

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 23.03.2021. godine, broj 9700/13-AP, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje ranih pokazatelja oštećenja kardiovaskularnog sistema kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom“

kandidata dr Aleksandre Paripović, zaposlena u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta “Dr Vukan Čupić” u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vladislav Vukomanović

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Doc. dr Brankica Spasojević-Dimitrijeva, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Marija Zdravković, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Biljana Otašević, profesor Farmaceutskog fakulteta u Beogradu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Aleksandre Paripović napisana je na ukupno 67 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 14 tabela, 16 grafikona i jedna slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je nefrotski sindrom, podela, etiologija, patogeneza i klinička slika. Opisane su komplikacije u nefrotskom sindromu udružene sa bolešću i komplikacije izazvane lekovima. Objasnjen je mehanizam nastanka ateroskleroze i detaljno su opisani faktori koji utiču na nastanak prevremene ateroskleroze. Navedenene su i objašnjene neinvazivne metode za otkrivanje anatomskih i funkcionalnih ranih znakova ateroskleroze. Istaknuta je prednost “spackle-tracking” ehokardiografije tj. globalna procena funkcije leve komore

izračunavanjem globalne longitudinalne napetosti (eng. Global longitudinal strain- GLS) u odnosu na klasičnu ehokardiografiju.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja značajnosti razlike debljine intime i medije karotidnih arterija između bolesnika sa kortikosteroid zavisnim i kortikosteroid rezistentnim nefrotskim sindromom u odnosu na grupu zdrave dece. Ispitivanja povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa debljinom intime i medije karotidnih arterija, indeksom mase leve komore i globalnom longitudinalnom napetošću (GLS) kod dece sa kortikosteroid zavisnim i kortikosteroid rezistentnim nefrotskim sindromom; ispitivanja potencijalnih prediktora (antropometrijskih i biohemijskih parametra vrednosti krvnog pritiska) u odnosu na debljinu intime i medije karotidnih arterija, indeksa mase leve komore i GLS.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta “Dr Vukan Čupić”u Beogradu. Ova studija je odobrena od strane etičkog komiteta. Svi pacijenti su dali pristanak za ulazak u studiju. Detaljno su navedene laboratorijske analize koje su uzete pacijentima, postupak klasičnog i ambulatornog merenja krvnog pritiska. Opisan je način merenje debljine karotidnih arterija. Detaljno je objašnjen postupak ehokardiografskog pregleda, izračunavanje globalne longitudinalne napetosti (GLS) i izračunavanje mase leve komore i indeksa mase leve komore. Statistička metodologija je adekvatno navedena.

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 104 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorske disertacije koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza izveštaja iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije “Ispitivanje ranih pokazatelja oštećenja kardiovaskularnog sistema kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindrom” autora Dr Aleksandre Paripović dobijena vrednost za Similarity index iznosi 12%. Ovaj procenat podudarnosti odnosi se na

izraze i definicije koje su korišćene u metodologiji istraživanja, uobičajenih fraza i opštih izraza koji se upotrebljavaju pri opisivanju rezultata istraživanja kao i publikovanih rezultata istraživanja koja su proistekla iz rezultata ove disertacije. U uvodu i diskusiji ne postoji ni jedna rečenična konstrukcija koja se podudara. Sve nevedeno je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Pacijenti sa nefrotskim sindromom su u odnosu na kontrolnu grupu imali nepovoljniji lipidni profil (viši nivo ukupnog holesterola i triglicerida), značajno višu prosečnu vrednost noćnog dijastolnog krvnog pritiska, noćno dijastolno opterećenje krvnim pritiskom, ambulatorni indeks dnevnog dijastolnog krvnog pritiska, dok je noćni pad dijastolnog krvnog pritiska bio statistički značajno niži. Deca sa nefrotskim sindromom su imala statistički značajno više vrednosti debljine intime i medije (“intima media thickness” - IMT) i Z skora za IMT. Normotenzivni i hipertenzivni pacijenti se nisu statistički značajno razlikovali u IMT. Preuhranjeni i gojazni pacijenti (n=21) se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na ostale pacijente u IMT ($0,42 \pm 0,06$ prema $0,41 \pm 0,06$, $p=0,648$) ili u IMT SDS ($0,99 \pm 1,32$ prema $1,10 \pm 1,27$, $p=0,833$). Nije nađena statistički značajna razlika između pacijenta koji su u trenutku ispitivanja primali imunosupresivnu terapiju (n=27) i pacijenata koji je nisu primali (n=13) u IMT ($0,44 \pm 0,07$ prema $0,41 \pm 0,06$, $p=0,171$) ili u IMT SDS ($1,46 \pm 0,97$ prema $0,79 \pm 1,39$, $p=0,221$). Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa debljinom intime i medije karotidnih arterija kod dece sa nefrotskim sindromom je pronađena korelacija debljine intime i medije karotidnih arterija sa trajanjem nefrotskog sindroma ($r = 0,446$, $p= 0,004$), uzrastom ($r = 0,696$, $p = 0,000$), ITM ($r = 0,485$, $p = 0,002$), serumskim kreatininom ($r = 0,660$, $p = 0,000$), dnevnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = 0,463$, $p = 0,003$), noćnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = 0,517$, $p = 0,001$) i GLS ($r = - 0,527$, $p = 0,000$). Multipla linearna regresija je pokazala da je uzrast jedini prediktor debljine intime i medije karotidne arterije. Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa indeksom mase leve komore kod dece sa nefrotskim sindromom je pronađena korelacija indeksa mase leve komore sa Z skorom indeksa telesne mase ($r = 0,385$, $p= 0,014$), nivoom triglicerida ($r = 0,317$, $p = 0,046$), fibrinogena ($r = 0,365$, $p = 0,021$), HOMA ($r = 0,372$, $p = 0,018$), i 24h sistolnim krvnim pritiskom ($r = -0,351$, $p = 0,026$). Multipla linearna regresija je pokazala da je Z skor indeksa telesne mase jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore. Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa globalnom

