

Poređenje ishoda endovaskularnog lečenja pacijenata sa cerebralnim duralnim arteriovenskim fistulama korišćenjem različitih tečnih embolizacionih sredstava

1. Uvod

Duralna arteriovenska fistula (DAVF), definisana kao patološka komunikacija između arterijskog i venskog sistema unutar tvrde moždane opne (lat. dura mater) [1], predstavlja retku moždanu vaskularnu malformaciju sa incidencijom od 0,16 na 100000 osoba-godina [2]. Etiološki činioci koji utiču na nastanak DAVF nisu još dovoljno razjašnjeni. Smatra se da nekoliko činilaca može biti mogući uzrok nastanka DAVF uključujući trombozu venskih sinusa, prethodne hirurške procedure i raniji traumatizam regija glave [3,4,5]. Pojedininim istraživanjima je identifikovano da hiperkoaguabilna stanja (raniji plućni tromboembolizam, duboka venska tromboza, tromboza duralnih sinusa, kao i malignitet i infekcije) utiču na nastanak DAVF [6].

Klinička prezentacija DAVF zavisi od lokalizacije, a simptomi mogu biti različiti: glavobolja, pulsatilni tinitus, promene u vidnom polju, mijelopatija, epileptični napadi, promene u psihičkom stanju pacijenta i pareze/paralize kranijalnih nerava [7]. Između 20-33% DAVF se manifestuje intrakranijalnom hemoragijom [8].

Transarterijska embolizaciona tehnika predstavljala je dominantni pristup u endovaskularnom lečenju DAVF skoro više od dve decenije [9]. Međutim, zbog rizika od postojanja arterijskih anastomoza između unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije, transvenski pristup ostaje dominantan u slučaju endovaskularnog lečenja duralnih karotiko-kavernoznih fistula (dCCF).

Glavni izazov u endovaskularnom lečenju DAVF jeste postizanje trajne okluzije, naročito u slučajevima kada postoji kompleksna venska drenaža. Aktuelni embolizacioni agensi, tečna embolizaciona sredstva i platinske mikrospirale, ne mogu uvek da obezbede kompletnu okluziju arteriovenskog šanta što nekad zahteva ponavljano endovaskularno lečenje u više navrata. Takođe, postoje i rizici od rekanalizacije ili komplikacije u vidu embolizacije krvnog suda koji nije od interesa što dovodi do lošijeg ishoda po pacijenta.

Osamdesetih i devedesetih godina prošlog veka, najviše su se koristila tečna embolizaciona sredstva bazirana na cijanoakrilatima, tzv. lepkovi. Cijanoakrilati spadaju u grupu polimerizujućih adhezivnih tečnih embolizacionih agenasa. Zbog brojnih nedostataka njihova upotreba je praktično prestala, a zamenila su ih u potpunosti ne-adhezivna precipitirajuća tečna embolizaciona sredstva bazirana na kopolimerima. Bitna razlika između adhezivnih i ne-adhezivnih embolizacionih sredstava odnosi se na potencijalnu komplikaciju cijanoakrilata, koja podrazumeva nemogućnost izvlačenja mikrokatereta, kada mu je vrh zarobljen u visokokoncentrisanom akrilnom lepku. Ova ozbiljna komplikacija bila je inicijator za razvoj ne-adhezivnog embolizacionog sredstva etilen-vinil alkohola (EVOH), koji je imao za cilj da izbegne ovaj problem [10].

Ne-adhezivna tečna embolizaciona sredstva bazirana su na EVOH kao kopolimeru i imaju nekoliko prednosti u odnosu na tečna embolizaciona sredstva bazirana na cijanoakrilatu [9,11,12]. Prednosti ne-adhezivnih tečnih embolizacionih materijala uključuju verzije sa ekstraniskom viskoznošću, bolju vidljivost tokom intraproceduralne fluoroskopije i niži stepen artefakata na postproceduralnom neuroimidžingu [10].

