

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
АРХИВА
ПРИШТИНА

ПРИМЉЕНО: 25.08.2014.			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
09-	1394		

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
Косовска Митровица

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

На седници Наставно-научног већа Медицинског факултета, Универзитета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици, одржаној дана 25.06.2014 год. одлуком број 05-1214, одређени смо за чланове Комисије за оцену урађене докторске дисертације под насловом: „Процена срчане функције код пацијената са мишићном дистрофијом неинвазивним дијагностичким методама“, кандидата мр.сц.др Енсера Регић.

Након прегледаног материјала, Комисија у саставу:

1. Проф. др Михаило Матић-председник,
2. Доц. др Драгиша Рашић - члан
3. Доц. др Снежана Филиповић-Данић-члан

Наставно-научном већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

о урађеној докторској дисертацији

I. Преглед докторске дисертације

„Процена срчане функције код пацијената са мишићном дистрофијом неинвазивним дијагностичким методама“ кандидата мр.сц.др Енсера Регић достављена је у форми рукописа, илустрована је са 41 табела и 10 графикона. На крају текстуалног дела дат је списак са 131 референци коришћене домаће и стране литературе.

II. Приказ појединих делова докторске дисертације

Рукопис има осам поглавља: увод, преглед литературе, циљеве истраживања, методологију истраживања, резултате, дискусију, закључке и литература.

У **Уводу** кандидат циљано описује проблематику која је суштина докторске дисертације. Истраживање се односило на поремећаје срчаног ритма и промене у структурном и хемодинамском систему срца код пацијената са мишићном дистрофијом. Заправо само мали број пацијената са мишићном дистрофијом има кардиолошку симптоматологију насупрот високом проценту срчаних поремећаја који се откривају при детаљном испитивању ових болесника, наиме болесници са мишићном дистрофијом су

обично толико функционално хендикепирани да су ретко изложени физичком оптерећењу које би испровоцирало кардиолошке симптоме.

У **Прегледу Литературе**, кандидат користећи савремену литературу јасно излаже дефиницију, поделу, епидемиологију, патогенетске механизме настанка мишићних дистрофија, дијагностику и терапијски приступ.

Поглавље **Циљеви** садржи прегледно и концизно дефинисане циљеве истраживања. Јасно су постављени главни циљеви овог истраживања који прецизно дефинишу улогу неинвазивних дијагностичких метода у откривању промена на срчаном мишићу у појединим облицима мишићних дистрофија посебно имајући у виду да се у различитим типовима мишићних дистрофија срчане промене различито манифестују и без корелације са мишићном слабошћу. Постављена су четири главна циља рада и то процена промене на срчаном мишићу неинвазивним дијагностичким процедурама у појединим облицима мишићних дистрофија, утврђивање степена заступљености и корелацију обољења срчаног мишића у мишићним дистрофијама, процене значаја коришћења неинвазивних дијагностичких процедура у раном откривању промена на срчаном мишићу и спроводном систему срца у оболелих од мишићних дистрофија као и утврђивање прогностичког значаја раног откривања промена на срчаном мишићу и спроводном систему срца у односу на тип мишићне дистрофије и њихов свеукупан утицај на ток болести и терапијски приступ.

Методологија истраживања је четврто поглавље ове дисертације у коме кандидат даје податке о субјектима и формираним групама у истраживачком процесу, времену, месту и протоколу истог. Формирана је студијска популација од 70 узастопних пацијената подељених у 6 група

према типу мишићних дистрофија и то Duchenn, Becker, Миотонична дистрофија, Emery Dreifuss, Limb-Girdleи Фацио-скапуло-хумерални облик мишићне дистрофије који су лечени у Специјалној болници за лечење прогресивних мишићних и неуромишићних болести Новопазарска бања у периоду од 2009 до 2013 године.Студија је обављена у болесника са два или више дијагностичка критеријума за мишићну дистрофију: породичне анамнезе и клиничких манифестација карактеристичних за ово обољење, објективног неуролошког налаза уз осврт на дистрибуцију мишићних атрофија, генетског испитивања, присуства феномена миотоније, резултата електромиографског прегледа, одређивања креатин киназе у крви, резултата биопсије мишића.Регистроване и анализиране су следеће варијабле током првог контакта са болесником: пол, старост, класификација типа мишићне дистрофије, вредности артеријског крвног притиска, присуство субјективних тегоба од стране кардиоваскуларног система, објективни физички налаз са освртом на статус скелетних мишића односно покретљивост пацијената, испитивање функције срца неинвазивним дијагностичким средствима. Код свих испитаника је спроведен програм истраживања које укључује:анамнеза о постојању симптома обољења кардиоваскуларног система (замор, гушење, бол иза грудне кости, несвестице, синкопе, палпитације), објективни физички преглед (аускултација срца и мерење артеријског притиска), електрокардиографски преглед, Холтер мониторинг ЕКГ-а, ехокардиографски преглед.

