

Nastavno - naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu

Odboru za doktorske studije

Predmet:

Izveštaj Komisije za ocenu izradjene doktorske disertacije

Na osnovu odluke Nastavno - naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu br. 04 - 746/09 od 12. 1. 2015. godine, kojom se prihvata izveštaj mentora Prof. Dr Miroslava Stojanovića o izradjenoj doktorskoj disertaciji **Mr sc. med. dr Ljiljani Jeremić-Savić**, pod naslovom „**Procena vrednosti holedoho-duodeno anastomoze (HDA) u hirurškom lečenju benignih opstruktivnih oboljenja žučnih puteva**“, imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

Prof. Dr Nebojša Djordjević, predsednik,

Prof. Dr Goran Stanojević, član,

Prof. Dr Marina Vlajković, član,

Prof. Dr Aleksandar Karamarković, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu,

Prod. Dr Miroslav Stojanović, član i mentor.

Nakon detaljnog pregleda i procene uzrađene doktorske , Komisija u navedenom sastavu, podnosi sledeći

REFERAT O URADJENOJ DOKTORSKOJ DISERTACIJI

I Opšti podaci

Pozitivni izveštaj mentora Prof. Dr Miroslava Stojanovića o izradjenoj doktorskoj disertaciji **Mr sc. med. dr Ljiljane Jeremić-Savić**, pod naslovom „**Procena vrednosti holedoho-duodeno anastomoze (HDA) u hirurškom lečenju benignih opstruktivnih oboljenja žučnih puteva**“, prihvaćen je odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta br 04 - 746/09, donetoj na sednici održanoj 12. 1. 2015. Godine. Nakon dobijene saglasnosti Univerziteta u Nišu, kandidat je Komisiji dao na uvid izradjenu doktorsku disertaciju.

II Odnos uradjene doktorske disertacije prema prijavi i odobrenju teme

Doktorska disertacije Mr sc. med. dr Ljiljane Jeremić-Savić, pod naslovom „Procena vrednosti holedoho-duodeno anastomoze (HDA) u hirurškom lečenju benignih opstruktivnih oboljenja žučnih puteva“, predstavlja originalni i samostalni naučno-istraživački rad iz oblasti hirurgije žučnih puteva. Naslov uradjene doktorske disertacije se podudara sa prijavljenom i odobrenom temom. Predloženi i prihvaćeni ciljevi i metodologija rada su ostali nepromenjeni. Kandidat je realizovao istraživanje na Klinici za opštu hirurgiju Kliničkog centra u Nišu, Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra u Nišu, Centru za radiologiju Kliničkog centra u Nišu i Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu.

III Tehnički opis doktorske disertacije

Doktorska disertacija napisana je na 201 strani, sa osam poglavlja: Uvod; Teorijske osnove istraživanja; Hipoteza i cilj rada; Materijal i metode; Rezultati; Diskusija; Zaključak; Literatura.

Disertacija sadrži 44 tabele, 28 grafikona i 52 slike. Citirano je 104 rada iz domaće i svetske literature.

IV Karakteristike i značaj doktorske disertacije

Doktorska disertacija Mr sc. Ljiljane Jeremić-Savić je samostalan i originalan naučni rad iz oblasti hirurgije žučnih puteva, sa dobro postavljenim i jasno definisanim ciljevima, koji su u skladu sa zadatom temom. U realizaciji istraživanja primenjena je adekvatna metodologija. Metodološki pristup i evidencija su adekvatni, proverljivi i reproducibilni. Doktorska disertacija Mr sc. Ljiljane Jeremić-Savić predstavlja većim delom prospektivnu, a manjim delom retrospektivnu studiju pacijenata operisanih zbog opstruktivnih oboljenja žučnih puteva metodom holedoho-duodenalne anastomoze (HDA). Retrospektivna grupa pacijenata je posmatrana, pre svega zbog analize udaljenih rezultata HDA (5-8 godina nakon operativnog zahvata).

Stil pisanja je jasan, tekst je pregledan, slike i tabele doprinose kvalitetu rada i njegovom razumevanju. Upotreba stranih jezika je svedena na najmanju moguću meru, Korišćeni su odgovarajući statistički metodi sa odgovarajućim odabirom grupa i statističkih modela. Literatura je korišćena na dozvoljen i prihvatljiv način.

