

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj ultrazvučne elastografije u realnom vremenu u proceni morfološke izmenjenosti parenhima bubrega pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega“

kandidata Stajić dr Save, zaposlenog u Kliničko bolničkom centru „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“ u Beogradu. Mentor je Prof. Dr Željko Marković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. Dr Vesna Plešinac Karapandžić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. Dr Jovica Šaponjski, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. Dr Nataša Prvulović - Bunović, docent Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Save Stajića ima ukupno 164 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji je prikazano ukupno 28 tabela, 65 grafikona i 26 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je obradjena jedna od najnovijih dijagnostičkih tehnika - ultrazvučna elastografija, sa svim njenim tehničkim modalitetima. U pitanju je dijagnostička tehnika

koja se ubzano razvija i tehnički unapređuje poslednjih godina, pre svega zahvaljujući novim tehničko-tehnološkim rešenjima koja podižu kvalitet i dijagnostičke potencijale ultrazvučnih aparata. Istovremeno sve je širi dijapazon dijagnostičke primene ove metode. Sa novim tehničkim aplikacijama započela je primena aplikacijom akustičkog udarog talasa (ARFI - Acoustic Radiation Force Impulse) i prenesenog talasa, takozvani „shear wave“ ili talas smicanja, SWE, sa 2D i 3D modalitetima. Poslednjih godina raste broj objavljenih radova o primeni ove dijagnostičke metode. Prvi rezultati primene ultrazvučne elastografije u testiranju parenhima bubrega prikazuju testiranje renalnih alografta nakon transplanatacija bubrega sa ispitivanjem i ranim otkrivanjem prvih znakova odbacivanja renalnog alografta. Ta iskustva dala su povod da se primeni ultrazvučna elastografija u testiranju parenhima bubrega, posebno osoba sa loše regulisanom arterijskom hipertenzijom i dijabetes melitusom. Dobijeni rezultati dali se dobar osnov za dalja istraživanja, pa i ova disertacija vodi u tom pravcu, kako bi se dopunila svetska baza podataka novim iskustvima u primeni ultrazvučne elastografije bubrega. Tehnički limiti ultrazvučnih aparata vodili su u pravcu elastografije naprezanja, ali je autor u skladu sa najnovijim iskustvima uveo i testiranje parenhima bubrega ARFI tehnikom. Fokus istraživanja bio je usmeren prema hroničnoj bolesti bubrega (HBB) sa detaljnom obradom različitih stadijuma bolesti, posebno faza bolesti kada se klinički simptomi još nisu jasno manifestovali, pa bi primena svake nove metode doprinela ranom otkrivanju morfoloških promena, koje u krajnjem vode ka popuštanju funkcije bubrega.

Ciljevi rada su precizno definisani. Određivanje elastografskih parametara parenhima bubrega u kontrolnoj grupi osoba kod kojih nije dijagnostički potvrđeno postojanje hronične bolesti bubrega.

Određivanje elastografskih parametara parenhima bubrega u grupi osoba sa klinički potvrđenim hroničnim bolestima bubrega, uključujući i postojanje dugogodišnjeg dijabetes melitusa, odnosno dugogodišnje loše regulisane arterijske hipertenzije.

Određivanje korelacije dobijenih elastografskih parametara parenhima bubrega sa morfološkim karakteristikama parenhima bubrega u “B” modu i dopler parametrima uz procenu kliničke upotrebljivosti ultrazvučne elastografije u realnom vremenu u pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega.

