

**NASTAVNO-NAUČNA VEŠTAČENJE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici održanoj 19.3.2015. godine određena je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata Mr sc. Poline Pavićević pod nazivom « **Procena morfoloških i funkcionalnih parametara kod opstrukcije ureteropijeli nog segmenta primenom magnetne rezonantne urografije kod dece** » u sastavu

Prof. Dr Dragan Mašulović, predsednik

Prof. Dr Miroslav Pavićević, član

Prof. Dr Viktor Til, Medicinski fakultet Novi Sad

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Pavićević Šaranović. Članovi Komisije su detaljno proučili ili priloženu disertaciju i podnose Veštačenje u sledećem izveštaju

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija « **Procena morfoloških i funkcionalnih parametara kod opstrukcije ureteropijeli nog segmenta primenom magnetno rezonantne urografije kod dece** » obuhvata sledeće poglavlja: uvod, ciljeve rada, materijal i metode, rezultate, diskusiju i zaključke. Na kraju disertacije dat je pregled citirane literature u vidu 159 literaturnih podataka i spisak skraćivanja. Rad je prikazan na 106 kucanih strana i sadrži ukupno 27 tabela, 20 grafikona i 11 slika.

Uvod je podeljen u 19 celina. U prve dve celine uvoda prikazana su dosadašnja saznanja o opstrukciji ureteropijeli nog segmenta, etiološkim faktorima nastanka i patogenezi anomalije gornjeg urotrakta. Autor posebno ističe patofiziološki mehanizam hronične parcijalne opstrukcije koja se javlja u sklopu ove mane i kliničku prezentaciju kao i ključne dijagnostičke dileme koje je prate. U trećem delu uvoda kandidat se osvrće na dijagnostički protokol i na objašnjenje dinamske scintigrafije i ultrazvučne dijagnostike kao inicijalne dijagnostičke procedure koje imaju široku primenu ne samo u dijagnostici hronične parcijalne opstrukcije gornjeg urotrakta već i u svim ostalim patološkim stanjima vezana za uropatologiju dečijeg uzrasta. Posebnu pažnju autor je posvetio standardizaciji tehnike ultrazvučnog pregleda kod dece koji moraju biti ispunjeni sa ciljem adekvatne naknadne interpretacije dobijenih rezultata. Peta celina je posvećena hronološkom razvoju magnetne rezonance kao dijagnostičke procedure i njenim primenama u uropatologiji, prvo u adultnoj a potom i pedijatrijskoj populaciji dece. U ovom poglavlju su navode tehnike snimanja koje su primenjene u prošlosti, sa posebnim nedostatcima posebno u usavršavanju GRE (gradient echo) T1W sekvence, u sklopu dinamske faze pregleda koja predstavlja osnov za sva funkcionalna ispitivanja bubrega. Dalje se analizira razvoj i aktuelnih savremenih protokola. Posebna pažnja je

posve ena urografiji kao posebnom entitetu; U završnom delu opšteg dela, autor detaljno prikazuje tehniku postprocesinga u analizi i na inu kalkulacije pojedinih relevantnih parametara.

Postavljeni su slede i ciljevi rada:

1. Utvrditi morfološke parametre magnetne urografije koji ukazuju na mehani ku stenozu UPSa koji postoje kod opstruktivne stenozе i proceniti lokalizaciju i stepen opstrukcije Utvrditi funkcionalne parametre magnetne urografije koji ukazuju na funkcionalno ošte enje bubrega u bolesnika sa opstruktivnom stenozom UPSa i proceniti tip i stepen funkcionalnog ošte enja
2. Utvrditi grupu dece sa dokazanom hidronefrozom i funkcionalnom deterioracijom bubrega sa ili bez stenozе UPS kod koje e operativno le enje spre iti dalje pogoršanje funkcije bubrega i spre iti poreme aj rasta i razvoja bubrega

