

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

**„МИКРОСТРУКТУРНЕ ПРОМЕНЕ ЗГЛОБНЕ ХРСКАВИЦЕ И СУБХОНДРАЛНЕ
КОСТИ УСЛЕД РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА И ОСТЕОАРТРИТИСА КОД
ПАЦИЈЕНАТА КОЈИ СУ ЛЕЧЕНИ ТОТАЛНОМ АРТРОПЛАСТИКОМ КОЛЕНА”**

Кандидат: др Андреја Баљозовић

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета у Београду (МФУБ) од **19. 01. 2026.** године, под бројем: **7/XII-7/1-АБ** именована је Комисија за оцenu научне заснованости теме докторске дисертације: “МИКРОСТРУКТУРНЕ ПРОМЕНЕ ЗГЛОБНЕ ХРСКАВИЦЕ И СУБХОНДРАЛНЕ КОСТИ УСЛЕД РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА И ОСТЕОАРТРИТИСА КОД ПАЦИЈЕНАТА КОЈИ СУ ЛЕЧЕНИ ТОТАЛНОМ АРТРОПЛАСТИКОМ КОЛЕНА” кандидата др Андреје Баљозовића, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Немања Славковић	Ванредни професор	Ортопедија	МФУБ
др Данијела Ђонић	Редовни професор	Анатомија	МФУБ
др Александар Матић	Ванредни професор	Ортопедија	ФМН Крагујевац

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Зоран Башчаревић	Редовни професор	Ортопедија	МФУБ
др Јелена Јаџић	Доцент	Анатомија	МФУБ

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену научне заснованости теме докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно-научном већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату:

Андреја Баљозовић, рођен 24.03.1988. године у Београду, уписао је Медицински факултет Универзитета у Београду 2007. године. Дипломирао је 2013. године са просечном оценом 8,89. Од 2014.године запослен на Институту за ортопедију Бањица. Специјализацију из ортопедске хирургије и трауматологије отпочео је децембра 2014. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Специјалистичке академске студије на Медицинском факултету у Београду завршио је 2017. године. Специјалистички испит из Ортопедске хирургије и трауматологије положио је 2019. године са одличним успехом. Запослен је у Служби за општу ортопедију I, Института за ортопедију Бањица. У звање клиничког асистента на катедри Хирургије са анестезиологијом МФУБ изабран је 2021. године. Докторске студије на модулу „Реконструктивна хирургија“, др Андреја Баљозовић је уписао је 2015. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду, под менторством проф. др Зорана Башчаревића и доц. др Јелене Јаџић

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

1. **Baljozovic A**, Glisic D, Radovic N, Radovanovic Z, Bascarevic Z. An Extremely Rare Case of Cementless Third Generation Corail Stem Neck Fracture With Fractographic Analysis. *Arthroplast Today*. 2023; 22:101176. doi: 10.1016/j.artd.2023.101176 (**M22, IF₍₂₀₂₃₎=1.5**)
2. Sovilj M, **Baljozovic A**, Pilipovic F. et al. Influence of the shape of the first metatarsal cuneiform joint on the development of hallux valgus deformity. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023; 24:548. doi: 10.1186/s12891-023-06668-4. (**M21, IF₍₂₀₂₃₎=2.2**)
3. Mirkovic M, Crnobaric A, Mirkovic S, **Baljozovic A**, et al. Magnetic resonance imaging vs. arthroscopy in diagnosing anterior cruciate ligament and meniscus injuries - is there a difference. *Srp Arh Celok Lek*. 2022, 150:675–678. doi: 10.2298/SARH220524090M (**M23, IF₍₂₀₂₂₎=0.2**)
4. Tomic S, Slavkovic N, Tulic G, **Baljozovic A**. et al. Segmental tibial fractures treated with Ilizarov circular fixator. *Vojnosanit pregl*. 2021;78:317–22. doi:10.2298/vsp190110070t (**M23, IF₍₂₀₂₁₎=0.245**)
5. **Baljozovic A**, Mirkovic M, Aleksic M. at al. Early postoperative results analysis of standard and mini-incision posterolateral approach in total hip arthroplasty. *Vojnosanit pregl*. 2022; 45–45. doi:10.2298/vsp210421045b (**M23, IF₍₂₀₂₂₎=0.2**)
6. Sovilj M, **Baljozovic A**, Bascarevic Z. Influence of the length of the first and second metatarsal bone measured distal from Maestro line upon severity of hallux valgus deformity. *Sci Rep*. 2021;11. doi:10.1038/s41598-021-91085-7 (**M21, IF₍₂₀₂₁₎=4.997**)
7. Bogdanovic M, Radnic B, Durmic T, **Baljozovic A**. Fatal craniofacial circular-saw-related injury: a rare case of accidental death. *Forensic Sci Med Pathol*. 2020; 16(4):721–723. (**M22, IF₍₂₀₂₀₎=2.007**)
8. Aleksic M, Bascarevic Z, Stevanovic, Rakocevic J, **Baljozovic A**, Cobeljic G. Modified split tendon transfer of posterior tibialis muscle in the treatment of spastic equinovarus foot deformity: long-term results and comparison with the standard procedure *Int Orthop*. 2020; 44(1):155–160. (**M21, IF₍₂₀₂₀₎ =3.075**)
9. Tomic S, **Baljozovic A**, Jeremic D. High-energy tibial plateau fractures treated with Ilizarov fixator. *Srp Arh Celok Lek*. 2019;147(7-8):427–431. doi:10.2298/sarh180413038t (**M23, IF₍₂₀₁₉₎=0.142**)
10. Tomic S, **Baljozovic A**. Distal humerus nonunions after failed internal fixation – treatment with the Ilizarov external fixator. *Srp Arh Celok Lek*. 2018; 146(3-4):169–173. doi:10.2298/sarh170524140t (**M23, IF₍₂₀₁₈₎=0.299**)

