

# Doprinos dinamičkih ispitivanja radionuklidima u ocjeni perfuzije transplantiranog bubrega

---

**Smokvina, Aleksandar**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**1994**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:040435>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-06**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET**



**Aleksandar Smokvina**

**DOPRINOS DINAMIČKIH ISPITIVANJA  
RADIONUKLIDIMA U OCJENI  
PERFUZIJE TRANSPLANTIRANOG  
BUBREGA**

**D I S E R T A C I J A**

**SVEUČILIŠNA KNJIŽNICA  
RIJ E K A**



**930000248**

**Rijeka, 1994.**

## I AUTOR

Ime i prezime ALEKSANDAR SMOKVINA  
Datum i mjesto rođenja 26. listopada 1945. Rijeka  
Naziv fakulteta, odnosno organizacije za postdiplomski studij i datum završene nastave II i III stupnja Medicinski fakultet u Rijeci 9. veljače 1970.  
Sadašnje zaposlenje asistent Medicinskog fakulteta u Rijeci

## II PODACI O DISERTACIJI I MENTORIMA

Naslov rada DOPRINOS DINAMIČKIH ISPITIVANJA RADIONUKLIDIMA U OCJENI PERFUZIJE TRANSPLANTIRANOG BUBREGA  
Broj stranica, slika, tabela, bibliografskih podataka 117 str., 7 tab., 20 sl., 2 dijg., 141 ref.  
Ustanova i mjesto gdje je disertacija izrađena Zavod za nuklearnu medicinu i Klinika za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Rijeci  
Znanstvena disciplina Medicina  
Mentori Prof.dr. Anton Burić  
Fakultet na kojem je disertacija obranjena Medicinski fakultet u Rijeci

## III OCJENA I OBRANA

Datum prijave teme 23. svibnja 1988.  
Datum predaje rada 12. ožujka 1994.  
Datum sjednice Vijeća na kojoj je rad prihvaćen 2. lipnja 1994.  
Sastav povjerenstva koje disertaciju ocijenilo prof.dr.Franjo Čohar, prof.dr. Petar Orlić i prof.dr.Darko Ivančević  
Datum obrane disertacije 17. lipnja 1994.  
Sastav povjerenstva pred kojim je disertacija obranjena prof.dr.Franjo Čohar, prof.dr. Petar Orlić i prof.dr. Anton Burić  
Datum promocije 17. 03 1995.

Ova je disertacija izrađena u Zavodu za nuklearnu medicinu Kliničkoga bolničkog centra u Rijeci.

**Mentor: Prof. dr. sc. Anton Burić**

Rad ima:   117 stranica  
              20 slika  
              7 tablica  
              2 dijagrama



POSVETA

*Mojoj jednoj pahuljici, voljenoj Jeleni*

ZAHVALA



Nakon završetka ovoga rada želim zahvaliti svima svojim suradnicima koji su mi na bilo koji način pomogli. Bez savjesnoga, discipliniranoga i pedantnog izvršavanja postavljenih radnih zadataka tehničara i medicinskih sestara u Odsjeku funkcionalne dijagnostike i scintigrafije ne bih bio mogao dovršiti ova istraživanja pa im svima ovom prilikom zahvaljujem.

Posebno želim zahvaliti svome mentoru prof. dr. sc. Antonu Buriću, predstojniku Zavoda za nuklearnu medicinu, na svesrdnoj pomoći i savjetima te poticanju u stručnome i znanstvenom radu.

Ovo je trenutak kada želim zahvaliti svojim roditeljima na svim odricanjima kojima su omogućili moje školovanje i studij. Naročito želim zahvaliti majci Iloni, koja je svojom nježnošću, ljubavlju i naglašenim stremljenjem duhovnome i intelektualnome, usmjeravala moj život i rad.

Tijekom izrade ovoga rada mnogo sam vremena bio odvojen od svoje obitelji pa joj zahvaljujem na strpljivosti.

Zahvaljujem Ranku i Alešu na pomoći u korištenju informatičke opreme i grafičkom uređivanju teksta. Zahvalan sam dugogodišnjem suradniku gospođi prof. dr. sc. Vesni Švarcer na pomoći u obradi statističkih podataka i velikoj moralnoj podršci te gospođi mr. sc. Istočnici Babić i Mili prof. Lovrić na lektoriranju teksta disertacije.

Autor

Rijeka, lipanj 1994.

