

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana  
11.04.2022.godine, broj 7520/4, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske  
disertacije pod naslovom

**„Analiza testova za preoperativnu dijagnostiku primarnog aldosteronizma”**

kandidata dr Nataše Vujačić, zaposlene u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti  
metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Mentor je Prof. dr Jasmina Ćirić,  
komentor Prof. dr Ivan Paunović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Vladan Živaljević, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Miloš Stojanović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Zoran Hajduković, profesor Medicinskog fakulteta VMA

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 Nataše Vujačić napisana je na ukupno 74 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji postoji ukupno 27 tabela, 23 grafikona i 3 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su pregledno navedeni podaci drugih autora koji predstavljaju osnovu za ispitivanje u okviru ove doktorske disertacije. Navedena je savremena definicija primarnog aldosteronizma, podela prema uzrocima i karakteristike kliničke slike pojedinih entiteta, sa posebnim osvrtom na povezanost stepena povećanja vrednosti aldosterona, težine arterijske hipertenzije i hipokalemije. Opisana je sinteza i dejstvo aldosterona u fiziološkim i patofiziološkim uslovima. Navedena je detaljna preoperativna dijagnostika i diferencijalna dijagnostika primarnog

aldosteronizma. Ona je obuhvatila detaljan prikaz preporučenih testova za potvrdu dijagnoze primarnog aldosteronizma, kao i metode za utvrđivanje podtipova. Ukazano je na povezanost primarnog aldosteronizma i kardiovaskularnih, renalnih, metaboličkih i komplikacija od strane centralnog nervnog sistema. Na adekvatan način je opisan savremeni pristup hirurškom lečenju tumora nadbubrežne žlezde, hirurške tehnike i indikacije. Ukazano je i na značaj patohistološkog nalaza i postoperativnog toka bolesti u potvrdi preoperativno postavljene dijagnoze.

**Ciljevi rada** doktorske disertacije su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja validnosti testova u preoperativnoj dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici primarnog aldosteronizma i korelacija testova sa patohistološkim nalazom operisanih tumora. Takođe su analizirane karakteristike kliničke prezentacije i upoređene sa onima kod afunkcionih adrenalnih tumora i praćenih Kušingovim sindromom, postoperativni ishod i stepen regresije hipertenzije.

Saglasno Ciljevima rada, primenjeni su istraživački pristupi detaljno objašnjeni u poglavlju **Metodologija**. U ovom poglavlju je navedeno da se radi o retrospektivnoj studiji koja je sprovedena u Centru za endokrinu hirurgiju Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS u periodu 2007-2017. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu 12.07.2016.godine. U studiju je uključeno ukupno 100 ispitanika sa adrenalnim tumorom i arterijskom hipertenzijom, 40 ispitanika sa primarnim aldosteronizmom (PA), 20 ispitanika sa Kušingovim sindromom (10 sa subkliničkim i 10 sa klinički ispoljenim)(SCS, CS) i 40 pacijenta kod kojih nije bilo poremećaja adrenalne funkcije. Kontrolnu grupu su činili pacijenti sa adrenokortikotropin nezavisnim tumorom i hiperkortizolemijom i pacijenti sa afunkcionim tumorom i arterijskom hipertenzijom. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Svim pacijentima su izvršena antropometrijska merenja (telesna visina, telesna masa, obim struka, obim kukova, arterijski krvni pritisak) i laboratorijske analize (aldosteron, PRA, kortizol, K, glikemija, HbA1c, ukupni holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, urea, kreatinin, klirens kreatinina, proteinurija, mikroalbuminurija, brzina glomerulske filtracije-eGFR). Osim baznih vrednosti posturalnog aldosterona i PRA, analizirani su i testovi za potvrdu definitivne dijagnoze primarnog aldosteronizma: test opterećenja solju i kaptoprilski test. Analiziran je i nivo kortizola u deksametazon supresionom testu sa 1mg deksametazona (DST-1mg). Za analizu slikovnog pregleda nadbubrežnih žlezda korišćen je nalaz dobijen visokorezultivnom kompjuterizovanom tomografijom (CT) sa kontrastom i magnetnom rezonancom (MR). Patohistološki izveštaji su korišćeni za analizu podataka o makroskopskom i mikroskopskom izgledu adrenalnog tkiva pripremljenog klasičnim bojenjem sa hematoksilinom i eozinom. Postoperativno praćenje je