longitudinalnom naptošću (GLS) kod dece sa nefrotskim sindromom je pronađena negativna korelacija GLS sa trajanjem nefrotskog sindroma ($r = -0,612$, $p = 0,000$), uzrastom ($r = -0,658$, $p = 0,000$), ITM ($r = -0,527$, $p = 0,000$), serumskim kreatininom ($r = -0,374$, $p = 0,017$), dnevnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = -0,457$, $p = 0,003$), noćnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = -0,536$, $p = 0,000$). Da bi se ispitali nezavisni prediktori GLS kod dece sa nefrotskim sindromom izvedena je postepena multipla regresija koja je pokazala da su ITM i trajanje nefrotskog sindroma prediktori globalne longitudinalne napetosti.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Deca sa nefrotskim sindromom imaju povećan rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti. U našoj grupi ispitanika nismo utvrdili statistički značajnu razliku u telesnoj masi između dece sa nefrotskim sindromom i kontrolne grupe. Takođe nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti između preuhranjene i gojazne dece koja su trenutno uzimala steroide i onih bez steroidne terapije. Za razliku od naših rezultata drugi autori su ustanovili statistički značajnu razliku u indeksu telesne mase između dece sa nefrotskim sindromom i kontrolne grupe (Rahul i sar., 2015, Hooman N i sar., 2013). U našoj grupi ispitanika nije nađena značajna razlika u vrednostima glikemije, insulina, HbA1c i HOMA indeksa između dece sa nefrotskim sindromom i kontrolne grupe. Druge studije utvrdile su da bolesnici sa nefrotskim sindromom imaju dvostruko veću vrednost HOMA indeksa u poređenju sa zdravim kontrolama. S obzirom da je nefrotski sindrom proinflamatorno stanje insulinska rezistencija u nefrotskom sindromu se može objasniti inhibicijom insulinskih receptora proinflamatornim markerima (Gursharan i sar., 2002, Jipaping i sar., 2012). U našem radu nije bilo značajne razlike u vrednostima CRP-a između pacijenata sa NS i kontrolne grupe. Kod dece sa nefrotskim sindromom koja nisu u bakterijskoj infekciji povišen nivo CRP-a u toku relapsa može biti u vezi sa hipoalbuminemijom i hiperholesterolemijom. Kada se normalizuju vrednosti proteina i holesterola vrednosti CRP-a značajno opadaju. Wasilewska i saradnici su utvrdili da se vrednosti CRP-a normalizuju 3-4 nedelje od početka lečenja (Wasilewska i sar., 2007). Naši rezultati pokazuju značajnu povezanost između debljine intime i medije karotidnih arterija i trajanja nefrotskog sindroma. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima većine autora (Hooman i sar., 2013, Skzypezyk P i sar., 2019, Mehta A i sar., 2019). U našem radu vrednosti ukupnog holesterola i triglicerida bile su statistički značajno veće kod dece sa nefrotskim sindromom u odnosu na kontrolnu grupu. Nije dokazana korelacija u koncentraciji lipida sa debljinom intime i medije karotidnih arterija. U radu drugih autora utvrđena je značajna razlika između koncentracije ukupnog, LDL, HDL holesterola između pacijenata sa