## SADRŽAJ

	Strana
UVOD	1
OPĆI DIO	6
1. Dijagnostika komplikacija nakon transplantacije bubrega	6
1.1. Klinička slika	6
1.2. Biokemijska i imunološka laboratorijska dijagnostika	6
1.3. Radiološka dijagnostika	7
1.4. Sonografska dijagnostika	8
1.5. Citološka i histološka dijagnostika	9
1.6. Dijagnostika radionuklidima	10
1.6.1. <i>Radiofarmaci</i>	10
1.6.1.1. Farmaci obilježeni radioizotopima joda	11
1.6.1.2. Farmaci obilježeni radioizotopom tehnecija	12
1.6.1.3. Ostali radiofarmaci	15
1.6.2. <i>Mjerni instrumenti</i>	15
1.6.3. <i>Metode ispitivanja</i>	18
1.6.3.1. Kvalitativne metode ispitivanja	19
1.6.3.2. Semikvantitativne metode ispitivanja	23
1.6.3.3. Kvantitativne metode ispitivanja	26

	Strana
<b>VLASTITA ISTRAŽIVANJA</b>	<b>29</b>
1. Cilj istraživanja	29
2. Ispitanici i metode rada	30
<b>2.1. Određivanje indeksa perfuzije iznad ilijakalnih arterija</b>	<b>35</b>
<i>2.1.2. Indeks perfuzije kod krivulja s istim vremenom pojave aktivnosti</i>	<i>35</i>
2.1.2.1. Ispitanici i metode rada	35
2.1.2.2. Rezultati	43
<i>2.1.3. Indeks perfuzije kod krivulja s različitim vremenom pojave aktivnosti</i>	<i>44</i>
2.1.3.1. Ispitanici i metode rada	44
2.1.3.2. Rezultati	53
<b>2.2. Određivanje indeksa perfuzije iznad aorte</b>	<b>57</b>
2.2.1. Ispitanici i metode rada	57
2.2.2. Rezultati	65

<b>3. Indeks perfuzije u skupini ispitanika s urednom funkcijom transplantiranog bubrega</b>	67
3.1. Ispitanici i metode rada	68
3.2. Rezultati	69
<b>RASPRAVA</b>	71
<b>ZAKLJUČCI</b>	87
<b>SAŽETAK</b>	90
<b>SUMMARY</b>	92
<b>LITERATURA</b>	94
<b>ŽIVOTOPIS</b>	116

## UVOD

Ideja o liječenju terminalne renalne insuficijencije transplantacijom bubrega ima svoju osnovu u vrlo praktičnim razlozima. Kronična dijaliza takvih bolesnika zahtijeva velike izdatke za opremu, prostor, potrošni materijal i posebno educirani kadar. Bolesnici su vezani za mukotrpane i dugotrajne postupke tijekom kojih su izvan većine životnih aktivnosti. Mnogobrojne neželjene posljedice takva liječenja dovode do iscrpljivanja organizma, postepenog pogoršanja psihofizičkog stanja, čime se i radna sposobnost značajno umanjuje.

Unošenjem "živog" bubrega u organizam bolesnika s terminalnom renalnom insuficijencijom rješava se većina navedenih problema, no javljaju se teškoće imunološkog karaktera. Dakako, javljaju se i brojne druge komplikacije, no mnoge su razvojem transplantacijske tehnike potisnute u drugi plan.

Kirurška tehnika transplantacije bubrega u mnogim centrima danas predstavlja gotovo rutinski zahvat. Transplantat se u početku postavljao na anatomske položaj jednog od bubrega, a bilo je i pokušaja da se položi na medijalni i proksimalni dio nadkoljenice primaoca uz spajanje distalnog dijela uretera na kožu. Te su se kirurške tehnike presađivanja bubrega ubrzo pokazale nepraktičnima pa su i napuštene. Danas se bubreg polaže u ilijakalnu jamu zdjelice i u cijelosti je smješten izvan peritonealne šupljine. Tako se nalazi odmah ispod prednje trbušne stijenke, fiksiran peritoneumom. U pravilu se desni bubreg davaoca postavlja u lijevu ilijakalnu jamu, a lijevi u desnu. Renalna arterija grafta povezuje se termino-terminalno na unutrašnju, ili češće termino-lateralno, na zajedničku ili vanjsku arteriju ilijaku. Renalna vena spaja se termino-lateralno na zajedničku ili vanjsku ilijakalnu venu primaoca.