U Poglavlju UVOD i TEORIJSKE OSNOVE ISTRAŽIVANJA se, nakon detaljnog opisa anatomije, fiziologije i patologije žučnih puteva, naglašava značaj hirurških zahvata na žučnim putevima, koji je u stalnom porastu, tako da u mnogim hirurškim jedinicama ove operacije čine najbrojniju grupu abdominalnih operacija. Benigna opstruktivna oboljenja žučnih puteva (BBO) čine najčešću grupu bilijarnih oboljenja posle kalkuloze žučne kese. Uvodjenje endoskopskih procedura (koje, pored dijagnostičkih, imaju i terapijske mogućnosti (papilotomije, ekstrakcije kamenaca iz hepaticoholedohusa, stent proteze), kao ni primena laparoskopskih operacija na žučnim putevima ini u kojoj meri nisu smanjile značaj tzv. „otvorene“ hirurgije bilijarnog trakta. Najčešće primenjivane su tzv. indirektne operacije – biliodigestivne anastomoze (BDA) sa duodenumom /holedohoduodenalna anastomoza (HDA)/ ili jejunumom /hepatiko-holedohojejunalne anastomoze (HJA)), sa ili bez eliminacije patološkog supstrata. Izbor BDA zavisi od operativnog nalaza, opšteg stanja bolesnika, očekivanih rezultata i stava hirurga.

Na osnovu dilema o vrednosti HDA koje se navode u literaturi, u sledećem poglavlju, postavljena je sledeća NAUČNA HIPOTEZA: HDA je relativno jednostavna i bezbedna alternative za zbrinjavanje odredjenih oblika BBO; Neposredne postoperativne komplikacije HDA su retke; Udaljeni rezultati HDA u lečenju BBO su zadovoljavajući u odnosu na kompetentnost anastomoze; Nakon HDA postoji značajan procenat duodeno-bilijarnog refluksa, ali koji je praćen značajno nižim procentom pojave holangitisa; U slučajevima izvodjenja “side to side” ili L-L HDA postoji “sump” sindrom u

određenom procentu; Nakon HDA se može javiti bilio-duodenogastrični refluks sa mogućom pojavom alkalnog gastritisa u manjem stepenu.

Na osnovu postavljene naučne hipoteze, u sledećem poglavlju su definisani CILJEVI ISTRAŽIVANJA:

Definisanje stepena opsežnosti hirurškog zahvata u odnosu na patološki suspratat, kompleksnost i dužinu trajanja operativnog zahvata, gubitak krvi i opšti operativni rizik, uz utvrđivanje neophodnih detalja za tehničku primenu HDA (dijametar HCH, širina anastomoze, šavni materijal, hirurška tehnika); Procena efikasnosti HDA određivanjem težine eventualno prisutne holestaze, kao i brzinu njenog zbrinjavanja, odnosno povlačenja, a na osnovu praćenja odgovarajućih laboratorijskih parametara, kao i parametara morfološke dijagnostike (UZ, MRCP, gastroduodenoskopija, HIDA scintigrafija); Procena sigurnosti HDA registrovanjem i analiziranjem mogućih komplikacija (intraoperativni incidenti, postoperativni morbiditet i mortalitet); Procena kompetentnosti (prolaznost) HDA u neposrednom i udaljenom postoperativnom toku Putem kliničke slike, laboratorije, UZ, HIDA scintigrafije; Utvrditi stepen duodeno-bilijarnog refluksa nakon HDA UZ, HIDA scintigrafijom; Identifikovanje moguće postojanje holangitisa i "sump" sindroma; Utvrditi prisustvo i moguće negativne efekte bilio-duodeno-gastričnog refluksa (alkalni gastritis i eventualna metaplazija sluzokože želuca).

