

НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 28.04.2016. године, број 5940/4, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Регенеративне особине тетива мишића семитендинозуса и грацилиса код хируршке реконструкције предњег укрштеног лигамента колена“

кандидата mr dr Владана Стевановића, запосленог у Институту за ортопедско-хируршке болести „Бањица“ у Београду, као лекар специјалиста ортопедије. Ментор је Prof. dr Зоран Благојевић.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

1. Prof. dr Горан Чобељић, редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду, у пензији
2. Prof. dr Јелена Сопта, ванредни професор, Института за патологију, Медицинског факултета, Универзитета у Београду
3. Prof. dr Мирослав Миланков, редовни професор, Клинике за ортопедију и трауматологију, Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

A) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација *mr sci* Владана Стевановића написана је на 100 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 5 графикана, 14 табела и 42 слике. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак скраћеница коришћених у тексту.

У **уводном делу**, кроз илустрације и табеле, као и актуелна сазнања из савремене литературе, приказана је генеза развоја лечења повреда предње укрштене везе колена, од неоперативног ка оперативними карактеристике анатомске индивидуално прилагођене хируршке реконструкције уз замену лигамента са аутографтом. Јасно су приказани карактер и улога тетива мишића семитендинозуса и грацилиса у реконструкцији предње укрштене везе кроз одговарајућа поглавља: *анатомија и биомеханика; техника узимања тетивног ауотрансплантата; техника фиксације тетивног ауотрансплантата; тетивно прорастање у коштаном тунелу; регенеративне способности тетива и исход лечења након тетивне реконструкције предње укрштене везе.* Истакнута је улога тетива семитендинозуса и/или грацилиса у реконструктивним процедурама: аугментација при репарацији Ахилове тетиве, процедуре за пателарну нестабилност (реконструкција медијалног пателофеморалног лигамента) и нестабилност скочног зглоба (реконструкција талофибуларног лигамента), хроничне руптуре пателарног лигамента и свакако, реконструкција лигаментарних повреда колена (предња и задња укрштена веза; постеролатерални угао; медијални колатерални лигамент). Приказан је значај биомеханичких испитивања и коришћења лабораторије хода у процени функције зглоба након реконструктивне хирургије. Посебно се истиче опис анатомије односно топографије донорског места као и анатомске варијације припоја и фасцијалних екстензија и њихов значај за ресекцију пуне дужине тетива са свим потенцијалним предностима и евентуалним компликацијама дисекције; јасно приказана хируршка техника која се може адекватно репродуковати. Такође, предочен је хистолошки карактер тетивно – коштаног споја у физиолошким и условима тетивног ауотрансплантата са особинама прорастања и

квалитета споја. Способност регенерације тетива семитендинозуса и/или грацилиса је свеобухватно представљен кроз подробну анализу личних сазнања и података из литературе: макроскопска и микроскопска анализа, ток регенерације праћен ултразвучном дијагностиком и значај магнетне резонанце у карактеру и квалитету регенерације са посебним освртом на место припоја и функционалне особине регенерата. Дата је и дефиниција новог термина „неотетива“ и представљена могућност поновне употребе регенерата („неотетиве“) у сличним или новим реконструктивним хируршким процедурама.

Циљеви рада су прецизно дефинисани и усмерени су на две категорије посматрања: анализу степена и карактера регенерације тетиве семитендинозуса и/или грацилиса приликом изоловане или удружене ресекције тетива и квалитет исхода лечења након употребе две врсте фиксације графта у феморалном коштаном тунелу (интерферентни завртањ или попречни клин). Циљеви рада су јасно издвојени по следећим ставкама: а) показати регенеративни потенцијал тетива мишића семитендинозуса и грацилиса након њихове ресекције и употребе као аутотрансплантата код реконструкције предњег укрштеног лигамента (LCA) колена: ултразвучна, морфолошка и МР анализа; б) показати потенцијал и карактеристике прорастања тетивних аутотрансплатата мишића семитендинозуса и грацилиса у коштаним тунелима тибије и/или фемура након реконструкције предњег укрштеног лигамента (LCA) колена и ц) анализа исхода лечења током ране фазе рехабилитације и средњерочног – двогодишњег праћења пацијената након реконструкције предњег укрштеног лигамента (LCA) колена: поређење две врсте фиксације у феморалном коштаном тунелу (транскондиларна фиксација и интерферентни завртањ) са претпоставком о супериорности транскондиларне фиксације.