U poglavlju **materijal i metode** izneto je da su u studiju istaživanja uključene su dve grupe ispitanika, kontrolna grupa pacijenata (72 osobe) i grupa pacijenata sa različitim stepenom hronične bolesti bubrega (151 osoba). Metode je bila uvedena krajem 2014. godine, a sa istraživanjem se nastavilo tokom tri godine. Ultrazvučni pregledi su obavljani u Službi radiološke dijagnostike, KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, na dva ultrazvučna aparata firme Toshiba, tip Aplio 300 i Aplio XG. sa softverskom verzijom za izvođenje pregleda elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom i elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI, obe u realnom vremenu, uz dobijanje kolor skale organa koja prezentuje različite zone krutosti tkiva, kao i određivanjem relativnih vrednosti odnosa naprezanja korteksa i medule parenhima. Statistička metodologija obuhvatala je SPSS softverski paket. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0,05. Značaja ultrazvučne elastografije u proceni morfološke izmenjenosti parenhima bubrega pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega učinjena je ROC analizom.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Vrednosti glomerularne filtracije (GFR) „kao zlatni standard“ najbolji je pokazatelj stanja funkcije bubrega, odnosno stadijuma bolesti. Dat je detaljan prikaz morfoloških karakteristika bubrega i posebno parenhima bubrega. Najvažniji deo istraživanja posvećen je testiranju elastografskih karakteristika parenhima bubrega ispitanika. Prisutna je statistički izrazito značajna razlika u izmerenim kortikomedularnim odnosima naprezanja u ispitanika bez HBB i pacijenata sa HBB u obe metode. Prisutna je statistička značajnost distribucije otpora u kolor mapi obema metodama. Prisutna je statistička značajnost indeksa otpora interlobarnih arterija, kao i odnosa PSV interlobarni i renalnih arterija. Indeks linearne korelacije pokazuje izuzetno dobru povezanost kortikomedularnih indeksa otpora spoljnom kompresijom i ARFI metodom. Uočavaju se razlike u indeksu linearne korelacije između pacijenata sa HBB (stadijum 3 i 4) i onih sa terminalnim stadijumom bolesti.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Ovo istraživanje ukazuje na ultrazvučnu elastografiju kao vrlo koristan, neinvazivan,

neškodljiv, ponovljiv, brz i jeftin dijagnostički modalitet, koji ima svoje mesto u dijagnostičkom algoritmu, a istraživanje na datom uzorku je potvrdilo da elastografski indeksi dobro koreliraju sa morfološkim promenama u parenhimu, kao i dopler parametrima interlobarnih arterija. Kolor skala, kao i kvantitativni indeksi naprezanja pokazuju dovoljnu visoku specifičnosti i senzitivnost metode.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 90 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Najvažniji deo istraživanja posvećen je testiranju elastografskih karakteristika parenhima bubrega ispitanika. U ovom istraživanju se korišćene dve metode, real time elastografija naprezanja spoljnom kompresijom i elastografija naprezanja uz korišćenje ARFI. Dobijeni rezultati istraživanja klasifikovani su u odnosu na kolor skalu i direktnim merenjem odnosa elastičnosti, odnosno naprezanja parenhima. Procena kolor skale vršena je u okviru vidnog polja, a merenje odnosa elastičnosti, odnosno naprezanja parenhima, učinjeno je postavljanjem zona od interesa (ROI) na korteks i medulu parenhima u okviru obe tehnike. Primenom kolor skale interes je usmeren na procenu prisustva i raširenosti (u procentima) plavih zona u parenhimu bubrega, a u skladu sa histopatološkim promenama parenhima bubrega (prema Banfovoj klasifikaciji). Kortikomedularni indeks otpora iskazan numeričkim vrednostima, a radi bolje sistematizacije i poredjenja dobijenih rezultata istraživanja grupisan je u odnosu na različitu distribuciju dobijenih otpora. U ovom istraživanju testirana je u svih ispitanika (223) elastičnost parenhima spoljnom kompresijom, a u nešto manjem broju ispitanika (113) učinjeno je testiranje elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI. Date su i relativne, ali numeričke vrednosti otpora. Distribucija numeričkih vrednosti izmerenih kortikomedularnih otpora originalan je pristup u ovom istraživanju, potvrđen dobrom korelacijom sa ostalim parametrima. Postavljenim cut off-om za spoljnu kompresiju od 3,1SR (strain ratio) dobijena je specifičnosti na 98,6% i senzitivnosti na 79,5%, kod ARFI metode, za cut off 4,7SR, specifičnost doseže čak 100%, uz senzitivnosti 76,4%. Koristeći samo srednje vrednosti otpora u obe metode autor je pojednostavio distribucija rezultata, koja dobro korelira sa kolor skalom, i u odnosu prema histopatološkim promenama parenhima, pa su tako učinjeni “preseci vrednosti” do 2SR, od 2 do 10SR i

