

НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРДУ

На седници Научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 23.03.2021. године, број 9700/13, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„Процена биофизичке и патофизиолошке модификације у хируршком лечењу
хроничних субдуралних хематома”**

кандидата др Милана Лепића, запосленог у Клиници за неурохирургију Војномедицинске академије у Београду. Ментор је Проф. др Лукас Расулић.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

1. Проф. др Миодраг Ракић, редовни професор Медицинског факултет
Универзитета у Београду
2. Проф. др Данило Радуловић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду
3. Доц. др Горан Павлићевић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Милана Лепића написана је на укупно 160 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 25 табела, 28 графикона и 39 слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, и биографију кандидата.

У **уводу** је дефинисано шта је хронични субдурални хематом, приказана је релевантна анатомија, патоморфологија и патофизиологија развоја хроничног субдуралног хематома. Дат је етиолошки преглед литературе са посебним освртом на механизме настанка, клиничке карактеристике и дијагностичке процедуре. Предложена је адекватна класификација и скале за евалуацију пацијената.

Детаљно су приказани сви модалитети лечења (конзервативно, ендоваскуларно и хируршко), уз одговарајуће компликације и кратак историјски осврт на лечење хроничног субдуралног хематома и хируршке технике из прошлости. Специфичне компликације које могу бити узрок постоперативног морбидитета су такође адекватно представљене.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Примарни циљ је утврђивање значаја положаја у току операције на исход у смислу рецидива хематома, као и евентуалне адјувантне терапије за компликованије форме. Идентификоване су варијације у настанку хроничних субдуралних хематома, као и њихова улоге у настанку компликација. Дефинисане су кључне тачке за побољшање оперативне технике и комплетне процедуре и предложене најадекватније модификације, на основу закључака овог истраживања и прегледа литературе

У поглављу **материјал и методе** је наведено да се ради о кохортној студији која је обухватила пацијенте оперисане због хроничног субдуралног хематома у Клиници за неурохирургију Војномедицинске академије у периоду од 2016. до 2020. године, а укључени су сви пацијенти са индикацијом за оперативно лечење, у складу са стандардним критеријумима, код којих је изведена трепанација са дренажом. а који су праћени у периоду од 6 месеци, како би се идентификовале компликације, потреба за поновљеном операцијом, као и исход лечења. Студију је одобрио етички комитет Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Модификована процедура подразумева трепанацију и дренажу хроничног субдуралног хематома у локалној анестезији и седећем положају код свих пацијената, без обзира на тип хематома или статус пацијента. Акутни субдурални хематом је третиран краниотомијом. Пацијенти са формираном псевдомембраном добијали су кортикостероиде у ниским дозама за аугментацију након трепанације и дренаже.

Резултати су детаљно описани и јасно представљени у потпуности.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада.

Коришћена **литература** садржи списак од 270 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације утврђено је да подударање текста износи 3%.

Овај степен подударности последица је општих података, библиографских података о коришћеној литератури, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

В) Кратак опис постигнутих резултата

У студију је укључен укупно 101 пацијент, и укупно 121 оперисаних хематома. Просечна старост пацијената је била 73,6 година. У седећем положају оперисано је 58 пацијената и 72 хематома, у лежећем на леђима 40 и 44 хематома, у лежећем положају на стомаку 3 пацијента, са 5 хематома.

Код пацијената оперисаних у седећем положају, нису забележене никакве специфичне компликације повезане са положајем. Сви пацијенти, чак и тешко болесни, добро су толерисали седећи положај.

Уочена је статистички значајна разлика ($p < 0,001$) у учесталости пнеумоцефалуса између пацијената оперисаних у лежећем и седећем положају. Пнеумоцефалус је одсутан код чак 35,2% пацијената оперисаних у седећем положају у односу на 11,4% у лежећем, а значајан пнеумоцефалус уочен је код само 5,6% пацијената оперисаних у седећем положају. Пацијенти са значајним пнеумоцефалусом имали су 7,5 пута већи ризик од рецидива (95% интервал поверења: 1,78 – 31,6), а цела процедура у седећем положају смањује ризик од рецидива за 75% (95% интервал поверења: 0,08 - 0,73).

Смртност у болници је најзначајнији фактор у процени безбедности саме операције. У складу са претходном хипотезом, било је укупно 5 (4,95%) смртних случајева који су наступили током хоспитализације. У групи оперисаној у седећем положају, 3 пацијента (5,17%) умрло је током иницијалне хоспитализације, док је у групи оперисаној у лежећем положају на леђима умрло 2 пацијента (5,26%).

Ни у униваријантном ни у мултиваријантном моделу за смртни исход током целог периода праћења, положај пацијента током операције није био статистички значајно повезан са смртним исходом. Укупан морталитет током шестомесечног праћења био је 16,4%, са највећим морталитетом међу старијим од 85 година и ниједан пацијент није умро у групи млађој од 65 година.

Г) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Обзиром да је ово јединствено истраживање у којем је за превенцију пнеумоцефалуса и рецидива хроничног субдуралног хематома пацијент постављан у седећи положај, као и да положај пацијента у току операције до сада није препознат као значајан за настанак компликација и исход оперативног лечења, не постоје адекватне студије са којима би се резултати упоредили у том аспекту.

