

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО -НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-353/39, од дана 17.05.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Дражена Иветића, под називом:

"Фактори који утичу на исход оперативног лечења цервикалне спондилотичне мијелопатије"

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **Проф. др Бранко Ђуровић**, редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан
3. **Проф. др Лукас Расулић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан;

На основу увида у приложу документацију, комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Дражен Иветић рођен је 05.10.1972. године у Загребу, где је завршио основну и средњу школу са одличним успехом. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1998. године са просечном оценом 8,58. Специјализацију из неурохирургије је завршио на ВМА и специјалистички испит је положио 2006. године са оценом-одличан (5).

Докторске академске студије на факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу из области Клиничка и експериментална хирургија уписао је школске 2012/2013 године. Положио је све испите предвиђене наставним планом и програмом докторских студија. Усмени докторски испит на докторским студијама из области Клиничка и експериментална хирургија је положио 2015. године са оценом 10 (десет).

Др Иветић је асистент на Медицинском факултету ВМА за предмет Хирургија и лекар специјалиста, неурохирург у Клиници за неурохирургију ВМА. До сада је објавио више стручних радова у страним и домаћим часописима, као и међународним конгресима.

2.2 Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: "Фактори који утичу на исход оперативног лечења цервикалне спондилотичне мијелопатије"

Предмет: упоредити резултате оперативног лечења болесника са ЦСМ (цервикалном спондилотичном мијелопатијом) који су лечени/оперисани предњим приступом у односу на оне који су лечени задњим приступом вратној кичми, а поред тога испитати утицај различитих фактора који могу значајно утицати на исход лечења болесника са ЦСМ: узраст, пол, преоперативни степен тежине мијелопатије, дужина трајања симптома, број захваћених сегмената, неурорадиолошки знаци мијелопатије..

Хипотезе:

1. Врста хируршког приступа (предњи или задњи приступ) не утиче на исход оперативног лечења болесника са ЦСМ
2. Фактори ризика за успех операције болесника са ЦСМ су: узраст болесника, преоперативни степен тежине мијелопатије, дужина трајања симптома, МР знаци мијелопатије и број захваћених сегмената
3. Пол, анатомски ниво стенозе и сагитални баланс вратне кичме не утичу на исход оперативног лечења ЦСМ

2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио један рад у целини за штампу у рецензираном часопису категорије М23, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

1. **Ivetic D, Pavlicevic G, Antic B, Kostic D: Multiple laterale sinus pericranii-case report. Vojnosanit Pregl 2015; 72(9): 845-849. M23**

2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Цервикална спондилотична мијелопатија (ЦСМ) је прогресивно дегенеративно обољење кичменог стуба и најчешћи узрок дисфункције кичмене мождине код одраслих. Узрокована је дегенеративним процесом вратног сегмента кичменог стуба и последичном компресијом кичмене мождине. Као што је нагласило удружење (AOSpine North America), 2013 године, неопходно је боље дефинисање и стандардизација номенклатуре ЦСМ. Тако, Nouri et al предлажу усвајање новог термина, дегенеративна цервикална мијелопатија (ДЦМ), која подразумева/садржи

остеоартротичне промене кичменог стуба, укључујући спондилозу, хернијацију дискуса, фасетну артропатију, као и хипертрофију лигамената, њихову калцификацију или осификацију.

ДЦМ/ЦСМ представља скуп патолошких ентитета, који појединачно или у комбинацији, доводе до компресије цервикалне кичмене мождине и узрокују клиничке синдроме који се манифестују губитком финих моторних функција, поремећајем хода, губитком спретности руку и дисфункцијом сфинктера, који најчешће настају постепено, прогресивно, док је нагло неуролошко погоршање релативно ретко.

Питање примене предњег или задњег хирушког приступа остаје једно од основних и не решених питања спиналне хирургије. Главни циљ операције је декомпресија кичмене мождине проширењем спиналног канала, која се може постићи предњим или задњим хирушким приступом. Предњи приступ се према лимитираним правилима користи код болесника са ЦСМ са доминантно вентралном компресивном патологијом и лимитираним бројем сегмената (<3), или у стањима хиперлордозе или кифозе, док се задњи приступ користи у случајевима доминантно дорзалне компресивне патологије, већег броја сегмената и очуване вратне лордозе. Значи, главна проблематика се односи на питања термина операције и идеалног хирушког приступа. Две кључне мултицентричне студије су доказале да је хирушка декомпресија ефикасна у третману болесника са умереном или јаком мијелопатијом уз веома мали удео озбиљних компликација. Међутим, у односу на идеалану хирушку технику (приступ), досадашње студије нису пронашле јасну и значајну разлику у резултату лечења болесника са ЦСМ оперисаних предњим или задњим хирушким приступом.

