

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 04.07.2017. godine, broj 5940/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Rekonstrukcija defekata lobanje: vešta ki materijali i autograft“

kandidata dr Nenada Novakovi a, zaposlenog u Klinici za neurohirurgiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Lukas Rasuli .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branko urovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Milan Jovanovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Petar Vulekovi , profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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 doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Nenada Novakovi a napisana je na ukupno 76 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, cilj doktorske disertacije, metodologija, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 8 tabela, jedan grafikon i 7 slika. 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 definisano šta je defekt lobanje, opšti aspekt nastanka defekta kao i ciljevi u rekonstrukciji kranijuma. Potpoglavlja u okviru uvoda bliže definišu etiologiju i specifi nost kranijalnih defekata kod razli itih stanja (trauma, tumor, cerebrovaskularna oboljenja, dekompresivne procedure i infekcije), istorijski aspekt rekonstrukcije kranijuma, kao i specifi nosti materijala koji su u upotrebi kroz istoriju, pa do savremenih trendova, te i

materijala koji mogu u i u upotrebu u budućnosti. Posebno potpoglavlje je posvećeno komplikacijama koje nastaju u sklopu rekonstruktivnih procedura kod defekata lobanje, sa posebnim osvrtom na infekciju, te epidemiološke i opšte karakteristike komplikacija, a sve prema materijalu koji se koristi. Posebna pažnja je posvećena karakteristikama autografa koji se smatra materijalom koji je "zlatni standard" u rekonstrukciji defekata lobanje.

Cilj doktorske disertacije je precizno definisan. Sastoji se od analize slučajeva kod kojih je uinjena kranijalna rekonstrukcija u Klinici za neurohirurgiju VMA, a u kojima je korišćen metilmetakrilat i koštani autograft, te upoređivanja broja i vrste komplikacija, i analize faktora koji utiču na pojavu komplikacija, a iz čega bi proizašlo formiranje validnih preporuka za rekonstruktivne hirurge u vezi sa odlukom da li u određenom slučaju treba koristiti metilmetakrilat ili koštani autograft.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je istraživanje urađeno u obliku retrospektivno-prospektivne kohortne studije u koju su bili uključeni pacijenti kojima je urađena kranioplastika u Klinici za neurohirurgiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Studija je obuhvatila pacijente koji su operisani u periodu od januara 2010. godine do decembra 2013. godine. Pacijenti uključeni u ovu studiju svrstani su u dve grupe: oni kod kojih je rekonstrukcija uinjena koštanim autograftom uklonjenim u okviru kraniotomije, i oni kod kojih je kranioplastika uinjena autograftom (metilmetakrilatom).

Rezultati su detaljno opisani i jasno predstavljeni u potpunosti.

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Literatura sadrži spisak od 54 korišćene reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U studiju koja je predmet ove doktorske disertacije bilo je uključeno 87 muškaraca i 62 žene. Procenat pacijenata starijih od 50 godina bio je 60% u ukupnom uzorku (59% među muškarcima, 61% među ženama), dok je pacijenata mlađih od 50 godina bilo oko 40%. Najčešći uzrok operacije bio je tumor lokalizovan u endokranijumu. Ovu patologiju imalo je 106 pacijenata (71%), s tim da je taj uzrok bio češći među ženama (77%) nego među muškarcima.

muškarcima (67%). Slede i naj češći uzrok kraniotomije bio je trauma kod 16% pacijenata u ukupnom uzorku, s tim da je kod muškaraca ovo treći uzrok u 15% slučajeva, dok je kod žena to drugi uzrok u 18% slučajeva. Treći uzrok bila je vaskularna patologija sa 13% slučajeva u ukupnom uzorku, s tim da je ova patologija bila češća kod muškaraca (18%) nego kod žena (5%).

Koštani autograft je korišćen naj češće kod tumora (79%), kao i metilmetakrilat koji je korišćen naj češće kod tumora, ali u manjem procentu (57%), i kod vaskularne patologije (30%). Među muškarcima, koštani autograft i metilmetakrilat su korišćeni kod 55% i 64% pacijenata, respektivno. Prosečno trajanje operacije bilo je preko 3 sata kod koštanog autografta u 64% slučajeva, a u 47% slučajeva kod metilmetakrilata. Dužina reza je u najvećem broju slučajeva bila preko 15 cm i u slučaju koštanog autografta, kao i kod metilmetakrilata. Defekti preko 70 cm² češće su rekonstruisani metilmetakrilatom, u 68% slučajeva.