Резултати ове студије за присуство пнеумоцефалуса (73,9%) налазе се у претходно пријављеном опсегу, док се у групи пацијената оперисаној у седећем положају налазио значајно ређе (67,3%). Значајни пнеумоцефалус је био присутан код изузетно малог броја пацијената оперисаних у седећем положају (5,6%). Претходне студије су пријавиле до 87,9% пацијената који имају бар минимални пнеумоцефалус, а велики пнеумоцефалус пријављен је код 20,3% (*Huang et al. 2020; You u Zheng 2018*). На основу ове студије, најједноставнији метод за избегавање пнеумоцефалуса је постављање пацијента у седећи положај и усклађивање места на којем се планира трепански отвор са вертексом. Ова модификација доводи до значајно ређег формирања гасних колекција, које су уједно и мање запремине. За разлику од до сада предлаганих метода, седећи положај је потпуно безбедан за пацијента (*Majovsky et al. 2019; Cecchini 2015*).

Стопе рецидива за стандардизовану процедуру која је коришћена и у овој студији је око 20% (*Sjavik et al. 2017*). Релативно ниска стопа рецидива у групи пацијената оперисаних у седећем положају у оквиру ове студије (5,4%), могла би се приписати контролисаном уласку ваздуха и превенцији пнеумоцефалуса повезаних са седећим положајем пацијената, док су резултати у контролној групи у складу са претходно објављеним (22,7%).

Актуелне студије су предложиле неколико ефективних метода за превенцију рецидива, базиране на исцрпном испирању (стопа рецидива - 1.9%), аспирацији пнеумоцефалуса (0%), адјувантној терапији кортикостероидима (0%) или транексамичном киселином (1.4%), и емболизацији *a. meningica media*-е (4.1% за примарни, 2.4% за рецидив ХСДХ) (Haldrup et al. 2020, Ou et al. 2019, Mebberson et al. 2020, Yamada and Natori 2020, Edlmann et al. 2020).

Укупна стопа смртности старијих од 65 година у овој серији била је 20,9%, нешто нижа од 26,3% и 31% које су пријавили *Miranda et al.* и *Jones* и *Kafetz*. Стопа смртности старијих од 65 година била је 20,9%, али је и просечан број коморбидитета био је већи у групи пацијената са смртним исходом, па резултати ове студије поткрепљују хипотезу да је хронични субдурални хематом у ствари ”огледало” лошег стања и хроничних обољења старијих особа, као и да постоји заједнички утицај ових фактора на морталитет.

Смртност у болници је најзначајнији фактор у процени безбедности саме операције. Укупно је било 5 (4,95%) смртних случајева који су наступили током хоспитализације, а три (5,17%) у групи пацијената оперисаној у седећем положају, 3 пацијента, која су чинила. Студија коју су 1995. године објавили *Rozzelle et al.* је имала стопу морталитета у болници од чак 31%, док су *Wang et al. 2019* приказали само 1,8% смртности у болници у периоду од 2003. до 2018 године, што говори у прилог значајног побољшања лечења ових пацијената

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Lepić Milan, Mandić-Rajčević Stefan, Pavličević Goran, Savić Andrija, Lokaj Aleksandra, Rasulić Lukas. Sitting position awake craniostomy with drainage for chronic subdural hematoma: A viable alternative? Vojnosanitetski pregled. 2019(00):93. doi: 10.2298/vsp1906110931

Lepić Milan, Mandić-Rajčević Stefan, Pavličević Goran, Benović Radomir, Novaković Nenad, Rasulić Lukas. Fatal acute pneumocephalus after bilateral drainage for chronic subdural hematomas: case report. Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery. 2021 (прихваћен за објављивање 16. децембра 2020. г.).

Lepić Milan, Mandić-Rajčević Stefan, Pavličević Goran, Novaković Nenad, Rasulić Lukas. Awake surgery in sitting position for chronic subdural hematoma. Acta Neurochirurgica (Wien). 2021. doi: 10.1007/s00701-021-04704-7

Д) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Процена биофизичке и патофизиолошке модификације у хируршком лечењу хроничних субдуралних хематома” кандидата др Милана Лепића је јединствена у свету, јер се по први пут предлаже и евалуира седећи положај у току стандардне операције хроничног субдуралног хематома Седећи положај у току операције (захваљујући доступности оперативног поља, доступности обе стране главе код билатералних и једноставној манипулацији вертексом главе) превенира формирање значајног пнеумоцефалуса ангажовањем биофизичких и патофизиолошких механизма и на тај начин значајно смањује стопу рецидива, а не утиче негативно на исход током дуготрајног периода праћења. Дисертација такође нуди преглед модификација и прилагођену адјувантну терапију, са циљем да се избегну најзначајније компликације код различитих типова хроничног субдуралног хематома.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био савремен и пажљиво изабран, а методологија рада је била оригинална. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Милана Лепића и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 31. март 2021. г.

Чланови Комисије:

Проф. др Миодраг Ракић

Проф. др Данило Радуловић

Доц. др Горан Павлићевић

Ментор:

Проф. др Лукас Расулић
