

NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.09.2023. godine, broj 14/XVI-1/3-VA, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uporedna analiza ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom“

kandidata dr Vuka Aleksića, zaposlenog u Službi neurohirurgije Kliničko bolničkog centra Zemun u Beogradu. Mentor je Prof. dr Miloš Joković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Doc. dr Vladimir Jovanović, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Vojislav Bogosavljević, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Petar Vuleković, 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 Vuka Aleksića napisana je na ukupno 106 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 21 tabelai 34 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta su to lumbalna diskus hernija, lumbalna spinalna stenoza, kao i koje su histološke karakteristike ligamentum flavuma. Takođe, u uvodu je obrađen kvalitet života kod osoba sa ove dve najčešće degenerativne bolesti kičme. Navedena je etiopatogeneza lumbalne diskus hernije, faktori rizika za njen nastanak, kao i klinička slika i detaljan pregled dijagnostike i načina lečenja ove bolesti. Na sličan način je obrađena lumbalna spinalna stenoza sa posebnim osvrtom na etiopatogenezu spinalnih neurogenih kludikacija, kao i histološke promene ligamentum flavuma koje su ipične za ovu bolest kičme.

Takođe je u uvodu prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom. Pored tradicionalno korišćenih parametara za procenu bola (vizuelno-analogni skala ili VAS) jasno je objašnjen značaj primene EUROQoL (EQ-D) upitnika koji definiše kvalitet života, odnosno zdravlje unutar pet dimenzija: (1) pokretljivost, (2) briga o sebi, (3) uobičajene aktivnosti, (4) bol ili neugodnost, (5) uznemirenost ili depresija, a svaka od ovih stavki je dalje gradirana u tri stupnja: (1) nema problema, (2) problem je umeren i (3) problem je izražen i jak, kako bi se na najbolji mogući način definisao kvalitet života i uticaj degenerativne bolesti kičme kod svakog ispitanika.

Ciljevi rada su precizno definisani. Kao prvi uvodni cilj navedeno je utvrđivanje kliničkih, morfoloških i radioloških razlika između pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, kako bi se napravila jasna distinkcija između ova dva entiteta i time omogućilo poređenje analize ligamentum flavuma između ove dve grupe pacijenata. Drugi cilj bio je da se pokažu histološke i ultrastrukturene promene hipertrofisanog ligamentum flavuma kod ispitivanih pacijenata, kao i da se uradi međusobno poređenje nalaza između pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom. Zadatak trećeg cilja bio je da se pokaže povezanost i uticaj različitih kliničkih, morfološko-radioloških i histoloških parametara na kvalitet života kod svih ispitivanih pacijenata pre operativnog lečenja i 6 meseci nakon operacije. Na osnovu rezultata dobijenih pomoću prva 3 cilja formulisan je četvrti cilj, odnosno razmatranje definisanja teorije o nastanku spinalnih neurogenih klaudikacija kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena pri odeljenju neurohirurgije Kliničko bolničkog centra Zemun u Beogradu u periodu od januara 2020. godine do decembra 2021. godine. Detaljno su opisani kriterijumi za uključ enje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Takođe su jasno opisani načini prikupljanja i gradiranja svih demografskih, kliničkih i morfološko-radioloških nalaza kod obe grupe ispitanika, kao i procena kvaliteta života korišćenjem modifikovanog upitnika "EQoL skor". Takođe je jasno opisan operativni protokol sproveden kod svih ispitanika u obe grupe. Na kraju dat je pregled statističke analize korišćene u studiji.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati kako tekstualno, tako i odgovarajućim tabelama i slikama patohistološke analize.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 176 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Gotovo dve trećine pacijenata u obe grupe bili su muškarci (63,3%). Prosečna starost u grupi pacijenata sa diskus hernijom bila je $45,7 \pm 14,7$ godina, a u grupi pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom $63,1 \pm 8,0$ godina. Pacijenti obe grupe značajno su se razlikovali po učestalosti glavnih tegoba i kliničkih nalaza, ostalih tegoba, trajanju simptoma i pri fizičkom pregledu. Takođe, dve grupe su se značajno razlikovale u brojnim morfološko-radiološkim parametrima. Histopatološka analiza ligamentum flavuma je pokazala da su se grupe značajno razlikovale po količini kolagenih i elastičnih vlakana, kao i po histološkom izgledu, odnosno arhitektonici elastičnih vlakana. Elektronskomikroskopski nalaz je ukazao na razliku u prisustvu nervnih vlakana između dve ispitivane grupe.