Tečna embolizaciona sredstva koja se baziraju na EVOH kao rastvaraču, uglavnom se upotrebljavaju u lečenju DAVF. To znači da je razumevanje fizičkih i hemijskih svojstava tečnih embolizacionih sredstava esencijalno za uspešno endovaskularno lečenje. Dva endovaskularna pristupa se koriste za lečenje DAVF, transarterijski i transvenski, a neretko se koristi i kombinovani pristup (istovremeno transarterijski i transvenski).

Ne-adhezivna tečna embolizaciona sredstva se upotrebljavaju već duže od dve decenije. Na Klinici za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, koja je najveća referentna ustanova u Republici Srbiji za lečenje DAVF, u upotrebi su do januara 2021. godine bila tri sredstva: tečno embolizaciono sredstvo bazirano na EVOH kopolimeru gustine 18 (Sredstvo 1), tečno embolizaciono sredstvo bazirano na EVOH kopolimeru gustine 12 (Sredstvo 2) i tečno embolizaciono sredstvo bazirano na trijodfenolu (Sredstvo 3).

Sredstvo 1 se koristi na Klinici za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije od 2008. godine i se sastoji od tri komponente: EVOH kao kopolimera, mikronizovanog tantala i dimetil sulfoksida (DMSO), gustine 18. DMSO deluje kao sredstvo za rastvaranje i ubrizgava se da popuni „mrtvi prostor“ mikrokatereta pre ubrizgavanja tečnog embolizacionog sredstva. Injektiranje DMSO sprečava taloženje tečnog embolizacionog sredstva koje odmah počinje kada ono dođe u kontakt sa fiziološkim rastvorom ili krvlju. Nakon toga su se na Klinici za neurohirurgiju

Univerzitetskog kliničkog centra Srbije uvela u upotrebu još dva sredstva: Sredstvo 2 od 2011. godine i Sredstvo 3 od 2014. godine. Sredstvo 2 ima iste komponente kao i Sredstvo 1, samo različite gustine, tj. koncentracije kopolimera EVOH. Razlika je i u tome što Sredstvo 2 ima manje partikule mikronizovanog tantala koji obezbeđuje radioopacifikaciju. Manje partikule tantala kod Sredstva 2 daju mu homogenost u radioopacifikaciji time omogućavajući i bolju fluoroskopsku vidljivost tokom dužeg vremena aplikovanja ovog tečnog sredstva, za razliku od Sredstva 1. I Sredstvo 1 i Sredstvo 2 moraju da se dobro mešaju najmanje 20 min pre upotrebe kako bi se mikronizovani tantal homogenizovao i time ova tečna sredstva bila vidljiva pod X-zracima tokom aplikovanja.

Za razliku od Sredstva 1 i Sredstva 2, Sredstvo 3 kao hidrofobno sredstvo ima različitu strukturu. Sredstvo 3 ima dva kopolimera kao aktivne komponente: poliaktid-ko-glikolid i polihidroksietilmetakrilat. Sadrži i trijodfenol koji je kovalentno vezan za ova dva kopolimera i on omogućava fluoroskopsku vidljivost, zbog čega nije potrebno njegovo homogenizovanje, za razliku od Sredstva 1 i Sredstva 2. Sredstvo 3 takođe koristi DMSO kao rastvarač.

Neke studije su pokazale da je aplikovanje veće količine jednog od tečnih embolizacionih sredstava (Sredstvo 1) tokom intervencije povezano sa većim rizikom od hemoragijske komplikacije [13]. Druge objavljene studije govore u prilog da je tinitus najčešća klinička manifestacija DAVF, kao i da se češće javlja u muškoj populaciji [14]. Tip venske drenaže, naročito kortikalni venski refluks, predstavlja bitan prediktivan faktor za hemoragijsku komplikaciju DAVF [15].