Ako se upotrijebi ureter primaoca, obično se izvede nefrektomija na strani gdje će se položiti transplantat, a ureter se povezuje termino-terminalnom anastomozom. Kod takve je tehnike očuvana inervacija uretera, ali se, zbog pojave čestih urinarnih fistula na mjestu anastomoze, od nje uglavnom odustalo. Kad se upotrijebi ureter davaoca nije potrebna nefrektomija u primaoca, ureter se povezuje s mokraćnim mjehurom ureterocistoneostomiom uz antirefluksnu tehniku. Kod takvog su zahvata i transplantat i ureter denervirani.

Za vrijeme operacije postavlja se ureteralna proteza, koja prolazi kroz prednju trbušnu stijenku, probija prednju stijenku mokraćnog mjehura te kroz cistoneostomiju ulazi u ureter i seže do u pijelon. Proteza dozvoljava izravno praćenje diureze po uspostavi cirkulacije u transplantatu i u početku održava prohodnost cistoneostomije. Nakon tri do četiri dana proteza se ukloni. Osim proteze u prvih nekoliko dana po transplantaciji postavlja se i kateter mokraćnog mjehura te drenaža operativne rane.

Prva uspješna transplantacija bubrega na čovjeku učinjena je već davne 1954. godine u Bostonu (USA) pod vodstvom J.Murraya i J.Merrilla na jednojajčanim blizancima. U Europi se u bolnici Necker u Parizu na nefrološkoj klinici prof. Hamburgera stvara centar za transplantaciju te se 1959. godine prvi put uspješno transplantira bubreg sa živog davaoca.

Ohrabrena uspjehom i rezultatima transplantacije sa živih davalaca, ekipa liječnika u Bostonu 1964.godine uspješno transplantira bubreg s umrle osobe (22, 97)



Uvođenjem dijalize za akutnu renalnu insuficijenciju 1962. godine te za kroničnu renalnu insuficijenciju 1966. godine u Kliničkome bolničkom centru u Rijeci, stvoreni su preduvjeti za početak transplantacije bubrega.

Razvojem kliničke imunologije i velikim zalaganjem brojne ekipe liječnika i suradnika različitih profila, nakon eksperimentalnog rada, 30. siječnja 1971. godine, pod vodstvom prof. dr. V. Frančičkovića, napravljena je prva uspješna transplantacija bubrega sa živog davaoca.

Prva transplantacija bubrega s umrle osobe učinjena je u istom Centru 15. svibnja 1972. godine.

Do 31. prosinca 1992. godine u bolnici Sušak Kliničkoga bolničkog centra Rijeka učinjeno je 536 transplantacija bubrega. Sa živih davalaca transplantirano je 307 bubrega, kod dvije su transplantacije upotrijebljeni bubrezi žive nesrodne osobe (jednom "free kidney", a u drugom je slučaju davalac je bila supruga) te 229 transplantacija gdje je graft uzet od umrle osobe (35, 96).

Od samog početka uočene su poteškoće u prepoznavanju komplikacija nakon transplantacije, najčešće u diferenciranju akutne tubulske nekroze od akutnog odbacivanja.

U Zavodu za nuklearnu medicinu Kliničkoga bolničkog centara u Rijeci započeli smo ispitivanja radioizotopima u bolesnika s transplantiranim bubregom 1975. godine.

Do kraja 1992. godine pregledano je ukupno 937 ispitanika. Kod većine je rađeno po nekoliko dijagnostičkih postupaka, koji su često ponavljani u različitim intervalima. Prva dijagnostička metoda koju smo primijenili za ispitivanje funkcije tubula i odvodnog sustava transplantiranog bubrega bila je

radioreografija s  $^{131}\text{I}$  hipuranom 1975. godine, a iste smo godine započeli i dinamska ispitivanja perfuzije transplantata s tehnecijem na gama kameri (12, 13). Nabavkom računala i gama kamere velikoga vidnog polja, mogli smo započeti i kvantitativna ispitivanja radionuklidima u takvih ispitanika.

Od 18. studenoga 1987. godine, kada smo prvi put učinili takvo ispitivanje, pa do kraja 1992. godine, 447 puta je ocijenjeno stanje perfuzije, funkcije tubulskih stanica i odvodnog sustava transplantata jednokratnim davanjem novog radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  merkptoacetiltriglicina (MAG3).

\* \* \*

Disertacija se sastoji od dva glavna dijela.

U prvom se dijelu opisuje dijagnostika komplikacija nakon transplantacije bubrega odnosno kliničko praćenje ispitanika uz biokemijske i imunološke testove u posttransplantacijskom razdoblju. Prikazane su mogućnosti radiološke, sonografske, citološke i histološke dijagnostike. Detaljno je opisana dijagnostika radionuklidima u praćenju komplikacija nakon transplantacije bubrega s posebnim osvrtom na dijagnostičke metode kojima je moguće pratiti promjene perfuzije bubrega.

