

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Косовска Митровица

ПРИМЉЕНО: 03-09-2018			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
	09-1589		

НАСТАВНО – НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај Комисије о урађеној дисертацији

кандидата др Дивне Стаменковић

На седници Наставно – научног већа Медицинског факултета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици, одржаној 10.07.2018. године, бр. одлуке 05 – 1511 од 13.07.2018. године, именована је Комисија за оцену урађене докторске дисертације др Дивне Стаменковић, под називом: „Однос између промена на предњем сегменту ока и дужине дијализирања код пацијената на Хемодијализи“, у саставу:

1. Проф. др Милош Мирковић – председник, Медицински факултет у Приштини
2. Проф. др Гордана Георгиева – Шубарић – члан, Медицински факултет у Приштини
3. Доц. др Весна Јакшић – ментор, Медицински факултет у Београду

Након детаљног прегледа достављеног материјала Комисија Наставно – научног већа подноси следећи:

### ИЗВЕШТАЈ

#### І ТЕХНИЧКИ ОПИС ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација „Однос између промена на предњем сегменту ока и дужине дијализирања код пацијената на хемодијализи“ кандидата др Дивне Стаменковић по садржају и форми испуњава све критеријуме ваљано обрађене и добро презентоване научне проблематике.



## II ПРИКАЗ СТРУКТУРЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

У „Уводу“ кандидат наглашава да органи: око и бубрег, имају упадљиву структуралну, развојну и генетску везу и зато може постојати блиска повезаност између очних и бубрежних болести.

Бубрежна обољења представљају ургентна стања у медицини и подаци говоре да се данас у свету од бубрежних болести лечи више десетина милиона људи. Тај број има тенденцију пораста за 0,8% годишње. Клиничка слика хроничне бубрежне болести је комплексна и удружена са високим кардиоваскуларним коморбидитетом и компликацијама које доводе до смртног исхода. Касно дијагностикована или неадекватно лечена, запустена бубрежна болест води у терминалну бубрежну инсуфицијенцију. Болести савременог доба, дијабетес и артеријска хипертензија као најчешћи узрочници терминалне болести бубрега, значајно су повећале број оболелих. Веома важан, односно есенцијални фактор преживљавања уремичних пацијената представља трансплантација бубрега или замена угашене бубрежне функције „вештачким бубрегом“ тј. перитонеумска дијализа и третман хроничном регуларном хемодијализом. Преко два милиона људи лечи се неком од поменутих метода. Међутим, подаци из литературе говоре да преко 1,5 милион оболелих користи терапијски третман хроничне регуларне хемодијализе.

Све већи број научних студија указује на блиску повезаност између очних и бубрежних болести због удруженог деловања сличних или истих фактора ризика и патогенетских механизма у основи развоја хроничних бубрежних и очних болести. Удружени, заједнички фактори ризика су метаболички и васкуларни поремећаји, хипертензија, дијабетес, пушење, гојазност, старија животна доб... Патогенетски механизми који укључују инфламације, оксидативни стрес, ендотелијалне и микроваскуларне дисфункције и друго, доводе до бубрежних и очних болести које се с правом могу третирати као јединствени окуло-ренални синдром. Патолошке промене и болести на предњем сегменту ока, затим катаракта, макуларне болести, глауком и друго. Микроваскуларне ретинале промене индикатор су идентичних промена на бубрезима. Повезаност и добро разумевање заједничких фактора ризика и патогенетских механизма бубрежних и очних болести може довести до развоја нових третмана и „скрининг стратегија“ од значаја за обе врсте болести.

На оку хемодијализних пацијената постоји читав низ патолошких стања који су последица углавном три разлога: прво, терминалне бубрежне инсуфицијенције, потом ХД која директно утиче на окуларну хемодинамику (транзиторна хиперметропија, раст интраокуларног притиска и слично) као и постојања низа коморбидних стања и компликација (секундарни хиперпаратиреоидизам, артеријска хипертензија, анемија, метаболички поремећаји и друго).

Сем поменутог, познато је да је код пацијената на хемодијализи већа преваленца коњунктивалних дегенерација типа пингвекеле, прстенасте кератопатије, калцификација коњунктиве, дијализне катаракте, оштећења ендотела рожњаче, ексудативне аблације ретине, предње исхемичке оптикопатије, ретиналне васкуларне оклузије, уремичке оптичке неуропатије, дијабетичке и хипертензивне ретинопатије и слично.

Повезаност и добро разумевање заједничких фактора ризика и патогенетских механизма бубрежних и очних болести, пре свега код пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом који се лече хемодијализом, може довести до развоја нових третмана и „скрининг стратегија“ од значаја за обе врсте болести. Томе у прилог иду чак и рутински офталмолошки прегледи којима се брзо, једноставно и лако могу визуелизовати промене на предњем очном сегменту или на очном дну. Рано откривање неких индикативних промена које могу побудити сумњу на идентичне патогене механизме у бубрежном ткиву који још увек нису препознати. „Помоћ“ која ће допринети благовременој дијагностичкој акцији и раном препознавању „симптоматски немих“ промена на бубрегу, има непроцењив значај за исход лечења и превенцију компликација.

