

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04.2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom „Dijagnosti ki zna aj elektromioneurografije kod pacijenata sa simptomima senzomotorne disfunkcije na gornjim ekstremitetima” kandidata mr dr Marije Hrkovi , zaposlene u Institutu za rehabilitaciju u Beogradu, kao lekar specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije.

Mentor za izradu doktorske disertacije je Prof. dr Milica Lazovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

- 1.Prof.dr Ivana Petroni Markovi , vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
- 2.Prof. dr Lukas Rasuli , vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
- 3.N. Sar. dr Dejan Nikoli , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicnskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Marije Hrkovi napisana je na 101 strani i podeljena je na slede a poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci i Literatura. Disertacija je dokumentovana sa 15 grafikona, 36 tabela i 7 slika. Doktorska

disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korištenih u tekstu.

U poglavlju **Uvod** je definisan značaj sindroma karpalnog kanala i cervikalne radikulopatije kao najčešćih uzroka simptoma senzomotorne disfunkcije na gornjim ekstremitetima. Prikazana su aktuelna saznanja o prevalenciji, patofiziološkim mehanizmima i najvažnijim etiološkim faktorima koji doprinose nastanku ovih stanja kroz pregled savremenih epidemioloških, kliničkih, eksperimentalnih i neuroimaging studija. Dati su savremeni dijagnostički kriterijumi i aktuelne smernice za dijagnostiku i terapiju sindroma karpalnog kanala i cervikalne radikulopatije prikazane u savremenoj literaturi. Istaknut je značaj precizne diferencijalne dijagnoze ovih stanja, koja se u kliničkoj praksi često ne može oslanjati na simptome koji nisu specifični. Istaknuto je da u slučaju dijagnostičke sumnje, kao i preleženja pre svega operativnog, treba sprovesti elektromioneurografsko ispitivanje.

Opisani su osnovni principi i ciljevi elektromioneurografskog ispitivanja i karakteristike EMNG nalaza u sindromu karpalnog kanala i cervikalnoj radikulopatiji. Istaknuto je da je EMNG ispitivanje najpouzdaniji oblik ispitivanja za potvrdu lokalizacije lezije, pruža informacije o težini lezije, isključuje druge vrste neuropatija i najbolji je objektivni dijagnostički test koji može biti posebno koristan za pacijente sa atipičnim simptomima, kod potencijalne slabosti uzrokovane bolom, i nefokalnih radiografskih nalaza. Prikazani su savremeni protokoli EMNG ispitivanja i smernice za dijagnostiku sindroma karpalnog kanala i cervikalne radikulopatije.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Sastoje se u pokušaju formulisanja standardizovanog pristupa u elektrodijagnostici pacijenata sa simptomima senzomotorne disfunkcije na gornjim ekstremitetima uvidom u kliničke karakteristike i rezultate elektromioneurografskog ispitivanja. Ciljevi doktorske teze bili su da se utvrdi korelacija između uputne (kliničke) i završne (EMNG potvrđene) dijagnoze kod pacijenata sa kliničkim simptomima sindroma karpalnog kanala i cervikalne radikulopatije, da se utvrdi uestalost istovremenog prisustva cervikalne radikulopatije kod pacijenata sa EMNG verifikovim sindromom karpalnog kanala, kao i uestalost pridružene cervikalne radikulopatije u odnosu

na nivo nervnog korena, kao i da se utvrdi korelacija između prisustva tegoba i funkcionalnog statusa procenjenih na osnovu Levine upitnika i EMNG nalaza kod ispitanih pacijenta.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno u Institutu za rehabilitaciju u Beogradu. Prikazan je dizajn studije koja predstavlja studiju preseka koju je uključeno 182 pacijenta (267 simptomatskih ekstremiteta), sa završnom, EMNG potvrđenom dijagnozom sindroma karpalnog kanala i cervikalne radikulopatije. Jasno su navedeni kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije. Opisani su elementi izvršenog kliničkog pregleda svih ispitanika. Detaljno je opisano elektromiografsko ispitivanje, koje je izvršeno svim ispitanicima u istraživanju. Opisan je Levinov (Bostonski) upitnik, njegovi elementi (skala težine simptoma i skala funkcionalnog statusa), način popunjavanja i interpretacije upitnika. Prikazani su kriterijumi podela ispitanika na osnovu završne dijagnoze. Navedene su i statističke metode korišćene za obradu dobijenih podataka. Od deskriptivnih metoda korišćeni su apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije, interkvartilni raspon). Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike (ANOVA, Kruskal-Wallis test, Hi-kvadrat test i naknadna testiranja sa Bonferroni korekcijom) i analiza povezanosti (Spirmanova i Pirsonova korelaciona analiza). Za ispitivanje slaganja korišćena je Kappa koeficijent.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Prikazane su demografske karakteristike ispitanika, karakteristike tegoba i kliničkog nalaza, rezultati skora Levine (Boston) upitnika i karakteristike EMNG nalaza.