Drugi se dio sastoji od vlastitih istraživanja perfuzije transplantiranog bubrega u kojima su se nastojali eliminirati faktori pogrešaka mjerenja kao i načina izračunavanja numeričkih podataka indeksa. Izabrano je više regija interesa postavljenih iznad krvnih žila koristeći i područje nad aortom. Da bi se izbjegle najčešće pogreške u određivanju vremena vrška krivulje arterije te korigirala razlika u vremenu pojave aktivnosti iznad arterije i transplantata,

uvode se modifikacije u postupcima ispitivanja kao i načina izračunavanja indeksa perfuzije, koji su objavili Hilson i suradnici 1978. godine (58).

Rasprava je kritički osvrt na doprinos ispitivanja radionuklidima u dijagnostici komplikacija nakon transplantacije bubrega, posebno na procjenu stanja perfuzije. Uspoređeni su rezultati dobiveni novom metodom i metodom bez modifikacija.

OPĆI DIO

## 1. Dijagnostika komplikacija nakon transplantacije bubrega

### 1.1. Klinička slika

Teško je klinički razlikovati brojne komplikacije u ranom posttransplantacijskom razdoblju. Osim onih vaskularne i urološke naravi kao i onih vezanih uz opće stanje bolesnika nakon operativnog zahvata, pojavljuju se i znakovi imunološke reakcije zbog unošenja stranog organa odnosno tkiva u organizam.

Već u tijeku operacije, poslije uspostave cirkulacije, promatra se prokrvljenost i boja transplantata te pojava i kvaliteta urina koji počinje izlaziti kroz ureter presađenog bubrega odnosno na postavljenu protezu.

Kontrolom kardiovaskularnog statusa, lokalnog nalaza, količine i izgleda mokraće, promjena tjelesne temperature i težine te palpacijom područja oko transplantata i veličine transplantata, dolazimo do podataka temeljem kojih nije uvijek moguće prepoznati vrstu komplikacija. Uvećanje transplantata može npr. sugerirati krizu odbacivanja, ali i eventualnu hidronefrozu, hematom i slično (1, 22, 36, 44, 82, 97, 104).

Posebno je teško kliničko prepoznavanje komplikacija tijekom oligoanuričnog sindroma, koji se uglavnom javlja u ranom posttransplantacijskom razdoblju.

### 1.2. Biokemijska i imunološka laboratorijska dijagnostika

Glavni je pokazatelj pogoršanja funkcije transplantata povišenje koncentracije kreatinina u serumu. Kod krize odbacivanja, uz smanjenu

diurezu, u urinu se obično nalazi smanjenje koncentracije natrija, uree i kreatinina te povećanje proteinurije.

Kako su T limfociti odgovorni za imunološku reakciju, za njihovu se detekciju u perifernoj krvi primjenjuje metoda određivanja T i B markera na limfocitima periferne krvi u obliku aktivnih i totalnih E-rozeta. Za vizualizaciju B limfocita mogu se upotrebljavati EAC-rozete. Te se metode uglavnom napuštaju, a u novije vrijeme za određivanje T limfocita primjenjuju se metode monoklonskih antitijela.

Praćenje koncentracija ciklosporina (CyA) u serumu pridonosi razlikovanju pojave njegove toksičnosti prema transplantatu od mogućih drugih komplikacija.

Biokemijski i imunološki parametri pokazali su ograničenu pouzdanost u procjeni krize odbacivanja i drugih komplikacija nakon transplantacije bubrega (96, 97).

### 1.3. Radiološka dijagnostika

Često primjenjivana dijagnostika, danas je dobrim dijelom zamijenjena drugima - neinvazivnima dijagnostičkim postupcima. Radiološkim se dijagnostičkim postupcima ispituje transplantat bubrega, njegove žilne strukture i urinarni put, a primjenjuju se i u dijagnostici komplikacija koje zahvaćaju udaljene organe (pluća, lokomotorni sustav, gastrointestinalni sustav i dr.) uglavnom vezane za primjenu imunosupresivne terapije (81).

U rutinskom praćenju komplikacija vezanih uz bubrege upotrebljavaju se nativna snimka, pregled urinarnog puta snimanjem na protezu, intravenozna urografija, retrogradna ureteropijelografija, mikcijska cistografija i renalna

angiografija. Te su metode manje ili više invazivne i ne bez rizika (11, 56, 76, 82, 110).

