

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРЕДЛОЖЕНО		13.06.18	
Служба:		Категорија:	Вредност:
05	7349/3-3		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 17.05.2018. године, одлуком бр. IV-03-353/28 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом **“Процена улоге аутономног нервног система у повезаности опструктивне „sleep apnee“ и кардиоваскуларних поремећаја неинвазивним методама”** кандидата Јелене Вучковић-Филиповић у следећем саставу:

1. **Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник
2. **Проф. др Марина Петровић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан
3. **Проф. др Милоје Томашевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан
4. **Доц. др Миодраг Вукчевић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан
5. **Доц. др Владимир Живковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Јелене Вучковић-Филиповић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата прим.др Јелене Вучковић-Филиповић под називом **“Процена улоге аутономног нервног система у повезаности опструктивне „sleep apnee“ и кардиоваскуларних поремећаја неинвазивним методама”**, урађена је под менторством проф. др Ивана Чекеревца, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем улоге симпатичког нервног система у повезаности опструктивне sleep apnee и различитих кардиоваскуларних поремећаја коришћењем индиректних, неинвазивних метода.

Sleep apnea се описује као присуство најмање пет прекида дисања дужих од 10 секунди на један сат спавања уз постојање ноћно-дневних тегоба. Хипопнеа се дефинише као смањење протока ваздуха за више од 50% удружен са смањењем SatO₂ за најмање 4%. Према подацима из неколико студија спроведених на подручју Европе и Америке утврђено је да приближно 1 од 5 одраслих особа има најмање благи степен опструктивне sleep apnee док средње-тежак или тежак облик има 1 од 15 одраслих особа. Преваленца централне sleep apnee је знатно мања у општој популацији у односу на опструктивну sleep apneu, а највећа учесталост је забележена код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом.

Учесталост sleep apnee у општој, одраслој популацији је већа код мушкараца у односу на жене (4% према 2%). Сматра се да око 24% одраслих мушкараца и 9% жена има лакши облик, а 4% мушкараца и 2% жена тежи облик ОСА. Овај поремећај је веома значајан с обзиром да приближно 85% болесника са клинички значајном sleep apneom нема потврђену дијагнозу.

Према подацима из неколико студија спроведених на подручју Европе и Америке утврђено је да приближно 1 од 5 одраслих особа има најмање благи степен опструктивне sleep apnee док средње-тежак или тежак облик има 1 од 15 одраслих особа. Преваленца централне sleep apnee је знатно мања у општој популацији у односу на опструктивну sleep apne-u, а највећа учесталост је забележена код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом.

У препорукама Америчке Асоцијације за Срце и Америчког Колеџа за Кардиологију описани су бројни механизми који леже у основи повезаности sleep apnee и кардиоваскуларних поремећаја, укључујући промене у активности аутономног нервног система, оксидативни стрес, ендотелну дисфункцију и инсулинску резистенцију.

Постоје докази о променама у тонуусу симпатичког и парасимпатичког аутономног нервног система код пацијената са опструктивном sleep apneom које повећавају ризик за настанак кардиоваскуларних поремећаја (Bradley, Floras 2009). У студији која је испитивале варијабилност срчане фреквенце спектралном анализом показано је да постоји појачана активност симпатикуса (повећана вредност ниско-фреквентне компоненте и повећан однос ниско/високо-фреквентне компоненте) током

епизода апнее (Vanninen и сар. 1996). Након поменути студије варијабилност срчане фреквенце је уведена као дијагностичка метода која олакшава постављање дијагнозе опструктивне sleep апнее (Wang и сар. 2008; Mendez и сар. 2010).

Описана је значајна повезаност хипертензије и sleep апнее са карактеристичним одсуством dipping-а, тј физиолошког пада артеријског притиска за око 20 mmHg током сна, и већим скоком дијастолног притиска. Утврђено је да је исхемијска болест срца је пет пута чешћа код особа са sleep апнеом са често присутним променама у ЕКГ-у али без значајних промена на коронарним крвним судовима. У америчким препорукама постоји податак да су аритмије присутне у преко 50% пацијената са sleep апнеом, са посебним акцентом на повећану учесталост коморских аритмија (>60%) код особа са sleep апнеом у односу на здраву популацију.