У поглављу **Материјал и методологија** наведено је да је клиничка студија рађена на Институту за ортопедско хируршке болести „Бањица“ и да је одобрена од Етичке комисије Медицинског факултета, Универзитета у Београду (бр. 444/B – 9). Студија је била проспективна са укључених 50 пацијената који су добровољно прихватили учешће у студији након задовољења критеријума: једнострана повреда предње укрштене везе не старија од 6 месеци код пацијената од 18 до 40 година старости која је потврђена артроскопски или на МР. Рађена су два истраживања: прво истраживање се односило на регенеративне особине тетива семитендинозуса и грацилиса, уз посебан нагласак на регенерацију тетиве семитендинозуса услед

квалитета и техничких могућности истраживања; друго истраживање се односило на квалитет феморалне фиксације тетивног графта, односно предност транскондиларне фиксације („*BioTransfix*“) у односу на интерферентни завртањ („*PLLA Bioabsorbable screw*“). Јасно је приказан дијаграм процеса укључења пацијената у студију као и формулар за евалуацију клиничког праћења пацијената. Посебно се истиче детаљно описана хируршка техника како у ресекцији тетива, припреми графта, ултразвучном праћењу регенерације и хистолошких анализа (биопсија), тако и опис употребе транскондиларне фиксације и интерферентног завртња и карактеристике импланта приликом фиксације тетивног графта у феморалном коштаном тунелу. Специфичан допринос представља анализа карактера васкуларизације у регији ресецираних тетива на пес ансеринусу ради разматрања унутрашњих фактора стимулације регенерације. Сходно наведеном, направљени су препарати четири доња екстремитета и дисекција тетивних артерија са прецизном анатомском анализом.

У поглављу **Резултати**, детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада.

Коришћена **Литература** садржи списак од 128 референци.

Б) Кратак опис постигнутих резултата

На основу изнетих резултата потврђена је хипотеза о регенерацији тетиве семитендинозуса након потпуне ресекције у припреми графта за реконструкцију предње укрштене везе. Регенерисана тетива („неотетива“) не само да има морфолошке сличности са нативном тетивом, на ултразвучном и клиничком прегледу, већ се и хистолошке карактеристике скоро изједначају са оригиналном тетивом у карактеру и оријентацији колагених влакана, распореду фиброцита и развоју нових крвних судова. На основу функционалних клиничких и параметарских тестова, може се рећи да се не исказује губитак мишићне снагесемитендинозуса након ресекције, али се и истиче недостатак студије у одсуству објективних изокинетичких тестова функционалности

регенерата. Са тог аспекта, могућност поновног коришћења регенарата свакако постоји, али остаје отворено питање о карактеру и квалитету, односно биомеханичким параметрима приликом поновне употребе у реконструктивној хирургији. Свакако не треба изгубити из вида овај потенцијал за мање захтевне реконструктивне процедуре.

Потврђен је капацитет ултразвучне дијагностике у ортопедској хирургији: економски прихватљивија процедура у односу на МР, лакше доступна и могућност едукације је мање захтевна. Са друге стране, остаје питање квалитета интерпретатора као и техничких услова (квалитет и јачина сонде и репродукције). Магнетна резонанца обезбеђује валиднији резултат те ограниченост употребе у овој студији представља битан недостатак. Ипак, сазнања о регенерацији добијена на основу ултразвучног праћења, представљају основ за наставак истраживања и даље профилисање регенерата: прецизно место припоја, попречни пресек, динамичка испитивања, диференцијацију тетиве грацилиса од тетиве семитендинозуса...

Очекиван је добар исход лечења након реконструкције предње укрштене везе и показало се да квалитет транскондиларне фиксације у односу на интерферентни завртањ не обезбеђује боље перформансе у истим условима рехабилитације, независно од употребе графта изоловане тетиве семитендинозуса или уз аугментацију са тетивом грацилиса. Поред клиничких и функционалних тестова чији су резултати анализирани, ограничење у студији је одсуство употребе кинетичких апарата (КТ-1000 или КТ-2000) као објективних показатеља степена отклона (предњег померања), односно нестабилности колена.

Показало се да се прецизном хируршком техником, припремом троструког/четвороструког графта изоловане тетиве семитендинозуса, без обзира на начин фиксације у феморалном коштаном тунелу, обезбеђује одличан исход лечења након реконструкције предње укрштене везе уз велики потенцијал регенерације са морфолошким и биолошким карактеристика сличним нативној тетиви.

Могућност поновне употребе регенерата („неотетиве“) у новим реконструктивним или чак ревизионим процедурама даје предност употреби тетивног аутографта у артроскопски асистираној хирургији зглоба колена.

Ц) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Испитивања на ултразвуку у наведеној студији су потврдила карактер и ток регенерације и диференцијације од хематома, преко хипетрофисане фиброзне структуре као формираној тетиви са правилном оријентацијом колагених влакана. Недостатак испитивања је у немогућности мерења попречног пресека и трансверзалним сонограмима, са прецизнијим информацијама о тетивној регенерацији. Описани налази су у складу са резултатима Papandrea i sar. (2001) где је у раном постоперативном периоду (3 месеца) регистровано регенеративно ткиво значајно већег попречног пресека у односу на природну тетиву Ст, а са временом је дошло до прогресивне редукције дебљине ткива ка постепеној промени у ткиво нормалних сонографских тетивних карактеристика; након 18 месеци, регенерисано ткиво је било веома слично нормалној тетиви по оријентацији колагених влакана, структури, правцу пружања и дебљини тетиве.