Poglavljje **Diskusija** je napisano jasno i pregledno, i prikazuje poređenje rezultata ovog istraživanja sa rezultatima drugih istraživanja objavljenih u vodećim stručnim časopisima.

U poglavlju **Zaključci** navedeni su konačni zaključci istraživanja, proistekli iz rezultata rada, kojima je jasno odgovoreno na postavljene ciljeve istraživanja.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 147 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U 43.44% slučajeva je utvrđena dijagnoza izolovane CR, u 18.73% slučajeva dijagnoza izolovanog SKK, a u 37.83% slučajeva je utvrđeno istovremeno prisustvo SKK i CR. U distribuciji ispitanika prema starosnoj strukturi nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, sa najvećim brojem ispitanika starosti 55-60 godina u svakoj od grupa. U distribuciji ispitanika prema polu uočava se znatno veći broj žena (80,8%) nego muškaraca (19,2%) u svakoj od grupa.

Nije utvrđena značajna povezanost između nalaza sudija nervne provodljivosti i dužine trajanja tegoba. Utvrđeno je da postoji statistički značajna pozitivna slabodoseđna povezanost nalaza terminalne latence, senzitivne latence n.medianus-a i razlike senzitivne latence n.medianus/n.ulnaris i intenziteta bola dlanju, intenziteta parestezija dlanju i intenziteta parestezija noću, kao i negativna slabodoseđna povezanost BP motornih vlakana n.medianusa i intenziteta parestezija noću.

Pored najčešćeg slaganja između uputne (kliničke) i završne (EMNG potvrđene) dijagnoze u ovom ispitivanju, utvrđeno je da postoji značajna razlika između uputne i završne dijagnoze, sa slabim stepenom slaganja. Najčešće je slaganje bilo u slučaju dijagnoze cervikalne radikulopatije (78.4% slučajeva), zatim dijagnoze sindroma karpalnog kanala (68% slučajeva), dok je veoma mali broj pacijenata bio upućen na ispitivanje sa sumnjom na istovremeno prisustvo ova dva stanja (17.8%).

Gotovo 1/2 pacijenata upućenih sa dijagnozom cervikalne radikulopatije imalo je istovremeno i sindrom karpalnog kanala, dok je oko 1/3 pacijenata upućenih sa dijagnozom sindroma karpalnog kanala imalo pridruženu cervikalnu radikulopatiju, i to najčešće u nivou korena C7 (39.5%), zatim u nivou korena C8/Th1 (29.3%) i C6 (24.2%), a najređe u nivou korena C5 (7%). Pored najčešćeg uestalosti radikulopatije u nivoima C6-C8/Th1 nije bilo značajne razlike u odnosu na zahvaćeni nivo.

Pored i rezultate Levine upitnika u ovom istraživanju utvrđeno je da postoji značajna pozitivna slabodoseđna povezanost nalaza terminalne latence, senzitivne latence n.medianus-a i razlike senzitivne latence n.medianus/n.ulnaris i težine subjektivnih tegoba i funkcionalnog statusa, kao i značajna negativna slabodoseđna povezanost BP motornih vlakana n.medianusa i oba skora Levine upitnika.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da postoji značajna razlika između uputne i završne dijagnoze, sa slabim stepenom slaganja. U literaturi se mogu naći i podaci koji ukazuju da se diferencijalna dijagnoza cervikalne radikulopatije i sindroma karpalnog kanala ne može oslanjati na simptome, koji nisu specifični. U većini studija koje su ocenjivale preciznost kliničke slike u dijagnostici sindroma karpalnog kanala, neurofiziološko ispitivanje je korišćeno kao zlatni standard za ovu dijagnozu, kao što je bio slučaj u našem radu (Graham, 2008; Robinson, 2007; Gomes et al 2006). U slučaju da su standardni testovi negativni, potrebni su komparativni testovi da bi se identifikovali slučajevi vrlo blago izraženog sindroma karpalnog kanala (Cherian et al, 2006, Preston i Shapiro, 2013). EMNG može da pomogne u razjašnjavanju pretpostavljene dijagnoze radikulopatije i kritična je u identifikaciji ostalih mogućih uzroka neurološke disfunkcije koji nisu na nivou korena (Hakimi et al, 2013). Da bi se izbegli lažno negativni rezultati, preporučeno je standardni skrining 6-8 ekstremiteta i paraspinalnih mišića koji predstavljaju različite miotome. (Yaar I, 2005). Dijagnostički kriterijumi i ispitivanje u ovoj doktorskoj disertaciji izvršeno je u skladu sa aktuelnim preporukama iz literature.

