

ПРИМЉЕНО: 13-06-2017.			
Орг.јед.	Број	Прилог	Бројност
01	7581/1		

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-03-374/25 од 05.04.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Рефета Гојака, под називом:

“ Значај CD₄/CD₈ количника и С-реактивног протеина у праћењу кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током сART терапије ”

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија 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 Зорица Лазић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Маја Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област инфективне болести, члан

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

2. ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др Рефет Гојак, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Рефет Гојак рођен је 12.05.1974. године у Гојаковићима, општина Пријеполје, Република Србија. Основну школу и гимназију „Проф Бранко Радичевић“ природно-математички смер, завршио је у Пријеполу са одличним успехом. Уписао је Медицински факултет Универзитета у Нишу 1994/95, а завршио 2003 године на Медицинском факултету Универзитета у Сарајеву са оценом 8.0.

Од 2003. до 2013. год. радио је као асистент на катедри за медицинску статистичку и информатику Факултета здравствених студија. Запослен је у КЦУ Сарајево од 2005 године. Специјализацију из Инфективних болести завршио 2011.год. Изабран у звање асистента на катедри за Инфективне болести Медицинског факултета од 27.11. 2013. год. Докторске академске студије уписао школске 2009/10. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина. Због обавеза (специјализације и испита) у матичној установи направио је паузу од две године. Положио усмени докторски испит у јануару 2017. године. Говори руски и енглески језик, познаје рад на рачунару. Ожењен је, отац троје деце. Живи и ради у Сарајеву, БиХ.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Значај CD_4/CD_8 количника и С-реактивног протеина у праћењу кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током сART терапије“

Предмет: Савремени приступ лечењу HIV позитивних пацијената подразумева комбинацију антиретровирусних лекова (сART), која је врло ефикасна, а резултати су видљиви у просеку 6 месеци након узимања терапије (недетектабилан вирус HIV–а, PCR методом или мањи од 50 коп/ml). Антиретровирусна терапија је доживотна, али пацијенти могу имати нормалан живот, могу обављати свакодневне послове у друштву, рађати HIV негативну децу.

Код HIV инфицираних болесника без обзира на третман и дужину третмана основне болести, CD_4/CD_8 количник је мањи од 1, врло ретко достиже вредности веће или једнаке 1. Низак количник доводи се у везу са не-AIDS догађајима током терапије. Најчесталије су КВБ (кардиоваскуларне болести), потом болести ендокриног система, болести ЦНС-а (Централног нервног система), бубрежне болести и друге. Предмет ове студије је, управо, довести у везу CD_4/CD_8 количник, и неспецифични маркер инфламације CRP (С-рекативни протеин) са променама (повећање или смањење) ризика за кардиоваскуларни инцидент након увођења комбиноване антиретровирусне терапије.

Хипотезе:

X₁₀: CD_4/CD_8 количник није значајан предиктор у праћењу промена кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током две године сART терапије

X_{1A}: CD_4/CD_8 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

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Др Рефет Гојак је публикувао више од двадест радова у целости у међународним и домаћим часописима од чега је у једном, објављеном на енглеском језику у часопису категорије М51, први аутор:

1. **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

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

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 појединаца, 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 . Студија Serrano-Villar и сар. на HIV инфицираним појединцима третираним унутар шест месеци у поређењу са две године након сероконверзије, однос CD4/CD8 је остао низак и није се нормализовао код ране терапијске групе. Супротно њиховим резултатима, Hoeniglii и сар.су пронашли да је количник CD4/CD8 био нижи код појединаца са симптоматском акутном HIV инфекцијом и да је исти у корелацији са трајањем симптома акутне HIV инфекције. Показано је да рана сART (започета унутар 40 дана од процењеног датума инфекције) је повезана са значајним повећањем CD4/CD8 количника. Њихови подаци упућују на то да се CD4/CD8 количник брзо смањује током акутне HIV инфекције, али се може значајно повећати када се започне сART. Аутори сугеришу да рани почетак сART може довести до значајног пораста CD4/CD8 количника и смањити не-AIDS ризик разбољевања и смртности. Иако су AIDS/SIDA 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 контрола. Претпоставља се да имуностарење и перзистентна активација имунитета, чак и у контексту ефективне контроле HIV-репликације, могла би бити патогенетски фактор који стоји у позадини не-AIDS дефинисаних коморбидитета и да би праћење маркера имуностарења могло имати значајну улогу у клиничком вођењу особа које живе са HIV инфекцијом. Пацијенти на дуготрајној терапији имају већу преваленцу атеросклерозе и васкуларне дисфункције у односу на неинфициране особе исте доби. Такође имају повећан ризик од инфаркта миокарда, срчане инсуфицијенције и других васкуларних болести . Код многих пацијената имуна реконструкција у току сART-а је често квалитативно и квантитативно некомплетна

