

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-MZ imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„ Uticaj sistemske skleroze na građu i funkciju srca i perifernu mikrocirkulaciju“

kandidata dr Maje Zlatanović, zaposlene u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Mentor je Prof. dr Nemanja Damjanov, a komentor Prof.dr Vera Čelić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marija Radak - Perović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof.dr Mirjana Šefik - Bukilica, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. dr Bojana Stamenković, docent Medicinskog fakulteta u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Maje Zlatanović napisana je na ukupno 90 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 30 tabela, 28 grafikona i 6 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisana sistemska skleroza, njena učestalost, faktori koji koji doprinose pojavi bolesti i patofiziološki mehanizmi u osnovi oboljenja. Opisana su dosadašnja saznanja o ulozi endotela, epitela, fibroblasta, humoralnog i celularnog imuniteta, zatim ćelijski i citokinski

kompleks koji nastaje pri inflamaciji i kako ti činioci utiču na pojedine organe i sistemski na čitav organizam. Prikazani su klasifikacioni kriterijumi i klinička slika sa zahvatanjem ciljnih organa i komplikacijama. Posebno su izdvojene kardiološke manifestacije bolesti i potencijalni patološki mehanizmi, sa dijagnostičkim modalitetima i naročitim osvrtom na mogućnost transtorakalne ehokardiografske procene oštećenja strukture i funkcije leve i desne komore, ali i prikaz nove ehokardiografske tehnike u proceni mehanike miokarda. U okviru kardioloških komplikacija opisana je i autonomna neuropatija sa kliničkim manifestacijama. Prikazana je mogućnosti dijagnostike autonomne neuropatije preko merenja varijabilnosti srčane frekvencije u vremenskom i frekventnom domenu. U sklopu procene oštećenja periferne mikrocirkulacije prikazani su dijagnostički modaliteti sa osvrtom na nove modele rangiranja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uticaja sistemske skleroze na ehokardiografske promene u strukturi i funkciji leve i desne komore i od ispitivanja razlika u ehokardiografskim karakteristikama i autonomnoj funkciji srca između bolesnika sa sistemskom sklerozom i kontrolnom grupom zdravih ispitanika. Dodatno, cilj rada je bio i analiziranje odnosa između pokazatelja mehanike komora, dijastolne funkcije i autonomne funkcije srca kod bolesnika sa sistemskom sklerozom, kao i njihova eventualna povezanost sa ostalim pokazateljima oštećenja organa.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena u Institutu za reumatologiju u Beogradu i na Klinici za internu medicinu Kliničko bolničkog centra „Dr Dragiša Mišović-Dedinje” u Beogradu, a odobrena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i Etičkih odbora ustanova gde je sprovedena. Navedeni su kriterijumi za uključnje i kriterijumi za isključenje iz ispitivanja i definisane su grupe ispitanika. U istraživanje je uključeno 45 ispitanika sa sistemskom sklerozom i 30 zdravih ispitanika bez drugih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti koji su sačinjavali kontrolnu grupu. U protokolu istraživanja detaljno je opisana metodologija procene oštećenja pojedinih organa, organskih sistema i aktivnosti bolesti kod ispitivanih bolesnika sa sistemskom sklerozom. Tokom kliničkog pregleda kod svih bolesnika ocenjen je stepen zahvaćenosti kože sklerodermnim promenama i njihova lokalizacija, modifikovanom Rodnanovom metodom. Svim ispitanicima uzete su odgovarajuće laboratorijske analize. Kod svih bolesnika obavljen je kapilaroskopski pregled i određen je stepen oštećenja periferne

mikrocirkulacije na osnovu morfoloških i reoloških obeležja kapilarnih petlji. Bolesnicima je ispitana plućna funkcija merenjem vitalnih statičkih i dinamičkih plućnih volumena i procenjen difuzijski kapacitet na osnovu vrednosti transfer faktora za ugljen-monoksid i koeficijenta difuzije. Svim ispitanicima uključenim u istraživanje urađen je kompletan dvodimenzionalni ehokardiografski pregled koji je uključivao i procenu miokardne mehanike. Ovim pregledom dobijena su potrebna merenja za određivanje dimenzija i volumena komora i pretkomora, kao i za ispitivanje sistolne i dijastolne funkcije leve i desne komore upotrebom pulsno i tkivnog Dopplera. Upotrebom dvodimenzionalne ehokardiografije mehanika miokarda procenjena je upotrebom spekl treking metode. Na osnovu 24-časovnog Holter EKG monitoringa procenjena je varijabilnost srčane frekvencije u vremenskom i frekventnom domenu kod svih ispitanika uključenih u istraživanje. Aktivnost bolesti procenjena je kompozitnim indeksom Evroske studijske grupe za sistemsku sklerozu (EscSG) koji obuhvata 10 kriterijuma sa maksimalnim skorom od 10 poena. Kriterijumima je obuhvaćeno ispitivanje kože, periferne mikrocirkulacije, koštano-zglobnog sistema, parametara plućne funkcije, kardiopulmonalnog statusa, kao i parametara zapaljenja i aktivnosti komplementa.