preko 10SR. U kolor skali spoljnom kompresijom, u pacijenata bez HBB, ispod 25% plavih zona u parenhimu ima 93,1% ispitanika, u pacijenata sa HBB najveća distribucija otpora kolor prikazom je u rasponu 10 do 50% (84,6%). Elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI ispod 25% plavih zone otpora u parenhimu dobijeno je u 95,3% ispitanika bez HBB, a u pacijenata sa HBB preko 25% plavih zona otpora kolor skalom imalo je 74,1% pacijenata, dok je u grupi sa terminalnim stadijumom bolesti imalo čak 94,5% osoba. Kolor skala elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI pokazuje više niveoe senzitivnosti (79,2%) u odnosu na kolor skalu spoljnom kompresijom (68,2%) uz zadovoljavajuće niveoe specifičnosti (95,2% prema 93,1%). U grupi pacijenata sa terminalnim stadijumom HBB elastografija naprezanja uz korišćenje ARFI mnogo je senzitivnija u proceni kolor mape. Merenjem kortikomedularnih indeksa otpora spoljnom kompresijom, kao i elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI dobijena je statistički značajna razlika između pacijenata sa HBB i bez HBB. Na osnovu distribucije kortikomedularnih indeksa otpora obe metode dobijena je statistička značajnost u ispitanika bez HBB i pacijenata sa HBB. ROC krive izračunate su i sopstvenim korisničkim programom uz specifičnost u ukupnom uzorku 97,2% (spoljna kompresija), odnosno 95,2% (ARFI). Senzitivnost u ukupnom uzorku istraživanja isnosila je za spoljnu kompresiju 79,5%, odnosno za ARFI 76,4%. Veće je poverenje u pozitivne prediktivne vrednosti, nego u negativne prediktivne vrednosti, sa tačnošću ukupnog uzorka za spoljnu kompresiju 85,2%, odnosno za ARFI 83,3%.

Značajan deo istraživanja obuhvatao je određivanje dopler hemodinamskih parametara. renalnih i interlobarnih arterija, indeksa otpora (RI – resistance index) i brzina protoka (PSV – peak systolic velocity i EDV – end diastolic velocity). Određivanje odnosa PSV, kao i odnosa EDV interlobarnih i renalnih arterija učinjeno je sa ciljem da se na osnovu hemodinamskih parametara utvrdi stepen napredovanja i raširenosti patoloških promena parenhima ispitanika sa HBB. Statističkim testiranje dobijenim su visoki nivoi značajnosti između ispitivanih grupa (bez HBB i sa HBB). Odnos PSV u sve tri grupe ispitanika i pacijenata ukazuje na napredovanje histopatoloških promena vaskularnih struktura sa smanjenjem brzina i perfuzionih potencijala interlobarnih arterija, koje su prve ledirane u odnosu na renalne arterije.

Poseban deo istraživanja posvećen je testiranju korelacija različitih parametara. Testiranjem korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnih odnosa elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom i elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI, za sve tri grupe ispitanika, dobijena je izuzetno dobra povezanost medju varijablama. To se pokazalo kao izuzetno korisno jer ukazuje da se rezultati ove dve tehnike, posebno ako se izvode na istoj mašini (ultrazvučnom aparatu) mogu dobro dopunjavati različitim informacijama, što širi mogućnosti elastografskog testiranja i podiže nivo poverenja u ovu tehniku. Testiranjem korelacije kortikomedularnog odnosa i indeksa otpora interlobarnih arterija za sve tri grupe ispitanika izvlači se zaključak da promene zahvataju ne samo korteks, odnosno parenhim bubrega, nego i vaskularne strukture. Dobra korelacija ovih parametara prisutna je u pacijenata sa HBB, dok napreduju promene u parenhimu, ali sa regresijom fibroznih procesa i napredovanjem atrofičnih i degenerativnih procesa u terminalnoj fazi bolesti opada i značaj povezanosti ovih parametara. U odnosu na distribucije parametara po rangu i deskriptivne parametre, primenjeno je određivanje stepena korelacije po Spearmanu. Sa 90% korelacije rezultata obe metode, određivanje distribucije kortikomedularnih otpora pokazalo se veoma značajnim. Novo u ovoj vrsti prikaza korelacija je grafički kolorni prikaz, koji se pokazao značajnim u lakšem prepoznavanju povezanosti varijabli. Dobijeni rezultati spoljnom kompresijom i ARFI tehnikom u kolor skali, sa visokom specifičnošću metode, ukazuju na isključivanje uznapredovalih procesa fibroze.

