

НАСТАВНО НАСТАВНОМ ВЕЋУ  
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Датум 21 07 2008

Број

Предмет

Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата др Слађане Стојачић Ђенић, специјалисте интерне медицине и суб специјалисте гастроентеролога.

На седници наставно-научног већа Медицинског факултета у Крагујевцу одржаној дана 09.07. 2008 године, одређена је комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата др Слађане Стојачић Ђенић, под називом: «**Поремећај циркулације крви код метастатских тумора у јетри**».

У комисију за оцену и одбрану докторске дисертације одређени су:

**1. Проф др Мирјана Перишић - председник**

Редовни професор Медицинског факултета у Београду  
(ужа научна област: Интерна медицина)

**2. Проф др Владимир Јуришић – ментор**

Ванредни Професор, Нучни саветник, САИН Никола Тесла  
Медицински факултет у Крагујевцу  
(ужа научна област Патолошка физиологија)

**3. Проф Милован Матовић –члан**

Редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу  
(ужа научна област: Нуклеарна медицина)

Комисија је прегледала, проучила завршену докторску дисертацију и после извршених допуна од стране кандидата подноси Већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

Наслов предлога докторске дисертације и урађеног истраживања су одговарајући. Одобрени циљеви истраживања и они који су описани у дисертацији су идентични. Примењена методологија истраживања је идентична оној која је одобрена на комисији и приложена је документација о одобрењу етичког комитета за спровођене студије на болесницима.

Докторска дисертација под називом **Поремећај циркулације крви код метастатских тумора у јетри** кандидата др Слађане Стојачић Ђенић, је написана на 89 страна и подељена у 7 поглавља и то: Увод, циљеви, материјал и методе, резултати, дискусија, закључак, литература, документована са 27 графикана, 6 табела и 14 фотографија.

У уводном делу кандидат је истакао како се савремене ултрасонографске технике користе за одређивање присуства тумора у јетри као једна од не инвазивних метода. Међутим у рутинском клиничком раду ове методе се користе за одређивање величине тумора, када се он већ појави. Увођењем доплер техника постоји могућност одређивање и брзине протока кроз крвне судове. Измењена циркулација крви кроз јетру код оболелих са тумором је повезана са многобројним карактеристикама услед присутног тумора али и са променама у крвним судовима услед специфичне јетрине циркулације. Тумори дебелог црева су један од веома учесталих тумора дигестивног система и у уводном делу је описана подела и класификација ових тумора као и кратак преглед о маркерима који се користе у рутинској анализи.

У другом поглављу ове студије јасно су постављени циљеви истраживања:

1. У ком степену постоје поремећаји у хемодинамским параметрима код оболелих са туморима дебелог црева и присутним метастазама у односу на оболеле без присутних метастаза у јетри као и у односу на контролну групу здравих испитаника,
2. да се одреде дијаметри јетрине артерије и портне вене
3. да се одреде брзине протока у јетриној артерији и венском систему
4. да се одреде резистивни индекси, као и доплер перфузиони индекси
5. да се пореде вредности ових налаза са бројем присутних метастаза у јетри
6. да се пореде добијене вредности са туморским маркерима
7. да се пореде вредности са клиничким стадијумом болести

У поглављу материјал и методе детаљно су описане технике које су коришћене у овом истраживању.

Истраживање је засновано на одређивању протока крви кроз јетру код 2 групе оболелих од тумора дебелог црева са и без присутних метастаза у јетри, као и упоређивање налаза са резултатима добијеним код здравих особа (без присуства тумора, запаљења или било код другог обољења), а који су испитивани као волонтери. Истраживање је обухватило приближан број болесника мушког и женског пола као и заступљеност приближне исте старосне границе. Истраживањем су обухваћени оболели од тумора дебелог црева који су груписани на основу инвазивности тумора према класификацији по Dukes-u. Колор «Doppler duplex» ултрасонографско испитивање на апарату Toshiba Core Vision, са сондом од 3.75 MHz на Институту за дигестивне болести КЦС, Београд. Од параметара је одређивана систолна и дијастолна брзина у јетриној артерији, промер јетре и јетрине артерије. Следећи параметар који је коришћен у раду је био **резистивни индекс (РИ=** јетрине артерије а који се добија из формуле помоћу компјутерског програма а на основу програма на ултрасонографском апарату новије генерације. Резистивни индекс је показатељ измењеног протока крви кроз крвни суд, и добија се на основу одређивања брзине протока у систоли и на крају дијастоле.

$$PI = (C - D) / C$$

C – систолна брзина у артерији, D - брзина у артерији на крају дијастоле

Стандардним ултрасонографским испитивањима је одређен број као и величина присутних метастаза код сваког болесника, а серолошким испитивањима туморски маркери. У овом раду подаци су анализирани на основу непараметријских метода Mann-Whitney U тестом, као и на основу корелације користећи коефицијент корелације, Spearman test.