2.5 Значај и циљ истраживања

Значај студије

Значај студије ће бити прецизно испитивање и анализа ефекта оперативног лечења болесника са ЦСМ предњим или задњим приступом вратној кичми. Јасније дефинисање индикација за примену предњег, односно, задњег хирушког приступа вратној кичми код болесника са ЦСМ. Истраживање пружа могућност процене исхода операције на основу преоперативног степена тежине мијелопатије, броја захваћених сегмената, узраста, пола и присуства радиографских знакова мијелопатије. Овим проспективним истраживањем адекватном статистичком обрадом добијених резултата, дефинисаће се оптималан хирушки приступ болесницима са ЦСМ, а поред тога квантификоваће се утицај различитих фактора на исход оперативног лечења болесника са ЦСМ.

Циљеви студије

Главни циљ истраживања је утврдити да ли постоји разлика у резултату оперативног лечења болесника са ЦСМ који су лечени предњим у односу на болеснике са ЦСМ који су лечени задњим хирушким приступом вратној кичми. Поред тога, испитаће се и утицај различитих фактора који могу имати утицај на исход оперативног лечења болесника са ЦСМ, као што су: узраст, пол, број захваћених сегмената вратне кичме, степен тежине мијелопатије, анатомски ниво стенозе, присуство неурорадиолошких знакова миелопатије.

2.6 Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Избор хирушког приступа у третману болесника са ЦСМ је и даље једно од нерешених питања савремене спиналне хирургије. Готово сви аутори се слажу да болесници са симптоматском ЦСМ или који имају прогресију обољења, захтевају хирушку декомпресију, у исто време избор хирушког приступа остаје контроверзан. Уопштено, хирушки приступи се могу поделити у предње хирушке приступе и задње хирушке приступе вратној кичми (у основи оба приступа је декомпресија спиналног канала). Предњи хирушки приступи подразумевају предњу дисцектомију са фузијом и корпоректомију, са или без стабилизације, док задњи хирушки приступи подразумевају ламинектомију, ламинектомију са стабилизацијом шрафовима и ламинопластику. Аутори који фаворизују задњи приступ верују да се хирушка траума и инциденца постоперативних псеудоартроза значајно повећава са бројем захваћених сегмената при примени предњег приступа. Поред тога предњи приступ је удружен са великим бројем дегенерација суседних сегмената. Док аутори који фаворизују предњи приступ говоре о великој хирушкој трауми и великом броју компликација као што су аксијални бол и слабост Ц5 кореана код болесника оперисаних задњим хирушким приступом. Бројне студије које се баве овом проблематиком су на жалост ретроспективне и/или опсервационе студије једног хирушког приступа.

Тренутне контроверзе око идеалног хирушког приступа болесника са ЦСМ (предњи vs задњи), имплицирају неопходност добро вођеног проспективног истраживања.

2.7 Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

Планирана је клиничка проспективна студија која ће се спроводити у Клиници за неурохирургију ВМА у Београду.

2.7.2 Популација која се истражује

У студију ће бити укључени сви болесници који испуњавају критеријуме за клиничку дијагнозу ЦСМ и који ће бити лечени предњим или задњим хирушким приступом. Болесници (n 50-60) ће пре укључивања у студију потписивати образац сагласности за учешће у студији, са детаљним објашњењем процедуре у складу са важећом регулативом добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GCP), а студија има и одобрење Етичког комитета ВМА.

Критеријуми за искључивање болесника из студије су: асимптоматска ЦСМ, активна инфекција, неопластична обољења, реуматоидни артритис, повреде, анкилозирајући спондилитис, психијатријска обољења, болесници са удруженом лумбалном стенозом и болесници са урођеним аномалијама вратне кичме.

Као део преоперативне припреме за интервенцију болесници ће проћи следеће дијагностичке процедуре: комплетну анализу крвне слике, биохемијске анализе крви, радиографију срца и плућа (РТГ П/С), ЕКГ (електрокардиографија), преглед анестезиолога и по потреби интернисте (кардиолог), МР (магнетна резонанца) вратне кичме, неуролошки преглед. Болесници ће пре операције потписивати и информисани пристанак за извођење анестезије, за извођење операције и за учешће у истраживању.