Ispitivanje transplantata kompjutoriziranom tomografijom doprinosi samo djelomično procijeni komplikacija poslije transplantacije, zbog čega se i ograničeno primjenjuje (104).

#### 1.4. Sonografska dijagnostika

Sonografija ima važnu ulogu praćenja komplikacija već u prvim danima nakon operacije kao i u cijelom posttransplantacijskom razdoblju. Moderniji uređaji novijim tehničkim dostignućima doprinose sve većim dijagnostičkim mogućnostima u praćenju promjena bubrega nakon transplantacije bez ikakve rizičnosti za bolesnika (42, 44).

Reflektirani ultrazvučni valovi projiciraju se u A, B ili M-modu i real-time scanning obliku. Osim morfoloških karakteristika linearnim i sektorskim scanom, u novije se vrijeme kompjutoriziranom kolor Doppler sonografijom može prikazati, pratiti i mjeriti protok krvi sve do ogranaka aa. arcuata bubrega (140).

Tijekom sonografskog pregleda mogu se analizirati veličina, oblik i položaj transplantata, korteks, medula i kortikomedularna granica te pijelokalicealni kompleks. Nadalje se mogu prikazati vaskularna peteljka transplantata, prostor oko transplantiranog bubrega i mokraćni mjehura te abdominalna šupljina.

Tom metodom moguće je pripomoći u razlikovanju akutne krize odbacivanja, akutne tubularne nekroze i kroničnog odbacivanja. Ultrazvuk je posebno uspješan u diferencijalnoj dijagnostici konkremenata, cista i

hidronefroze, ali i mnogih drugih promjena parenhima, odvodnog sustava i okoline bubrega.

### 1.5.Citološka i histološka dijagnostika

Citologija sedimenta mokraće je semikvantitativna metoda brojenja formiranih elemenata. Brojenjem limfocita, tubularnih stanica, eritrocita, staničnih cilindara i detritusa te njihovim odnosom, moguće je prepoznati tzv. citološki profil odbacivanja. Redovito praćenje staničnih elemenata sedimenta urina može pridonijeti predviđanju ili potvrđivanju krize odbacivanja. Perzistiranje staničnih elemenata, posebno limfocita u sedimentu urina nakon provedenog liječenja, prognostički je loš znak (52).

Citološka analiza punktata transplantata tankom iglom (FNAB - fine needle aspiration biopsy) prati promjene bubrežnih stanica i drugih normalnih ili patoloških staničnih elemenata i pokazuje zbivanja u transplantatu bubrega (54).

Biopsijom transplantata uzima se cilindar tkiva bubrega. Dobiveni materijal može se analizirati standardnim histološkim postupkom ali i imunohistologijom i elektronskom mikroskopijom. Upotrebljavaju se i monoklonska antitijela specifična za antigene T-limfocita ili HLA sustava. Antitijelima se dokazuju i depoziti pojedinih frakcija imunoglobulina, C-komplementa i fibrina (56, 97, 110, 137).



## 1.6. Dijagnostika radionuklidima

Usporedno s prvim transplantacijama bubrega i njenom učestalošću, pronalazile su se i primjenjivale dijagnostičke metode koje su upotrebljavale radionuklide u praćenju funkcije i prepoznavanju komplikacija nakon transplantacije. Fedor i sur. već 1959. godine objavljuju svoja zapažanja kod auto i homotransplantiranih ispitanika u praćenju funkcije transplantata primjenjujući diodrast obilježen s  $^{131}\text{I}$  (123).

Radioizotopna renografija transplantata s  $^{131}\text{I}$  hipuranom upotrebljavala se učestalo i uspješno sve do pojave gama kamere u rutinskim dijagnostičkim ispitivanjima (12, 123). Gama scintilacijska kamera omogućava serijske funkcionalne studije s različitim radiofarmacima. Zbog neinvazivnosti, dobre reproducibilnosti i mogućnosti učestalog ponavljanja bez rizika, ona se vrlo često primjenjuje u dijagnostičkim postupcima u posttransplantacijskom razdoblju.

### 1.6.1. Radiofarmaci

Za ispitivanje parenhima, odvodnog sustava i funkcije transplantiranog bubrega primjenjuju se radioizotopi joda, tehnecija, galija, kroma i indija, samostalno ili kao obilježivači raznih kemijskih supstanci - farmaka. Za detekciju u uvjetima in vivo ispitivanja upotrebljava se samo emisija gama zračenja. Biološko ponašanje i njihove fizikalne osobine određuju način upotrebe i detekcije (tablica 1).

