

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **Dr med Tanja Čadjenović Nikolić**

2. Tema istraživanja: **«Predikativna vrijednost ultrazvučnog pregleda crijeva u procjeni razvijenosti Kronove bolesti»**

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- **Prof. dr Miodrag Radunović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- **Prof. dr Dragoslav Nenezić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, (mentor)
- **Prof. dr Brigita Smolović**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - član

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije

Prof. dr *Filip Vukmirović*

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr. Tanja Čadenović-Nikolić
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Doktorske studije
Broj indeksa	6/18
Ime i prezime roditelja	Vučina Čadenović
Datum i mjesto rođenja	16.07.1973.
Adresa prebivališta	Bulevar Mihajla Lalića 7, Podgorica
Telefon	382 69 305 802
E-mail	tanjacadenovic@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	Doktor medicine Medicinski fakultet u Beogradu 1999 godina Specijalista radiolog Medicinski fakultet u Beogradu 2006 godina
Radno iskustvo	Ljekar na specijalizaciji KCCG 2002-2006 godine Ljekar specijalista radiolog KCCG 2006-
Popis radova	1. Goran Nikolic, Zorka Badnjar, Tanja Cadjenovic, Dijana Raceta-Masic Primary extra nodal Hodgkin disease: Bone presentation Polish Journal of Radiology 2014;79:91 2. G Nikolic, A Ljaljevic, L Music, A Boskovic, T Cadjenovic Atherosclerosis risk factors among cardiovascular in hospital patients treated in Montenegro Medical Journal of Montenegro 2013;1(2):29-31 doi:10.5937/cma1-3490 3. T. Čadenović, G. Nikolić Bronhopulmonalna sekvestracija: Medicinski zapisi 2006 61 132-136
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Prediktivna vrijednost ultrazvučnog pregleda crijeva u procjeni razvijenosti Kronove bolesti.
Na engleskom jeziku	Predictive value of the bowel ultrasound in the development assessment of the Crohn's disease.
Obrazloženje teme	
Incidenca Kronove (CD) bolesti je u porastu. Danas se kreće 2-4 bolesnika na 100.000 [1]. Bolest počinje u adolescenciji ili u trećoj deceniji života. Etiologija oboljenja je i dalje nepoznata. Prema savremenim teorijama ona je multi faktorijalna. Kronova bolest je hronično, doživotno oboljenje, kome je terapijski imperativ na prvom mjestu kontrola infekcije crijeva a potom održavanje remisije boljesti. Ranom dijagnostikom oboljenja i savremenom terapijom, ti ciljevi se mogu postići. Osnovne patološke promjene koje se registruju kod oboljelih u crijevu su: ograničenja zadebljanja zida crijeva (granulomi koji se smjenjuju sa normalnim segmentima), promjena njegove strukture zida crijeva patološka hipervaskularizacija. Ove promjene se mogu pouzdano registrovati gastrointestinalnim ultrazvučnim pregledom (GIUS). Predpostavka, na kojoj je zasniva ovaj rad, je da su remisija (periodi dobrog opšteg stanja i	

stabilne kliničke slike) i egzacerbacija (periodi pogoršanja) Kronove bolesti praćene morfološkim promjenama koje se mogu registrovati ultrazvukom crijeva (GIUZ).

Krajnji cilj se pokušaj definisanja ultrazvučnih parametara koji najbolje koreliraju sa pogoršanjem i stabilizacijom bolesti i tako definisati ultrazvučne parametre praćenja uspješnosti terapije i u krajnjem cilju predvidjeti dalji razvoj bolesti [2].

Pregled istraživanja

Gastrintestinalnim ultrazvukom se mogu jasno definisati promjene u svim elementima zida crijeva koji se ovim pregledom jasno diferenciraju (mukoza, muskularis mukoze, submukoza, muskularis propria i subseroza). Pregled se može ponavljati kad god se ukaže potreba jer je ekonomski isplativ, bez štetnih efekata po bolesnika i medicinsko osoblje. Prema podacima savremene literature [3],[4] postoji visoka korelacija endoskopskopije i nalaza dobijenih ultrazvukom.

I druge neinvazivne radiološke metode CT enterografija (CTE) i MR enterografija (MRE) se koriste u ispitivanju crijeva oboljelih od Kronove bolesti.