Devedeset sedam posto pacijenata čiji je kranijalni defekt rešavan autograftom nije imalo komplikacije. Komplikacije su se javile kod samo 3 pacijenta (3%) u ovoj grupi. U grupi gde je kranijalni defekt rešavan metilmetakrilatom, komplikacije su se javile u 15% slučajeva. Ukupan broj komplikacija u predmetnoj studiji bio je 11, tj. komplikacije su se ukupno javile kod 7% pacijenata. Infekcija se kao komplikacija javila kod 2 pacijenta u grupi kojoj je kranijalni defekt rešen koštanim autograftom (2%), dok se likvorna fistula javila kod 1 pacijenta. U grupi kojoj je kranijalni defekt rešavan metilmetakrilatom infekcija se javila kod 6 od 53 pacijenta (11%), dok se likvorna fistula javila kod 2 pacijenta.

Kod malih kranijalnih defekata, ispod 70 cm², procenat komplikacija u vidu infekcije javio se kod 2,2% pacijenata čiji je defekt rešen koštanim autograftom, i kod 5,9% pacijenata čiji je defekt rešen metilmetakrilatom. Ova razlika nije bila statistički značajna ($\chi^2(1) = 0,529$, $p = 0,467$). Kod kranijalnih defekata površine preko 70 cm² procenat pacijenata sa infekcijom bio je 2% u slučaju koštanog autografta i 13,9% u slučajevima kada je korišćen metilmetakrilat. Ova razlika bila je statistički značajna ($\chi^2(1) = 4,676$, $p = 0,031$).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ne postoji sumnja, i otkriven je rezultat, da je koštani autograft zlatni standard u rekonstrukciji kranijalnih defekata. Pacijent kod kog je moguće ukloniti deo kosti lobanje, bez oštećenja tog dela, i posle neurohirurške procedure vratiti isti uklonjeni deo lobanje naj češće

ne e imati komplikacije, a i estetski efekat e biti najbolji. Ipak, tokom vekova koji su prošli u razvoju hirurgije, a posebno rekonstruktivne hirurgije, imunologije, ali i razli itih tehnologija i materijala, kost je dobila mnogobrojne alternative, od prirodnih materijala, metala, preko sintetisanih materijala, koji se mogu oblikovati po želji hirurga, ili ak dizajnirati i štampati na 3D štampa u, ako za to postoji medicinska indikacija (kao što bi bila veli ina i oblik defekta), vreme (kada nije neophodna hitna medicinska intervencija) i naravno novac. Postoje mnogobrojni razlozi zbog kojih nije uvek mogu e koristiti zlatni standard – koštani flap samog pacijenta.

Kategorizacija veli ine defekta koriš ena u predmetnoj studiji podelila je defekte na male i velike. Malim defektima su smatrani svi defekti ija je površina bila ispod 70 cm^2 , dok su velikim defektima smatrani oni ija je veli ina bila iznad 70 cm^2 . U literaturi, sa druge strane, postoji veliki broj razli itih kategorizacija veli ine defekata na osnovu površine defekta. Pojedini autori klasifikuju defekte kao male, ako su manji od 75 cm^2 . Po ovoj klasifikaciji, umereno velikim defektima bi se smatrali defekti ve i od 75 cm^2 , dok bi oni defekti ija površina prelazi 125 cm^2 bili veliki defekti (Park et al. 2007). Drugi autori su za male defekte smatrali defekte manje od 25 cm^2 , a sve defekte koji prelaze ovu površinu smatrali su za velike defekte lobanje (Marchac and Greensmith 2008). Predmetna studija je pokazala da, iako je rezultat na granici statisti ke zna ajnosti ($p = 0,079$), ve i defekt eš e rešavan aloplastim materijalom, konkretno metilmetakrilatom. Porede i ove rezultate sa sli nim studijama, o igledno je da su i drugi autoridošli do sli nih zaklju aka. Reddy i grupa autora su istraživali seriju pacijenata kojima je ra ena rekonstrukcija kostiju lobanje i zaklju ili da je prose na veli ina defekta koji je rešen koštanim autograftom 24 cm^2 , dok je prose na veli ina defekta koji je rešen vešta kim materijalom duplo ve a, i iznosila je 50 cm^2 (Reddy et al. 2014).