У доступној литератури постоје радови који описују повезаност sleep апнее и кардиоваскуларних поремећаја али нема доступних података о испитивању ове повезаности у нашој земљи. Нема података ни о испитивању активности аутономног нервног система индиректним методом преко срчане фреквенце код особа са истовременим присуством sleep апнее и кардиоваскуларних поремећаја.

Значај ове студије огледа се у обједињавању података о учесталости кардиоваскуларних поремећаја (поремећаји ритма, хипертензија, исхемијска болест срца) и sleep апнее у нашој земљи. Резултати ове студије могу послужити као основа за будућа детаљнија испитивања механизма повезаности sleep апнее и кардиоваскуларних поремећаја са посебним освртом на испитивање аутономног нервног система, индиректним и директним методама.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

У доступној литератури постоје радови који описују повезаност sleep апнее и кардиоваскуларних поремећаја али нема доступних података о испитивању ове повезаности у нашој земљи. Нема података ни о испитивању активности аутономног нервног система индиректним методом преко срчане фреквенце код особа са истовременим присуством sleep апнее и кардиоваскуларних поремећаја.

Студија која је предмет ове докторске дисертације је до сада прва студија у нашој земљи која се бави испитивањем улоге симпатичког нервног система у повезаности поменутих поремећаја коришћењем варијабилности срчане фреквенце као једне од индиректних, неинвазивних метода за процену активности симпатичког система.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата прим.др Јелене Вучковић-Филиповић под називом “Процена улоге аутономног нервног система у повезаности опструктивне sleep апнее и кардиоваскуларних поремећаја неинвазивним методама”, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Јелена Вучковић-Филиповић, рођена је 11.02.1976 у Крагујевцу. Након завршене основне школе и Прве крагујевачке Гимназије са одличним успехом, школске 1994/1995 године уписала је Медицински факултет у Крагујевцу на коме је дипломирала 2001. год., са просечном оценом 8.17. Уписала је III годину докторских академских студија, ужа научна област Клиничка и експериментална Интерна медицина на Медицинском факултету у Крагујевцу 2010 године. Усмени докторски испит положила је 23.06.2010.године са оценом 9.

Специјалистичке студије из области Интерне медицине уписала је 2002.године на Медицинском факултету у Београду, а 2007. године је положила специјалистички испит из Интерне медицине на Медицинском факултету у Крагујевцу. Специјалистички стаж одрадила је у периоду од 2001.-2002.године у ДЗ Крагујевац.

Од 2002. године запослена у Специјалној Хируршкој болници Свети Јован, а од 2003. године у Клиничком Центру Крагујевац, Клиника за интерну медицину, Центар за кардиологију, данас Клиника за Кардиологију. Завршила је школу васкуларне ултрасонографије 2007. године, и школу ехокардиографије на ИКВБ Дедиње 2011.године. Ужу специјализацију из области Кардиологије уписала је 2012. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. У септембру 2017.године изабрана је у звање Примаријуса од стране Министарства здравља Републике Србије.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат је први аутор једног оригиналног научног рада у целини и први аутор или аутор у осам радова у виду сажетака објављених у часописима индексираним на SCI листи чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Vuleta M, Simic I, Jakovljevic V, Zivkovic V, Davidovic G. Blood pressure profile and effects of antihypertensive medications on blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea. *Acta Polon Pharm – Drug Res.* 2018; 75 (2): 515-523. **M23**
2. **Vuckovic-Filipovic J**, Davidovic G, Iric Cupic V, Djuikic S, Kovacevic Z. Takotsubo cardiomyopathy – the broken heart syndrome. *Medicinski Glasnik.* 2012; 9(2): 400-402. **M23.**
3. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Davidovic G. Kounis syndrome. *PONS Med J.* 2015; 12(1): 30-34. **M52**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Урађена истраживања су у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација има следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 15 слика, 55 графикана и 32 табеле.

У поглављу „Литература“ цитирано је 331 библиографских јединица.

У **УВОДНОМ ДЕЛУ** аутор је јасно и прецизно описао дефиницију, поделу, факторе ризика, клиничку слику и патофизиологију опструктивне sleep апнее, као и начине за њену дијагносику и лечење. Детаљно су описани патофизиолошки механизми који повезују sleep апнеа-у са различитим кардиоваскуларним поремећајима при чему је посебан акценат стављен на описивање улоге симпатичког нервног система, као једног од најзначајнијих патофизиолошких чинилаца. Аутор је такође описао начине неинвазивне процене активности симпатичког нервног система са детаљним описом варијабилности срчане фреквенце као неинвазивне, индиректне методе за процену активности која је коришћена у овој дисертацији. Посебан значај у уводном делу имају поглавља која кроз преглед литературе описују повезаност sleep апнее и различитих кардиоваскуларних поремећаја (исхемија миокарда, срчана инсуфицијенција, мождани удар, плућна хипертензија, аритмије, артеријска хипертензија).