Prednosti **gastrointestinalnog ultrazvuka** su niski troškovi pregleda, nema jonizujućeg zračenja, velika dostupnost pacijentima, ekonomska opravdanost. Jedini nedostatak GIUZ je visoka zavisnost rezultata pregleda od operatera.[5]

Protoci u zidovima crijeva se mogu dobro registrovati ultrazvukom i to power Dopplerom i color Dopplerom. Power Doppler je senzitivniji od color Dopplera ali nema mogućnosti stepenovanja (skora) promjena. Power dopplerom se može samo konstatovati da li postoji ili ne postoji patološki protok u zidu crijeva. Color Doppler dozvoljava mogućnost uočavanja različitih stepena patoloških protoka a time i njihovog stepenovanja, skorovanja veličine patološkog protoka (Limberg skor). Tako se određujući stepen patoloških protoka može praviti preciznija korelacija sa stepenom težine kliničke slike. Prema tome GIUZ je osjetljiviji za detekciju vaskularnih promjena u Kronovoj bolesti nego MR i CT pa je zato izbran kao dijagnostička metoda za evaluaciju u ovom projektu.

Terapija Kronove bolesti je strogo personalizovana prema zahtjevima određenog bolesnika i dijagnostičkim metodama se prate njeni efekti i ona na vrijeme koriguje. Drugi imperativ kontrolnih dijagnostičkih postupaka je uvođenje agresivne terapije egzacerbacije Kronove bolesti na vrijeme da se ona ne razvije nekontrolisano. U savremenoj medicini dijagnostički postupci nisu primarno usmjereni na otkrivanje bolesti nego i na praćenje rezultata terapije. U tom smislu se oni neprestano razvijaju.

Predložena je analiza najmanje 100 segmenata oboljelih segmenata crijeva. Ako se to statistički raspodijeli ultrazvučni Limbergov skor vaskularizacije u Kronovoj bolesti koji se stepenije od 0-4, (pet mogućih stepena) dolazi se do raspodjele od oko 20 segmenata crijeva po jednom kriterijumu, što je možda kao uzorak nedovoljan broj. Koje je rešenje?. Moguće je povećati broj ukupno planiranih uzoraka oboljelih segmenata crijeva koji će biti obrađeni i tako obezbijediti veću statističku značajnost uzorka. Prema podacima kojima raspoložemo minimalni broj uzoraka koji očekujemo u planirano vreme istraživanja (dvije godine) je 100. Vrlo je verovatno da će broj uzoraka biti znatno veći i time ovo ograničenje biti kupirano.

Cilj i hipoteze

Ciljevi:

- Ustanoviti korelaciju parametara koji se registruju ultrazvukom crijeva i kliničke slike bolesnika sa Kronovom bolesti.
- Definirati koji ultrazvučni parametar je najsoestljiviji u procjeni kliničkog stadijuma Kronove bolesti.
- Definirati mogućnost previđanja razvoja Kronove bolesti na osnovu parametara registrovanih pregledom ultrazvukom.

- Definirati mogućnost praćenja uspješnosti primijenjene terapije kod bolesnika sa Chronovom bolešću

Hipoteza:

Promjena kliničke slike bolesnika sa Chronovom bolešću ima visoku korelaciju sa promjenama koje se registruju ultrazvukom crijeva.

Materijali, metode i plan istraživanja

Istraživanje je primijenjeno, prospektivno, randomizirano. U istraživanje su uključeni svi bolesnici kod kojih je patohistološki dokazana Chronova bolest (CD) i koji se nalaze u procesu liječenja. Isključuju su bolesnici koji boluju od ulceroznog kolitisa i drugih hroničnih bolesti crijeva. Isključeni su bolesnici koji imaju Kronovu bolest i koji su operisani ili oni koji imaju gastrointestinalnih komplikacija Kronove bolesti (fistule, abscesi). Kod bolesnika koji zadovoljavaju postavljene kriterijume registruju se sljedeći parametri.

A. Klinički parametri: Svim bolesnicima se registruju osnovni demografski podaci (ime i prezime, pol, godina rođenja datum prve dijagnoze bolesti. Regstruje se **Harvey Bradshaw index Kronove bolesti** [6] na dan pregleda. U okviru indeksa registruju se i dodjeljuju poeni koji se u definitivnom skor u sabiraju:

1. Opšte stanje bolesnika (0-4).
Vrlo dobro=0
Ispod zadovoljavajućeg=1
Loše=2
Vrlo loše=3
Užasno=4
2. Bol u abdomenu (0-3)
Bez bola=0
Lagan=1
Srednji=2
Jak=3
3. Broj tečnih stolica (jučerašnji broj stolica) sabira se u skor.
4. Druge manifestacije bolesti (ako su prisutne, za svaku po jedan indeksni poen)
Nema=0
Artralgija=1
Uveitis=1
Eritema nodosum=1
Aftozne ulceracije=1
Piodermija gangrenosa.=1
Analne fistule=1
Nove fistule=1
Abscesi=1

Ukupni skor se sabira i definiše po sljedećem kriterijumu:

- remisija ≤ 5
- blago oboljenje = 5-7
- srednje oboljenje 7-16
- teško oboljenje > 16

Isti dan, kada je registrovan Harvey Bradshaw index kod bolesnika se radi gastro intestinalni ultrazuk (GIUS) prema sljedećem protokolu.