У презентованом материјалу, упоређена је могућност регенерације тетива након изоловане ресекције Ст као и заједничке ресекције Ст и Г тетиве. У случају када је само тетива Ст била ресецирана, уз очувану тетиву грацилиса, „неотетива“ се развила у 83.3% случајева, а место припоја је доминантно било испод медијалне зглобне линије (67%). При ресекцији тетива Ст/Г, регенерат семитендинозуса је био уочљив код 15 пацијената (60%), а инсерционо место је било углавном изнад зглобне линије, односно на поплитеалној фасцији, тачније у 9 случајева (60%). Добијени резултати са регенерисаним ткивом које је хистолошки слично контролној тетиви, уз резултате клиничког испитивања који показују минимални дефицит функције мишића задње ложе, су складу са претходним студијама (Eriksson 2001, Ferretti 2004, Janssen 2013). Подаци из докторске студије су у складу са резултатима студија у којима се регенерисана тетива Ст припаја испод зглобне линије, али проксималније и пре на фасцији гастрокнемијуса него на тибији, за разлику од нативне тетиве Ст (Suijkerbuijk 2015).

У раду је показан значај васкуларизације инсерционе зоне у механизму регенерације; након одстрањења тетиве пуне дужине и дебљине, крварење пресечених тетивних артерија и вена брзо се зауставља контракцијом глатких мишића зидова артерија, док се венско крварење наставља са формирањем угрушака и хематома у претходно формираном тетивном каналу: хематом садржи високе концентрације

фибрина и тромбоцита, ћелијски генерисаних вазоконстрикторних агената и тромбоцитног фактора раста (PDGF) који иницирају локалну инфламаторну реакцију привлачећи неутрофиле, ћелије које ослобађају васкуларни ендотелијални фактор раста (VEGF); матичне ћелије високог пролиферативног потенцијала, изоловане од костне сржи, тетиве, епитендинијума и масног ткива током процеса регенерације, ослобађају велики број фактора раста и индукују процес ангиогенезе; MSC се диференцирају у теноците који су неопходни у синтези колагена у оквиру екстрацелуларног матрикса као и хумани фетални тендоспецифични матрикс и факторе диференцијације, који потом активирају ендogene регенеративне процесе тетива (Stevanović i sar., 2013).

Могућност поновног узимања регенерисаних тетива у сврху ревизионе или примарне реконструкције LCA описана је у литератури (Yoshiya, 2004); такође, описана је и употреба регенерата за реконструкцију MPFL (Stevanović i sar, 2013). У докторској дисертацији, аутор је изнео мишљење да регенерисана тетива није квалитетна и снажна у степену да се може искористити за примарни или ревизиону хирургију LCA, али за мање захтевне реконструкције, показао се као задовољавајући избор.

Истраживањем није уочена статистички значајна разлика у клиничким параметрима код две врсте фиксације: *PLLA Bioabsorbable screw / BioTransfixy* феморалном коштаном тунелу, како по типу врсте фиксације тако и у различитим тестовима између група (Lysholm, Tegner, IKDC), али је свакако постигнуто значајно побољшање тегоба и функције након реконструктивне процедуре. Описано одговара у радовима Rose-а (2006) и Harilainen-а (2009) у наведеној литератури.

Д) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. Stevanović V, Blagojević Z, Petković A, Glišić M, Sopta J, Nikolić V, Milisavljević M. *Semitendinosus tendon regeneration after anterior cruciate ligament reconstruction: can we use it twice? Int Orthop. 2013 Dec;37(12):2475-81*

Е) *Закључак (образложење научног доприноса)*

Докторска дисертација, „**Регенеративне особине тетива мишића семитендинозуса и грацилиса код хируршке реконструкције предњег укрштеног лигамента колена**“ др Владана Стевановића представља оригинални научни допринос у разумевању регенеративних способности тетива семитендинозуса и грацилиса након ресекције њихове пуне дебљине и дужине приликом реконструкције предњег укрштеног лигамента колена. Овим истраживањем доказана је регенерација тетиве семитендинозуса у значајније већем проценту као и са припојем испод зглобне линије, након изоловане ресекције, у односу на дисекцију обе тетиве заједно. Такође, показана је супериорност транскондиларне фиксације тетивног графта у односу на фиксацију интерферентним завртњем у феморалном тунелу. Анализа васкуларизације зоне припоја односно ресекције тетива семитендинозуса и грацилиса, могла би да помогне у разумевању унутрашњих фактора регенерације и уз разматрање ослобођених фактора раста у зони хематома након ресекције, пружа могућност за наставак истраживања у овој актуелној теми

Наведена докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета, Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Владана Стевановића и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука

У Београду 01.06.2016.

Чланови Комисије:

Ментор:

Prof. dr Горан Чобелић

Prof.dr Зоран Благојевић

Prof. dr Јелена Сопта

Prof. dr Мирослав Миланков

