

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

22.04.2019.	
05	1936/3-1

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној - 12.03.2019. године, одлуком број IV-03-182/20 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Значај CD4/CD8 количника и С-реактивног протеина у праћењу кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током сART терапије**“ кандидата Гојак Рефета, у саставу:

1. **Проф. др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник
2. **Проф. др Олгица Гајовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан
3. **Доц. др Маја Ружић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Инфектологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Гојак Рефета и подноси Наставно научној већи следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Гојак Рефета под називом „**Значај CD4/CD8 количника и С-реактивног протеина у праћењу кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током сART терапије**“ урађена под менторством проф. др Жељка Мијаиловића, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, представља оригиналну научну студију која се бави HIV инфирним болесницима, и кардиоваскуларном болешћу, односно испитаивањем предиктора у

праћењу развоја кардиоваскуларне болести код ових болесника током комбиноване антиретровирусне терапије (сART).

Примарна фаза HIV инфекције је период повезан са интензивном репликацијом вируса. HIV инфекција се карактерише прогресивним губитком CD4+ T-ћелија због њихове смањене синтезе и повећаног уништавања и изразите активације и експанзије CD8+ T-ћелијског одељка. Рано лечење смањује трајање изложености високом нивоу виремије. Нове смернице за почетак лечења препоручују почетак лечења у случају симптоматске примарне инфекције или при ниским вредностима CD4. Комбинација антиретровирусних лекова (сART) препоручује се за све инфициране HIV вирусом како би се смањио ризик од напредовања болести. Примарни циљ сART је спречити HIV-повезане болести и смртност, а секундарни циљ је да се смањи ризик од преноса HIV-а. Досадашња истраживања су показала да са успехом антиретровирусне терапије терет морбидитета и морталитета међу HIV-инфицираним одраслим особама се пребацује са AIDS/СИДА болести на незаразне болести, које укључују: кардиоваскуларне болести (КВБ), болести јетре, те бубрежне и метаболичке болести и слично.

CD4/CD8 количник је традиционално описиван као маркер имуностарења у општој популацији и он се све више појављује као маркер од интереса код HIV -инфицираних, јер се показало да идентификује појединце са перзистентном имунском дисфункцијом који су од већег ризика за не-AIDS догађаје и морталитет упркос нормализацији CD4 нивоа током терапије. Утврђено је да је рана сART повезана са бржим порастом вредности CD4, као и порастом CD4/CD8 количника.

Показано је да је рана сART (започета унутар 40 дана од процењеног датума инфекције) повезана са значајним повећањем CD4/CD8 количника. Подаци упућују на то да се CD4/CD8 количник брзо смањује током акутне HIV инфекције, али се може значајно повећати када се започне сART. Досадашње студије сугеришу да рани почетак сART може довести до значајног пораста CD4/CD8 количника и смањити не-AIDS ризик разбољевања и смртности.

Иако су AIDS/ СИДА данас ретки код ефикасно третираних особа које живе са HIV-ом, не-AIDS догађаји као што су кардиоваскуларна обољења, бубрежне болести, когнитивна пропадања сада се јављају у вишим стопама и у млађем добу него код HIV-неинфицираних пацијената.

CD4/CD8 однос је добар показатељ имуностарења уопштено. Мониторинг овог односа током примене сART код HIV позитивних пацијената могао би дати бољу информацију о стању имуне дисфункције. Што значи да се повећање CD4/CD8 количника може сматрати оптималним одговором на лечење

Повећање броја CD4 ћелија и опоравак CD4/CD8 количника могао би значити мањи ризик за настанак не-AIDS повезаних обољења, укључујући и кардиоваскуларне болести, јер је доказано да перзистенција веома ниског односа ($CD4/CD8 < 0.3$) процењује ризик озбиљне не-AIDS болести или смрти, независно од броја CD4 ћелија. Постоје индиције да се ризик од смртности може предвидети CD4/CD8 количником. Појединци који имају нормалан однос могу имати добру прогнозу, и понашати се као HIV неинфицирани.

Код HIV инфицираних пацијената, без обзира на примену антиретровирусним лекова, показало се да је CRP у снажној корелацији са задебљањем интима медије

каротидних крвних судова, те да имплицира смртни исход код ових пацијената. Многи аутори сугеришу да CRP може послужити као маркер хроничне упале и неповољних исхода код HIV-позитивних болесника. У SMART студији, пронађено је да повишени нивои IL-6, CRP-а, и нивои D-димера су повезани са ризиком за настанак кардиоваскуларних обољења код HIV-позитивних болесника, иако је повезаност била израженија у односу на смртни исход, него са ризиком за настанак кардиоваскуларних обољења.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed“, „Medline“, „CoBSON“, „SCIndeks“, помоћу кључних речи „HIV“, „CD4/CD8 ratio“, „CRP“, „сART“, „AIDS“ Комисија констатује да докторска дисертација Гојак Рефета под називом **„Значај CD4/CD8 количника и С-реактивног протеина у праћењу кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током сART терапије“** представља резултат оригиналног научног рада. Научним доприносом може се сматрати онај део рада који проширује достигнута научна сазнања и даје нов увид у њих.

