломирао 2011. год. Као изабрани лекар, радио је у Дому здравља Тутин у току 2011. године. Од јануара 2012. године до септембра 2012. године завршио је едукацију из области хемодијализе у Општој болници Нови Пазар. У току 2012. године завршио је Школу за хемодијализу у КБЦ Звездара. Од

2012. године ради у ново отвореној служби за хемодијализу у Дому здравља Тутин, где тренутно врши функцију начелника службе. Школске 2013/2014. год. уписао је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету експериментална и клиничка интерна медицина, модул нефрологија. Фебруара 2017. године положио је усмени докторски испит. Од 2012. године члан је Лекарске коморе Србије, Удружења нефролога Србије и Европског удружења нефролога ERA-EDTA.

## **2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** "Процена утицаја микроинфламације и секундарног хиперпаратиреоидизма на лечење анемије код болесника на хроничном програму хемодијализе".

**Предмет:** Анализа фактора ризика који утичу на лечење анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом, са посебним акцентом на микроинфламацију, секундарни хиперпаратиреоидизам, дозу еритропоетина, статус гвожђа у организму ових болесника и адекватност хемодијализе.

### **Хипотезе:**

1. Адекватност хемодијализе утиче на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
2. Врста хемодијализе утиче на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
3. Статус гвожђа у организму утиче на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
4. Доза еритропоетина утиче на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
5. Микроинфламација утиче на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
6. Секундарни хиперпаратиреоидизам утиче на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
7. Нутритивни статус утиче на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
8. Мокраћна киселина не утиче на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часопису категорије M51 који излази на једном од водећих светских језика у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

**Hamzagić N, Nikolić T, Popovska Jovičić B, Čanović P, Jačović S, Petrović D.** Acute kidney damage: definition, classification and optimal time of hemodialysis. Ser J Exp Clin Res. 2017; doi: 10.1515/sjecr-2017-0050. **M51**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Анемија је честа компликација код болесника са хроничним болестима бубрега. Према критеријумима Светске Здравствене Организације (СЗО) анемија се дефинише као концентрација хемоглобина у крви мања од 130 g/l код мушкараца и мања од 120 g/l код жена. Јавља се код болесника са хроничним болестима бубрега када клиренс ендогеног креатинина падне испод 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, а клинички се испољава када је јачина гломерулске филтрације мања од 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Преваленца анемије се повећава са опадањем јачине гломерулске филтрације. Код болесника са клиренсом ендогеног креатинина мањим од 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> њена преваленца износи око 80 одсто, а присутна је у преко 90 одсто болесника са завршним стадијумом хроничне болести бубрега који се лече редовном хемодијализом. Анемија смањује квалитет живота, повећава ризик од развоја кардиоваскуларних болести, хоспитализација, поремећаја функције памћења и неповољног исхода ових болесника.

Анемија код болесника на хемодијализи првенствено настаје због недостатка еритропоетина. Еритропоетин (ЕРО) је гликопротеин молекулске масе 34 kDa, који је неопходан за пролиферацију и диференцијацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе. У физиолошким условима нормална концентрација еритропоетина у серуму износи 4-26 mU/ml. Еритропоетин и гвожђе су неопходни за стварање еритроцита у костној сржи. Између еритропоетина, концентрације гвожђа у серуму и еритроцитопоезе доказана је статистички значајна повезаност. Расположивост гвожђа за еритроцитопоезу контролише хепцидин, хормон који се ствара у јетри (хепцидин има значајну улогу у регулацији хомеостазе ванћелијског гвожђа). Укупна количина гвожђа у организму износи 3000-5000 mg. Дневно се из гастроинтестиналног тракта апсорбује 1-2 mg гвожђа а иста количина се дневно и излучи из организма. Највећи део гвожђа налази се у хемоглобину (1800-2000 mg), око 300 mg налази се у миоглобину мишића, а око 600 mg депоновано је у ретикулоендотелном систему (јетра, макрофаги). За стварање нових еритроцита, дневно се до костне сржи транспортује 20-25 mg гвожђа, а иста количина враћа се макрофагима због разградње и фагоцитозе старих еритроцита. Гвожђе у плазми везано за трансферин (у количини од 3 mg) повезује све друге одељке гвожђа у организму. Хомеостаза гвожђа највећим делом је регулисана апсорпцијом гвожђа у дуоденуму и проксималном јејунуму. У хроничној болести бубрега, у миљеу цитокина због микроинфламације, смањује се

