

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.10.2021. godine, broj 7520/1-MP, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena dijagnostičke vrednosti novih parametara drenaže dinamske scintigrafije bubrega”

kandidata dr Marije Radulović, zaposlene u Institutu za nuklearnu medicinu Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Mentor je prof. dr Slobodanka Beatović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragana Šobić Šaranović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dejan Dragičević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Ljiljana Radosavčev, profesor Medicinskog fakulteta VMA

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 Marije Radulović napisana je na ukupno 81 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metod i ispitanici, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 23 tabele i 16 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćena korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su navedeni etiološki faktori, definicije i klinički simptomi opstruktivne uropatije i opstruktivne nefropatije. Najviše pažnje je posvećeno dijagnostičkim modalitetima opstruktivne uropatije. Pored radioloških metoda, razmatrane su i nuklearno medicinske metode sa posebnim osvrtom na dinamsku scintigrafiju bubrega. U potpunosti su opisane indikacije, radiofarmaci, protokoli, izvođenje i interpretacija nalaza ove metode. Detaljno su objašnjeni kvantitativni parametri renografije, kako tradicionalni tako i noviji parametri

bubrežne drenaže- Normalizovana rezidualna aktivnost (eng. Normalized residual activity, NORA) i Efikasnost izlučivanja (eng. Output efficiency, OE). Opisan je postupak, odnosno koraci obrade dinamskih studija bubrega, kao i izračunavanje kvantitativnih parametara dobijenih primenom softvera Međunarodne agencije za atomsku energiju (eng. International Atomic Energy Agency, IAEA).

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od određivanja dijagnostičke tačnosti standardne interpretacije renografije, kao i parametara NORA и OE za protokole ^{99m}Tc -DTPA $\Phi+20$, ^{99m}Tc -DTPA $\Phi+2$ и ^{99m}Tc -EC $\Phi+2$ diurezne dinamske scintigrafije u odnosu na konačnu kliničku dijagnozu. Takodje, trebalo je proceniti i značaj navedenih kvantitativnih parametara u smanjenju broja lažno pozitivnih i ekvivokalnih nalaza dobijenih standardnom interpretacijom dinamskih studija bubrega. Kao cilj rada navedena je i procena pouzdanosti navedenih kvantitativnih parametara softvera primenom multicentrične inter-observer studije.

U poglavlju **metod i ispitanici** je navedeno da je studija dijagnostičke tačnosti kohortna studija i da je sprovedena u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije u trajanju od januara 2011. do juna 2019. godine. Jasno su definisani kriterijumi za uključenje i isključenje u studiju, kao i za kontrolne grupe pacijenata. Detaljno su opisana sva tri protokla diurezne dinamske scintigrafije bubrega- radiofarmaci, priprema pacijenata za snimanje, način izvođenja, kao i obrada studija i interpretacija nalaza. Navedeno je da konačna klinička dijagnoza postavljena od strane urologa. Inter-observer studija je definisana kao kohortna studija koja je izvodjena u tri nuklearno medicinska centra, Klinički centar Srbije, Vojnomedicinska akademija i Klinički centar Vojvodine u periodu od januara 2013. do juna 2016. godine. primenom radiofarmaka ^{99m}Tc - MAG3 u populaciji dece i odraslih. Obrazloženi su kriterijumi za uključenje i isključenje, protokoli i svi kvantitativni parametri renografije čija je reproducibilnost ispitivana. Za dobijanje kvantitativnih parametara obe kohortne studije koriscen je IAEA softver za obradu dinamskih studija bubrega.

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

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.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 93 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

***izveštaj Komisije za ocenu doktorske disertacije, treba da sadrži vrednost Similarity indexa dobijenu proverom originalnosti doktorske disertacije, odnosno utvrđen procenat podudarnosti, korišćenjem programa iThenticate. Ovaj podatak treba navesti u posebnoj tački Izveštaja pod nazivom „Provera originalnosti doktorske disertacije“, uz navođenje pretežnih razloga za dobijeni stepen podudarnosti (npr.citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove 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