2.3. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Рефет Гојак рођен је 12. маја 1974. године. Гојковићима, општина Пријепоље, Република Србија. Основно и средње образовање - гимназија "Проф. Бранко Радичевић" завршио је у Пријепољу. Студије медицине је уписао школске 1994/95. год. на Медицинском факултету Универзитета у Нишу, а 2003. завршио на Медицинском факултету Универзитета у Сарајеву. По завршетку студија радио је као асистент на Факултету здравствених студија. Од 2006. године запослен је у КЦУ Сарајево, где је 2011. године специјализирао Инфективне болести. Докторске студије уписао је 2009. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, а усмени докторски испит положио 2016. године. Од 2014. године ради као асистент на Медицинском факултету Универзитета у Сарајеву, област Инфектологија. Објавио је 37 ауторских и коауторских радова објављених у стручним домаћим и међународним часописима.

Живи и ради у Сарајеву, Босна и Херцеговина, ожењен, отац троје деце.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат је први аутор у раду објављеном у часопису индексираним на SCI листи (категорије M23) и који је из теме докторске дисертације, и коаутор у радовима категорије M20 и M50 чиме испуњава услов за одбрану докторске дисертације:

1. **Gojak R**, Hadziosmanovic V, Baljic R, Zecevic L, Coric J, Mijailovic Z. CD4/CD8 ratio as a predictor for the occurrence of metabolic syndrome in HIV/AIDS patients during 6 months of cART therapy. J Med Biochem. 2019;38:1-7. **M23**
2. Baljic R, **Gojak R**, Konjo H, Hukic M. Granulysin as a novel factor for the prognosis of the clinical course of chickenpox. Epidemiol Infect. 2018;146(7):854-7. **M23**
3. Adrovic A, Oztunc F, Barut K, Koka A, **Gojak R**, Sahin S, Demir T, Kasapcopur O. The frequency of pulmonary hypertension in patients with juvenile scleroderma. Bosn J Basic Med Sci. 2015;15(4):30-5. **M23**
4. Denislic M, Tiric-Campara M, Resić H, Al-Hashel JY, Zorec R, **Gojak R**, Ravnik J. A neurophysiological study of large- and small-diameter nerve fibers in the hands of hemodialysis patients. Int Urol Nephrol. 2015;47(11):1879-87. **M23**
5. Lujinović A, Kulenović A, Kapur E, **Gojak R**. Morphological aspects of myocardial bridges. Bosn J Basic Med Sci. 2013;13(4):212-7. **M23**
6. **Gojak R**, Ferhatovic M, Bajramovic N, Hadzic A, Gazibera B, Bankovic D. Importance of quick test for screening of former drug users. Med Arch. 2012;66(3 Suppl 1):30-2. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Урађено истраживање је у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: **Увод, Формулација проблема, Дефиниција проблема, Хипотезе истраживања, Циљеве истраживања, Испитанике и метод рада, Резултате рада, Дискусију, Закључаке, Литературу и Прилоге.**

Цитирајући релевантну литературу, кандидат је у **УВОДНОМ ДЕЛУ** јасно и прецизно изнео актуелне и расположиве податке о HIV болести, улози комбиноване антиретровирусне терапије у лечењу HIV-а, потом обрадио ризике и кардиовакуларну болест, те нашао потенцијалну везу између истих. У другом делу увода кандидат је изнео досадашња сазнања о CD4/CD8 количнику те његовој вези са не-AIDS болести, потом о CRP- у његовој улози код хроничних болести и HIV-а.

У делу **ФОРМУЛАЦИЈА И ДЕФИНИЦИЈА ПРОБЛЕМА** кандидат се осврнуо на значај cART у заустављању репликације HIV-а, те HIV инфекцију као хроничну перзистентну активацију имунског система и улогу имуностарења у патогнези хроничних не-AIDS болести, те да би проналазак јефтиних и поузданих маркера у праћењу оваквих пацијената и предвиђању кардиоваскуларне болести могла допринети у продужењу и квалитету живота истих.