U poglavlju *Materijal i metode* opisane dizajn studije po tipu studije-preseka , u koju je bilo uklju eno 109 pacijenata uzrasta od 0.4 do 18 godina sa unilateralnom opstrukcijom ureteropijeli nog segmenta. Kriterijum za ulazak ispitanika u studiju je unilateralna hidronefroza dokazana ehosonografski bez evidentne dilatacije uretera i postavljenom sumnjom na opstrukciju UPSa. Kontrolnu grupu ini kontralateralni zdrav bubreg kod sve ispitivane dece (unutrašnja kontrola). Iz studije su isklju eni svi ispitanici koji su na ehosonografskom pregledu pokazala prisustvo neke druge anomalije urotrakta (duplex sistemi, potkovi ast bubreg i sl). Kod svih ispitanika je primenjena MR urografija kao dijagnosti ka procedura. Svi ispitanici su podeljeni u tri grupe prema renalnom tranzitnom vremenu (RTT) Prvu grupu od pacijenata su inili ispitanici sa neopstruktivnim tranzitnim vremenom (RTT). Drugu grupu je inilo 19 ispitanika (19,4%) sa ekvivokalnim tranzitnim vremenom, dok je u poslednjoj grupi bilo 34 (31,2%) pacijenata sa opstruktivnim renalnim vremenom. Podela ipsitanika je izvršena na osnovu funkcionalnog parametra-renalnog tranzitnog vremena koje je odre ivano primenom Magnetne urografije kod svih ispitanih i analiziranih pacijenata. Kod svih pacijenata evluirani su slede i morfološki parametri: stepen hidronefroze sa gradacijom od 1-5 prema kriterijumima SFU, morfološki tip pijelona koji je kategorisan kao ekstrarenalni, intrarenalni i veliki ekstrarenalni. U T2W i T1W sekvencama je ipsitivano postojanje tranzicije u širini lumena, mesto mehani ke opstrukcije, njegva dužina kao i odnos stenoti nog sa substenoti nim segmento. U visokorezolutivnim T2W sekvencama koje su primenjene ovim protokolom, odre ivan je i kvalitet renalnog parenhima koji je kategorisan kao normalan, hiper ili hipointenzan. U dinamskim postkontrastnim sekvencama T1W evaluiran je kvalitet T1W nefrograma, koji je kategorisan kao normalan i homogen, nehomogen i odložen i denzan. U dinamskoj fazi pregleda pored renalnog tranzitnog vremena analizirana su još dva funkcionalna parametra: kaliksno tranzitno vreme (CTT) i separata bubrežna funkcija (vDRF). urin. Od statisti kih metoda koriš ene su metode analiti ke i deskriptivne statistike. Podaci su grupisani i prikazani tabelarno i kroz grafikone. Interpretacija podataka je u vidu celih brojeva prikazana tabelarno i procentualno kroz grafi ki prikaz. Od testova za dokazivanje postojanja statisti ke zna ajnosti izme u analiziranih parametara primenjivani su: Hi

kvadrat test za procenu da li podaci dobijeni ispitivanjem definisanih parametara me usobno odstupaju. Pearsons test korelacije u cilju procene odstupanja analiziranih parametara unutar ispitivanih grupa. U proceni statisti ke zna ajnosti analiziranih vrednosti uzimane su one vrednosti gde je $p < 0,05$, dok su za visoko statsiti ki zna ajne vrednosti uzimane one kod kojih je $p < 0,01$.

Rezultati istraživanja su pregledno i jasno izneti i prikazani kroz tabele i grafikone. Podeljeni su u 2 celine. U prvoj celini su ispitivani svi morfološki parametri untar grupa ispitanika koji su podeljeni na tri grupe, na osnovu renalnog tranzitnog vremena. U ovom poglavlju u ispitivanom uzorku analizirana je u estalost stepena hidronefroze unutar sve tri grupe ispitanika i povezanost sa renalnim tranzitnim vremenom. (RTT) U istom delu prikazani su rezultati i ostalih morfoloških parametara kao što su: morfologija pijelona, lokalizacija stenozе, dužine i odnos stenoti nog/substenoti nog segmenta, kao i povezanost ovih parametara sa opstrukcijom. Od morfoloških parametara koji mogu uticati na ishod osptrukcije UPSa i njihove povezansti sa renalnim tranzitnim vremenom, u rezultatima je prikazana uloga T2W sekvence u proceni kvaliteta renalnog parenhima, i kategorizacije ispitanika na one sa i bez akutne osptrukcije. Rezultati prikazuju statisti ki zna ajne razlike u grupama, posebno u grupi ispitanika sa opstruktivnim RTT i sa visokim stepenom hidronefroze. Procena separatne funkcije bubrega je odre ivana volumetrijskom metodom merenja koja je je posebno akcentovana, s obzirom da predstavlja najprecizniju meru aktivnog volumena bubrežnog parenhima koji u estvuje u ukupnoj bubrežnoj funkciji. U drugom delu rezultata su prikazani i ostali funkcionalni parametri: kaliksno tranzitno vreme (CTT), njegova ukupna u estalost i celoj grupi ispitanika, sa posebnim osvrtom na njegovu prediktivnu ulogu indeksa GFR.

