

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 26.11.2018. godine, broj 9700/01-BK, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Analiza trajnosti bescementne femoralne komponente endoproteze kuka“**

kandidata dr Branislava Krivokapića, akademskog specijaliste ortopedske hirurgije, zaposlenog na Institutu za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“ u Beogradu. Mentor je Prof. dr Zoran Blagojević, a komentor je akademik Prof. dr Teodor Atanacković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Zoran Bašcarević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
2. Doc. dr Nemanja Slavković, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu,
3. Prof. dr Dora Seleši, profesor Matematičkog 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Analiza trajnosti bescementne femoralne komponente endoproteze kuka“ dr Branislava Krivokapića napisana je na 89 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 24 slike, 6 tabela i 6 grafikona. Doktorska disertacija sadrži podatke o mentoru i članovima komisije, zahvalnicu, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, enciklopediju matematičkih i statističkih pojmova i biografiju kandidata.

U **uvodu** su precizno navedene anatomske karakteristike, morfologija, vaskularizacija i biofiziologija zgloba kuka, a posebna pažnja posvećena je biomehanici zgloba kuka kroz ilustracije i pregled literature. Jasno je prikazana problematika osteoartroze kao entiteta u ortopediji, fiziološke i patofiziološke karakteristike hondrocita i uloga hrskavice. Posebna pažnja je posvećena osteoartrozi kuka – kako klasifikaciji, tako i biloškom i biomehaničkom tumačenju nastanka koksartroze. Detaljno su opisani istorijat artroplastike kuka, odsuptotalne do totalne endoproteze. Navedeni su tipovi fiksacije endoproteze i njihove karakteristike, kao i tipovi oslanjajućih parova kod endoproteze kuka. Detaljno je opisana revizionarna artroplastika kuka, kao i razlozi za nastanak razlabavljenja komponenti endoproteze i potrebe za revizionom hirurģijom kuka. Navedeni su patofiziološki i mehanički procesi koji najčešće dovode do razlabavljenja endoproteze kuka.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se iz kliničkog dela – gde se mere četiri parametra, individualno za svakog pacijenta: femoralni ofset (rastojanje od centra rotacije glave do srednje linije femoralnog stema), telesna težina, dužina i intenzitet dnevne fizičke aktivnosti i matematičkog dela gde se navedeni parametri uključuju u matematički model, na osnovu koga može da se predvidi trajnost femoralne komponente endoproteze. Na osnovu ovog matematičkog modela pacijenti se mogu edukovati kako da produže vek svojoj endoprotezi kuka.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje retrospektivno i da je rađeno na Institutu za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“ u Beogradu, na ukupno 18 bolesnika, a po dobijanju

saglasnosti Etičkog odbora Instituta za ortopedsko-hirurške bolesti „Banica“ i Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Kod svih pacijenata uključenih u studiju, godine 1990. urađena je primarna artroplastika kuka na Institutu za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“. Detaljno je opisan način intervjuisanja pacijenata, kao i kriterijumi za uključenje i isključenje iz studije. Pacijenti su kontrolisani na godišnjem nivou i popunjavali su standardizovan upitnik *EuroQol 5 D*, koji se odnosi na dnevne fizičke aktivnosti. Na AP radiografijama meren je femoralni ofset. Svi pacijenti uključeni u studiju ponovo su operisani u Institutu za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“ zbog revizije artroplastike kuka.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

U statističkoj obradi podataka korišćen je Man-Vitni U test (Mann-Whitney U test) kao i Kruskal-Wallis test (Kruskal-Wallis test) koji predstavlja uopštenje Man-Vitni U testa na više grupa i, samim tim, predstavlja neparametarsku verziju ANOVA testa koji je u radu korišćen da se uporedi više starosnih grupa pacijenata. Svi ovi statistički testovi su ugrađeni u programski paket *Statistica* (Stasoft, Dell) koji je korišćen tokom celokupne analize rezultata. Stoga se zaključak testa svodi na interpretaciju odgovarajuće p-vrednosti koju test daje.

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

**Zaključci** u 4 tačke, sažeto prikazuju najvažnije rezultate koji su proistekli iz rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 117 referenci domaćih i stranih publikacija, uključujući i publikaciju kandidata.

## B) Kratak opis postignutih rezultata

Analizirali smo 18 pacijenata koji su zbog osteoartroze kuka operisani na IOHB „Banjica“, gde je uradjena primarna artroplastika kuka, pri čemu su svi pacijenti imali odgovarajuću poziciju i veličinu protetskih komponenti. Svi pacijenti su podvrgnuti revizionoj operaciji kuka nakon razlabavljenja femoralne komponente endoproteze.

