

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1177/32 од 07.12.2016. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Војина Ковачевића под називом:

„АНАЛИЗА РАЗЛИКА У КЛИНИЧКОМ ТОКУ И ИСХОДУ ОПЕРАТИВНОГ ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ УСЛЕД ЛУМБАЛНЕ ДИСКУС ХЕРНИЈЕ НАКОН СТАНДАРДНЕ И МИКРОДИСКЕКТОМИЈЕ“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Бранко Ристић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области хирургија, председник
2. **Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан
3. **Проф. др Петар Вулековић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Неурохирургија, члан
4. **Проф. др Дејан Вуловић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Хирургија, члан
5. **Доц. др Катарина Илић Парезановић**, доцент Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Физикална медицина и рехабилитација, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Војин Ковачевић је рођен 21.03.1982. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију је завршио у Крагујевцу. Медицински факултет, Универзитета у Крагујевцу је уписао школске 2001/2002 године (основне студије медицине, доктор медицине), а на истом је дипломирао у фебруару 2008. године са просечном оценом 9,37.

Током основних студија више пута је био награђиван као један од најбољих студената на години студија и као један од најбољих апсолвената генерације. Као студент демонстратор помагао је у извођењу наставе на предмету Клиничка биохемија током две школске године (2003/04 и 2004/05), а две године је био и председник Центра за научно-истраживачки рад студената. Учествовао је на више конгреса са националним и међународним значајем.

Почев од 01. јуна 2009. године је у сталном радном односу, као клинички лекар у Центру за неурохирургију, КЦ Крагујевац. Специјализацију из неурохирургије је уписао октобра 2012. године на Медицинском факултету, Универзитета у Београду и тренутно похађа пету годину специјализације. Школске 2008/2009. године је уписао Докторске академске студије на Медицинском факултету, Универзитета у Крагујевцу, а усмени докторски испит је положио у априлу 2010. године.

Од школске 2011/12. је ангажован у извођењу наставе на Факултету медицинских наука, Унверзитета у Крагујевцу на предмету Хирургија као сарадник у настави, а од марта 2014. године је у звању истраживач сарадник.

Придружени је члан Удружења неурохирурга Србије. Отац је двоје деце.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Анализа разлика у клиничком току и исходу оперативног лечења пацијента оболелих услед лумбалне дискус херније након стандардне и микродискектомије“

Предмет: Задатак овог истраживања је да уочи разлике у клиничком току и функционалном исходу лечења након спроведена два модалитета хируршког лечења (стандардне и микродискектомије) лумбалне дискус херније, као и утицај других варијабли за које постоје контрадикторни литературни подаци. Студија такође има за циљ да утврди да ли избор модалитета хируршког лечења утиче на стопу рехернијације интервертебралног диска, односно на потребу за реоперацијом.

Хипотезе: Након микродискектомије долази до повољнијег функционалног опоравка пацијента и вишег степена редукције болног синдрома; микродискектомија доводи до краће дужине хоспитализације; избор хируршког модалитета лечења је повезан са временом трајања операције; избор хируршког модалитета лечења је повезан са различитом стопом рекурентне дискус херније; преоперативно време трајања тегоба и преоперативни физикални третман су повезани са функционалним исходом лечења и постоперативном редукцијом болног синдрома.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини на једном од водећих светских језика у научном часопису категорије М23 у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. Peulic M¹, Kovacevic V¹, Miletic Kovacevic M, Grujicic D. To wait for a spontaneous recovery of the third cranial nerve palsy occurring after the coiling of a PComA aneurysm or to implement surgical treatment? A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2016. DOI: 10.2298/VSP160317235P (¹ једнаки први аутори)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Лумбална дискектомија је хируршка метода у лечењу пацијената оболелих услед лумбалне дискус херније (ЛДХ) када неуролошки дефицит и радикуларни бол перзистирају и након конзервативне терапије. Године 1934. Mixer и Barr су први препознали хернијацију диска као узрок компресије на неуралне структуре у кичменом каналу и предложили хируршки приступ проблему. Хируршки третман, данас познат

као стандардна дискектомија (СД) је још увек актуелан уз извесна техничка унапређења и подразумева парцијалну хемиламинектомију са парцијалном дискектомијом. Нова ера у лечењу ЛДХ почиње 1977. године представљањем микродискектомије (МД), односно употребом оперативног микроскопа у сврху дискектомије. У поређењу са СД, МД је омогућила бољу визуелизацију односа неуралних структура и патолошког супстрата, мање инцизије коже и фасције, као и мање екстензивну хемиламинектомију. Стога се микродискектомија данас сматра методом златног стандарда у оперативном лечењу ЛДХ.