У делу **ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** јасно су описане хипотезе и главни циљеви истраживања који имају за задатак да разјасне повезаност sleep апнее и кардиоваскуларних поремећаја.

Главни циљеви истраживања су били:

1. Процена варијабилности срчане фреквенце као индиректног показатеља активности аутономног нервног система у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
2. Испитивање повезаности година и пола са појавом и степеном тежине sleep апнее.
3. Испитивање учесталости и процена степена тежине гојазности код болесника са sleep апнеом коришћењем телесне тежине, индекса телесне масе, обима струка и обима врата у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
4. Процена степена дневне поспаности и повезаности са степеном тежине sleep апнее.
5. Испитивање степена хипоксије и десатурације код пацијената са sleep апнеом у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
6. Испитивање утицаја sleep апнее на промене срчане фреквенце у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
7. Испитивање учесталости поремећаја срчаног ритма и спровођења (синусна тахикардија, синусна брадикардија, преткоморске екстрасистоле, фибрилација

- преткомора, коморске екстрасистоле АВ блокови) код болесника са sleep арнеом у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
8. Испитивање повезаности sleep арнеа и ехокардиографских параметара (величина леве преткоморе, дебљина леве коморе, систолна функција) у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
 9. Испитивање учесталости коморбидитета код пацијената са sleep арнеом (метаболички синдром, дијабетес мелитус, дислипидемије, хипертензија, исхемија миокарда, претходни инфаркт миокарда, срчана инсуфицијенција, анемија, бронхијална астма) у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
 10. Испитивање учесталости хипертензије, примене антихипертензивне терапије и повезаности степена тежине sleep арнеа са степеном тежине хипертензије.
 11. Испитивање повезаности sleep арнеа са појединим фенотиповима хипертензије процењених помоћу амбулаторног мониторинга крвног притиска у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
 12. Испитивање повезаности sleep арнеа и dipping обрасца крвног притиска процењеног помоћу амбулаторног мониторинга крвног притиска у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.

Постављене су следеће хипотезе истраживања:

1. Варијабилност срчане фреквенце је повећана као одраз повећане активности и преминације дејства симпатичког нервног система код пацијената са sleep арнеом.
2. Постоји значајна повезаност sleep арнеа са полом и годинама живота испитаника.
3. Учесталост гојазности је значајна код пацијената са sleep арнеом, уз линеарно повећање степена гојазности (повећање индекса телесне масе, обима струка и обима врата) са степеном тежине sleep арнеа.
4. Постоји значајна корелација прекомерне дневне поспаности и степена тежине sleep арнеа.
5. Код пацијената са sleep арнеом постоји изражени степен хипоксије и десатурације кисеоником који зависи од степена тежине sleep арнеа.
6. Степен тежине sleep арнеа утиче на вредности срчане фреквенце и учесталост промена срчане фреквенце.
7. Учесталост поремећаја срчаног ритма и спровођења (синусна тахикардија, синусна брадикардија, преткоморске екстрасистоле, фибрилација преткомора, коморске екстрасистоле АВ блокови) зависи од степена тежине sleep арнеа.
8. Код пацијената са sleep арнеом често је повећана величина леве преткоморе, хипертрофија леве коморе и систолна дисфункција леве коморе.
9. Код пацијената са sleep арнеом постоји значајна учесталост коморбидитета: метаболички синдром, дијабетес мелитус, дислипидемије, хипертензија, исхемија миокарда, претходни инфаркт миокарда, срчана инсуфицијенција, анемија, бронхијална астма.
10. Код пацијената са sleep арнеом постоји значајна учесталост хипертензије и примене појединих група антихипертензивних лекова (АСЕ инхибитори, бета

блокатори, диуретици, антагонисти калцијума), степен тежине хипертензије у ординацији је у корелацији са степеном тежине sleep апнее.

