

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

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

На седници Стручног већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 13. 07. 2016. године, одлуком бр. IV-03-720/18 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Анализа фактора ризика за настанак хипертрофије леве коморе код пацијената са артеријском хипертензијом“ кандидата др Драгана Ловића, у следећем саставу:

- 1. Проф. др Владимир Милорадовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник,
- 2. Проф. др Иван Тасић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан
- 3. Проф. др Бранко Белеслин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
- 4. НС др сци мед Марија Здравковић**, научни саветник Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Кардиологија, члан
- 5. Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Драгана Ловића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Драгана Ловића под насловом „Анализа фактора ризика за настанак хипертрофије леве коморе код пацијената са артеријском хипертензијом“ се бави актуелним истраживањем на тему хипертрофије леве коморе и хипертензивне болести срца.

Гојазност и хипертензија представљају два водећа фактора ризика за настанак кардиоваскуларних болести. Процењује се да је 25% одрасле популације у свету 2005. године имало прекомерну телесну тежину, а 10% је било гојазно. Пројекције говоре да ће у наредне две деценије тај проценат расти. И у мушкараца и у жена артеријска хипертензија је најчешћи пратећи коморбитет гојазности. Повезаност различитих степена гојазности и повишеног крвног притиска добро је позната и потврђена у многим епидемиолошким студијама. Дугорочно гледано, гојазност и повишени крвни притисак представљају важне факторе за настанак оштећења на срцу, бубрезима, оштећењу крвних судова и увећавају укупни кардиоваскуларни ризик. Хипертрофија леве коморе (ХЛК) и промена геометрије показују снажну повезаност са кардиоваскуларним морталитетом и морбидитетом. Осим тога, ХЛК је повезана и са општим морталитетом. Многе студије су указале су да је један од најснажнијих фактора ризика и за мождани удар. Описују се три промене у геометрији које се израчунавају из масе леве коморе и релативне дебљине зида (RVT) - концентрична хипертрофија, хипертрофија ексцентрична, концентрично ремоделовање. Геометријски модел леве коморе такође је веома важан јер представља предиктор ризика за различите кардиоваскуларне догађајем, па и за мождани удар. Предпоставља се да постоји снажна повезаност између индекса масе тела и структуралних промена у левој комори. Не само гојазне особе, него и особе са повећаном телесном тежином, или променама у вредности триглицерида имају повећани ризик за настанак хипертрофије леве коморе. Гојазност је независан предиктор хипертрофије леве коморе и квантификовала пораст ризика за настанак хипертрофије леве коморе за 51% код жена и 47 % код мушкараца за сваких 2 kg/m² пораста индекса масе тела. Још је значајније да је у гојазних пацијената са артеријском хипертензијом ризик за настанак хипертрофије леве коморе био 17 пута већи него у групи са нормалним притиском и нормалном тежином тела.

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

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "Cochrane database of systematic reviews" помоћу следећих кључних речи: „risk factors“, „left ventricular hypertrophy“, „arterial hypertension“ и њиховом комбинацијом, утврђено је да до сада објављено мало студија у којима је свеобухватно испитивана веза између великог броја фактора ризика за настанак артеријске хипертензије и хипертрофије леве коморе срца. Обзиром да ниједна од публикованих студија није по форми и садржини идентична студији спроведеној од стране др Драгана Ловића, Комисија констатује да докторска дисертација под називом „Анализа фактора ризика за настанак хипертрофије леве коморе код пацијената са артеријском хипертензијом“ представља резултат оригиналног научног рада на пољу истраживања у области кардиологије.

2.3.Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Др Драган Ловић, интерниста-кардиолог, аутор је или коаутор више научних радова објављених у међународним часописима, од чега је један у коме је први аутор у директној вези са докторском дисертацијом под називом „Анализа фактора ризика за настанак хипертрофије леве коморе код пацијената са артеријском хипертензијом“.

У раду под називом „How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients“ у коме је кандидат први аутор, приказана су досадашња сазнања о патофизиолошким механизмима који имају улогу у ремоделовању миокарда услед артеријске хипертензије и настајању хипертрофије леве коморе. Такође, детаљно су описана нова достигнућа у дијагностиковању хипертрофије леве коморе, као и ризици од настајања других кардиоваскуларних поремећаја изазваних хипертрофијом леве коморе. Ова студија је објављена у часопису категорије M23 (Anadolu Kardiyol Derg. 2014 Jun;14(4):389-95).