obuhvatilo analizu vrednosti krvnog pritiska, korekcije hipokalemije, broj antihipertenzivnih lekova u ranom periodu kod svih ispitanika sa primarnim aldosteronizmom. Od metoda deskriptivne statistike korišćeni su aritmetička sredina, medijana (opseg) kao i apsolutni i relativni brojevi. Za poređenje statistički značajne razlike između numeričkih varijabli korišćena je ANOVA (ili Kruskal-Wallis) u zavisnosti od raspodele podataka. Za poređenje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa korišćen je  $\chi^2$  test (ili Fisherov test) za nominalne podatke. Za izračunavanje senzitivnosti i specifičnosti korišćena je ROC kriva (receiver operating curve). Povezanost je ispitivana Pirsonovim ili Spearmanovim koeficijentom korelacije u zavisnosti od raspodele podataka. Statistička značajnost je prihvaćena na nivou 0.05. Svi podaci su obrađeni u IBM SPSS Statistics 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) softverskom paketu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno tabelarno i grafički prikazani svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, dobijeni rezultati su sistematski analizirani sa aspekta poznatih i pouzdanih saznanja iz literature, učinjeno je poređenje dobijenih rezultata sa rezultatima do sada objavljenih studija i predložena tumačenja kao potencijalni razlozi za dobijene razlike u rezultatima.

**Zaključci** proistekli iz rezultata rada su sažeto prikazani.

U poglavlju **Literatura** navedeno je 168 referenci koje su u vezi sa temom doktorske disertacije i koje su korišćene za njenu izradu.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Analiza testova za preoperativnu dijagnostiku primarnog aldosteronizma”, autora Nataše Vujačić utvrđeno je podudaranje teksta 12%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je više činilaca, uglavnom vezano za korišćenje opštih podataka i naziva u uvodnom delu, korišćenje poznatih tabela različitih kvalifikacija uz navođenje autora, drugih citata, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, navode ličnih imena, kao i već publikovanih rezultata sprovedenog istraživanja koji su proistekli iz ove disertacije, a što je u skladu sa članom 9.

### C) Kratak opis postignutih rezultata

Za postavljanje dijagnoze primarnog aldosteronizma određivane su vrednosti aldosterona u serumu i plazma reninske aktivnosti (PRA) posturalno, odnos nivoa aldosteron:PRA, odgovor aldosterona u infuzionom i/ili kaptoprilskom testu. Od 40 pacijenata sa aldosteronizmom povišen aldosteron posturalno ( $>626$  ng/L) nađen je kod 34 ispitanika (669.5-1937.8 ng/L). Vrednosti su bile najčešće značajno povišene,  $>1000$  u 50% slučajeva, dok je kod svih ispitanika PRA bila dosta niska ili suprimovana ( $<0.1\%$  ng/ml/h). Od definitivnih testova za potvrdu aldosteronizma, infuzioni test slanim rastvorom je izveden kod 20, a kaptoprilski test kod 19 ispitanika. Izostanak supresije aldosterona u infuzionom testu nađen je kod svih osoba sa povišenim aldosteronom (najniži postinfuzioni aldosteron 160 ng/L). U kaptoprilskom testu 4 osobe (21%) sa povišenim aldosteronom su imale pad aldosterona za  $>30\%$ , kao zdravi. Najniža postkaptoprilska vrednost aldosterona je bila 135.5 ng/L. Za kriterijum da je dokaz aldosteronizma serumski aldosteron  $>120$  ng/L, sve postkaptoprilske vrednosti su bile obuhvaćene. Iako je kaptoprilski test pokazao manju senzitivnost za detekciju PA slučajeva, uz prilagođavanje dijagnostičkih kriterijuma uz lakoću izvođenja i dalje se može smatrati veoma korisnim. Primena deksametazon supresionog testa sa 1mg omogućila je potvrdu kosekretornih tumora u dva slučaja, zbog čega dobija na značaju u dijagnostici aldosteronizma. Ispitivane grupe se nisu razlikovale po starosti i polu, ali je u primarnom aldosteronizmu uzrokovanom tumorom nađena češća pojava kod mlađih žena (20-40 godina 24:6.7%) i starijih muškaraca ( $>60$  godina 8:60%). Srednje vrednosti sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska su bile značajno više u grupi PA u odnosu na grupu sa afunkcionim tumorom, ali ne i grupu s hiperkortizolizmom. Adrenalno vensko uzorkovanje aldosterona je obavljano sporadično pa je na osnovu PH nalaza CT pokazao pogrešno da se radi o adenomu u 11.4 % slučajeva. Operisano je 35 pacijenata, kod 31 je potvrđen adenom (APA), a kod 4 nodularna hiperplazija (IHA). U grupi PA tumori viđeni CT-om su značajno manji ( $22.15 \pm 9.70$ ), a najveći u grupi SCS+CS ( $44.75 \pm 14.04$ ). Nađena je pozitivna korelacija težine i volumena tumora sa nivoom kortizola nakon supresije deksametazonom, a negativna korelacija sa nivoom bazalnog aldosterona. Nije bilo značajnih razlika među grupama za nivo glikemije, zastupljenosti intolerancije glukoze i diabetes mellitusa, niti za parametre metabolizma masti. Metabolički sindrom je bio prisutan kod 55% ispitanika, najčešći u grupi SCS+CS (70%), zatim kod afunkcionih tumora (65%), a najređi u PA (37.5%). Renalne ciste su bile najčešće u grupi PA (30.8%), značajno češće nego u grupi afunkcioni tumori. Nije bilo značajne razlike među grupama u zastupljenosti renalne insuficijencije, PA u 20%. Laparoscopska adrenalektomija je obavljena u 37 slučajeva, a klasična u 20. PH nalaz je omogućio prepoznavanje APA, a uz svetle ćelije nalik zoni fascikulati u PA su