Електрокардиографским прегледом су регистровани следећи параметри: амплитуда и трајање Р таласа, трајање PQ сегмента и PR интервала (нормално до 0,220 сек.), појава патолошког Q зубца, трајање QRS интервала (нормално до 0,12 сек.), однос R/S зубца, трајање QT интервала (преко 440

мсек. за мушкарце и 460 мсек. за жене), промене у ST сегменту (елевација и депресија), Т таласу (аплатиран, бифазан, негативан), појава преткоморских и коморских екстрасистола, лепршања и треперења преткомора, AV блока и блока гране Hissovog снопа.

Холтер мониторингом ЕКГ-а је регистрована минимална и максимална срчана фреквенција, средња срчана фреквенца, синусна пауза дужа и краћа од 3 секунде, QTc интервал израчунат по Bazettovoj формули тако што се вредност QT интервала подели квадратним кореном растојања између два R зубца, промене у ST сегменту, поремећаји спровођења, клинички значајан број суправентрикуларних екстрасистола $> 60/h$, вентрикуларне екстрасистоле по Lown-овој скали.

Ехокардиографским прегледом су регистровани следећи параметри: енддијастолна и ендсistolна димензија леве коморе, димензија леве преткоморе, дебљина задњег зида и септума, покретљивост зидова леве коморе, ејекциона фракција и фракција скраћења. Биће регистровано присуство дилатацијске и хипертрофичне форме кардиомиопатије. Критеријуми за дилатацију коморе мерено у М моду је $LVIDd > 5,8 \text{ cm}$; $LVIDs > 4,1 \text{ cm}$; $EPSS > 1 \text{ cm}$. Критеријуми за хипертрофију су однос дебљине интервентрикуларног септума и базалног сегмента постериорног зида леве коморе $> 1,3$; дебљина интервентрикуларног септума $> 15 \text{ mm}$, односно задебљање захваћеног сегмента коморе $> 13 \text{ mm}$. Теледијастолни и телесистолни дијаметар леве коморе, димензија леве преткоморе, интервентрикуларног септума и задњег зида мерени су у уздужном парастерналном пресеку коришћењем М-мод ехокардиографије. Брзина раног дијастолног (Е) и преткоморског (А) пуњења леве коморе, њихов однос (Е/А), као и децелерационо време раног утока у леву комору мерени су

пулсним доплером у пресеку 4 шупљине са врха срца, са узорком постављеним у ниво врха отворених митралних листића, на крају мирног експиријума. За процену дијастолне функције леве коморе, поред поменутих, коришћен је и колор М-мод приказ напредовања брзине протока током раног дијастолног пуњења леве коморе.

Статистичка анализа је исцрпна и адекватна врсти испитивања, типу и врсти података као и захтевима истраживања.

Поглавље **Резултати** је пето поглавље ове дисертације. Резултати су приказани прегледно, коришћењем графикана и табела. Резултати су презентовани путем 41 табела и 10 графикана које су адекватно описане. У првом делу резултата је описана дистрибуција пацијената по типу и групама мишићних дистрофија, полној, старосној структури, присуству доминантних субјективних срчаних тегоба, покретљивости и вредностима крвног притиска према типу мишићних дистрофија. Мишићне дистрофије су биле чешће заступљене у пацијената мушког пола, статистички значајно на млађа старосно доб 22,0 године је регистрована у пацијената са Duchenne мишићном дистрофијом, док је просечно најстарија група пацијената 54,4 године са фацио-скапуло-хумералним обликом мишићне дистрофије. Субјективне срчане тегобе у виду бола у грудима, отежаног дисања, лупања срца и несвестице су биле присутне у само петнаест пацијената од укупног броја пацијената укључених у студију. Собиrom да се ради о непокретник или отежано покретним пацијентима који су ретко изложени физичком напору, субјективне срчане тегобе су ретко присутне. Код њих се уместо карактеристичних симптома срчане болести углавном јављају нејасни симптоми као што су поремећај спавања, губитак апетита, мучнина, бол у стомаку или осећај надутости, појачан кашаљ, појачано стварање секрета и