U poglavlju MATERIJAL I METODE pobrojani su parametri kod 100 pacijenata, koji su podeljeni u dve grupe: retrospektivnu i prospektivnu. U retrospektivno posmatranoj grupi, analizirano je 50 bolesnika operisanih zbog benigne bilijarne opstrukcije i kod kojih je izvedena HDA, na Klinici za opštu hirurgiju KC Niš, u periodu od 2005. do 2008. godine. Kod svih 50 pacijenata su uvodom iz istorija bolesti analizirani preoperativni i postoperativni klinički simptomi, preoperativni UZ, kao i preoperativni rani postoperativni biohemijski parametri holestaze i nekroze hepatocita (bilirubin, GGT, AF, AST, ALT, LDH). Pacijenti retrospektivne grupe su podeljeni u tri grupe na osnovu indikacija zbog koji je uradjena HDA: sa hepatiko-holedoholitijazom (HCHL), sa benignim bilijarnim stenozama (BBS) i sa hroničnim pankreatitom (HP). Od 50 pacijenata retrospektivne grupe, 41 je kontrolisano nakon petogodišnjeg perioda, odnosno 5 do 8 godina nakon kreiranja HDA (9 pacijenata je izgubljeno iz vida/umrlo). Kod svih 41 su odradjene biohemijske analize i UZ abdomena. Kod 14 pacijenata ove grupe uradjena je Hepatobilijarna scintigrafija sa ^{99m}Tc-EHIDA radi procene funkcije jetre i bilijarnog sistema. Kod 5 pacijenata sa simptomatologijom bilio-duodeno-gastričnog refluksa, uradjena je gastro-duodenoskopija sa biopsijama antralne mukoze.

Prospektivna grupa bolesnika obuhvatala je analizu 50 bolesnika operisanih zbog BBO, primenom HDA, od 1.6. 2008 godine do 1.4. 2014 godine. Kod pacijenata ove grupe, analizirani su preoperativni i postoperativni anamnestički podaci, klinički nalaz, parametri opšteg operativnog rizika, hirurško-tehnički parametri, ultrazvučna i biohemijska ispitivanja holestaze i nekroze hepatocita (bilirubin, GGT, AF, AST, ALT, LDH). Beležena je dužina trajanja operativnog zahvata u celini, dužina formiranja same HDA, intraoperativni gubitak krvi i širina formirane anastomoze. Nakon hirurške intervencije, tokom prvih 30 dana posmatran je klinički aspekt pacijenata- dekoloracija kože, opšte stanje pacijenta, prisustvo subjektivnih tegoba. Efikasnost anastomoze je procenjivana određivanjem sniženja nivoa laboratorijskih parametara holestaze (preoperativno i 1, 3, 7. i 30 dana nakon operacije), UZ merenjem smanjenja dijametra glavnog žučnog voda pre i nakon intervencije (7-og i 30-og dana) i analizom parametara hepatobilijarne scintigrafije sa ^{99m}Tc-EHIDA izvršena je kod 19 pacijenata prospektivne grupe. Postoperativno su registrovane specifične i nespecifične komplikacije, (ukupan postoperativni morbiditet i mortalitet). Kod 5 pacijenata (10%) sa izraženom simptomatologijom bilio-duodeno-gastričnog refluksa je uradjena proksimalna endoskopija gastrointestinalnog trakta.

U poglavlju REZULTATI analizirani su podaci pacijenata iz obe grupe:

Demografske karakteristike pacijenata, etiološki faktori koji su doveli do benignih opstrukcija, preoperativni nivoi parametara holestaze i nekroze hepatocita, preoperativni ultrazvučni dijametar glavnog žučnog voda, dužina hospitalizacije i procenat specifičnih i nespecifičnih komplikacija, pokazale su da nema statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa i da su grupe komparabilne.

Prosečna starost svih 100 ispitanika bila je $63,69 \pm 8,94$ godina (Min 42,00 godine, Max 84,00 godine). Pacijenti iz grupe koja je praćena retrospektivno su bili nešto stariji ($64,30 \pm 8,96$ vs $63,08 \pm 8,92$), ali nije utvrđena statistički značajna razlika ($p=0,497$). U ukupnoj populaciji bilo je 47 muškaraca (47,00%) i 53 žene (53,00%). Udeo žena je bio nešto veći u retrospektivnoj grupi u odnosu na prospektivnu (60,00% prema 46,00%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u distribuciji prema polu u ove dve grupe ($p=0,229$). Pacijenti sa HFP su bili najstariji, a najmlađi su bili pacijenti sa benignom stenozom. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u starosti u odnosu na indikacije u ukupnoj populaciji ($p=0,947$). U grupi sa HCHL bilo je 26 muškaraca i 32 žene, u grupi sa benignom stenozom bilo je 15 muškaraca i 13 žena i u grupi sa HFP bilo je 6 muškaraca i 8 žena. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji prema polu u odnosu na indikacije u ukupnoj populaciji ($p=0,242$).

