

## **NAUČNOM VEŠTAČENJE U MEDICINSKOG FAKULTETA**

### **UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veštačenja Medicinskog fakulteta u Beogradu održanoj 24.12.2015. godine imenovana je Komisija u sastavu:

1. Prof. Dr Danica Grujić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, predsednik komisije
2. Prof. Dr Danilo Radulović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. Dr Momčilo Perović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji

za odbranu završne doktorske disertacije pod nazivom:

#### **„PROCENA REZULTATA LEZIJA MODIFIKOVANOM OPERATIVNOM TEHNIKOM UNISUTURNIH I KOMPLEKSNIH KRANIOSINOSTOZA“**

kandidata dr Mirka Miševića, zaposlenog u Klinici za neurohirurgiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Miroslav Samardžić.

Članovi Komisije su detaljno proučili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Naučnom veštačenju u Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

### **IZVEŠTAJ**

#### **A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija „PROCENA REZULTATA LEZIJA MODIFIKOVANOM OPERATIVNOM TEHNIKOM UNISUTURNIH I KOMPLEKSNIH KRANIOSINOSTOZA“ napisana je na 192 strane i podeljena na sledeća poglavlja:

uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode rada, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Doktorska disertacija sadrži podatke o komisiji, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skraćenica i biografiju kandidata.

U **Uvodu** je dat prikaz kraniosinostoza, sa akcentom na operativne hirurške tehnike koje se koriste u tretmanu ovih oboljenja - kako su nastale, kako su se razvijale, koje su mogući današnje terapije kraniosinostoza i ograničenja. Prikazane su i druge karakteristike ovih kraniofacijalnih deformiteta koje su od značaja za razumevanje nastanka ovih poremećaja i njihovo lečenje - razvoj kalvarije u toku embrionalnog perioda, genske mutacije vezane za nastanak pojedinih tipova kraniosinostoza, vrste nesindromskih i sindromskih kraniosinostoza, dijagnostički metodi i kriterijumi za postavljanje dijagnoze kraniosinostoze, funkcionalni aspekti pacijenata sa ovom deformacijom. Posebna pažnja je usmerena na situaciju u Srbiji, prikaz do sada poznatih činjenica, nerešena pitanja i značaj daljeg istraživanja. U ovom poglavlju se nalaze 39 slika, na kojima su prikazane šematski različite operativne tehnike koje se koriste u lečenju kraniosinostoza, ali i brojni primeri dece sa ovim kraniofacijalnim deformitetima iz posmatrane serije pacijenata.

**Ciljevi rada** su jasno definisani. Osnovni ciljevi rada su detaljan prikaz nove modifikovane hirurške tehnike radi korekcije kraniofacijalnog deformiteta i remodelacije kalvarije koja se primenjuje u reparaciji unisuturnih (sagitalne, metopikalne, koronalne) i kompleksnih sinostoza; utvrđivanje razlika u rezultatima hirurškog lečenja u zavisnosti od primenjene hirurške tehnike prema standardnim klasifikacijama; poređenje preoperativnog i postoperativnog kraniofacijalnog (cefalnog) indeksa, ugla i postoperativne frontalne simetrije; neurokognitivna procena operisanih pacijenata uz evaluaciju eventualnog zastoja u psihomotornom razvoju i poremećaja intelektualnog funkcionisanja

U delu **Materijal i metode** detaljno su objašnjeni svi sprovedeni istraživački postupci, korišćeni instrumenti, načini obrade podataka i tumačenja rezultata koji su korišćeni za dobijanje odgovora na postavljena pitanja. Sprovedena je retrospektivna kohortna studija u periodu od 15 godina i to od januara 1999. godine do januara 2014. godine. Statističkom analizom određeni su pretretmanski i tretmanski faktori koji su uticali na ishod lečenja ispitanika sa kraniosinostozom. Ishod kod ovih ispitanika je

procenjivan direktnim antropometrijskim merenjima, neuroradiološkim nalazom i pomoću u Sloanove i Whitakerove klasifikacije za procenu hirurških rezultata posle na injene rekonstrukcije i remodelacije kraniosinostoze. Tako e, detaljno su navedene i adekvatno obrazložene statističke metode koje su koriš ene u dobijanju rezultata. Ovom poglavlju pripadaju i dve slike i dve tabele.

Poglavljje **Rezultati** obuhvata detaljan prikaz nalaza dobijenih u sprovedenom istraživanju. Rezultati istraživanja su izloženi jasno, pregledno i sistematično u 48 tabela i 13 grafikona i sedam slika.

**Diskusija** je napisana na odgovarajući način, potkrepljena značajnim i savremenim navodima iz literature, odnosno rezultatima istraživanja kraniosinostoza, a naročito operativnih tehnika koje se koriste u njihovom le enju. Rezultati studije su analizirani u ovom kontekstu i predstavljali su adekvatnu osnovu za izvo enje zaključaka.

U **Zaključku** je dat rezime rezultata u skladu sa definisanim ciljevima.

