

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.medf.ucg.ac.me
E-mail: infomedf@ac.me



Univerzitet Crne Gore



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Kruševac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.medf.ucg.ac.me
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 2312/22-1
Podgorica, 29.11.2019. godine

UNIVERZITET CRNE GORE
ODBORU ZA DOKTORSKE STUDIJE
SENATU

Poštovani,

U prilogu dostavljamo D1 obrazac (ocjena podobnosti doktorske teze i kandidata) sa prapatnom dokumentacijom, za kandidata mr sci Nebojšu Bulatovića.

S poštovanjem,


Prof. dr Miodrag Radunović

**UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET**

Broj: *21/19*
Podgorica, 28.11. 2019. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija broj: 08-583 od 26.02.2015.godine Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj dana 28.11.2019. godine, donijelo je

ODLUKU

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije i kandidata mr sci Nebojše Bulatovića, broj:436/3 od 22.10.2019.godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „Povezanost mikroangiopatskih promjena u oku i nokatnoj ploči kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom II i III stepena“ i kandidata mr sci Nebojšu Bulatovića.
3. Odluka Vijeća i Izvještaj Komisije iz tačke 1, dostavlja se Centru za doktorske studije, na dalju realizaciju.

OBRAZLOŽENJE

Mr sci Nebojša Bulatović podnio je prijavu radnog naziva doktorske teze pod nazivom “Ispitivanje povezanosti mikroangiopatskih promjena putem videokailaroskopije nokatne ploče i oftalmoskopije u pacijenata sa hipertenzijom II i III stepena“ dana 21.02.2019. godine.

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 09.07.2019.godine imenovao je Komisiju za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata mr sci Nebojše Bulatovića u sastavu Prof. dr Aneta Bošković, Prof. dr Ljilja Gledović Musić, prof. dr Milica Martinović, doc. dr Vladimir Zdravković i doc. dr Antoneta Adžić Zečević.

Kandidat je pred navedenom Komisijom javno obrazložio ciljeve i očekivane rezultate-istraživački programa dana 09.09.2019. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:436/3 od 22.10.2019. godine i predložila izmjenu naslova i to: „Povezanost mikroangiopatskih promjena u oku i nokatnoj ploči kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom II i III stepena“, koju je kandidat prihvatio i dostavio novi obrazac prijave teme.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj dana 28.11.2019. godine, nakon razmatranja Izvještaja Komisije broj : 436/3 od 22.10.2019. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

**VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,**

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan



OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr Nebojša Bulatović
Fakultet	Medicinski fakultet Podgorica
Studijski program	Kardiologija
Broj indeksa	9/08
Podaci o magistarskom radu	„KORELACIJA NIVOVA N-TERMINALNOG FRAGMENTA MOŽDANOG NATRIURETSKOG PEPTIDA SA KLINIČKOM SLIKOM KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA“ Medicinski fakultet u Beogradu, 2007.godine se ocjenom 10 .
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Službeni jezik	Povezanost mikroangiopatskih promjena u oku i nokatnoj ploči kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom II i III stepena
Engleski jezik	The correlation between microangiopathic changes in the eye and nailfold in patients with grade II and III arterial hypertension
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća fakulteta	
Naučna oblast doktorske disertacije	Kardiologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	

Javna odbrana polaznih istraživanja održana je 09. IX. 2019. godine u maloj sali Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore sa početkom u 11,00 časova. Kandidat je obrazložio temu doktorske disertacije, izložio najvažnije do sada ostvarene rezultate i naučni doprinos postignut provedenim istraživanjima. Nakon toga kandidat je upoznao komisiju sa planiranim pravcima istraživanja u nastavku rada na doktorskoj disertaciji. Nakon izlaganja članovi Komisije su dali komentare, sugestije za nastavak rada kao i postavili pitanja na koje je kandidat uspješno odgovorio.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Arterijska hipertenzija je vodeći uzrok kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta i ima brojne štetne efekte na različite organske sisteme. Zbog toga su rana dijagnoza, rana identifikacija mikrovaskularnih oštećenja, procjena kardiovaskularnog rizika kao i terapija od ključnog značaja. Već u I stepenu hipertenzije se mogu naći rana mikrovaskularna oštećenja različitih ciljnih organa npr. na retini i bubregu. Godinama unazad istraživači tragaju za specifičnom neinvazivnom metodom koja bi in vivo, identifikovala poremećaje mikrocirkulacije u cilju rane procjene kardiovaskularnog rizika. Metode ispitivanja mikrovaskulature mogu biti invazivne, a od neinvazivnih metoda može biti korisna procjena morfologije mikrovaskulature retine, plerizmografija i kapilaroskopija korjena nokta. Imajući ovo na umu evaluacija mikrovaskulature bi mogla biti bitan faktor u kardiovaskularnoj stratifikaciji i procjeni hipertenzivnih komplikacija tj. hipertenzijom posredovanih oštećenja organa.

Prva od metoda koja je ustanovljena dugi niz godina je pregled očnog dna putem oftalmoskopije. Sledeća metoda koja je uvedena za procjenu oštećenja ciljnog organa (bubreg) u hipertenziji je biohemijski marker- mikroalbuminurija. Međutim, kapilaroskopija ili tzv. in vivo videomikroskopija je tehnika koja omogućava dvo-dimenzionalnu sliku trodimenzionalne kapilarne mreže i omogućava visoko kontrastne slike i video zapise kapilara kože. Na ovaj način može da se procijeni: morfologija kapilara, gustina kapilara (broj po 1 mm), kao i dinamska kapilaroskopija tj. brzina protoka i širina kapilare. Tako se neinvazivnom metodom može dobiti mnogo više informacija o mikrovaskularnom koritu. Ona je od skora upotrebljena u hipertenziji i jos uvijek je nedovoljno izučena. Takodje i dalje se traga za mogućim gradiranjem kapilaroskopskog nalaza u zavisnosti od stadijuma hipertenzije.

B2. Cilj istraživanja

1. Procjena korelacije nalaza videokapilaroskopije sa nalazom oftalmoskopije u procjeni stanja mikrocirkulacije kod bolesnika sa hipertenzijom II i III stepena.
2. Određivanje stepena korelacije do sada ispitanih faktora rizika za nastanak ateroskleroze sa mikrovaskularnim promjenama kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti
3. Utvrđivanje postojanja korelacije hipertrofije lijeve komore procijenjene ehokardiografski sa postojanjem promjena u mikrovaskulatornom koritu kod ispitivanih pacijenata
4. Utvrđivanje postojanja korelacije ehokardiografskih parametara globalnog longitudinalnog straina (GLS) i indeksa volumena lijeve pretkomore (Left Atrial Volume Index – LAVI) sa promjenama na mikrovaskularnom koritu, dijagnostikovanih videokapilaroskopijom i oftalmoskopijom kod pacijenata sa II i III stadijumom hipertenzivne bolesti
5. Utvrđivanje postojanja korelacije između promjena na mikrovaskularnom koritu, dijagnostikovanih videokapilaroskopijom i oftalmoskopijom kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti i hipertenzivne nefropatije verifikovane mikroalbuminurijom.

