

## NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA

### UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 19.03.2015. godine, broj 4600/13, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom: „**INTRAOPERATIVNA RUPTURA CEREBRALNIH ANEURIZMI KAO PROGNOСТИ KI FAKTOR ZA ISHOD LE ENJA**“ kandidata mr sc dr Novaka Laki evi a, zaposlenog u Klini kom centru Crne Gore u Podgorici, na Klinici za neurohirurgiju. Mentor je Prof. dr Miroslav Samardži .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Danilo Radulovi , vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Ljiljana Vujoti , vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Mom ilo or evi , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

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

### IZVEŠTAJ

#### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Novaka Laki evi a napisana je na 117 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi 5 slika, 28 tabela i 28 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je definisan predmet istraživanja: studija se bavi isključivo rupturiranim intrakranijalnim aneurizmama, mikrohirurškim tretmanom i intraoperativnom rupturom aneurizmi. Data je definicija intraoperativne rupture koja se koristi u istraživanju. Data je kratka patogeneza nastanka intrakranijalnih aneurizmi, kao i patofiziologija aneurizmalne rupture. Detaljno su objašnjene posledice aneurizmalne rupture. Opisano je hirurško lečenje intrakranijalnih aneurizmi sa posebnim osvrtom na neke kontroverze u tretmanu rupturiranih aneurizmi. Bliže je opisana sama intraoperativna ruptura, hirurška tehnika rešavanja, komplikacije, mortalitet i morbiditet, intraoperativna cerebralna protekcija.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Studijom se ispituju faktori koji utiču na pojavu intraoperativne rupture cerebralnih aneurizmi, kao i ishod lečenja bolesnika koji su doživeli intraoperativnu rupturu cerebralne aneurizme, tokom perioda istraživanja od tri godine. Testirane su sledeće hipoteze: da demografske karakteristike (starost, pol) i udružene bolesti statistički značajno utiču na incidencu IOR, da lokalizacija aneurizme utiče na incidencu IOR, da veličine aneurizme utiče na incidencu IOR, da vreme proteklo od ataka intrakranijalne hemoragije do operacije utiče na incidencu IOR, da Hunt-Hess-ov gradus na prijemu u bolnicu utiče na pojavu IOR, da preoperativno prisustvo/odsustvo aneurizmalne rupture utiče na pojavu IOR, da IOR utiče na pojavu neurološkog deficita na otpustu iz bolnice, da IOR statistički značajno utiče na ishod lečenja, da faza IOR statistički značajno utiče na ishod lečenja.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da istraživanje trajalo u periodu od 01.01.2006. do 01.01.2009. u Institutu za neurohirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Od ukupno 536 bolesnika operisanih zbog aneurizme krvnih sudova mozga, 111 su nalazi dokumentovani u istoriji bolesti i bili dostupni analizi za potrebe ove studije, izdvojeno je i posebno analizirano 79 sa intraoperativnom rupturom. Retrospektivno-prospektivnom analizom određivani su faktori rizika, pretretmanski i tretmanski, koji su uticali na ishod lečenja ispitanika. Ishod kod ovih ispitanika ocenjivan je sa dva skora: Glasgow Outcome Score (GOS) i Rankin Score (RANKIN). U prvom delu analize ispitan je uticaj svakog od posmatranih faktora na ishod lečenja sa uporednom analizom korišćenih skorova. U drugom delu, korelacijom ova dva skora u okviru analizirane grupe ispitanika, određivan je stepen

njihove podudarnosti. Ovom kohortnom nerandomizovanom studijom obuhvaćeni su isključivo bolesnici sa spontanom rupturom aneurizme, dok druge vaskularne malformacije mozga nisu uzete u obzir. Relevantni podaci o svakom bolesniku, sprovedenoj dijagnostici i lečenju, te ishodu na otpustu iz bolnice, dobijeni su detaljnom analizom istorija bolesti.

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

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

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 45 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Analizom podataka utvrđeno je da je 14.7% bolesnika imalo IOR, utvrđena je značajnost muškog pola, epileptičnih napada i disfazije kao prediktora intraoperativne ruptуре, dok za sve ostale testirane karakteristike (hipertenzija, kardiomiopatija, dijabetes, trudnoća, ranija intraoperativna ruptura, glavobolja, povraćanje, vertiginozni sindrom, viši stepeni Fisher skale, lokalizacija i veličina aneurizme) nije bilo statistički značajnih razlika. Prisustvo komatoznog stanja na prijemu je blago koreliralo sa manje intraoperativnih rupturama nego dobro stanje na prijemu. Lokalizacija aneurizme i veličina aneurizme, naizgled je imala uticaja, ali značajnost nije mogla biti dokazana. U fazi pre disekcije aneurizme rupturiralo je 8.86%, u fazi disekcije 58.22% a u fazi postavljanja klipa 32.91%. Nije bilo značajnih razlika u ishodu zavisno od faze ruptуре u grupi pacijenata sa IOR. Većina IOR (58.23%) javila se u grupi bolesnika operisanih u prvih 72 sata posle SAH. Analizom timinga operacije dolazi se do sledećih rezultata: Kod grupe rano operisanih, IOR se javlja u 27.54%, kod operisanih u intermedijarnom periodu (3-10 dana od SAH): 24.27%, a u grupi sa odloženom operacijom (posle 10+ dana od SAH): 3%, sa razlikama koje su visoko statistički značajne. Poređenje ishoda u grupi svih rano operisanih (167) bez obzira na IOR govori u prilog boljeg ishoda u grupi pacijenata bez IOR, ali statistička značajnost nije mogla biti dokazana. U zaključcima je naglašeno da je ishod lečenja, nezavisno od IOR bio je bolji kod bolesnika sa nižim WFNS

