

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 23.10.2015. godine, broj 5940/1, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Neurološke komplikacije kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom”

kandidata mr dr Petra M. Niki a, zaposlenog u Specijalnoj bolnici za cerebrovaskularne bolesti “Sveti Sava”. Mentor je Akademik prof. Vladimir S. Kostić , komentor je Prof. dr Biljana Stojimirović .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marina Svetel, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Elka Stefanova, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Marina Savin, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Prof. dr Marija Žarkov, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
5. Doc. dr Nataša Dragašević -Mišković , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci PetraM. Niki a napisana je na 189 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 88 tabela i 49 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je naveden značaj uloge bubrega u održavanju homeostaze telesnih tečnosti, ekskreciji nusprodukata metabolizma i stranih supstanci, i stvaranju enzima, hormona i vitamina. Detaljno je opisan je konceptualni pojam hronične bubrežne bolesti, klasifikacija stadijuma renalne insuficijencije, uz razmatranje najvažnijih uzroka i prognoze bubrežne slabosti. Definisana je terminalna bubrežna insuficijencija, epidemiologija hronične bubrežne slabosti, i najvažnija patološka stanja i patofiziološki procesi koji dovode do ireverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije. Pregledno je dat prikaz najvažnijih metoda lečenja terminalne bubrežne insuficijencije kao što su hemodijaliza, peritonealna dijaliza, transplatacija bubrega i konzervativno odnosno palijativno lečenje.

Opisane su komplikacije povezane sa samom dijaliznom procedurom, koja predstavlja najrašireniji način lečenja terminalne bubrežne slabosti, ili nastaju kao posledica njene primene. Dat je dosadašnji pregled literature o hroničnoj bolesti bubrega, uticaju terminalne renalne insuficijencije i modaliteta lečenja na pojavu i učestalost najvažnijih komplikacija. Detaljno je opisan značaj i uloga hemodijalize u lečenju terminalne bubrežne insuficijencije, i njena uloga u pojavi komplikacija od kojih su posebno naglašene one koje dovode do hroničnog oštećenja struktura perifernog i centralnog nervnog sistema.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u određivanju učestalosti neuroloških komplikacija u populaciji bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, ispitivanju povezanosti kliničkih, biohemijskih, i hematoloških karakteristika neuroloških komplikacija sa osnovnim uzrokom i najvažnijim komorbidnim stanjima, zatim proceni kognitivnog statusa i kvaliteta života ovih bolesnika, i ispitivanju odnosa medikamentozne terapije na učestalost i karakteristike neuroloških komplikacija kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje rađeno u centru za hemodijalizu nefrološkog odeljenja u Kruševcu na inicijalnom uzorku od 151 bolesnika. Opisan je način prikupljanja demografskih i antropometrijskih podataka, kao i definisanje uzroka hronične bubrežne slabosti i najvažnijih komorbidnih stanja. Detaljno je opisana metodologija kliničke evaluacije neuroloških komplikacija kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom u koje spadaju procena: kognitivnih funkcija, poremećaja spavanja, prisustva sindroma nevoljnih nogu, i neuropsihijatarskih poremećaja (depresija, anksioznost, apatija, zamor) uz korišćenje odgovarajućih baterija testova. Precizno su navedeni kriterijumi za dijagnostiku i klasifikaciju glavobolja, neuromuskularnih poremećaja,