Vrednosti parametara holestaze i nekroze hepatocita su bile povećane u obe ispitivane grupe preoperativno. Koncentracija bilirubina zbirno u obe grupe preoperativno bila je ($138,33 \pm 102,35$, Min 19,90, Max 452,20), a postoperativno ($29,25 \pm 23,11$, Min 7,80, Max 103,00). Koncentracija AST zbirno u obe grupe preoperativno je bila $153,79 \pm 87,28$ (Min 42,10, Max 421,00), a postoperativno $48,73 \pm 34,15$ (Min 12,30, Max 187,00). Koncentracija ALT zbirno u obe grupe preoperativno bila je $153,88 \pm 89,20$ (Min 40,30, Max 405,00), a postoperativno $57,79 \pm 37,33$ (Min 13,20, Max 205,30). Koncentracija alkalne fosfataze zbirno u obe grupe preoperativno je bila $365,58 \pm 80,28$ (Min 163,70, Max 590,00), a postoperativno je bila $155,83 \pm 84,09$ (Min 45,20, Max 344,10). Koncentracija gama GT zbirno preoperativno je bila $367,65 \pm 304,92$ (Min 68,80, Max 1600,90), a postoperativno je bila $98,31 \pm 107,07$ (Min 10,60, Max 636,20). Koncentracija LDH zbirno preoperativno bila je $645,21 \pm 157,17$ (Min 251,30, Max 1129,00), a postoperativno je bila $396,05 \pm 119,01$ (Min 210,90, Max 780,20). Kod prospektivnih pacijenata došlo je do statistički značajno većeg smanjenja svih parametara holestaze u odnosu na retrospektivne.

Dijametar UZ je bio nešto veći u retrospektivnoj grupi ($18,04 \pm 5,27$ mm) u odnosu na prospektivnu ($17,57 \pm 6,03$ mm), ali ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,654$).

Zbirni procenat postoperativnih ranih specifičnih komplikacija iznosi u obe ispitivane grupe iznosi 14,00%, bez statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa. Registrovana su 3 pacijenta sa fistulom, 3 pacijenta sa holangitisom, 7 pacijenata sa mučninom/povraćanjem i 1 pacijent sa intraabdominalnim krvarenjem. Rane nespecifične komplikacije registrovane su u 19 pacijenata (19,00%), bez statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa: 5 pacijenata je imalo infekciju rane, 1 pacijent je imao GI krvarenje, 2 pacijenta su imala pulmonalne komplikacije, 6 pacijenata su imala KVS komplikacije i 5 pacijenata je imalo renalne komplikacije.

Ukupno prosečno vreme hospitalizacije (od prijema do otpusta) je iznosilo 13,38 dana. Samo postoperativno vreme hospitalizacije je bilo u proseku 10.03 dana, bez statistički značajnih razlike između kompariranih grupa.

Od 50 pacijenata retrospektivne grupe, 41 (82,00%) je kontrolisano nakon petogodišnjeg perioda, odnosno 5 do 8 godina nakon kreiranja HDA.

U odnosu na komplikacije zabeležene u kasnom postoperativnom periodu, pacijenti su podeljeni takodje u 3 grupe: I pacijenti bez komplikacija: 29/41 (70.73%), II pacijenti sa specifičnim komplikacijama, vezanim za HDA: 8/41 (19.51%), III pacijenti sa nespecifičnim komplikacijama, ne vezanim za HDA: 4/41 (9.75%).

Normalizacija parametara holestaze i nektroze hepatocita (nakon 5 godina) pokazala je da je došlo do statistički značajnog smanjenja koncentracije svih enzima u petogodišnjem periodu ($p < 0,001$).