У делу **ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** описани су главни циљеви и хипотезе истраживања. Главне хипотезе су биле:

X₁₀: CD4/CD8 количник није значајан предиктор у праћењу промена кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током две године сART терапије

X_{1A}: CD4/CD8 количник је значајан предиктор у праћењу промена кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током две године сART терапије

X₂₀: CRP није значајан предиктор у праћењу промена кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током две године сART терапије

X_{2A}: CRP је значајан предиктор у праћењу промена кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током две године сART терапије

Циљеви истраживања су били:

1. Анализирати тренд промена CD4/CD8 количника у свакој временској тачки: базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24. месеца сART-терапије
2. Анализирати тренд промена CRP-а у свакој временској тачки: базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24.месеца сART терапије
3. Испитати да ли постоји повезаност промене CD4/CD8 количника и CRP-а током две године сART- терапије
4. Анализирати тренд промена кардиоваскуларног ризика у свакој временској тачки: базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24.месеца сART-терапије
5. Анализирати тренд промена неспецифичних упалних параметара (број леукоцита, вредности неутрофила, лимфоцита, моноцита, седиментације еритроцита, у свакој временској тачки: базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24.месеца сART-терапије
6. Анализирати тренд промена параметара крвне слике (број еритроцита, вредност хематокрита, концентрација хемоглобина у крви) у свакој временској тачки: базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24.месеца сART-терапије
7. Анализирати тренд промена липидних параметара у крви (укупни холестерол, триглицериди, HDL и HDL-холестерол, атерогени индекс) у свакој временској тачки: базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24.месеца сART-терапије

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА** кандидат је описао методологију спровођења истраживања. Материјал и методе су детаљно и прецизно написани и идентични су наведеним у пријави докторске тезе. Истраживање је дизајнирано као ретроспективно-проспективна, кохортна, лонгитудинална и клиничка студија. Репрезентативан узорак чинила су 76 испитаника, а одређен је помоћу програма (G power 3.1 manual). Овај узорак испуњава услове, $\alpha=0,05$, те снагу студије $(1-\beta)=0,8$. Целокупно истраживање је базирано на прикупљању података из историја болести са Клинике за инфективне болести, Клиничког центра Универзитета у Сарајеву (КЦУС). Из 130 историја болести одабрано је 76 испитаника који су

испуњавали критеријуме за укључивање у студију. За процену кардиоваскуларног ризика кандидат се одлучио за DAD једначину доступну на интернет страници: <http://hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/lid/0/Default.aspx>.

У делу који описује варијабле које се мере, у студији је детаљно објашњено на који начин и у ком временском периоду су одређивани испитивани параметри (све предвиђене лабораторијске анализе су рађене у централној лабораторији КЦУ Сарајево, одређивање вредности CD4 и CD8 субпопулације Т лимфоцита рађени су помоћу моноклоналних антитела на површинске маркере методом проточне цитометрије и одређивање концентрације CRP-а испитаника рађена је ласер нефелометријом на Институту за клиничку хемију и биохемију КЦУС).

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА представљени су на 42 странице, са 30 графикана и 24 табеле. У резултатима су детаљно обрађене нулте хипотезе и циљеви истраживања по редоследу предвиђеном у пројекту студије. Даље, резултати су указали да и CRP и CD4/CD8 количник у одређеном временском периоду након сART терапије могу бити предиктори за ризик развоја КВБ болести односно и маркери за КВБ, који могу разликовати средњи од ниског ризика за КВБ. У другом и трећем делу графички су представљени трендови промена испитиваних параметра у свакој временској тачки пре и након почетка сART.

Резултати су добијени статистичком обрадом података у статистичком пакету SPSS за Windows (верзија 19.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD) и Microsoft Excell (верзија 11. Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD), а представљени разумљивим и једноставним табелама и графиконима.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** анализирани су добијени резултати и упоређени са литерарним подацима из ове области. У оквиру дискусије добијени резултати су тумачени у контексту сличних, али и различитих података различитих аутора који су тражили везу између CD4/CD8, HIV болести, развој КВБ и улогу CRP-а. Наведени су ставови из најзначајнијих новијих научних радова из ове области. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности.

Након сумирања резултата и закључака студије, кандидат је у поглављу **ЛИТЕРАТУРА** прецизно навео све референце (по ванкуверском стилу) коришћене у припреми и реализацији дисертације. Од 157 референци, 108 (68,7%) су 2019-2014 година, и 49 (31,3%) су 2013-2008 година.

На крају, увидом у **ПРИЛОГ** комисија констатује да је дисертација писана на босанском језику, латиничним писмом који представља матерњи језик кандидата, те да има све потребне дозволе матичне установе КЦУ Сарајево за извођње студије.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- Количник CD4/CD8 и CRP показали су значајан тренд раста током 24 месеца комбиноване антиретровирусне терапије.
- Количник CD4/CD8 као маркер имуно-реконструкције је у позитивној и средње јакој корелацији са CRP као марком запаљења након 12 месеци сART до краја

периода посматрања. Оба маркера расту од почетка сART-а и оба су предиктори ризика за КВБ након 12 месеци терапије сART-ом.