U poglavlju **Diskusija** koje je napisano na 25 strana dr. Polina Pavi evi je jasno i koncizno iznela analizu rezultata i u potpunosti odgovorila na ciljeve koji su postavljeni kao tema doktorske disertacije. Podacima iz literature na sistematizovan na in upotpunjuje stavove i tvrdnje koji su proistekli iz rezultata.

Na osnovu prikazanih rezultata i diskusije dr Polina Pavi evi je izvela slede e **zaklju ke**:

1. Stepен HN je zna ajan morfološki faktor u proceni opstrukcije UPSa. Utvrdili smo statisti ki zna ajnu povezanost izme u stepena hidronefroze i RTT; nizak stepен hidronefroze sugeriše da sistem nije opstruktivan, dok najviši stepен HN ukazuje da je sistem verovatno u opstrukciji (hi-kvadrat=29,795; DF=2; $p < 0,001$).
2. U našoj studiji smo dokazali da morfologija pijelona nema uticaja na brzinu eliminacije kontrastnog sredstva i RTT. Iako postoji predominacija VER pijelona u grupi opstruktivnih pacijenata, nije dokazana statisti ka zna ajna razlika me u grupama ispitanika
3. MR urografija je dijagnosti ka procedura koja sa velikom pouzdanoš u i u najve em broju ispitanika (91.7%) postiže vizuelizacija uretera hidronefroti nog bubrega kod dece sa opstrukcijom UPSa, ali bez zna ajne povezanosti sa RTT