B3. Metode i plan istraživanja

U studiju će biti uključeno 95 pacijenata kojima je dijagnostikovana hipertenzija drugog ili trećeg stepena. Kontrolnu grupu će činiti 20 zdravih ispitanika slične starosne dobi kojima će biti urađena kapilaroskopija. Radi procjene stanja mikrocirkulacije pacijentima će biti uzeti detaljni anamnestički podaci, obavljen fizikalni pregled, određen indeks tjelesne mase (BMI) i sledeće neinvazivne dijagnostičke procedure: 24 časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska, videokapilaroskopija korjena nokta, oflamoskopski pregled, ehokardiografski pregled i laboratorijsko ispitivanje parametara među kojim i mikroalbuminurije i serumskog galektina.

Svim pacijentima će se uraditi direktna bilateralna oftalmoskopija. Analiza podrazumijeva procjenu vaskularnih dijametara, prisustva pamučastih mekih eksudata (cotton wool), hemoragija, neovaskularizacije. Oftalmoskopiju i analizu nalaza obaviće iskusni oftamolog aparatom marke Carl Zeiss. Kapilaroskopijom ili in vivo videomikroskopijom će se određivati: morfologija kapilara, gustina kapilara (broj po 1 mm), kao i dinamska kapilaroskopija tj. brzina protoka i širina kapilare. Ispitivanje će se obavljati u kontrolisanim uslovima. Broj kapilara na IV prstu nedominantne ruke će biti evaluisan putem video-mikroskopije (OptiPix Capillaroscopy, Optilia Mediscope, Intel Pentium Computer, Intel i52.8 GHz, OptiPix Video Capillaroscopy software). Slike dobijene prilikom snimanja će se digitalno pohranjivati u kompjuteru. Koristice se uvećanje optičke sonde od 200 x. Broj kapilara će se procenjivati na 1 mm prije i poslije povećanja broja perfundovanih kapilara putem venske kongestije. Osim broja kapilara procenjivaće se i dijametar, morfologija kapilara, propustljivost, mikrohemoragije, neoangiogeneza, prisustvo subpapilarnog venskog spleta, distribucija kapilara kao i evaluacija protoka. Izvodjenje kapilaroskopije i analizu fotografija će izvoditi reumatolog KCCG edukovan za izvodjenje procedure.

Ehokardiografija će biti obavljena korišćenjem aparata Epiq 7 proizvođača Philips. Procenjivaće se globalna kontraktilnost miokarda, dimenzije šupljina, karakteristike intrakardijalnog protoka krvi, kao i prisustvo hipertrofije lijeve komore

B4. Naučni doprinos

Procijena značaja kapilaroskopije u postavljanju dijagnoze i procjeni organskih oštećenja posredovanih hipertenzijom

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Sredstva za izvođenje istraživanja će obezbijediti kandidat

Mišljenje i prijedlog komisije

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, izlaganja kandidata i diskusije. Komisija daje pozitivnu ocjenu polaznih istraživanja kandidata dr Nebojse Bulatovica. Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak rada na doktorskoj disertaciji.

Predlog izmjene naslova

“Povezanost mikroangiopatskih promjena u oku i nokatnoj ploči kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom II I III stepena” umjesto “Ispitivanje povezanosti mikroangiopatskih promjena putem videokapilaroskopije nokatne ploče I oftalmoskopije u pacijenata sa hipertenzijom II I III stepena”

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

(titula, ime i prezime, ustanova)

Planirana odbrana doktorske disertacije

2021. Godine

Izdvojeno mišljenje

(popuniti ukoliko neki član komisije ima izdvojeno mišljenje)

Ime i prezime

Napomena

(popuniti po potrebi)

ZAKLJUČAK

Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija	DA	NE
Tema omogućava izradu originalnog naučno-istraživačkog rada koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj	DA	NE

Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata

Prof. dr Aneta Bosković,
Univerzitet Crne Gore, Crna Gora

Prof. dr Milica Martinović
Univerzitet Crne Gore, Crna Gora

Prof. Dr Lijlja Gledović Musić
Univerzitet Crne Gore, Crna Gora

Doc. dr Antoaneta Adžić Zečević
Univerzitet Crne Gore, Crna Gora

Doc. dr. Vladimir Zdravković
Univerzitet Kragujevac, Srbija

U Podgorici,



PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI TEME I KANDIDATA	
Prof dr Aneta Boskovic, Univerzitet Crne Gore, Crna Gora	Da li se može razlikovati oftalmoskopski nalaz promjena uzrokovanih dijabetom od promjena uzrokovanom hipertenzijom? <hr/> <hr/>
Prof dr Milica Martinovic Univerzitet Crne Gore, Crna Gora	Da li je veličina uzorka odgovarajuća da obezbijedi validnu statističku obradu za kompetentno donošenje zaključaka? Da li je sastav i struktura ispitanika iz kontrolne grupe usklađena sa strukturom pacijenata kod kojih se ispitivanje obavlja? <hr/> <hr/>
Prof. Dr Ljilja Music Univerzitet Crne Gore, Crna Gora	<hr/> <hr/>
Prof. dr Antoaneta Adzic Univerzitet Crne Gore, Crna Gora	Da li se promjene na očnom dnu mogu razlikovati, da li su nastale kod arterijske hipertenzije ili diabetne retinopatije? Da li postoji korelacija između stepena invalidnosti oboljenja i posledica na očnom dnu? <hr/> <hr/>
Doc. dr. Vladimir Zdravkovic Medicinski fakultet Kragujevac, Srbija	<hr/> <hr/>
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	<hr/> <hr/>
(Ime i prezime)	<hr/> <hr/>
(Ime i prezime)	<hr/> <hr/>

ZNAČAJNI KOMENTARI	

Primijeno:	22.10.2015		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	43614		

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Mr sci dr Nebojša Bulatović
Fakultet	Medicinski fakultet Podgorica
Studijski program	kardiologija
Broj indeksa	9/08
Ime i prezime roditelja	Savelja Bulatović
Datum i mjesto rođenja	28.09.1969.
Adresa prebivališta	Pera Šoća 4-a Podgorica
Telefon	+382 67 583 333
E-mail	nebojsabulatovic@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<p>Na Medicinskom fakultetu u Beogradu položio usmeni magistarski ispit 17.12.2003.godine se ocjenom 10, a 2007.godine odbranio magistarsku tezu pod nazivom „KORELACIJA NIVOA N-TERMINALNOG FRAGMENTA MOŽDANOG NATRIURETSKOG PEPTIDA SA KLINIČKOM SLIKOM KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA“</p> <p>Subspecijalizaciju iz oblasti kardiologije sam započeo 01.11.2001.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Usmeni subspecijalistički ispit sam položio 15.12.2003.godine, sa ocjenom 10. Rad pod nazivom „UČESTALOST I KARAKTERISTIKE ANEMIJE U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI“ sam odbranio 2013.godine.</p> <p>Specijalizaciju iz interne medicine započeo 1.04.1996. na Medicinskom fakultetu u Beogradu i završio 29.05.2000.godine sa odličnim uspjehom.</p> <p>Medicinski fakultet u Beogradu sam završio 11.05.1994.godine sa prosječnom ocjenom 9.55 i ocjenom sa završnog ispita 10.</p> <p>Osnovnu i srednju školu sam završio u Kolašinu 1988.godine. i nosilac sam diplome “Luča”</p>
Radno iskustvo	<p>Od juna 2016.godine angažovan kao direktor Klinike za bolesti srca.</p> <p>Od 2015. do juna 2016.godine bio angažovan kao šef Koronarne jedinice Centra za kardiologiju, Klinike za bolesti srca.</p> <p>Od 2010.do 2015.godine bio angažovan kao načelnik kardiološkog odjeljenja Centra za kardiologiju KCCG.</p> <p>Kao stručni saradnik na Medicinskom fakultetu u Podgorici na predmetu Interna medicina sam angažovan od 2004.godine</p> <p>Stož sam završio u JZU DZ u Kolašinu, gdje sam radio do 01.04.1996.</p>

