

Пријемни број:	13	М. 245.
Орг. јед.	Б в о ј	Правосуд.
06	11722	

Univerzitet u Nišu
Medicinski fakultet Niš
Naučno-nastavnom veću

Predmet: Izveštaj Komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata

Odlukom Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu od **07.10.2015.** godine prihvaćen je izveštaj mentora Doc. dr Bojka Bjelakovića o izrađenoj disertaciji dr Ane S. Veličković mr sci med, pod odobrenim naslovom „**Značaj analize varijabilnosti krvnog pritiska u proceni hipertrofije leve komore u dece**“.

Imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

Prof. dr Vojislav Parezanović, predsednik, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet
Prof. dr Marina Deljanin -Ilić, član, Univerzitet u Nišu Medicinski fakultet
Doc. dr Bojko Bjelaković, mentor, Univerzitet u Nišu Medicinski fakultet

Komisija pregledom doktorske disertacije donosi sledeći:

IZVEŠTAJ

Naučno-nastavno veće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu je na sednici održanoj 28.06.2012. donelo rešenje broj 04-831/12 o pokretanju postupka za izradu doktorske disertacije i sticanje naučnog stepena doktora medicinskih nauka za mr Anu S. Veličković iz Leskovca, pod predloženim naslovom „Značaj analize varijabilnosti krvnog pritiska u proceni hipertrofije leve komore u dece“.

Doktorand dr Ana S. Veličković obavila je istraživanje u Klinici za dečije interne bolesti- Klinički Centar Niš u periodu od januara 2011. do avgusta 2012.

I Odnos izrađene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi

Doktorska teza „**Značaj analize varijabilnosti krvnog pritiska u proceni hipertrofije leve komore u dece**“ predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad iz oblasti kardiologije. Naslov doktorske disertacije u potpunosti je saglasan sa sadržajem sprovedenog istraživanja. Ciljevi i metodologija su ostali nepromenjeni tokom celog istraživanja.

II Tehnički opis disertacije

Doktorska disertacija je napisana na 70 strana i sastoji se iz 10 poglavlja: uvoda, opšteg dela, ciljeva istraživanja, materijala i metoda, rezultata, diskusije, zaključka, literature, skraćenice i biografija sa izjavama. Disertacija sadrži 3 tabele, 18 grafikona i 3 priloga (izjave). Broj bibliografskih podataka je 92.

III Sadržajna struktura doktorske disertacije

U uvodnom delu ove doktorske disertacije ukratko se ukazuje na:

Značajne probleme standardizovanja normalnih vrednosti KP u odnosu na starost, pol, načine i mogućnost validacije izmerenih vrednosti KP, kao njihovu interpretaciju i načine lečenja. Ono što je istaknuto jeste činjenica da realno kliničko sagledavanje povišenog KP u dece, u kontekstu njegovog nezavisnog i izolovanog efekta na nastanak subkliničkih organskih oštećenja, još uvek nije sasvim jasno i dovoljno objektivno. Posebno je napomenuto da se danas vrednost pritiska koriguje i za telesnu visinu o čemu postoji puno kontraverzi, kao i da nasledna sklonost u sadejstvu sa činiocima sredine, kao što su način života i ishrane, fizička aktivnost, stres i pušenje (kako aktivno, tako i pasivno), takođe imaju izuzetan uticaj na visinu KP i razvoj hipertenzije. Naveden je veliki broj studija u adultnoj populaciji koje ukazuju na superiornost AMKP u odnosu na standardno ili trodnevno kućno merenje krvnog pritiska (home blood pressure monitoring), a vezano za udaljeni KV rizik. Takođe je istaknuta činjenica da se povećana VKP dovodi u vezu sa hipertrofijom leve komore (HLK) i oštećenjem ciljnih organa, čak i u odsustvu povišenih vrednosti KP.