Pojava novih embolizacionih agenasa na tržištu odražava rastuću potražnju za materijalima za rešavanje trenutnih ograničenja. Nova tečna embolizaciona sredstva su često dizajnirana da poboljšaju prodornost u manje i distalne ishranjujuće krvne sudove ili da redukuju rizike od potencijalnih komplikacija. S tim u vezi, istraživanje novih tečnih embolizacionih sredstava je od suštinskog značaja za poboljšanje ishoda lečenja pacijenata sa cerebralnim DAVF, posebno u slučajevima kada postojeće opcije nisu adekvatne. Cilj je postići efikasnije minimalno invazivne intervencije u lečenju cerebralnih DAVF u cilju poboljšanja ishoda lečenja pacijenata, a što u mnogome zavisi od svojstava tečnih embolizacionih sredstava koji se upotrebljavaju.

Novodizajnirano tečno embolizaciono sredstvo (Sredstvo 4) je ne-adhezivno tečno sredstvo čija je upotreba na Klinici za neurohirurgiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije započeta u januaru 2021. godine. Sastoji se od EVOH kopolimera rastvorenih u DMSO i suspendovanih u mikronizovanom prahu tantala koji omogućava fluoroskopsku vidljivost. Skladišti se na sobnoj temperaturi, nije potrebno njegovo zagrevanje pre upotrebe i nije adhezivno nego kohezivno tečno embolizaciono sredstvo.

2. Radna hipoteza

Očekuje se da novodizajnirano tečno embolizaciono sredstvo (Sredstvo 4), samostalno ili u kombinaciji sa starijim embolizacionim sredstvima (Sredstvo 1, Sredstvo 2 i Sredstvo 3) u poređenju sa starijim embolizacionim sredstvima (samo Sredstvo 1, samo Sredstvo 2 ili samo Sredstvo 3) postiže viši procenat angiografske obliteracije, bolji klinički status i nižu učestalost neželjenih događaja pacijenta sa DAVF.

Očekivani faktori povezani sa postizanjem totalne obliteracije cerebralnih DAVF su: starost, prisustvo komorbiditeta, količina i vreme aplikovanja tečnog embolizacionog sredstva.

3. Ciljevi

1. Uporediti učestalost totalne angiografske obliteracije lečene DAVF novodizajniranim tečnim embolizacionim sredstvom (Sredstvo 4), samostalno ili u kombinaciji sa starijim tečnim embolizacionim sredstvima (Sredstvo 1, Sredstvo 2, Sredstvo 3) i isključivo starijim tečnim embolizacionim sredstvima (ili Sredstvo 1, ili Sredstvo 2 ili Sredstvo 3).
2. Uporediti učestalost neželjenih događaja i proceniti klinički status pacijenata sa DAVF lečenih novodizajniranim tečnim embolizacionim sredstvom (Sredstvo 4), samostalno ili u kombinaciji sa starijim tečnim embolizacionim sredstvima (Sredstvo 1, Sredstvo 2, Sredstvo 3) i isključivo starijim tečnim embolizacionim sredstvima (samo Sredstvo 1, samo Sredstvo 2 ili samo Sredstvo 3) 6 meseci nakon endovaskularne procedure.
3. Ispitati faktore (pol, starost, komorbiditeti, hiperkoaguabilna stanja, lokalizacija DAVF, tip venske drenaže DAVF, način manifestacije DAVF, količina i vreme aplikovanja tečnog embolizacionog sredstva) povezane sa postizanjem totalne angiografske obliteracije kod pacijenata obolelih i endovaskularno lečenih od cerebralnih DAVF.
4. Sprovesti sistematski pregled i meta-analizu studija u kojima je ispitivana učestalost totalne obliteracije kod pacijenata sa DAVF lečenih različitim tipovima tečnih embolizacionih sredstava.