4. Vrsta pijelona nema uticaja na brzinu eliminacije kontrastnog sredstva i RTT. Iako u našoj studiji postoji predominacija VER pijelona u grupi opstruktivnih pacijenata, nije dokazana statistička značajna razlika među grupama ispitanika
5. Hidronefroti ni bubrezi koji imaju normalan kvalitet parenhima u T2W sekvenci nemaju znake akutne opstrukcije i dominantan su nalaz u grupi sa neopstruktivnim RTT, dok je izmenjen kvalitet hiper ili hipointenzan najčešće i u grupi sa opstruktivnim RTT i označava da je sistem dekompenzovan; u najvećem broju se javljaju u grupi sa opstruktivnim RTT ali bez statističke značajnosti između ispitivanih kategorija (Ne postoji statistički značajna razlika u nivou kvaliteta korteksa u T2W sekvenci između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=2,285; DF=2; p=0,319).
6. Izmenjen kvalitet parenhima u T1W nefrogramu prediktor je rane bubrežne deterioracije i značajno je povezan sa sistemima koji pokazuju opstruktivno RTT, dok neizmenjen kvalitet T1W nefrograma koji sugeriše oštećenost bubrežne funkcije, značajno korelira sa neopstruktivnim i ekvivokalnim RTT. Hidronefroti ni sistemi koji imaju neizmenjeno RTT nemaju rane znake renalne deterioracije (hi-kvadrat=30,558; p<0,001).
7. Ukrštaju i renalni krvni sudovi su u najvećem procentu bili uzrok opstrukcije UPSa u našem ispitivanju(40%) ali bez utvrđene statistički značajne povezanosti sa RTT. Uzrok opstrukcije nije usko povezan sa RTT
8. MRU je pouzdana dijagnostička procedura u detekciji renalnih krvnih sudova kao uzroka opstrukcije; Utvrdili smo specifičnost 66.7%, senzitivnost 85.7%, pozitivnu prediktivnu vrednost 66.7%, negativnu prediktivnu vrednost 85.7% i dijagnostičku pozdanost 80%. Nije dokazana statistička značajna razlika MRU i hirurgije u dijagnostici ukrštaju ih renalnih krvnih sudova ($p = 0.004$ and $p < 0.01$ respekt). MRU i hirurgija su pokazala dobro slaganje ($\kappa = 0.524$).
9. Iako je tranzicija u širini lumena dokazana u većini ispitane dece sa opstrukcijom UPSa (79,4%), nije dokazana značajna korelacija tranzicije/stenoze uretera sa RTT. Tranzicija širini lumena uretera nema uticaja na ishod i evoluciju hidronefroti nog bubrega sa opstrukcijom UPSa.
10. Dužina stenoti nog segmenta i odnos stenoti nog/substenoti nog segmenta uretera su morfološki parametri kod opstrukcije UPSa koji ne koreliraju značajno sa RTT (F=0,321; DF=2, 30; p=0,728) i (F=0,071; DF=2, 38; p=0,931, resp); dužina stenoti nog segmenta kao ni odnos distalnog segmenta uretera nemaju bitan uticaj na razvoj opstruktivnog renalnog tranzitnog vremena hidronefroti nog bubrega, dok je širina lumena stenoze usko povezana sa RTT. F=4,095; DF=2, 39; p=0,024). Najmanja prosečno izmerena vrednost lumena stenoze se javlja u grupi sa opstruktivnim RTT i iznosi $1,7\text{mm} \pm 0,5\text{mm}$, a najviša u grupi ekvivokalnih $2,5 \pm 1,0\text{mm}$
11. CTT je značajan funkcionalni parametar bubrežne funkcije i indeks GFR. Neopstruktivno i ekvivokalno renalno tranzitno vreme je značajno povezano sa HN sistemima koji imaju normalno CTT i neizmenjenu bubrežnu funkciju sa stabilnim indeksom GF, dok opstruktivni sistemi značajno koreliraju sa izmenjenim CTT koji ukazuje na renalnu deterioraciju i smanjen indeks GFR. (hi-kvadrat=34,407; p<0,001).

12. vDRF je veoma značajan funkcionalni parametar i pokazatelj bubrežne funkcije. U našoj studiji dokazana je signifikantna povezanost sa RTT. ($F=6,501$; $DF=2, 93$; $p=0,002$) Utvrdili smo da opstruktivni sistemi obično imaju smanjenu bubrežnu funkciju, dok neopstruktivni sistemi imaju očuvanu funkciju. Niske vrednosti vDRF kao pokazatelj oštećenja bubrežne funkcije su značajno povezane sa opstruktivnim RTT, dok je očuvana funkcija HN bubrega povezana sa neopstruktivnim RTT. ($p=0,001$)
13. Asimetrično bubrežnu funkciju (40%) imaju bubrezi sa opstruktivnim RTT, dok neopstruktivni i ekvivokalni imaju očuvanu bubrežnu funkciju (40%). Utvrđeno je statistički značajna razlika u vrednosti vDRF 40% između ispitivanih grupa ($\chi^2=10,707$; $p=0,005$).
14. Na osnovu rezultata naše studije utvrdili smo su da hidronefrotični bubrezi sa opstrukcijom UPSa imaju srednju vrednost vDRF 40% \pm 14% dok kontralateralni, zdravi imaju srednju vrednost 60% \pm 14%. Hidronefrotični bubrezi sa opstrukcijom UPSa imaju značajno niže vrednosti vDRF kao znak renalne deterioracije. ($t=-6,993$; $p<0,001$)
15. Od ukupnog broja 109 ispitanika 30 (27,5%) je operisano a 79 (72,5%) nije. Najveći broj operisane dece je bio iz grupe sa opstruktivnim RTT, a najmanji iz grupe neopstruktivnih. Utvrdili smo statistički značajnu razliku između operacija između ispitivanih grupa ($\chi^2=31,659$; $p<0,005$).
16. Kombinuju i različite funkcionalne (diferencijalnu renalnu funkciju, renalno i kaliksno tranzitno vreme) i morfološke MRU parametre (stepen HN, uzrok i vrstu opstrukcije kvaliteta T1W i T2W nefrograma) u okviru iste studije, MR urografijom je moguće postaviti ne samo pouzdanu dijagnozu opstrukcije UPSa već i izdvojiti one hidronefrotične sisteme koji imaju različite stepene oštećenja bubrežne funkcije - od početnih i suptilnih znakova do značajnog stepena renalne deterioracije.
17. MR urografija objedinjuje i morfološke i funkcionalne parametre u dijagnostici opstrukcije UPSa nam sa sigurnošću može izdvojiti onu grupu dece koja imaju indikaciju za hirurški lečenje, i ujedno sprečiti operativno lečenje dece kod kojih hirurška intervencija ne bi imala koristi.

