

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 19.04.2022. godine, broj 11/V-2/3-TR imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Značaj primene neinvazivnih naprednih tehnika magnetne resonance u
evaluaciji funkcije bubrežnog alografta“**

kandidata dr Tijane Radović, zaposlene u Univerzitetnoj dečijoj Klinici u Beogradu. Mentor je Prof.dr Ruža Stević, a komentor Prof.dr Mirjana Kostić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragan Mašulović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Brankica Spasojević-Dimitrijeva, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Doc. Dr Polina Pavićević, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
4. Prof.dr Milica M. Janković, vanredni profesor Elektrotehničkog fakulteta Univerziteta u Beogradu
5. Prof. dr Olivera Nikolić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta 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 Tijane Radović napisana je na ukupno 121 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, metodologija istraživanja, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 16 tabela, 14 grafikona i 28 slika. Doktorska disertacija sadrži zahvalnicu, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta je bubrežna insuficijencija, kako se klasifikuje, koje vrste zamene bubrežne funkcije postoje, koje zdravstvene komplikacije prate bubrežnu insuficijenciju kod pedijatrijskih i kod adultnih pacijenata i da je trasplantacija bubrega zlatni standard u njenom lečenju. Detaljno je opisano koje vrste davaoca organa postoje, kakve su prednosti transplant programa od živog srodnog davaoca, kako se pripremaju primaoci i kako se izvodi hirurška tehnika u svim pojedinačnim fazama. Na odgovarajući način su u potpunosti opisane sve komplikacije transplantacije, počevši od trenutka presađivanja bubrega na dalje, tokom svih kasnijih posttransplantacionih faza, bilo da su nastale kao posledica operativnog postupka, bilo primene odgovarajuće imunosupresivne terapije ili imunskog odgovora primaoca. Takođe je prikazan detaljan osvrt na kompletnu posttransplantacionu radiološku dijagnostiku koja služi za evaluaciju alografta, a težište je stavljeno na najsavremenije dijagnostičke metode koje obuhvataju napredne neinvazivne tehnike magnetne rezonance u sklopu multiparametarskog MRI bubrega. Vrlo je precizno opisan fizički princip u metodi obeležavanja spinova iz arterijske krvi (Arterial Spin Labeling- ASL-MRI), koje vrste ASL MRI postoje, kako se pripremaju i obrađuju dobijeni podaci da bi se kvantifikovala bubrežna perfuzija.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od validacije ASL tehnike za procenu kortikalne perfuzije bubrega u uzorku zdravih ispitanika, procene uticaja per os opterećenja vodom na stepen perfuzije i u proveru ponovljivosti metode u okviru jedne i u okviru ponovljene posete.. Kod transplantiranih pacijenata se sastoje od procene i kvantifikacije perfuzije transplantiranog bubrega, utvrđivanja da li perfuzija izračunata ASL tehnikom oslikava bubrežnu funkciju alografta poređenjem sa laboratorijskim parametrima funkcije- individualno procenjenim klirensom kreatinina, odnosno stepenom izračunate glomerulske filtracije (GFR), zatim da li se perfuzija razlikuje između podgrupa transplantiranih pedijatrijskih pacijenata sa očuvanom i oštećenom funkcijom alografta. Detaljno je definisano i upoređivanje svih dobijenih rezultata kod pacijenata sa individualno uparenim zdravim kontrolama izabranim u odnosu na karakteristike donora bubrega. Dodatno su u istom maniru ciljevima obuhvaćene i standardne dijagnostičke procedure koje su u širokoj kliničkoj upotrebi- Apparent Diffusion coefficient dobijen DWI-MRI metodom i ultrazvučna dopler evaluacija.