У поглављу резултати у виду 27 графикона и 6 табела приказни су добијени резултати ове студије као и њихова међусобна повезаност.

У периоду од 2 године испитано је 47 болесника, оперисаних од карцинома дебелог црева који су сврстани у 2 групе: група без метастаза у јетри: 30 болесника, група са метастазама у јетри: 17 болесника, док је контролну групу чинило је 10 испитаника, здравих особа, приближно исте старости и полне структуре. У групи од 30 болесника без колоректалних метастаза у јетри био је приближно исти број жена (14; 46,7%) и мушкараца (16; 53,3%). У групи од 17 болесника са туморима дебелог црева и са метастазама у јетри било је нешто више мушкараца (10; 59%) од жена (7; 41%). Вредност тумор маркера (ЦЕА) је анализиран код оболелих са и без метастаза. У групи од 30 болесника без метастаза просечна вредност туморског маркера ЦЕА била је  $6,67 \pm 9,53$  IU/ml. У групи од 17 болесника са метастазама у јетри просечна вредност ЦЕА била је знатно повећана ( $107,36 \pm 116,22$  IU/ml). Разлика између просечних вредности ЦЕА у испитиваним групама је статистички високо значајна.

Просечни промер хепатичке артерије у групи од 30 болесника без метастаза је  $3,98 \pm 0,81$  мм, док је просечни промер у групи од 17 болесника са метастазама нешто већи ( $4,25 \pm 0,92$  мм), али не и статистички значајно различит. Разлике у систолним брзинама у овим групама су статистички значајне. Разлике у дијастолним брзинама у овим групама нису статистички значајне. Просечна систолна брзина у хепатичкој артерији у контролној групи је  $36,54 \pm 18,96$  цм/сец, а просечна дијастолна брзина је  $11,00 \pm 3,66$  цм/сец). У групи од 30 болесника без метастаза просечна систолна брзина у хепатичкој артерији је  $41,38 \pm 16,82$  цм/сец, а просечна дијастолна брзина је  $13,36 \pm 9,41$  цм/сец. Просечна систолна брзина је статистички значајно већа у групи болесника са метастазама у односу на контролну групу. Просечна дијастолна брзина је статистички значајно већа у групи болесника са метастазама у односу на контролну групу. Непараметријски Spearman-ов тест корелације између присуства метастаза у јетри и параметара: ЦЕА, величина јетре, промер хепатичке артерије, РИ и брзине протока у хепатичкој артерији показује различите нивое значајности, али су статистички високо значајне (негативне) корелације са брзинама протока (систолне и дијастолне) у хепатичкој артерији као и ДПИ (Доплер перфузиони индекс).

У поглављу дискусија кандидат је дао упоредну анализу поремећаја циркулације користећи разне технике као и упоредну анализу у односу на сазнања из ове области. Експерименти на животињама који су до сада вршени као и савремено разумевање патофизиолошких промена у циркулацију код оболелих са туморима указују како постоје значајне промене у протоку крви али и у структури зида крвног суда код тумора.

Истовремено повећање вазоконстрикције крвних судова и промене у артеријском отпору су остали разлози који могу да доведу до промена у јетриној циркулацији. Истовремено због ширења тумора кроз крвне судове, и метастазирања у јетру као и због ослобађања медијатора запаљења и цитокина из тумора могуће је да дође до промена у нормалној циркулацији.

До сада су углавном слична испитивања спроведена код оболелих са цирозом јетре, док је у овом раду вршено испитивање циркулације код оболелих са присутним метастазама тумора дигестивног тракта у јетри. Услед великих брзина, протока крви код тумора РИ који је посебно дискутован је обично смањен, а вредности некада могу да буду сличне као код стенозе крвног суда. Код здравих особа он се креће од 0.55 до 0.81, мада варира у зависности од исхране, животног доба и старости. Нормално се смањује у дисталним гранима артерија а за одређивање сонда се поставља на тачно дефинисаним тачкама. Многи аутори сматрају да су систолне брзине протока крви најбољи показатељ стеноза хепатичке артерије или њене промене услед присуства туморског ткива. Ове брзине могу да буду повећане до 2м/секунди, или због промена на зиду крвних судова или услед ослобађања великог броја медијатора из туморског ткива који делују непосредно изазивајући вазо-констрикције крвних судова. Поред одређивања РИ могло би се рећи да је ДПИ (ултрасонографски индекс) аналог ХПИ (радионуклидном индексу), који је многи испитиван на нуклераној медицини, а који је овде детаљно анализиран, добар показатељ промена у артеријској циркулацији.