капацитет трансферина да веже гвожђе, услед чега се количина гвожђа са 3 mg смањује на 2 mg. Транспорт гвожђа из гастроинтестиналног тракта до плазме и његово даље кретање регулисано је хепцидином. Прозапаљенски цитокини повећавају стварање хепцидина у јетри. Хепцидин повећава активност транспортера DMT1 у макрофагима, олакшава складиштење и смањује ослобађање гвожђа из депоа (ретикулоендотелног система: јетра, макрофаги). Болесници који се лече хемодијализом имају повећан губитак гвожђа због: хроничног крварења изазваног поремећајем функције тромбоцита (поремећај функције тромбоцита повезан са уремијом), честих узорковања крви за лабораторијска испитивања, стварања угрушака крви у вантелесној циркулацији, окултног крварења изазваног уремијским гастритисом. Код болесника на хемодијализи смањена је апсорпција гвожђа из гастроинтестиналног тракта (дуоденума и проксималног јејунума). Већина болесника који се лече редовном хемодијализом има функционални недостатак гвожђа, који се карактерише поремећајем ослобађања гвожђа из депоа у организму болесника (микроинфламација, оксидативни стрес, недостатак витамина D). Ови болесници имају смањену сатурацију трансферина гвожђем, а нормалну или повећану концентрацију феритина у серуму (показатељ депоа гвожђа у организму). Интравенска примена гвожђа код болесника са функционалним дефицитом (концентрација феритина у серуму  $\geq 500-800$  ng/ml) за последицу може да има оштећење ткива посредовано оксидативним стресом и повећан ризик од инфекција. Испитивања спроведена у последњој деценији указују да је хепцидин главни хормон одговоран за одржавање системске хомеостазе гвожђа.

Скрининг за дијагностиковање анемије код болесника са хроничним болестима бубрега треба отпочети када клиренс ендогеног креатинина падне испод  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Основно испитивање анемије треба да обухвати одређивање: концентрације хемоглобина у крви, хематокрит, индекса еритроцита (MCV, MCH, MCHC), апсолутног броја ретикулоцита, мерење концентрације гвожђа у серуму, одређивање засићења трансферина гвожђем, мерење концентрације феритина у серуму [4-6].

Према препорукама NKF-DOQI (енгл. National Kidney Foundation) лечење анемије треба започети када је концентрација хемоглобина у серуму мања од  $100 \text{ g/l}$ , а циљни ниво хемоглобина треба да износи  $Hb = 100-120 \text{ g/l}$ . Пре примене еритропоетина неопходно је проценити статус гвожђа у организму болесника (концентрација гвожђа у серуму, засићење трансферина гвожђем, концентрација феритина у серуму). Недостатак гвожђа у организму може бити „апсолутни“ или „функционални“. „Апсолутни“ недостатак гвожђа постоји ако је концентрација феритина у серуму мања од  $100 \text{ ng/ml}$ . Код „функционалног“ недостатка гвожђа постоји поремећај ослобађања гвожђа из депоа. Смањена је концентрација и засићење трансферина гвожђем, док је концентрација феритина у серуму повећана. Када се постигне оптимални статус гвожђа у серуму (засићење трансферина гвожђем  $\geq 20\%$ , концентрација феритина у серуму  $\geq 100 \text{ ng/ml}$ ), примењује се еритропоетин у одговарајућој дози ( $20 \text{ IU/kg}$ , 3 x недељно) уз одговарајући мониторинг (након две недеље од примене еритропоетина треба одредити концентрацију хемоглобина

у крви). Повећање хемоглобина за ~ 0.25 g/dl/недељно (или 1.0 g/dl/месечно) указује на адекватан одговор на примену еритропоетина.