nefrotskim sindromom i kontrolne grupe (Chaubey i sar., 2017, Youssef i sar., 2018). Povišen krvni pritisak predstavlja rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti. U našem radu klasičnim merenjem povišen krvni pritisak je imalo 15% pacijenata, a ambulatornim merenjem povišen krvni pritisak je otkriven kod 25% pacijenata. Analizirajući 99 pacijenata sa čestim relapsima nefrotskog sindroma povišen krvni pritisak otkriven je kod 63,6% pacijenata, dok je ambulantnim monitoringom krvnom pritiska utvrđen kod 33,3% pacijenata (Sarkar i sar., 2017). Na osnovu ambulatornog monitoring krvnog pritiska utvrdili smo povezanost povišenog dnevnog i noćnog sistolnog krvnog pritiska sa debljinom intime i medije karotidne arterije. Ostali autori dokazali su da je hipertenzija nezavisan prediktor debljine intime i medije karotidnih arterija (Hooman i sar., 2013, Bussy i sar., 2000). Povećanje debljine intime i medije karotidnih arterija se smatra jednim od prvih znakova ranog razvoja ateroskleroze. Našim istraživanjem utvrđena je statistički značajna razlika u debljini intime i medije karotidnih arterija kod pacijenata sa nefrotskim sindromom u odnosu na kontrolnu grupu. Naši rezultati su u skladu sa većinom drugih autora (Candan i sar., 2014, Hooman i sar., 2013, Skrzypczyk i sar., 2019, Mehta i sar., 2019). U našem radu utvrdili smo korelaciju debljine intime i medije karotidnih arterija sa trajanjem nefrotskog sindroma, uzrastom, indeksom telesne mase, serumskim kreatininom, dnevnim sistolnim krvnim pritiskom, noćnim sistolnim krvnim pritiskom i globalnom longitudinalnom napetošću. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da je dužina bolesti jedini prediktor debljine intime i medije karotidnih arterija. Ostali autori (Hooman i sar., 2013, Skrzypczyk i sar., 2019, Mehta i sar., 2019). utvrdili su da su dužina bolesti i broj relapsa glavni prediktori debljine intime i medije karotidnih arterija. Za razliku od njih (Candan i sar., 2014) utvrdili su da je kumulativna doza proteinurije i proteinurija glavni prediktor debljine intime i medije karotidnih arterija, dok su (Hooman i sar., 2013) u svom istraživanju naveli da je hipertenzija glavni prediktor debljine intime i medije karotidnih arterija. U našem radu je utvrđena korelacija indeksa mase leve komore sa indeksom telesne mase, nivoom triglicerida, fibrinogena, HOMA indeksom i sistolnom hipertenzijom. Nije bilo korelacije između debljine intime i medije karotidnih arterija i indeksa mase leve komore. Ustanovili smo da je indeks telesne mase jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore. Hooman i sar., 2013, su utvrdili su da 41,7% dece ima hipertrofiju leve komore i da postoji korelacija indeksa mase leve komore sa povišenim krvnim pritiskom, debljinom intime i medije karotidnih arterija i proteinurijom. Jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore je hipertenzija. U našem radu je utvrđena korelacija između globalne longitudinalne napetosti i debljine intime i medije karotidnih arterija. S obzirom da nije bilo pozitivne korelacije intime i medije karotidnih

arterija sa indeksom mase leve komore možemo zaključiti da je i u našem radu globalna longitudinalna napetost pruža bolju informaciju za otkrivanje početnih promena u funkciji leve komore. Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara i globalne longitudinalne napetosti kod dece sa nefrotskim sindromom pronađena je korelacija globalne longitudinalne napetosti sa trajanjem nefrotskog sindroma, uzrastom, indeksom telesne mase, serumskim kreatininom, dnevnim sistolnim krvnim pritiskom i noćnim sistolnim krvnim pritiskom. Nezavisni prediktori globalne longitudinalne napetosti kod dece sa nefrotskim sindromom su indeks telesne mase i trajanje nefrotskog sindroma. Do sada nisu rađena istraživanja o globalnoj longitudinalnoj napetosti kod dece sa idopatskim nefrotskim sindromom.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Paripović A, Stajić N, Putnik J, Gazikalović A, Bogdanović R, Vladislav V. Evaluation of carotid intima media thickness in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Ther* 2020; 16:420-3.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "Ispitivanje ranih pokazatelja oštećenja kardiovaskularnog sistema kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindrom" dr Aleksandre Paripović, je od značaja kao originalni doprinos razumevanja nastanka prevremene kardiovaskularne bolesti kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom. Detaljno su objašnjeni faktori rizika (gojaznost, poremećaj metabolizma glukoze, dužina trajanja bolesti, dislipidemija, arterijska hipertenzija, primena kortikosteroida i ostale imunosupresivne terapije) koji dovode do prevremene kardiovaskularne bolesti kod dece sa kortikosteroid zavisnim i kortikosteroid rezistentnim nefrotskim sindromom. Detaljno su objašnjene neinvazivne metode pomoću kojih je moguće otkriti rane znake ateroskleroze. Merenje debljine intime i medije karotidnih arterija i mase leve komore su metode koje su se i do sada primenjivale u dijagnozi aterosklerotičnih promena kod ovih bolesnika. Ovim istraživanjem istaknut je značaj određivanja globalne longitudinalne napetosti (GLS) u otkrivanju početnih promena u funkciji leve komore. Istaknuta je prednost ove metode u odnosu na merenje mase leve komore i određivanja indeksa mase leve komore. Do sada globalna longitudinalna napetost nije određivana kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom. Ovim istraživanjem zaključno je da je

neophodno rano prepoznavanje rizične grupe pacijenta radi prevencije i lečenja prevremene kardiovaskularne bolesti.

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 Aleksandre i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.04.2021.

Članovi Komisije:

Doc. dr Brankica Spasojević –Dimitrijeva

Doc. dr Marija Zdravković

Prof. dr Biljana Otašević

Mentor:

Prof. dr Vladislav Vukomanović