Granične vrednosti parametara drenaže za bubrežnu opstrukciju protokola ^{99m}Tc - DTPA F+20 diurezne dinamske scintigrafije su bile $\text{NORAp}m \geq 0.23$ i $\text{OE}40 < 80\%$. U odnosu na konačnu kliničku dijagnozu parametar $\text{NORAp}m$ je pogrešno klasifikovao opstrukciju u samo jednoj bubrežnoj jedinici, dok je $\text{OE}40$ tačno klasifikovao opstrukciju u 67/73 bubrežne jedinice. Koeficijenti slaganja navedenih parametara sa konačnom kliničkom dijagnozom su bili odlični (preko 0.9). Parametri $\text{NORAp}m$ i $\text{OE}40$ su pokazali superiornost u razlikovanju opstrukcije i dilatacije gornjeg urinarnog trakta u odnosu na standardnu interpretaciju renografije kojom je dobijeno 12/73 lažno pozitivnih nalaza opstrukcije. Dakle, razlika u interpretaciji konačne kliničke dijagnoze i standardne interpretacije renografije je bila značajna sa koeficijentom slaganja 0.468. Lažno pozitivni nalazi opstrukcije su bili kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću udruženi sa niskom separatnom funkcijom bubrega, solitarnim bubregom ili izraženom pelvikaliksnom dilatacijom. Parametar $\text{NORAp}m$ je bio bolji u reklasifikovanju ekvivokalnih nalaza dobijenih tradicionalnim tumačenjem dinamske scintigrafije bubrega u odnosu na parameter $\text{OE}40$. Dijagnostička tačnost parametara $\text{NORAp}m$, $\text{OE}40$ i standardne interpretacije dinamske scintigrafije bubrega je bila 98%, 95% i 73%, respektivno u odnosu na konačnu kliničku dijagnozu.

Granične vrednosti parametara $\text{NORAp}m$ i $\text{OEF}+20$ za bubrežnu opstrukciju protokola ^{99m}Tc - DTPA F+2 diurezne dinamske scintigrafije su bile nešto niže u odnosu na protokol ^{99m}Tc - DTPA F+20 usled bržeg bubrežnog tranzita na terenu rane diuretske stimulacije. Parametar $\text{OEF}+20$ je tačno klasifikovao opstrukciju u 70/73 bubrežne jedinice, a $\text{NORAp}m$ u 69/73 bubrega. U odnosu na grupu ispitanika sa protokolom DTPA F+20, parameter $\text{OEF}+20$ je

pokazao nešto bolje slaganje sa konačnom kliničkom dijagnozom. Svakako, ovi parametri drenaže su pokazali superiornost u odnosu na standardnu interpretaciju renografije, kojom je nadjeno 9/72 lažno pozitivnih nalaza bubrežne opstrukcije u odnosu na konačnu kliničku dijagnozu. Izražena dilatacija pijelokaliksnog sistema i bubrežna slabost su bili glavni razlozi ovih nalaza. U grupi ispitanika sa protokolom DTPA F+2 je bilo manje ekvivokalnih nalaza u odnosu na protokol DTPA sa kasnom diuretskom stimulacijom. Svi nalazi neopstruktivne dilatacije dobijeni standardnom interpretacijom dinamske scintigrafije bubrega su bili potvrđeni konačnom kliničkom dijagnozom. Dijagnostička tačnost parametara NORAp_m, OEF+20 i standardne interpretacije dinamske scintigrafije bubrega je bila 98%, 96% i 77%, respektivno u odnosu na konačnu kliničku dijagnozu.

Granične vrednosti parametara NORAp_m i OEF+20 za bubrežnu opstrukciju protokola ^{99m}Tc-EC F+2 su bile 0.14, odnosno 77%, dakle niže u odnosu na protokole sa DTPA radiofarmakom. Takođe, već kod vizuelne interpretacije sekvencijalnih scintigrama dinamske scintigrafije bubrega uočen je bolji kvalitet sekvencijalnih scintigrama u odnosu na DTPA zbog brzog bubrežnog tranzita ovog tubulskog radiofarmaka. Parametar OEF+20 je tačno klasifikovao opstrukciju u 65/66 bubrežnih jedinica, a NORAp_m u 64/66. Specifičnost oba parametra za dijagnozu opstrukcije je bila preko 90% i značajno je bolja u odnosu na standardnu interpretaciju renografije, što ima veliki klinički značaj. Kao i kod prethodna dva protokola diurezne dinamske scintigrafije (DTPA F+2 i DTPA F+20), rezultati su pokazali značajno bolje slaganje ovih parametara drenaže sa konačnom kliničkom dijagnozom u odnosu na standardnu interpretaciju renografije. Ekstrarenalni pijelon je prednjačio kao razlog ekvivokalnih nalaza dobijenih tradicionalnim tumačenjem scintigrafije koji su reklasifikovani kao dilatirani, bez opstrukcije, dok je bubrežna slabost i/ili smanjena separata funkcija bubrega davala ekvivokalne nalaze koje je konačna klinička dijagnoza reklasifikovala kao neopstruktivno dilatirane. Dijagnostička tačnost parametara NORAp_m, OEF+20 i standardne interpretacije dinamske scintigrafije bubrega je bila 98%, 97% i 73%, respektivno u odnosu na konačnu kliničku dijagnozu.