Poglavljje **Literatura** sadrži 287 citiranih referenci.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata**

U ovo istraživanje koje je obuhvatilo sve pacijente koji su hirurški le eni u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 15 godina uključeno je 187 dece. Podaci dobijeni nakon neuroradiološkog pregleda pokazali su normalizaciju i poboljšanje morfologije lobanje nakon operacije. Uspešno le enje kraniosinostoza u našoj seriji je postignuto u 87,7% slučajeva prema Whitakerovoj i Sloanovoj klasifikaciji. Pore enjem preoperativnog i postoperativnog kranijalnog indeksa kod sagitalne sinostoze dobijena je uspešnost le enja u 83,3% slučajeva. Kod metopice sinostoze koriš eno je pore enje preoperativnog ( $115^{\circ} \pm 5,7$ ) i postoperativnog EBA ( $134,8^{\circ} \pm 7,8$ ), koji je tako e pokazao visok stepen uspešnosti operativnog le enja kod ovog tipa kraniosinostoze. U evaluaciji unilateralne koronalne sinostoze koriš en je mCVAI koji je tako e ukazao na uspešnost operativnog le enja u visokom procentu od

80%. Uspješno le enje sindromskih kraniosinostoza postignuto je u 60% slu ajeva. Prikazane su nove modifikove tehnike u le enju sagitalne, metopi ne i koronalne sinostoze. Pore enje klasi nih i novih modifikovanih tehnika pokazalo je superiornost novih tehnika prema svim koriš enim parametrima. Superiornost modifikovanih tehnika ogleda se u poboljšanom estetskom ishodu le enja, kra em trajanju intervencije, manjem perioperativnom gubitku krvi, uz ostvarivanje neposrednih postoperativnih rezultata. Neuropsihološko ispitivanje pokazalo je da uprkos o uvanom intelektualnom funkcionisanju dece školskog uzrasta, kod odre enog broja bolesnika postoje blaga do umerena odstupanja u neuropsihološkom funkcionisanju, uz veliku varijabilnost u profilu neuropsihološkog funkcionisanja ispitivane dece.

### **C. Uporedna analiza sa rezultatima iz literature**

Detaljnijom analizom pretretmanskih faktora rizika (starost i obrazovanje roditelja, dužina gestacije, prethodni prekidi trudno e, na in završetka trudno e, uzimanje lekova u trudno i, problemi u perinatalnom periodu od strane majke ili ploda, težina na ro enju) u populaciji koju smo ispitivali, nismo utvrdili faktore rizika od statisti ke zna ajnosti.

U seriji bolesnika dominiraju unisuturne sinostoze sa (85,0%), dok ostatak pripada kompleksnim (multisuturnim) formama (15,0%), što odgovara procentualnoj raspodeli u drugim svetskim serijama.(Greenberg, 2010). Ukupno deset bolesnika (7,9%) u posmatranom uzorku je sa sindromskom kraniosinostozom, me u kojima prednja e deca sa Crouzonovim sindromom (3,2%), dok su ostali zastupljeni sa samo po jednim bolesnikom.

S obzirom da analizirana serija uklju uje bolesnike le ene tokom prethodnih 15 godina, u kom periodu su operacije izvo ene od strane hirurga opredeljenih za pedijatrijsku neurohirurgiju, ali i onih koji nisu, operativna tehnika se razlikuje i menja tokom vremena. Iz tog razloga je najve i broj dece operisan tehnikom proste strip kraniektomije (30,5%), bez remodelacije kranijuma. Poslednjih pet godina hirurgija kraniostenozu prakti no je rezervisana samo za hirurge pedijatrijskog odeljenja klinike, tako da je u tom periodu obavljaju isklju ivo kompleksne rekonstrukcije uz koriš enje savremenih instrumenata i resorptivnog osteosintetskog materijala po potrebi.

Hirurška TSEO tehnika je primenjena kod ukupno 11 (15,3%) bolesnika sa sagitalnom sinostozom, dok su ostali tretirani standardnom pi procedurom (45,8%) ili prostom strip kraniektomijom (38,9%). Analizom morfoloških rezultata primenjenih hirurških tehnika putem pore enja preoperativnog i postoperativnog CI može se videti da standardna pi procedura i modifikovana TSEO operativna tehnika dovode do neposredne postoperativne normalizacije kranijalnog indeksa, dok prosta strip kraniektomija ne dovodi do njegove korekcije.

Hirurška FFDR tehnika je primenjena kod 14 (23,7%) bolesnika sa metopi nom sinostozom, dok su ostali tretirani strip kraniektomijom i pomo nim osteotomijama (49,2%) ili samo prostom metopi nom suturektomijom (27,1%). Analizom morfoloških rezultata primenjenih hirurških tehnika putem pore enja preoperativnog i postoperativnog bifrontalnog ugla utvr ena je statisti ki zna ajna korekcija deformiteta kod svih operativnih tehnika.