4. Materijal i metode

Dizajn studije

Istraživanje će biti sprovedeno po tipu studije preseka. U studiju će biti uključeni pacijenti koji su u periodu od januara 2018. do januara 2026. godine lečeni u Odseku interventne neuroradiologije Klinike za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS) zbog intrakranijalnih duralnih arteriovenskih fistula primenom standardnih tečnih embolizacionih sredstava (Sredstvo 1, Sredstvo 2, Sredstvo 3) i novodizajniranog tečnog embolizacionog sredstva (Sredstvo 4), tako da poslednji uključeni ispitanik ima i kliničku i neuroradiološku kontrolu najkasnije u januaru 2027. godine. Poređenje se grupe pacijenata tretirane samo jednim od starijih tečnih embolizacionih sredstava (samo Sredstvo 1, samo Sredstvo 2 ili samo Sredstvo 3) koji su tretirani u periodu od januara 2018. godine do januara 2021. godine sa pacijentima tretiranim novodizajniranim tečnim embolizacionim sredstvom samostalno (Sredstvo 4) ili u kombinaciji sa nekim od starijih tečnih embolizacionih sredstava (Sredstvom 1 ili Sredstvom 2 ili Sredstvom 3) u periodu od januara 2021. godine do januara 2026. godine. Prema do sada objavljenim podacima o učestalosti totalne obliteracije za populaciju koja je podvrgnuta embolizaciji cerebralnih DAVF u našem referentnom centru (Nedeljkovic Z, Vukasinovic I, Petrovic M, Nedeljkovic A, Nastasovic T, Bascarevic V, Micovic M, Milicevic M, Milic M, Jovanovic N, Stanimirovic A, Scepanovic V, Grujicic D. Comparison of a Novel Liquid Embolic System with Commonly Used Embolic Agents in the Endovascular Treatment of Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas: A Single-Center Experience. J Clin Med. 2024 Oct 2;13(19):5899. doi: 10.3390/jcm13195899.), a za odabrani nivo značajnosti od 0,05 i snagu studije od 80%, utvrđeno je da je dovoljan broj jedinica posmatranja za poređenje Sredstvo 1 i Sredstvo 4 tečnog agensa 131 po grupi, za poređenje Sredstvo 4 i Sredstvo 2 embolizacionog sredstva 135 po grupi, a za poređenje Sredstvo 4 i Sredstvo 3 tečnog embolizacionog sredstva 11 po grupi.

Etički odbor Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije (broj odluke 1051/25) i Kolegijum Klinike za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (broj odluke 341/25) su odobrili sprovođenje ove studije i korišćenje baze podataka lečenih pacijenata.

Inkluzioni kriterijumi će podrazumevati: pacijenti sa postavljenom dijagnozom DAVF stariji od 18 godina lečeni u Klinici za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

Dodatni kriterijumi za uključivanje su : 1) Pacijenti koji su tretirani endovaskularno (transarterijskim, transvenskim putem i kombinovano), 2) Pacijenti kod kojih su korišćena tečna embolizaciona sredstva (Sredstvo 1, Sredstvo 2, Sredstvo 3 i Sredstvo 4), 3) Pacijenti koji su imali neuroradiološku kontrolu (9 do 12 meseci nakon endovaskularnog tretmana) i kliničku kontrolu (6 meseci nakon endovaskularnog tretmana).

Ekskluzioni kriterijumi će podrazumevati: 1) Pacijenti koji nemaju planiranu neuroradiološku kontrolu (9 do 12 meseci nakon endovaskularnog tretmana) i/ili kliničku kontrolu (6 meseci nakon endovaskularnog tretmana), 2) Pacijenti koji su lečeni zbog pijalnih intrakranijalnih arteriovenskih fistula, direktnih karotiko-kavernoznih fistula (Barrow tip A) i spinalnih duralnih arteriovenskih fistula, 3) Pacijenti koji su lečeni hirurški.

Klinički podaci

Kandidat će prikupljati kliničke i neuroradiološke podatke iz medicinske dokumentacije pacijenata u čijem lečenju na Klinici za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije aktivno učestvuje.