Na uzorku od 130 pacijenata uradjena je inter-observer studija u populaciji odraslih i dece primenom MAG3 dinamske scintigrafije bubrega. Ispitivana je reproducibilnost parametara koji se mogu dobiti obradom dinamskih studija bubrega primenom IAEA softvera. Vrednosti analize reproducibilnosti za sve parametre softvera u obe populacije pacijenata su bile odlične. Donja vrednost koeficijenta korelacije je bila 0.985 kod dece, odnosno 0.986 kod odraslih. Ukupno slaganje između observera za sve parametre u obe populacije je bilo gotovo

savršeno (prosečna vrednost koeficijenta korelacije preko 0.99) bez značajne razlike između parametara bubrežne drenaže, tranzita i separate funkcije. Uzrast, kvalitet drenaže i narušena separata funkcija bubrega nisu značajno uticali na reproducibilnost parametra IAEA softvera između observera u pedijatrijskoj populaciji. U populaciji odraslih kvalitet drenaže, smanjena ukupna bubrežna funkcija i narušena separata funkcija bubrega nisu značajno uticali na reproducibilnost parametara između observera.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Prema podacima iz literature, do danas nisu saopštavani rezultati validacije IAEA softvera za obradu dinamskih studija bubrega kod odraslih. Nakon prvih iskustava sa ovim softverom u našoj zemlji, urađena je validacija kvantitativnih parametara u populaciji dece sa kongenitalnom hidronefrozom (Beatović i saradnici 2014.). Dostupni podaci iz literature ne opisuju izračunavanje parametara NORA i OE kod DTPA diurezne dinamske scintigrafije. Neke studije su se bavile izračunavanjem različitih kvantitativnih parametara kao što je rezidualna kortikalna aktivnost, ali na malom broju ispitanika bez istorije urooopstrukcije ili bilo kakvog bubrežnog oboljenja (Jung i saradnici, 2005.). Iako je EC noviji radiofarmak, takođe do danas nema validacije parametara NORA i OE. Preporuka je da se ovi parametri koriste za interpretaciju nalaza dinamske scintigrafije bubrega, pogotovo u cilju smanjenja neopredeljujućih nalaza dobijenih standardnom interpretacijom renografije. Najveći problem primene je nedostatak softvera za izračunavanje ovih parametara. Nekolicina studija se bavila proučavanjem ovih parametara, ali kod MAG3 dinamskih studija. Računate su granične vrednosti NORA i OE za opstrukciju ili se ispitivao uticaj bubrežne funkcije na vrednosti ovih parametara (Jain i saradnici 2003., Piepsz i saradnici 2002., 2011, Nogarède i saradnici 2010, Nimmon i saradnici 2004., Kuyvenhoven i saradnici 2004.).

Nema mnogo studija o reproducibilnosti MAG3 dinamske scintigrafije bubrega. Studije su se uglavnom bavile izučavanjem reproducibilnosti separate funkcije bubrega, kao jednog od tradicionalnih kvantitativnih parametara, dok su u doktorskoj tezi ispitivani svi parametri koji se dobijaju primenom IAEA softvera, kako tradicionalnih, tako i novijih parametara bubrežne drenaže i tranzita. Lezaic i saradnici su se bavili ispitivanjem intra i inter-observer reproducibilnosti separate funkcije bubrega kod dece i odraslih. Rezultati su pokazali odličnu intra i inter-observer reproducibilnost ovog parametra kod odraslih. U pedijatrijskoj populaciji intra-observer reproducibilnost je bila vrlo dobra, dok su rezultati inter-observer reproducibilnosti najviše varirali u podgrupi dece sa slabom drenažom i istostrano