Већина ретроспективних и проспективних рандомизираних студија које анализирају разлике у исходу лечења након стандардне и микродискектомије је објављено до сада. Генерални је закључак да између два хируршка модалитета нема статистички значајне разлике у крајњем исходу лечења, али нека истраживања ипак у неколико параметра клиничког опоравка фаворизују микродискектомију.

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљ истраживања је да уочи разлике у клиничком току и функционалном исходу лечења након спроведена два различита модалитета хируршког лечења лумбалне дискус херније, као и утицај других варијабли за које постоје контрадикторни литературни подаци. Студија такође има за циљ да утврди да ли избор модалитета хируршког лечења утиче на стопу рехернијације интервертебралног диска, односно на потребу за реоперацијом.

Добијени резултати би могли допринети бољем планирању оперативног лечења и повољнијем исходу лечења пацијената који болују услед лумбалне дискус херније, као и развоју рационалнијег здравственог система.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашња истраживања су показала да оба модалитета хируршког лечења доводе до повољног крајњег функционалног исхода лечења. Параметри као што су: редукција болног синдрома, време трајања операције, дужина хоспитализације, брзина повратка на радно место и периоперативне компликације су варијабилни у досадашњим студијама и често контрадикторни.

Према неким ауторима (Jeffrey A. Quon et al. *The Spine Journal*, 2013, 13(12): 1736–1748.; J. Rihn et al. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93:1906–1914.) дуже трајање преоперативних тегоба доводи до лошијег клиничког исхода, тако да ће ово истраживање испитати и тај фактор, а у светлу дуготрајног преоперативног конзервативног лечења пацијената у свакодневној клиничкој пракси.

Када се разматра стопа рекурентне дискус херније, прегледом литературе се не наилази на радове који се баве поређењем два модалитета лечења у односу на поменути проблем. Поједини радови дају одговор на ово питање обухватајући један или више модалитета дискектомије и наводе да је стопа рекуренције 6-24%, а у зависности од периода праћења (Kim, Chi Heon et al. *Spine*; 2013, 38 – 7: 581–590.).

Као главна мана свих досадашњих рандомизираних студија се истиче да у великој мери врше утицај на хирурга да изабере модалитет лечења. Такође многе студије су концентрисане само на праћење хируршких параметара лечења и компликације, док само неколико студија користе скале за самопроцену функционалног исхода лечења за које се испоставило да су кључне у процени крајњег исхода лечења.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

У питању је клиничка опсервациона, нерандомизирана, проспективна, кохортна студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Студијску популацију чиниће пацијенти који ће бити подвргнути оперативном лечењу лумбалне дискус херније током двогодишњег периода у Центру за неурохирургију, Клиничког Центра Крагујевац. Пацијенти ће бити оперисани од стране 4 неурохирурга са вишегодишњим искуством у оперативном лечењу ЛДХ.

У оквиру студије присутне су две групе пацијената, група која ће бити подвргнута стандардној дискектомији и група код које ће оперативно лечење бити спроведено у виду микродискектомије. Истраживачи ни на који начин неће утицати на избор оперативне методе. Одлука о оперативној методи ће бити донета као и у досадашњој клиничкој пракси, тј. на основу клиничке слике, неурорадиолошког налаза (магнетне резонанце) и афинитета оператора.

Критеријуми за укључивање у студију биће:

- лумбална дискус хернија на једном нивоу
- монорадикуларни симптоми са доминантним болом у нози и мање израженим болом у леђима
- неефикасност спроведеног физикалног третмана и тешко подношљива лумбоисхијалгија, као и развој прогресивног неуролошког дефицита (моторни дефицит, дисфункција мокраћне бешике, парцијални или комплетни синдром кауде еквине).