poreme aja vestibularnog sistema, autonomnih i cerebrovaskularnih poreme aja. Data je metodologija generalizovani i specifi ni instrumenti za procenu kvaliteta života. Klini ka i laboratorijska ispitivanja su sprovo ena u skladu sa principima eti kog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljani svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaklju ci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 420 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da su neurološke komplikacije veoma este kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom. Od svih ispitanika koji su u estvovali u istraživanju kod 98% je na eno neko od ošte enja nervnog sistema, a etiri-petine bolesnika je imalo istovremeno tri i više neuroloških komplikacija. Naj eš e neurološke komplikacije su bile: ošte enja perifernog nervnog sistema, kognitivno ošte enje, i poreme aj spavanja. Glavobolju je imalo 40% bolesnika, a najzastupljenije su bile tenziona i hemodijalizna glavobolja. Tre ina bolesnika u studiji je imala vestibularne poreme aje naj eš e usled disfunkcije perifernog vestibularnog sistema, a kod 14% bolesnika simptomi su se javljali isklju ivo tokom dijaliznog tretmana. Sindrom nemirnih nogu je aktuelno imalo 24% ispitanika, a izraženi i veoma izraženi simptomi su bili prisutni kod 44% bolesnika sa ovim poreme ajem. Nije bilo zna ajnih razlika u ispitivanim demografskim i biohemijskim varijablama izme u bolesnika sa i bez ovog senzomotornog poreme aja. 22% bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom je imalo moždani udar, a naj eš i uzrok je bila bolest malih krvnih sudova mozga. Uremi na polineuropatija je na ena kod 61%, a kompresivna mononeuropatija 17% svih ispitanika u studiji. Ispitivane brzine sprovodljivosti perifernih nerava i latenca F-talasa nisu se zna ajno razlikovale u odnosu na starosnu dob, ali su bile zna ajno sporije kod bolesnika koji su proveli duže vremena na dijalizi. Izraženu seksualnu disfunkciju je imalo 41% bolesnika, naj eš e u vidu redukovanog libida i impotencije. Svaki peti bolesnik je imao ošte enje autonomnog nervnog sistema, a tako e kod petine ispitanika je zabeležena pojava tranzitornih poreme aja svesti, od kojih su naj eš i

bili sinkopa i epileptički napadi. Loš subjektivni kvalitet spavanja je imalo 77% u esnika u našem istraživanju. Najčešće i poremećaji spavanja je bila insomnija (60%) dok je ekscesivnu dnevnu pospanost imalo 22% bolesnika. U studiji je kognitivno oštećenje bilo prisutno kod 79% svih ispitanika. Egzekutivne funkcije su bile najviše narušene kognitivni domen sa izraženim oštećenjem prisutnim kod 22% bolesnika. Kognitivne funkcije su se kod bolesnika na hemodijalizi značajno razlikovale u odnosu na vreme testiranja. Bolesnici nakon dijalize su imali značajno lošije mentalne performanse, posebno u domenu jezičkih funkcija u odnosu na rezultate testiranja pre dijaliznog tretmana. Svi bolesnici sa neurološkim komplikacijama su imali značajno lošiji kvalitet života u odnosu na opštu populaciju. Najlošiji kvalitet života su imali bolesnici sa moždanim udarom, a najbolji sa glavoboljama i autonomnim poremećajima. Ukupni kvalitet života je bio najlošiji kod bolesnika sa moždanim udarom i kod ispitanika sa ostalim neklasifikovanim neurološkim komplikacijama, a ove dve grupe ispitanika su imale najviše problema i u domenima pokretljivosti, brige o sebi, i bolovima. Najizraženije probleme sa brigom i potištenošću u imali su bolesnici sa moždanim udarom. Faktori povezani sa povećanim rizikom za kognitivno oštećenje kod ispitanika na hemodijalizi u našoj studiji su bili: stariji uzrast, vestibularni poremećaji, poremećaji spavanja (nesanica), i depresija, a sa smanjenim rizikom: viši stepen edukacije, manji zamor, i niži zbirni indeks kvaliteta života. U modelu multivarijantne logističke regresije kao značajan prediktor kognitivnog oštećenja se izdvojio stariji uzrast (OR=1.08), dok je viši nivo obrazovanja bio povezan sa smanjenim rizikom za kognitivno oštećenje (OR=0.40). Bolesnici sa kognitivnim poremećajima su imali značajno niže vrednosti na KDQOL-SF skalama za fizičko funkcionisanje, fizičku ulogu, telesni bol, društveno funkcionisanje i emocionalni bol u odnosu na ispitanike bez kognitivnog oštećenja. Faktori povezani sa povećanim rizikom za lošiji kvalitet života kod ispitanika u našoj studiji su bili: stariji uzrast, komorbidna stanja, diabetes mellitus, poremećaji spavanja, kognitivno oštećenje, depresija, anksioznost, niži stepen obrazovanja i veći zamor. U modelu multivarijantne logističke regresije kao značajan prediktor lošijeg kvaliteta života izdvojio se zamor (OR=0.871). Korišćenje medikamentozne terapije, najvažnija komorbidna stanja i ukupan indeks komorbiditeta nisu imali uticaja na prisustvo kognitivnog oštećenja, dok su korišćenje antidijabetika, postojanje diabetesa, i ukupan indeks komorbiditeta bili povezani sa lošijim kvalitetom života kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom. Navedeni podaci mogu biti od kliničkog značaja u smislu usmeravanja daljih istraživanja na poremećaje kognicije i spavanja kao značajne prediktore lošijeg kvaliteta života kod uremičnih bolesnika. Bolesnici sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom ne bi trebalo da donose odluke o svom lečenju i ispitivanju za