B. Kratak opis postignutih rezultata

U ovom radu je pokazano postojanje statistički značajnog odstupanja stepena hidronefroze među ispitivanim grupama, sa predominacijom najvišeg stepena hidronefroze u grupi sa opstruktivnim renalnim tranzitnim vremenom; iako je poznato da je renalno tranzitno vreme samoparametar koji je odraz staze urina i koji ukazuje na odloženu ekskreciju urina kod opstrukcije UPSa, i znaju i njegovu protektnu ulogu od povećanog pritiska posebno u kategoriji odojčeta i veoma mladog deteta, ipak je u ovoj prikazanoj studiji postignuta značajna statistička korelacija sa ovim morfološkim parametrom - Najveći stepen dilatacije pks je usko povezan sa opstruktivnim RTT dok je on značajno niži u grupi sa neopstruktivnim RTT. Morfologija pijelona nije pokazala povezanost sa odloženom drenažom tj opstruktivnim RTT i nema uticaja na drenažu, na osnovu statističkih parametara, iako je u ovoj studiji predominao najveći stepen

velikog ekstrarenalnog pijelona u grupi dece sa opstruktivnim RTT. MR urografija je kao dijagnosti ka procedura postigla u ovoj studiji vizuelizaciju uretera bolesnog bubrega ak u 93,2%, ime se izdvaja kao jedina i suverena procedura u prikazu uretera. Od svih mehani kih uzroka opstrukcije naj eš e su bili zastupljeni renalni krvni sudovi koji su naj eš e anetriorono ukrštali UPS segment, sa u estolš u od 40% i koji su su javljali u svim grupama. Posebno je analizirana ova podgrupa pacijenata sa osvrtom na operativne rezultate. Ve ina dece iz ove grupe pacijenata je bila sa opstruktivnim RTT koja su u najve em broju operisana. Porede i rezultate MR urografije u detekciji ukrštaju ih renalnih krvnih sudova sa intraoperativnim nalazom, postignuta je zadovoljavaju a vrednost senzitivnosti 66,9 %, specifi nosti 83%, i ukupna dijagnosti ka pouzdanost metode je iznosila 80% sa odli nim slaganjem Mr urografije i operativnog nalaza. Od ostalih uzroka opstrukcije posebno su obra eni i fetalni nabori, kao redak entitet u uropatologiji. Isti e se da su svi bubrezi sa opstrukcijom UPSa uzrokovani fetalnim naborima imali o uvanu funkciju. Morfološki parametri :dužina stenoti nog segmeta i dijametar stenoze nisu pokazale signifikatnu ulogu u prognozi hidronefroti nog bubrega, kao ni bitno odstupanje vrednosti unutar ispitivanih grupa. Od ostalih ispitivanih funkcionalnih parametara pored RTT, u prikazanim rezultatimaponu eni su i rezultati vrednosti i pore enja me u grupama kaliksnog tranzitnog vremena (CTT) .Ovde su dobijeni statisti ki zna ajni podaci u grupi dece sa opstruktivnim RTT ve ina dece iz ove grupe je poazala izmenjen ovaj parametar , koji je prediktor GFR, kao znak rane renalne deterioracije. I na kraju najzna ajniji deo rezultata je posve en odre ivanju separatne renalne funkcije, ovom metodom . Ovde se u prikazanim rezultatima uo ava jasno odstupanje vDRF me u grupama, posebno izme u neopstruktivnih i opstruktivnih gde je dokazana statisti ka zna ajnost. Pacijentui u grupi opstruktivnih su u ve ini slu ajeva imali ošte enu, asimetri nu separatnu renalnu funkciju (40%) kao znak renalnog ošte enja kod ove anomalije, dok su naprotiv deca iz neopstruktivne grupe imala uglavnom o uvanu funkciju (40%)