11. Код пацијената са sleep апнеом постоји преминација појединих фенотипова хипертензије процењених помоћу амбулаторног мониторинга крвног притиска: дијастолна хипертензија, јутарња хипертензија.
12. Код пацијената са sleep апнеом постоји изражена учесталост non-dipping феномена која корелира са степеном тежине sleep апнее.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА су идентични са наведеним у пријави докторске дисертације. У овој проспективној, нетерапијској, интервентној клиничкој студији испитивана је учесталости кардиоваскуларних поремећаја код болесника са sleep апнеом. У популацији болесника са sleep апнеом идентификовани су испитаници код којих се јављају кардиоваскуларни поремећаји, њихова учесталост у односу на тежину sleep апнее и улога симпатичког нервног система у овој повезаности.

Дијагноза sleep апнее постављена је коришћењем sleep студије - полиграфије којом се пратио положај болесника, проток ваздуха кроз нос и уста, покрети грудног коша и трбуха, пулсна оксиметрија (вредности пулса и сатурација крви). Начин постављања дијагнозе и поделе испитаника према степеним тежине sleep апнее, као и принцип рада полиграфије су детаљно описани.

У циљу откривања поремећаја срчаног ритма коришћен је 24-часовни ЕКГ Холтер мониторинг којим је бележен срчани рад болесника током дневно-ноћних активности у периоду од 24 сата. У току примене холтер ЕКГ мониторинга регистровани су следећи параметри: средња срчана фреквенца, депресија ST сегмента, поремећаји срчаног ритма, компензаторне паузе или прекиди у раду срца, Q-T интервал, варијабилност срчане фреквенце. Овом неинвазивном дијагностичком методом урађена је и спектрална анализа срчане фреквенце, односно, процена цикличних варијација R-R интервала. Коришћење ове методе је омогућило неинвазивну процену активности симпатичког нервног система чиме се превазишло ограничење студије у смислу немогућности директне процене симпатичке активности због недоступности индиректних метода. Аутор је детаљно описао начин извођења ове дијагностичке методе, параметре који су праћени као и начин процене варијабилности срчане фреквенце, као основне дијагностичке методе у дисертацији.

Холтер мониторинг крвног притиска коришћен је за 24-часовно праћење вредности крвног притиска као и варијације ових вредности. Праћене се минималне, средње и максималне вредности, дневне и ноћне варијације, као и ноћни падови (dipping) крвног притиска. Аутор је детаљно описао начин извођења дијагностичке методе и процене добијених резултата, што је извршено у складу са препорукама Европског Удружења Кардиолога. Поред вредности систолног и дијастолног, аутор је пратио и пулсни притисак као маркер крутости артерија и посебан фактор ризика. Аутор је детаљно описао значај и начин одређивања варијабилности крвног притиска у току 24 часа.

Лабораторијске анализе – из узорака крви одређиване су вредности глукозе и липопротеинског профила што је у поглављу материјал и методе аутор детаљно описао.

За статистичку обраду података и резултата истраживања аутор је користио SPSS 19 програм за Windows оперативни систем.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА су детаљно и јасно приказани помоћу 55 графикана и 32 табеле. Први део састојао се у приказивању резултата добијених између испитаника са sleep апнеа-ом и контролне групе (без sleep апнеа), док је у другом делу резултата приказано поређење испитаника на основу степена тежине sleep апнеа.

Године старости нису се издвојиле као значајан фактор за настанак OSA што је указало да у посматраној популацији не постоји утицај година на степен тежине OSA. Потврђена је значајна разлика у учесталости испитаника различитог пола. На основу добијених резултата процењени однос мушкарци:жене у студијској групи био је 3:1 што је у складу са резултатима ранијих истраживања. Са порастом степена тежине OSA уочава се смањење учесталости женског пола.

Телесна тежина, индексе телесне масе, обим струка и обим врата значајно су се разликовали у смислу већих вредности код пацијената са OSA. У групи са тешком OSA сви испитаници били су гојазни. Највише је било испитаника са гојазношћу II и III степена док је у групи са умереном OSA било највише испитаника који имају гојазност I степена. Доказано је да гојазност и BMI не корелирају увек са тежином OSA.

Степен дневне поспаности, процењен помоћу Epworth скале поспаности био је већи код испитаника са OSA тј линеарно се повећавао са повећањем степена тежине OSA.