U poglavlju **metodologija istraživanja** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena u Univerzitetskoj dečijoj klinici u Beogradu koja je obuhvatala pedijatrijske pacijente sa bubrežnim alograftom i zdrave kontrole. Opisani su inkluzioni kriterijum za sve

grupe ispitanika, detaljno su navedena sva studijska merenja koja su obuhvatala kliničke, laboratorijske i radiološke parametre. Precizno su navedeni svi akvizicioni parametri u primenjenim MR sekvencama, način planiranja i izvođenja. Opisana je prethodna obrada najvažnijih podataka o perfuziji dobijenih ASL tehnikom i njihova kvantifikacija u ciljano napavljenom programu. Naveden je princip kvantifikacije ADC koeficijenta dobijenog DWI tehnikom i dopler parametara dobijenih ultrazvučnim merenjima. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog odbora Univerzitetske dečije klinike i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju ukoliko su bili punoletni, a pristanak je bio dopunjavan potpisom i staratelja kod ispitanika koji su bili maloletni (kod pedijatrijskih ispitanika starijih od 7 godina, pristanak su davali i dete i staratelj, a kod mlađih od 7 godina samo staratelj).

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz preciznu analizu svih dobijenih rezultata, prikaz podataka dosadašnjih dostupnih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 292 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije “Značaj promene neivazivnih naprednih tehnika magnetne rezonance u evaluaciju funkcije bubrežnog alografta” utvrđen je Similarity index, odnosno procenat podudarnosti od 5%. Ovaj stepen podudarnosti je rezultat citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njene disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu”, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Težište u proceni funkcije alografta radiološkim dijagnostičkim metodama je stavljeno upravo na procenu kortikalne bubrežne perfuzije (cRBF- cortical Renal Blood Flow) koja je izražavana u fiziološkim jedinicama (mL protoka krvi/100gr bubrežnog tkiva/min). Metoda je pokazala da dobijena prosečna vrednost kortikalne perfuzije kod zdravih ispitanika iznosi $319,68 \pm 112,77$ ml/min/100gr tkiva. Nije dokazana statistički značajna razlika u vrednostima cRBF desnog i levog bubrega, uz visoku korelaciju vrednosti, potvrđujući postulat da je u potpunosti svejedno koji se bubreg izabere za donorski organ (Pearsonov koeficijent korelacije $r=0,87$, $p<0,0001$). Takođe je i kvalitet metode merenjem relativnog perfuzijskog signala (PWS%) u odnosu na okolni signal iz tkiva pokazao dobru konzistenciju ($r=0,86$, $p<0,0001$). Nakon ponavljanja ASL eksperimenta pod istim okolnostima u okviru jedne posete, dobijena je visoka vrednost Cronbach-ovog alfa koeficijenta od 0,97, izuzetno visoka vrednost ICC koeficijenta 0,94 (95%CI 0,89-0,97) i visoko statistički značajna korelacija dva ponovljena merenja ($p<0,0001$), dok je prosečan koeficijent varijacije (CV) iznosio 6,2%. Identične rezultate je pokazao i relativni perfuzijski signal (PWS) koji je ukazivao na konzistentan i dobar kvalitet perfuzijskih mapa i visoko statistički značajnu korelaciju (Cronbach alfa 0,97, ICC 0,94 (95%CI 0,89-0,96), CV 6,3%). Eksperiment je dopunjen i proverom koliko opterećenje vodom kod izabranih ispitanika tokom prve posete (12 ispitanika je unelo između 10 i 20 ml/kg TM vode, ukupno 24 jedinica posmatranja- bubrega) utiče na perfuziju bubrežnog korteksa i nakon toga je bilo ponovljeno ASL merenje. Prosečna vrednost kortikalne perfuzije kod ovih ispitanika pre uzimanja vode je iznosila $339,21 \pm 121,61$ ml/100gr/min tkiva, dok je nakon opterećenja vodom iznosila $387,58 \pm 161,6$ ml/100gr/min tkiva. Postojala je visoko statistički značajna razlika između ovih vrednosti merena t testom za vezani uzorak ($p=0,008$), koja je ukazivala da opterećenje vodom dovodi do porasta u kortikalnoj perfuziji. Za procenu ponovljivosti studije u okviru dve odvojene posete, 10 zdravih ispitanika (odnosno 20 bubrega kao jedinica posmatranja) je ponovilo studijski dan. Ponovo je Cronbach-ov alfa koeficijent pokazao izuzetnu konzistenciju podataka kod ponovljene posete za ASL perfuziju i iznosio je 0,92, uz ICC koeficijent korelacije koji je iznosio 0,86 (95%CI 0,68-0,94), uz visoko statistički značajnu korelaciju ($p<0,0001$), dok je koeficijent varijacije (CV) iznosio 13,4%. Takođe je perfuzijski signal (PWS) u okviru ponovljene posete pokazivao odličnu konzistenciju kod svih ispitanika, Cronbach alfa je bio 0,92, uz ICC koeficijent od 0,86 (95%CI 0,67-0,94) i visoko statistički značajnu korelaciju ($p<0,0001$) i koeficijent varijacije (CV) od 13,4%.