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature

Iako je definicija opstrukcije dobro poznata, i predstavlja opstrukciju protoka urina od bubrega ka mokra noj bešici, i kao krajnji ishod ima deterioraciju bubrežne funkcije klini ka definicija opstrukcije ostaje nejasna i nepotpuna. U današnje vreme, ne postoji zlatni dijagnosti ki standard koji bi mogao da nam da odgovor na pitanje: da li postoji funkcionalna opstrukcija hidronefroti nog bubrega, kog je stepenai d li e i kada nastupiti rrenalna deterioracija. Na žalost još uvek ne postoji konsenzus -kada operisati. Naime, u klini kom smislu postoje dve grupe dece sa ovom anomalijom. Prva je grupa mla eg uzrasta, asimptomatska, obi no sa prenatalnom postavljenom dijagnozom hidronefroze , dok drugoj grupi pripadaju deca starijeg uzrasta, esto simptomatska, sa dijagnozom hidronefroze koja se obi no postavlja akcidentalno. Tradicionalno, indikacija za pijeloplastiku je porast hidronefroze na ultrazvuku kombinovan sa stati kom ili dinamskom scintigrafijom , uz pad separatne bubrežne funkcije (više od 10%)(69,136). Sa druge strane , postoji i grupa de ijih urologa koji imaju tendenciju da ranije operišu mla u decu, da bi po njihovom mišljenju, spre ili dalje ošte enje bubrežne funkcije u kasnijem životnom dobu. Poslednjih godina MR urografija postaje zna ajno dijagnosti o sredstvo u evlauaciji ve ine kongenitalnih anomalija urotrakta,