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (ужа научна област: Ортопедија)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Предмет истраживања ће бити анализа микроструктуре зглобне хрскавице и субхондралне кости колена код пацијената са примарним остеоартритисом и реуматоидним артритисом колена који су хируршки лечени тоталном артропластиком, као и код здравих контрола. Биће испитана разлика у микроструктурним променама кортикалног и трабекуларног дела субхондралне кости, као и у дебљини зглобне хрскавице између ових група испитаника. Такође, истраживање у оквиру докторске дисертације ће се бавити испитивањем постојања регионалних специфичности микроструктуре зглобних површина колена, као и утицајем стадијума болести и ангуларних деформитета (варус и валгус колена) на микроархитектуру субхондралне кости и дебљину зглобне хрскавице код пацијената са остеоартритисом колена и реуматоидним артритисом колена који су хируршки лечени тоталном артропластиком.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Да се испита значајност разлика у микроструктурним променама субхондралне кости и зглобне хрскавице колена у групи болесника са реуматоидним артритисом и остеоартритисом колена који су хируршки лечени, као и здравих индивидуа истог пола коју нису имали обољење колена.
2. Да се испита значајност разлика у микроархитектурним параметрима кортикалног и трабекуларног дела субхондралне кости и значајност разлика у дебљини зглобне хрскавице колена код болесника са различитим стадијумима болести.
3. Да се утврди постојање регионалних специфичности микроструктурних карактеристика кортикалног и трабекуларног дела субхондралне кости и хрскавице колена болесника са реуматоидним артритисом и остеоартритисом колена које могу утицати на дуготрајност фиксације хируршких имплантата код ових пацијената.
4. Да се испита значајност регионално-специфичних разлика у дебљини зглобне хрскавице и микроархитектурним параметрима кортикалног и трабекуларног дела субхондралне кости код болесника са реуматоидним артритисом и остеоартритисом колена који имају различите врсте ангуларних деформитета (варус/валгус колена).

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Постоји значајна разлика у микроархитектурним параметрима кортикалног и трабекуларног дела субхондралне кости и у дебљини зглобне хрскавице колена међу болесницима са реуматоидним артритисом колена, остеоартритисом колена и испитаника без обољења колена.

Постоје регионалне разлике у микроструктурним карактеристикама субхондралне кости и дебљини хрскавице колена болесника са различитим стадијумима остеоартритичних промена колена.