Kada je u pitanju ponovljivost merenja u okviru jedne posete kod transplantiranih pacijenata rezultati takođe pokazuju skoro identične vrednosti kao kod zdravih, Cronbach-ov alfa koeficijent koji je iznosio 0.98, ICC koeficijent 0.97 (95% CI 0.91-0.99) i za cRBF i PWS, uz visoko statistički značajnu korelaciju (za oba je $r=0.97$ i $p<0.0001$) i bez statistički značajne razlike između dva nezavisna merenja u okviru posete (t-test cRBF= -0.797, $p=0.438$ i t-test PWS= -0.960, $p=0.352$). Koeficijent varijacije (CV) za cRBF je iznosio 5,7%, a za PWS 5,8%.

Na dalje je u studiji ASL-MRI perfuzija primenjena kao potpuno neinvazivna metoda za izračunavanje kortikalne bubrežne perfuzije kod pedijatrijskih i mladih pacijenata sa bubrežnim alograftom. Ukupna kortikalna bubrežna perfuzija u grupi pacijenata je bila u rasponu između 85 and 335 ml/100 g/min (prosečna vrednost 190.05 ± 67.62 mL/100 g/min). Kako prosečne vrednosti GFR i cRBF nisu pokazivale statistički značajnu razliku u odnosu na grupe pacijenata po tipu donora (živi srodni donor i kadaverični donor, $p=0.225$ i $p=0.262$, redom), ova karakteristika alografta je nakon toga smatrana uniformnom kod svih pacijenata i bez značajnog uticaja na funkciju alografta. Glavni rezultat u studiji je bio da je prosečna kortikalna bubrežna perfuzija merena ASL-MRI perfuzijskom tehnikom bila visoko statistički značajno viša u grupi pacijenata sa alograftom koji imaju stabilnu funkciju u odnosu na pacijente sa oštećenom funkcijom. Poređenjem GFR, cRBF i PWS parametara među grupama uz odgovarajuću Bonferroni korekciju, dobijene su visoko statistički značajne razlike u vrednostima izračunate glomerulske filtracije (GFR; $p<0.0001$), kortikalne renalne perfuzije (cRBF; $p=0.005$) i relativog perfuzijskog signala (PWS; $p=0.005$). Dalje, bubrežni protok meren ASL-MRI je pokazao pozitivnu korelaciju sa bubrežnom funkcijom determinirisanom vrednostima GFR u celom uzorku pacijenata ($r=0.67$, $p<0.0001$). Binarnom logističkom regresijom su analizirani svi dijagnostički parametri (cRBF, DWI, IR, PS, ED) koji bi mogli služiti kao prediktori da li se kod pacijenta sa alograftom može pretpostaviti, odnosno predvideti pre merenja GFR da ima stabilnu funkciju ili oštećenu funkciju. Na ovaj način je utvrđeno da samo cRBF služi kao statistički značajan diskriminator ($p<0.05$) alografta sa dobrom od alografta sa oštećenom funkcijom, sa visokim poljem ispod krive (area under the curve $AUC=0.859$, $p=0.007$) sa senzitivnošću od 81.8% i specifičnošću od 66,7% za granično postavljenu cRBF vrednost od 167,5ml/min/100gr tkiva.