Klinički podaci će obuhvatiti: pol, starost pacijenata, komorbiditete, inicijalnu prezentaciju simptoma (krvareće, nekrvareće i asimptomatske), ranije dokazana hiperkoaguabilna stanja koja su dijagnostikovana do momenta identifikovanja postojanja cerebralne DAVF (istorija ranijeg plućnog tromboembolizma, duboke venske tromboze, tromboze duralnih sinusa, infekcija i maligniteta) i modifikovani Rankin skor (mRS). Laboratorijski parametri hiperkoagulabilnosti i infekcije (D-dimer, C reaktivni protein) će biti određivani na dan prijema u laboratoriji Klinike za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. C reaktivni protein će biti određivan metodom imunoturbidimetrije i izražavan u jedinici mg/L, a D-dimer će biti određivan metodom turbidimetrije, a izražavan u jedinici mg/L.

Modifikovani Rankin skor predstavlja najčešće upotrebljivanu skalu za merenje stepena invaliditeta u svakodnevnom životnim aktivnostima kod osoba koje su pretrpele neurološko oštećenje. Skala ima raspon od 0 do 6. Skala mRS=0 predstavlja pacijente bez simptoma, mRS=1 predstavlja pacijente bez značajnih tegoba, koji mogu da brinu o sebi, mRS=2 pacijente sa blagim invaliditetom koji mogu da obavljaju dnevne aktivnosti bez pomoći, ali nesposobni da obavljaju druge aktivnosti koje su ranije mogli samostalno, mRS=3 predstavlja umeren invaliditet, zahtevaju neku vrstu pomoći, ne mogu samostalno da šetaju bez tuđe pomoći, mRS=4 predstavlja umereno težak

invaliditet, zahtevaju pomoć za sopstvene telesne potrebe i nemogućnost samostalne šetnje bez tuđe pomoći, mRS=5 predstavlja težak invaliditet, ne mogu da obavljaju telesne potrebe bez konstantne pomoći, zahtevaju medicinsku negu i nadzor i inkontinentni su, mRS=6 predstavlja smrtni ishod.

Neuroradiološkom dijagnostikom (skenerska angiografija krvnih sudova glave i vrata (CTA), magnetno rezonantna angiografija krvnih sudova glave i vrata (MRA), digitalna subtrakciona angiografija (DSA)) određivaće se lokalizacija DAVF, njihov gradus baziran na venskoj drenaži i njihova angioarhitektura. Dijagnostički modalitet će zavisiti od dostupnog tipa prethodno nabrojanih dijagnostičkih sredstava u momentu kada se kod pacijenata prezentuju simptomi DAVF ili se incidentalno otkriju kod asimptomatskih pacijenata tj. od onog dijagnostičkog modaliteta koji je inicijalno urađen. Gradus DAVF biće procenjivan prema *Cognard* skali za cerebralne DAVF. *Cognard* klasifikacijom vrši se podela DAVF na pet tipova prema sledećim karakteristikama: lokalizaciji DAVF, prisustvu kortikalne venske drenaže, smeru toka krvi i prisustvu venskih ektazija. Na osnovu ove klasifikacije se potom dele na benigne DAVF kod kojih je odsutna kortikalna venska drenaža (I i IIa) i agresivne DAVF (IIb do V) koje podrazumevaju sve ostale tipove.

Neuroradiološka kontrola će biti vršena pomoću MRA ili DSA cerebralnih krvnih sudova. DSA će se raditi kod pacijenata koji imaju kontraindikaciju za pregled u magnetnom polju ili zbog drugih razloga za nemogućnost MRA pregleda. Kontrolne MRA i DSA karakteristike 9 do 12 meseci nakon endovaskularnog lečenja podrazumevaju sledeće parametre merenja: 1. totalna obliteracija DAVF i 2. subtotalna obliteracija DAVF. Totalna obliteracija podrazumeva odsustvo arterio-venskog šanta, odsustvo irigirajućih arterijskih grana hranilica i odsustvo prikazivanja drenažne vene. Subtotalna obliteracija podrazumeva prisustvo arterio-venskog šanta manjeg protoka, prisustvo manjeg broja arterijskih hranilica koji irigiraju DAVF u komparaciji sa preproceduralnim angiogramima i prisustvo drenažne vene koja je manjeg kalibra u komparaciji sa preproceduralnim angiografskim nalazima. Ukoliko je moguće, određivaće se tačan stepen subtotalne obliteracije DAVF u procentima na osnovu broja preostalih irigirajućih arterijskih grana i kalibra drenažne vene u komparaciji sa preproceduralnim angiogramima. I pacijenti kod kojih se bude odredio stepen subtotalne obliteracije DAVF i pacijenti kod kojih ne bude bilo moguće utvrditi tačan stepen subtotalne obliteracije DAVF pripadaće grupi subtotalnih obliteracija cerebralnih DAVF.