2.7.3 Узорковање

У студију ће бити укључено 50-60 болесника са клиничком сликом и дијагнозом цервикалне спондилотичне мијелопатије. Сви болесници ће бити оперисани, биће урађена хируршка декомпресија кичмене мождине. Болесници ће бити подељени у две групе, групу А и групу Б. Групу А сачињаваће испитаници који ће бити оперисани предњим приступом, док ће групу Б сачињавати болесници оперисани задњим приступом. Број испитаника ће бити приближно исти у обе групе испитаника. . Ординирајући хирург независно одлучује о врсти приступа, хируршкој техници, броју сегмената који захтевају декомпресију и да ли ће употребити материјал за стабилизацију и фузију, а свој план ће представити на Колегијуму/Конзилијуму Клинике за неурохирургију уз неопходну сагласност Колегијума и поштовање важећих препорука за избор хируршког приступа. Предњи приступ подразумева цервикалну диссектомију и/или корпектомију са или без инструменталне стабилизације. Задњи приступ подразумева ламинектомију са или без стабилизације или ламинопластику.

2.7.4 Варијабле које се мере у студији

Зависну варијаблу у овом истраживању представља модификована скала Јапанског удружења ортопеда за мерење степена тежине мијелопатије (mJOA), код болесника са цервикалном спондилотичном мијелопатијом, који ће бити оперисани предњим или задњим приступом вратној кичми.

Док ће, независне варијабле представљати остали фактори који могу имати утицај на исход оперативног лечења, као што су: узраст, пол, број захваћених сегмената, неурорадиолошки знаци мијелопатије и сл.

2.7.5 Снага студије и величина узорка

У овој студији учествоваће испитаници који ће бити подељени у две групе, групу А и групу Б. Групу А сачињаваће испитаници који ће бити оперисани предњим приступом, док ће групу Б сачињавати испитаници који ће бити оперисани задњим приступом. Обим узорка обе израчунат је користећи референтну променљиву Скала степена тежине мијелопатије mJOA. На основу прелиминарних резултата ове клиничке студије, средња вредност и стандардна девијација (mean±SD) ове скале за групу испитаника који су оперисани задњим приступом износе, пре операције: 12±3,16 и после операције 15±1,41. Средња вредност и стандардна девијација (mean±SD) mJOA скале за групу испитаника који су оперисани предњим приступом износе, пре операције: 13±1,82 и после операције 15±1,83. Употребом т-теста за зависне узорке у софтверу Gpower 3.1 одређена је величина

узорка ове две групе за унапред дефинисан прагзначајности од 0,05 и снагу теста од 80%. За успешно извођење ове клиничке студије, најмањи број испитаника за групу која је оперисана предњим, односно задњим приступом, дефинисан је број 10, односно укупно 20 испитаника за обе групе. Међутим, из разлога да се снага теста повећа, број испитаника по групама биће увећан, тако да ће укупан број испитаника у обе групе бити 60, односно $n_a = 30$ $n_b = 30$.

2.7.6 Статистичка обрада података

Обрађени подаци биће представљени дескриптивном статистиком и то помоћу средње вредности и стандардне девијације за непрекидне променљиве и преко процента за категоричке променљиве. За поређење средњих вредности или медијана непрекидних променљивих измерених пре и после операције једне групе биће употребљен *t* тест за зависне узорке или Wilcoxon тест. За поређење средњих вредности или медијана непрекидних променљивих између групе А и групе Б биће употребљен *t* тест за независне узорке или Wilcoxon Mann-Whitney тест. За поређење категоричких променљивих измерених пре и после операције једне групе биће употребљен McNemar тест. За поређење категоричких променљивих између групе А и групе Б биће употребљен Хи-квадрат тест или Фишеров тест. Корелација између фактора ризика и успешности операција испитаника са ЦСМ биће испитана помоћу Spearman корелационе анализе. Испитивање који фактори ризика утичу, односно, не утичу на успешност операција испитаника са ЦСМ биће урађено помоћу вишеструке логистичке регресионе анализе. Обе анализе ће бити урађене посебно у оквиру групе А и посебно у оквиру групе Б.

Статистичко тестирање хипотеза биће урађено двостраним статистичким тестовима са нивоом поузданости од 5%, односно, од 0.05. За анализу података ове студије биће употребљени софтвери RStudio (0.98.976) и SPSS 17.0 (Chicago, IL).