Rezultati dobijeni kod transplantiranih pacijenata su zatim upoređivani sa individualno uparenim zdravim ispitanicima iz kontrolne grupe, čije se uparivanje vršilo u skladu sa karakteristikama donora koje su podrazumevale pol, starost i normalan BMI. S obzirom da su

svi zdravi ispitanici pokazali gotovo iste rezultate na desnom i levom bubregu, sva dalja poređenja su vršena sa levim bubregom koji se inače češće koristi kao donorski organ u praksi. Statistička značajnost razlike između transplantiranih bubrega i bubrega zdravih kontrola je dokazana t-testom za vezani uzorak u odnosu na kortikalnu perfuziju ($p < 0.0001$), perfuzijski signal ($p < 0.0001$) i stepen glomerulske filtracije ($p < 0.0001$). Dalje poređenje je ponovo raščlanjeno u odnosu na podgrupe transplantiranih pacijenata prema graničnim vrednostima za stabilnu funkciju. Primećena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima parametara kod zdravih ispitanika u odnosu na transplantirane pacijente koji imaju oštećenu funkciju, (GFR $p < 0.0001$, cRBF $p = 0.002$ i pws $p = 0.001$). Kada su bubrezi zdravih uparenih ispitanika poređeni sa transplantiranim koji su imali stabilnu i očuvanu funkciju, nije pronađena statistički značajna razlika ni u jednom parametru, što je išlo u prilog da su ovi transplantirani bubrezi funkcionisali dobro kao nativni zdravi bubrezi- GFR $p = 0.061$, cRBF $p = 0.056$ i pws $p = 0.06$.

Tokom celog istraživanja monoeksponencijalni model DWI MRI se nije posebno istakao u otkrivanju pacijenata koji imaju oštećenu funkciju alografta. Merenjem ADC koeficijenta nije dokazana razlika između transplantiranih pacijenata sa stabilnom i oštećenom funkcijom (ADC korteks $p = 0.592$, ADC medulla $p = 0.372$), kao ni u grupama zdravih uparenih kontrola u odnosu na sve ili bilo koju kategoriju transplantiranih pacijenata (zdravi vs. transplantirani sa oštećenom funkcijom alografta $p = 0.128$; zdravi vs. transplantirani sa očuvanom funkcijom alografta $p = 0.205$).

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovoj studiji dobijeni rezultati su u kongruenciji sa rezultatima prethodno objavljenih studija u kojima cRBF pokazuje dobru korelaciju sa procenjenim GFR. Međutim, do danas, od malobrojnih studija koje se bave procenom kortikalne bubrežne perfuzije (cRBF) upotrebom neinvazivne napredne ASL MRI tehnike, nijedna se nije bavila pedijatrijskim pacijentima sa bubrežnim alograftom, niti izračunatim klirenskom kreatinina, odnosno izračunatim GFR. Većina dosadašnjih studija koja je evaluirala ASL metodu je uključivala adultne pacijente sa različitim pristupima u MRI tehnici i varijabilnim brojem ispitanika. Ovde je težište stavljeno na pedijatrijske i mlade transplantirane pacijente za koje istraživanje u velikoj meri nedostaje, sa jednim, do sada objavljenim izuzetkom koji se bavio samo nativnim bubrežima kod dece (Nery F i saradnici, 2018). Kada je u pitanju populacija zdravih kontrola, ova metoda je pokazala da je dobijena prosečna vrednost kortikalne perfuzije kod

zdravih ispitanika (u proseku $319,68 \pm 112,77$ ml/min/100g tkiva) odgovarala dosadašnjim podacima iz literature. (Arzt NH i sar., 2011; Cox, FE i sar 2017; Ren T i sar, 2016). Takođe je i kvalitet metode merenjem relativnog perfuzijskog signala (PWS%) u odnosu na okolni signal iz tkiva pokazao dobru konzistenciju sa dosadašnjim objavljenim podacima (Hartveld AA i sar, 2020; Bones IK i sar. 2019)

U literaturi je pokazana varijabilnost u izmerenim vrednostima kortikalne perfuzije između brojnih studija na zdravim volonterima (ukupno 56 studija), sa rasponom prosečnih vrednosti od 139–427 mL/100 g/min (Odudu A i sar, 2018). U nekim studijama, kao faktori koji utiču na stepen perfuzije su istaknuti individualne navike u unosu tečnosti, intravenska infuzija fiziološkog rastvora i primena diuretika poput furosemide (Cox FE i sar. 2017; Boss A i sar. 2005; Chowdhury AH i sar.2014; Wang J i sar. 2012). S obzirom na relativno visoku standardnu devijaciju u vrednostima cRBF kod zdravih ispitanika koji su pokazivali normalnu bubrežnu funkciju, utvrđeno je da individualne navike u unošenju tečnosti u velikoj meri utiču na perfuziju, svi ispitanici u ovoj studiji pre MRI pregleda su se uzdržavali od hrane i vode bar 4h. U jednoj od studija koja je analizirala uticaj opterećenja vodom per os, dokazana je statistički značajna razlika u specifičnoj težini urina pre i posle unosa vode ($p < 0.0001$), ali nije dokazana razlika u cRBF (Lu-Ping L i sar. 2017). U citiranoj studiji nije navedeno kako su tačno upoređivali iste regije od interesa, s obzirom da su pacijenti nakon svake ASL akvizicije menjali poziciju ustajanjem da bi dali uzorak urina. S druge strane, u ovoj studiji pacijenti su prilikom unosa vode ostajali u tačno istoj poziciji te su merenja vršena na identičnim mestima u bubrežnom korteksu za preciznije poređenje.