У патогенези атеросклерозе и CRP може допринети, на начин да директно активира систем комплемента, индукцијом апоптозе, активирањем васкуларних ћелија, регрутовањем моноцита, акумулацијом липида, тромбозе, и другим еханизмима. Показано је да особе које имају вредност LDL-холестерола испод 3,4 mmol/L, а концентрацију CRP > 3 mg/dl чине групу која има висок ризик за настанак кардиоваскуларних компликација. Код HIV инфицираних пацијената, без обзира на примену антиретровирусним лекова, показало се да CRP је снажној корелацији са задебљањем интима медије каротидних крвних судова, те да инплицира са смртни исход код ових пацијената. Аутори сугеришу да CRP може послужити као маркер хроничне упале и неповољних исхода код HIV-позитивних болесника

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања:

Главни фактор који утиче на прогнозу болести HIV позитивних пацијента на сART је појава не-AIDS болести, попут: болести јетре, кардиоваскуларни инциденти, реналне болести и малигни тумори. Да ли пацијенти са HIV инфекцијом имају већу учесталост тих догађаја и у каквом су потенцијалном ризику за настанак истих, у односу на људе без HIV инфекције, остаје још увек недовољно разјашњено. Проналазак поузданих маркера који би могли предвидети или пратити ризик за настанак кардиоваскуларних болести као не-AIDS догађаја, био би од великог значаја за лекаре који лече ову популацију пацијената. Стога се поставља питање у којој мери однос CD4/CD8 и ниво CRP у двогодишњем праћењу HIV позитивних болесника лечених сART, може предвидети ризик за настанак кардиоваскуларних обољења.

Циљеви истраживања:

Анализити тренд промена CD4/CD8 количника у свакој временској тачки: базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24. месеца сART- терапије.

Анализирати тренд промена CRP-а у свакој временској тачки: базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24.месеца сART терапије.

Испитати се да ли постоји повезаност промене CD4/CD8 количнка и CRP-а током две године сART- терапије.

Анализирати тренд промена кардиоваскуларног ризика у свакој временској тачки: базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24.месеца сART-терапије.

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.

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.

Анализирати тренд промена липидних параметара у крви (укупни холестерол, триглицериди, LDL-холестерол, HDL-холестерол, VLDL-холестерол, атерогени индекс) у свакој временској тачки: базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24.месеца сART-терапије.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашња истраживања су показала да са успехом антиретровирусне терапије терет морбидитета и морталитета међу HIV-инфицираним одраслим особама се пребацује са AIDS/SIDA болести на незаразне болести, које укључују: кардиоваскуларне болести, болести јетре, те бубрежне и метаболичке болести и сл.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

Студија је дизајнирана као ретроспективно-проспективна, кохортна, лонгитудинална и клиничка студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Целокупно истраживање ће бити базирано на прикупљању података из историја болести са Клинике за инфективне болести, Клиничког центра Универзитета у Сарајеву (КЦУС).

Критеријуми за укључивање у студију: У студију ће бити укључени HIV позитивни испитаници лечени на Клиници за инфективне болести КЦУ Сарајево ретроспективно у периоду 2005. -2015. год. и проспективно 2015.- 2017 год., оба пола, старости 18-65 година, који претходно нису лечени антиретровирусном терапијом.

Критеријуми за искључивање из студије: Из студије ће бити искључени испитаници који су у анамнестичким подацима навели да су пре терапије имали кардиоваскуларни инцидент, такође испитаници са ангином пекторис, имплантираним PACE MAKER-ом, вештачком валвулом или другим хируршким интервенцијама везаним за кардиоваскуларни систем, испитаници на антикоагулантој терапијом, испитаници са инфламаторним и малигним обољењима. Пацијенти који су умрли са манифестном AIDS болешћу, или од неке друге болести у периоду краћем од 2 године након укључивања терапије, биће искључени из студије.

2.7.3. Узорковање

Лабораторијске анализе: Анализе су рађене и биће рађене у централној лабораторији КЦУ Сарајево.

Узимање узорака крви: Крв за лабораторијске анализе свим испитаницима узимаће се у раним јутарњим часовима на таште.

Одређивање вредности CD4 и CD8: Субпопулације Т лимфоцита (CD4 и CD8) одређују се помоћу моноклоналних антитела на површинске маркере методом проточне цитометрије (имунофенотипизација).

Одређивање концентрације CRP-а у серуму: Концентрација CRP-а у серуму испитаника одређена је ласер нефелометријом (апарат BN II анализатор) у Институту за клиничку хемију и биохемију КЦУС. Као референтне вредности CRP-а у серуму кориштењем ове методе узимају се вредности од 0 до 5 mg/L.