vreme ili nakon obavljene dijalizne procedure. Zamor se kao zajednički imenitelj brojnih stanja i faktora povezanih sa uremijom izdvojio kao glavni prediktor lošijeg kvaliteta života, zbog čega je neophodno dalje ispitivanje mogućeg korišćenja indeksa zamora kao markera lošije prognoze kod ovih bolesnika.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ispitanici u istraživanju se po procentualnoj zastupljenosti etioloških faktora i demografskih karakteristika, nisu značajno razlikovali od populacije uremičnih bolesnika u Srbiji i drugim zemljama jugoistočne Evrope (Čukanović i sar., 2012; ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012). Od ispitivanih komorbidnih stanja, najzastupljenija je bila hipertenzija zatim hipertrofija leve komore, diabetes melitus, i hronična srčana insuficijencija, što je slično frekvenciji komorbidnih stanja na osnovu prospektivnoj, observacionoj studiji koja je sprovedena u sedam zemalja Evrope, Sjedinjenih Američkih Država i Japana i koja je obuhvatila 2590 bolesnika na hemodijalizi (Goodkin i sar., 2003).

Neurološke komplikacije su bile prisutne kod gotovo svih bolesnika u istraživanju. Najčešće su bile oštećenja perifernog nervnog sistema na osnovu kod 85%, kognitivna oštećenja kod 79%, i poremećaji spavanja kod 75% svih ispitanika u studiji. Prevalenca oštećenja perifernog nervnog sistema kod uremičnih bolesnika na hroničnom regularnom dijaliznom tretmanu se u velikoj meri razlikuje u zavisnosti od demografskih i kliničkih karakteristika ispitivane grupe i korišćenih dijagnostičkih kriterijuma za definisanje određenih neuroloških poremećaja. Noviji radovi međutim jasno pokazuju, slično rezultatima ovog istraživanja, značajno veću zastupljenost neuroloških komplikacija nego što se ranije smatralo. Najzastupljenije su periferna neuropatija sa prevalencom u pojedinom studijama do 100%, zatim poremećaji spavanja do 80%, i kognitivni poremećaji koji su registrovani kod 70% bolesnika na hemodijalizi (Rizzo i sar., 2012; Bansal i sar., 2014; Baumgaertel i sar., 2014). Glavobolju je povremeno ili stalno imalo 40% bolesnika u istraživanju, što je slično uestalosti u kliničkim studijama koje su koristile formalne dijagnostičke kriterijume za dijagnozu različitih tipova glavobolja (Goksel i sar., 2006). Prevalenca hemodijalizne glavobolje od 11% je u skladu sa uopšte trendom redukcije ove vrste sekundarne glavobolje koji je zabeležen poslednjih godina zbog primene strožih dijagnostičkih kriterijuma i korišćenja naprednih tehnika dijalize (Bana i sar., 1972; Antoniazzi i sar., 2003; Stoimirović i sar., 2015). Veoma mali broj radova