narušenom separatnom funkcijom bubrega. Na rezultate doktorske teze ovi faktori nisu imali uticaj u pedijatrijskoj populaciji. U jednoj velikoj studiji, 57 istraživača sa pet kontinenata je uzelo učešće u analizi inter-observer reproducibilnosti nalaza drenaže obrađenih studija dinamske scintigrafije bubrega (Tondeur i saradnici, 2008.). Dvadeset tri renograma kod dece sa hidronefrozom i različitim obrazcima drenaže je evaluirano. Kompletno slaganje, odnosno kada je više od 80% observera dalo isti zaključak o drenaži je utvrđeno kod 48% ispitanika. Kompletno slaganje nije viđeno kod nepotpune drenaže, odnosno ekvivokalnih nalaza. Tako da su rezultati ove studije bili razočaravajući. Jedna novija studija je analizirala intra i inter-observer reproducibilnost kvantitativnih parametara renografije u grupi od 100 dece sa uropatijom (Tondeur i saradnici 2013.). Koeficijenti korelacije za sve evaluirane renografske parametre (NORA, OE, separatna funkcija bubrega) su bili iznad 0.945. Koeficijenti korelacije istih parametara u inter-observer analizi doktorske teze u pedijatrijskoj populaciji su bili iznad 0.985. Mlađi uzrast, niže vrednosti stope glomerulske filtracije i narušena separatna funkcija nisu značajno uticali na reproducibilnost, što su potvrdili i rezultati teze. Nasuprot tome, ovi faktori su značajno uticali na reproducibilnost bubrežne drenaže. Rezultati disertacije su pokazali da efekat stratifikacije u odnosu na uzrast, kvalitet drenaže i separatnu funkciju bubrega u populaciji dece nije značajno uticao na reproducibilnost kvantitativnih parametara bubrežne drenaže, tranzita i funkcije IAEA softvera između observera.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Radulović M, Janković MM, Durutović O, Šobić-Šaranović DP, Ajdinović B, Artiko VM, Žeravica R, Beatović SL. Interobserver reproducibility of mercaptoacetyltriglicine renography in children and adults with suspected obstruction: parameters of drainage and function calculated by International Atomic Energy Agency software. Nucl Med Commun 2020;41(2): 96-103.

Beatović SL, Radulović M, Janković MM, Artiko VM, Ajdinović B, Šobić-Šaranović DP. Renal output efficiency and normalized residual activity examined by technetium-99m-DTPA renography have by far greater specificity to diagnose obstructive disease as compared to other conventional parameters of the renogram. First such study of output efficiency. Hell J Nucl Med. 2018 May-Aug;21(2):140-144.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Procena dijagnostičke vrednosti novih parametara drenaže dinamske scintigrafije bubrega” dr Marije Radulović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u kvalitetu interpretacije dinamske scintigrafije bubrega. U tezi je izvršena sveobuhvatna analiza novih pokazatelja drenaže koji su dobijeni iz fiziološkog izotropnog modela funkcije bubrega. Analizirano je ukupno 990 radiorenografskih kriva. Obuhvaćeni su različiti radiofarmaci, kao i protokoli dinamske scintigrafije bubrega. Utvrđena je visoka dijagnostička tačnost ovih parametara u odnosu na konačnu kliničku dijagnozu opstrukcije, koja je bila značajno veća u poređenju sa standardnom interpretacijom dinamskih studija bubrega. Najveći klinički doprinos jeste određivanje graničnih vrednosti kvantitativnih parametara NORA i OE za opstrukciju. Uvodjenjem ovih parametara u svakodnevnu praksu, smanjiće se broj ekvivokalnih i lažno pozitivnih nalaza bubrežne opstrukcije koji se uglavnom dobijaju zbog izražene dilatacije sabirnog sistema i/ili narušene funkcije bubrega. Značajno bolja dijagnostička tačnost navedenih parametara za bubrežnu opstrukciju će omogućiti bolje terapijske protokole kliničarima. Testiranjem reproducibilnosti svih parametara IAEA softvera za obradu dinamskih studija bubrega, na osnovu pokazanog visokog slaganja inter-observer studije u populaciji dece i odraslih, dodatno je moguće formiranje baze ovih parametara, što doprinosi harmonizaciji završnih nalaza dinamske scintigrafije bubrega i razvoju multicentričnih studija nuklearno medicinskih centara naše zemlje.

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 Marije Radulović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 06.12.2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragana Šobić Šaranović

Prof. dr Dejan Dragičević

Prof.dr Ljiljana Radosavčev

Mentor:

Prof.dr Slobodanka Beatović

Komentor:

Doc. Dr Otaš Durutović