Takođe, biće prikupljani podaci o proceduralnim i postproceduralnim karakteristikama koje se odnose na endovaskularni tretman: 1. broj procedura po pacijentu; 2. pristup (arterijski, venski ili kombinovani koji podrazumeva da su u toku iste procedure upotrebljeni i venski i arterijski pristup); 3. primenjen embolizacioni materijal (Sredstvo 1, Sredstvo 2, Sredstvo 3, Sredstvo 4 ili kombinovano što podrazumeva da su u toku iste procedure upotrebljene različite kombinacije jednog ili više embolizacionih sredstava); 4. ishod endovaskularnog lečenja (totalna ili subtotalna okluzija DAVF); 5. pojava komplikacija tokom intervencije i neželjenih događaja nakon procedure; 6. količina i vreme aplikovanja tečnog embolizacionog sredstva; 7. tipovi upotrebljenih mikrokatetera; 8. procena kliničkog statusa mRS-om 6 meseci nakon endovaskularnog tretmana; 9. neuroradiološka (angiografska) kontrola 9 do 12 meseci nakon endovaskularnog tretmana.

Statistička analiza

Kategorijalni podaci će biti prikazani kao apsolutni i relativni brojevi u formi procenta. Numerički podaci će biti opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili medijanom sa interkvartilnim opsegom, u zavisnosti od normalnosti raspodele. Normalnost raspodele će se evaluirati matematičkim (testovima - *Shapiro-Wilk*, *Kolmogorov-Smirnov test*, merama oblika raspodele - *skewness*, *kurtosis*, koeficijentom varijacije) i grafičkim metodama (histogram, dijagram kitije). Za poređenje dve nezavisne grupe prema distribuciji kategorija nominalnih podataka koristiće se hi-kvadrat test tabela kontingencije ili Fišerov test tačne verovatnoće, ukoliko ograničenja za hi-kvadrat test ne budu ispunjena. Dve nezavisne grupe će se prema numeričkim podacima porediti Studentovim t-testom za dva nezavisna uzorka ili testom sume rangova, u zavisnosti od raspodele podataka. Za ispitivanje povezanosti parametara sa nastankom totalne obliteracije DAVF koristiće se logistička regresiona analiza uz izveštavanje unakrsnog odnosa (*engl. Odds ratio* - OR), 95% interval poverenja unakrsnog odnosa (95%CI OR) i p vrednost. Sve statističke metode će se smatrati značajnim za odabrani nivo od 0,05. Analiza će biti izvedena u statističkom softveru IBM SPSS ver 21.0.

Za realizaciju sistematskog pregleda studija koje ispituju učestalost totalne obliteracije DAVF lečenih različitim tipovima tečnih embolizacionih sredstava najpre će biti formirana strategija pretraživanja koja će se primeniti u tri elektronske baze: *PubMed*, *SCOPUS* i *Web of Science*. Osim ovih baza pretražiće se i reference izdvojenih narativnih pregleda kako bi se pronašle sve potencijalno odgovarajuće studije. Kriterijumi za uključenje će