Popis radova

1. Potpara TS, Trendafilova E, Dan GA, Goda A, Manola S, Musić Lj, **Bulatovic N**, et al.;BALKAN-AF Investigators. The Patterns of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) Use in Patients with Atrial Fibrillation in Seven Balkan Countries: a Report from the BALKAN-AF Survey, *Advances in Therapy*. 2017 Aug;34(8):2043-2057. doi: 10.1007/s12325-017-0589-5. Epub 2017 Aug 9.
2. Antunovic T, Stefanovic A, Najdana Gligorovic Barhanovic N, Miljkovic M, Radunovic D, Ivanisevic J, Prelevic V, **Bulatovic N**, Ratkovic M and Stojanov M. Prooxidant-antioxidant balance, hsTnI and hsCRP: mortality prediction in haemodialysis patients, two-year follow-up. *RENAL FAILURE*. 2017. vol. 39, No. 1, 491-499.
3. Musić Lj, Knežević B, Jovović Lj, **Bulatovic N**. (2015), Double orifice mitral valve – 20 yrs young man, *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(5): 496–499. ISSN: 0042-8450.
4. Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, Goda A, Kusljugic Z, Manola S, Musić Lj, **Bulatovic N**, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan Region: The BALKAN-AF Survey. *Sci Rep*. 2016 Feb 12; 6:20432. doi:10.1038/srep20432 Epub 2016 Feb 12:
5. Knezevic B*, Musić Lj, Batricevic G, **Bulatovic N**, Nenezic A, Dragovic I, Raonic M, Orlandic O, Popivoda M The Impact of Risk Factors on the Diastolic Dysfunction in Patients with Hypertension, *iMedPubJournals* <http://www.imedpub.com/DOI:10.21767/2471-9897.1000013> Insights in Blood Pressure ISSN 2471-9897.
6. B. Knežević, Lj. Musić, G. Batrićević, A. Bošković, N. **Bulatović**, A. Nenezić, J. Vujović, M. Kalezić. OPTIMIZING PREVENTION AND GUIDLINE- CONCORDANT CARE IN MONTENEGRO, *International Journal of Cardiology*. 217 (2016) S32-S36.
7. B, Musić Lj, **Bulatovic N**, Nenezic A. Systolic and Diastolic function in hypertension, *J Hypertens Res* (2015) 1(2):88-94. ISSN 0916-9636.
8. **Bulatovic N**. SRCANA INSUFICIJENCIJA. *Medicinski zapisi*. 2009;(Suppl 1): 11-2.
9. B. Knežević, N. **Bulatović**, N. Belada, V. Ivanović, S. Dragnić, M. Rabrenović, G. Nikolić, Lj. Musić, A. Bošković. SURVIVAL BENEFIT OF THE LATE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN THE PATIENTS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WHO ARE OR WHO ARE NOT TREATED WITH THROMBOLYSIS, *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2009, year IX, Number 1:54-58.
10. **Bulatovic N**, Vasiljevic Z, Putnjikovic B, Ignjatovic S, Boskovic A. KORELACIJA NIVOVA N-TERMINAL pro BNP-a SA EHOKARDIOGRAFSKIM PARAMETRIMA SISTOLNE FUNKCIJE LIJEVE KOMORE U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA ANTERIORNE LOKALIZACIJE. *Balneoclimatologia*. 2005; 29: 133-7.

NASLOV PREDLOŽENE TEME

Na službenom jeziku	Povezanost mikroangiopatskih promjena u oku i nokatnoj ploči kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom II i III stepena
Na engleskom jeziku	The correlation between microangiopathic changes in the eye and nailfold in patients with grade II and III arterial hypertension
Obrazloženje teme	

Arterijska hipertenzija je vodeći uzrok kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta i ima brojne štetne efekte na različite organske sisteme. Zbog toga su rana dijagnoza, rana identifikacija mikrovaskularnih oštećenja, procjena kardiovaskularnog rizika kao i terapija od ključnog značaja. Već u I stepenu hipertenzije se mogu naći rana mikrovaskularna oštećenja različitih ciljnih organa npr. na retini i bubregu. Godinama unazad istraživači tragaju za specifičnom neinvazivnom metodom koja bi in vivo, identifikovala poremećaje mikrocirkulacije u cilju rane procjene kardiovaskularnog rizika. Metode ispitivanja mikrovaskulature mogu biti invazivne, a od neinvazivnih metoda može biti korisna procjena morfologije mikrovaskulature retine, pletizmografija i kapilaroskopija korjena nokta. Imajući ovo na umu evaluacija mikrovaskulature bi mogla biti bitan faktor u kardiovaskularnoj stratifikaciji i procjeni hipertenzivnih komplikacija tj. hipertenzijom posredovanih oštećenja organa.

Prva od metoda koja je ustanovljena dugi niz godina je pregled očnog dna putem oftalmoskopije. Sledeća metoda koja je uvedena za procjenu oštećenja ciljnog organa (bubreg) u hipertenziji je biohemijski marker- mikroalbuminurija. Međutim, kapilaroskopija ili tzv. in vivo videomikroskopija je tehnika koja omogućava dvo-dimenzionalnu sliku trodimenzionalne kapilarne mreže i omogućava visoko kontrastne slike i video zapise kapilara kože. Na ovaj način može da se procijeni: morfologija kapilara, gustina kapilara (broj po 1 mm), kao i dinamska kapilaroskopija tj. brzina protoka i širina kapilare (1,2). Tako se neinvazivnom metodom može dobiti mnogo više informacija o mikrovaskularnom koritu. Ona je od skora upotrebljena u hipertenziji i jos uvijek je nedovoljno izučena. Takodje i dalje se traga za mogućim gradiranjem kapilaroskopskog nalaza u zavisnosti od stadijuma hipertenzije.

Takodje treća od neinvazivnih dijagnostičkih metoda neophodnih u pacijenata sa hipertenzijom je ultrazvuk srca. Navedenom metodom se jednostavno vizuelizuju srcane strukture, određuju njihove dimenzije i procenjuje funkcija. Ultrazvučni pregled se uzima u obzir radi procjene kardiovaskularnog rizika i obavlja se kod svih bolesnika kod kojih se posumnja na hipertenzijom izazvanu hipertrofiju lijeve komore, kao i dilataciju lijeve pretkomore.