Искључујући критеријуми за улазак у студију ће бити:

- подаци о претходним операцијама лумбосакралне кичме
- знаци нестабилности кичменог стуба или друге кичмене аномалије
- прекомерна гојазност; ВМІ преко 35
- подаци о претходним менталним обољењима или болестима зависности

2.7.3. Узорковање

Одабир пацијената би се вршио непосредно по хоспитализацији у Центру за неурохирургију, Клиничког Центра Крагујевац. У студију би били укључени пацијенти који су планирани за оперативно лечење лумбалне дискус херније, а који задовољавају критеријуме за улазак у студију, према протоколу студије који је одобрен од стране Етичког одбора Клиничког Центра „Крагујевац“. Испитаници би претходно дали добровољни писани пристанак за учешће у студији.

Датим пристанком за учешће у студији испитаници пристају да попуне упитник непосредно пре оперативног лечења и након обављеног оперативног лечења у два наврата, три месеца након операције и годину дана након операције. Упитник се састоји од: Визуелно Аналогне Скале (ВАС 0-10) која служи за квантификацију бола у нози и леђима и Oswestry Disability Index-а (ODI; 0-100% неспособност) који се показао као златни стандард у процени степена неспособности за обављање свакодневних животних активности, односно степена опоравка код пацијената након оперативног лечења спиналне лумбалне патологије. Пацијенти ће моћи да попуне упитник и доставе истраживачима приликом контролних прегледа, путем е-поште

или стандардне поштанске пошиљке. Остале варијабле ће се прикупљати из регуларне медицинске документације.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле:

- Модалитет хируршког лечења лумбалне дискус херније,
- Преоперативно трајање тегоба,
- Преоперативна физикална терапија у трајању од најмање три недеље,
- Ниво лумбалне дискус херније.

Зависне варијабле:

- Функционални исход лечења,
- Редукција бола у нози/ногама,
- Редукција бола у леђима,
- Време трајања операције,
- Интраоперативне и постоперативне компликације,
- Дужина хоспитализације у данима,
- Време повратка на посао, у данима,
- Стопа раног реоперативног лечења.

Збуњујуће варијабле:

- Индекс телесне масе пацијента, непосредно пре оперативног лечења,
- Пол пацијента,
- Професија пацијента,
- Старост пацијента у годинама, у тренутку оперативног лечења,
- Неурохирург који је оперисао пацијента,
- ASA скор.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је помоћу комерцијалног статистичког програма G* power за двосмерно тестирање нулте хипотезе независним т-тестом и величину ефекта од 0,5, уз прихваћене вредности вероватноће грешке првог типа $\alpha=0,05$ и снаге студије од 0,8. Уз такве почетне параметре и на основу публикације Porchet-a и сарадника (*F.Porchet et al. EurSpineJ, 2009, 18 (Suppl3): S360–S366.*), где је добијена статистички значајна разлика између две групе пацијената за редукцију бола у нози, утврђено је да је потребно укупно 114 пацијената. Ако се на тај број дода 20 посто испитаника да би студија била валидна долази се до броја од 137 пацијената потребних за актуелну студију, а да би се са разумним степеном вероватноће доказале постављене хипотезе.

2.7.6. Статистичка анализа

Прикупљени подаци ће бити организовани и унесени у табелу статистичког програма SPSS верзија 22. Прво ће бити обрађени дескриптивно; за континуалне варијабле биће одређене мере централне тенденције и мере варијабилитета, а за категоријске варијабле учесталост појединих категорија.

За поређење функционалног исхода два модалитета лечења, биће коришћен независни т-тест за податке са нормалном расподелом и Mann Whitney тест за податке који немају нормалну расподелу. Упарени т-тест ћемо употребити за испитивање статистичке разлике у различитим временским тачкама у оквиру сваке групе. Хи-

квадрат тест ће бити употребљен да се испита зависност између хирушке групе и стопе реоперације. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на опсервиране континуалне исходе биће испитан помоћу мултипле регресије.

Максимални ниво прихватљиве вероватноће нулте хипотезе који ће бити коришћен у овој студији је 0.05.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

На крају истраживања се очекују резултати који ће показати да су оба модалитета оперативног лечења ефикасна у редукцији болног синдрома, као и у смислу функционалног опоравка, што су и претходне студије већ показале.