Bazirano na individualiziranim parametrima starosti, pola, telesne težine, stepena aktivnosti, femoralnog ofseta ( $h$ ) i težinskih koeficijenata dobijenih interpolacijom (K), dobijena formula je korišćena da se izračuna predviđena trajnost proteze za svakog pojedinačnog pacijenta. Dobijeni podaci su zatim upoređeni sa stvarnom trajnošću svake pojedinačne proteze. Korišćeni su podaci tri pacijenta da bi se izveli koeficijenti  $c_1$ ,  $c_2$  i  $c_3$  u formuli, što je ostavilo mogućnosti da se na preostalih 15 pacijenata izvrši testiranje saglasnosti između predviđenih rezultata i stvarnih (registrovanih) rezultata. Kompletna statistička analiza sprovedena je u programskom paketu *Statistica* (Statsoft, Dell).

Izračunate (predviđene) vrednosti za broj meseci trajanja  $N_M$  nalazile su se u rasponu od 118,7 do 297,2, sa srednjom vrednošću od 219,55 meseci i standardnim odstupanjem od 48,74 meseci, dok su stvarne vrednosti bile u rasponu od 125 do 302 meseci, sa srednjom vrednošću od 224,33 meseca i standardnim odstupanjem od 50,08 meseci. Primenjen je Man-Vitnjev U test rangova da bi uporedili raspodele izračunatih (predviđenih) vrednosti i registrovanih vrednosti za trajnost proteze, što je rezultiralo u prihvatanju hipoteze o jednakosti ove dve raspodele ( $p = 0,713$ ). To ukazuje na činjenicu da postoji visok stepen podudarnosti između ova dva skupa podataka i dokazuje da je model dat formulom validan.

Prosečna trajnost proteza je nešto veća (240,89 meseci) za ženske pacijente nego (199,5 meseci) za muške pacijente, no ova razlika nije statistički značajana (MWU test,  $p = 0,119$ ). Prosečna trajnost proteze kod mlađih i starijih pacijenata neznatno je veća od trajnosti kod pacijenata srednjeg životnog doba. Pacijenti u starosnoj grupi 46–50 godina imalisu najkraću trajnost proteze, ali ni ova razlika se nije pokazala statistički značajnom (Kruskal-Voliz test,  $p = 0,07$ ). S druge strane, pokazalo se da telesna težina ( $Q$ ), dnevna fizička aktivnost ( $T$ ) i femoralni ofset ( $h$ ) imaju statistički značajniju korelaciju ( $p < 0,05$ ) sa registrovanim vrednostima trajanja  $N_M$ , pri čemu je pokazano da dnevna fizička aktivnost ima najveću i najznačajniju korelaciju  $r = -0,84$ , sledeća po redu signifikantnosti je telesna

težina sa korelacijom  $r = -0,42$  i femoralni ofset sa korelacijom  $r = -0,56$ . Stoga se može zaključiti da starost pacijenta i pol pacijenta nemaju značajan uticaj na očekivanu trajnost proteze. Samo telesna težina, dnevna fizička aktivnost i femoralni ofset pokazali su se kao statistički značajni faktori, i to su upravo oni parametri koji su uključeni u matematički model tj. formulu. Izvedena je multivarijaciona uopštena regresiona analiza, ina osnovu istih 15 pacijenata dobijena je formula koja predviđa trajnost proteze u zavisnosti od četiri faktora: telesne težine, dnevne aktivnosti, fizičke aktivnosti i femoralnog ofseta u vidu linearne funkcije. Zatim smo uporedili uopšteni regresioni model sa našim nelinearnim modelom i formulom, bazirano na kvadratnom korenu srednje kvadratne greške (engl. *root mean square error* tj. RMSE). Ova greška (RMSE) između registrovanih i predviđenih podataka iznosila je 14,77 meseci za regresionimodel, dok je za naš model greška iznosila samo 10,39 meseci.

Koristeći sada već validiranu formulu, možemo da proračunamo efekat gubitka telesne težine i dobitka telesne težine, kao i efekat povećanja ili smanjenja dnevne fizičke aktivnosti na očekivanu trajnost proteze. Na primer, pacijent sa težinom od 60 kg može očekivati povećanje trajnosti proteze od 8,7% nakon smanjenja težine za 10kg. Ukoliko pacijent smanji količinu fizičke aktivnosti sa dnevnih četiri sata, na tri sata dnevno, proteza će dobiti dodatnih 33,3% na dugotrajnosti.

Na osnovu jednačine dobijamo tačan izraz, tj. eksplicitnu formulu na osnovu koje se može predvideti trajnost proteze u mesecima  $N_M$ , kao funkcija koja zavisi od četiri parametra: telesne težine  $Q$ , femoralnog ofseta  $h$ , dnevne fizičke aktivnosti  $T$  i jednog težinskog faktora  $K$ .