Mikrocirkulacija kao dio cjelokupne vaskulature u značajnom procentu učestvuje u vaskularnoj rezistenciji i uključuje male arterije (dijametra 100 do 300 μm), arteriole (dijametar < 100 μm) kao i kapilare (dijametra oko 7 μm). (3). S obzirom da ogroman broj esencijalnih hipertenzija u kojih je srčani output normalan, odgovornost za ovo stanje preuzima periferna rezistencija. Fiziološki aspekti esencijalne hipertenzije i uticaj mikrovaskulature na njen razvoj u eksperimentalnim uslovima su ispitivani još davne 1982. godine (4). U eksperimentalnoj hipertenziji, porast perifernog otpora se dešava na nivou mikrovaskulature. Strukturne promjene (zadebljanje zida krvnog suda), kao i mehaničke i funkcionalne osobine samog krvnog suda povećavaju periferni otpor. Na osnovu toga je generalno prihvaćeno da je esencijalna HTA udružena sa prisustvom strukturnih promjena (zadebljanje medije) i smanjenje unutrašnjeg lumena mikrovaskulature (5). Zadebljanje intime indikuje još veću vazokonstrikciju što objašnjava progresivno pogoršanje hipertenzivne bolesti (6). Remodelovanje malih krvnih sudova koje se karakteriše sa atipičnim izgledom kapilara (izvijuganost, višestruka ukrštenost) vodi do porasta otpora protoku pri punoj dilataciji tj u nedostatku tonusa zida krvnog suda. Rizzoni i sar. su našli da je koronarni protok u korelaciji sa remodelovanjem malih krvnih sudova u hipertenzivnih pacijenata, što upućuje na činjenicu da se iste strukturne promjene dešavaju i u drugim vaskularnim koritima uključujući i koronarne krvne sudove (7). Takođe, je nađena linearna korelacija između odnosa debljine tunike medije krvnog suda i lumena malih subkutanih krvnih sudova tj njihove rezistencije i indeksa mase lijeve komore ili relativnog indeksa debljine zida lijeve komore u hipertenzivnih pacijenata (8). Iz svega pomenutog se vidi da poremećaj cirkulacije malih krvnih sudova igra značajnu ulogu u hipertenzijom posredovanim oštećenjima organa.

Pregled istraživanja

Mikrovaskularno korito trpi funkcionalne i morfoloske promjene u dugotrajnoj i kontinuiranoj hipertenziji.

Od ranije je poznato da povećanje vaskularne rezistencije u esencijalnoj hipertenziji posmatrano na mikrovaskularnom nivou (male arterije i prekapilarne arteriole), dovodi do strukturnih abnormalnosti (kapilarna hipertenzija, višestruka izvijenost, pojačana transkapilara filtracija i redukcija u broju kapilara). Protok u mikrocirkulaciji koreliše sa vaskularnim otporom i krvnim pritiskom (9). Esencijalna hipertenzija se odlikuje sa normalnim udarnim volumenom i porastom vaskularnog otpora (10).

Endotelna disfunkcija u ovim krvnim sudovima dovodi do vazokonstrikcije, pojačane adhezije leukocita, aktivacije trombocita i razvoja ateroskleroze (11).

Poremećaj mikrocirkulacije kože otkriven putem kapilaroskopije nađen je u osoba sa rizikom od koronarne bolesti srca i može da predstavlja ranu i neinvazivnu dijagnostičku metodu za perifernu vaskularnu i koronarnu bolest srca (12).

Studija koju su sprovedeli Yuksel i sar. 2014. godine je pokazala korelaciju abnormalnog nalaza kapilaroskopije (dilatacija, mikrohemoragije, tortuoznost) sa angiografski nađenim usporenim koronarnim protokom što je shvaćeno kao refleksija generalizovane mikroangiopatije u sklopu sistemske inflamacije (13).

Mikrocirkulacija se takođe može evaluirati intravaskularnim ultrazvučnim pregledom putem Doppler katetera što je invazivna dijagnostička metoda i ne može dati kvantitativnu procjenu stanja mikrocirkulacije i nije pogodna za ponavljana mjerenja tokom vremena (14).

Svjetlosna periungvalna kapilaroskopija se koristi za procjenu stanja kapilara in vivo, njihovog broja, morfologije, protoka (15). U studiji koja je sprovedena od strane Triantafyllou A i sar. 2015. god. nađeno je primarno smanjenje gustine kapilara i naglašeno je da je kapilaroskopija obećavajuća dijagnostička metoda u hipertenziji (16).

Sljedeće studije sa različitim dizajnom su procjenjivale stanje mikrocirkulacije u esencijalnoj hipertenziji. Procjena mikrocirkulacije putem laser Doppler flow-metrije je pokazala poremećaj endotel-zavisne vazodilatacije u ovih pacijenata u poređenju sa zdravim individuama (17) što prethodnim studijama nije dokazano (18). Taddei i sar. su pokazali da je genetika bitan faktor u razvoju oštećenja endotel-zavisne vazodilatacije u normotenzivnih pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom za hipertenziju (19). Antonis i saradnici su pokazali sa visokom statističkom značajnošću smanjenje gustine kapilara u hipertenzivnih pacijenata što je uzrokovano strukturnim (anatomskim) odsustvom kapilara u odnosu funkcionalnu hipoperfuziju (spazam). Koristeći istu tehniku je takođe nađena redukcija kapilara u pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, visokim normalnim krvnim pritiskom, kao i normotenzivnih potomaka čiji su roditelji imali esencijalnu hipertenziju (20,21).

Normalan nalaz kapilaroskopije podrazumijeva :

- 1) karakterističan izgled ukosnice, sa dozvoljenom izokrštanostu krakova kapilara ne više od dva puta
- 2) regularna distribucija i homogena morfologija
- 3) srednji broj kapilara periungvalno 9 do 13 po 1 mm ili 1 do 3 kapilare u svakoj dermalnoj papili
- 4) dijametar arterijskog kraka iznosi 5 do 16 μm
- 5) dijametar venskog kraka iznosi od 7 do 18 μm
- 6) srednja dužina kapilara iznosi oko 400 μm (22).

Najčešći patološki nalaz kapilaroskopije podrazumijeva:

- 1) poremećaj arhitekture
- 2) povećanje dijametra petlje
- 3) smanjenje gustine kapilara
- 4) neoangiogeneza (ramifikacija, tortuoznost, grananje)
- 5) mikrokrvarenja i mikrotromboze
- 6) usporen protok

Poremećaj arhitekture kapilara podrazumijeva: poremećaj distribucije, heterogeni izgled kapilara , iregularnu orijentaciju. Ovaj obrazac se najčešće javlja u sistemskim bolestima vezivnog tkiva ali je nađen i u drugim nereumatološkim bolestima.

Proširenje dijametra kapilara može da bude homogeno i iregularno - cirkumskriptno opisano kao mikroaneurizme . Homogeno uvećanje kapilarne petlje veće od 50 μm predstavljene su kao megakapilara. Gubitak kapilara se karakteriše progresivnim homogenim gubitkom broja kapilara, a avaskularna polja su predstavljena kao gubitak kapilara na dužini od 500 μm ili gubitak 2 susjedna kapilara.

Neoangiogeneza je kompenzatorni mehanizam kojim se nadomještava gubitak broja kapilara. Može da podrazumijeva formu tortuoznosti (višestruka ukrštenost), grananje, anastomoze medju krakovima (žbunasti ili glomerularni kapilari).

U hipertenziji najčešće promjene su nadjene u organizaciji i mogu biti:

- a) kvantitativne (smanjenje broja kapilara na račun difuznog smanjenje ili avaskularnih polja)
- b) kvalitativne (neoangiogeneza : tortuoznost, grananje, proširenje kapilara, mikroaneurizme i mikrokrvarenje) (23).

Tortuoznost se često sreće kod zdravih naročito kod starijih osoba nije povezano sa mikroangipatijom. Gubitak broja kapilara je značajno povezan sa HTA. U pojedinim studijama je nađeno poboljšanje u nalazu kapilaroskopije nakon promjene antihipertenzivne terapije (24).

Strukturno oštećenje mikrocirkulacije je prisutno kako u primarnoj tako i u sekundarnoj hipertenziji, dijabetesu i morbidnoj gojaznosti (25).

Esencijalna hipertenzija je udružena sa izvijuganošću lumena i povećanje tunike medije sa posledičnim povećanjem medija-lumen odnosom. Ova izvijuganost krvnog suda može biti posledica eutrofičnog remodelovanja tj nakupljanje normalnog veziva oko već izvijuganog krvnog suda ili hipertrofičnog remodelovanja - hiperplazija vaskularnih glatkih mišićnih ćelija (26).

Strukturno remodelovanje mikrovaskularne mreže prevashodno podrazumijeva smanjenje broja distalnih malih krvnih sudova što za posledicu ima smanjenje perfuzije i smanjenje razmjene nutrutijenata. Prvi tip remodelovanja tj. eutrofični je vidjen u esencijalnoj hipertenziji dok je drugi tip hipertrofični nađen u secernoj bolesti(27).

U hipertenziji je nađeno kako funkcionalno smanjenje broja kapilara (bazalni uslovi) tako i strukturno smanjenje broja kapilara (broj nakon venske kongestije), mada još uvijek ne postoji dokaz o prognostičkoj vrijednosti smanjenja broja kapilara u hipertenziji (28). Takođe, nađena je korelacija medija-lumen odnosa subkutanih malih krvnih sudova i geometrije lijeve komore (29).

Sumarno, kao značajni prediktori mikroangiopatije u pacijenata sa usporenim koronarnim protokom su se pokazali muški pol, index tjelesne mase(BMI), povišene vrijednosti glikemije, nivo holesterola, metabolički sindrom, visoko sensitivni CRP, IL-6, E selectin kao indikator sistemske inflamacije u ovih pacijenata (30,31)

Poznato je da je albuminurija predstavlja faktor kardiovaskularnog rizika i može se smatrati laboratorijskim markerom endotelne disfunkcije. Povećanje intraglomerularnog pritiska i endotelna disfunkcija dovode do povećane propustljivosti glomerula. Maastricht studija je pratila udruženost nalaza kapilaroskopije kože i albuminurije. Nađena je korelacija smanjenja gustine kapilara sa albuminurijom (32) U hipertenziji bubreg i oko su dva organa koji pokazuju prve promjene u hipertenziji. U bubregu se kao marker endotelne funkcije bilježi mikroalbuminurija koja se pojačava u nekontrolisanoj hipertenziji. (33)

Hipertenzivna retinopatija takođe je udružena sa subkliničkom cerebrovaskularnom bolešću i prediktor je cerebrovaskularnog inzulata, kongestivne srčane insuficijencije i drugih faktora rizika(34). Studija Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) pacijenti sa retinalnim hemoragijama i prisustvom pamučastih mekih eksudata "cotton wool spots" su 2-4 puta u većem riziku da dobiju cerebrovaskularni udar u roku od 3 godine čak i ako je hipertenzija regulisana (34).

Galectin 3 je karbohidrat vezujući protein tj. β-galaktozid vezujući lektin koji se eksprimira na različitim ćelijama i učestvuje u brojnim patofiziološkim procesima i ima ekspresiju na inflamatornim fibroblastima i endotelnim ćelijama. Galectin-3 svoje efekte na fibrozu pokazuje na brojnim organima. Studija koju su sprovedli Nara i sar. proučavala je povezanost nivoa serumskog galektina-3 sa hipertrofijom lijeve komore (Left Venticul Hypertrophy- LVH) uzrokovanom hipertenzijom. Studija je uključila 37 pacijenata sa novodijagnostikovanom hipertenzijom - grupa 1 i LVH, 38 pacijenata sa novodijagnostikovanom hipertenzijom bez LVH i 38 normotenzivnih pacijenata kao kontrolna grupa.

Radjena je transtorakalna ehokardiografija, praćeni su parametri : debljina interventricularnog septuma (IVS), debljina zadnjeg zida (PW) i indeks mase lijeve komore ((Left Ventricular Mass Index- LVMI) koi su značajno bill povišeni u prvoj grupi. Nivo serumskog Galektina-3 je bio povišen u toj grupi ($p < 0.001$). Nađeno je da je nivo serumskog galektina-3 čak i u novodijagnostikovanih pacijenata povisen i u direktnoj je vezi sa indeksom mase lijeve komore. Ovo čini povišen nivo serumskog galektina-3 važnim markerom kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa hipertenzijom (35). Retinalna neuroinflamacija je novo područje istraživanja i ispituje povezanost inflamacije i glioze retine. Jedan od medijatora mikroglijalne aktivacije i inflamacije tokom ishemije je galektin-3. Galektin -3 učestvuje u ranim inflamatornim procesima (36).

Cilj i hipoteze

Primarni ciljevi ove studije su sledeći:

1. Procjena korelacije nalaza videokapilaroskopije sa nalazom oftalmoskopije u procjeni stanja mikrocirkulacije kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti
2. Određivanje stepena korelacije do sada ispitanih faktora rizika za nastanak ateroskleroze sa mikrovaskularnim promjenama kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti
3. Utvrđivanje postojanja korelacije hipertrofije lijeve komore procijenjene ehokardiografski sa postojanjem promjena u mikrovaskularnom koritu kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti
4. Utvrđivanje postojanja korelacije ehokardiografskih parametara globalnog longitudinalnog straina (GLS) i indeksa volumena lijeve pretkomore (Left Atrial Volume Index – LAVI) sa promjenama na mikrovaskularnom koritu, dijagnostikovanih videokapilaroskopijom i oftalmoskopijom kod pacijenata sa II i III stadijumom hipertenzivne bolesti
5. Utvrđivanje postojanja korelacije između promjena na mikrovaskularnom koritu, dijagnostikovanih videokapilaroskopijom i oftalmoskopijom kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti i hipertenzivne nefropatije verifikovane mikroalbuminurijom.

Hipoteze studije:

1. Pacijenti sa hipertenzijom II i III stepena imaju promjene na mikrovaskularnom koritu utvrđene videokapilaroskopijom
2. Promjene na mikrovaskularaturi utvrđene videokapilaroskopijom koreliraju sa zadebljanjem miokarda lijeve komore kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti
3. Promjene na mikrovaskularaturi utvrđene videokapilaroskopijom koreliraju sa ehokariografskim parametrima GLS i LAVI kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti
4. Promjene na mikrovaskularaturi utvrđene videokapilaroskopijom koreliraju sa mikrovaskularnim promjenama na retini kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti
5. Promjene na mikrovaskularaturi utvrđene videokapilaroskopijom koreliraju sa stepenom mikroalbuminurije kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti
6. Hipertrofija zidova lijeve komore korelira sa stepenom mikroalbuminurije kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti
7. Hipertrofija zidova lijeve komore korelira sa nivoom galektina-3 kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzivne bolesti

Materijali, metode i plan istraživanja

U studiju će biti uključeno 95 pacijenata kojima je dijagnostikovana hipertenzija drugog ili trećeg stepena. Kontrolnu grupu ce činiti 20 zdravih ispitanika slične starosne dobi kojima ce biti uradjena kapilaroskopija. Veličina grupe za ovu studiju je određena *apriori* na osnovu željene snage studije od 80%, verovatnoće greške prvog tipa od 5%, i očekivane povezanosti srednje jačine između ispitivanih varijabli od 0,3. Tumačiće se vrijednost Pirsonovog kojeficijenta korelacije (*Pearson correlation coefficient*) odnosno vrijednost Spirmanovog kojeficijenta korelacije ranga (*Spearman's rank correlation coefficient*). Radi procjene stanja mikrocirkulacije pacijentima će biti uzeti detaljni anamnestički podaci, obavljen fizikalni

pregled, određen indeks tjelesne mase (BMI) i sledeće neinvazivne dijagnostičke procedure: 24 časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska, videokapilaroskopija korijena nokta, oftalmoskopski pregled, ehokardiografski pregled i laboratorijsko ispitivanje parametara među kojim i mikroalbuminurije i serumskog galektina.

Svim pacijentima će se uraditi direktna bilateralna oftalmoskopija. Analiza podrazumijeva procjenu vaskularnih dijametara, prisustva pamucastih mekih eksudata (cotton wool), hemoragija, neovaskularizacije. Oftalmoskopiju i analizu nalaza obaviće iskusni oftalmolog aparatom marke Carl Zeiss.

Kapilaroskopijom ili in vivo videomikroskopijom će se određivati: morfologija kapilara, gustina kapilara (broj po 1 mm), kao i dinamska kapilaroskopija tj. brzina protoka i širina kapilare. Ispitivanje će se obavljati u kontrolisanim uslovima. Broj kapilara na IV prstu nedominantne ruke će biti evaluisan putem video-mikroskopije (OptiPix Capillaroscopy, Optilia Mediscope, Intel Pentium Computer, Intel i52.8 GHz, OptiPix Video Capillaroscopy software). Slike dobijene prilikom snimanja će se digitalno pohranjivati u kompjuteru. Koristice se uvećanje optičke sonde od 200 x. Broj kapilara će se procjenjivati na 1 mm prije i poslije povećanja broja perfundovanih kapilara putem venske kongestije. Osim broja kapilara procjenjivaće se i dijametar, morfologija kapilara, propustljivost, mikrohemoragije, neoangiogeneza, prisustvo subpapilarnog venskog spleta, distribucija kapilara kao i evaluacija protoka. Izvodjenje kapilaroskopije i analizu fotografija će izvoditi reumatolog KCCG edukovan za izvodjenje procedure.

Ehokardiografija će biti obavljena korišćenjem aparata Epiq 7 proizvođača Philips. Procjenjivaće se globalna kontraktilnost miokarda, dimenzije šupljina, karakteristike intrakardijalnog protoka krvi, kao i prisustvo hipertrofije lijeve komore (Left Ventricular Hypertrophy-LVH). Porast mase lijeve komore (Left Ventricular Mass-LVM) na $> 162\text{g}$ za žene i $> 224\text{g}$ za muškarce će biti znak LVH. Povećanje indeksa mase lijeve komore (Left Ventricular Mass Index LVMI) će odgovarati vrijednostima $> 115\text{g/m}^2$ za muškarce i $> 95\text{g/m}^2$ za žene; indeks se računa kao odnos procijenjene mase miokarda i površine tijela. Dvodimenzionalna transtoraksna ehokardiografija takođe, pruža informacije o geometriji LV, volumenu lijeve pretkomore (Left Atrial Volumen-LAV), dimenziji korijena aorte, sistolnoj i dijastolnoj funkciji, a biće određivan globalni longitudinalni strain (GLS) i volumni indeks lijeve pretkomore. Veličina pretkomore takođe se često povećava kod pacijenata s hipertenzijom i povezana je s nepovoljnim kardiovaskularnim događajem.

LAV je marker stepena i dužine trajanja dijastolne disfunkcije lijeve komore. Povećani volumen lijeve pretkomore je uglavnom rezultat otežanog punjenja lijeve komore. Kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom, dijastolna disfunkcija je posljedica hipertrofije LV i njenog remodelovanja. Od posebne važnosti je da se kod hipertenzivne bolesti srca uvećanje lijeve pretkomore često otkriva ranije nego hipertrofija ili dilatacija LV. Studije ukazuju da je LAV značajan prediktor mortaliteta nezavisno od geometrije lijeve komore kod pacijenata sa očuvanom ejakcionom frakcijom (EF). Normalan LAV iznosi 22-52ml. Blago uvećanje 53-62ml, umjereno 63-72ml, dok je kod teškog uvećanja zapremina $> 72\text{ml}$. LAV se može izraziti i u odnosu na površinu tijela i tada govorimo indeksu volumena lijeve pretkomore (Left Atrial Volume Index-LAVI). Normalne vrijednosti su $< 29\text{ml/m}^2$, blago uvećanje 29-33ml/m², umjereno 34-39ml/m², teško uvećanje $> 39\text{ml/m}^2$. Prognosticka moc globalnog longitudinalnog straina (GLS) u arterijskoj hipertenziji je potencirana patofiziološkom ulogom ovog parametara.

GLS se najviše odnosi na longitudinalnu funkciju subendokardnih vlakana lijeve komore koja su uključena u rane stadijume ostecenja srca kod vise kardioloških oboljenja uključujući i hipertenziju. Pokazano je da je GLS nezavistan prognostički faktor kod većine kardioloških oboljenja, kao i da je funkcionalni parametar koji pokazuje čak i strukturne promjene koje se mogu otkriti samo magnetnom rezonancom srca. U poređenju sa drugim ehokardiografskim parametrima kao što su EF i LVM, GLS ima prednost da je metoda jednostavna za primjenu, a time i dostupna za serijsko praćenje tokom vremena. U kombinaciji sa drugim podacima, funkcionalni parametar kakav je GLS može čak prevazići značaj tardicionalnih strukturnih markera kao što su LVM i hipertrofija zidova, kada govorimo o hipertenzivnom srcu.

Novi, "trostruki" model progresije disfunkcije LV je patofiziološki predstavljen miokardnom fibrozom kao početnim znakom, koja indukuje promjenu geometrije LV, potom i koncentricnu hipertrofiju LV, ali i paralelno narušava sistolnu i dijastolnu funkciju miokarda. Pojava LVH će time biti udružena sa oštećenjem mehanike miokarda, i tek kada simptomi i znaci srčane slabosti budu manifestni i smanjenjem ejakcione frakcije LV.

U serumu pacijenata, dobijenom iz uzorka na tašte, fotometrijskom metodom na automatizovanom biohemijskom analizatoru određivaće se: glikoza, holesterol, trigliceridi, HDL-holesterol i mokraćna kiselina.

Vrijednosti LDL biće određene računski Fridewald-ovom formulom ($LDL\text{-holesterol} = \text{Ukupni holesterol} - \text{HDL-holesterol} - \text{trigliceridi} / 2.17$ (mmol/L)). U serumu pacijenata galektin će biti mjereno imunohemiluminiscencijom na automatizovanom imunohemijskom analizatoru. U jednokratnim uzorcima urina biće mjereni albumin i kreatinin fotometrijskim metodama na automatizovanom biohemijskom analizatoru. Mikroalbuminurija biće određivana na osnovu odnosa albumin/kreatinin.

U procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika koristimo se SCORE tablicom. SCORE tablica kombinuje promjenjive i nepromjenjive faktore rizika. Ukupni kardiovaskularni rizik se očitava iz tablice koja se dijeli po polu, dobi, pušenju, vrijednosti sistolnog krvnog pritiska i vrijednosti ukupnog holesterola.

Obrada podataka će biti izvršena korišćenjem odgovarajućih statističkih testova.

Kriterijumi uključenja u studiju:

- pacijenti kod kojih je dijagnostikovana hipertenzija II ili III stepena
- pacijenti muškog ili ženskog pola, starosti od 18 do 75 godina
- pacijent je voljan da da pismenu saglasnost za učešće u studiji

Kriterijumi isključenja iz studije:

- pacijenti oba pola, mlađi od 18 i stariji od 75 godina;
- pacijenti sa dijagnostikovanom dijabetes mellitusom;

Kriterijumi isključenja iz studije:

- pacijenti oba pola, mlađi od 18 i stariji od 75 godina;
- pacijenti sa dijagnostikovanom aortnom stenozom;
- pacijenti sa retinalnom mikroangiopatijom nehipertenzivne etiologije
- pacijenti sa dijagnostikovanim sistemskim bolestima vezivnog tkiva;
- pacijenti sa dijagnostikovanom vibracionom bolešću;
- pacijenti sa dijagnostikovanim bolestima bubrega koje nijesu uzrokovane hipertenzijom.
- postojanje infekcije, maligniteta, hepatalne ili većeg stepena renalne insuficijencije

Očekivani naučni doprinos

Hipertenzivni pacijenti mogu imati kapilaroskopski nalaz koji ukazuje na primarno smanjenje gustine kapilara što može predstavljati organsko oštećenje posredovano hipertenzijom. Procjena smanjenja gustine kapilara se može jednostavno, brzo i neinvazivno izvesti pomoću kapilaroskopije primijenjene na koži. Dokazi ukazuju da kapilaroskopija može biti obećavajuće sredstvo za procjenu kardiovaskularnog rizika, a postojeća ograničenja, uglavnom vezana za tehničke aspekte izvođenja i interpretacije, tek treba prevazići. Procjena značaja kapilaroskopije u postavljanju dijagnoze, procjeni organskih oštećenja posredovanih hipertenzijom i efekta liječenja zahtijeva dalje istraživanje kroz kliničke studije prije nego što ona nađe svoj put do rutinske primjene u kliničkoj praksi. Očekuje se da će ova studija omogućiti detaljniju analizu faktora rizika za oštećenje vaskulature u cjelini i posebno na pojavu mikrocirkulatornih promjena kod pacijenata koji su istovremeno i liječeni od povišenog krvnog pritiska. Obzirom da je poznat uticaj hipertenzije na miokard lijeve komore, stepen mikroalbuminurije i promjene na očnom dnu, cilj će biti sagledavanje međusobne korelacije hipertenzijom posredovanih organskih oštećenja. Takođe, očekivani rezultati ove studije će pokazati da li su neki od do sada nepoznatih faktora rizika povezani sa nastankom mikrocirkulatorne bolesti kod osoba koje istovremeno imaju i visok pritisak. Ova saznanja će stvoriti teorijsku osnovu za dalje praktične korake u cilju bolje kontrole faktora rizika, redukcije incidencije bolesti, smanjenja morbiditeta i mortaliteta a samim tim i troškova liječenja koji predstavljaju značajno opterećenje za zdravstveni sistem.

S obzirom da su podaci u dostupnoj literaturi za datu populaciju bolesnika kontroverzni i dijelom nepotpuni, očekuje se da će rezultati studije predstavljati originalni doprinos u oblasti rasvjetljavanja mehanizma i značaja mikrocirkulatorne bolesti udružene sa hipertenzijom. Takođe, sa praktičnog stanovišta, treba imati na umu da je oftalmoskopski pregled potreban po vodičima kod pacijenata sa II i III stepenom hipertenzije(37). Ako se pokaže korelacija oftalmoskopskog nalaza sa kapilaroskopskim nalazom, pacijente možemo evaluirati u cilju skrininga za organskim oštećenjem posredovanim hipertenzijom i uz pomoć kapilaroskopije što je jednostavnija i lakše izvodljiva metoda.

Spisak objavljenih radova kandidata

(dati spisak objavljenih radova kandidata)