губитак тежине. Непокретних пацијената је било 49, док је отежано покретних било 21 пацијент. Хипотензија је статистички значајно учесталија код пацијената са миотоничном дистрофијом ($\chi^2=17.700, DF=1, p<0,01$), нормотензија је статистички значајно учесталија код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом ($\chi^2=5.737, DF=1, p<0,05$), утврђена је и већа учесталост хипертензије код пацијената са Limb-Girdle мишићном дистрофијом која је била блиска статистичкој значајности ($\chi^2=3.737, DF=1, p<0,0532$).

У другом делу су детаљно описане електрокардиографске промене у свим испитиваним типовима мишићних дистрофија. Електрокардиографске промене су регистроване у 74,3% пацијената укључених у студију, са највећим процентом код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 100%, и најмањим процентом код пацијената са Фацио-скапуло-хумералним обликом мишићне дистрофије 43%. Ране фиброзне промене леве коморе које се манифестују $R/S>1$ у V1 и V2 је статистички значајно учесталији код пацијената који имају Duchenn мишићну дистрофију у односу на остале типове мишићних дистрофија ($\chi^2=23.390, DF=1, p<0,01$). Такође и патолошки Q зубац је био статистички значајно учесталији код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом у односу на остале типове мишићних дистрофија ($\chi^2=12.908, DF=1, p<0,01$). Синусна тахикардија је била статистички значајно учесталија код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом у односу на остале типове мишићних дистрофија ($\chi^2=11.502, DF=1, p<0,01$). Синусна брадикардија је била статистички значајно учесталија код пацијената са миотоничном дистрофијом у односу на остале типове мишићних дистрофија ($\chi^2=9.528, DF=1, p<0,01$). Поремећаје ритма у виду fibrillatio atrorum, VES и SVES је статистички

значајну најмању учесталост била код пацијената са Фацио-скапуло-хумералним обликом мишићне дистрофије ($\chi^2=6.068, DF=1, p<0,05$).

У трећем делу су описане Холтер мониторингом ЕКГ-а регистроване промене у 87% пацијената укључених у истраживање. Ова се метода показала као најосетљивија неинвазивна метода за откривање промена код ових пацијената са највећим процентом пацијената код којих је регистрована промена.

У четвртом делу су описане ехокардиографске промене које су регистроване у 54 % болесника. Ехокардиографске промене су статистички значајно учесталије код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом у односу на друге типове мишићних дистрофија ($\chi^2=10.074, DF=1, p<0,01$) као и код Х-везаних мишићних дистрофија по начину наслеђивања ($\chi^2=5.860, DF=1, p<0,05$).

Ехокардиографске промене имају статистички најмању учесталост код пацијената са Миотоничном дистрофијом у односу на остале типове мишићних дистрофија ($\chi^2=5.355, DF=1, p<0,05$) као и код пацијената са аутомно доминантним мишићним дистрофијама по начину наслеђивања ($\chi^2=6.462, DF=1, p<0,05$). Од укупног броја пацијената са ехокардиографским знацима кардиомиопатије, 59% је имало знаке дилатативне кардиомиопатије, док је 41 % пацијената имало знаке хипертрофичне кардиомиопатије. Највиша учесталост дилатативне кардиомиопатије је уочена код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом 73%, док је хипертрофична кардиомиопатија учесталија код Emery Dreifuss 67% и Фацио-скапуло-хумералне мишићне дистрофије 67%.