Такође се очекује да након микродисектомије долази до бољег клиничког исхода, мање учесталости периоперативних компликација, краће хоспитализације и ниже стопе рекурентне дискус херније, односно реоперације. Када је у питању брзина повратка на радно место и у том параметру се очекује супериорност МД, иако о томе често одлучују немедицински фактори. Очекују се и резултати који ће дати увид у разлике везане за време трајања операције, а које је битно са аспекта интраоперативних инфекција, губитка крви и других периоперативних компликација.

Испитивање повезаности дужине трајања преоперативних тегоба и исхода оперативног лечења сматрамо значајним делом овог истраживања. Потврда резултата две скорашње студије у вези ове узрочности би могла довести до промене у стратегији лечења ових пацијената у свакодневној клиничкој пракси, односно раније би се доносила одлука о оперативном лечењу.

Истраживање разлике у стопи рекурентне дискус херније и потребе за реоперацијом, а у односу на модалитет оперативног лечења, би такође могло дати податке од великог значаја за клиничку праксу. Очекује се да ова студија буде једна од првих која ће дати одговор на питање: да ли има разлике у стопи рекурентне дискус херније након стандардне и микродисектомије.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Анализом клиничког тока и исхода лечења, пре свега функционалног исхода и редукције болног синдрома, истраживање има задатак да допринесе бољем увиду у разлике између стандардне и микродисектомије, као и стопу рекурентне дискус херније. Истраживање се такође бави утицајем фактора на исход лечења који су до сада недовољно истражени или за њих постоје контрадикторни резултати у литератури, пре свих: дужина трајања тегоба преоперативно и преоперативног физикалног третмана.

3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Лукаса Расулића**, специјалисту неурохирургије и ванредног професора Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија (Неурохирургија). Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

1. **Rasulic L**, Samardzic M, Bascarevic V, Micovic M, Cvrkota I, Zivkovic B. A rare case of peripheral nerve hemangioblastoma – case report and literature review. *Neurosurg Rev.* 2015; 38(1): 205-9.
2. Puzović V, Rotim K, Jurišić V, Samardžić M, Živković B, Savić A, **Rasulić L**. The Prevalence of Spine Deformities and Flat Feet Among 10-12 Year Old Children Who Train Basketball – Cross-sectional Study. *Collegium Anthropologicum.* 2015; 39(3): 625-629.
3. Samardžić MM, Grujičić MD, **Rasulić GL**, Miličić RB. The use of thoracodorsal nerve transfer in restoration of irreparable C5 and C6 spinal nerve lesions. *British Journal of Plastic Surgery.* 2005; 58:541-546.
4. Samardžić M, Grujičić D, **Rasulić L**, Bacetić D. Transfer of the medial pectoral nerve: myth or reality? *Neurosurgery.* 2002; 50(6): 1277-1282.
5. **Rasulić L**, Jovanović M. Surgical Treatment and Dilemmas in the Treatment of Basal Cell Carcinomas with Intracranial Propagation. *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71(11): 1045-1048.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Хирургија (Неурохирургија).

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Бранко Ристић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области хирургија, председник

2. **Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан

3. **Проф. др Петар Вулековић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Неурохирургија, члан

4. **Проф. др Дејан Вуловић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Хирургија, члан

5. **Доц. др Катарина Илић Парезановић**, доцент Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Физикална медицина и рехабилитација, члан

Закључак и предлог комисије

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и остварене публикације, др мед. Војин Ковачевић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен, а научна методологија је јасна и прецизна.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза имати значајан научни и практични допринос у намери да се утврде разлике у клиничком току и исходу лечења након стандардне и микродисектомије. Добијени резултати би могли допринети бољем планирању оперативног лечења и повољнијем исходу лечења пацијената који болују услед лумбалне дискус херније, као и развоју рационалнијег здравственог система уколико се покаже да је једна од метода повезана са повољнијим клиничким исходом и мањим бројем периоперативних компликација.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Војина Ковачевића под називом **„Анализа разлика у клиничком току и исходу оперативног лечења пацијената оболелих услед лумбалне дискус херније након стандардне и микродисектомије“**, и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Бранко Ристић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области хирургија, председник

2. **Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан

3. **Проф. др Петар Вулековић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Неурохирургија, члан

4. **Проф. др Дејан Вуловић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Хирургија, члан

5. **Доц. др Катарина Илић Парезановић**, доцент Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Физикална медицина и рехабилитација, члан

У Крагујевцу, 19.12.2016. године