Koncentracija bilirubina je pala sa $148,66 \pm 107,64$ pre operacije, na $22,70 \pm 28,24$ pet godina nakon operacije. Koncentracija AST se smanjila sa $176,25 \pm 96,61$ pre operacije, na $48,11 \pm 72,31$ pet godina nakon operacije. Koncentracija ALT se smanjila sa $176,04 \pm 98,83$ pre operacije, na $47,64 \pm 61,68$ pet godina nakon operacije. Koncentracija alkalne fosfataze se smanjila sa $379,95 \pm 83,94$ pre operacije, na $161,47 \pm 80,72$ pet godina nakon operacije. Koncentracija GGT se smanjila sa $358,63 \pm 319,87$ pre operacije, na $29,56 \pm 33,56$ pet godina nakon operacije.

Normalizacija dijametra GŽV na ultrazvučnom pregledu (nakon 5 godina) pokazala je da je prosečan dijametar GŽV sa preoperativnih vrednosti od $18,04 \pm 5,27$ mm (Min 9,60, Max 31,00), nakon 5 godina statistički značajno manji $7,13 \pm 3,04$ (Min 4,00, Max 23,00) ($z = 5,332$, $p < 0,001$). Nakon petogodišnjeg perioda, do normalizacije njegovog dijametra došlo je kod većine: 36/41 pacijenta (87,80%). Pet pacijenata (12,19%) je imalo dijametar GŽV veći od 8mm. Procenat duodeno-bilijarnog refluksa nakon 5 godina od uradjene HDA verifikovan aerobilijom, tj prisustvom vazduha u žučnim vodovima na UZ iznosi 21,9%. Bilio-duodeno-gastrični refluks nakon 5 godina od uradjene HDA verifikovan je u 10% pacijenata proksimalnom endoskopijom gastrointestinalnog trakta, koja je u svim slučajevima pokazala prisustvo veće količine žuči u želucu, uz makroskopske znake hroničnog alkalnog gastritisa I i II stepena.

Prospektivna analiza ranih postoperativnih rezultata pacijenata druge grupe pokazala je sledeće:

U 92,00% radjena je latero-lateralna (L-L) anastomoza. Kod 4 pacijenata (8,00%), iznuđena je resekcija HCH sa kreiranjem termino-lateralne (T-L) anastomoze. Prosečno vreme trajanja operacije je bilo $89,30 \pm 17,53$ minuta (Min 60 minuta, Max 130 minuta). Samo izvođenje HDA trajalo je u proseku $14,98 \pm 2,54$ minuta (Min 11,00, Max 22,00) tehnikom sa pojedinačnim šavovima. Prosečan gubitak krvi kod svih izvedenih HDA, iznosio je $126,28 \pm 44,86$ (Min 78,00, Max 255,00 ml. Prosečna širina GŽV dijametra preoperativno bila je $17,57 \pm 6,03$ (Min 10,50, Max 32,00). Intraoperativna širina HAD bila je $19,78 \pm 4,29$ (Min 13,00, Max 29,00). Utvrđeno je da postoji statistički značajna jaka pozitivna korelacija između ova dva parametra ($r = 0,949$, $p < 0,001$). Nakon 7 dana prosečni dijametar GŽV se smanjio na $14,59 \pm 4,13$ (Min 10,00, Max 25,00). Ovaj trend se nastavio i od 30 dana ($7,73 \pm 1,40$, Min 6,00, Max 11,00). Dijametar GŽV se statistički smanjio tokom 30 dana u odnosu na vrednosti pre operacije ($p < 0,001$). Aerobilija je bila prisutna kod većine pacijenta 7 dana nakon operacije (91,70%).

Hepatobilijarna scintigrafija sa ^{99m}Tc -EHIDA je urađena radi procene funkcije jetre i bilijarnog sistema kod 33 ispitanika nakon operacije tokom koje je izvedena HDA, i to kod 19 ispitanika u ranom (RPG) i kod 14 u kasnom postoperativnom periodu (KPG). Funkcionalni pokazatelji koji su dobijeni analizom kriva aktivnosti u funkciji vremena dobijenih iz regiona jetre: vrednost vremena dostizanja maksimalne aktivnosti, vreme polueliminacije radiofarmaka kao i

rezidualna retencija radioobeleživača na kraju 45 min studije su prikazani tabelarno. Vrednost Tmax se kretala u normalnim okvirima do 10 min kod 6/19 ispitanika u RPG i kod 3/14 u KPG, odnosno kod ukupno 72,7% svih ispitanika je detektovano produženo vereme dostizanja maksimalne aktivnosti nad jetrom. Srednja vrednost vremena postizanja maksimalne aktivnosti jetre je bila nešto viša kod ispitanika kod kojih je ^{99m}Tc-EHIDA rađena u kasnom postoperativnom periodu, ali bez dostizanja statističke značajnosti. Tabelarno su prikazane vrednosti hepatičnog akumulacionog indeksa (LHL15) i eliminacioni indeks ^{99m}Tc-EHIDE iz krvi (HH15) kod obe grupe ispitanika. Komparirajući srednje vrednosti parametara među grupama, nije nađena značajna razlika u brzini hepatocitne akumulacije radiofarmaka kao ni u brzini opadanja aktivnosti iz krvi, iako se iz ranga vrednosti vidi da su pojedini ispitanici imali značajna odsupanja tj nizak ekstrakcioni kapacitet hepatocita i sporu eliminaciju radiofarmaka iz krvi. Kvalitativna procena bilijarne ekskrecije i morfološke procena bilijarnog stabla na ^{99m}Tc-EHIDA scintigramima pokazala je normalan nalaz na bilijarnom stablu je detektovan samo kod dva ispitanika u obe ispitivane grupe. Najveći procenat zastupljenosti je imao nalaz zastoja u levom hepatičnom i zajedničkom hepatičnom kanalu (9/33, 4 u RPG i 5 u KPG), a zatim, kod 7 ispitanika je detektovan zastoj u levom hepatičnom kanalu i kod 7 u hloedokusu. Kod dvoje ispitanika iz KPG nije prikazano bilijarno stablo i nakon 24h.

DISKUSIJA predstavlja komentare rezultata istraživanja ove studije, uz upoređivanje sa sa rezultatima sličnih studija i odgovorom na definisane ciljeve istraživanja. Analizom parametara koji određuju stepen opsežnosti hirurškog zahvata, autori zaključuju da je HDA relativno jednostavna, brza i reproducibilna operativna procedura, čija je bezbednost po pacijenta potvrđena niskom stopom perioperativnog morbiditeta i mortaliteta. Neposredna efikasnost HDA, potvrđena je adekvatnom dinamikom rešavanja holestatskog sindroma –normalizovanjem laboratorijskih parametara, kao i parametara morfološke dijagnostike (UZ, MRCP, gastroduodenoskopija, HIDA scintigrafija), uz visoku stopu kompetentnost (prolaznosti) u neposrednom i udaljenom postoperativnom toku.

Eventualni nedostaci HDA ogledaju se, pre svega, u visokom stepenu duodeno-bilijarnog refluksa, posebno u neposrednom postoperativnom toku, koji je, po mišljenu mnogih autora, odgovoran za nastanak akutnih ili recidivantnih holangitisa. Medjutim, autor disertacije, pokazuje da, jasna diskrepanca izmedju visokog stepena refluksa (91,7% u ranom i 21,9% u kasnom postoperativnom periodu) i niske stope holangitisa (3,10 do 4,80%), potvrđuje tezu da refluks duodenalnog sadržaja u žučne puteve (u slučaju dobro postavljenih indikacija i tehnički korektno izvedena anastomoze) nije presudni faktor za nastanak holangitisa. Niska stopa klinički evidentnih negativnih efekata bilio-duodeno-gastričnog refluksa, potvrđena detaljnim HIDA –scintigrafskim ispitivanjima i proksimalnom endoskopijom gastrointestinalnog trakta, pokazuju da su alkalni gastritis i eventualna metaplazija sluzokože želuca izuzetno retko posledice HDA.