Ангуларни деформитети колена (варус/валгус колена) утичу на дистрибуцију дебљине зглобне хрскавице и микроархитектурних параметара кортикалног и трабекуларног дела субхондралне кости колена код болесника са реуматоидним артритисом и остеоартритисом колена.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Дизајн студије и избор испитаника:

Истраживање ће бити спроведено у форми ретроспективне студије која ће анализирати 360 коштаних узорака (240 узорака проксималне тибије и 120 узорака са дисталног фемура) сакупљених од 60 одраслих особа, оба пола, које ће бити подељене у три групе: контролна група, ОА група и РА група.

ОА група ће се састојати од пацијената који ће бити лечени на Институту за ортопедију Бањица уградњом тоталне ендопротезе колена због примарног остеоартритиса у периоду од 2023. до 2025. године ($n=20$). РА групу ће чинити пацијенти који су такође лечени на Институту за ортопедију Бањица уградњом тоталне ендопротезе у истом периоду, али због секундарног остеоартритиса колена посредованог реуматоидним артритисом ($n=20$). Дијагноза код пацијената са реуматоидним артритисом и остеоартритисом колена биће постављена на основу историје болести, клиничког и радиографског налаза. Узорци контролне групе истог пола биће сакупљени од кадаверичних донора без макроскопских знакова и/или хетероанамнестичких/медицинских података о дегенеративном обољењу колена ($n=20$).

Критеријуми за искључивање из студије обухватају позитивну анамнезу системских и метаболичких болести, као и податак о коришћењу лекова који директно или индиректно утичу на коштано-зглобни систем. Такође, пацијенти са повредама колена, лигаментарном нестабилношћу, као и они који не буду у стању да дају потписан пристанак информисаног пацијента или имају когнитивни дефицит ће бити искључени из студије. Пацијенти код којих је претходно примењена интраартикуларна терапија (вискосуплементација и/или кортикостероидна ињекција), као и они код којих постоји хронична злоупотреба алкохола или психоактивних супстанци неће бити укључени у студију.

За спровођење овог истраживања је затражена сагласност Етичког одбора Медицинског факултета Универзитета у Београду, по одобрењу етичког одбора Института за ортопедију Бањица под бројем I-113/3 од 23.03.2023. године.

Процена трабекуларне и кортикалне микроархитектуре кости и дебљине хрскавице помоћу микрокомпјутеризоване томографије

Прибављени узорци кости биће чувани у стандардном раствору формалдехида на константној температури, мануелно очишћени од меких ткива и исечени ради издвајања по шест цилиндричних узорака (пречника 1cm) од сваког испитаника: два узорка дисталног фемура (један из медијалног и један из латералног кондила) и четири узорка проксималне тибије (један из предњег и један из задњег дела медијалног кондила, као и један из предњег и један из задњег дела латералног кондила). Сваки коштани узорак биће скениран применом микрокомпјутеризоване томографије изотропне резолуције од 10 μm (микро-ЦТ систем *SkyScan 1172*, Брукер, Белгија) у Центру за биологију кости, МФУБ. Процес сегментације подразумеваће мануелно контурисање региона од интереса на различитим пресецима, са интерполацијом, како би се добили тродимензионални волумени од интереса. Волумени од интереса субхондралне кортикалне кости ће обухватати приближно 0,3cm³ кортикалне кости по узорку, док ће волумени од интереса дисталнијег трабекуларног дела субхондралне кости обухватати приближно 0,7cm³ кости по узорку. Помоћу софтвера за 3Д хистоморфометријску анализу (CT.An2020; 1.20.30.0 вер, *Skyscan*, Брукер, Белгија) биће анализирани релевантни кортикални и трабекуларни микроархитектурни параметри. Зглобна хрскавица биће сегментирана на истим реконструисаним снимцима узорака користећи полуаутоматски начин одређивања граница волумена од интереса, ради одређивања дебљине хрскавице употребом 3D хистоморфометријског софтвера (CT.An 2020; 1.20.30.0 version, *SkyScan*, Брукер, Белгија).

Статистичка анализа

Величина узорка: Величина узорка је одређена применом статистичког софтвера *G*Power* (верзија 3.1, за *Windows* оперативни систем) користећи прелиминарне резултате о средњим вредностима и стандардној девијацији за примарни параметар од интереса (запреминска фракција трабекуларне кости) у три испитиване групе (параметарски тест), са циљем постизања јачине студије од 80% при нивоу значајности од 5% ($\beta=0.2$ и $\alpha=0.05$).