Кандидат у поглављу **Дискусија** анализира и дискутује добијене резултате истраживања и упоређује их са литературним подацима истраживања других аутора из ове области. Коментарише основне поделе мишићних дистрофија као и у односу на пол, старосну структуру, корелацију слабости скелетних и срчаног мишића, карактеристичне електрокардиографске промене у појединим типовима мишићних дистрофија, Холтер и ехокардиографске промене. У току дискусије упоређује резултате сопственог истраживања са другим студијама и истраживањима других аутора.

У поглављу **Закључци** кандидат прецизно и јасно конципира закључке на основу постављених циљева и добијених резултата свог истраживања. Сви постављени циљеви истраживања потврђени су што представља допринос у дефинисању улоге и значаја раног коришћења неинвазивних метода за процену срчане функције код пацијената са мишићним дистрофијама.

Према начину наслеђивања, највећи број пацијената са мишићним дистрофијама је био из групе Хвезаних мишићних дистрофија, укупно 48,6% а најмања учесталост пацијената је у групи аутозомно рецесивних мишићних дистрофија 12,8 % док су аутозомно доминантне мишићне дистрофије биле заступљене у 38,6% пацијената. Укупно посматраномушки пол је био значајно заступљенији, у 68,5 % испитаника.

Код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом је регистрована статистички значајно најмлађа животна доб у односу на остале типове мишићних дистрофија. Непокретних је било 70 % пацијената укључених у студију са статистички значајно већом учесталошћу код пацијената са Хвезаним мишићним дистрофијама.

Субјективне срчане тегобе су биле присутне у релативно малом броју испитаника 15 пацијената, односно 21,35% у односу на проценат срчаних поремећаја регистрован неинвазивним дијагностичким средствима, што указује на неопходност детаљне кардиолошке евалуације ових пацијената у што ранијем асимптоматском периоду. Највећи број пацијената је имало нормалан крвни притисак 40 %, међутим посматрајући по типовима мишићних дистрофија, код пацијената са Миотоничном дистрофијом хипотензија је била статистички значајно најзаступљенија.

У отривању срчаних поремећаја се као најосетљивија метода показала Холтер мониторинг којом је установљен поремећај у 87% пацијената, затим електрокардиограм у 74% и ехокардиографија у 54% пацијената.

Електрокардиографски поремећаји су били најзаступљенији код пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом у 100% пацијената, док је најмањи број пацијената са електрокардиографским поремећајима био из групе са Фацио-скапуло-хумералним типом мишићних дистрофија у 43 % пацијената. Карактеристичне електрокардиографске промене $R/S > 1$ у V1 и V2 и патолошки Q зубац у D1 и AVL без претходног инфаркта миокарда су статистички значајно учесталије у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом због раних фиброзних промена које се најпре јављају на инферопостериорном и латералном зиду леве коморе са каснијим ширењем. Ово указује да су фиброзне промене леве коморе у појединим типовима мишићних дистрофија више заступљене и нису у вези са животним добом пацијената. Срчане промене нису повезане са животним добом пацијената, промене су везане са типом мишићне дистрофије.

Промене у фреквенци у различитим типовима мишићних дистрофија су се манифестовале синусном тахикардијом која је статистички значајно учесталија у пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом, док је синусна брадикардија статистички значајно учесталија код пацијената са Миотоничном дистрофијом што указује на захваћеност и утицај аутономног нервног система у појединим типовима мишићних дистрофија.

Поремећај спровођења је регистрован у више од половине пацијената, са приближном учесталосту у свим типовима мишићних дистрофија. Ишемијске промене су биле заступљене у малом проценту пацијената, негативан Т талас у 12,9 % и ST депресија у 7,1 %, код пацијената са Limb Girdle мишићном дистрофијом негативан Т талас је био у два пацијента. Поремећаји ритма у виду атријалне фибрилације, SVES или VES су биле најзаступљеније у групама пацијената са Becker и Emery Dreifuss мишићном дистрофијом, у више од 50% пацијената. Пацијенти са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом су имали статистички најмању учесталост поремећаја ритма.

Континуираним Холтер мониторингом су VES по Lownov-ој скали биле присутне у 26% пацијената. Највећа је учесталост регистрована код пацијената са Emery-Dreifuss мишићном дистрофијом 43% а најмања учесталост код пацијената са Фацио-скапуло-хумералном мишићном дистрофијом у 14%. Највећи број је био типа VES 1a у 61% а најмање типа VES 2 у 1%. Синусна пауза < 3 секунде је регистрована укупно у 10% пацијената. У пацијената са Миотоничном дистрофијом је 20% пацијената имало синусну паузу < 3 секунде.