biti definisani prema PICOS sistemu: P) populacija: oboleli od DAVF, I) intervencija: bilo koje tečno embolizaciono sredstvo, C) komparacija: bilo koje drugo tečno embolizaciono sredstvo, O) ishod: totalna obliteracija, S) studijski dizajn: randomizovane kontrolisane studije, prospektivne i retrospektivne kohortne studije, ugnježdene studije slučajeva i kontrola u kohortne studije, studije slučajeva i kontrola i studije preseka. U analizu će biti uključene publikacije štampane u celosti, objavljene isključivo na engleskom jeziku. Kriterijumi za isključenje će biti: 1) članci objavljeni na nekom drugom jeziku koji nije engleski, 2) članak koji nije originalni rad (pregledni rad, sistematski pregled, meta-analiza, komentari, editorijali, poster, sažeci u zbornicima radova, itd.), 3) studije čiju populaciju ne čine oboleli sa DAVF (ljudi sa drugim oboljenjem ili stanjem, životinje ili čelijske kulture), 4) studije bez grupe za poređenje, 5) studije koje nisu ispitivale tečna embolizaciona sredstva i 6) studije koje nisu ispitivale totalnu obliteraciju kao ishod. Primarni ishod koji će biti ispitivan u ovom istraživanju je učestalost totalne obliteracije kod pacijenata sa DAVF lečenih različitim tečnim embolizacionim sredstvima. U cilju procene razlike u učestalosti ishoda u grupi pacijenata sa DAVF lečenih embolizacionim sredstvom u poređenju sa drugim tečnim embolizacionim sredstvom realizovaće se *Network meta-analiza* primenom *Bayes*-ovskog hijerarhijskog modela. Za izračunavanje efekata koristiće se *Markov Chain Monte Carlo* metod, a rezultati će biti izraženi kao odnos šansi (*Odds Ratio*, OR) sa 95% intervalom poverenja (*Confidence interval*, CI). Koristiće se model fiksnih ili slučajnih efekata u zavisnosti od nivoa heterogenosti studija koja će se procenjivati pomoću I^2 kvadrat Q testa i I^2 statistike zasnovane na Kohranovim preporukama. U slučaju visoke heterogenosti ($I^2 > 60\%$) primeniće se model slučajnih efekata, a u suprotnom model fiksnih efekata. Rangiranje terapijskih opcija biće prikazano korišćenjem SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking Curve*) vrednosti. Za procenu kvaliteta uključenih opservacionih će biti primenjena *New Castle Ottawa* (NOS) skala, a za uključene eksperimentalne studije Jadad. Publikaciona pristrasnost će biti procenjena pomoću dijagrama levka (*Funnel plot*). Planirana meta-analiza će biti sprovedena pomoću softverskog paketa R.

5. Procena kandidata o potencijalnom naučnom doprinosu

Originalnost disertacije leži u njenom fokusu na novodizajnirano tečno embolizaciono sredstvo i njenom poređenju sa postojećim tečnim agensima, nudeći i kliničku i naučnu vrednost. S obzirom na ograničeno istraživanje i mali broj publikacija o novom embolizacionom sredstvu u poređenju sa starijim tečnim embolizacionim sredstvima na tržištu koja su u upotrebi, ova disertacija će doprineti vrednim uvidima u njegovu bezbednost, efikasnost i potencijalnim prednostima. Upoređivanjem novodizajniranog tečnog embolizacionog sredstva sa drugim tečnim sredstvima, studija će pomoći pri donošenju kliničkih odluka i optimizovati strategije lečenja za cerebralne DAVF. Štaviše, ovo istraživanje može dovesti do poboljšanja tehnika embolizacije i odabira pacijenata, što na kraju poboljšava ishode za pacijente sa složenim neurovaskularnim stanjima. Takođe, ova doktorska disertacija može izneti i konkretne zaključke u cilju smanjenja potencijalnih komplikacija poređenjem tečnih embolizacionih sredstava, kao što su cerebralne ishemije zbog migracije tečnog embolizacionog sredstva kroz tzv. „opasne anastomoze“ između pijalnih i duralnih arterija, venskih infarkta zbog ekscesivog prodora tečnog sredstva u venske sinuse, paralize kranijalnih nerava zbog prodora sredstva u vasa nervorum, kao i mnoge druge komplikacije. Nalazi studije će poboljšati trenutno razumevanje tečnih embolizacionih agenasa u neurointervencijama i mogu otvoriti puteve za dalja istraživanja razvoja efikasnijih i sigurnijih materijala za endovaskularno lečenje cerebralnih DAVF. Osim nesumnjivog kliničkog, ova doktorska disertacija će imati i naučni doprinos koji se ogleda u sistematskom pristupu i evaluaciji rezultata svih prethodnih istraživanja u datoj oblasti sa ciljem adekvatnog planiranja budućih studija.