hibridne ćelije bile opisane značajno češće, u 60% slučajeva. U ranom postoperativnom periodu kod osoba sa PA nađeno je statistički značajno smanjenje sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska. Kod trećine ispitanika normotenzija se održavala bez antihipertenzivne terapije. Kod svih osoba registrovana je normalizacije serumskog kalijuma i značajan porast. U produženom postoperativnom praćenju podaci o izmerenom aldosteronu su bili dostupni za 50% ispitanika sa PA. Registrovan je jedan recidiv kod nodularne hiperplazije.

#### **D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Značaj ranog otkrivanja primarnog aldosteronizma je veoma aktuelna tema mnogih studija poslednjih dvadesetak godina jer su uočene brojne kardiovaskularne, renalne, metaboličke i neurološke komplikacije koje ga prate. Ipak, rezultati čak i većih, multicentričnih, prospektivnih studija nisu uvek jedinstvene po pitanju učestalosti primarnog aldosteronizma i primene rutinskog skrininga, kao i optimalnih testova neophodnih za njegovu dijagnozu, što čini ovu temu aktuelnom.

Od 40 pacijenata sa PA koji su analizirani u ovoj studiji, povišen aldosteron posturalno je nađen kod 34 ispitanika, što je uz nisku PRA i hipokalemiju bilo dovoljno za dijagnozu (Funder JW, 2008; Funder JW, 2016). Korišćenjem dijagnostičkog infuzionog testa nađen je izostanak supresije aldosterona u svim slučajevima povišenog aldosterona, dok je u kaptoprilskom testu kod osoba sa povišenim aldosteronom nađeno prisustvo lažno negativnog nalaza, pada koncentracije aldosterona za >30% u 4 slučaja (21%). Westerdahl i saradnici su pokazali da odnos aldosteron: renin nakon kaptoprila ima neznatno veću senzitivnost i specifičnost nego bazni, te da nije koristan kao potvrdni test za PA (Westerdahl C, 2011). Wada i saradnici nalaze da bi kombinovanje postkaptoprilskog odnosa aldosteron: renin >200 pg/mL/ng/mL/h i postkaptoprilskog aldosterona >120 ng/L bilo najbolje za potvrdu PA (Wada N, 2021). Jedna novija studija je takođe analizirala pouzdanost tri tumačenja kaptoprilskog testa u dijagnostici PA. Nađeno je da je test najpouzdaniji u potvrdi PA za odnos aldosteron: renin >200, bolji nego za postkaptoprilski aldosteron >120 ng/L ili za supresiju aldosterona manju od 30% (Kidoguchi S, 2019). Na osnovu nalaza dobijenih u ovoj disertaciji, za našu populaciju i korišćeni esej (PRA), aldosteron >120 ng/L bi bio optimalniji jer pokriva sve slučajeve PA dijagnostikovane infuzionim testom (najniži postkaptoprilski aldosteron je 135.5 ng/L). U skorašnjoj kineskoj studiji je pokazano da su optimalni kriterijumi za tumačenje infuzionog i kaptoprilskog testa nešto viši nego evropski, a primenom ROC krive da je vrednost aldosterona, a ne stepen njegove supresije pouzdaniji parametar za dijagnozu PA (Meng X, 2018). Infuzioni test se opisuje kao bezbedan, ali da ima osrednju senzitivnost i specifičnost (Rossi GP, 2007). Rossi i saradnici su