У студији под називом „The Pathophysiological Basis of Carotid Baroreceptor Stimulation for the Treatment of Resistant Hypertension“ у коме је кандидат први аутор, описана је улога стимулације каротидних барорецепора у лечењу резистентне хипертензије. Детаљно су анализирани механизми стимулације артеријских барорецептора који посредују у регулацији крвног притиска, као и најновија сазнања о ефектима стимулације каротидних барорецептора у терапији артеријске хипертензије. Ова студија је објављена у часопису категорије M22 (Curr Vasc Pharmacol. 2014 Jan;12(1):16-22).

У истраживању под називом „Association of the thickness of carotid intima-media complex and ankle brachial index with coronary disease severity“ анализирана је повезаност између коронарне болести и задебљања интима и медије каротидних артерија и брахијалног индекса глежња (*ankle-brachial index* - ABI). Од дијагностичких процедура у студији су коришћени *Color Doppler* ултразвук каротидних артерија, ABI, израчунавање SCORE ризика и каротидна ангиографија. Резултати овог истраживања су показали корелацију између вредности ABI, задебљања интима и медије каротидних артерија, броја плакова у коронарним артеријама и тежине коронарне болести. Резултати ове студије су објављени у часопису категорије M23 (*Central European Journal of Medicine*. 2014; 9(5):601-608).

У истраживању под називом „Obesity and fat distribution as predictors of aortoiliac peripheral arterial disease in middle-aged men“ анализиран је утицај гојазности и начина дистрибуције масног ткива на настајање периферне болести артерија код средовечних мушкараца. Резултати су показали да пацијенти који болију од периферне болести артерија имају већи *body mass* индекс, већи обим струка, однос струк-кук, као и већи проценат масти у организму. Показана је велика корелација између вредности брахијалног индекса глежња (*ankle-brachial index* - ABI) и ангиографског налаза и антропометријских параметара. Резултати овог истраживања су објављени у часопису категорије M21 (*Eur J Intern Med*. 2011 Feb;22(1):84-8).

У студији под називом „Blood pressure categories and mortality during a thirty-six-year follow-up“ испитиван је морталитет и ризик од настајања смртог исхода повезан за повећаним артеријским крвним притиском током периода праћења од 36 година. 265 здравих добровољаца је пристало да учествује у истраживању, и на основу вредности крвног притиска подељени у четири групе: нормалан крвни притисак, прехипертензија, стадијум I и стадијум II хипертензије. На крају истраживања дошло се до закључка да прехипертензија и стадијум I хипертензије узрокују сличан степен морталитета од инфаркта миокарда и других узрочника, док су учесници са стадијумом II хипертензије имали највиши морталитет и најмању вероватноћу преживљавања током периода праћења. Резултати овог истраживања су објављени у часопису категорије M23 (*Central European Journal of Medicine*. 2013; 8(2):229-236.)

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

[1] Lovic D, Erdine S, Catakoğlu AB. How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014 Jun;14(4):389-95. M23

[2] Lovic D, Manolis AJ, Lovic B, Stojanov V, Lovic M, Pittaras A, Jakovljevic B. The pathophysiological basis of carotid baroreceptor stimulation for the treatment of resistant hypertension. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014 Jan;12(1):16-22. M22

[3] Kostić S, Tasić I, Mijalković D, Lović D, Djordjević D, Savić T, Miladinović Tasić N, Arandjelović A. Association of the thickness of carotid intima-media complex and ankle brachial index with coronary disease severity. *Cent Eur J Med*. 2014; 9(5):601-608. M23

[4] Jakovljević B, Stojanov V, Lović D, Paunović K, Radosavljević V, Tutić I. Obesity and fat distribution as predictors of aortoiliac peripheral arterial disease in middle-aged men. *Eur J Intern Med*. 2011 Feb;22(1):84-8. M21

[5] Stojanov V, Paunović K, Jakovljević B, Lović D, Jurisić V. Blood pressure categories and mortality during a thirty-six-year follow-up. *Cent Eur J Med*. 2013; 8(2):229-236. M23

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају.