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

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 212 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Nije postojala statistički značajna razlika u osnovnim demografskim karakteristikama između grupa. Prosečno trajanje sistemske skleroze iznosilo je 5 godina. U okviru poglavlja deskriptivne analize prikazane su prosečne vrednosti parametara za procenu oštećenja ispitivanih organa i učestalosti patoloških nalaza kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. U poređenju grupe obolelih sa zdravim kontrolama nije nađena značajna razlika u prosečnim vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. U poređenju sa zdravima, oboleli od sistemske skleroze imali su značajno veću debljinu međukomorskog septuma ($p < 0.001$),

relativnu debljinu zida leve komore ($p < 0.001$), indeks mase leve komore ($p < 0.001$) i indeks volumena leve pretkomore ($p = 0.03$). Ejekciona frakcija bila je očuvana u obe grupe i nije se statički značajno razlikovala ($p = 1.0$). Dijastolna disfunkcija leve komore procenjena pulsним i tkivnim Dopplerom je bila prisutna kod 56% obolelih od sistemske skleroze, dok je kod zdravih ispitanika nađena u 30% ($p = 0.03$). Odnos E/A je bio značajno niži ($p = 0.04$), a prosečni E/e' je bio značajno viši ($p < 0.01$) kod bolesnika, kao i mitralno deceleraciono vreme koje je bilo značano duže u grupi bolesnika sa SSc u odnosu na kontrolnu ($p = 0.001$). Prosečne vrednosti sva tri globalna straina leve komore u grupi bolesnika sa sistemskom sklerozom bila su značajno niža u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.001$). U poređenju sa zdravima, debljina zida desne komore bila je značajno veća kod bolesnika sa SSc ($p = 0.01$). Sistolni pritisak u desnoj komori ($p = 0.03$) i odnos E/e't su bili značajno viši kod bolesnika sa SSc ($p < 0.001$), kao i globalni longitudinalni strain desne komore koji je bio značano niži kod obolelih ($p < 0.001$). Poređenjem ispitivanih ehokardiografskih parametara između bolesnika sa difuznim i limitiranim oblikom bolesti nije nađena statistički značajna razlika. Srčana frekvencija u miru (merena tokom dana ili tokom noći) bila je značajno viša kod obolelih ispitanika. Analiza autonomne funkcije srca pokazala je da su u odnosu na zdrave ispitanike, bolesnici sa sistemskom sklerozom imali značajno niže vrednosti parametara vremenskog (SDNN, SDANN, RMSSD i p50NN) i frekventnog domena (snaga spektra LF, HF i TP tokom 24h). Indeks mase leve komore, odnos E/e'm i globalni longitudinalni strain leve komore bili su u korelaciji sa parametrima varijabilnosti srčane frekvencije (SDNN, rMSSD, 24-satnim LF i 24-satnim HF domenom). Debljina zida DK, tricuspидni E/e't odnos i globalni longitudinalni strain desne komore bili su u korelaciji sa SDNN, rMSSD, 24-časovnim LF i 24-satnim HF. Stepен rasprostranjenosti sklerodermnih promena meren modifikovanim Rodnanovim kožnim indeksom značajno je korelisao sa parametrima varijabilnosti srčane frekvence u frekventnom domenu (24-časovni LF, $p = 0.04$; 24-časovni HF, $p = 0.02$), E/e' m odnosom ($p = 0.02$), globalnim longitudinalnim strainom LK ($p < 0.001$), globalnim cirkumferentnim strainom LK ($p < 0.01$), debljinom zida DK ($p < 0.001$) i globalnim longitudinalnim strainom DK ($p < 0.001$) kod bolesnika sa SSc. Stepен oštećenja periferne mikrocirkulacije, procenjen kapilaroskopijom, jer značajno korelisao sa parametrima autonomne disfunkcije.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Procenat dijastolne disfunkcije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom u rezultatima ovog istraživanja iznosio je 56% slično kao što su dokazali i drugi autori (Hinchcliff i sar., 2012, DeGroot i sar., 2018, Maione i sar., 2005). Rezultati ovog istraživanja pokazali su oštećenje u longitudinalnom i cirkumferentnom strainu leve komore kod obolelih, dok je razlika u radijalnom strainu imala granični statistički značaj. Longitudinalno naprezanje desne komore je takođe bilo narušeno kod bolesnika sa sistemskom sklerozom, što se slaže sa prethodnim ispitivanjima (Schattke i sar., 2010, Durmus i sar., 2015, Pigatto i sar., 2015, Mukherjee i sar., 2016). Rezultati u vezi sa srčanom mehanikom nisu se raznačajno razlikovali između grupa u zavisnosti od podtipa bolesti u ovom istraživanju. Spethmann i sar. nisu pronašli razliku u longitudinalnom strainu leve komore između ograničenog i difuznog oblika SSc, a ni drugi autori nisu pronašli nikakvu razliku u longitudinalnom strainu između dva oblika sistemske skleroze (Spethmann i sar., 2014, Tigen i sar., 2014). Prethodna ispitivanja jasno ukazuju na oštećenje autonomnog nervnog sistema kod bolesnika sa SSc. Nalazi ovog istraživanja pokazali su da su vremenski i frekvencijski domeni varijabilnosti srčane frekvencije značajno sniženi kod obolelih od sistemske skleroze, što je u skladu s ranijim studijama (Dessein i sar., 1992, Di Franco i sar., 2007, Gigante i sar., 2014). U analizi vremenskog domena, rMSSD i pNN50 su više pogođeni od SDNN i SDANN, dok je u analizi frekvencijskog domena HF snaga uticala više od LF snage, što je rezultiralo povećanjem odnosa LF / HF uprkos sniženju LF i HF kod bolesnika sa SSc. Slični nalazi su takođe otkriveni u ranijim studijama (Gigante i sar., 2007, Othman i sar., 2010). Međutim, postoje i istraživači koji nisu našli nikakve razlike u parametrima autonomne funkcije kod bolesnika sa SSc (Morelli i sar., 1996). Veoma ograničeni broj studija ispitao je udruženost autonomne disfunkcije i remodelovanja obe komore. Većina ovih studija su koristile samo tradicionalne ehokardiografske parametre (Othman i sar., 2010). Međutim, u ovo izraživanje uključena je i analiza straina obe komore, zajedno sa parametrima strukture i dijastolne funkcije, na osnovu čega je među prvima uspelo da pokaže značajnu povezanost između autonomne disfunkcije i strukturnog, funkcionalnog i mehaničkog remodelovanja obe komore kod bolesnika sa sistemskom sklerozom u našoj populaciji. Koristeći različite statističke modele, rezultati ovog istraživanja pokazali su udruženost između parametara vremenskog i frekvencijskog domena, sa jedne strane, i dijastolne disfunkcije i longitudinalne deformacije obe komore, sa druge strane. Ovaj odnos je postignut bez obzira na demografske, kliničke i druge ehokardiografske