upoređivanjem ova dva testa pokazali da su po senzitivnosti, specifičnosti i umerenoj prediktivnoj vrednosti sličnih kvaliteta na unosu soli  $>7.6$  g/d (130 mEq/d). Pri nižem unosu soli je infuzioni test nešto pouzdaniji kao so-nezavistan. Takođe, kao optimalna presečna vrednost plazma aldosterona iznad koje se potvrđuje PA je 139 ng/L u kaptoprilskom testu. Ona je viša nego u infuzionom zbog manjeg stepena supresije koju kaptopril ostvaruje u odnosu na volumensko opterećenje slanim rastvorom (Rossi GP, 2007).

Veliki je broj studija koje su se bavile metaboličkim parametrima u primarnom aldosteronizmu, jer zbog interakcije aldosterona i insulina može doći do poremećaja glukoznog i lipidnog metabolizma, kao i metaboličkog sindroma. Iako nađen procenat prisustva metaboličkog sindroma od 37% u ovoj studiji nije zanemarljiv, u grupi PA je bio prisutan značajno ređe u odnosu na grupu sa Kušingovim sindromom i afunkcionim adrenalnim tumorom. Ovakav nalaz bi se mogao objasniti time što je analizirana specifična grupa PA uzrokovanog aldosteronomom. Da mogu postojati razlike u učestalosti javljanja metaboličkog sindroma u PA zavisno od njegovog uzroka pokazuje studija Somolova i saradnika koji su analizirali podatke pacijenata sa PA zbog APA i IHA u odnosu na osobe sa esencijalnom hipertenzijom (Somolova Z, 2010). Prevalence metaboličkog sindroma u njihovoj studiji su bile 62% u IHA, 34% u APA i 56% u EHT (Somolova Z, 2010). Povećana koncentracija aldosterona ostvaruje i druge negativne efekte na kardiovaskularni sistem i bubrege, nezavisno od stepena hipertenzije. Zbog toga kardiovaskularna i bubrežna oštećenja u PA premašuju efekat visokog krvnog pritiska (Reinke M, 2009; Milliez P, 2005; Mulatero P, 2013). U PA se češće nalazi hipertrofija leve komore, oštećenje dijastolne i endotelne funkcije, zadebljanje intime karotidnih arterija, povećana albuminurija i snižena intrarenalna rezistenca nego u esencijalnoj hipertenziji sa istim nivoom povećanja krvnog pritiska (Rossi GP, 1996; Rossi GP, 2006). Primarni aldosteronizam je udružen sa većom učestalošću infarkta miokarda i moždanog udara (Born-Frontsberg E, 2009; Labinson PT, 2006; Savard S, 2013). Analizom 553 pacijenta iz nemačkog registra Konovog sindroma kod osoba sa hipokalemijom (56.1%) nađena je značajno viša sveukupna prevalenca komorbiditeta (Born-Frontsberg E., 2009). Međutim, kada je analizirana pojava komorbiditeta pojedinačno, samo su angina pektoris i hronična srčana insuficijencija bili značajno češći (9.0 vs 2.1%; i 5.5 vs 2.1%). Kardiovaskularni događaji (angina pektoris, infarkt miokarda, hronična srčana insuficijencija, koronarna angioplastika) su registrovani u 16.3 %, a atrijalna fibrilacija u 7.1 % slučajeva. U ovoj doktorskoj disertaciji nađena je veća tendencija prisustva atrijalne fibrilacije (15%), cerebrovaskularnog insulta (7.5%), i akutnog miokardnog infarkta (7.5%) u grupi PA, ali razlike među grupama nisu bile značajne.