Статистичка анализа података: Колмогоров-Смирнов тест ће бити примењен за процену нормалности расподеле, док ће Левенов тест бити коришћен за процену хомогености варијанси података. У случају нормално распоређених података, биће коришћени параметарски тестови за процену значајности разлике међу групама (РА, ОА и контролна група), међу испитиваним скелетним местима (бутна кости и тибија), као и значајност њихове интеракције (једнофакторска анализа варијансе за поновљена мерења (енгл. *one-way repeated measures ANOVA*) са Бонферони *post hoc* корекцијом. Да би се испитао потенцијални коваријантни ефекат старости и индекса телесне масе у испитивању значајности разлике параметара кортикалне и трабекуларне микроструктуре биће коришћена анализа коваријансе (енгл. *ANCOVA*) са Бонферони *post hoc* корекцијом за процену значајности разлике међу пацијентима са реуматоидним артритисом и остеоартритисом колена који имају ангуларни деформитет (варус/валгус колена), међу испитиваним скелетним местима (бутна кости и тибија), као и значајност њихове интеракције. Уколико подаци не прате нормалну расподелу примењиваће се адекватни непараметарски тестови (*Kruskal-Wallis* тест и *Mann-Whitney U* тест). Све анализе ће бити обављене у *SPSS* статистичком софтверу (верзија 27, за *Windows* оперативни систем) на нивоу значајности од 5 % (0,05).

6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

Услед патофизиолошких разлика реуматоидног артритиса и остеоартритиса колена очекиване су значајне разлике у остеохондралним микроструктурним особинама. Очекивана је већа кортикална порозност у РА и ОА групи у односу на контролну групу уз истовремено тању зглобну хрскавицу. Очекиван је и утицај ангуларног деформитета колена у виду тање зглобне хрскавице, потенцијално веће кортикалне порозности, а мањег коштаног удела у дисталнијем делу трабекуларне субхондралне кости оптерећених региона колена.

7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

С обзиром да досадашње студије о микроструктурним променама код особа са реуматоидним артритисом и остеоартритисом колена имају бројне лимитације, базична испитивања трабекуларног и кортикалног дела субхондралне кости и зглобне хрскавице која ће бити спроведена у оквиру докторске дисертације кандидата су неопходна у циљу потпуног разумевања ове теме. Додатно, у савременој литератури не постоји ни анализа регионалних разлика у параметрима микроархитектуре субхондралне кости и у дебљини хрскавице колена који су узроковане ангуларним деформитетима колена код особа са реуматоидним артритисом и остеоартритисом. Ово истраживање ће указивати на значај промена кортикалног и трабекуларног дела субхондралне кости у настанку и развоју остеоартритичних промена колена и пружити основ за даља клиничка истраживања усмерена на развој нових терапијских приступа лечењу ових обољења. Такође, на основу овог истраживања стећи ће се бољи увид у грађу субхондралне кости колена која је кључни елемент у фиксацији и стабилности хируршких имплантата током тоталне артропластике колена.

8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Holzer LA, Kraiger M, Talakic E, Fritz GA, Avian A, Hofmeister A, et al. Microstructural analysis of subchondral bone in knee osteoarthritis. *Osteoporos Int.* 2020; 31:2037–45. doi:10.1007/s00198-020-05461-6.
2. Giorgino R, Albano D, Fusco S, Peretti GM, Mangiavini L, Messina C. Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? An Update. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7):6405. doi: 10.3390/ijms24076405.
3. Li X, Chen W, Liu D, Chen P, Wang S, Li F, et al. Pathological progression of osteoarthritis: a perspective on subchondral bone. *Front Med.* 2024; 18:237–57. doi:10.1007/s11684-024-1061-y.
4. Evans LAE, Pitsillides AA. Structural clues to articular calcified cartilage function: a descriptive review of this crucial interface tissue. *J Anat.* 2022;241:875–95.
5. Luo P, Yuan QL, Yang M, Wan X, Xu P. The role of cells and signal pathways in subchondral bone in osteoarthritis. *Bone Joint Res.* 2023; 12:536–45. doi:10.1302/2046-3758.129.BJR-2023-0081.R1.
6. Li Q, Miramini S, Smith DW, Gardiner BS, Zhang L. Osteochondral junction leakage and cartilage joint lubrication. *Comput Methods Programs Biomed.* 2023; 230:107353. doi:10.1016/j.cmpb.2023.107353.
7. Han X, Cui J, Xie K, Jiang X, He Z, Du J, et al. Association between knee alignment, osteoarthritis disease severity, and subchondral trabecular bone microarchitecture in patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2020; 22:274. doi:10.1186/s13075-020-02274-0.
8. Shadow JE, Maxey D, Smith TO, Finnilä MAJ, Manske SL, Segal NA, et al. Systematic review of computed tomography parameters used for the assessment of subchondral bone in osteoarthritis. *Bone.* 2024; 178:116948. doi: 10.1016/j.bone.2023.116948.
9. Kasaeian A, Roemer FW, Ghotbi E, Ibad HA, He J, Wan M, et al. Subchondral bone in knee osteoarthritis: bystander or treatment target? *Skeletal Radiol.* 2023; 52:2069–83. doi:10.1007/s00256-023-04225-y.