- Количник CD4/CD8 се показао као значајан и независан предиктор за развој КВБ од 12 месеци терапије до краја периода посматрања. Однос CD4/CD8 испод 0,43 у осамнаестом месецу и 0,53 у двадесетчетвртном месецу сART-а могу бити маркери ниског ризика (1-5%) за КВБ, AUC = 0,72 са осетљивошћу од 72,2% и специфичности од 63,6% након 18 месеци, односно AUC = 0,76 са осетљивошћу од 66,0% и специфичношћу од 73,9% након 24 месеца сART.
- CRP се показао као значајан и независан предиктор за развој КВБ од 18 месеци терапије до краја периода посматрања. Вредности CRP-а изнад 5,15 у осамнаестом месецу и 5,31 у 24. месецу сART-у могу бити средњи маркери ризика (> 5-10%) КВБ, AUC = 0,87 са осетљивошћу 77,3% и специфичност 85,2% после 18 месеци, односно AUC = 0,88 са осетљивошћу 78,3% и специфичности од 86,8% након 24 месеца сART.
- Комбинација антиретровирусних лекова PI плус NRTI у односу на NNRTI плус NRTI показала се као независан и значајан предиктор за развој КВБ након 24 месеца терапије.
- Број крвних ћелија (еритроцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити) као и леукоцита и леукоцитне формуле (неутрофили, лимфоцити, моноцити) током ЦАРТ-а нису показали значајна одступања од референтних вредности.
- Липидни профил (холестерол, триглицериди, LDL, HDL, атерогени индекс) показао је значајан тренд промена / раста током сАРТ-а, осим за HDL, који је у базично низак; почетком терапије почиње да расте, како би поново пао до краја 24 месеца терапије испод референтне вредности.
- Индекс телесне масе има благи континуирани тренд раста, тако да је од 12 до 24 месеца прешао границу идеалне телесне масе 25, односно испитаници су након овог периода у просеку у категорији прекомерне телесне тежине.
- На крају закључака истраживач је одбацио је нулту хипотезу, односно прихватио алтернативну да су CD4/CD8 однос и CRP били значајни предиктори у праћењу кардиоваскуларног ризика код ХИВ позитивних пацијената, CD4/CD8 након 12 месеци, и CRP након 18 месеци сART до краја периода посматрања.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

С обзиром на горе наведено, Комисија оцењује да ова докторска дисертација даје нова и значајна сазнања о значају CD4/CD8 односа и CRP-а у праћењу ризика за КВБ. Проналазак поузданих, доступних и јефтиних маркера који могу предвидети или пратити ризик за настанак кардиоваскуларних болести како не-AIDS догађаја, у многоме ће значити лекарима који лече ову популацију пацијената. Стога ће истраживање бити јако корисно и применљиво у пракси, а на ове маркере (CD4/CD8 и CRP) усмерена посебана пажња у погледу праћења ризика за КВБ. У погледу теорије, обе варијабле доведене су у везу појединачно и заједно са КВБ, као и међусобно, као

предиктори и маркери не-AIDS дефинисане болести што даје ново светло на менаџмент HIV инфекције.

2.7. Начин презентирања научној јавности

Резултати овог истраживања су једним делом објављени у виду оригиналног рада у часопису од међународног значаја. Планирано је да и преостали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од истакнутих часописа од међународног значаја који се баве CD4/CD8 и HIV тематиком, као и да буду приказани на научним и стручним скуповима у форми усмене презентације.

Gojak R, Hadziosmanovic V, Baljic R, Zecevic L, Coric J, Mijailovic Z. CD4/CD8 ratio as a predictor for the occurrence of metabolic syndrome in HIV/AIDS patients during 6 months of cART therapy. J Med Biochem. 2019;38:1-7. **M23**

ЗАКЉУЧАК

На основу свега наведеног, Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата Гојак Рефета, под називом „**Значај CD4/CD8 количника и С-реактивног протеина у праћењу кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током сART терапије**“ сматра да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија закључује да докторска дисертација кандидата Гојак Рефета под менторством проф. Др Жељка Мијаиловића, ванредног професора Факултета медицинских наука, за ужу научну област Инфективне болести, представља оригиналан научни допринос протоколу код вођења HIV пацијента током сART терапије, са посебним значајем за ризик од кардиоваскуларних боелсти.

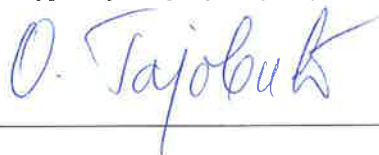
Комисија предлаже Наставно–научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Значај CD4/CD8 количника и С-реактивног протеина у праћењу кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током сART терапије**“ кандидата Гојак Рефета буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Предраг Чановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник



Проф. др Олгица Гајовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан



Доц. др Маја Ружић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Инфектологија, члан