Vezano za odlike tumora, aldosteron produkujući adenomi su uglavnom mali, obično manji od 2cm na CT prikazu (Funder JW, 2016). Srednji dijametar tumora u ovoj dokorskoj disertaciji je iznosio 22 mm, uključujući i veličinu dva tumora sa udruženom hipersekrecijom aldosterona i kortizola. Ovakvi tumori sa kosekrecijom nisu retki i mogu uticati na neke aspekte prezentacije primarnog aldosteronizma (Spath M, 2011; Pradah R, 2019; Tang L, 2018; Bhatt PS, 2019), što je pokazano i u ovoj doktorskoj disertaciji. Veličina tumora u grupi sa PA je ipak bila statistički značajno manja u odnosu na druge dve grupe, nakon isključivanja i obuhvatom ova dva pacijenta. U ovoj studiji je CT pregled u 11.4% ispitanika pokazao prisustvo adenoma, a da je PH nalaz bio nodularna hiperplazija. Prema literaturnim podacima, mogućnost da se obavi nepotrebna adrenalektomija bazirana na CT nalazu a bez primene AVS za dokazivanje unilateralnosti se procenjuje na 14.6 % (Kampers MJ, 2009). Retrospektivna studija iz Mayo centra, poznatog po visokoj stopi uspeha AVS, pokazala je da se u 19% PH nalaza lateralizovanih promena opisuje više nego jedan adenom (nodularna hiperplazija). Ipak veći uspeh operativnog lečenja nakon lateralizacije AVS-om, potvrđuje da je ona za sada najbolja prediktivna metoda (Quillo AR, 2011).

U disertaciji je ispitivana grupa pacijenata sa operabilnim uzrokom primarnog aldosteronizma, a za lečenje su korišćene dve operativne tehnike, klasična adrenalektomija otvorenim pristupom i minimalno invazivna (laparoskopska) adrenalektomija (Diklić A, 2019; Paunović I, 2019). Od 40 pacijenata sa dokazanim PA, operisano je 35, klasičnom operacijom 14 i laparoskopski 21 pacijent. U kontrolnoj grupi sa hiperkorticizmom je operisano 19 osoba, tri klasičnom operacijom i 16 laparoskopski. U grupi operisanih pacijenta sa PA nađeno je da volumen i težina tumora pokazuju pozitivnu, umerenu korelaciju sa nivoom kortizola. Negativna, umerena korelacija je uočena između nivoa aldosterona i volumena tumora, što je nalaz koji se uklapa u tendencije vezane za tumore sa kosekrecijom (Spath M, 2011; Pradah R, 2019; Tang L, 2018; Bhatt PS, 2019). Na osnovu relevantnih parametara vezanih za našu populaciju napravljen je klinički, preoperativni skor za predikciju prisustva PA koji je uklopiv u stepen senzitivnosti i specifičnosti sličnih skorova iz literature (Nanba K, 2014; Kobayasha H, 2017; Kupers EM, 2012). Pokazano je da od maksimalnih 15 poena, već 10 poena nose senzitivnost 97% i specifičnost 77% za dijagnozu PA, što prednost daje visoko normalnom nivou aldosterona, suprimovanoj PRA, hipokalijemiji <3 mmol/L i manjoj veličini tumora.