B. Registracija podataka se nastavlja pregledom ultrazvukom. Potokol je izvodjenje GIUZ je sljedeći:

Opis procedure	Procedura	Način aplikacije i količina/US sonde
Priprema crijeva prije US pregleda.	8 sati prije pregleda pacijentu se daje polyethylene glycol elektrolit rastvor za čišćenje.	1. Prva doza 800 -1000 ml svakih 10-15 min 250 ml. Ukupno 2000 - 3000 ml. 2. Prekida se kada se pojave vodenaste stolice.
Priprema neposredno pred US pregled.	2.5% izotoničnog manitola oralno pre pregleda.	1000 ml izotoničnog manitola.
Način izvođenja US pregleda.	Kompletan US pregled abdomena sa posebnom pažnjom na terminalni ileum, desni kolon, transversum, lijevi kolon i rektum. Doppler gornje mezenterične arterije i vene porte	Konveksna (3.5 MHz) i linearna sonda (10 ili više MHz).

Pregled izvode dva radiologa nezavisno jedan od drugog. Regstruju se sledeći parametri dobijeni GIUZ:

- Simetrija zida crijeva
- Debljina zida crijeva (u mm)
- Struktura slojeva zida (da li se jasno razlikuju slojevi)
- Odnos debljine submukoze prema debljini muskularis mukoze crijeva
- Izgled mezenteričnog masnog tkiva
- Dopler zida crijeva (Limbergov skor)
- Protoci kroz gornju mezenteričnu arteriju (SMA) i venu porte (VP). Regstruje se index rezistencije.
- Power Doppler zida crijeva

Formir se ultrazvučni skor na ljeđeci način.

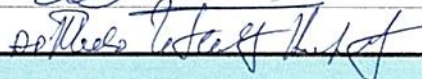
Ultrazvučni skor (USS)	0 poena	1 poen	2 poena
Simetrija zidova crijeva	simetrično	asimetrično	-
Mezenterično masno tkivo	normalno	pojačano	-
Limberg skor	0, 1, 2	3, 4	-
Struktura slojeva zida crijeva	jasna	nejasna	ne razlikuju se slojevi
Ehogenost zida crijeva	Debljina submukoze (hiperehogen) je MANJA od debljine	Debljina submukoze (hiperehogen) je ISTA kao debljina	Debljina submukoze (hiperehogen) je VEĆA od debljine