Povezanost svih ispitivanih histoloških nalaza i preoperativnog EQoL skora kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom nije pokazala značajnu statističku povezanost. Međutim, kvalitet života pre operacije kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom bio je statistički značano povezan sa nivoom ukupnog bolnog stanja koji su pacijenti određivali prema vizuelno-analognoj skali ($\beta=1,284$, $p=0,002$), kao i sa nivoom bola u nozi ($\beta=0,972$, $p<0,01$). Takođe, pokazana je statistički značajna povezanost preoperativnog EQoL skora sa grubom motornom snagom ($\beta=1,267$, $p=0,038$) i problemima sa mokrenjem ($\beta=0,687$,

p=0,028). Bol u leđima nije pokazao statistički značajnu povezanost sa vrednošću preoperativnog EQoL skora, iako je statistička značajnost za malo dostignuta ($\beta=0,242$, $p=0,051$). Takođe, kod grupe pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom pokazana je statistički značajna povezanost preoperativne vrednosti EQoL skora i ligamentozne interfasetne distance ($\beta=-0,231$, $p=0,049$), dok ostali ispitivani morfološko-radiološki parametri nisu pokazali statističku značajnost. Kod pacijenata sa LDH, pokazana je statistički značajna povezanost nivoa diskus hernije i EQoL skora 6 meseci nakon operacije ($\beta=-0,957$, $p=0,011$). Takođe, statistički značajnu povezanost sa šestomesečnim EQoL skorom pokazali su deformacija duralne kese ($\beta=0,663$, $p=0,040$), kao i ligamentozna interfasetna distanca ($\beta=-0,085$, $p=0,029$), stepen stenozne dure prema Šizasovoj klasifikaciji ($\beta=0,954$, $p=0,001$), Pfirrmann gradus degeneracije intervertebralnog diskusa ($\beta=0,783$, $p=0,004$) i prisustvo Šmorlović hernija u pršljenkim telima lumbalnog segmenta kičme ($\beta=1,100$, $p=0,028$). Ostali morfološko-radiološki parametri nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa vrednošću šestomesečnog EQoL skora kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom. Autori su prikazali povezanost šestomesečnog EQoL skora i različitih ispitivanih histoloških karakteristika ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i statistički značajna povezanost dobijena je samo za prisustvo kalcifikacija ($\beta=1,048$, $p=0,043$). Rezultati ispitivanja povezanosti između kliničkih karakteristika i vrednosti šestomesečnog EQoL skora kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom pokazali su statistički značajnu povezanost kvaliteta života sa sledećim karakteristikama: gruba motorna snaga ($\beta=0,922$, $p=0,018$) i problemi sa mokrenjem ($\beta=0,548$, $p=0,005$). Pokazana je statistički značajna povezanost između vrednosti ugla skolioze lumbalne kičme i šestomesečnog EQoL skora ($\beta=0,174$, $p=0,011$), kao i između šestomesečnog EQoL skora i ligamentozne interfasetne distance ($\beta=-0,185$, $p=0,013$). Ostali morfološko-radiološki parametri nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa vrednošću EQoL skora dobijenog nakon 6 meseci od operacije, a najbliže statistički značajnoj povezanosti bili su još i broj nivoa stenozne ($\beta=0,500$, $p=0,076$), kao i stepen stenozne dure prema Šizasovoj klasifikaciji ($\beta=-0,599$, $p=0,071$). Pokazana je statistički značajna povezanost šestomesečnog EQoL skora i gotovo svih ispitivanih histoloških karakteristika ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, osim celularnosti ($\beta=0,584$, $p=0,060$).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Mnoge studije su ispitivale histološke promene ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, a u većini slučajeva kontrolnu grupu su činili bolesnici sa lumbalnom diskus hernijom kod kojih se pretpostavlja da promene u ligamentum flavumu nisu toliko izražene (Altun i sar., 2017, Benditz i sar., 2019). Kako se sa starenjem povećavaju i degenerativne promene u svim ligamentima, odnosno broj elastičnih vlakana se smanjuje sa godinama i ova vlakna se zamenjuju fibroznim kolagenim tkivom, upoređivanje histološkog izgleda ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i lumbalnom spinalnom stenozom može predstavljati metodološki propust. Kako u rezultatima disertacije dr Vuka Aleksića nije bilo značajnih demografskih razlika između dve ispitivane grupe, odnosno, grupe se nisu razlikovale po polu, stepenu obrazovanja, teškoćama u poslu, vremenu sedenja na poslu niti po pušenju cigareta, ove razlike govore u prilog prvog cilja studije, jer ovakav nalaz ukazuje na to da su svi ispitivani pacijenti iz iste populacione grupe, odnosno dobijene razlike u građi ligamentum flavuma nisu pod uticajem demografskih karakteristika. S druge