Ovo istraživanje registrovalo je pridruženu cervikalnu radikulopatiju kod oko 1/3 pacijenata upućenih sa dijagnozom sindroma karpalnog kanala, i to najčešće u nivou korena C7, zatim u nivou korena C8/Th1 i, a najređe u nivou korena C5. Različiti autori su prijavili mnogo veće u prevalencu cervikalne radikulopatije kod pacijenata sa sindromom karpalnog kanala u odnosu na rasprostranjenost cervikalne radikulopatije u opštoj populaciji. Ipak, postoji velika varijabilnost u prijavljenoj učestalosti istovremenog prisustva cervikalne radikulopatije i sindroma karpalnog kanala, koja je delom posledica varijabilnosti u kliničkim kriterijumima koji se koriste za dijagnozu ova dva stanja, i, samim tim, prava učestalost ostaje nejasna. Po rezultatima većine studija nije bilo značajne razlike u učestalosti pridružene radikulopatije u odnosu na nivo nervnog korena, analizirajući i korenove C6-C8/Th1, što je u korelaciji sa nalazima ove doktorske disertacije.

Rezultati komparativnu studiju između Boston upitnika i brzina provodljivosti medianus-a kod pacijenata sa sindromom karpalnog kanala i njih operativno, Mondelli et al. (2000), potvrđuju ne samo korisnost Levine upitnika u kvantifikovanju simptoma i

funkcionalnog stanja pacijenata pre operacije, ve i da je ovaj upitnik dobra mera za evaluaciju ishoda le enja. Skale Levine upitnika su u njihovom radu pokazale dobru povezanost sa težinom tegoba i klini kog nalaza. Za razliku od rezultata ove doktorske disertacije, Mondelli et al. nisu utvrdili povezanost rezultata Levine upitnika i neurofizioloških nalaza, smatrajuci da Levine upitnik posmatra razli ite aspekte sindroma karpalnog kanala u odnosu na studije nervne provodljivosti. Isti autori zaklju uju da je ishod hirurške dekompresije karpalnog kanala predvidljiv samo na osnovu neurofizioloških podataka, a ne i na osnovu subjektivnih tegoba i klini kog nalaza.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. **Hrkovic M**, Lazovic M, Nikolic D, Nikcevic Lj, Ilic-Stojanovic O, Filipovic T. Functional status measured by Levine questionnaire in surgically and conservatively treated patients with carpal tunnel syndrome regarding nerve conduction studies. *Ann. Ital. Chir.*, 2016 87:

E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Dijagnosti ki zna aj elektromioneurografije kod pacijenata sa simptomima senzomotorne disfunkcije na gornjim ekstremitetima**” dr Marije Hrkovi predstavlja originalni nau ni doprinos u istraživanjima koja se odnose na procenu dijagnosti kog zna aja elektromioneurografije u evaluaciji pacijenata sa simptomima senzomotorne disfunkcije na gornjim ekstremitetima. Ova studija se izdvaja po sprovedenoj dijagnosti koj metodologiji, odnosno primenjenom protokolu elektromioneurografskog ispitivanja koji podrazumeva sveobuhvatno ispitivanje brzina provodljivosti motornih i senzitivnih vlakana i latenci kasnih odgovora n.medianus-a i n.ulnaris-a, kao i elektromiografsko ispitivanje reprezentativnih miši a za miotome C5 do C8/Th1. U dostupnoj literaturi istraživanja u ovoj oblasti su naj eš e vršena na znatno manjem broju ispitanika.

Rezultati ovog nau no-istraživa kog rada ukazuju na potrebu definisanja, donošenja i sprovo enja optimalnog modela EMNG ispitivanja kod pacijenata sa klini kim simptomima sindroma karpalnog kanala i cervikalne radikulopatije, a u cilju precizne dijagnostike i adekvatnog le enja.

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, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Marije Hrković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.05. 2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ivana Petronić Marković

Prof. dr Lukas Rasuli

N.sar. dr Dejan Nikolić

Mentor:

Prof. dr Milica Lazović