У поглављу „циљ рада“, циљеви истраживања су јасно формулисани и оправдани. Детектовање и праћење промена на предњем сегменту ока хемодијализних пацијената, пре свега метастатских корнео-коњунктивалних калцификата, квантитативних и квалитативних промена у сузном филму и хроничне иритације у склопу тзв. „синдрома црвеног ока“, затим хистолошке алтерације епитела предњег сегмента ока, са јасно дефинисаним циљем утврђивања корелације са метаболичким и ендокриним статусом у организму (ниво серумског калцијума, фосфора, паратиреоидног хормона), присуством других екстраоцеалних калцификација, променама у лакрималној секрецији у односу на хемодијализу, праћење и градација интензитета хистоморфолошких промена у односу на постављене параметре праћења. Дужина хемодијализног лечења и њен утицај на све испитиване параметре, била је један од приоритетних задатака.

У поглављу „Материјал и методологија рада“ детаљно је описан начин на који је спроведена проспективна судија на Одељењу за хемодијализу - Клинике за нефрологију КБЦ Звездара и на Клиници за очне болести - КБЦ Звездара. Пре било каквог испитивања пацијенти су адекватно информисани и дали добровољни пристанак за учешће у студији и несметано коришћење резултата у сврху публикавања.

Истраживањем је обухваћено 149 испитаника, 126 пацијената на редовном програму хемодијализе и 23 испитаника из контролне групе. Сви пацијенти са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом имали су исти тип дијализирања (бикарбонатни) и исту динамику (три пута недељно по четири сата). Испитаници из контролне групе нису имали бубрежну болест, хиперпаратиреодизам ни неко друго ендокринолошко обољење, нису били алергични на анестетике, боје, контрасте и слично.

Свим испитаницима је узета детаљна анамнеза и нотирани су подаци који су социоепидемиолошки обрађени (пол, године старости, занимање, навике (пушење и алкохолизам), а хемодијализним пацијентима још и подаци о дужини лечења хемодијализом, основној болести која је довела до бубрежне инсуфицијенције, коморбидним болестима и стањима, алергијама на лекове. Хемодијализним пацијентима нотирани су лабораторијске, односно биохемијске серумске вредности: уреа, креатинин, мокраћна киселина, натријум, калијум, калцијум, фосфор, магнезијум, хлориди, бикарбонати, укупни протеини, глукоза, триглицериди, холестерол, алкална фосфатаза, билирубин, серумско гвожђе, затим параметри крвне слике: број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, хематокрит, хемоглобин, вредности паратиреоидног хормона, вредност Кт/В (као индикатор квалитета, односно ефекта урађене хемодијализе). Свима је мерен и нотиран крвни притисак (сistolни и



најстолни) и телесна тежина, пре и после завршене хемодијализе (као параметри праћења квалитета хемодијализног поступка).

Сви испитаници из контролне групе и хемодијализни пацијенти (у интердијализном периоду) су офталмолошки обрађени: одређена им је нативна и видна оштрина са најбољом корекцијом за даљину, по потреби и видна оштрина на близину и преписан рецепт за одговарајуће наочаре. Измерен је интраокуларни притисак. Сви су прегледани биомикроскопом и урађена им је фундускопија. Нотиран је налаз. Пацијентима са детектованим патолошким налазом на оку, ординирана је одговарајућа терапија и заказан контролни преглед, дат је савет за евентуално даље лечење или допунске дијагностичке или терапијске офталмолошке процедуре или прегледе код лекара других специјалности.

Испитаницима су рађени клинички и цитолошки тестови са циљем да се испита лакримална секреција (Schirmer-тест) и квалитет сузног филма Tear break-up time (ТВТ) тест и морфолошки статус предње окуларне површине (методом импресионе цитологије).

Сви резултати и подаци добијени у раду, статистички су дескриптивно или другим методама анализирани и представљени.

Статистичка обрада података обављена је програмом *SPSS 16.0. (Statistical Package for the Social Sciences Program – ver. 16.0)*. Резултати су представљени табеларно и графички.

Континуалне варијабле репрезентоване су стандардним дескриптивним параметрима: средњим вредностима ( $X$ ), стандардним девијацијама ( $SD$ ) и медијанама ( $Med$ ). Квалитативне варијабле представљене су апсолутним бројевима ( $n$ ) и процентуално (%).

Нормалности дистрибуције континуалних варијабли утврђивана је, у зависности од величине узорка, Колмогоров-Смирнов (*Kolmogorov-Smirnov test*) или Шапиро-Вилк тестом (*Shapiro-Wilk test*).

Значајност разлике ( $p$ ) континуалних варијабли између двеју независних група утврђивана је Студентовим т-тестом независних узорака (*Student's t test for independent samples*) у случају нормалних дистрибуција варијабли или Ман-Витнијев У (*Mann-Whitney U*) тестом, у случају да дистрибуције које одступају од нормалне расподеле. Вредност  $p < 0.05$  сматрана је статистички значајном.