Tablica 1. Fizikalne osobine najčešće primjenjivanih radioizotopa za ispitivanje transplantiranog bubrega.

Radionuklid	vrijeme poluraspada	način raspada	energija gama zraka
$^{131}\text{I}$	8.06 dana	beta minus	364 keV 637 keV 284 keV
$^{125}\text{I}$	60 dana	elektronski zahvat	35 keV 27 keV 31 keV
$^{123}\text{I}$	13.0 sati	elektronski zahvat	159 keV
$^{51}\text{Cr}$	27.7 dana	elektronski zahvat	320 keV
$^{67}\text{Ga}$	78.1 sati	elektronski zahvat	93 keV 185 keV 300 keV
$^{111}\text{In}$	2.83 dana	elektronski zahvat	245 keV
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.03 sati	izomerni prijelaz	140 keV

#### 1.6.1.1. Farmaci obilježeni radioizotopima joda

*Orto  $^{131}\text{I}$  hipuran ( $^{131}\text{I}$  OIH)* jest radiofarmak koji se upotrebljava za radioreografiju i funkcionalna ispitivanja na gama kameri. Nedostatak u dijagnostičkim ispitivanjima predstavlja beta emisija pa se ne može primijeniti u većim aktivnostima pa detekcija gama kamerom postaje lošija (33, 71, 76, 107, 115).

Nakon intravenskog davanja do maksimalno 11.1 MBq aktivnosti pokazuje brzi dolazak, nakupljanje, prolaz i eliminaciju kroz bubreg. Izlučuje se aktivnom tubulskom sekrecijom preko 80%, dok se ostali dio izluči glomerulskom filtracijom. Kod bubrega koji normalno funkcionira vide se brza i učinkovita ekstrakcija iz krvi i prolazak kroz bubreg te eliminacija u mokraćni mjehur. U 5. minuti postiže svoj maksimum u bubregu, prolazi kroz

njega i u potpunosti se izluči unutar 30 minuta. Prvenstveno pokazuje kakva je funkcija tubula (12, 13, 27). Hipuranskim radiofarmacima moguće je izračunavati efektivni protok plazme kroz bubrege (ERPF).

$^{123}\text{I}$  hipuran ( $^{123}\text{I}$  OIH) jest monoenergetski gama emiter vrlo povoljne energije za detekciju gama kamerom, kinetika je odgovarajuća  $^{131}\text{I}$  hipuranu, rijetko se upotrebljava zbog skupoće (33).

$^{125}\text{I}$  hipuran ( $^{125}\text{I}$  OIH), dugog poluživota, uglavnom se upotrebljava za izračunavanje efektivnoga renalnog protoka plazme (27).

$^{123}\text{I}$  fibrinogen svoje povoljne dozimetrijske i mjerne osobine pokazuje u detekciji fibrina, posebno u tijeku krize odbacivanja. Nakon unošenja u organizam, u tijeku krize, označeni fibrinogen s  $^{123}\text{I}$  sudjeluje u stvaranju fibrinskih tromba u glomerulskim i peritubulskim krvnim žilama pa je takvu pojavu moguće detektirati i vizualizirati (50).

$^{125}\text{I}$  fibrinogen jest sličnih karakteristika. Mjeri se aktivnost iznad transplantata i srca u nekoliko uzastopnih dana pa se, zahvaljujući vremenu poluraspada, može ustanoviti promijenjeni odnos izmjerene aktivnosti iznad srca i u cirkulaciji u odnosu prema povećanoj akumulaciji iznad transplantiranog bubrega, što može predskazivati krizu odbacivanja (47).

#### 1.6.1.2. Farmaci obilježeni radioizotopom tehnecija

Tehnecij ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) jest radionuklid koji se u obliku pertehnetata ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ) ili vezan uz različite kemijske supstance - farmake, vrlo često upotrebljava za ispitivanja na gama kameri. Danas se primjenjuje u najvećem dijelu in vivo ispitivanja transplantiranog bubrega s radioizotopima (27). Njegove fizikalne karakteristike čistoga gama odašiljača s energijom 142 keV i postotkom

raspada od 88% gotovo su idealne za detekciju. Vrijeme poluraspada od 6.03 sati dovoljno je dugo za sve načine ispitivanja, a ipak relativno kratko za vrlo povoljne dozimetrijske osobine.