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Relativno mali broj radova je ispitivao analizu trajnosti endoproteze kuka koje se tiču aseptičnog razlabavljenja kod bescementne endoproteze, a do sada nije postojala nijedna studija gde je trajnost endoproteze kuka ispitivana matematičkim modelom.

Studija Da Silve i saradnika izračunavala je maksimalni napon oko femoralne komponente endoproteze, a razmatrana je i primenjivana teorija ekscentrične kompresije (savijanje kao rezultat kompresije i torzije). Postojeća istraživanja i matematički modeli bazirani su na prenosu toplote, protoka fluida i distribucije stresa istraživanja su uglavnom bila vezana za cementne endoproteze

kuka, kao u istraživanju S. Srimingkola i saradnika. Međutim, ne postoji eksperimentalna potvrda takvog modela. F. Kun i saradnici koristili su univerzalni model koji se odnosi na zamor heterogenih materijala koristeći Baskinov zakon (*Baskin's law*) koji je korišćen i u ovom istraživanju. H. Ploeg i saradnici su u svojim istraživanjima eksperimentalno-mehanički testirali i izračunavali razloge razlabavljenja femoralnog stema endoproteze kuka kod cementnih implantata, koristeći Kofin-Mansonov (Coffin-Manson) matematički model. Han i saradnici su u svom radu objavili rezultate vezane za trajnost femoralne komponente endoproteze kod 95 operisanih pacijenata sa osteonekrozom glave butne kosti, ali bez razvijanja matematičkog modela. T. Malori (T. Mallory) je sa svojim kolegama pokazao da na trajnost femoralne komponente endoproteze značajno utiče geometrija implantata, dok su D. Klues (D. Kluess) i saradnici pokazali da završna obrada implantata takodje ima uticaj na trajnost femoralnog stema.

J. Bono i R. Skot (R. Scott) su na osnovu istraživanja pokazali da je razlabavljenje bilo kog protetskog sistema prvenstveno mehanički fenomen, što je predstavljalo hipotezu i u ovom radu. S. Šaik i saradnici su ispitivali uticaj različitih veličina glavice endoproteze na stres i deformaciju, a posledično i na izdržljivost i trajnost implantata, ali, sobzirom na to da je u ovoj studiji uvek korišćena glavica iste veličine (prečnika 32mm), ovaj parametar nije uticao na rezultate.

Značaj ovog istraživanja ogledase u tome da je originalan, jedinstven i potpuno nov pristup izračunavanja trajnosti femoralne komponente endoproteze kuka, kombinacijom kliničkih parametara i matematičkog modela. Poseban značaj ove studije je činjenica da je sprovedena na relativno mladoj i aktivnoj populaciji. Ovim istraživanjem i dobijenim rezultatima pokazali smo da je, uz edukaciju hirurga i njihovih pacijenata, moguće produžiti vek endoproteze kuka korekcijom stila života.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:**

B. Krivokapic, Z. Blagojevic, D. Selesi, T. Atanackovic, S. Pilipovic, Z. Bascarevic, V. Stevanovic, A Method for Prediction of Femoral Component of Hip Prosthesis Durability due to Aseptic Loosening by Using Coffin/Manson Fatigue Model. *BioMed Research International* Volume 2018, Article ID 9263134, <https://doi.org/10.1155/2018/9263134>

## **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Analiza trajnosti bescementne femoralne komponente endoproteze kuka**“ dr Branislava Krivokapića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju artroplastike kuka, kao i uticaja određenih faktora: telesne težine, femoralnog ofseta proteze i fizičke aktivnosti na trajnost femoralne komponente endoproteze.

Sobzirom na to da je primarna artroplastika kuka jedna od najrasprostranjenijih ortopedskih procedura, i da se ova operacija danas izvodi i kod vrlo mladih pacijenata, a da je revizionarna artroplastika kuka izuzetno teška i skupa hirurška procedura, često sa neizvesnim ishodom, izuzetno je važno da endoproteza traje što je duže moguće. Ovim istraživanjem idobijenim rezultatima, pokazali smo da je moguće edukovati hirurge i njihove pacijente na koji način mogu da utiču na produžetak životnog veka endoproteze kuka. Naš matematički model mogao bi da pomogne proizvođačima endoproteza da usavrše implantate, a možda i da daju određene „garancije“ za životni vek jedne endoproteze kuka.

Ova doktorska disertacija urađena je 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 Krivokapić Branislav-a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 01.08.2018. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Zoran Baščarević

---

Doc. dr Nemanja Slavković

---

Prof. dr Dora Seleši

---

Mentor:

Prof. dr Zoran Blagojević

---

Komentor:

akademik Prof. Teodor Atanacković

---