И поред оптималног лечења код једног броја болесника не хемодијализи не долази до остваривања циљне вредности хемоглобина (Hb = 100-120 g/l). У могуће факторе ризика који утичу на остваривање циљне вредности хемоглобина код болесника на хемодијализи спадају: неодговарајући одговор, односно резистенција на дејство еритропоетина (10-20%), недостатак гвожђа у организму, микроинфламација, недостатак витамина D, секундарни хиперпаратиреоидизам, неадекватна хемодијализа, употреба блокатора конвертазе ангиотензина 1, присуство анти-ЕРО антитела.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Резултати овог истраживања допринеће откривању фактора ризика који онемогућавају постизање циљне концентрације хемоглобина у крви након примене еритропоетина код болесника који се лече редовном хемодијализом. Откривање фактора, њихово отклањање и постизање циљне концентрације хемоглобина у крви смањиће развој кардиоваскуларног морбидитета и морталитета (хипертрофија леве коморе, исхемијска болест срца, срчана слабост, акутни инфаркт миокарда, инфаркт мозга), смањиће трошкове лечења, поправиће радну способност и квалитет живота ових болесника.

### Циљеви:

1. Утврдити преваленцу циљне концентрације хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
2. Утврдити преваленцу „апсолутног“ и „функционалног“ недостатака гвожђа код болесника који се лече редовном хемодијализом
3. Испитати утицај адекватности хемодијализе на статус гвожђа и циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
4. Испитати утицај врсте хемодијализе на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
5. Испитати утицај статуса гвожђа у организму на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
6. Испитати утицај микроинфламације на статус гвожђа и циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
7. Испитати утицај секундарног хиперпаратиреоидизма на статус гвожђа и циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
8. Испитати утицај нутритивног статуса и концентрације мокраћне киселине на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом

9. Испитати утицај мокраћне киселине на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом
10. Утврдити факторе ризика који утичу на циљну концентрацију хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом

## 2.6 Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Анемија је честа компликација код болесника који болују од хроничне болести бубрега. Преваленца анемије у хроничној болести бубрега износи 25%, прогресивно се повећава са опадањем функције бубрега, тако да њена преваленца код болесника са клиренсом ендогеног креатинина мањим од 25 ml/min/1.73m<sup>2</sup> износи 87%, а присутна је у преко 90% болесника са завршним стадијумом хроничне болести бубега, који отпочињу лечење редовном хемодијализом. Анемија је независан фактор ризика за прогресију хроничне болести бубрега и развој кардиоваскуларних компликација. Анемија, преко хипоксије и оксидативног стреса стимулише фибробласте интерстицијума да појачано стварају протеине ванћелијског матрикса, а њиховим накупљањем започиње процес ожиљавања тубулоинтерстицијума и прогресивног опадања јачине гломерулске филтрације. Када концентрација хемоглобина у крви падне испод 100 g/l, укључују се хемодинамски адаптациони механизми, који за последицу имају оптерећење леве коморе волуменом и развој хипертрофије леве коморе. Након дијагностиковања анемије, процењује се статус гвожђа у организму болесника. Најзначајнији параметри за процену статуса гвожђа у организму су: концентрација гвожђа у серуму, засићење трансферина гвожђем, концентрација феритина у серуму, проценат хипохромних еритроцита, концентрација солубилног рецептора за трансферин и садржај хемоглобина у ретикулоцитима. Смањена концентрација гвожђа у серуму, сатурација трансферина гвожђем мања од 40%, број хипохромних еритроцита већи од 10% и концентрација феритина у серуму већа од 500 ng/ml указују на „функционални“ недостатак гвожђа у серуму. Болесницима код којих се дијагностикује анемија треба надокнадити гвожђе, тако да засићење трансферина буде у распону од 20-40%, а концентрација феритина од 100-500 ng/ml. Еритропоетин се примењује код болесника код којих је концентрација хемоглобина у крви мања од 100 g/l, а параметри за процену статуса гвожђа у референтним вредностима. Недостатак гвожђа у организму је најчешћи узрок непотпуног одговора на примењени еритропоетин. Поред недостатка гвожђа, инфекција/инфламација, неадекватна хемодијализа, недостатак витамина В12, недостатак фолне киселине, витамина С и карнитина, употреба блокатора конвертазе ангиотензина I, неконтролисани секундарни хиперпаратиреоидизам, малнутриција и присуство анти-ЕРО антитела, такође су могући узроци неадекватног одговора на еритропоетин. Резултати испитивања показују да концентрација интактног паратхормона у серуму већа од 500 pg/ml изазива резистенцију на дејство еритропоетина. Болесници са повећаном концентрацијом С-реактивног протеина у серуму, захтевају