Značaj patohistološkog nalaza za potvrdu primarnog aldosteronizma je u trenutnoj kliničkoj praksi ograničen. Rutinsko bojenje preparata hematoksilinom i eozinom (HE) prikazuje samo morfologiju uočenih adrenalnih ćelija u tumoru, ali ne može da obezbedi dokaz o vrsti sekretorne aktivnosti (Gioco F, 2005). U aldosteron produkujućim tumorima (i nodusima) ne

dominiraju ćelije zone glomeruloze. I u ovoj studiji je potvrđeno da u obe vrste hipersekretornih tumora dominiraju ćelije nalik zoni fascikulati. Međutim, od većeg značaja kao specifičnije za aldosteron produkujući adenom su hibridne ćelije koje su nađene značajno češće u grupi PA (60%). Obzirom na dobijenu učestalost pojavljivanja hibridnih ćelija u obrađenom materijalu u ovoj doktorskoj disertaciji, formiran je “postoperativni” skor radi utvrđivanja značaja ovog nalaza. Skor sa prosečnom vrednošću 3.5 od maksimalnih 6 poena imao je senzitivnost za dijagnozu aldosteronizma 94.3% i specifičnost 94.4%, što je značajno do mogućnosti primene rutinske imunohistohemijske detekcije CYP11B1 i B2 ekspresije u tumorskom i peritumorskom tkivu (Nishimoto K., 2010; Nakamura Y, 2014; Volpe C, 2020).

### **Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Vujačić N, Paunović I, Diklić A, Živaljević V, Slijepčević N, Kalezić N, Stojković M, Stojanović M, Beleslin B, Žarković M, Ćirić J. Biochemical and clinical characteristics of patients with primary aldosteronism-single centre experience. *J Med Biochem* 2020 Jan 23;39 (2): 240-248. DOI 10.2478/jomb-2019-0035.

### **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija, „Analiza testova za preoperativnu dijagnostiku primarnog aldosteronizma” kandidata dr Nataše Vujačić predstavlja aktuelnu i značajnu temu koja je prvi put obrađena u našoj zemlji i predstavlja originalni naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na mogućnosti optimalnog dijagnostikovanja operabilnih formi primarnog aldosteronizma u hipertenzivnoj populaciji sa adrenalnim tumorom, zasnovanog na patofiziološkim odlikama tumorske sekrecije aldosterona i njegovim efektima na različite organe. Ovo je prva studija koja je sveobuhvatno analizirala uporedni značaj pojedinih biohemijskih testova zasnovanih na različitim mehanizmima delovanja na autonomnu sekreciju aldosterona, značaj vizuelizacionih metoda u tumačenju prisustva različitih podtipova primarnog aldosteronizma i specifičnosti njihove sekretorne aktivnosti, kao i značaj postoperativnog ishoda u razumevanju njihove kliničke prezentacije. Rezultati sugerišu potrebu za primenom više dijagnostičkih testova od kojih je test opterećenja infuzionim slanim rastvorom nađen kao optimalniji, baziran na najznačajnijem direktnom inhibitornom mehanizmu kontrole sekrecije aldosterona. Supresioni kaptoprilski test koji ostvaruje uglavnom indirektni efekat na sekreciju aldosterona se pokazao manje efikasan, nađeno je da bi za našu analiziranu populaciju bilo pouzdanije korišćenje postkaptoprilskog nivoa supresije aldosterona nego do sada korišćen stepen (%) njegove supresije. Ovo je prva studija u našoj populaciji usmerena na ispitivanje povezanosti patofiziološke sekretorne aktivnosti zone glomeruloze u aldosteron produkujućim



tumorima, njenim promenama u interventnim testovima i patohistološkog nalaza. Takođe je prva studija koja se bavila uporednom analizom uticaja prekomerne sekrecije aldosterona i kortizola na kardiovaskularni sistem, kao i pojavu metaboličkih, renalnih i neuroloških poremećaja u ovim hipersekretornim tumorima u odnosu na afunkcionalne adrenalne tumore. Dobijeni rezultati su podvukli značaj obaveznog pridruživanja preoperativnim testovima za primarni aldosteronizam i isključivanje autonomne hipersekrecije kortizola. Podaci dobijeni nakon operativnog lečenja unilateralnog PA daju mogućnost boljeg sagledavanja ovog složenog poremećaja sa ozbiljnim posledicama za koji još uvek ne postoji jednostavna i pouzdana dijagnostika.

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

Na osnovu svega navedenog, imajući u vidu dosadašnji stručni i naučni rad kandidata i aktuelnost teme, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nataše Vujačić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 04.05.2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Vladan Živaljević

---

Doc. dr Miloš Stojanović

---

Prof. dr Zoran Hajduković

---

Mentor:

Prof. dr Jasmina Ćirić

---

Komentor:

Prof. Dr Ivan Paunović

---