U cilju definisanja implikacija povišenog KP i njegove varijabilnosti tokom dana na razvoj hipertrofije leve komore postavljeni su sledeći **ciljevi istraživanja**:

- Definisane kliničkog značaja parametara VKP u dece sa i bez povišenog krvnog pritiska u smislu njihove povezanosti sa hipertrofijom leve komore kao jednim od najčešće definisanih biomarkera klinički značajne hipertenzije
- Međugrupna komparacija parametara standardne devijacije (SD) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i dece kod kojih nije dokazana hipertenzija ne bi li se definisala i okarakterisala eventualna razlika između SD VKP dece sa i bez povišenog KP
- Međugrupna komparacija parametara apsolutna srednja vrednost (ARV) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i dece kod kojih nije dokazana hipertenzija ne bi li se definisala i okarakterisala eventualna razlika između ARV VKP dece sa i bez povišenog KP.
- Utvrđivanje postojanja i stepena korelacije parametara standardna devijacija (SD) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i indeksa miokardne mase ovih pacijenata.
- Utvrđivanje postojanja i stepena korelacije parametara apsolutna srednja vrednost (ARV) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i indeksa miokardne mase ovih pacijenata.
- Utvrđivanje postojanja i stepena korelacije parametara standardna devijacija (SD) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i stepena hipertrofije leve komore ovih pacijenata.
- Utvrđivanje postojanja i stepena korelacije parametara apsolutna srednja vrednost (ARV) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i

- stepena hipertrofije leve komore ovih pacijenata.
- Utvrđivanje pojedinačnog značaja oba parametara varijabilnosti krvnog pritiska (SD i ARV) u zajedničkom logističkom regresionom modelu na prisustvo i stepen hipertrofije leve komore ovih pacijenata.

Materijal i metode

Shodno postavljenim ciljevima prikazan je detaljan uvid u primenjenu metodologiju. Ispitivanjem je obuhvaćano 84 deteta, starosti 8-18 godina koja su zbog sumnje na hipertenziju upućena iz lokalnih regionalnih osnovnih zdravstvenih jedinica u Kliniku za dečije interne bolesti - KC Niš u periodu januar 2011 – avgust 2012 za evaluaciju HTA. Pored anamneze, kliničkog nalaza po sistemima, standardnih laboratorijskih analiza (kompletna krvna slika, biohemija), kod svih ispitanika su rađeni: ehokardiografski pregled i 24-h ambulatorni monitoring krvnog pritiska, kao i indeks telesne mase (ITM). Svoj deci je 24-h ambulatorni monitoring KP, kao i standardni ehokardiografski pregled rađen u prvoj nedelji nakon kliničkog pregleda. Dodatnu kliničku evaluaciju je sačinjavala medicinska istorija, fizički pregled (uključujući merenje KP živinim manometrom) i standardni laboratorijski testovi.

Ambulatorni monitoring KP (AMKP) je izvršen u skladu sa najnovijim kriterijumima (Američko Udruženje za Srce - naučna izjava) na dan tipične aktivnosti počev od 08 h i 09 h sa odgovarajućim uređajem. Prema konvenciji, izbor manžetne određen je tako da manžetna ima širinu 40% od obima nadlaktice, a dužinu 80-100% obima nadlaktice. Potencijalno ograničenje studije je činjenica da mobil-o-Graf nove generacije nije testiran u dece, već je prošao samo proceduru za validaciju za odrasle. Čitanja KP dobijana su u intervalima od 15 min, u periodu od 06 h do 24-h, kao i u intervalima od 30 min od ponoći do 06 h ujutro

Ocenjivani su sledeći parametri: Uprosečena standardna devijacija krvnog pritiska (weighted blood pressure standard deviation wBPSD) uSDKP i prosečna stvarna varijabilnost za 24-h period (ARV). Pored toga, analizirani su i srednja vrednost sistolnog krvnog pritiska za 24 časa, sistolno opterećenje KP (definisano kao procentualni broj patoloških merenja KP iznad 95 perc. tokom 24 časa). Indeks mase leve komore (LVMI) je procenjivan ehokardiografskim pregledom, M-mod tehnikom koristeći Deverux-ovu formule koja uzima u obzir dijastolni dijametar leve komore debljinu interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore a prema Penn-ovoj konvenciji i indeksirano za visinu na 2,7 ne bi li se minimizirao efekat uzrasta, pola i telesne mase

Rezultati

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Najpre su razmatrani opšti demografski podaci ispitivane populacije. Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 84 dece, 31 (36,9%) devojčica i 53 (63,1%) dečaka, prosečne starosti od $13,9 \pm 2,8$ godina, (rang 8-18 godina). Nakon analiziranja vrednosti KP dobijenih ambulatornim monitoringom i manuelno merenim KP nađeno je da ukupno 36 deteta imalo pravu ambulatornu hipertenziju, dok kod 48 ispitanika ista nije registrovana. U grupi dece sa normalnim krvnim pritiskom je bilo ukupno 23 devojčice i 25 dečaka, dok je u grupi dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom bilo 8 devojčica i 28 dečaka. Nije bilo statistički značajne razlike u godinama starosti dece sa normalnim krvnim pritiskom ($13,6 \pm 2,6$) u odnosu na starost dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom ($14,2 \pm 2,9$; $p > 0,05$).