За тестирање значајности разлике у оквиру група, за поновљена мерења, коришћен Студентов т-тест упарених узорака (*Paired-Samples Student t-test*), при нормалним дистрибуцијама података, а у случају варијабли чија дистрибуција одступа од нормалне Вилкоксон тест ранга (*Wilcoxon Signed Ranks Test*).

Пирсонов  $\chi^2$  тест (*Pearson's chi-squared test*), или Фишеров тест егзактне вероватноће (Fisher's exact test), када је апсолутна фреквенција обележја мања од 5, су кориштени за тестирање статистичке значајности разлика учестаности модалитета квалитативних варијабли између група.

За утврђивање фактора од значаја за појаву позитивних налаза испитиваних зависних варијабли коришћене су униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа.

У „Резултатима рада“ на прегледан, истраживачки и статистички валидан начин приказани су добијени резултати истраживања. Уз све табеле и графиконе дат је пропратни текст.

У поглављу „Дискусија“ кандидат је полазећи од врло јасних и значајних резултата рада, јасно протумачио добијене резултате и упоредио их са доступним публикованим резултатима других аутора.

У поглављу „Закључак рада“ дати су јасни, прецизни и одговарајући закључци до којих се дошло у складу са постављеним циљевима истраживања и на основу добијених резултата. Закључци истраживања базирани на резултатима рада представљају став аутора у вези актуелне испитиване проблематике.

Наведене референце у „Литератури“ указују на коришћење домаћих и страних литературних извора који у свом саставу обједињују проблематику везану за дату област истраживања која све више добија на значају.

### III ОЦЕНА НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација „Однос између промена на предњем сегменту ока и дужине дијализирања код пацијената на хемодијализи“ кандидата др Дивне Стаменковић, представља оригинални и самосталан научни рад, који доноси нове закључке и аспекте о области о којој се у нашој стручној јавности до сада није вршило испитивање.

Аутор је у својој дисертацији потврдио значајну повезаност очних и бубрежних болести и утицај дужине хемодијализе на настанак и развој промена на оку. Лака визуелизација предњег очног сегмента и коришћење релативно једноставних и лако примењивих клиничких метода за верификацију, олакшава детектовање промена које могу бити индикативне и корисне у праћењу и евалуацији не само офталмолошких, већ и бубрежних болести. Добро познавање окулореналног синдрома и свих његових специфичности, корисно је и за офталмологе и нефрологе.

Резултати добијени цитолошком анализом импринта узетог са коњунктиве пацијената дали су прецизан и јасан увид у настале промене на нивоу епитела, са могућношћу праћења и градације јасно дефинисаних параметара и њихове корелације са захтевима дисертације. Користи резултата добијених импресионом цитологијом, која скоро да се уопште не користи у нашој медицинској пракси, оправдано сугеришу да ова минимално агресивна метода за добијање материјала са предње површине ока, релативно једноставна за извођење, са огромним потенцијалом у примени и у оцени „коњунктивалног здравља и интегритета“, треба да постане рутинска дијагностичка процедура.



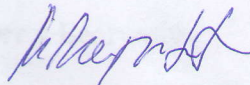
## ЗАКЉУЧАК

Докторска дисертација др Дивне Стаменковић под називом „**Однос између промена на предњем сегменту ока и дужине дијализирања код пацијената на хемодијализи**“ представља оригинални научни рад који даје значајан допринос стручној и научној јавности. Циљеви дисертације су прецизно дефинисани, методологија савремено конципирана, резултати су прегледно и јасно приказани, коришћена је релевантна и референтна литература а закључци доносе прецизне одговоре на постављене циљеве истраживања. Ради се о мултидисциплинарној теми чији ће резултати бити интересантни и за нефрологе и за офталмологе.

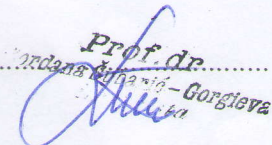
Имајући у виду све изнете чињенице, предлагемо Наставно-научном већу Медицинског факултета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици, да усвоји позитивну оцену о урађеној докторској дисертацији др Дивне Стаменковић под називом „**Однос између промена на предњем сегменту ока и дужине дијализирања код пацијената на хемодијализи**“ и проследи је у даљи поступак за јавну одбрану.

### Чланови Комисије

Проф. др Милош Мирковић, председник  
Редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини ( К.Митровица)

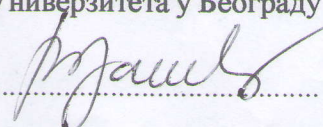


Проф. др Гордана Шубарић Георгиева, члан  
Редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини ( К.Митровица)



Prof. dr  
Gordana Subaric - Georgieva

Доц. др Весна Јакшић, члан и ментор  
Доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду



У К.Митровици, 04.август 2018. године