	muskularis mukoze (hipochogena)	muskularis mukoze (hipochogena)	muskularis mukoze (hipochogena)
Debljina zida crijeva	Mjerena u mm zaokružena na santimetre		
Odvojeno se registruju ultrazvučni parametri za svaki segment crijeva koji je zahvaćen oboljenjem (segmenti se označavaju po anatomskoj lokalizaciji da bi promjene UZ parametara na njima mogle kasnije da budu praćene i ponovo registrovane). Isključuju se segmenti koji nisu dobro vidljivi UZ. Planira se najmanje 100 pregleda. Ne isključuju se bolesnici koji ponovo dolaze na pregled. Kod njih se ponovo registruju promjene na ranije opisanim segmentima crijeva. Statistički se planira utvrđivanje postojanja korelacija i njihov značaj za sljedeće registrovane parametre: • Harvey Bradshaw Indexa Kronove bolesti i ultrazvučnog skora u cijelini. • Harvey Bradshaw Indexa Kronove bolesti i debljine zida crijeva, • Harvey Bradshaw Indexa Kronove bolesti i Limberg skora • Harvey Bradshaw Indexa Kronove bolesti i protocima kroz gornju mezenteričnu arteriju (SMA) i venu porte (VP) i indexa rezistencije. • Kod bolesnika koji dolaze na ponovni pregled zbog remisije ili egzacerbacije odrediti koji od parametara ultrazvučnog skora najbolje korelira sa promjenom Harvey Bradshaw Indexa Kronove bolesti. U radu će se koristiti SPSS statistički paket za obradu podataka.			
Očekivani naučni doprinos			
Mogući doprinos se može definisati kao: • Naučni doprinos je pokušaj predikacije promjene kliničke slike na osnovu viđene promjene nalaza ultrazvuka kod bolesnika oboljelih od Kronove bolesti. • Stručni doprinos može biti postignut afirmacijom ultrazvuka i praćenju bolesnika sa Kronovom bolesti. Ultrazuk kao bezbjedna, neinvazivna dostupna metoda pregleda bolesnika sa Kronovom bolesti može predstavljati metodu izbora u praćenju rezultata terapije ako se dokaže pretpostavljena korelacija promjena kliničke slike (Harvey Bradshaw Indexa Kronove bolesti) i ultrazvučnog skora.			
Spisak objavljenih radova kandidata			
1. Goran Nikolic, Zorka Badnjar, Tanja Cadjenovic, Dijana Raceta-Masic Primary extra nodal Hodgkin disease: Bone presentation Polish Journal of Radiology 2014;79:91 2. G Nikolic, A Ljaljevic, L Music, A Boskovic, T Cadjenovic Atherosclerosis risk factors among cardiovascular in hospital patients treated in Montenegro Medical Journal of Montenegro 2013;1(2):29-31 doi:10.5937/cma1-3490 3. T. Čadjenović, G. Nikolić Bronhopulmonalna sekvestracija: Medicinski zapisi 2006 61132-136			
Popis literature			
1. Konstantinos A. Papadakis, Stephan R. Targan, Current theories on the causes of inflammatory bowel disease, Gastroenterology Clinics of North America, Volume 28, Issue 2, 1999 2. G R Madsen, M Attauabi, R Wilkens, J F K F Ilvemark, K Theede, J T Bjerrum, M Dorn-Rasmussen, S Jansson, A V Wewer, F Bendtsen, J B Seidelin, T Boysen, J Burisch, DOP10 Intestinal Ultrasound at IBD diagnosis predicts major disease events – A Copenhagen IBD cohort study, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i>, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Pages i059–i060, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.049			

3. Liu C, Ding S-S, Zhang K, Liu L-N, Guo L-H, Sun L-P, et al. Correlation between ultrasound consolidated score and simple endoscopic score for determining the activity of Crohn's disease. *Br J Radiol* 2020; 93: 20190614 [https:// doi. org/ 10. 1259/ bjr. 20190614](https://doi.org/10.1259/bjr.20190614)
4. Sasaki et al. Doppler ultrasound findings correlate with tissue vascularity and inflammation in surgical pathology specimens from patients with small intestinal Crohn's disease *BMC Research Notes* 2014, 7:363 <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/363>
5. Alfarone, L., Dal Buono, A., Craviotto, V., Zilli, A., Fiorino, G., Furfaro, F., D'Amico, F., Danese, S., & Allocca, M. (2022). Cross-Sectional Imaging Instead of Colonoscopy in Inflammatory Bowel Diseases: Lights and Shadows. *Journal of clinical medicine*, 11(2), 353. <https://doi.org/10.3390/jcm11020353>
6. Harvey RF Bradshaw JM . A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
7. Gonzalez-Montpetit, E., Ripollés, T., Martinez-Pérez, M.J. et al. Ultrasound findings of Crohn's disease: correlation with MR enterography. *Abdom Radiol* 46, 156–167 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02622-3>
8. Maaser, C, Maconi, G, Kucharzik, T, Allocca, M. Ultrasonography in inflammatory bowel disease – So far we are? *United European Gastroenterol J.* 2022; 10(2): 225– 32. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12196>
9. Hata J, Imamura H. The Use of Transabdominal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Korean J Radiol.* 2022;23(3):308-321. <https://doi:10.3348/kjr.2021.0692>
10. Alfarone L, Dal Buono A, Craviotto V, Zilli A, Fiorino G, Furfaro F, D'Amico F, Danese S, Allocca M. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(2):353. <https://doi.org/10.3390/jcm1102035>
11. Nathan S S Atkinson et all How to perform gastrointestinal ultrasound: anatomy and normal findings *World J Gastroenterol* 2017 October 14; 23(38): 6931-6941 DOI: 10.3748/wjg.v23.i38.6931.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Mentor	Prof. dr Dragoslav Nenezić	
Doktorand	dr Tanja Čadenović-Nikolić	

IZJAVA

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

U Podgorici, 10.04.2022

Ime i prezime doktoranda
 dr Tanja Čadenović-Nikolić