Pokazano je i da je bilo znatno više dečaka u grupi dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom u odnosu na grupu dece sa normalnim krvnim pritiskom ($p = 0,01$), kao i da su deca sa hipertrofijom leve komore imala značajno veći indeks telesne mase (ITM) u odnosu

na decu bez hipertrofije leve komore, kako u celokupnoj grupi ispitanika, tako i u grupama sa normalnim KP i pravom ambulatornom hipertenzijom ($28 \pm 4,7$ vs $22,4 \pm 4,3$ kg/m^2 $p < 0,001$; $28,9 \pm 4,2$ vs $25,3 \pm 4,5$ kg/m^2 $p < 0,01$; $25,6 \pm 5,3$ vs $21,9 \pm 4$ kg/m^2).

Takođe, deca sa ozbiljnom HLK imala su i značajno veći indeks telesne mase (ITM) u odnosu na decu bez hipertrofije leve komore kako u celokupnoj grupi ispitanika, tako i u grupama sa normalnim KP i pravom ambulatornom hipertenzijom ($29,6 \pm 4$ vs $24 \pm 4,9$ kg/m^2 $p < 0,001$; $24,5 \pm 4,9$ vs $22,6 \pm 4,6$ kg/m^2 $p < 0,01$; $30,5 \pm 3,3$ vs $26,9 \pm 4,5$ kg/m^2). Pokazano je i da u grupi dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom ima značajno više gojazne dece u odnosu na grupu dece sa normalnih krvnim pritiskom $p < 0,001$.

Nije nađeno postojanje statistički signifikantne korelacije visine pritiska i sistolnog opterećenja KP i indeksa miokardne mase dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom ($p < 0,05$), a sa druge strane je nađeno prisustvo značajne korelacije ITM sa LVMI ($p = 0,009$), kako u normotenzivne, tako i hipertenzivne dece. Parcijalnom korelacionom analizom parametra ARV i LVMI korigovano za ITM dobijena je statistički značajna negativna korelacija ARV i LVMI ($\rho -0,506$; $p = 0,002$). Ista analiza nije ukazala na postojanje korelacije uprosečene standardne devijacije KP i LVMI.

Diskusija

Diskusija obuhvata objašnjenje dobijenih rezultata i njihovo poređenje sa savremenim podacima iz literature, kao i povezanost dobijenih rezultata sa postavljenim ciljevima. Ključni elementi diskusije pokazuju da dobijeni rezultati u velikoj meri ne korelišu sa prethodno objavljenim svetskim saopštenjima iz ispitivane oblasti. Saopšteni su originalni rezultati koji su po prvi put dobijeni u ovoj disertaciji, pre svega vezano za postojanje negativne korelacije VKP i indeksa miokardne mase u gojazne dece. Takvi rezultati zaslužuju dodatnu potvrdu u studijama sa većim brojem ispitanika, s obzirom da se u ovoj disertaciji prvi put iznose. Diskusija opsežno, sadržajno i vrlo jasno komentariše dobijene rezultate.

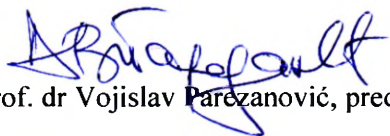
Zaključci sadrže odgovore na postavljene ciljeve istraživanja:

1. Najvažniji rezultat sprovedenog ispitivanja je nepostojanje statistički signifikantne korelacije ispitivanih parametara VKP (ARV i wBPSD) i HLK definisane indeksom miokardne mase kod dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom.
2. Drugi najznačajniji rezultat sprovedenog ispitivanja je jaka korelacija ITM sa LVMI što ukazuje na neke druge moguće mehanizme nastanka HLK u gojazne dece.
3. Umesto očekivanog porasta VKP u gojazne dece rezultat parcijalne korelacione analize je pokazao postojanje negativne korelacije parametra ARV i LVMI kod gojazne hipertenzivne dece što indirekto upućuje na poremećenu barorefleksnu senzitivnost u gojazne hipertenzivne dece sa klinički signifikatnom hipertenzijom.

