

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04.2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom „Dijagnostički značaj elektromioneurografije kod pacijenata sa simptomima senzomotorne disfunkcije na gornjim ekstremitetima” kandidata mr dr Marije Hrković, zaposlene u Institutu za rehabilitaciju u Beogradu, kao lekar specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije.

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

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

- 1.Prof.dr Ivana Petronić Marković, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
- 2.Prof. dr Lukas Rasulić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
- 3.N. Sar. dr Dejan Nikolić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Marije Hrković napisana je na 101 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci 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 korišćenih 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 učestalosti, 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 literature. 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 pre lečenja 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 pacijenta sa kliničkim simptomima sindroma karpalnog kanala i cervikalne radikulopatije, da se utvrdi učestalost istovremenog prisustva cervikalne radikulopatije kod pacijenata sa EMNG verifikovim sindromom karpalnog kanala, kao i učestalost 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 elektromioneurografsko 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 podele 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.

Poglavlje **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 među ispitivanim grupama, 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 značajnu povezanost između nalaza sudija nervne provodljivosti i dužine trajanja tegoba. Utvrđeno je da postoji statistički značajna pozitivna slaba do osrednja povezanost nalaza terminalne latence, senzitivne latence n.medianus-a i razlike senzitivne latence n.medianus/n.ulnaris i intenziteta bola danju, intenziteta parestezija danju i intenziteta parestezija noću, kao i negativna slaba povezanost BP motornih vlakana n.medianusa i intenziteta parestezija noću.

Poređenjem 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. Najveće 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%). Poređenjem učestalosti radikulopatije u nivoima C6-C8/Th1 nije bilo značajne razlike u odnosu na zahvaćeni nivo.

Poredeći rezultate Levine upitnika u ovom istraživanju utvrđeno je da postoji značajna pozitivna slaba do osrednja 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 slaba povezanost BP motornih vlakana n.medianusa i oba skora Levine upitnika.

C) Uporedna 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 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, preporučen 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 veću 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 korenove C6-C8/Th1, što je u korelaciji sa nalazima ove doktorske disertacije.

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

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

D) Objavljeni radovi koji čine 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) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Dijagnostički značaj elektromioneurografije kod pacijenata sa simptomima senzomotorne disfunkcije na gornjim ekstremitetima**” dr Marije Hrković predstavlja originalni naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na procenu dijagnostičkog značaja elektromioneurografije u evaluaciji pacijenata sa simptomima senzomotorne disfunkcije na gornjim ekstremitetima. Ova studija se izdvaja po sprovedenoj dijagnostičkoj 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 mišića za miotome C5 do C8/Th1. U dostupnoj literaturi istraživanja u ovoj oblasti su najčešće vršena na znatno manjem broju ispitanika.

Rezultati ovog naučno-istraživačkog rada ukazuju na potrebu definisanja, donošenja i sprovođenja optimalnog modela EMNG ispitivanja kod pacijenata sa kliničkim simptomima sindroma karpalnog kanala i cervikalne radikulopatije, a u cilju precizne dijagnostike i adekvatnog lečenja.

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 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 Rasulić

N.sar. dr Dejan Nikolić

Mentor:

Prof. dr Milica Lazović