Кардиомиопатија је ехокардиографски регистрована у 53 % пацијената. Од тога је 59 % имало ехокардиографске знаке дилатативне кардиомиопатије, док је у 41 % пацијената били присутни показатељи хипертрофичне кардиомиопатије. Кардиомиопатија је статистички значајно најчесталија у > 90% пацијената са Duchenn мишићном дистрофијом. Статистички значајно најмању учесталост кардиомиопатије 30% је код пацијената са Миотоничном дистрофијом.

У пацијената са дистрофинопатијама типа Duchenn мишићна дистрофија карактеристичне фиброзне промене захватају инферолатерални зид леве коморе, док се у пацијената са мутацијом lamin A/C гена који изазива EDMD, LGMD1B и наследну дилатативну кардиомиопатију, фиброзне промене јављају у базалном делу интервентрикуларног септума што и носи велики ризик од поремећаја спровођења и напрасне смрти код ових пацијената што указује на значај коришћења неинвазивних дијагностичких метода у откривању поремећаја срчане функције у што ранијој асимптоматској фази јер се раним започињањем медикаментозног лечења и/или имплантацијом пејсмејкера може превенирати и ублажити срчана инсуфицијенција и напрасна смрт.

Кандидат у поглављу **Литература** наводи списак референци из стране и домаће литературе која је већином новијег датума а излаже је Ванкуверским системом тј. према редоследу појављивања у тексту рада.

III. Значај и допринос докторске дисертације

Докторска дисертација „Процена срчане функције код пацијената са мишићном дистрофијом“ кандидата мр.сц.др Енсера Регић урађена је у складу са образложењем које је дато у пројекту и циљевима рада. Испоштовани су сви принципи научно истраживачког рада. Докторска дисертација садржи све елементе неопходне за истраживање која су постављена као циљ. Ова докторска дисертација је стручни и научни допринос у бољем сагледавању срчаних промена код пацијената са мишићном дистрофијом и значај што раније евалуације ових пацијената неинвазивним дијагностичким методама.

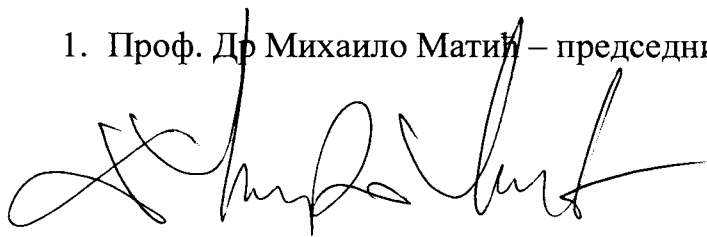
IV. Мишљење комисије и коначна оцена урађене докторске дисертације

Комисија је након анализе поднетог рада констатовала да докторска дисертација „Процена срчане функције код пацијената са мишићном дистрофијом неинвазивним дијагностичким методама“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији и да је адекватно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању третиране проблематике. Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата мр.сц.др Енсера Регић под насловом „Процена срчане функције код пацијената са мишићном дистрофијом неинвазивним дијагностичким методама“ представља оригиналан научни допринос и од великог је научног и практичног значаја.

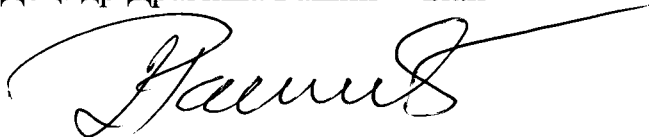
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу, Медицинског факултета, Универзитета у Приштини да докторску дисертацију кандидата мр.сц.др Енсера Регић под насловом „Процена срчане функције код пацијената са мишићном дистрофијом неинвазивним дијагностичким методама“ као и овај извештај, прихвати и проследи у даљи поступак за јавну одбрану

Комисија за оцену урађене докторске дисертације :

1. Проф. Др Михаило Матић – председник



2. Доц. др Драгиша Рашић – члан



3. Доц. Др Снежана Данић-члан