IV Ocena naučnog doprinosa doktorske disertacije

Urađena doktorska disertacija predstavlja originalni naučno-istraživački rad kandidata sa značajnim doprinosom u oblasti kardiologije. Dobijeni rezultati su tema aktuelnih razmatranja i u svetskoj nauci. Najznačajniji rezultati su: nepostojanje statistički signifikantne korelacije ispitivanih parametara VKP (ARV i wBPSD) i HLK definisane indeksom miokardne mase kod dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom i jaka korelacija ITM sa LVMI što ukazuje na neke druge moguće mehanizme nastanka HLK u gojazne dece.

Komisija za odbranu i ocenu doktorske disertacije:



Prof. dr Vojislav Parezanović, predsednik, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet



Doc. dr Bojko Bjelaković, mentor, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet



Prof. dr Marina Deljanin-Ilić, član, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Broj publikovanih radova: 22

Publikovani radovi:

(navesti reference kandidata kojima ispunjava uslov za odbranu doktorske disertacije):

- **Veličković, A., Prijić, S., Bjelaković, B. (2013):** Characteristic electrocardiographic repolarisation changes in 9-year old boy with hypertensive encephalopathy. *Kardiol. Pol.* 71(5), 545. IF=0,515, ISSN 0022-9032. DOI: 10.5603/KP.2013.0111 (M23)
- Bjelakovic, B., Jaddoe, V.W., Vukomanovic, V., Lukic, S., Prijic, S., Krstic, M., Bjelakovic, Lj., Saranac, Lj., **Velickovic, A. (2015):** The Relationship Between Currently Recommended Ambulatory Systolic Blood Pressure Measures and Left Ventricular Mass Index in Pediatric Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 17(4), 534. IF = 3,435, ISSN 1522-6417. doi: 10.1007/s11906-015-0534-4 (M21)

Originalni naučni doprinos doktorske disertacije

Rezultati doktorske disertacije dr Ane Veličković pod nazivom "Značaj varijabilnosti krvnog pritiska u proceni hipertrofije leve komore (HLK) u dece" ukazuju na nepostojanje statistički signifikante korelacije visine krvnog pritiska i sistolnog opterećenja (KP) i indeksa miokardne mase (LVMI) dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom. Sa druge strane nađeno je prisustvo značajne korelacije indeksa telesne mase i hipertrofije leve komore, kako u normotenzivne, tako i hipertenzivne dece što ukazuje na postojanje drugih, najverovatnije neurohumoralnih mehanizam u nastanku HLK gojazne dece. Umesto očekivanog porasta varijabilnosti krvnog pritiska (VKP) gojazne dece, rezultat doktorske teze je pokazao postojanje negativne korelacije VKP definisane kao prosečna stvarna varijabilnost (ARV) sa LVMI kod gojazne hipertenzivne dece, što indirekto upućuje na poremećenu barorefleksnu senzitivnost ili nedovoljnu fizičku aktivnost gojazne hipertenzivne dece.

Original scientific contribution of the doctoral dissertation

The results of doctoral dissertation Dr. Ana Veličković under the title "The importance of blood pressure variability in assessing the risk of left ventricular hypertrophy in children" indicate non-existence of statistically significant correlation of blood pressure and systolic load (BP) and left ventricular mass index (LVMI) in children with real ambulatory hypertension. On the other hand, the presence of significant correlation of body mass index was found, as well as left ventricular hypertrophy in both normotensive and hypertensive children indicating the existence of other, most probably neurohumoral mechanisms in the development of LVH in obese children. Instead of the expected growth of blood pressure variability (BPV) in obese children, the result of doctoral thesis showed the negative correlation of BPV defined as the average real variability (ARV) with LVMI in obese hypertensive children, which indirectly refers to disturbed baroreflex sensitivity, or lack of physical activity of obese hypertensive children. The results of our study suggest that pediatric hypertension, as determined by currently recommended ABP (SBP) measures, is not associated with subclinical end-organ damage as defined by the increased left ventricular mass. Therefore, additional factors associated with BMI increase must be considered as risk factors for the development of end-organ damage in hypertensive children.