gradusom preoperativno, da udružene bolesti nisu značajno uticale na pojavu intraoperativne rupture intrakranijalne aneurizme, ali da muški pol, difazija, epi napadi i dobro opšte stanje na prijemu povećavaju rizik od intraoperativne rupture, da se IOR najčešće javljao u fazi disekcije aneurizme i to u više od polovine svih IOR, da faza rupturiranja nije uticala na ishod, da se IOR javljao značajno češće u grupi rano operisanih bolesnika, ali sama intraoperativna ruptura, nije uticala značajno na konačni ishod lečenja u svim grupama zavisno od timinga operacije, da je stanje bolesnika, (preoperativno niži WFNS skor) najviše je uticalo na dobar ishod lečenja.

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

Podaci iz literature ukazuju da se incidenca intraoperativne rupturiranja cerebralne aneurizme (IOR) procenjuje se na 5-50%. U starijim hirurškim serijama intraoperativna ruptura je mnogo češća, tako da je iznosila i do 61%, kasnije se beleži niža incidenca (18-26%). Navodi se da su postoperativne komplikacije posle IOR prisutne kod više od 70% operisanih sa ukupnim mortalitetom od 44% posle šest meseci od hirurške intervencije. Incidenca IOR u najnovijim hirurškim serijama je znatno smanjena (2005 ukupna incidenca IOR po tretiranoj aneurizmi iznosi 6.7%). Različita incidenca intraoperativnih aneurizmalnih rupturiranja posledica je njenog različitog definisanja od strane različitih autora, jer se u pojedinim serijama manja krvarenja do kojih dolazi tokom aplikacije aneurizmalnog klipa ne uzimaju u obzir i ne ubrajaju u njih. Uestalost IOR u ovoj studiji je 14, 34%. A kao IOR je smatrano značajno krvavljenje koje menja tok operativnih postupaka.

Podaci iz literature navode da odložena hirurgija smanjuje rizik od nastanka intraoperativne rupturiranja. Dobijeni rezultati ovo potvrđuju. U grupi bolesnika operisanih u prvih 72 sata (rana hirurgija) IOR se javlja kod 38%, u grupi bolesnika kod kojih je primenjena operacija u intermedijarnom periodu (3-10 dana) IOR se javlja kod 32%, dok je u grupi odloženo operisani IOR najređe i javlja se kod 3% uz visoku statističku značajnost razlika. Rizik od rerpature u vremenu proteklom do odložene operacije ne opravdava preporuku odložene hirurgije. Rezultati dobijeni u ovoj studiji govore da intraoperativna ruptura iako je značajno češća u grupi rano operisanih bolesnika, ne utiče značajno na ishod, čime se još

jednom potvrđuje ispravnost imperativa za preduzimanje rane hirurške intervencije (u prvih 72 sata posle aneurizmalne SAH).

Odnos između lokalizacije aneurizme i pojave IOR nije jasno definisan. Neki autori ne nalazi na korelaciju između lokacije aneurizme i IOR. Podaci iz ove studije takođe ukazuju da se sama lokalizacija aneurizme ne može smatrati prediktorom IOR. Drugi autori navode i intraoperativne rupture kod aneurizmi na prednjoj komunikantnoj arteriji, što u serijama drugih autora nije potvrđeno. Aneurizme na srednjoj moždanoj arteriji u pojedinim serijama su povezane sa nižom incidencom IOR, drugi ukazuju na i pojavu intraoperativne rupture kod aneurizmi PICA, ACoA i ACoPost. U ovom ispitivanju nije dokazana značajnost razlike u učestalosti IOR zavisno od lokalizacije aneurizme, iako je apsolutni broj IOR najveći i kod aneurizme na prednjoj komunikantnoj arteriji, i ta lokalizaciji čini 45% svih IOR.