10. Rapagna S, Roberts BC, Solomon LB, Reynolds KJ, Thewlis D, Perilli E. Relationships between tibial articular cartilage, in vivo external joint moments and static alignment in end-stage knee osteoarthritis: a micro-CT study. *J Orthop Res*. 2022; 40:1125–34. doi:10.1002/jor.25140.
11. Roberts BC, Solomon LB, Mercer G, Reynolds KJ, Thewlis D, Perilli E. Relationships between in vivo dynamic knee joint loading, static alignment and tibial subchondral bone microarchitecture in end-stage knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; 26:547–56. doi:10.1016/j.joca.2018.01.014.
12. Renault JB, Carmona M, Tzioupis C, Ollivier M, Argenson JN, Parratte S, et al. Tibial subchondral trabecular bone micromechanical and microarchitectural properties are affected by alignment and osteoarthritis stage. *Sci Rep*. 2020; 10(1):3975. doi: 10.1038/s41598-020-60464-x.
13. Rapagna S, Roberts BC, Solomon LB, Reynolds KJ, Thewlis D, Perilli E. Tibial cartilage, subchondral bone plate and trabecular bone microarchitecture in varus- and valgus-osteoarthritis versus controls. *J Orthop Res*. 2021; 39:1988–99. doi:10.1002/jor.24914.
14. Roberts BC, Thewlis D, Solomon LB, Mercer G, Reynolds KJ, Perilli E. Systematic mapping of the subchondral bone 3D microarchitecture in the human tibial plateau: variations with joint alignment. *J Orthop Res*. 2017;35:1927–41. doi:10.1002/jor.23474.
15. Meng XH, Wang Z, Zhang XN, Xu J, Hu YC. Rheumatoid arthritis of knee joints: MRI-pathological correlation. *Orthop Surg*. 2018; 10:247–54. doi:10.1111/os.12389.

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације **“Микроструктурне промене зглобне хрскавице и субхондралне кости услед реуматоидног артритиса и остеоартритиса код пацијената који су лечени тоталном артропластиком колена”** кандидата др Андреје Баљозовића значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на микроструктурне промене субхондралне кости и хрскавице колена код пацијената са реуматоидним артритисом и остеоартритисом колена. Истраживање ће указивати на значај промена кортикалног и трабекуларног дела субхондралне кости у патогенези обољења и пружити основ за даља клиничка истраживања усмерена на развој нових терапијских приступа лечењу ових обољења. Такође, на основу овог испитивања стећи ће се бољи увид у грађу субхондралне кости колена која је кључни елемент у фиксацији и стабилности имплантата током тоталне артропластике колена.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Андреје Баљозовића, али и ментора 1, проф. др Зорана Башчаревића и ментора 2 доц. др Јелене Јаџић, као и актуелност предложене теме, представљају реалну основу да ће истраживање бити извршено компетентно и на савремен начин.

Стога, на основу целокупне анализе приложеног материјала, Комисија једногласно закључује да су, поред законских, испуњени и сви остали формални услови и на основу тога предлаже Научном већу Медицинског факултета да кандидату др Андреји Баљозовићу одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 10.02.2026. године

1. проф. др Немања Славковић

2. проф. др Данијела Ђонић

3. проф. др Александар Матић