U poglavlju ZAKLJUČCI, autor je korišćenjem savremene i obimne metodologije, dobio korisne rezultate koji daju jasne odgovore na postavljene ciljeve istraživanja:

- Benigna opstruktivna oboljenja žučnih puteva, čine najčešću grupu bilijarnih oboljenja, posle kalkuloze žučne kese.
- Uprkos razvoju endoskopskih procedura i tendenciji minimalno invazivnog pristupa ovoj patologiji, HDA zadržava svoje mesto u zbrinjavanju odredjenih oblika BBO, kao jednostavna, brza, efikasna i bezbedna alternativa.
- Ozbiljne komplikacije se javljaju u malom procentu i moguće ih je izbeći pravilnim izborom indikacija i pažljivom operativnom tehnikom
- Neposredne postoperativne komplikacije, specifične za HDA, se javljaju u 14,3%, od čega najveći procenat predstavljaju minorne hirurške komplikacije (gradus I i II - tranzitorna stanja koje ne zahtevaju invazivni tretman);

- Neposredno nakon kreiranja HDA, duodeno-bilijarni refluks se javlja po pravilu u skoro svim slučajevima (registrovan je u 91,7% pacijenata,) ali se nakon 5 godina, procenat refluksa smanjuje na 21,9%, i nije uvek praćen patološkim posledicama.
- Iako definisana kao "refluksna" anastomoza, HDA je praćena malim procentom pojave holangitisa u neposrednom (3,10%) i udaljenom postoperativnom toku (4,88%);
- Dehiscencija i stenozna, su retke komplikacije ove anastomoze (3,10% i 2,40%)
- Ozbiljno krvarenje nakon HDA je registrovano u 1,03% pacijenata (jedan pacijent u retrospektivnoj grupi);
- Stopa intrahospitalnog mortaliteta je jako niska, obzirom na kompleksno stanje bolesnika koji se podvrgavaju HDA (2,0%);
- Nakon petogodišnjeg perioda 70,73% pacijenata je bez ikakvih komplikacija, 82,92% pacijenata je u potpunosti subjektivno dobro ili sa minimalnim subjektivnim tegobama, koje ne zahtevaju intenzivnu, niti invazivnu terapiju.
- "Sump" sindrom je registrovan kod jednog pacijenta retrospektivne grupe (2,43%);
- Hronični gastritis, kao dugoročna posledica HDA, zabeležena je kod dva pacijenta retrospektivne grupe (4,87%)
- HIDA scintigrafija je neinvazivna, jednostavna procedura, kojom se mogu dobiti brojni precizni morfo-funkcionalni parametri, pogodni za ispitivanje funkcije jetre i bilijarnog stabla, kao i hirurški kreirane HDA
- Scintigrafsko ispitivanje pacijenta studije, tokom ranog i tokom kasnog postoperativnog perioda, osim što dokazuju kompetentnost anastomoze, ne pokazuju statistički značajnu razliku između dve grupe, potvrđujući da HDA predstavlja ne samo brzo, već i definitivno rešenje holestatskog sindroma.
- Zbog nesumnjive efikasnosti u rešavanju određenih bilijarnih opstrukcija, poznavanje preciznih indikacija i tehnike izvodjenja HDA, mora biti deo osnovne edukacije, svakog opšteg hirurga.

V - Ocena naučnog doprinosa disertacije

Doktorska disertacija Mr sc. med. dr Ljiljane Jeremić-Savić, pod naslovom „Procena vrednosti holedoho-duodeno anastomoze (HDA) u hirurškom lečenju benignih opstruktivnih oboljenja žučnih puteva“, predstavlja originalni i samostalan naučno-istraživački rad u oblasti medicinskih nauka sa značajnim naučnim doprinosom iz nauke oblasti hirurgija. Postavljene hipoteze i ciljevi rada su aktuelni. Odabrana metodologija je savremena i precizno objašnjena. Disertacija je pisana preciznim i jasnim stručnim jezikom. Zaključci doktorske disertacije, izvedeni iz dobijenih rezultata, potvrđuju tezu da je HDA relativno jednostavna, efikasna i bezbedna operativna procedura, koja, ukoliko je tehnički korektno izvedena i pravilno indikovana, ima istaknuto mesto u rešavanju benignih opstruktivnih oboljenja žučnih puteva i u savremenoj eri mogućeg endoskopskog i laparoskopskog lečenja.