se bavio oštećenjima centra za ravnotežu kod bolesnika na terapiji zamene renalne funkcije. Simptome disfunkcije labirinta je imalo 36% bolesnika u istraživanju što je slično uestalosti od 41% na enoj u jednoj od retkih kliničkih studija koje su se bavile ovim problemom (Klagenberg i sar., 2013). U istraživanju je moždani udar pretrpelo 22% ispitanika, a ishemični su bili tri puta zastupljeniji od hemoragijskih infarkta mozga. Oko polovine bolesnika sa moždanim udarom je imalo lakunarne infarkte ili izraženu leukorajožu što je u skladu sa nalazima drugih studija o značajnosti bolesti malih krvnih sudova mozga kod bolesnika na dijalizi (Fazekas i sar., 1995; Naganuma i sar., 2005). Aktuelne simptome sindroma nemirnih nogu je imalo 24% ispitanika u istraživanju, što je slično rezultatima epidemioloških studija koje su koristile kriterijume meunarodne grupe za proučavanje sindroma nemirnih nogu gde je prevalenca iznosila od 12-33% (Collado-Seidel i sar., 1998; Takaki i sar., 2003). Kod ispitanika na hemodijalizi nije bilo značajne razlike u ispitivanim demografskim i biohemijskim varijablama u odnosu na prisustvo sindroma nemirnih nogu što odgovara i rezultatima nedavno objavljene meta-analize koja se bavila ovim problemom (Mao i sar., 2014). Kliničke simptome i znake polineuropatije, na osnovu odgovora na standardizovani upitnik i nakon neurološkog ispitivanja, imalo je 80% bolesnika u ovoj studiji, što je skoro identično prevalenci od 81% na enoj korišćenjem modifikovane verzije skora za neuropatske simptome Dycka i saradnika (Laaksonen i sar., 2002). Mononeuropatiju medijalnog nerva imalo je 16,7% ispitanika što je slično uestalosti na enoj u drugim studijama (Schwarz i sar., 1984). Kod bolesnika sa uremijom neuropatijom elektrofiziološki nalazi su pokazali usporenje senzitivnih i motornih brzina sprovođenja kroz medijalni nerv na gornjim i kroz tibijalni nerv na donjim ekstremitetima, dok je prosečna minimalna distalna latenca F talasa bila značajno produžena u odnosu na referentnu opštu populaciju, što ide u prilog dominantno aksonalne neuralne degeneracije slično nalazima u svim dosadašnjim ispitivanjima kod osoba sa uremijom (Thomas i sar., 1971; Bazzi i sar., 1991). U studiji je pokazano da postoji značajno usporenje brzina sprovođenja kroz ispitivane motorne i senzitivne nerve kod bolesnika koji su bili duže od 3 godine na dijalizi što je u skladu sa nalazima drugih autora (Leone i sar., 1992). Međutim, minimalne distalne latence F-talasa nisu se značajno razlikovale u odnosu na uzrast i vreme provedeno na dijalizi, što je slično rezultatima publikovanim u drugim studijama (Ogura i sar., 2001). Poremećaj spavanja je imalo 75% ispitanika što odgovara podacima iz literature gde je na ena prevalenca od 40-80% (Hanly 2008 ; Merlino i sar., 2006). Insomniju je na osnovu formalnih kriterijuma imalo 61% bolesnika u istraživanju, a simptomi su kod većine bili umerenog intenziteta, što je slično rezultatima multicentrične italijanske studije gde je prevalenca nesanicice iznosila 55%