Sve dosadašnje studije koje su se bavile ponovljivošću ASL eksperimenta su uglavnom imale manji ili relativno sličan broj ispitanika kao ova studija. Koeficijent korelacije kortikalne perfuzije je pokazivao umereno do odlično slaganje od studije do studije i u okviru jedne posete je pokazao ukupan raspon od 0.62-0.98, a između dve posete 0.85-0.97 (Arzt NH i sar, 2012; Cox FE i sar, 2017; Odudu A. i sar, 2018). Ova studija je u oba slučaja pokazala odličnu korelaciju i niži prosečan koeficijent varijacije i za zdrave ispitanike i transplantirane pacijente i na ovaj način je dokazala da je ASL pouzdana metoda za kvantifikaciju perfuzije, zahvaljujući adekvatnoj pripremi i obuci pacijenata i preciznom planiranju sekvenci.

Ukupna kortikalna bubrežna perfuzija u grupi transplantiranih pacijenata je bila u rasponu između 85 and 335 ml/100 g/min (prosečna vrednost $190,05 \pm 67,62$ mL/100 g/min)

što je bilo u skladu sa prethodno objavljenim podacima studija na transplantiranim i nativnim bubrezima (Arzt NH i sar, 2011; Martirosian P i sar, 2004; Hartvel AA i sar, 2020; Lu-Ping L i sar, 2017; Ahn H-S i sar, 2020; Ren T i sar, 2016; Tan H i sar, 2014). Prosečne vrednosti GFR i cRBF nisu pokazivale statistički značajnu razliku u odnosu na grupe pacijenata po tipu donora (živi srodni donor i kadaverični donor, $p=0.225$ i $p=0.262$, redom). Potencijalni razlog, kako se inače u literaturi navodi, može biti što nijedan pacijent u trenutku ispitivanja nije imao epizodu akutizacije odbacivanja grafta, zatim dobra klinička kontrola, terapija i praćenje svih neophodnih kliničkih parametara, a dodatan faktor može biti i medijana starosti kadaveričnih donora od 35 godina, što ih svrstava u mlađu kategoriju donora sa boljim dugoročnim ishodom.

U literaturi se navodi da prilikom impantacije bubrega ilijačno i povezivanjem njegove vaskularne peteljke sa ilijačnim krvnim sudovima, može doći do usporavanja brzine protoka krvi, u poređenju sa nativnim bubregom koji se ishranjuje iz aorte, te je perfuzija u alograftu potencijalno sporija usled manjeg kalibra dovodnog krvnog suda (Arzt NH i sar, 2011; Nery F i sar, 2020). Međutim, nakon upoređivanja dobijenih rezultata u ovoj studiji kod zdravih uparenih kontrola sa odgovarajućim podgrupama transplantiranih pacijenata, nije nađena razlika u perfuziji u odnosu na alografte očuvane funkcije u stepenu perfuzije, bez obzira na njihovu alokaciju, što bi ukazivalo da razlika u poziciji ne utiče značajno na snabdevanje alografta krvlju kao izolovan fizički faktor. Razlog tome dodatno može i biti što je kontrolna grupa određivana u odnosu na individualno uparene karakteristike donora bubrega kod transplantiranog pacijenta i zdrave kontrole.