Докторска дисертација др Драгана Ловића, написана је на 107 странице и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеве истраживања, Методе рада, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу. Рад садржи 64 табеле, и 2 графикона, док је у поглављу "Литература" цитирано 102 библиографске јединице из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно презентовао од базичних радова из ове области, преко најновијих чињеница из базичних и клиничких медицинских грана, до најсавременијих и правилно дизајнираних студија. У потпоглављу *Поремећаји функције у хипертрофији миокарда леве коморе* кандидат је приказао основне дефиниције и увод у патолошке промене које се јављају у склопу поремећаја функције у хипертрофији миокарда леве коморе. У потпоглављу *Поремећаји функције у хипертрофији миокарда леве коморе – дијастолна и систолна инсуфицијенција* дат је посебан осврт на класификацију систолне и дијастолне дисфункције леве коморе, повезаност са хипертензијом, етиологију и патофизиологију ова два различита ентитета срчане слабости. Потпоглавље *Поремећаји на ћелијском нивоу у хипертензивном срцу* обрађује најфиније механизме поремећаја на ћелијском нивоу у хипертензивном срцу. Као посебна целина издвојено је потпоглавље *Хипертрофија леве коморе и симптоматска и асимптоматска исхемија* у коме кандидат разматра проблематику појаве како симптоматске тако и асимптоматске исхемије код болесника са хипертрофијом леве коморе. У потпоглављу *Коронарна резерва у хипертрофисаној левој комори* кандидат даје осврт на најновија медицинска сазнања из области процене и квантификације смањене коронарне резерве код болесника са хипертрофијом леве коморе. У потпоглављу *Хипертрофија леве коморе и ризик*

од *вентрикуларних аритмија* детаљно и јасно је окарактерисан ризик као и патофизиолошки механизми настанка вентрикуларних аритмија код болесника са хипертензивном болешћу срца. Најзад, у потпоглављу *Регресија хипертрофије леве коморе* детаљно је дат преглед најновијих сазнања о регресији хипертрофије леве коморе, уз евалуацију механизма регресије леве коморе као и прогностичког значаја регресије леве коморе. Посебно је наглашено да, иако постоје обимна истраживања још увек је ова област недовољно испитана.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су и прецизно написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Дат је детаљан опис инструмената који су били неопходни током истраживања, а механизми који су били важни за извођење студије су јасно и прецизно дефинисани. На крају је приказан начин на који је вршена анализа добијених резултата статистичком обрадом података.

Резултати студије приказани су табеларно ($n=64$) и графички ($n=2$), праћени адекватним текстуалним објашњењима. На основу добијених резултата закључено је да: хипертрофија леве коморе прва промена на срцу код пацијената са хипертензијом у чијем настанку игра више фактора, међу којима доминантну улогу игра артеријска хипертензија; испитаници са артеријском хипертензијом су имали статистички значајно већу телесну масу и већи индекс телесне масе; постоји статистички значајна повезаност обима струка са повишеним дијастолним крвним притиском, а такође и ВМІ и односа стук кукови али без статистичке значајности; анализом ехокардиографских параметара је утврђено да гојазни испитаници са артеријском хипертензијом имају статистички веома високо сигнификантно већу дебљину интервентрикуларног септума, задњег зида леве коморе и величину леве преткоморе, а статистички значајно мању ејекциону фракцију од испитаника контролне групе; није нађена разлика у димензији леве коморе мађу испитиваним групама што иде у прилог теорије да гојазне особе са артеријском хипертензијом развијају концентрични тип хипертрофије леве коморе; гојазне особе са присутном артеријском хипертензијом врло рано развијају дијастолну дисфункцију леве коморе и то према параметру E/A у 85 % испитаника, а према параметру E/Em у 81 % испитаника; испитаници са хипертриглицеридемијом имају значајно веће вредности систолног и дијастолног притиска током дана и ноћи у односу на испитанике са нормалним вредностима триглицерида; присуство хипертриглицеридемије код испитаника са артеријском хипертензијом показује статистичко веће вредности систолног и дијастолног крвног притиска при 24-часовном амбулаторном регистровању крвног притиска, у односу на испитанике са артеријском хипертензијом и нормалним вредностима триглицерида; испитаници са хипертриглицеридемијом имају статистички веће вредности

дебљине интервентрикуларног септума, задњег зида леве коморе и масе леве коморе у односу на испитанике без хипертриглицеридемије што би ишло у прилог хипертрофије леве коморе; 24-часовним амбулаторним регистровањем крвног притиска утврђено је да Dірег испитаници са хипертензијом имају значајно мањи ВМІ, обим струка и обим кукова у односу на Non-Dірег испитанике; ехокардиографски параметри Dірег испитаника су показали значајно више вредности ејекционе фракције, а ниже вредности дебљине интервентрикуларног септума, задњег зида леве коморе, дијастолне димензије леве коморе, мању величину леве преткоморе и димензије аорте у поређењу са Non-Dірег испитаницима;

Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и реализацији дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Драгана Ловића под насловом „Анализа фактора ризика за настанак хипертрофије леве коморе код пацијената са артеријском хипертензијом“, по обиму и квалитету израде у одговара пријављеној теми дисертације.