Hirurška FOHR tehnika primenjena je kod 10 (62,5%) bolesnika sa unilateralnom koronalnom sinostozom, dok su ostali tretirani frontalnom remodelacijom bez frontoorbitalnog advancementa (25%) ili prostom suturektomijom (12,5%). Analizom morfoloških rezultata primenjenih hirurških tehnika putem pore enja preoperativnog i postoperativnog mCVAI utvr ena je statisti ki zna ajna korekcija preoperativne frontalne asimetrije ( $p=0,001$ ) kod 80% operisanih bolesnika. U grupi pacijenata sa bilateralnom koronalnom sinostozom po jedan bolesnik (8,33%) tretiran je FOHR operativnom tehnikom i frontalnom remodelacijom bez fronto-orbitalnog advancementa (8,33%), dok je velika ve ina operisana prostom suturektomijom (83,33%). Imaju i u vidu podatak da nijedan bolesnik preoperativno nije imao normalan CI, analizom njegove postoperativne vrednosti dolazimo da zaklju ka da je statisti ki zna ajne uspešnost le enja ( $p=0,004$ ) postignuta kod 75% bolesnika. U grupi pacijenata sa multisuturnim sinostozama, komparacijom preoperativnog i postoperativnog kranijalnog indeksa dolazimo do zaklju ka da primenjena modifikovana hirurška tehnika dovodi do uspešnih rezultata le enja (normalizacija CI) u 65,5% slu ajeva.

Prikazani rezultati su saglasni sa stavom da je poželjno operaciju izvršiti kod dece starosti izme u 3 i 6 meseci, dok tehnike koje uklju uju frontoorbitalni advancement dalju najbolje rezultate u uzrastu izme u 6 i 12 meseci, kada je rizik od relapsa najmanji (Garza et al. 2012; Selber et al. 2008)

Potreba za nadoknadom krvi kod pacijenata u posmatranoj seriji varira u zavisnosti od primenjene hirurške tehnike, pri emu kompleksnije procedure iziskuju

administraciju autologne krvi ve eg volumena, kao što je i o ekivano. Modifikovana TSEO tehnika zahteva transfuziju krvi redukovanog volumena koja je statisti ki zna ajno manja u odnosu na druge tehnike kranijalne rekonstrukcije kod sagitalne sinostoze (Hooft et al. 2014).

U analiziranoj seriji uo ena je razlika u uspešnosti preduzetog hirurškog le enja izme u klasi nih i novih modifikovanih operativnih tehnika prema Whitaker i Sloan klasifikacijama, koja je statisti ki zna ajna ( $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ), pri emu modifikovane tehnike daju povoljniji klini ko-morfološki ishod. Takav rezultat je saglasan sa nalazom nedavnih istraživanja koja ukazuju na bolje rezultate ekstenzivnijeg pristupa sa remodelacijom kranijuma u odnosu na prostu suturektomiju (Thomas et al. 2015). Me u svim primenjenim tehnikama izdvajaju se TSEO i FFDR tehnika sa frontoorbitalnim advancementom koje su uspešne u 100% slu ajeva.

#### **D. Objavljeni rezultati koji ine deo teze**

Rad objavljen u asopisu indeksiranom u SCI/CC bazi:

1. **Micovic M**, Zivkovic B, Bascarevic V, Mijalcic R, Rasulic L. Triple square extended osteotomies for treatment of scaphocephaly (Renier's "H" technique modification). *Neurosurg Rev* 2016; 39(1):115-22.

#### **E. Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „PROCENA REZULTATA LE ENJA MODIFIKOVANOM OPERATIVNOM TEHNIKOM UNISUTURNIH I KOMPLEKSNIH KRANIOSINOSTOZA“ kandidata dr Mirka Mi ovi a predstavlja originalan nau ni rad iji je predmet sveobuhvatno ispitivanje operativnog le enja kranisinostoza klasi nim i modifikovanim operativnim tehnikama u Klinici za neurohirurgiju Klini kog centra Srbije. Na taj na in ova disertacija predstavlja jedinstveni i neizmeran prilog nau nom pristupu ovom medicinskom problemu. Ova disertacija prikazuje razvoj novih modifikovanih tehnika koje su prilago ene specifi nim tehni kim okolnostima i socio-ekonomskim zahtevima, kao i uslovima rada. Prikazana je detaljna preoperativna evaluacija, na osnovu koje su ura ene ekstenzivne kranijalne remodelacije zasebno prilago ene svakom pacijentu, radi što boljeg rezultata le enja. Ova studija je za sada

jedina doktorska teza i dokument koji konačno jasno označava našu zemlju na karti pedijatrijske neurohirurgije kraniosinostoza.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučno-istraživačkog rada. Izuzev aktuelnosti obrađene teme koja je pravilno istaknuta u uvodu, ciljevi istraživanja su jasno postavljeni a metodologija pregledno i detaljno opisana. Rezultati su precizno prikazani i prateći odgovarajućom analizom iz koje su proizašli logički, ispravno izvedeni zaključci.

Uzevši u obzir napred navedeno, kao i dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivnu ocenu predložene doktorske disertacije dr Mirka Miševića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 21. januar 2016. godine

Mentor:

Članovi Komisije:

---

Prof. dr Miroslav Samardžić

---

Prof. dr Danica Grujić

---

Prof. dr Danilo Radulović

---

Prof. dr Momčilo Čorović