strane, grupe su se značajno razlikovale po godinama starosti, a takođe, pacijenti sa lumbalnom spinalnom stenozom su imali značajno veći indeks telesne mase (engl. *body mass index – BMI*), kao i više komorbiditeta od pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom. Grupe su se značajno razlikovale u kliničkim nalazima, ali ispitivane grupe nisu pokazale razliku u kvalitetu života povezanom sa zdravljem koji je određivan pomoću uputnika EQoL, što sugeriše da je težina bolesti, odnosno uticaj bolesti na život pacijenata bio sličan između ispitivanih grupa. Međutim, morfološko-radiološko ispitivanje je pokazalo značajne razlike nekoliko ispitivanih faktora između pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom. Dakle, prema studiji iz doktorske disertacije, može se napraviti jasna razlika između dva entiteta, odnosno lumbalne diskus hernije i lumbalne spinlane stenozе, pa tako pacijenti sa lumbalnom diskus hernijom mogu biti kontrolna grupa pacijentima sa lumbalnom spinalnom stenozom u proučavanju histoloških razlika ligamentum flavuma, što je čest previd u brojnim studijama koje su poredile ove dve grupe (Hulmani i sar., 2020, Zhong i sar., 2011, Sairyo i sar., 2007), a što predstavlja jedinstven aspekt u metodologiji disertacije dr Vuka Aleksića.

Veliki broj studija je pokazao da degenerativne bolesti kičme značajno utiču na kvalitet života (Otani i sar. 2013). U disertaciji dr Aleksića kod obe grupe pacijenata pokazana je statistički značajna povezanost između kvaliteta života određenog preoperativnom vrednošću EQoL skora i ukupno procenjenog bola i bola u nozi, oba gradirana pomoću vizuelno-analogne skale (VAS), a ovakav rezultat ukazuje da je bol važan faktor kvaliteta života, što je u skladu i sa drugim studijama koje se bave degenerativnim bolestima kičme (Mason i sar., 2008).

Zdrav i normalan ligamentum flavum se sastoji od oko 80% elastičnih i 20% kolagenih vlakana. Nakon zadebljanja i hipertrofije, ovaj ligament pokazuje gubitak elastičnih vlakana i povećanje količine kolagenih vlakana, što dovodi do fibroze. Prethodne studije su pokazale da se hipertrofija ligamentum flavuma karakteriše fibrozom, gubitkom elastičnih vlakana, povećanjem kolagenih vlakana, taloženjem kalcijuma, okoštavanjem, degeneracijom elastičnih vlakana sa poremećajem arhitektonike tkiva i hondrometaplazijom (Viejo-Fuertes i sar., 2000, Yoshiiwa i sar. 2016). U doktorskoj disertaciji dr Vuka Aleksića pokazana je značajna razlika stepena fibroznih promena ligamentum flavuma između pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, a opisane histološke promene su slične ožiljcima tokom post-inflamatornog procesa reparacije tkiva koje se viđaju u drugim tkivima i organima (Yoshiiwa i sar., 2016). Poznata teorija ožiljak-popravka-ožiljak prema kojoj mehanički stres proizvodi oštećenje ligamentum flavuma je početni okidač za inflamatornu reakciju i kasniji razvoj ožiljka, što implicira da su fibroza i ožiljci, izazvani inflamatornom reakcijom, glavni mehanizam hipertrofije ligamentum flavuma, a u daljem razvoju bolesti hipertrofisani i zadebljali ligamentum flavum, koji sadrži manje elastičnih i više kolagenih vlakana, podložan je dodatnom oštećenju i povećanom mehaničkom stresu ponavljajućim pokretima fleksije-ekstenzije što dovodi do začaranog kruga procesa ožiljak-popravka-ožiljak (Yoshiiwa i sar., 2016). Smanjenoj elastičnosti svakako doprinosi taloženje kalcifikacija i okoštavanje ligamentum flavuma, što se takođe viđa kao deo degenerativnih promena (Schröder i sar., 1999). Većina histoloških karakteristika koje bi ukazivale na proces ožiljak-popravka-ožiljak bila je prisutna u ligamentum flavumu pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom u studiji dr Vuka Aleksića. Chokshi i saradnici su postavili hipotezu da inflamatorne promene koje se javljaju kod degenerativno izmenjenih fasetnih zglobova mogu biti inicijalni faktor patogeneze zadebljanja ligamentum flavuma kod pacijenata sa stenozom