Prethodno objavljene studije su konzistentno dokazivale da ASL-MRI perfuzija pozitivno korelira sa procenjenom glomerulskom filtracijom (eGFR) bilo kod nativnih bubrega (Bones IK i sar, 2019; Lu-Ping L i sar, 2017; Rossi C i sar, 2012) bilo kod bubrežnih alografta (Ahn H-S i sar, 2020; Wang W i sar, 2020; Heusch P i sar, 2013; Ren T i sar, 2016) uz isticanje činjenice da umereno oštećena bubrežna funkcija može voditi značajnoj redukciji bubrežne perfuzije, sa pokretanjem začaranog kruga u daljem oštećenju bubrežne funkcije

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Radovic Tijana, Jankovic M Milica, Stevic Ruza, Spasojevic Brankica, Cvetkovic Mirjana, Pavicevic Polina, Gojkovic Ivana, Kostic Mirjana. Detection of impaired renal allograft function in paediatric and young adult patients using arterial spin labelling MRI (ASL-MRI). Sci Rep. 2022;12(1):828.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj primene neinvazivnih naprednih tehnika magnetne rezonance u evaluaciji funkcije bubrežnog alografta“ dr Tijane Radović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji i prvi rad u svetskoj literaturi na temu neinvazivne procene perfuzije bubrežnog alografta kod pedijatrijskih pacijenata predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja brojnih faktora koji utiču na perfuziju bubrega, a posledično i na funkciju bubrežnog alografta. Radiološke procedure korišćene u ovom istraživanju spadaju u domen neinvazivnih tehnika, u cilju diskriminacije bubrežnih alografta sa oštećenom funkcijom u populaciji pedijatrijskih i mladih transplantiranih pacijenata. Ove procedure su obuhvatile i standardne metode koje su već dugo u kliničkoj upotrebi kao što su ultrazvučna i dopler dijagnostika sa procenom brzine protoka krvi u arterijskom stablu i indeksom rezistencije (PS, ED, IR). Standardna MRI dijagnostika je obuhvatala Diffusion Weighted Imaging MRI (DWI- MRI) sa procenom ADC koeficijenta (Apparent Diffusion Coefficient) u korteksu i meduli alografta.. Ove široko rasprostranjene metode su se pokazale vrlo nepouzdanim, prvenstveno ultrazvuk, dok je konvencionalna MRI dijagnostika pouzdana za procenu anatomskih karakteristika alografta i potencijalnih komplikacija, ali ne i po pitanju funkcije alografta. Za potrebe istraživanja je dopunski razvijana potpuno nova, napredna i neinvazivna metoda sa velikim potencijalom za kliničku upotrebu u funkcionalnom body MRI- Arterial Spin Labeling MRI (ASL-MRI). Ova tehnika prvenstveno za zadatak ima što precizniju procenu stepena bubrežne kortikalne perfuzije, odnosno njenu kvantifikaciju korišćenjem samo endogene vode kao kontrastnog sredstva. U praksi je prvenstveno razvijana u sklopu neuroimaginga da bi procenjivala perfuziju endokranijalno, bez većih kliničkih iskustava u upotrebi za body imaging. Pokazala se kao vrlo pouzdana, ponovljiva i precizna metoda i kod zdravih ispitanika i kod transplantiranih pacijenata koja je najbolje oslikavala kliničke parametre funkcije alografta. Iz svih gore navedenih činjenica sledi da kod pacijenata posle transplantacije bubrega koji imaju postepeno pogoršanje bubrežne funkcije, ASL-MRI perfuzija ima veliki potencijal da postane koristan dijagnostički alat za identifikaciju ovih pacijenata bez odlaganja. Najinvazivnije procedure, kao što su biopsija grafta bi u tom slučaju mogle ostati rezervisane za pacijente kod kojih je ovom neinvazivnom metodom postavljena dijagnoza oštećenja grafta i na taj način bi se izbegle po život ugrožavajuće komplikacije kod pacijenata koji ne iziskuju rutinsku, protokolarnu biopsiju.

Ova doktorska disertacija je 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 Tijane Radović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 27.04.2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragan Mašulović

Doc. Dr Brankica Spasojević-Dimitrijeva

Doc. Dr Polina Pavićević

Prof. dr Milica M. Janković

Prof. dr Olivera Nikolić

Mentor:

Prof. dr Ruža Stević

Komentor

Prof. dr Mirjana Kostić