У поглављу литература дат је преглед савремене литературе као и поједини ауторски радови. Литература се односи на тему дисертације.

### **Научно истраживачки рад кандидата**

Научно-истраживачки рад др Слађане Стојачић Ђенић после завршеног Медицинског Факулета базиран је на континуираном усавршавању, учешћу на едукационим семинарима из ултрасонографије, презентацији радова на домаћим и међународним научним скуповима, као и публикавању стручних радова. Као резултат предходног научно истраживачког рада успешно је одбрањен суб-специјалистички рад из област гастроентерологије на Медицинском факултету у Београду, 2004 године.

### **Списак публикованих радова**

Кандидат је до сада као први аутор или коаутор објавио 4 рада у часописима од међународног значаја са рецензијама, а аутор је и суб-специјалистичког рада који је одбрањен на Медицинском факултету у Београду 2004 године.

### **Радови у домаћим часописима са рецензијом:**

1. **Стојачић-Ђенић С**, Јуришић В, Перишић М. Значај ултрасонографских испитивања хепатичке циркулације код метастатских промена у јетри, PONS, 2007, 4,

2. **Стојачић-Ђенић С**, Шаренац-Ковач Р, Керкез М, Јуришић В. Доплер ултрасонографија код метастатских тумора у јетри. ACTA CHIRURGICA IUGOSLAVICA, 14, 2007, 9-13.

3. **Стојачић-Ђенић С**, Керкез М, Јовић Д, Максимовић З, Јевтовић И, Милић Ч, Перишић М, Јуришић В. Упоредна анализа ултрасонографије и мамографије са хистолошким налазом добијеним експресс темпоре у дијагностици тумора дојке. Acta Chirurgica Yugoslavica, in press

4. Јуришић В, **Стојачић-Ђенић С**, Чоловић Н, Коњевић Г. Улога цитокина у модулацији НК ћелија. Srp Archive Celok Lekarstvo, in press

#### **Радови саопштени на међународним састанцима**

1. Perisic M, **Stojacic-Djenic S**, Jurisic V. Ultrasound analyses in detection of occult liver metastases of colorectal carcinoma. ICACT, 2007, Abstract book, Paris, page 19

2. **Стојачић-Ђенић С**, Јуришић В, Перишић М. The analyses of the liver circulation in detection of occult metastasis, P50, p 20, Nutrition, Treatment and cardiovascular risk management, Novi Sad, 2007, Maj 24-27.

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације Др Слађане Стојачић Ђенић са задовољством предлаже Комисији за Научно истраживачки рад и Наставно-Научном већу да прихвати позитиван извештај о урађеној докторској дисертацији «**Поремећај циркулације крви код метастатских тумора у јетри**».

Докторска дисертација је научно-оправдана, дизајн студије је прецизно постављен. Комисија сматра да докторска дисертација представља савремену и ретку студију која је спроведена у нашим условима јер таква истраживања код нас нису до сада урађена. Студија даје прецизнији увид у промене циркулације јетрине артерије преко анализираних параметара, као и доплер перфузиони индекс, код тумора дебелог црева који дају метастазе у јетри. Ова студија омогућава и боље разумевање патофизиолошких процеса у јетриној циркулацији. У анализи добијених резултата кандидат је показао разумевања сложених промена у јетриној циркулацији и значај примене разних техника у медицинским наукама ради добијања прецизне и јасне дијагностике као и коришћење литературе. Истовремено примена и у другим установама ова сазнања ће свакако помоћи у свакодневном раду у ултразвучном кабинету. Кандидат је аутор 4 рада у часописима од међународног значаја са рецензијама, 3 рада на међународним скуповима и аутор је суп-специјалистичког рада.

У Крагујевцу  
21 07. 2008 године

Чланови Комисије:

-----  
1. Проф Др Мирјана Перишић - председник  
Редовни професор Медицинског факултета у Београду  
(ужа научна област: Интерна медицина)

-----  
2. Проф др Владимир Јуришић, ментор  
Ванредни Професор, Нучни саветник, САИН Никола Тесла  
Медицински факултет у Крагујевцу  
(ужа научна област патолошка физиологија)

-----  
3. Проф Милован Матовић  
Редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу  
(ужа научна област: нуклеарна медицина)