$^{99m}\text{Tc}$  *pertechnetat* ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) se može primjenjivati bez vezivanja s nekim farmakom kao samostalni vaskularni indikator (13, 18, 26). Nakon intravenskog davanja, reverzibilno se veže na bjelancevine plazme. Dio koji ostaje u slobodnom obliku izlučuje se urinom, slinom, želučanom i crijevnom sekrecijom. Koristeći jodnu pumpu, u značajnoj se količini zadržava u štitnoj žlijezdi, čime povećava iradijaciju tog organa. Radi sprečavanja te pojave pri davanju većih aktivnosti tehnezijskog *pertechnetata*, potrebno je blokirati štitnjaču peroralnom aplikacijom *perklorata*.

$^{99m}\text{Tc}$  *dietilen triamin penta acetat* ( $^{99m}\text{Tc}$  DTPA) se filtrira glomerulskom membranom, bez tubulske sekrecije ili resorpcije. Njime se mjeri glomerulska filtracija (GFR). On postiže maksimalnu koncentraciju u bubregu u 5. minuti s oko 5 % injicirane doze. Vrlo se često primjenjuje u ispitivanjima bubrežnog transplantata (23, 46, 63, 87, 111).

$^{99m}\text{Tc}$  *dimerkapto sukcinat* ( $^{99m}\text{Tc}$  DMSA) jest polisaharid koji se u bubregu nakuplja u stanicama proksimalnih tubula te u peritubulskim stanicama. U zanemarivoj se količini izlučuje urinom, a može se vrlo malo izlučiti i preko jetre i žuči. Injicira se aktivnost od 74 do 185 MBq. Njime prikazujemo samo parenhim bubrega, posebno korteks, odnosno njegove eventualne promjene (139).

$^{99m}\text{Tc}$  *glukonat* ( $^{99m}\text{Tc}$  GA) i  $^{99m}\text{Tc}$  *glukoheptonat* ( $^{99m}\text{Tc}$  GHA) filtriraju se značajnim dijelom glomerulskom membranom, no dijelom se zadržavaju i akumuliraju u stanicama proksimalnih i distalnih tubula. Prikazuju odvodni sustav u ranoj fazi ispitivanja, a parenhim bubrega u kasnoj. Morfološka

interpretacija može biti otežana retencijom radioindikatora zbog pasivnog zadržavanja u proširenome odvodnom sustavu ili zbog obstruktivnih smetnji (117).

$^{99m}\text{Tc}$  sumporni koloid ( $^{99m}\text{Tc}$  S-coll), zbog svojih koloidnih osobina, bude fagocitiran u stanicama retikulo-endotelnog sustava pa se posebno nakuplja u jetri, slezeni i koštanoj srži. U transplantiranom bubregu on se akumulira vjerojatnom fagocitozom plazma stanica koje su se pretvorile u makrofage kao i zadržavanjem koloidnih čestica u fibrinskim trombima prisutnima u krizi odbacivanja. Povećana akumulacija u transplantatu može upućivati na znakove odbacivanja (15, 37, 48, 61, 68, 91).

$^{99m}\text{Tc}$  merkptoacetiltriglicin ( $^{99m}\text{Tc}$  MAG3) jest noviji radiofarmak za ispitivanje transplantiranog bubrega. MAG3 ima vrlo slične farmakodinamske osobine kao i hipuran. Obilježen tehnecijem, ima sve pogodnosti za ispitivanje gama kamerom tako da uz kompjutorsku obradu podataka daje uvid u stanje parenhima, funkciju tubulskih stanica kao i nastale promjene u odvodnom sustavu bubrega. Istovremeno se, u brznoj dinamskoj studiji prvih tridesetak sekundi, može procijeniti stanje perfuzije transplantata. Tako se tim - jednim pripravkom mogu dobiti dijagnostički podaci za koje se ranije moralo upotrabljavati više različitih, ranije spomenutih, radiofarmaka. Moguće je i izračunavanje efektivnog protoka plazme kroz presađeni bubreg (2, 6, 9, 27, 61, 135).

### 1.6.1.3. Ostali radiofarmaci

<sup>67</sup>Galij citrat (<sup>67</sup>Ga) jest radiofarmak koji se upotrebljava u detekciji inflamacije i neoplazme. Pokušao se upotrebljavati u dijagnostici krize odbacivanja no s obzirom na visoku urinarnu ekskreciju unutar prva 24 sata nije prikladan za takva ispitivanja (105, 136).