kičmenog kanala (Chokshi i sar., 2010). Takođe, nekoliko studija je pokazalo otpuštanje inflamatornih citokina iz degenerativno izmenjenih fasetnih zglobova, kao što su IL-1, IL-6 i TNF-alfa (Omoigui i sar., 2007, Khan i sar., 2017). U prikazanim rezultatima disertacije kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom pokazano je povećano prisustvo inflamatornih ćelija, odnosno najverovatnije makrofaga u ligamentum flavumu, ali statistička značajnost, iako za malo, nije postignuta, verovatno zbog relativno malog broja pacijenata uključenih u studiju. Međutim, svi ovi nalazi ukazuju na hroničnu upalu ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, što je u saglasnosti sa dosadašnjim navednim studijama.

Silverplats i saradnici su pokazali značajnu povezanost EQoL skora sa bolom u nozi i bolom u leđima kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom (Silverplats i sar., 2011). U studiji dr Vuk Aleksića rezultati su bili slični, odnosno postojala je statistički značajna povezanost preoperativnog EQoL skora i bola u nozi, ali i nivoa ukupnog bola, dok bol u leđima nije pokazao statistički značajnu povezanost sa preoperativnim EQoL skorom. Ove minimalne razliku u odnosu na Silverplatsovu studiju mogu se verovatno objasniti malim brojem pacijenata sa diskus hernijom. U grupi pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom preoperativni EQoL skor bio je statistički značajno povezan sa nivoom ukupnog bola, nalazom grube motorne snage mišića donjih ekstremita, kao i sa problemima sa mokrenjem, dok ovi parametri nisu pokazali povezanost sa preoperativnim EQoL skorom kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom.

Mali broj studija ispitivao je povezanost kvaliteta života i morfološko-radioloških parametara kod pacijenata sa degenerativnim bolestima kičme (Miki i sar., 2020, Song i sar., 2014). U analiziranoj doktorskoj disertaciji kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom postojala je statistički značajna povezanost preoperativnog EQoL skora i parametara kao što su: površina poprečnog preseka duralne vreće, ligamentozna interfasetna distanca, morfološki gradus stenozne duralne vreće prema Šizasovoj klasifikaciji, kao i prisustvo Šmorlovihi hernija, dok je kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom povezanost sa preoperativnim EQoL skorom pokazana samo za parameter ligamentozne interfasetne distance. Ovi parametri govore u prilog da izraženost degenerativnih promena utiče na stepen kvaliteta života, a odsustvo povezanosti ostalih morfološko-radioloških parametara koji bi ukazali na veću povezanost izraženosti degenerativnih promena sa EQoL skorom, odnosno kvalitetom života može se objasniti relativno malim brojem ispitivanih pacijenata u analiziranoj studiji.

Iako su sprovedene brojne studije, tačan mehanizam nastanka neurogenih spinalnih klaudikacija nije u potpunosti razjašnjen (Bach i sar., 2018). Najveći broj teorija navodi da neurovaskularna kompresija igra glavnu ulogu. Prema neuro-ishemijskoj teoriji slabo snabdevanje nervnih spinalnih korenova krvlju dovodi do pojave klaudikacija. Nasuprot tome, teorija venske staze podrazumeva da je kombinacija niskog nivoa kiseonika u krvi i nakupljanja metaboličkih nusprodukata u regiji korenova kaude ekvina odgovorna za nastanak klaudikacija. Povećanje bola, utrnulosti i poremećaja hoda tokom hodanja može se objasniti povećanjem potreba nervnih spinalnih korenova za kiseonikom u naporu. Treća i najnovija teorija podrazumeva da sama hronična upala dovodi do pojave bola kao rezultat inflamatornog odgovora (Bach i sar., 2018, Bošković i sar., 2009, Löhr i sar., 2011, Urban i sar., 2003). Rezultati studije dr Vuka Aleksića govore u prilog da neurovaskularna kompresija najverovatnije ima važnu ulogu u nastanku simptoma kako kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom, tako i kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, ali takođe, odsustvo povezanosti brojnih morfološko-radioloških faktora sa stepenom kvaliteta života kod obe grupe

pacijenata određenog EQoL skorom, govori u prilog da pored same kompresije i drugi mehanizmi dovode do pojave tegoba, posebno kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom kod kojih se dugo godina mehanička kompresija smatrala jednim od najvažnijih mehanizama nastanka neurogenih spinalnih klaudikacija.