статистички значајно већу недељну дозу еритропоетина, у односу на групу болесника са нормалном концентрацијом С-реактивног протеина у серуму. Последњих година, резултати клиничких испитивања указују да недостатак витамина D може да утиче на смањено ослобађање гвожђа из депоа и непотпун одговор на примену еритропоетина код болесника који се лече редовном хемодијализом.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Студија пресека (неинтервентна студија), укључиће 115 болесника који су на хроничном програму хемодијализе, дуже од три месеца. Истраживање је одобрено је од Етичког комитета КЦ-а Крагујевац: одлука број 01-14436 од 08.11.2016. године.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Испитују се болесници који су на хроничном програму хемодијализе дуже од три месеца. Болесници су дијализирани синтетским нископропусним и високопропусним синтетским дијализаторима, 8-12 часова недељно, коришћењем ултрачистог бикарбонатног раствора за хемодијализу, на машинама типа Fresenius 4008, 50008, 5008S и типа Gambro АКА200US и Gambro Artis. Болесници ће бити праћени у једногодишњем временском периоду. Истраживање ће се спровести у Центру за нефрологију и дијализу КЦ-а Крагујевац, уз поштовање Хелсиншке декларације и добре клиничке праксе. Одобрено је од Етичког комитета КЦ-а Крагујевац: одлука број 01-14436 од 08.11.2016. године.

### **2.7.3. Узорковање**

Код свих испитаника одредиће се следећи параметри испитивања: ККС (број еритроцита, концентрација хемоглобина, хематокрит, број тромбоцита, број леукоцита, еритроцитни индекси), статус гвожђа у организму (концентрација гвожђа у серуму, zasiћење трансферина гвожђем, концентрација феритина у серуму), параметри секундарног хиперпаратиреоидизма [концентрација калцијума у серуму, концентрација фосфата у серуму, производ солубилитет (концентрација калцијума x концентрација фосфата у серуму), концентрација алкалне фосфатазе у серуму, концентрација паратхормона у серуму], параметри микроинфламације (С-реактивни протеин), параметри нутритивног статуса (концентрација укупних протеина у серуму, концентрација албумина у серуму). Адекватност хемодијализе процењиваће се на основу Kt/V индекса и URR индекса. Параметри лабораторијског испитивања се рутински одређују у свакодневном клиничком раду, у складу са протоколом лабораторијског испитивања болесника који су на

хроничном програму хемодијализе (није потребно додатно узорковање крви). Узорак крви за одређивање лабораторијских параметара узео се пре започињања појединачне хемодијализе.