6. Reference

1. McConnell K.A., Tjoumakaris S.I., Allen J., Shapiro M., Beske T., Jabbour P.M., Rosenwasser R.H., Nelson P.K. Neuroendovascular management of dural arteriovenous malformations. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2009;20:431–439.
2. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, Sellar RJ, Warlow CP; Scottish Intracranial Vascular Malformation Study Collaborators. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke.* 2003 May;34(5):1163-9.
3. Kuwayama N. Management of Dural Arteriovenous Fistulas. *Adv. Tech. Stand Neurosurg.* 2022;44:251–264.

4. Serulle Y., Miller T.R., Gandhi D. Dural Arteriovenous Fistulae: Imaging and Management. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2016;26:247–258.
5. Lee SK, Hetts SW, Halbach V, terBrugge K, Ansari SA, Albani B, et al: Standard and guidelines: intracranial dural arteriovenous shunts. *J Neurointerv Surg* 9:516–523, 2017.
6. Polster SP, Zeineddine HA, Baron J, Lee SK, Awad IA. Patients with cranial dural arteriovenous fistulas may benefit from expanded hypercoagulability and cancer screening. *J Neurosurg.* 2018 Oct;129(4):954-960.
7. Baharvahdat H., Ooi Y.C., Kim W.J., Mowla A., Coon A.L., Colby G.P. Updates in the management of cranial dural arteriovenous fistula. *Stroke Vasc. Neurol.* 2019;5:50–58.
8. Cognard C., Januel A., Silva N.A., Jr., Tall P. Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas with cortical venous drainage: New management using onyx. *Am. J. Neuroradiol.* 2008;29:235–241.
9. Sadeh-Gonike U, Magand N, Armoiry X, Riva R, Labeyrie PE, Lamy B, Lukaszewicz AC, Lehot JJ, Turjman F, Gory B. Transarterial Onyx Embolization of Intracranial Dural Fistulas: A Prospective Cohort, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Neurosurgery.* 2018 Jun 1;82(6):854-863.
10. Vollherbst DF, Chapot R, Bendszus M, Möhlenbruch MA. Glue, Onyx, Squid or PHIL? Liquid Embolic Agents for the Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas. *Clin Neuroradiol.* 2022 Mar;32(1):25-38.
11. Elsenousi A, Aletich VA, Alaraj A. Neurological outcomes and cure rates of embolization of brain arteriovenous malformations with nbutyl cyanoacrylate or Onyx: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2016;8:265–72.
12. Crowley RW, Ducruet AF, Kalani MY, Kim LJ, Albuquerque FC, McDougall CG. Neurological morbidity and mortality associated with the endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations before and during the Onyx era. *J Neurosurg.* 2015;122:1492–7.
13. Liu P, Chen X, You W, Li Y, Lv M, Lv X. Hemorrhagic risk factors of endovascular onyx embolization of intracranial dural arteriovenous fistulas. *Interv Neuroradiol.* 2020 Oct;26(5):643-650.
14. Göllitz P, Luecking H, Knott M, Hock S, Brandner S, Knossalla F, Doerfler A. Microcatheters with extra-long detachable tip: A promising treatment option in dural arteriovenous fistulas. *Interv Neuroradiol.* 2024 Oct;30(5):619-624.
15. Bhatia KD, Lee H, Kortman H, Klostranec J, Guest W, Wälchli T, Radovanovic I, Krings T, Pereira VM. Endovascular Management of Intracranial Dural AVFs: Principles. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022 Feb;43(2):160-166.