Benditz i saradnici su proučavali fenomen povećanja i rasta broja nociceptivnih nervnih vlakana, nazvan senzorna hiper-inervacija, koji je uočen i dokazan kod različitih bolesti upalnog porekla. Takođe su postavili teoriju da je senzorna hiper-inervacija uobičajen fenomen kod mnogih mišićno-skeletnih bolesti. Isti autori su otkrili veću gustinu senzornih nervnih vlakana u ligamentum flavumu kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom (Benditz i sar., 2019.). Ovaj fenomen povećanja i rasta broja nociceptivnih nervnih vlakana, nazvan senzorna hiper-inervacija može biti rezultat hronične upale, jer je ukupni histološki izgled ligamentum flavuma sličan ožiljnom tkivu tokom procesa postinflamatorne reparacije u drugim organima sa značajnim smanjenjem broja elastičnih i povećanje broja kolagenih vlakana i sa oštećenom arhitektonikom tkiva, što su pokazali i rezultati istraživanja dr Aleksića, pre svega sa elektronskomikroskopskim nalazom koji je ukazao na razliku u prisustvu nervnih vlakana između dve ispitivane grupe, a posebno što su tegobe kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom trajale značajno duže nego kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom, što takođe govori u prilog dugotrajne hronične tinjajuće upale.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. *Vuk Aleksić*, Jovana Todorović, Nenad Miladinović, Nemanja Aleksić, Vojislav Bogosavljević, Marko Đurović, Svetlana Kocić, Radmila Aleksić, Miloš Joković. Ligamentum flavum analysis in patients with lumbar discus hernia and lumbar spinal stenosis. *Sci Rep* (2023) 13: 3804. doi: 10.1038/s41598-023-30928-x. M21, IF: 4.997
2. *Vuk Aleksić*, Miloš Joković. Testovi istezanja nerva kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom. *Medicinski podmladak*. 2024. 75(2). (ahead of print) doi: 10.5937/mp75-43557.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uporedna analiza ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom” dr Vuka Aleksića, kao jedinstven rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju patofiziologije dve najčešće degenerativne bolesti kičme, odnosno lumbalne diskus hernije i lumbalne spinalne stenoze. Pre svega je pokazano da su lumbalna diskus hernija i lumbalna spinalna stenoza dva različita spinalna entiteta čime je omogućeno poređenje ove dve grupe pacijenata. Takođe je jasno pokazano da ligamentum flavum kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom pokazuje znake fibroze i ožiljavanja, odnosno pokazuje smanjenu elastičnost usled gubitka elastičnih i povećanja broja kolagenih vlakana uz deponovanje kalcijuma, povećanje broja krvnih sudova i oštećenje arhitektonike preostalih elastičnih vlakana i to značajno više u odnosu na pacijente sa lumbalnom diskus hernijom. Takođe, uočeno je značajno češće prisustvo mijelinizovanih nervnih vlakana u ligamentum flavumu kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom. Povezanost kvaliteta života i različitih kliničkih, morfološko-radioloških i histoloških nalaza ojačala je hipotezu da se radi o dva različita entiteta kod kojih različite tegobe imaju sličan uticaj na kvalitet života, a takođe je indirektno ukazala

na hipotezu o inflamatornoj osnovi nastanka spinalnih neurogenih klaudikacija. Odnosno sam histološki nalaz ligamentum flavuma govori u prilog inflamatornoj teoriji u nastanku spinalnih neurogenih klaudikacija kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom.

Doktorska disertacija dr Vuka Aleksića 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 i precizna. 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 Vuka Aleksića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 26.09.2023. god.

Članovi Komisije:

Doc. dr Vladimir Jovanović

Doc. dr Vojislav Bogosavljević

Prof. dr Petar Vuleković

Mentor:

Prof. dr Miloš Joković