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати студије ће помоћи у јаснијем дефинисању индикација за примену предњег, односно, задњег приступа вратној кичми у случајевима ЦСМ. Истраживање пружа могућност процене исхода операције на основу преоперативног степена мијелопатије, броја захваћених сегмената и интензитета сигнала на T1 и T2 секвенци МР. Варирање сваког од ових фактора значајно утиче на избор хируршког приступа код болесника са ЦСМ, о чему у досадашњој литератури постоје недовољно дефинисани критеријуми, због чега се предлажу и покрећу велике мултицентричне студије за истраживање и дефинисање јаснијих ставова у лечењу болесника са ЦСМ.

Овим проспективним истраживањем и адекватном статистичком обрадом добијених резултата, дефинисао би се оптималан хируршки приступ болесницима са ЦСМ, а поред

тога би се квантификовао утицај различитих фактора на исход операције болесника са ЦСМ, као и на појаву компликација.

2.9 Оквирни садржај дисертације

У предложеној докторској дисертацији биће детаљно обрађене теме које се односе на оперативно лечење цервикалне спондилотичне мијелопатије (ЦСМ), доминантно што се тиче резултата лечења у односу на предњи, односно, на задњи хируршки приступ вратној кичми. Поред тога, биће праћено више параметара и њихов утицај на исход операције (узраст, пол, степен тежине мијелпатије, број захваћених сегмената и сл.). Истовремено, биће размотрени и патофизиолошки механизми ЦСМ, утицај динамичких и статичких фактора на ЦСМ, као и досадашња сазнања о природном току ЦСМ. Наравно, биће сумирана сва досадашња литература и сазнања из области дегенеративне болести вратне кичме и цервикалне спондилотичне мијелопатије.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Доц. Др Горан Павлићевић**, доцент Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област хирургија. Предложени наставник је начелник Клинике за неурохирургију ВМА и испуњава све услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9, за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Ivetić D, **Pavličević G**, Antić B. C1-C2 screw fixation in patient with anomalous course of vertebral artery-case report. *Vojnosanit Pregl*. 2018; doi:10.2298/VSP 160617100J.
2. Jovanikić O, Anđelić G, Lepić M, Đirković D, Jovanović B, Dragović T, **Pavličević G**, Lepić T. Comparative analgesic efficacy of ultrasound-guidede nerve blocks induced by three anesthetics with different duration of action in the treatment of resistant neuropathic pain in the lower extremities. *Vojnosanit Pregl* 2018; doi:10.2298/VSP 160622143I.
3. Minić Lj, Đurović V, Lepić M, Spaić M, **Pavličević G**, Novaković N, Jaćimović N, Rasulić L. Angiogenic capabilities of omentomyelopexy for injured spinal cord revascularization. *Serbian arch* 2018; 146; 179-182.
4. **Pavličević G**, Lepić M, Perić P, Ivetić D, Roganović A, Roganović Z. Analysis of the factors affecting outcome after combat-related cranial defect reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017; 45(2):312-318.

5. Perić P, **Pavličević G**, Ostojčić J, Kosić D, Nikolajević S, Šupić G, Magić Z, Raovinović Tasić S. Synchronous malignant multicentric cerebral glioma with atypical neuroradiological presentation and comparatively long survival: Case report and literature review. *Vojnosanit pregl.* 2016; DOI:10.2298/VSP160605238P.
6. Ivetić D, **Pavličević G**, Antić B, Kostić D. Multiple lateral sinus pericranii--A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(9):845-9.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина. Ужа научна област: Хирургија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. Др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **Проф. др Бранко Ђуровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **Проф. Др Лукас Расулић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Дражена Иветића комисија закључује да кандидат поседује одређене компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

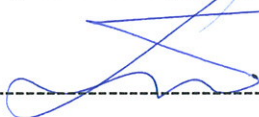
Предложена тема је научно оправдана, дизајн студије је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ утврђивање фактора који утичу на исход оперативног лечења цервикалне спондилотичне мијелопатије, доминантно у односу на хируршки приступ (предњи vs задњи).

Комисија сматра да ће предложена докторска теза Дражена Иветића бити од великог научног и практичног значаја у смислу јаснијег дефинисања и избора хируршког приступа у лечењу болесника са ЦСМ.

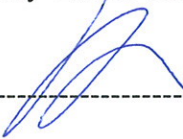
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Дражена Иветића под називом „Фактори који утичу на исход оперативног лечења цервикалне спондилотичне мијелопатије“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;



2. **Проф. др Бранко Ђуровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан;



3. **Проф. др Лукас Расулић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан.



У Крагујевцу, 22.06.2018. године