Код испитаника са OSA постоји значајан степен хипоксије што се показало линеарним смањењем минималне и средње сатурације кисеоником и линеарним повећањем степена дестурације са повећањем степена OSA: Аутор је додатно кроз методу амбулаторног мониторинга крвног притиска и праћење параметра „двоструки производ“ (производ срчане фреквенце и систолног крвног притиска) индиректно доказао присуство хипоксије миокарда код одређеног броја испитаника са sleep апнеа-ом.

Код пацијената са OSA није доказано да постоји повишена средња срчана фреквенца током 24-часовног праћења, као ни значајне промене минималне и максималне срчане фреквенце, без обзира на повишен ниво симпатичке активности и степен тежине OSA, што се може објаснити применом бета-блокатора у високом проценту (> 60%) испитаника. Присуство и степен тежине OSA нису значајно утицали на повећање учесталости поремећаја срчаног ритма и спровођења. Код здравих испитаника доминантна је била заступљеност синусне тахикардије док у групи са најтежим степеном OSA преткоморска фибрилација. Смањена учесталост поремећаја ритма објашњена је детаљно као последица малог узорка и значајне примене бета блокатора у терапији.

Хипертрофија леве коморе била је чешћа код пацијената са OSA. Систолна функција леве коморе била је очувана код највећег броја испитаника. Аутор је нагласио да би даља истраживања могла бити урађена у правцу испитивања срчане инсуфицијенције са очуваном ејекционом фракцијом (HFpEF) које овим истраживањем није обухваћено.

Најчешћи коморбидитети код испитаника са OSA били су дислипидемија и хипертензија, док учесталост осталих посматраних коморбидитета није била значајна. Као могућ разлог томе аутор је навео релативно мали узорак студијске популације.

Учесталост хипертензије била је значајна код испитаника са OSA, пр чему је највећи број испитаника већ користио антихипертензивну терапију, најмање 2 године. Није било значајне повезаности између степена тежине OSA и вредности систолног и дијастолног крвног притисак у ординацији. Анализа вредности добијених амбулаторним мониторингом крвног притиска није издвојила дијастолну хипертензију као доминантан тип хипертензије као што је очекивано. На основу добијених резултата, узимајући у обзир факторе који могу да утичу на вредности крвног притиска, пре свега примењену терапију, аутор наводи комбиновану систолну и дијастолну дневну хипертензију као потенцијално доминантан тип код испитиване популације испитаника са OSA.

Non-dipping се у посматраном узорку није издвојио као статистички значајан ни у једној од спроведених анализа. Није било разлике у појави овог феномена између испитаника са и без OSA као ни у анализи испитаника по групама на основу степена тежине OSA. Добијене резултате аутор детаљно објашњава кроз величину узорка, присуство коморбидитета код појединих испитаника, примењену антихипертензивну терапију, али и широку класификацију по којој је dipping образац подељен на 4 категорије.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, аутор је анализирао добијене резултате и упоређивао их са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су прегледно и јасно изнети те нам пружају нове информације у погледу повезаности sleep апнеа и кардиоваскуларних поремећаја. У овом поглављу је детаљно описан кроз добијене резултате утицај симпатичког нервног система на појаву појединих кардиоваскуларних поремећаја, али и ограничења студије која су утицала на добијене резултате. Иако се симпатичка хиперактивност није показала као изразито статистички значајна, аутор је детаљно објаснио потенцијалне разлоге за добијене резултате и кроз упоређивање са подацима из литературе на јасан и детаљан начин објаснио значај добијених резултата и њихову примену у сврху будућих истраживања.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом **“Процена улоге аутономног нервног система у повезаности опструктивне sleep апнеа и кардиоваскуларних поремећаја неинвазивним методама”**, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. У посматраној популацији не постоји утицај година на степен тежине OSA.
2. Потврђена је значајна разлика у учесталости испитаника различитог пола. Процењени однос мушкарци:жене био је 3:1. Са порастом степена тежине OSA уочава се смањење учесталости женског пола.