U statističkoj obradi ROC analizom kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom i ARFI metodom u grupi bez HBB i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti iskazuju visoke nivoe specifičnosti od 98,6%, odnosno 100%, uz senzitivnost 79,5%, odnosno 76,4%. Ove vrednosti dobijene ROC analizom upoređene sa rezultatima testiranja u kolor skali ukazuju da je merenje kortikomedularnih indeksa otpora spoljnom kompresijom senzitivnije u određivanju stepena izmenjenosti parenhima bubrega u odnosu na elastografiju ARFI tehnikom, ali se istovremeno ARFI metoda pokazala boljih operativnih karakteristika, sa visokim procentima specifičnosti i dobrim procentom senzitivnosti otpora kolor skalom (uticaj prekompresije „strain“ elastografijom).

ROC analizom testirane su operativne karakteristika specifičnosti i senzitivnosti različitih dopler parametara. Za indekse otpora - RI interlobarnih arterija u zajedničkom uzorku grupe bez HBB i grupe sa HBB različitog stadijuma bolesti, dobijena je specifičnost 76,4%, i senzitivnost 73,5%. Dopler parametar odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija pokazao se statistički značajnim u proceni prisustva lezija vaskularnih struktura bubrega.

C) Uperedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Poslednjih godina istraživanjima u vezi sa primenom elastografije u proceni parenhima bubrega, kao i prikazom kortikomedularnih indeksa otpora u pacijenata sa HBB, istakli su se autori Grenier, Goya i Lin. Prikaz kolor skale parenhima bubrega i tumorskih masa bubrega, u skladu sa histopatološkim promenama, dali su autori Tan, Ozkan i Keskin. Neki od autora, poput Grenier-a i saradnika krenuli su u svojim istraživanjima, od elastografije istezanja spoljnom kompresijom („strain“), da bi se u najnovijim radovima fokusirali na testiranje parenhima bubrega pacijenata sa HBB „shear wave“ elastografijom i ARFI metodom, dok drugi autori, poput Freya i Dietricha i saradnika prednost daju u svojim istraživanjima prikazu real time elastografije istezanja spoljnom kompresijom. S druge strane Yu, Peride, Goya i Wang uvode kvantifikaciju parenhima bubrega pored real time metode i ARFI metodom. Ono što je jednobrazno sa ovim istraživanjem je da se kortikomedularni indeks otpora iskazuje numeričkim vrednostima, s tim da se u ovom istraživanju otišlo korak dalje, u boljoj sistematizaciji i poredjenju dobijenih rezultata u odnosu na različitu distribuciju dobijenih otpora. Elastografiju naprezanja ili strain elastografiju, odnosno real time elastografiju sprovodili su u svojim istraživanjima različiti autori Grenier, Yamashita, Sigrist, Gao, Menzilcioglu, Garra, Baghani, Franchi-Abella, Sing, Lin, Shioji, Keskin i Peridel. Njihova iskustva imaju i sličnosti, ali i izvesne međusobne razlike, što je u skladu i sa ovim istraživanjem, ali svi su saglasni da dobijeni rezultati vode ka istom cilju, značaju primene real time elastografije u proceni parenhima bubrega, bilo u pacijenata sa dijabetes melitusom, loše regulisanom ili nekontrolisanom arterijskom hipertenzijom, odbacivanju alografta i određivanjem parametra elastičnosti u pacijenata sa HBB. Pojedinačna iskustva različitih autora, kao što su Lin i saradnici, Dietrich, Grenier, Singh, Sigrist, Streitberger, Gao,