У зависности од циљне концентрације хемоглобина ( $Hb = 100-120 \text{ g/l}$ ) у крви, болесници ће бити подељени у две групе:

Група 1: болесници код којих је применом одговарајуће терапије постигнут циљни ниво хемоглобина ( $Hb = 100-120 \text{ g/l}$ )

Група 2: болесници код којих применом одговарајуће терапије није постигнут циљни ниво хемоглобина ( $Hb < 100 \text{ g/l}$ )

У зависности од статуса гвожђа у организму (засићење трансферина гвожђем - TSAT%) болесници ће бити подељени у три групе:

Група 1: болесници код којих је засићење трансферина гвожђем мање од 20%

Група 2: болесници код којих је засићење трансферина гвожђем од 20-40%

Група 3: болесници код којих је засићење трансферина гвожђем веће од 40%

У зависности од статуса гвожђа у организму (концентрације феритина у серуму) болесници ће бити подељени у три групе:

Група 1: болесници код којих је концентрација феритина у серуму мања од  $100 \text{ ng/ml}$

Група 2: болесници код којих је концентрација феритина у серуму од  $100-500 \text{ ng/ml}$

Група 3: болесници код којих је концентрација феритина у серуму већа од  $500 \text{ ng/ml}$

У зависности од степена миркоинфламације (концентрације С-реактивног протеина у серуму) болесници ће бити подељени у три групе:

Група 1: болесници код којих је концентрација CRP у серуму мања од  $5 \text{ mg/l}$

Група 2: болесници код којих је концентрација CRP у серуму од  $5 - 10 \text{ mg/l}$

Група 3: болесници код којих је концентрација CRP у серуму већа од  $10 \text{ mg/l}$

У зависности од тежине секундарног хиперпаратиреоидизма (концентрација паратхормона у серуму) болесници ће бити подељени у три групе:

Група 1: болесници код којих је концентрација паратхормона у серуму мања од  $100 - 500 \text{ pg/ml}$

Група 2: болесници код којих је концентрација паратхормона у серуму од  $500 - 800 \text{ pg/ml}$

Група 3: болесници код којих је концентрација паратхормона у серуму већа од  $800 \text{ pg/ml}$

У зависности од адекватности хемодијализе ( $Kt/V$  индекс) болесници ће бити подељени у две групе:

Група 1: болесници код којих је адекватна хемодијализа -  $Kt/V \geq 1.2$

Група 2: болесници код којих је неадекватна хемодијализа -  $Kt/V < 1.2$



#### 2.7.4. Варијабле које се мере у студији

У варијабле мерења спадају: број еритроцита, концентрација хемоглобина у крви, хематокрит, број тромбоцита, број леукоцита, еритроцитни индекси (MCV, MCH, MCHC), концентрација гвожђа у серуму, засићење трансферина гвожђем, концентрација феритина у серуму, концентрација С-реактивног протеина у серуму, концентрација калцијума и фосфата у серуму, концентрација алкалне фосфатазе у серуму, концентрација витамина D и паратхормона у серуму, концентрација укупних протеина и албумина у серуму, индекс телесне масе - ITM, брзина разградње протеина - nPCR, Kt/V уреа индекс, spKt/V уреа индекс и URR индекс. Брзина разградње протеина израчунава се уз помоћ следеће формуле:  $nPCR = (PCR \times 0.58) / Vd$ , где су: PCR - брзина разградње протеина (g/kg/dan), Vd - волумен течности који се налази у организму.  $PCR = 9.35G + 0.29Vd$ , где су: G - степен стварања урее.  $G = [(C1 - C2) / Id] \times Vd$ , где су: C1 - концентрација урее пре хемодијализе (mmol/l), C2 - концентрација урее после хемодијализе (mmol/l), Id - време између две хемодијализе, Vd - волумен течности који се налази у организму ( $Vd = 0.58 \times TM$ ). Kt/V уреа индекс израчунава се из формуле:  $Kt/V = \ln(C1/C2)$ , где су: C1 - концентрација урее пре хемодијализе (mmol/l), C2 - концентрација урее после хемодијализе (mmol/l). Хемодијализа је адекватна уколико је Kt/V уреа индекс  $\geq 1.20$ . spKt/V уреа индекс израчунава се уз помоћ следеће формуле:  $Kt/V_{sp} = -\ln(C2/C1 - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times C2/C1) \times UF/W$ , где су: C1 - концентрација урее пре хемодијализе (mmol/l), C2 - концентрација урее после хемодијализе (mmol/l), T - трајање хемодијализе (h), UF - интердијализни принос (l), W - телесна маса после хемодијализе (kg). Хемодијализа је адекватна уколико је spKt/V уреа индекс  $\geq 1.20$ . URR индекс адекватности хемодијализе израчунава се из формуле:  $URR = (1 - R) \times 100 (\%)$ , где су: R - однос урее у серуму после и пре хемодијализе. Хемодијализа је адекватна уколико је URR индекс  $\geq 65\%$ .

#### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

Примарна варијабла истраживања је претпоставка увећања CRP. У групи болесника код којих није постигнута циљна вредност хемоглобина, вредност hCRP/CRP најмање је три пута већа у експерименталној групи, са стандардном девијацијом око једне трећине. Промене вредности CRP и hCRP у патолошким стањима су међусобно сразмерне. Под претпоставком да су вредности CRP-а два пута веће од нормалне вредности, вредности стандардне девијације су претпостављене на око 3/4 од средњих вредности CRP-а, уз алфа грешку од 5%, снагу студије 80%, за однос испитаника 1:1, коришћењем статистичког програма G\*Power верзија 3.0.10, за вредност t-теста два независна узорка израчунати број болесника износи 48 по групи. Број болесника је увећан за претпоставку одступања од нормалне расподеле (15%), тако да број испитаника по групи износи 55. Коначан студијски узорак је утврђен на 110 болесника.

### **2.7.6. Статистичка обрада података**

Статистичка обрада података ће бити урађена у статистичком програму SPSS 20.0 за Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, USA). Резултати ће бити приказани као средње вредности и стандардне девијације (SD) за нумеричка и као учесталост за атрибутивна обележја. За статистичку анализу добијених података користиће се: Kolmogorov-Smirn-ов тест (процена нормалности дистрибуције података), Student-ов Т тест, Mann-Whitney U тест, једнофакторска параметарска анализа варијансе - ANOVA, Kruskal-Walis-ов тест, униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Праг значајности биће вероватноћа од 0.005 и 0.001.

### **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Резултати ове докторске тезе допринеће откривању и дефинисању фактора који утичу на постизање циљне концентрације хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом. У најзначајније факторе који могу утицати на концентрацију хемоглобина у крви ових болесника спадају: недостатак гвожђа у организму, недовољна доза еритропоетина, микроинфламација, малнутриција, недостатак витамина D, неконтролисани секундарни хиперпаратиреоидизам и неадекватна хемодијализа. Ако се ови фактори правовремену препознају и отклоне, постиже се циљна концентрација хемоглобина у крви, смањује се доза еритропоетина и трошкови лечења, поправља се радна способност и квалитет живота ових болесника. Резултати ове докторске дисертације, омогућиће израду клиничких протокола који ће олакшати рано и брзо откривање узрока немогућности остваривања циљне концентрације хемоглобина у крви болесника који се лече редовном хемодијализом.

### **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Анемија је честа компликација код болесника који се лече редовном хемодијализом. Истраживање има за циљ да процени ефикасност лечења анемије код болесника који су на хроничном програму хемодијализе и да утврди факторе који утичу на постизање циљне концентрације хемоглобина у крви ових болесника, у једногодишњем временском периоду. У циљу откривања најзначајнијих фактора, болесници ће бити подељени у две групе. Прву групу чиниће болесници који имају циљну концентрацију хемоглобина у крви од 100 до 120 g/l, а другу групу болесници код којих је концентрација хемоглобина у крви мања од 100 g/l. Између ове две групе болесника испитиваће се постојање статистичке значајности разлике параметара статуса гвожђа у организму, микроинфламације, секундарног хиперпаратиреоидизма, нутритивног статуса и адекватности хемодијализе. На основу параметара статуса гвожђа у организму утврдиће се преваленца „апсолутног“ и