3. Телесна тежина, индекс телесне масе, обим струка и обим врата значајно су се разликовали у смислу већих вредности код пацијената са OSA. У групи са тешком OSA сви испитаници били су гојазни. Доказано је да гојазност и BMI не корелирају увек са тежином OSA.
4. Степен дневне поспаности, процењен помоћу Epworth скале поспаности линеарно се повећавао са повећањем степена тежине OSA.
5. Код испитаника са OSA постоји значајан степен хипоксије што се показало линеарним смањењем минималне и средње сатурације кисеоником и линеарним повећањем степена дестурације са повећањем степена OSA:
6. Код пацијената са OSA није постојала повишена средња срчана фреквенца током 24-часовног праћења, као ни значајне промене минималне и максималне срчане фреквенце, без обзира на повишен ниво симпатичке активности и степен тежине OSA.
7. Присуство и степен тежине OSA нису значајно утицали на повећање учесталости поремећаја срчаног ритма и спровођења.
8. Хипертрофија леве коморе била је чешћа код пацијената са OSA. Систолна функција леве коморе била је очувана код највећег броја испитаника.
9. Најчешћи коморбидитети код испитаника са OSA били су дислипидемија и хипертензија, док учесталост осталих посматраних коморбидитета није била значајна.
10. Учесталост хипертензије била је значајна код испитаника са OSA.
11. На основу добијених резултата, узимајући у обзир факторе који могу да утичу на вредности крвног притиска, пре свега примењену терапију, комбинована систолна и дијастолна дневна хипертензију издвојила се као потенцијално доминантан тип.
12. Non-dipping се у посматраном узорку није издвојило као статистички значајан ни у једној од спроведених анализа. Није било разлике у појави овог феномена између испитаника са и без OSA као ни у анализи испитаника по групама на основу степена тежине OSA.

Резултати ове *Докторске дисертације* су верификовани објављивањем резултата испитивања у једном научном раду у целини и осам саопштења на међународним конгресима.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Генерални циљ ове студије био је да се испита учесталост појединих кардиоваскуларних болести код болесника са sleep apneom и њихова повезаност преко повишене активности симпатичког нервног система. Истраживања овог типа су у порасту у свету последњих неколико година, о чему сведочи све већи број публикованих радова на ову тему током неколико година уназад. Ниједно истраживање се међутим није у потпуности базирало на испитивање варијабилности срчане фреквенце као значајне индиректне методе за процену симпатичке нервне активности код ових пацијената. На основу резултата добијених из ове студије и детаљно описане дискусије може се сагледати улога и значај неинвазивног испитивања

активности симпатичког нервног система код болесника са sleep арнеом и кардиоваскуларним поремећајима што може послужити као основа за будућа истраживања. Такође, добијени резултати су објединили податке о учесталости кардиоваскуларних поремећаја у различитим групама болесника са sleep арнеом у односу на степен њене тежине и представљају прве податке који обједињују sleep арнеа-у, симпатички нервни систем и кардиоваскуларне поремећаје у нашој земљи.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати истраживања су објављени у часопису индексираном на SCI листи:

- **Vuckovic-Filipovic J, Milanov S, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Vuleta M, et al.** Blood pressure profile and effects of antihypertensive medications on blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea. Acta Polon Pharm – Drug Res. 2018; 75 (2): 515-523. **M23**

Такође резултати истраживања су приказани у виду осам постер презентација на 2 међународне научне конференције који су штампани у изводима:

ЗАКЉУЧАК

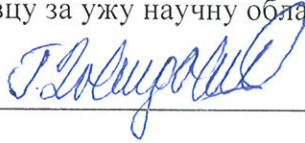
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Јелене Вучковић-Филиповић под називом **“Процена улоге аутономног нервног система у повезаности опструктивне sleep арнее и кардиоваскуларних поремећаја неинвазивним методама”**, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру докторске дисертације засновано на савременим сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Докторска дисертација кандидата Јелене Вучковић-Филиповић, урађена под менторством проф. др Ивана Чекеревца, представља значајан и оригиналан допринос у области клиничке пулмологије и кардиологије. Резултати добијени у овој тези садрже нове научне резултате и јасно потврђују способност аутора за самостално уочавање и решавање проблема у области научног рада. Наслов тезе јасно одређује циљеве научног испитивања. Добијени резултати су прегледно написани, јасно и добро продискутовани.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом **“Процена улоге аутономног нервног система у повезаности опструктивне sleep арнее и кардиоваскуларних поремећаја неинвазивним методама”**, кандидата Јелене Вучковић-Филиповић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

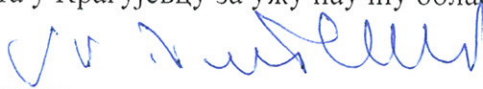
Проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник



Проф. др Марина Петровић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



Проф. др Милоје Томашевић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



Доц. др Миодраг Вукчевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за
ужу научну област *Интерна медицина*, члан



Доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан

