

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2022. godine, broj 11/IV-3/3-TDT, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Uticaj potpomognute antigravitacione kineziterapije na motornu funkciju gornjih
ekstremiteta kod pacijenata nakon moždanog udara“**

kandidata dr Tijane Dimkić Tomić, zaposlene u Klinici za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović” u Beogradu. Mentor je Prof. dr Ljubica Konstantinović, a komentor je Prof. dr Dejan Nešić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ivana Petronić Marković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandra Vidaković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Snežana Tomašević Todorović, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Tijane Dimkić Tomić napisana je na ukupno 100 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela, jedan grafikon i osam slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i priloge testova korišćenih u istraživanju.

Uvod se sastoji iz sedam delova. U prvom delu je opisana definicija, epidemiologija, kao i etiologija moždanog udara (MU). Takođe, navedena je aktuelna klasifikacija MU prema etiologiji, objašnjena patofiziologija njegovog nastanka i klinička simptomatologija MU. U drugom delu je opisana kortikalna prezentacija gornjeg ekstremiteta (GE), dok je u trećem delu objašnjen neuroplasticitet i principi motornog učenja, na kome je zasnovan koncept rehabilitacije ovih pacijenata. Četvrti deo obuhvata terapijski pristup oporavka nakon MU. U

petom delu prikazani su aktuelni terapijski modaliteti fizikalne medicine i rehabilitacije usmereni na očuvanju motornih funkcija, funkcionalnu aktivnost u odnosu na ukupni stepen funkcionalne onesposobljenosti, kao deo multidisciplinarnog lečenja obolelih od MU. Šesti deo se odnosi na primenu i vežbanje uz pomoć tehnološki potpomognute rehabilitacije. Pored konvencionalne rehabilitacije usmerene na oporavak GE, objašnjeni su principi vežbanja u antigravitacionim uslovima. Prikazan je i detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za rehabilitacioni program motornog deficita GE. Detaljno je obrađen savremeni koncept mehanizama robotom asistirane terapije i neuronalna reorganizacija mehanizma plasticiteta. Opisan je značaj savremenih tehnika koje mogu da utiču na neuroplasticitet poput asistirane kineziterapije robotskim uređajem, kao i njihov klinički značajan efekat i implementacija kod obolelih od MU u ranim fazama bolesti. U sedmom delu dat je opis dizajna jednostavnog robotskog uređaja ArmAssist (AA) koji je korišćen za vežbanje povećanja obima pokreta proksimalnog segmenta GE.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uticaja potpomognute antigravitacione kineziterapije robotskim uređajem AA pridodat konvencionalnoj kineziterapiji i uticaj konvencionalne kineziterapije istog vremenskog trajanja na funkcionalnu sposobnost, stepen motornog oštećenja GE i sposobnost obavljanja aktivnosti dnevnog života (ADŽ) kod pacijenata sa prvim MU. Takođe, cilje rada je i upoređivanje efekata potpomognute antigravitacione kineziterapije robotskim uređajem pridodatog konvencionalnoj kineziterapiji i primene samo konvencionalne kineziterapije istog vremenskog trajanja na funkcionalnu sposobnost, stepen motornog oštećenja GE i sposobnost obavljanja ADŽ, kao i ispitivanje povezanosti opštih demografskih, socijalnih i kliničkih karakteristika na ishod rehabilitacije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o randomizovanoj kliničkoj studiji koja je sprovedena u Klinici za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović” u Beogradu. Detaljno je opisan dizajn studije, kao i kriterijumi za uključenje i kriterijumi za isključenje iz studije. Parametri ovog istraživanja su se registrovali nultog dana rehabilitacije (pre započinjanja terapije) i nakon 3 nedelje od početka primene terapije. Primarni parametar ishoda rehabilitacije je funkcionalna sposobnost GE merena Volfvim motornim funkcionalnim testom (engl. *Wolf Motor Function Test, Function Ability Scale*, WMFT FAS). Sekundarni parametri ishoda rehabilitacije su: stepen motornog oštećenja meren Fugl Meyer-ovim testom za motorna oštećenja GE ((engl. *Fugl Mayer Assesment for Upper Extremity motor*, FMA-UE motor) i sposobnost obavljanja ADŽ merene *Barthel*-ovim indeksom (BI). Prikazane su sve

komponente multidisciplinarnе rehabilitacije koje su korišćene u istraživanju kao i detaljan opis primenjene kineziterapije robotskim uređajem. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju. Svi klinički instrumenti - testovi koji su korišćeni u studiji su detaljno opisani, a pojašnjen je i način skorovanja.

Demografske i kliničke karaktersitike bolesnika analizirane su metodoama deskriptivne statistike. Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test, Mann-Whitney test, Wilcoxonov test, hi-kvadrat test, Fisherov test tačne verovatnoće. Za modelovanje odnosa zavisnih varijabli (razlika skorova na medijani za WMFT FAS, FMA-UE motor i BI) i potencijalnih prediktora korišćena je kvantilna regresija. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05. Statistička analiza je urađena u SPSS statističkom program.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Prikazano je 13 tabela uz propratni tekst, čiji sadržaj odgovara sadržaju tabela kao i tekst sa rezultatima demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. Kandidat je na sveobuhvatan način povezo svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaključke i hipoteze, koje objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije. Značajan doprinos predstavlja definisanje potencijalne primene potpomognute antigarvitacione kineziterapije korišćenjem robotskog uređaja za GE u kombinaciji sa konvencionalnom multidisciplinarnom rehabilitacijom u terapijske svrhe kod obolelih od MU.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada i navedenim ciljevima istraživanja..

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 200 bibliografskih jedinica iz stranih i domaćih publikacija, uključujući i publikacije kandidata koje su citirane Vankuverskim sistemom..

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena

provera originalnosti doktorske disertacije „Uticaj potpomognute antigravitacione kineziterapije na motornu funkciju gornjih ekstremiteta kod pacijenata nakon moždanog udara”, autora Tijane Dimkić Tomić, konstatujem da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 11%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je navođenja citata, ličnih imena i sličnosti u tekstu zbog opštih mesta i podataka, kao i sličnosti u tekstu iz publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Sprovedena je randomizovana klinička studija na trideset ispitanika obolelih od prvog moždanog udara u subakutnoj fazi koji su bili podeljeni u dve grupe. Eksperimentalna grupa koja je imala robotom potpomognutu kineziterapiju u kombinaciji sa konvencionalnom dnevnog trajanja 120 minuta; i kontrolna grupa koja je imala konvencionalnu kineziterapiju istog vremenskog trajanja 120 minuta, na uzorku održenom prema minimalnoj kliničkoj promeni primarnog parametra funkcije GE. U skladu sa preporukama ICF i po uzoru na prethodna slična istraživanja izabrani su klinički testovi za ovo istraživanje koji su imali za cilj da omoguće sveobuhvatno analiziranje oporavka ispitanika na nivou aktivnosti i pruže uvid u različite aspekte narušenog kvaliteta života. Evaluacija varijabli bila je pre i tri nedelje posle terapijskog protokola. Analizom posmatranih parametara nakon primenjene terapije, ispitanici eksperimentalne grupe imali su značajno više vrednosti skorova primarnog mernog instrumenta WMFT FAS nakon sprovedenih 15 sesija tretmana u odnosu na ispitanike kontrolne grupe. Takođe, u analizi sekundarnih parametara ishoda, pokazan je statistički značajan porast vrednosti FMA-UE motor kod ispitanika eksperimentalne grupe posle sprovedenog tretmana. Međutim, analizom drugog sekundarnog parametra ishoda, između ispitivanih grupa, nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima BI nakon sprovedenog tretmana. Promene u parametrima ishoda, pokazale su statistički značajnu razliku u skorovima WMFT FAS i FMA-UE motor na osnovu minimalne klinički značajne razlike, nakon 15 tretmana tokom tri nedelje u eksperimentalnoj grupi u poređenju sa kontrolnom. Promene u skorovima merenih BI nakon tretmana, između grupa, nije pokazana značajna statistička razlika.

U univarijantnim regresionim modelima, ispitanici eksperimentalne grupe sa subkortikalnom ishemijom, imali su značajno niže razlike u skorovima merene WMFT FAS kao zavisnom varijablom tj. predstavljali su negativan prediktor za poboljšanje funkcionalne sposobnosti GE. Ispitanici kontrolne grupe, imali su statistički značajno veće skorove merene FMA-UE

motor skorom, u kategoriji porodičnog statusa – samci tj. predstavljali su pozitivan prediktor u redukciji motornog oštećenja GE. U ostalim univarijantnim kvantilnim regresionim modelima, nijedan prediktor nije bio statistički značajan u odnosu na ispitivane parametre ishoda rehabilitacije.

Rezultati ukazuju na značajna poboljšanja funkcionalnih aktivnosti GE u eksperimentalnoj grupi pacijenata kod kojih je sprovedena robotom asistirana antigravitaciona terapija, u odnosu na kontrolnu grupu kod koje je sprovedena samo konvencionalna kineziterapija, sa pretpostavkom da su bolji rezultati zbog ujednačenog povećanog senzornog inputa kao i većeg kognitivnog angažmana pacijenata.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas, podaci u literaturi su neujednačeni u smislu faze bolesti kada je primenjena robotom potpomognuta terapija, inicijalnog stepena oštećenja, intenziteta vežbanja i/ili principa na kojima su zasnovani. Sumirajući rezultate nekoliko kliničkih studija u kojima su sprovedena istraživanja na pacijentima u hroničnoj fazi oporavka, Kvakkel i sar., 2008, su u meta-analizi pokazali da primena robotom potpomognute rehabilitacije doprinosi poboljšanju motorne kontrole GE, ali ne i poboljšanju funkcionalne sposobnosti. Korišćenje jednostavnih robotskih uređaja kod pacijenata sa umerenim oštećenjem motorne funkcije ruke, u hroničnoj fazi nakon MU, dovelo je do poboljšanja parametara motorne funkcije, uz visok stepen motivacije kod pacijenata i minimalan nadzor od strane terapeuta. Međutim, i dalje, pregled literature pokazuje mali broj studija takođe sa različitim metodološkim pristupom koji su koristili robotom potpomognutu rehabilitaciju za GE u subakutnoj fazi oporavka posle MU, kao što je sprovedeno i u ovoj doktorskoj disertaciji (Hesse i sar., 2014, Masieri i sar., 2011, Sale i sar., 2014, Lee i sar., 2017).

Takođe, postoji svega tri studije sa dizajnom i vremenskim trajanjem terapijske intervencije koji je sličan ovoj spovedenoj kliničkoj studiji (Burgar i sar. 2011, Kutner i sar. 2010, i Willafane i saradnici 2018). Za studiju je određena veličina uzorka za unapred definisan prag značajnosti od 5% i snagu testa od 95%, na osnovu minimalne klinički značajne razlike za primarni merni instrument. Ispitano je poređenje efikasnosti kineziterapije potpomognute AA robotskim uređajem u kombinaciji sa konvencionalnom terapijom i kinezitearpije istog vremenskog trajanja od 120 minuta, kod pacijenata sa subakutnim MU sa umerenim do teškim motorinim oštećenjem ruke. Rezultati su pokazali da je 15 sesija terapije u dnevnom trajanju 120 minuta, uz pomoć robotskog AA uređaja, rezultiralo većom funkcionalnom

aktivnošću GE i smanjenjem motornog oštećenja. Povećanja u WMFT FAS i FMA-UE motornom skoru i u eksperimentalnoj grupi i u kontrolnoj grupi bila su veća od usvojene minimalne klinički značajne razlike, što sugerira da se ovi rezultati mogu smatrati značajnim. Za razliku od većine prethodnih studija koje su ispitivale promene parametara motorne funkcije i ADŽ nakon treninga GE uz pomoć robotskih uređaja (Mehrholtz i sar., 2015, 2020), u ovoj studiji, rezultati ukazuju i na značajna poboljšanja u funkcionalnim aktivnostima GE merene WMFT-FAS nakon upotrebe AA uređaja. Ovi nalazi se mogu pripisati sinergističkim efektima terapije uz pomoć robotskog uređaja i spontanom oporavku, ali i verovatno boljoj motivaciji i većem kognitivnom angažovanju za uspešno obavljanje zadataka virtualne igre. Takođe, od ispitanika eksperimentalne grupe se zahtevalo da konvertuju motoričku akciju u vizuelne prostorne koordinate kroz interakciju sa ekranom računara. Utvrđeno je da povećani kognitivni zahtevi moduliraju aktivnost u višestrukim motoričkim mrežama mozga i mogu poboljšati motorno učenje, što se podudara sa prethodno publikovanim studijama (Dodakian i sar., 2013; Masieri i sar., 2011). Pored poboljšanja funkcionalne sposobnosti GE, redukcija motornog oštećenja koja je pokazana u našoj studiji je u podudarnosti sa rezultatima iz dostupne literature. Brojne studije su pokazale prednosti različitih robotskih uređaja za poboljšanje motorne funkcije paretične ruk tokom subakutne faze oporavka nakon MU (Sale i sar., 2014; Micera i sar., 2011; Hesse i sar., 2014).

Za razliku od FMA-UE i WMFT, nije bilo značajne razlike u BI između dve grupe. Ovo je objašnjeno kratkim vremenskim trajanjem primenjene terapije, a obzirom da BI odražava globalne fizičke sposobnosti, koje zavise i od obavljanja drugih funkcija kao i povezanih komorbiditeta pacijenata (Salter i sar., 2005). Naši rezultati su u skladu sa prethodno objavljenim studijama Uyttenboogaarta i sar., 2001, kao i meta-analizom Kwakkel i sar., 2008, koja je pokazala značajna poboljšanja motorne funkcije GE nakon primene robotske terapije, ali bez značajnih promena u obavljanju ADŽ.

Ispitivanje povezanosti demografskih i kliničkih karakteristika na ishod rehabilitacije, kroz univarijatne modele regresije, pokazali su manje poboljšanje funkcionalne sposobnosti GE u eksperimentalnoj grupi kod ispitanika sa subkortikalnom ishemijom. Pokazno je i veće smanjenje motornog oštećenja u kategoriji porodičnog statusa - samac kod ispitanika koji su imali konvencionalnu vremenski podudarnu terapiju. U literaturi je pokazano da je lokalizacija MU ishemijske etiologije koja obuhvata subkortikalne regione (korona radiata, unutrašnja kapsula, postcentralni girus, putamen i operkulum) bila u korelaciji sa manjim stepenom funkcionalne nezavisnosti, što se podudara sa rezultatima našeg istraživanja

(Konczak i sar., 2010, Shelton i sar., 2011, Lo I sar., 2010). Sve navedeno može dati objašnjenje da je subkortikalna ishemija kod ispitanika u eksperimentalnoj grupi pokazala manji stepen funkcionalne sposobnosti GE, u odnosu na čisto kortikalni tip ishemijskog MU. Ipak, ovi rezultati se ne mogu generalizovati na širu populaciju pacijenata obolelih od MU jer su analizirani na maloj veličini uzorka.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

*Tijana Dimkić Tomić, Andrej Savić, Aleksandra Vidaković, Sindi Rodić, Milica Isaković, Cristina Rodriguez-de-Pablo, Thierry Keller. **ArmAssist Robotic System versus Matched Conventional Therapy for Poststroke Upper Limb Rehabilitation: A Randomized Clinical Trial.** Biomed Res Int 2017, 2017:7659893.*

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Uticaj potpomognute antigravitacione kineziterapije na motornu funkciju gornjih ekstremiteta kod pacijenata nakon moždanog udara**“ dr Tijane Dimkić Tomić, predstavlja originalni naučni doprinos i pruža nova saznanja o razumevanju uticaja pre svega asistirane antigravitacione kineziterapije na motornu funkciju GE, kao i na poboljšanje funkcionalne sposobnosti i samim tim kvaliteta života pacijenata u subakutnoj fazi nakon MU. I nakon sprovedene rehabilitacije, veliki broj pacijenata nakon MU ne ostvari zadovoljavajuću funkcionalnu sposobnost ruke, te postoji stalna potreba za istraživanjem efikasnih terapijskih modaliteta. Studija je jedinstvena, jer uticaj asistirane kineziterapije robotskim uređajem na poboljšanje funkcije GE i smanjenje motornog oštećenja kod osoba nakon MU u subakutnoj fazi, nije do sada analizirana. Naučni doprinos disertacije se ogleda u optimizaciji ukupnog terapijskog tretmana za poboljšanje funkcije ruke bolesnika nakon MU. Obzirom da sadašnja konvencionalna terapija ima nezadovoljavajuće rezultate a pokazana metoda rehabilitacije nije deo rutinskog konvencionalnog programa, pozitivni rezultati ove studije omogućavaju kliničku implementaciju potpomognute antigravitacione kineziterapije u cilju poboljšanja ishoda rehabilitacije pacijenata nakon MU.

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 Tijane Dimkić Tomić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 31. mart 2022. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Ivana Petronić Marković

Prof. dr Aleksandra Vidaković

Prof. dr Snežana Tomašević Todorović

Mentor:

Prof dr Ljubica Konstantinović

Komentor:

Prof. dr Dejan Nešić