Prema podacima iz literature veliki aneurizme značajno utiče na pojavu IOR na taj način da su aneurizme manjeg dijametra povezane sa nižom stopom intraoperativnih perforacija. U ovom istraživanju, apsolutni broj operisanih, kao i ukupni broj ruptura najveći u grupi manjih aneurizmi, da je procenat ruptura nešto niži u grupi manjih 5,4%, nego većih 8,6% ili gigantskih 6,6%, ali nije dokazana statistička značajnost razlika, pa možemo zaključiti da veliki aneurizme ne utiče značajno kao prediktor IOR.

Možda najznačajniji podatak odnosi se na ishod operacije. Prema podacima iz literature, intraoperativna ruptura aneurizme povećava terapijski morbiditet i mortalitet u proseku za 20-25%. Posledice ruptуре srazmerno su teže ukoliko se ruptura dogodi tokom indukcije pacijenta u anesteziju ili tokom rane faze operacije (prilikom otvaranja dure). Posledice IOR u ranoj fazi operacije su po pravilu prilično lošim ishodom sa stopom neposrednog hirurškog mortaliteta i do 75%. Mortalitet kod pacijenata bez intraoperativne ruptуре iznosi 7% i još 5% pacijenata sa nepovoljnim ishodom. Ukupni mortalitet kod pacijenata sa intraoperativnom rupturom iznosi 16% uz još 22%. Ovi podaci ukazuju na ukupni morbiditet i mortalitet od 12% bez ruptуре i 38% sa intraoperativnom rupturom. Posle 6 meseci od operacije, 88% pacijenata bez komplikacija tipa intraoperativne ruptуре ima povoljan ishod u odnosu na nešto više od 60% pacijenata koji su doživeli intraoperativnu rupturu. Povoljan neurološki ishod u

slučajnu intraoperativnu rupturu aneurizme može se očekivati u samo 50% slučajeva. Ukupno posmatrano, upoređivanjem rezultata koje se dolazimo do zaključka da intraoperativna ruptura aneurizme vodi lošem ishodu u 38% slučajeva u odnosu na 12% kod operisanih bolesnika kod kojih do rupture ne dolazi.

IOR vrlo verovatno povećava šansu za trajni neurološki deficit ili smrtni ishod, a može biti i faktor povećanog rizika za razvoj vaskularne i odložene ishemije mozga. Retki autori (Sandalcioglu) demonstriraju da IOR nema značajan uticaj na hirurški ishod koji se očekuje, mada utvrđuju trend porasta morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika kod kojih dolazi do intraoperativne rupture, a koji su u početno u lošem stanju. U ovom istraživanju dobijeni su podaci koji govore protiv navedenih: bez neuroloških ispada ili sa umerenim neurološkim ispadom u grupi sa IOR je bilo 80%, a u grupi bez IOR 87% bolesnika, što daje iste šanse za oporavak pacijentima sa i bez IOR i sa svega 7% pacijenata više u grupi sa dobrim ishodima u odnosu na grupu sa IOR, i to bez značajnosti razlike. Bolesnika sa teškim neurološkim deficitom ima više u grupi sa IOR nego u grupi bez IOR. 7,6% prema 1,2%. Mortalitet je gotovo identičan u grupi sa i bez IOR i iznosi 11%.

Podaci iz literature govore da IOR, vrlo verovatno, povećava šansu za trajni neurološki deficit ili smrtni ishod, a može biti i faktor povećanog rizika za razvoj vaskularne i odložene ishemije mozga. Rezultati ovog istraživanja delimično potvrđuju ove navode, mada u manjim procentima od onih koji se navode u literaturi. Naime, IOR ne povećava rizik od smrtnog ishoda, ali da za oko 7% povećava rizik od teškog neurološkog deficita postoperativno. Nije pronađena pojava odložene ishemije.

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

1. Lakićević Novak, Vujoti Ljiljana, Radulović Danilo, Cvrkota Irena, Samardžić Miroslav. Factors Influencing Intraoperative Rupture of Intracranial Aneurysms. (in press, Turk Neurosurg 2015, No: 2 )

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

Doktorska disertacija pod naslovom

**„INTRAOPERATIVNA RUPTURA CEREBRALNIH ANEURIZMI KAO PROGNOСТИ KI FAKTOR ZA ISHOD LE ENJA“**

dr Novaka Laki evi a predstavlja originalni nau ni doprinos boljem razumevanju faktora koji mogu uticati na intraoperativnu rupturu intrakranijalnih aneurizmi, kao i posledica intraoperativne ruptore na kona ni ishod hirurškog le enja. Dobijeni rezultati identifikuju neke do sada neprepoznate rizi ne faktore, a tako e dokazuju da intraoperativna ruptura ne uti e zna ajno na ishod le enja, nasuprot ranijim podacima iz literature.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji stru ni i nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Novaka Laki evi a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 30.03.2015.

Mentor:

Prof. dr Miroslav Samardži

---

lanovi Komisije:

Prof. dr Danilo Radulovi

---

Prof dr Ljiljana Vujoti

---

Prof dr Mom ilo or evi

---