Yamashita, Menzilcioglu i Moghazi u značajnoj meri koreliraju sa numeričkim rezultatima ovog istraživanja. Međutim, sve šira primena elastografije talasima smicanja (shear wave - SWE) doprineli su da se ova metoda (SWE) postavi kao standard u proceni očuvanosti parenhima bubrega, po proceni čitavog niza različitih autora: Yamashita, Sigrist, Hassan, Duymus, Ozkan, Onuz, Bamber, Singh, Yu, Dillman i Grenier. Tu se nameće nekoliko spornih stavova. Pre svega shear wave elastografiju tehnički ne podržavaju svi proizvođači ultrazvučne medicinske opreme. S obzirom da proizvođači pokušavaju da ponude opciju ultrazvučnog aparata, kojim je moguće testiranje nekoliko vrsta tkiva i organa, a imajući u vidu nezaobilazan značaj real time elastografije u proceni promena u dojtkama i štitastoj žlezdi, kao i u drugim površnim mekotkivnim strukturama, prvenstveno vezano za primenu ultrazvučne elastografije u ortopediji, nametnula se opcija elastografskog napreznja (Dewall i Barr). Treba imati u vidu i činjenice da se elastografija napreznja može izvesti na bilo kojoj dubini tkiva, sve dok dobijamo odgovarajuću sliku u B-modu, kao i uz mogućnost odgovarajućeg oslobađanja kompresije, sa mogućnostima realizacije elastografskog pregleda u realnom vremenu, ali i uz korišćenje ARFI tehnike, dok se u tehnici smicanja talasa, a u zavisnosti od vrste opreme često moraju praviti manje pauze radi optimizacije pregleda. To nameće stav da je elastografija napreznja u realnom vremenu sa testiranjem parenhima bubrega i dalje značajna. I elastografiju napreznja i elastografiju smicanja i dalje značajno kompromituje faktor prekompresije (Barr). Mora se ponoviti da je elastografija smicanja kvantitativna, sa apsolutnim vrednostima otpora u kPa, dok se kod elastografija napreznja radi o relativnom otporu između različitih struktura, ali kod ove metode dobra prostorna rezolucija daje šire vidno polje i kvalitetniju kolor mapu celog organa (Barr, Lin). Značajno je i da je elastografija napreznja vrlo precizna u identifikaciji jednostavnih ili komplikovanih cista, što nije moguće kod elastografije smicanja, ali da rezultate ove metode može kompromitovati faktor zastojnih promena na nivou sabirnog sistema bubrega (Dillman i Tian).

Rezultate ARFI metode (Acoustic Radiation Force Impulse), impulsima sile akustičkog udara, u proceni parenhima bubrega, publikovali se Asano, Hu-a, Goya, Cui, Wang-a, Grenier-a. Potrebno je istaći da je i ovo istraživanje obuhvatilo testiranje ARFI metodom u okviru elastografije napreznja, sa visokim nivoima senzitivnosti i specifičnosti ove

metode uz izuzetno dobru korelaciju sa real time elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom.

S obzirom na sve veći primenu elastografije talasima smicanja, autor ovog istraživanja i Barr navode da je bubreg anizotropski organ, pa su unutrašnja geometrija tkiva i stepen anizotropije primarni faktori različite elastičnosti. Stoga, kada su impulsi sile akustičnog zračenja upućeni paralelno sa ovim strukturama, talasi smicanja indukuju propagaciju sa nižim brzinama što dovodi do potcenjivanja čvrstine bubrežnog tkiva. Nasuprot tome, kada se impulsi sile ultrazvučnog zračenja šalju uspravno na ove strukture, talasi smicanja propagiraju se većom brzinom, što dovodi do precenjivanja čvrstine ovih segmenata bubrežnog tkiva. Zbog svih tih razloga i zbog činjenice da su ARFI i elastografija smicanja ograničeni po dubini tkiva, kod primene ovih tehnika obavezna je precizna identifikacija bubrežnih segmenata za uzorkovanje i njihovu orijentaciju (Topham). Kombinovanjem elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI, kao u ovom istraživanju, mogli bi se dobiti validniji rezultati (Goya i saradnici).