„функционалног“ недостатка гвожђа, као и фактори ризика који доприносе развоју „функционалног“ недостатка гвожђа. У циљу процене утицаја тежине секундарног хиперпаратиреоидизма на остваривање циљне концентрације хемоглобина у крви, болесници ће бити подељени у три групе: концентрација паратхормона од 100-500 ng/ml, од 500-800 ng/ml и концентрација паратхормона у серуму већа од 800 ng/ml. Болесници са неконтролисаним секундарним хиперпаратиреоидизмом (паратхормон већи од 800 ng/ml) имају повећан ризик од резистенције на дејство еритропоетина и немогућности постизања циљне концентрације хемоглобина у крви. Недостатак витамина D, малнутриција и неадекватна хемодијализа такође утичу на оптимално лечење анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом. Откривање и дефинисање фактора ризика који смањују ефикасност лечења анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом омогућиће израду нових дијагностичких и терапијских протокола, који ће обезбедити циљну концентрацију хемоглобина у крви ових болесника, мањи ризик од кардиоваскуларног морбидитета и бољи квалитет живота.

### 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације Комисија предлаже проф. др Дејана Петровића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација а у складу са стандардом 9. студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### 3.1. Компетентност ментора

Проф. др Дејан Петровић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

1. **Petrović D**, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. Diagnostics and therapy of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2011; 12(1): 37-40.
2. **Petrović D**, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatireoidizam - faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010; 53(9-10): 674-80.
3. **Petrović D**, Obrenović R, Stojimirović B. Risk Factors for Aortic Valve Calcification in Patients on Regular Hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32(3): 173-9.
4. **Petrović D**, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(11): 897-903.
5. **Petrović D**, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Slabost srca bolesnika na hemodijalizi: procena i lečenje. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(3-4): 248-55.

6. **Petrović D**, Obrenović R, Trbojević-Stanković J, Majkić-Singh N, Stojimirović B. Cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical and epidemiological analysis. J Med Biochem 2011; 30(4):302-8.
7. **Petrović D**, Obrenović R, Trbojević-Stanković J, Majkić-Singh N, Stojimirović B. Hyperphosphatemia - the risk factor for adverse outcome in maintenance hemodialysis patients. J Med Biochem 2012; 31(3): 239-45.
8. Labudović T, Nedeljković B, **Petrović D**, Poskurica M. Sekundarni hiperparatireoidizam i kardio-renalni sindrom tip 4: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. Med Čas 2014; 48(2): 76-84.
9. **Petrović D**, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C-reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srca u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. Med Pregl 2007; LX (Supl 2): 160-4.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Интерна медицина - Нефрологија.

#### 5. Научна област чланова комисије

1. Доц. др Светлана Ђукић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Проф. др Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
3. Доц. др Мирјана Мијушковић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др Недим Хамзагић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је прецизна и јасна.

Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација кандидата др Недима Хамзагића бити од великог научног и практичног значаја, јер ће добијеним резултатима дати значајан допринос оптимизацији лечења анемије код болесника који се лече редовном хемодијализом.

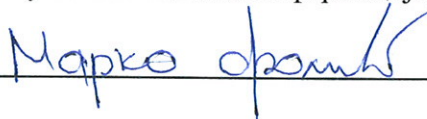
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Недима Хамзагића под називом "Процена утицаја микроинфламације и секундарног хиперпаратиреоидизма на лечење анемије код болесника на хроничном програму хемодијализе" и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

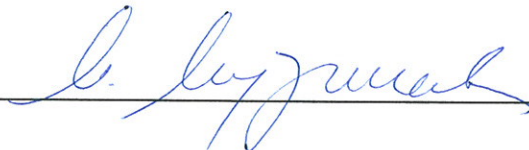
Доц. др Светлана Ђукић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



Проф. др Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан



Доц. др Мирјана Мијушковић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 10.11.2017. године