Липидни профил: Свим испитаницима су употребом стандардних метода урадиће се следеће лабораторијске анализе : триглицериди, укупни холестерол, LDL--холестерол, HDL--холестерол.

Референтне вредности за триглицериде, укупни холестерол, LDL--холестерол, HDL-холестерол (према упутствима произвођача) су:

Триглицериди	0.11 – 1.70 mmol/L
Укупни холестерол	3.1 – 5.2 mmol/L
LDL-холестерол	1.4 – 4.5 mmol/L
HDL-холестерол	1.04 – 1.55 mmol/L

Атерогени индекс = LDL/HDL

Неспецифични параметри запаљења: Одређивање брзине седиментације еритроцита (SE). Вредности брзине SE су се читавале након 1 и 2 сата (h). Изражавају се у милиметрима (mm) бистре плазме изнад слоја исталожених еритроцита.

Референтне вредности брзине SE за мушкарце износе од 3-8mm /1h; 15mm / 90mm /24h, а за жене од 4-12mm /1h; 20mm /2h; 110mm /24h.

Одређивање броја леукоцита: Број леукоцита је одређиваће се из узорка пуне крви на аутоматском хематолошком бројачу на принципима волуметријске импеданције, проточне цитометрије и фотометрије. Нормалне вредности леукоцита у крви су $4-10 \times 10^9/l$. Од тога неутрофилни гранулоцити чине 40-70%, моноцити 1-10%, еозинофилни гранулоцити 0-6%, лимфоцити 20-50%, базофилни гранулоцити 0-1%.

Параметри крвне слике: Број еритроцита, вредност хематокрита, те концентрација хемоглобина су одређиваће се из узорка пуне крви на аутоматском хематолошком бројачу. Нормалне вредности за број еритроцита су од $3,86 \times 10^{12}/l$ до $5,08 \times 10^{12}/l$ за жене и од $4,34 \times 10^{12}/l$ до $5,72 \times 10^{12}/l$ за мушкарце.

Нормалне вредности хематокрита су за жене 0.35 - 0.47 и код мушкараца 0.41 - 0.53.

Нормалне вредности хемоглобина за жене су 120-160 g/l, а за мушкарце 140 - 180 g/l.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Из историја болести HIV позитивних пацијената узимаће се подаци о доби, полу, пушачком статусу, телесној тежини и висини, вредности систолоног и дијастолног крвног притиска, вредности CD4 и CD8 , CRP , укупног холестерола, триглицерида и HDL-холестерола, подаци о коморбитидету-шећерна болест, породична оптерећеност кардиоваскуларним обољењима, подаци о антиретровирусној терапији и дужини њене примене, те збуњујуће варијабле (број еритроцита, број леукоцита, вредност хематокрита, хемоглобина, вредност триглицерида, LDL-холестерола и глукозе у крви).

Процена кардиоваскуларног ризика: Код HIV-заражених пацијената предност за процену кардиоваскуларног ризика даје се DAD једначини у односу на једначине е као што су Framingham скор и PROCAM скор. Стога се одлучило за DAD једначину, а калкулатор је доступан на интернет страници:

<http://hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/lid/0/Default.aspx>

Методом случајног узорка избараће се најмање 72 испитаника који испуњавају критеријуме за укључивње у студију

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Репрезентативан узорак чини ће 72 испитаника, а одређен је помоћу програма (G power 3.1 manual) (слика.1). Овај узорак испуњава услове, $\alpha=0,05$, снага студије $(1-\beta)=0,8$ и величина ефекта=0,3352 (просечан терапијски ефекат повећања CD4/CD8 количника након једне годину примене сART терапије, одређен на пилот узорку од 40 испитаника).

2.7.6. Статистичка анализа

За статистичку анализу добијених података користиће се програмски пакет SPSS for Windows (верзија 19.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD) и Microsoft Excell (верзија 11. Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD). Номиналне и ординалне варијабле у истраживању анализираће се X^2 тестом, а при мањку очекиване фреквенције користиће се Fisherov егзактни тест (за табеле контингенције). За континуиране варијабле у истраживању, анализираћемо симетричност њихове расподеле помоћу Kolmogorov-Smirnov теста. Код симетричне расподеле континуираних варијабли користиће се аритметичка средина и стандардна девијација за приказ средњих вредности, а за поређење тих варијабли користићемо параметријске тестове (упарени т-тест, независни т-тест). Код асиметричне расподеле континуираних варијабли за приказ средње вриједности и мера распршења користићемо медијану и интерквartilни распон (перцентиле), а за њихово поређење непараметријске тестове (Mann-Whitney U тест, Kruskal-Wallis тест, Fridman тест). За везу и смер везе између варијабли користићемо корелацијске тестове, зависно од дистрибуције варијабле (Spearman ili Pearson).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће резултати студије показати да ниске вредности CD4/CD8 количника пре почетка терапије, мали раст током две године терапије, корелира са повећаним ризиком за КВБ, као и да мали проценат испитаника постиже вредности CD4/CD8 веће од 1. Очекује се да и мали пораст CRP, прати пораст ризика од КВБ. Очекујемо корелацију ниских вредности CD4/CD8 и CRP-а код испитаника са средњим и високим ризиком за КВБ.

Резултати планираног истраживања биће презентовани у одговарајућим табелама и графиконима.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Студија ће бити спроведена у Клиници за инфективне болести КЦУ Сарајево. Ово ретроспективно-проспективно истраживање обухватиће најманје 72 испитаника који испуњавају критеријуме за укључивање у студију. У проспективној студији биће праћени HIV болесници до краја 2017 године, односно евидентираће се кардиовакуларни ризик и други подаци наведени у методама базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24. месеца сART- терапије.

У ретроспективној делу, студијску популацију ће чинити пацијенти који су лечени у Клиници у протеклих десет година а подаци ће бити прикупљени увидом у историје болести пацијената (базично пре отпочињања лечења, потом након 3.,6.,12.,18., и 24. месеца сART- терапије).

Кључни догађај у овој студији је праћење промена кардиовакуларног ризика који ће се рачунати према DAD формули (доступној на сртранци: <http://hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/aid/0/lid/0/Default.aspx>) и промена CRP-a; а истиће се доводи у везу са другим биохуморалним параметрима наведеним у методама, као и врстом сART- терапије.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **проф. др Жељка Мијаиловића**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Кргујевцу за ужу научну област Инфективне болести. **Проф. др Жељко Мијаиловић** поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом, као и искуство и остварене резултате у развоју научно-наставног подмлатка.

3.1. Компетентност ментора (навести радове предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације)

1. Lukic R, Gajovic N, Jovanovic I, Jurisevic M, **Mijailovic Z**, Maric V, Popovska Jovicic B, Arsenijevic N. Potential Hepatoprotective Role of Galectin-3 during HCV Infection in End-Stage Renal Disease Patients. Disease Markers, 2017 doi.org/10.1155/2017/6275987
2. B. Majstorović, S. Janković, Z. Dimoski, D. Kekuš, S. Kocić, **Ž. Mijailović**. Assessment of the Reliability of the Serbian Version of the Sickness Impact Profile Questionnaire in Patients with Chronic Viral Hepatitis. Srp Arh Celok Lek 2015; 143(11-12):688-694.
3. Vuković VR., Baskić D, **Mijailović Ž**, Đurđević P, Jovanović D, Mitrović S, Popović S. Association between risk factors, basal viral load, virus genotype and the degree of liver fibrosis with the response to the therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. Vojnosanitetski pregled, 2015;72(6):505-509.
4. Babić JS, Bojović K, Fabri M, Kostić V, Jovanović M, **Mijailović Z**, Svorcan P, Janković G. Soceprevir in genotype 1 chronic hepatitis C: first experiences in Serbia. Srp Arh Celok Lek 2015;143(1-2):35-41.
5. Jakovljevic B.M, **Mijailovic D.Z**, Popovska Jovicic D.B, Canovic S.P, Gajovic M.O, Jovanovic R.M, Petrovic S.D, Milovanovic Z.O, Djordjevic D.N. Assesment of Viral Genotipe Impact to the Cost-Effectiveness and Overall Costs of Care for Peg-Interferon-2a+Ribavirine treated Chronic Hepatitis C Patients. Hepat Mon 2013; 13(6): e6750.

4. Научна област дисертације

Медицина, Клиничка и експериментална Интерна медицина

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник
2. **Проф. др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Маја Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Инфективне болести, члан

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова Комисија је закључила да кандидат **др Рефет Гојак** испуњава све услове прописане Статутом Факултета и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације;
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна;
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација кандидата **др Рефета Гојака** указати на даље практичне кораке у циљу препознавања и превенирања кардиоваскуларног ризика у овој популацији пацијената, смањења морбидитета и морталитета који представљају значајно оптерећење за здравствени систем ове вулнерабилне популације.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Рефета Гојака, под називом: “ **Значај CD₄/CD₈ количника и С-реактивног протеина у праћењу кардиоваскуларног ризика код HIV позитивних пацијената током сART терапије** ” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

2. Проф. др Зорица Лазич, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

3. Проф. др Маја Јовановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Инфективне болести, члан

У Крагујевцу, 15.04.2017. године