NAUČNI DOPRINOS DOKTORSKE DISERTACIJE

Izradjena doktorska disertacija pokazala je da je holedoho-duodenalna anastomoza (HDA) relativno jednostavna, brza i reproducibilna operativna procedura, čija je bezbednost po pacijenta potvrđena niskom stopom perioperativnog morbiditeta i mortaliteta. Dinamika regresije holestatskog sindroma –potvrđena normalizovanjem laboratorijskih parametara, kao i parametara morfološke dijagnostike (UZ, MRCP, gastroduodenoskopija, HIDA scintigrafija), uz visoku stopu kompetentnost (prolaznosti) u neposrednom i udaljenom postoperativnom toku, dokazuju efikasnost ove operativne procedure. Utvrđena nesrazmera visokog stepena bilijarnog refluksa, praćenog niskom stopom holangitisa pokazuje da refluks duodenalnog sadržaja u žučne puteve (u slučaju dobro postavljenih indikacija i tehnički korektno izvedene anastomoze) nije presudni faktor za nastanak holangitisa. Niska stopa klinički evidentnih negativnih efekata bilio-duodeno-gastričnog refluksa, potvrđena detaljnim HIDA – scintigrafskim ispitivanjima i proksimalnom endoskopijom gastrointestinalnog trakta, pokazuju da su alkalni gastritis i eventualna metaplazija sluzokože želuca izuzetno retko posledice HDA. Autor potvrđuje da ova operacija ima značajno mesto u savremenoj eri mogućeg endoskopskog i laparoskopskog tretmana benignih opstruktivnih oboljenja žučnih puteva.

Present thesis shows that choledocho-duodenal anastomosis is a relatively simple, rapid and reproducible operative procedure, which safety is validated by low morbidity and mortality rate. Dynamic regression of the cholestatic syndrome, validated by laboratory and imaging findings (US, MRCP, gastroduodenoscopy, HIDA scintigraphy), followed by great patency rate in the early and late postoperative period, shows its efficacy. Disproportion of high degree of biliary reflux followed by low cholangitis rate (in the case of well-indicated and technicaly correct anastomosis) approve that duodeno-biliary reflux is not crucial factor leading to cholangitis. Low rate of clinical evident negative effects of bilio-duodeno-gastric reflux, validated by HIDA scintigraphy and proximal GI endoscopy, showed thaht alcalic gastritis and possible gastric metaplasia are rare consequences of the HDA. The author conclude that this type of operation has great value in the modern era of enoscopic and laparoscopic teratment of benign biliary obrstuction.

VI - Ocena kandidata

Mr Ljiljana Jeremić-Savić je, temeljnim i analitičnim pristupom, pokazala sposobnost za korišćenje naučno istraživačke metodologije i referentne literature i svojim radom značajno doprinela određivanju optimalne vrednosti i mesta ove klasične operativne procedure u savremenoj eri mogućeg endoskopskog i laparoskopskog tretmana benignih opstruktivnih oboljenja žučnih puteva.

ZAKLJUČAK

Komisija u navedenom sastavu za ocenu i odbranu, prihvata i pozitivno ocenjuje izrađenu doktorsku disertaciju Mr sc. med. dr Ljiljane Jeremić-Savić, pod naslovom „Procena vrednosti holedoho-duodeno anastomoze (HDA) u hirurškom lečenju benignih opstruktivnih oboljenja žučnih puteva“ i Nastavno - naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu predlaže da usvoji pozitivnu ocenu i odobri mr Ljiljani Jeremić –Savić javnu odbranu disertacije.

U Nišu, 24. 3. 2015

KOMISIJA

Prof. Dr Nebojša Djordjević, predsednik,

Prof. Dr Goran Stanojević, član,

Prof. Dr Marina Vlajković, član,

Prof. Dr Aleksandar Karamarković, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu,

Prod. Dr Miroslav Stojanović, član i mentor

L.Jeremic,M.Stojanovic,M.Radojkovic, A.Zlatic, N.Ignjatovic, S.Jeremic: Turberculous Lumphadenitis as a Cause of Obstructive Jaundice,Chirurgija (2013) 108: 725-728 No.5, Septembar-Oktober