2.5.Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Хипертрофија леве коморе је прва промена на срцу код пацијената са хипертензијом у чијем настанку улогу има више фактора, међу којима је доминантна артеријска хипертензија
2. Испитаници са артеријском хипертензијом су имали статистички значајно већу телесну масу и већи индекс телесне масе
3. Постоји статистички значајна повезаност обима струка са повишеним дијастолним крвним притиском, а такође и ВМІ и односа стук кукови али без статистичке значајности
4. Анализом ехокардиографских параметара је утврђено да гојазни испитаници са артеријском хипертензијом имају статистички високо сигнификантно већу дебљину интервентрикуларног септума, задњег зида леве коморе и величину леве преткоморе , а статистички значајно мању ејекциону фракцију од испитаника контролне групе
5. Није нађена разлика у димензији леве коморе мађу испитиваним групама што иде у прилог теорије да гојазне особе са артеријском хипертензијом развијају концентрични тип хипертрофије леве коморе

6. Гојазне особе са присутном артеријском хипертензијом врло рано развијају дијастолну дисфункцију леве коморе и то према параметру Е/А у 85 % испитаника , а према параметру Е/Ем у 81 % испитаника
7. Испитаници са хипертриглицеридемијом имају значајно веће вредности систолног и дијастолног притиска током дана и ноћи у односу на испитанике са нормалним вредностима триглицерида
8. Присуство хипертриглицеридемије код испитаника са артеријском хипертензијом показује статистичко веће вредности систолног и дијастолног крвног притиска при 24-часовном амбулаторном регистровању крвног притиска, у односу на испитанике са артеријском хипертензијом и нормалним вредностима триглицерида
9. Испитаници са хипертриглицеридемијом имају статистички веће вредности дебљине интервентрикуларног септума, задњег зида леве коморе и масе леве коморе у односу на испитанике без хипертриглицеридемије што би ишло у прилог хипертрофије леве коморе
10. 24-часовним амбулаторним регистровањем крвног притиска утврђено је да Dірег испитаници са хипертензијом имају значајно мањи ВМІ, обим струка и обим кукова у односу на Non-Dірег испитанике; ехокардиографски параметри Dірег испитаника су показали значајно више вредности ејекционе фракције, а ниже вредности дебљине интервентрикуларног септума, задњег зида леве коморе, дијастолне димензије леве коморе, мању величину леве преткоморе и димензије аорте у поређењу са Non-Dірег испитаницима
11. Резултати ове студије потврђују чињеницу да у развоју хипертрофије леве коморе сем артеријске хипертензије значајну улогу играју и доприноси фактори као што су гојазност и повишене вредности триглицерида у крви.

2.6.Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати студије су показали да у развоју хипертрофије леве коморе сем артеријске хипертензије значајну улогу играју и доприноси фактори као што су гојазност и повишене вредности триглицерида у крви. Овако добијени резултати могу бити од великог значаја за евентуалну модификацију евалуације и терапије пацијената са артеријском хипертензијом.

2.7.Начин презентирања резултата научној јавности

Један део резултата истраживања публикован је у више релевантних часописа цитираних у СС/СЦИ.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Драгана Ловића под насловом „Анализа фактора ризика за настанак хипертрофије леве коморе код пацијената са артеријском хипертензијом“, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Драгана Васиљевића, урађена под менторством проф. др Милоја Томашевића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за евентуалну модификацију евалуације и терапије пацијената са артеријском хипертензијом

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Анализа фактора ризика за настанак хипертрофије леве коморе код пацијената са артеријском хипертензијом“, кандидата др Драгана Ловића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Владимир Милорадовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник

2. Проф. др Иван Тасић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан

3. Проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

4. НС др сци мед Марија Здравковић, научни саветник Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Кардиологија, члан

5. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан

Крагујевац, 10. 10. 2016.