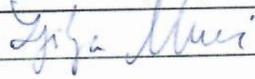
Popis literature

1. Shore AC. Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure . *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:501-13.
2. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract res Clin Rheumatol.* 2013;2:237-48.
3. MulvanyMJ, Aalkjaer C. Structureandfunctionofsmallarteries.*PhysiolRev* 1990; 70: 921-71
4. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347-504
5. De Ciuceis C, Rizzoni D, Agabiti Rosei C, et al. Remodelling of small resistance arteries in essential hypertension. *High Blood Press* 2006; 13 (1): 1-6
6. LeverAF.Slow pressor mechanisms in hypertension: a role for hypertrophy of resistance vessels? *J Hypertens* 1986; 4: 515-2
7. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, et al. Relationships between coronary vasodilator capacity and small artery remodeling in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 625-32
8. Muiesan ML, Rizzoni D, Salvetti M, et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1439-44
9. Irving RJ, Walker BR, Noon JP, Watt GC, Webb DJ, Shore AC. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovasc Res* 2002;53:271-6.)
10. Conway J. Hemodynamic aspects of essential hypertension in humans. *Physiol Rev.* 1984;64:617-660.)
11. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108:2054-9.
12. Ijzerman RG, de Jongh RT, Beijik MA, van Weissebruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Serne EH, et al. Individuals at increased coronary heart disease are characterised by an impaired microvascular function in skin. *Our J Clin Invest* 2003;33:536-42.
13. Yuksel S, Yuksel EP, Yenercag M, Soyulu K, Zengin H, Gulel O, Meriç M, Aydin F, Senturk N, Sahin M. Abnormal nail fold capillaroscopic findings in patients with coronary slow flow phenomenon. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(4):1052-1058.
14. Anderson TJ, Uechata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delegrange D, et al. Chose relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
15. Fagrell B. Advances in microcirculation network evaluation: an update. *Int J Microcirc Clin Exp* 1995;15 (Suppl1):34-40.16. Triantafyllou A, Anyfanti P, Pырpasopoulou A, Triantafyllou G, Aslanidis S, Douma S. Rarefaction as an Index for the Microvascular Assessment of Hypertensive Patients. *Curr Hypertens Rep* (2015) 17:33 DOI 10.1007/s11906-015-0543-3 .
17. Farkas K, Kolossvary E, jarai Z, Nemesik J, Farsang C. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2004 2004;173:97-102.
18. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Benjamin N, Ritter JM. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1994;330:1036-40.
19. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A. Endothelium-dependent forearm vasodilatation is reduced in normotensive subjects with familiar history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 12):S193-5.
20. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in border essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* . 1999;34:655-658.
21. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension.*1999;33:998-1001.
22. Cutolo, M.(2010) Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases: Capillaroscopy in Healthy Subjects of Different Ages . 1. ed. Milano. Elsevier.
23. Gasser P, Bhuler FR. Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy. *J Hypertens.* 1992 Jan;10(1):83-6.
24. Martina B, Surber C, Jakobi C, Sponagel L, Gasser P. Effect of monoxidine and cilazapril on microcirculation as assessed by finger nailfold capillaroscopy in mild-to-moderate hypertension. *Angiology.* 1998 Nov;49(11):897-901.
25. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. The effects of hypertension on the structure of human resistance arteries. In: Lip GY, Hall JE, editors. *Comprehensive hypertension.* Mosby Elsevier; 2007. pp. 579 – 590.

26. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension. Dual process of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21:391–397.
27. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty AM. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; 106:3037–3043.
28. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. The effects of hypertension on the structure of human resistance arteries. In: Lip GY, Hall JE, editors. *Comprehensive hypertension*. Mosby Elsevier; 2007. pp. 579 – 590.
29. Muiesan ML, Rizzoni D, Salvetti M, Porteri E, Monteduro C, Guelfi D, et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002; 20:1439 – 1444.
30. Li JJ, Quin XW, Li ZC, Zeng HS, Gao Z, Xu B, Zhang CY, Li J. increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clin Chim Acta* 2007; 385:43-7.
31. Turhan H, saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y, Basar N, Yetkin E. Increased plasma soluble adhesion molecules: ICAM-1, VCAM 1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006; 108:224-30.
32. Martens RJH, et al. Capillary Rarefaction Associates with Albuminuria: The Maastricht Study. *Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 3748–3757,.
33. Y. W. Tien and R. McIntosh, “Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality,” *British Medical Bulletin*, vol. 73-74, pp. 57–70, 2005.
34. Nara G, Aksanb G, Gorguluc O, Incid S, Soylyue K, Ozdemirf K, Narg R, Yuksele S, Sahine M. Galectin-3 as a novel biomarker for the diagnosis of essential hypertension with left ventricular hypertrophy. *J Exp. Clin. Med.*, 2016; 33(3): 123-128.
35. Lalancette-Hébert M, Swarup V, Beaulieu JM, Bohacek I, Abdelhamid E, Weng YC, et al. Galectin-3 is required for resident microglia activation and proliferation in response to ischemic injury. *J Neurosci*. 2012; 32(30):10383–95.
36. Canning P, Glenn JV, Hsu DK, Liu FT, Gardiner TA, Stitt AW. Inhibition of advanced glycation and absence of galectin-3 prevent blood-retinal barrier dysfunction during short-term diabetes. *Exp Diabetes Res*. 2007; 2007:51837.
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021-3104

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prof Dr Ljilja Musić	(Potpis) 	(Potpis)
(Ime i prezime)	(Potpis)	(Potpis)
Nebojša Bulatović	(Potpis) 	(Potpis)

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,

Ime i prezime doktoranda
 Nebojša Bulatović 

UNIVERZITET CRNE GORE MEDICINSKI FAKULTET			
Primjeno: 12.07.2019			
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	956/6-1		

Na osnovu člana 32 stav 1 tačka 14 Statuta Univerziteta Crne Gore, u vezi sa članom 34 Pravila doktorskih studija, Senat Univerziteta Crne Gore, u postupku razmatranja prijedloga Vijeća Medicinskog fakulteta i na prijedlog Centra za doktorske studije, na sjednici održanoj 09.07.2019. godine, donio je sljedeću

O D L U K U

Imenuje se Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata mr Nebojše Bulatovića, u sastavu:

1. Dr Aneta Bošković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
2. Dr Ljilja Gledović Musić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
3. Dr Milica Martinović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
4. Dr Vladimir Zdravković, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu
5. Dr Antoaneta Adžić- Zečević, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

II

Zadatak Komisije je da, u roku od 45 dana od dana javnog izlaganja studenta podnese Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske teze i kandidata.

III

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Broj: 03-1674/2
Podgorica, 09.07.2019. godine



PREDSJEDNIK SENATA

Prof. dr Danilo Nikolić, rektor

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj:2742
Podgorica, 21.10.2013. godine

Na osnovu člana 42 Statuta Univerziteta Crne Gore, člana 11 i 12 Pravilnika o ekvivalenciji stečenog obrazovanja i uvidom u Uvjerenje o stečenom stepenu magistra medicinskih nauka 04 Broj:15/6 od 11.07.2007.godine, donosim

O D L U K U

1. **Mr Nebojši Bulatoviću, upisanom na doktorske studije, studijske 2008/09 godine, u trajanju od 3 (tri)godine, priznaje se 60 ECTS kredita.**
2. Priznatih 60 ECTS kredita, iz tačke 1 ove Odluke, odnosi se na I(prvi) i II(drugi) semestar, po planu i programu doktorskih studija Medicinskog fakulteta u Podgorici.
3. Student, mr Bulatović Nebojša se oslobađa pohađanja i polaganja predmeta iz I (prvog) semestra:Biostatistika, Medicinska informatika i Metodologija naučnog istraživanja, iz II (drugog) semestra:2(dva) izborna predmeta i početna istraživanja.

O b r a z l o ž e n j e

Mr Nebojša Bulatović je upisan na doktorske studije, studijske 2008/09 godine i uz potrebnu dokumentaciju za upis podnio je Uvjerenje o stečenom stepenu magistra medicinskih nauka, 04 Broj:15/06 od 11.07.2007.godine.

Primjenom člana 11 i 12 Pravilnika o ekvivalenciji stečenog obrazovanja, imenovanom se priznaje 60 ECTS kredita, koji se odnose na I (prvi) i II (drugi) semestar i istovremeno je oslobođen pohađanja i polaganja ispita i polaznih istraživanja, kako je definisano tačkom 3 ove Odluke.

Na osnovu iznesenog odlučeno je kao u dispozitivu ove Odluke

DOSTAVLJENO

-Studentskoj službi

-Imenovanom

-R/N

MEDICINSKI FAKULTET

DEKAN,

Acc.prof. dr Goran Nikolić