Evidentno je da se pred autorom ovog istraživanja našla dilema da li samo razmatrati relativne numeričke vrednosti otpora, poput nekih drugih autora kao što su Lin, Peridel, Gao, i kako standardizovati deskriptivne parametre kolor skale (Tan, Ozkan i Keskin). U odlučivanju za deskriptivne parametre pomogla je klasifikacija po Banfu, vezano za promene u parenhimu koje dovode do odbacivanja alografta, a dobro koreliraju sa kolor skalom. Radi se pre svega o izuzetno dobroj korelaciji sa glomerularnim segmentnim lezijama, kao i glomerularnoj sklerozi, uz prisutnu korelaciju sa intersticijalnim promenama u smislu infiltracije, fibroze i atrofije, kao i izmenjenim vaskularnim strukturama bubrega (Bhowmik). Pomenutu klasifikaciju koristili su u izmenjenom obliku i drugi autori poput Tan-a i Ozkan-a, ali je ovaj istraživački pristup najbliži histopatološkim promenama parenhima bubrega. Distribucija numeričkih vrednosti izmerenih kortikomedularnih otpora originalan je pristup u ovom istraživanju, potvrđen dobrom korelacijom sa ostalim parametrima. Disperzija vrednosti dobijenih rezultata u obe metode („strain“ i ARFI) sa distribucijom srednjih vrednosti (dobijenih nakon više merenja istog parenhinskog uzorka) pokazala se vrlo značajnom uz povećanje specifičnosti i senzitivnosti, što dobro korelira sa kolor skalom, i u odnosu prema

histopatološkim promenama parenhima bubrega, što čini ovakav pristup originalnim. Distribucija rezultata uz poredjenje sa kodiranom kolor skalom, prema procentu prisustva plavih zona, daje novu dimenziju sagledavanju elastografskog testiranja, ne samo parenhima bubrega, već i drugih organa i promena u njima.

Merenjem kortikomedularnih indeksa otpora spoljnom kompresijom u ispitanika bez HBB dobijeni su niski srednji nivoi, u pacijenata sa HBB bio je prisutan značajan skok vrednosti otpora, dok je u terminalnom stadijumu bolesti zabeležen najveći skok srednjih vrednosti otpora, što korelira se rezultatima Lin-a i saradnika. Slični rezultati kortikomedularnih indeksa otpora dobijeni su i elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI, sa statističkom značajnošću izmedju ispitivanih grupa, a na osnovu dobijenih srednjih vrednosti. U pacijenata sa HBB indekse kortikomedularnog otpora preko 2SR imalo je 74,1%, odnosno čak 94,5% u pacijenata sa terminalnim stadijumom bolesti. I ovi rezultati prate trend istraživanja drugih autora, Lina i saradnika, odnosno Singh i saradnika, Gao i saradnika.

Značajan deo istraživanja obuhvatao je određivanje dopler hemodinamskih parametara. To su procenjivali i drugi autori, kao što su Asano, Chatziantoniou, Gao, Korsmo, Song, Ozkan i Cho, posebno poredeći elastografske karakteristika parenhima, sa karakteristikama protoka kod HBB i u pacijenata sa alograftom. Dobijeni rezultati indeksa otpora – RI, kao i sistolnih pikova brzina – PSV, u ovom istraživanju, korespondiraju sa rezultatima prethodno navedenih autora. U ovom istraživanju je učinjen i korak dalje u sagledavanju odnosa sistolnih brzina (PSV) i odnosa dijastolnih brzina (EDV) interlobarnih i renalnih arterija, polazeći od činjenica da je dijametar interlobarnih arterija uži i direktno zavistan od stanja parenhima bubrega, jer ove arterije učestvuju u direktnoj perfuziji parenhima bubrega, dok su renalne arterije zavisne su i od ekstrarenalnih, aterosklerotičnih i drugih promena.

Na nivou interlobarnih arterija zbog nešto užeg dijametra krvnog suda i nižih brzina protoka indeksi otpora (RI) su viši nego u renalnim arterijama. Statističkim testiranje dobijeni su visoki nivoi značajnosti izmedju ispitivanih grupa. Ovakvi rezultati su očekivani i prikazuju ih i drugi autori, kao što su Asano, Chatziantoniou.

Interesantno je da ovo istraživanje ukazuje da se odnos EDV interlobarnih i renalnih arterija u pacijenata sa HBB održava na relativno stabilno visokom nivou, što se može objasniti kompenzatornim mehanizmima očuvanja cirkulacije.

Primenom elastografije naprezanja spoljnom kompresijom i elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI tehnike između ispitanika bez HBB i svih ispitanika sa HBB najbolje su prikazane razlike u distribuciji kortikomedularnog indeksa otpora kolor skalom, kao i distribucija numeričkih vrednosti kortikomedularnih indeksa otpora, za obe tehnike, što korespondira sa rezultatima Bob-a i Guo-a.