Procenat komplikacija je istaknut kao najzna ajniji ishod rekonstruktivne procedure. Ukupan procenat komplikacija u predmetnoj studiji bio je 7,4%, a ovaj broj je obuhvatio sve infekcije, kao i curenje cerebrospinalne te nosti. U literaturi se autori naj eš e bave infekcijama kao najzna ajnijom komplikacijom kranijalne rekonstrukcije. Reddy i grupa autora navode procenat infekcija od 15,9% u njihovoj seriji od 195 kranioplastikura enih upotrebom košanog autografta i sa nekoliko razli itih vešta ih materijala tokom 17-ogodišnjeg perioda (Reddy et al. 2014). Drugi autori navode da je procenat infekcija pri upotrebi košanog autografta izme u 0 i 33% (Bok et al. 2003; Hwang, Kim, and Kim 1998; Moreira-Gonzalez et al. 2003; Nagayama et al. 2002; Ducic 2002). Ranije pomenuta grupa autora sa Reddy-jem

na elu imala je vrlo nizak procenat infekcija, malo iznad 2% (Reddy et al. 2014). U predmetnoj studiji ukupan procenat infekcija bio je 5,3%. Procenat infekcija koji se vezuje za metilmetakrilat u literaturi iznosi 1% do 16% (Poetker et al. 2004; Park et al. 2007). Rezultat predmetnog istraživanja bio je sličan, te je procenat infekcija u kandidatovoj seriji, kod pacijenata kojima je rekonstrukcija kranijalnog defekta urađena metilmetakrilatom iznosio 11,3%. Pojedini autori navode čak i izostajanje komplikacija pri upotrebi metilmetakrilata, u slučaju da se koriste personalizovani prilagođeni 3D implantanti (Huang et al. 2014). Kandidat navodi sopstveno iskustvo sa upotrebom 3D implanta za kranijalnu rekonstrukciju, i podjednako pozitivni ishod.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Novakovi Nenad, Malivukovi Ana, Mini Ljubodrag, Lepi Milan, Mandić-Rajević Stefan, Rasuli Lukas. **Cranial Reconstruction Using Autologous Bone and Methylmethacrylate.** *J Craniofac Surg.* 2017; 28(4):877-881. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003499.

Novakovi Nenad, Lepi Milan, Mini Ljubodrag, Radenović Ksenija, Rotim Ante, Rasuli Lukas. **Combined Treatment of Ruptured Middle Cerebral Artery Aneurysm Followed by Subarachnoid Hemorrhage and Acute Subdural Hematoma in Multiple Aneurysm Disease of Cerebral Blood Vessels: Case Report.** *Acta Clin Croat* 2016; 55(4):659-662. DOI: 10.20471/acc.2016.55.04.19

Malivukovi Ana, Novakovi Nenad, Mini Ljubodrag, Lepi Milan, Rasuli Lukas. **Cranial reconstruction with prefabricated 3D implant after a gunshot injury – A Case Report.** *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(8): 783–787. DOI: 10.2298/VSP150310043M

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Rekonstrukcija defekata lobanje: veštački materijali i autograft“ dr Nenada Novakovića, kao jedan od retkih radova u svetskoj literaturi koji na ovako velikoj seriji pacijenata ispituje ishod kranijalne rekonstrukcije pri upotrebi koštanog autografta i metilmetakrilata, i prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju pre svega značaja različitih materijala u kranijalnoj rekonstrukciji. Detaljnom analizom podataka prikupljenih tokom izvedene studije, kao i postojeće rezultate studija objavljenih u vrhunskim međunarodnim časopisima, dr Nenad Novaković ponudio je hirurzima koji se bave rekonstrukcijom kranijalnih defekata značajne i validirane smernice

kojima se mogu voditi pri izboru rekonstruktivnog materijala. Kao što je prikazano u rezultatima i diskusiji ove doktorske disertacije, iako se upotreba koštanog autografta smatra zlatnim standardom u rekonstrukciji kranijalnih defekata, upotreba vešta kog materijala, u slučaju autorove serije metilmetakrilata, ne mora dovesti do šeste pojave komplikacija, nadasve infekcije, pogotovo ako se ne radi o velikim i komplikovanim defektima. U slučaju komplikovanih defekata, imajući u vidu cilj najboljeg fiziološkog i estetskog ishoda rekonstruktivne procedure, može biti indikovana upotreba 3D implanta.

Ova doktorska disertacija je urađena 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 i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nenada Novakovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 06.07.2017. g.

Članovi Komisije:

Prof. dr Branko Petrović

Prof. dr Milan Jovanović

Prof. dr Petar Vuleković

Mentor:

Prof. dr Lukas Rasulić