(Sabbatini i sar., 2002). U studiji je loš subjektivni kvalitet spavanja (Pitsburg skor 5 poena) imalo 77% ispitanika što je skoro identično uestalosti od 78% koju su našli drugi autori (Tel i sar., 2007). Kognitivno oštećenje je imalo 47% bolesnika na osnovu skora manjeg od 24 poena na Mini Mental testu, kao i 79% ispitanika na osnovu rezultata manjeg od 26 poena na Montrealskom testu kognicije koji je bolje koncipiran da detektuje blag kognitivni poremećaj i egzekutivnu disfunkciju. Druge studije su takođe potvrdile visoku prevalencu kognitivnog oštećenja kod bolesnika sa terminalnom insuficijencijom koja se kretala, u zavisnosti od primenjenih kriterijuma, od 30-87% (Sehgal i sar., 1997; Murray i sar., 2004; Kurella i sar., 2003). U istraživanju je preko trećine ispitanika imalo poremećaj egzekutivnih funkcija što je u skladu sa nalazima drugih autora (Sarnak i sar., 2013). U sprovednom istraživanju faktori povezani sa povećanim rizikom od kognitivnog oštećenja (MoCA<26) u univarijantnom modelu su: uzrast, vestibularni poremećaji, poremećaj spavanja, i depresija, dok su sa smanjenim rizikom od kognitivnog oštećenja bili povezani: viši nivo edukacije, manji stepen zamora, i bolji opšti indeks kvaliteta života. Najvažniji faktor rizika u modelu multivarijantne logističke regresije su bile godine života i niži stepen obrazovanja. Nedavna meta-analiza je pokazala snažnu povezanost između nižeg stepena obrazovanja i pojave kognitivnog oštećenja odnosno demencije (Meng i sar., 2012). U radu je nađena značajna fluktuacija u kognitivnom statusu u odnosu na vreme testiranja. Bolesnici su imali značajno lošije kognitivne performanse nakon dijaliznog tretmana, i to posebno za jezičke funkcije. Veoma mali broj radova se bavio ovom problematikom. U studiji autora iz Mineapolisa nađeno je značajno oštećenje verbalne fluentnosti nakon završene dijalizne procedure (Murray i sar., 2007). U istraživanju su za procenu kvaliteta života kod uremičnih bolesnika sa neurološkim komplikacijama korišćeni generički EQ-5D i specifični KDQOL-SF instrumenti koji kombinuju generički SF-36 sa modulom specifičnim za hroničnu bolest bubrega. Svi ispitanici sa neurološkim komplikacijama su imali snižene vrednosti kvaliteta života na vizuelno analognoj skali, dok su najlošiji kvalitet života imali bolesnici sa moždanim udarom, bolesnici sa glavoboljama i vestibularnim poremećajima, što je potvrđeno i u radovima drugih autora (Duncan i sar., 1997; Jaracz i sar., 2003; Abdel-Kader i sar., 2009). U univarijantnoj logističkoj regresiji varijable povezane sa povećanim rizikom za lošiji kvalitet života u obavljenom istraživanju su bile: stariji uzrast, korišćenje antidijabetika, ukupni komorbiditet izražen putem Charlson indeksa komorbiditeta, šećerna bolest, poremećaj spavanja, nesanicu, kognitivno oštećenje, zamor, depresija i anksioznost, dok je faktor povezan sa boljim kvalitetom života bio viši stepen obrazovanja. U modelu multivarijantne logističke regresije u koji su uključeni svi prediktori za lošiji kvalitet života, kao značajan

prediktor se izdvojio zamor. Ovi faktori su i u drugim radovima povezani sa negativnim uticajem na kvalitet života (Stojanovic i sar., 2007; Moreno i sar., 1996; Kimmel i sar., 1995).

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. **Nikic M. Petar**, Andric BR, Stojimirovic BB, Trbojevic-Stankovic J, Bukumiric Z. Habitual coffee consumption enhances attention and vigilance in hemodialysis patients. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:707460.
2. Stojimirovic B, Milinkovic M, Zidverc-Trajkovic J, Trbojevic-Stankovic J, Maric I, Milic M, Andric B, **Nikic Petar**. Dialysis headache in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *Ren Fail.* 2015; 37(2):241-4.

E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Neurološke komplikacije kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom**” dr Petra M. Niki a predstavlja originalni nau ni doprinos u procenjivanju u estalosti neuroloških komplikacija kod osoba sa uremijom koje su na regularnoj dijaliznoj terapiji, ukazivanju na zna aj kognitivnog ošte enja, kao i razumevanju uticaja neuroloških poreme aja na kvalitet života ovih bolesnika. Ovim istraživanjem je ukazano na veliku u estalost neuroloških komplikacija, njihov zna aj za život osoba sa terminalnom bubrežnom slaboš u uz predlog smernica za dalja istraživanja u ovoj oblasti. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u boljem prepoznavanju zna aja neuroloških poreme aja, naro ito kognitivnog ošte enja, i koriš enju indeksa zamora kao markera lošije prognoze kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijensijom. .

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Petra M. Niki a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 22.11.2015.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marina Svetel

Prof. dr Elka Stefanova

Prof. dr Marina Savin

Prof. dr Marija Žarkov

Doc. dr Nataša Dragaševi -Miškovi

Mentor:

Akademik Prof. dr Vladimir S. Kostić

Komentor:

Prof. dr Biljana Stojimirović