Poseban deo ovog istraživanja posvećen je testiranju korelacija različitih parametara. Vrednost korelacije zbirnih rezultata sve tri grupe pokazala je prednost, prvenstveno između varijabli kortikomedularnog odnosa različitim tehnikama, kao i indeksa otpora (RI) interlobarnih arterija i odnosa PSV, uz slabu korelaciju sa indeksima otpora – RI renalnih arterija i odnosa EDV, što korespondira sa rezultatima Lia i saradnika . Zbog različite distribucije rezultata u grupi sa HBB i u grupi sa terminalnom bolesti bubrega ovim istraživanjem je učinjeno je i testiranje korelacija pojedinih parametara za svaku grupu pojedinačno, što se pokazalo veoma značajnim u diferencijaciji i tumačenju rezultata, i predstavlja korak više u ovom istraživanju, što nije uočeno kod drugih istraživača. Indeksi su ukazali na dobru povezanost između ovih parametara u grupi sa HBB uz odsustvo povezanosti u grupi sa terminalnom HBB. Tome u znatnoj meri doprinosi anizotropna izmenjenost parenhima bubrega, koju navode Januszewicz i Guo.

U odnosu na distribucije parametara po rangui i deskriptivne parametre, primenjeno je određivanje stepena korelacije po Spearmanu. Tako su poredjene distribucije kortikomedularnih otpora spoljnom kompresijom u odnosu na ARFI tehniku. Ovakva korelacija distribucija otpora je novina i značajna je u lakšem prepoznavanju povezanosti varijabli (slični rezultati Colombo-a i Correas-a).

U praktičnoj primeni dobijeni rezultati u kolor skali spoljnom kompresijom, sa visokom specifičnošću metode, mogli bi ukazivati na isključivanje uznapredovalih procesa fibroze i u brzoi diferencijaciji prisustva procesa fibroze samo kolor mapom, bez merenja indeksa otpora (Correas i Wang).

U statističkoj obradi ROC analizom kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom i ARFI tehnikom u grupi bez HBB i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti iskazuje visoke nivoe specifičnosti uz zadovoljavajuću senzitivnost što korespondira sa rezultatima Greniera, Yua, Goya i Lianga.

Neka od objašnjenja za dobijene korelacije parametara, kao i senzitivnosti, odn. specifičnosti različitih parametara mogu se naći u studijama elastografskog testiranja bubrega na magnetu, autora Grenier-a, Gao-a, Korsmo-a, Ebrahimi-a, Lee-a, Rouvier-a, Warner-a.

U ovom razmatranju bitno je navesti da je 30% referenci iz poslednje tri godine, a preko 60% iz poslednjih pet godina.

D) Objavljeni radovi u prilogu doktorske disertacije (vezano za primenu ultrazvučne elastografije kao metode)

Stajic SB, Vojvodic A, Mihailovic J, Carro LP. Diagnostic accuracy of ultrasound elastography for deep gluteal syndrome. DOI: [10.1594/ecr2018/C-0399](https://doi.org/10.1594/ecr2018/C-0399)

Stajic BS, Markovic Z, Vojvodic A, Mihailovic J, Carro LP. Strain Elastography of Sciatic Nerve in Deep Gluteal Syndrome. Medical Ultrasonography. DOI :[10.11152/mu-1521](https://doi.org/10.11152/mu-1521)

Gasic M., Stajic S, Vitosevic B, Mandic P, Ciric J, Bexheti D, Milisavljevic M, Vitosevic Z. The importance of compression elastography in evaluation of thyroid nodule malignancy. Srpski Arhiv. DOI: [10.2298/SARH161020087G](https://doi.org/10.2298/SARH161020087G)

Stajic S., Novakovic R., Bosnjakovic V. An expert system approach for the objective interpretation of serum tumour marker levels. Nuclear Medicine Communications 1994;15:298-304.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj ultrazvučne elastografije u realnom vremenu u proceni morfološke izmenjenosti parenhima bubrega pacijenata sa hroničnim bolestima

bubrega“ dr Save Stajića, kao prvi ovakav rad, primene elastografskog testiranja parenhima bubrega u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mogućnosti elastografskog testiranja ispitivanih struktura, različitim tehnikama („strain“ i ARFI metodom), kao i otkrivanje promena u parenhimu bubrega u sklopu razvijanja hronične bolesti bubrega, pre svega u pacijenata sa arterijskom hipertenzijom i dijabetes melitusom.