karakteristike. Ova studija pokazala je i povezanost između stepena težine periferne mikroangiopatije i indeksa oštećenja kože sa pokazateljima oštećenja autonomnog balansa i funkcije srca što predstavlja dodatnu prednost istraživanja, koje ima i kliničku primenu.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Zlatanović M, Tadić M, Ćelić V, Ivanović B, Stevanović A, Damjanov N. **Cardiac mechanics and heart rate variability in patients with systemic sclerosis: the association that we should not miss.** *Rheumatology International* 2017; 37 (1): 49-57.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj sistemske skleroze na građu i funkciju srca i perifernu mikrocirkulaciju“ dr Maje Zlatanović predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja sistemske skleroze na strukturu i funkciju leve i desne komore. U ovom ispitivanju je putem standardnih i Doppler ehokardiografskih tehnika ukazano na značajne promene u dijastolnoj funkciji leve i desne komore kod asimptomatskih bolesnika koje se mogu otkriti u ranoj fazi bolesti. Istraživanje daje i doprinos u razumevanju mesta i opravdanosti primene novih ehokardiografskih tehnika u preciznijoj dijagnostici i proceni mehanike miokarda bolesnika sa sistemskom sklerozom na osnovu dobijenih vrednosti strainova obe komore. Pokazano je da varijabilnost srčane frekvencije procenjena na osnovu parametara u vremenskom i frekventnom domenu predstavlja dobar pokazatelj poremećaja autonomne funkcije srca u sistemske sklerozi. Narušena dijastolna funkcija i autonomna disfunkcija imaju važnu ulogu u razvoju sklerodermnog oboljenja srca i zato ih treba ispitivati i u najranijim fazama sistemske skleroze, jer je njihovo otkrivanje veoma značajno u identifikaciji bolesnika sa povišenim rizikom od kardiovaskularnih neželjenih događaja, koji bi mogli da imaju korist od ranog i intenziviranog tretmana. Istraživanje je otkrilo i udruženost između remodelovanja komora i varijabiliteta srčane frekvencije što može imati dalji uticaj na kliničku procenu i praćenje ovih bolesnika. Stepem težine periferne mikroangiopatije je značajno korelisao sa parametrima autonomne disfunkcije. Pokazano je i da je stepen oštećenja kože značajno povezan sa parametrima dijastolne i autonomne disfunkcije kod ovih bolesnika. Sveobuhvatni višeparametarski pristup može da pruži opsežan uvid i važne podatke o ranim kardiološkim poremećajima kod ovih bolesnika i usmeri lečenje na raniju primenu adekvatnih terapijskih modaliteta.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Maje Zlatanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, juna 2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marija Radak - Perović

Prof. dr Mirjana Šefik - Bukilica

Doc. dr Bojana Stamenković

Mentor:

Prof. dr Nemanja Damjanov

Komentor:

Prof. Dr Vera Čelić