koja je stekla velike pristalice zbog neinvazivnosti (nema jonizujućeg zračenja) ali zbog velike prostorne i kontrastne rezolucije. U ovom radu je kada se osvrnemo na ukupan broj operisane dece iz cele grupe ispitanika, procenat operisanih od 27% se slaže sa podacima iz literature. Tradicionalno, indikacija za pijeloplastiku je porast hidronefroze na ultrazvuku kombinovan sa statikom ili dinamskom scintigrafijom, uz pad separatne bubrežne funkcije (više od 10%). Veoma dobri rezultati su postignuti u sposobnosti vizuelizacije uretera. U najvažnijem broju slučajeva, MR urografijom je prikazan ureter i mesto opstrukcije; sveukupna vizuelizacija je postignuta čak u (n=100, 91,7%), a u manjem procentu (n=9,8.3%) preostalih ispitanika nije. Ovo se slaže sa radovima Rohrschneider i grupe autora, koja je među prvima pokazala primenu MR urografije u pedijatriji uropatologiji, i koja je skrenula pažnju na senzitivnost ove metode u detekciji čak i onih uretera koji su bubrezi hipofunkcionalni ili čak afunkcionalni. Već je ranije pomenuto, da se kao uzrok spoljašnje opstrukcije renalni krvni sudovi prezentuju u 11–49% slučajeva. Definišu se različitno: kao “anomalni”, “aberrantni” ili “ukrštajni”. Najverovatnije pogoršavaju već postojeću opstrukciju pre nego što predstavljaju jedini i primarni uzrok opstrukcije; u prilog ovoj činjenici je podatak da se u toku hirurške intervencije skoro uvek nalaze unutrašnje, patološke promene uretera na mestu ukrštanja sa krvnim sudovima. U prikazanoj studiji ukupna prevalencija CV kao uzroka opstrukcije je iznosila 16.5% u grupi neselektovane dece i 30% u operisane dece. Rezultati istraživanja ne odstupaju od onih objavljenih u literaturi. Rooks and Lebowitz su u svom radu evaluirali 201 operisane dece sa opstrukcijom UPSa, i pronašli su CV kao opstruktivni faktor u 49% dece ali u grupi od 100 simptomatske dece sa hidronefrozom, a svega u 11% u grupi od 101 dece sa prenatalnom dijagnozom hidronefroze. Prethodna ispitivanja iz ove oblasti su pokazala, da je cTT pouzdan funkcionalni parametar GFR i tubularne funkcije. Izračunavanje ovog parametra se izvodi u dinamskim studijama, i definišu kao vreme koje je potrebno kontrastnom sredstvu da pređe iz renalnog korteksa u kolektorski sistem bubrega. Može biti simetrično, odloženo i rapidno na hidronefrotičnoj strani. Simetrično cTT ukazuje da sistem ostaje kompenzovan u toku diuretskog izazova, dok odloženo cTT ukazuje na akutni pad GFR i porast reapsorpcije urina u renalnim tubulima, kao odgovor na povećan intrapelvični pritisak, dok se rapidno cTT obično vidi kod opstrukcije intenzivnog karaktera i /ili nakon uspešne pijeloplastike; izmenjene vrednosti ovog funkcionalnog parametra mogu ukazivati i na postojanje glomerularne hiperfiltracije i oštećenje tubularne koncentracijske sposobnosti. U prikazanim rezultatima od ukupnog broja ispitanika prema kaliksnom tranzitnom vremenu simetrično je imalo 50 (45,9%), odloženo 36 (33,0%) i rapidno 23 (21,1%). Kod ispitanika sa neopstruktivnim i ekvivokalnim rTT najčešće je bilo zastupljeno simetrično cTT (67,9% prema 42,1% respektivno), dok je kod ispitanika sa opstruktivnim rTT najčešće bilo zastupljeno odloženo cTT (67,6%). Utvrđena je statistički značajna razlika u prevalenciji vrste cTT između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=34,407; p<0,001). Većina bubrega sa simetričnim, cTT su bili iz neopstruktivne grupe pacijenata, u poređenju sa zdravim kontralateralnim bubregom, što ukazuje na kompenzovanu prirodu opstrukcije UPSa bez dubljih patofizioloških promena i oštećenja bubrežne funkcije. Njihovi oponenti u opstruktivnoj grupi su sa druge strane imali dominantno asimetrične vrednosti cTT visok procenat asimetričnih vrednosti cTT bubrega; svega njih četvoro je imalo simetrične, normalne vrednosti. Jasno je da postoji značajna povezanost opstrukcije i po etničkim funkcionalnim znakovima deterioracije bubrežne funkcije, koji je prediktor

izmenjeno CTT. Analizom ispitanika iz grupe opstruktivnih, sa neizmenjenim CTT, uo ene su promene pojedinih morfoloških parametara. Kod jednog ispitanika je registrovan hiperintenzan korteks u T2W, uz denzan i odožen T1W, sa asimtri nom vDRF (36.6%). Drugi pacijent, je imao sve funkcionalne parameter u referentnim vrednostima , osim vDRF, ija je kalkulacija u tehni kom smislu bila neuspešna (nejasni nefrogrami zbog neujedna enog disanja); kod tre eg deteta su svi morfološki i funkcionalni parametri bili u referentnim vrednostima, uklju uju i i o uvanu bubrežnu funkciju, vDRF (40,9%); kod ovog pacijenta je bio patološki izmenjen samo jedan morfološki parameter- nehomogenT1W nefrogram. Iznena uju e, kod poslednjeg , etvrtog pacijenta iz ove grupa, osim vDRF koje je bilo veoma nisko, svi ostali paremetri su imali normalne vrednosti. Analizom grupe operisanih ispitanika iz grupe sa ekvivokalnim tranzitnim vremenom, koja u klini kom smislu predstavlja za de ijeg hirurga najve u dijagnosti ku i terapijsku dilemu “operisati ili ne “, prime uje se upadljivo visok stepen HN; prose na vrednost SFU iznosi 5 ,i zna ajno viša u pore enju sa ostale dve grupe ispitivane dece. Posebno je interesantno da je grupa opstruktivnih, operisanih imala manji stepen HN (4.6).Ovo ukazuje da stepen hidronefroze samostalno ,bez ostalih parametara , naravno ne može biti jedini prediktor funkcionalne opstrukcije, kao ni indikator za hirurško le enje.