Autor ovim istraživanjem dokazuje da se elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom i elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI jasno mogu utvrditi razlike u karakteristikama parenhima osoba bez HBB u odnosu na pacijente sa različitim stadijumom HBB. Visoki nivoi specifičnosti metode ukazuju na odsustvo histopatoloških promena. Dobijeni su i visoki indeksi linerne korelacije kortikomedularnih indeksa otpora sa indeksima otpora interlobarnih arterija i sa odnosom najviših sistolnih brzina – PSV (peak systolic velocity), što su indikatori dobre očuvanosti perfuzije parenhima bubrega, što doprinosi pouzdanosti rezultata. Elastografski parametri kortikomedularnih indeksa otpora i otpora iskazanih kolor skalom izuzetno dobro koreliraju s biohemijskim parametrima i morfološkim ehotomografskim parametrima očuvanosti funkcije bubrega, a sve to prate i vrednosti operativnih karakteristika ROC analizom. Ovim istraživanjem autor jasno ukazuje da se u pacijenata sa HBB (stadijum 3 i 4) i onih sa terminalnim stadijumom bolesti (stadijum 5) uočava značajna razlika na osnovu kortikomedularnih indeksa otpora i kolor skale. U HBB napreduje proces fibroze, a u terminalnom stadijumu bolesti promene zahvataju ceo parenhim, ali sa procesima glomeruloskleroze i tubulointersticijalne fibroze napreduju i procesi atrofičnih i degenerativnih promena koje mogu uticati na naravnornost zona otpora u pojedinim segmentima parenhima bubrega. To je od izuzetnog značaja u proceni napredovanja HBB u predijaliznom stadijumu bolesti, kada određene mere prevencije i lečenja još mogu da spreče progresiju u pravcu terminalne bubrežne insuficijencije sa dijaliznim tretmanom. Transkutana biopsija parenhima bubrega sa histopatološkim nalazom bila bi „zlatni standard“ u proceni evolucije HBB, ali ova procedura je praćena složenom organizacijom, mogućim komplikacijama, često nije moguće dobiti reprezentativne uzorke, i prikladna u praćenju klinički ionako teških pacijenata sa HBB, pa elastografsko testiranje parenhima bubrega, bez obzira na primenjenu metodu otvara

moćnosti kontinuiranog paraćenja ovih pacijenata sa velikim stepenom pouzdanosti dobijenih rezultata. To omogućava dobru predikciju evolucije bolesti sa mogućnostima preduzimanja preventivnih mera. Sve je bolje od konačnog dijaliznog tretmana, koji predstavlja veliki lični zdravstveni problem svakog pacijenta i veliki trošak po zdravstveni sistem i državu. Istovremeno elastografsko testiranje u ovom istraživanju pokazuje mogućnosti za procenu napredovanja fibroznih promena u pacijenata sa loše regulisanim arterijskom hipertenzijom i dijabetes melitusom, čak i u slučaju očuvanosti biohemijskih, ultrasonografskih, odnosno dopler hemodinamskih parametara, imajući u vidu da se HBB razvija polako, podmuklo i klinički neprepoznatljivo.

Značajan segment ovog istraživanja obuhvata i razvoj same metode i njenih modaliteta. Ovi istraživanje po svojoj celovitosti ulazi na listu referentnih rezultata ove metode u svetu. Pregledom svetske literature jasno se uočava da nema velikog broja autora koji se bave ovom problematikom i koji su uz to prezentovali svoje rezultate javnosti. Istovremeno nema ni velikog broja centara u kojima su sprovedena ovakva istraživanja. Cilj je da se proširi primena elastografskih metoda, da se postave standardi i na kraju daju jasne preporuke vezano za primenu elastografskog testiranja u proceni očuvanosti parenhima bubrega. Tehnička opremljenost određuje i modalitet elastografskog testiranja, ali su svi rezultati, nezavisno od primenjene tehnike značajni za formiranje baza podataka u Evropi i svetu.

Može se zaključiti da je ova doktorska disertacija urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Save Stajića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. Dr Vesna Plešinac Karapandžić

Doc. Dr Jovica Šaponjski

Doc. Dr Nataša Prvulović Bunović

Mentor:

Prof. Dr Željko Marković