D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji ine deo teze

1. Pavicevic P, Saranovic Dj, Mandic M, Vukadinovic V, , Djordjevic M, Radojicic, Z, Petronic I, Cirovic, D, Nikoli D. Efficacy of Magnetic Resonance urography in detecting crossing renal vessels in children with ureteropelvic junction obstruction *Ann. Ital. Chir.*, 2015 86: ???-???
pii: S0003469X15023611

E. Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa disertacije)

Veliki broj studija je ukazao na problem postojanja funkcionalne opstrukcije kod opstrukcije ureteropijeli nog segmenta u de ijem uzrastu, koju je neophodno prepoznati na vreme kako bi se sprovedo le enje i mogu e komplikacije. MR urografija omogu ava superioran anatomski prikaz svih relevantnih struktura urotrakta zahvaljuju i visokoj prostornoj i kontrastnoj rezoluciji, dok dinamske postkontrastne sekvence visoke temporalne rezolucije omogu avaju pra anje prolaska paramagnetnog kontrastnog sredstva kroz bubreg. Nau ni doprinos ove teze je što se primenom ove metode mogu pouzdano utvrditi morfološki i funkcionalni parametri, koji su u korelaciji sa funkcionalno opstruktivnim sistemima. Poseban akcenat ovog istraživanja je na dinamskoj fazi pregleda (dinamska urografija) ijom se primenom može pouzdano odrediti separata funkcija bubrega. Primenom ove metode u klini koj praksi bi nam omogu ilo odre ivanja onih hidronefroti nih sistema koji imaju funkcionalne znake opstrukcije, ije bi operativno le enje spre ilo propadanje bubrežne funkcije i potencijal rasta bubrega. Sa druge strane postavljanjem preciznih indikacija za hirurško le enje spre ilo bi se nepotrebno hirurško le enje kod one dece koja nemaju znake opstrukcije.

MIŠLJENJE I PREDLOG

Doktorska disertacija Mr sc.med dr Polina Pavi evi , predstavlja originalni nau ni doprinos izu avanjem dijagnosti kih i prognosti kih parametara opstrukcije ureteropijeli nog segmenta u de jem uzrastu. S obzirom na estu dijagnosti ku dilemu u proceni opstrukcije pred kojom se nalaze de iji urolozi i radiolozi u ovoj kongenitalnoj anomaliji, primena magnetno rezonatne urografije,kao inovativne dijagnosti ke procedure, omogu ava objektivniju i precizniju procenu u donošenju odluke o hiruškom le enju. U radu je data kompletna obrada morfoloških i funkcionalnih parametara primenom ove dijagnosti ke procedure i rezultati koji sugerišu pouzadnost procedure i izdvajaju je kao metodu izbora u funkcionalnoj proceni opstrukcije. Tako e je ovim radom kod pedijatrijske populacije pokušano da se reše postoje e dileme u diferencijalnoj dijagnozi hidronefroze sa mogu im prate im komplikacijama. Na osnovu dijagnosti kg protokola i dobijenih rezultata utvr ena je zna ajnost pojedinih parametara u proceni postojanja i tipa opstrukcije kod ispitivanih grupa pacijenata.Posebno zna ajan doprinos MR urografije, kao nove dijagnosti ke procedure je u odre ivanju separatne bubrežne funkcije, kao najrelevantnijeg funkcionalnog parametra bubrežne deterioracije. Zna aj ovih rezultata u klini koj praksi je u pravovremenoj dijagnozi, odre ivanju adekvatne terapije i prevenciji komplikacija.

Komisija sa posebnim zadovoljstvom predlaže Nastavno-nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju «**Procena morfoloških i funkcionalnih parametata opstrukcije ureteropijeli nog segmenta primenom magnetno rezonatne urografije kod dece**,Mr sci med dr Poline Pavi evi stavi rad na uvid javnosti i odobri javnu odbranu.

U Beogradu, 24.04.2015

LANOVI KOMISIJE

Prof. dr Djordjije Šaranovi
mentor

Prof. dr Dragan Mašulovi
predsednik

Prof dr Miroslav Djordjevi - lan

Prof. dr Viktor Til
Profesor Medicinskog fakulteta Novi Sad