*Leukociti, limfociti i trombociti* ispitanika mogu se obilježiti s <sup>111</sup>Indijem (<sup>111</sup>In) i upotrebljavati za detekciju akutnoga i kroničnog odbacivanja. Nešto pouzdanije rezultate daju limfociti u odnosu prema leukocitima. Obilježeni trombociti omogućavaju detekciju agregacije trombocita u glomerulskim i peritubulskim kapilarama u fazi akutne krize odbacivanja (110, 137).

<sup>51</sup>Krom etilen diamin tetra acetat (<sup>51</sup>Cr EDTA) jest obilježeni helat koji se u cijelosti izlučuje glomerulskom filtracijom te se uzimanjem uzoraka plazme izračunava klirens, odnosno stanje glomerulske filtracije. Kako je to mnogo jednostavnije i praktičnije napraviti s <sup>99m</sup>Tc DTPA, uglavnom se više ne primjenjuje u ispitivanjima transplantiranog bubrega (61).

### 1.6.2. Mjerni instrumenti

Instrumentacija za dijagnostičke postupke u nuklearnoj medicini u osnovi služi detekciji i mjerenju gama zračenja. Kod takvih postupaka dolazi do interakcije između gama zrake, koja predstavlja elektromagnetsko zračenje, i materije detektora. Apsorpcijom zrake i prijelazom energije gama zrake na materiju detektora javlja se fenomen ionizacije ili ekscitacije.

Dominantni detektor u današnjoj nuklearnomedicinskoj dijagnostici jest *scintilacijski detektor*. Osnova detektora je materija koja u interakciji s gama zrakom proizvede scintilaciju odnosno fotoelektrični efekt. Najveću učinkovitost u konverziji incidencije gama zraka u scintilaciju pokazuje kristal natrijeva jodida (NaJ), pa je stoga sastavni dio svakog detektora za detekciju gama zraka.

Scintilacije detektirane prolazom gama zrake kroz kristal NaJ registriraju se elektronskim postupcima. Za to postoji sklop fotomultiplikatora i pojačala uz visokonaponski kompleks. Rezultat prirasta impulsa u jedinici vremena (count rate) prikazuje se na mjernom instrumentu otklonom kazaljke (ratemeter) ili digitalno.

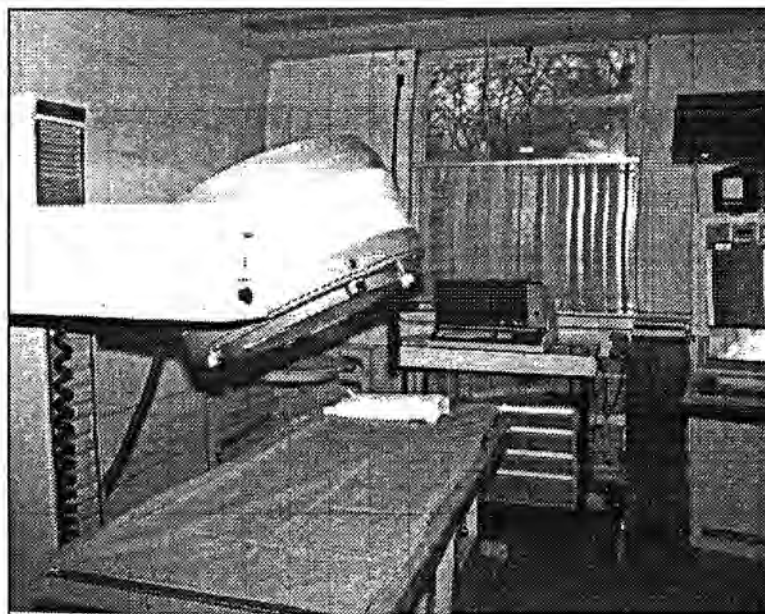
Za in vivo mjerenja potrebno je usmjeravati gama zrake iz pojedinih dijelova tijela na kristal, što se postiže *kolimatorom*. Kolimatori omogućavaju detekciju samo onih zraka koje dolaze iz područja interesa ispitivanja. Predstavljaju neku vrstu cijevi za usmjeravanje gama zraka od izvora zračenja do kristala. Izrađeni su od teških metala, najčešće olova, a u svojoj unutrašnjosti imaju pregrade radi boljeg usmjeravanja.

Scintilacijski brojač mjeri prirast impulsa koji je određen izvorom zračenja, veličinom kristala i oblikom kolimatora. Prirast impulsa se odnosi na cijelo "vidno polje" pa je nemoguće razlikovati doprinos pojedinih područja unutar vidnog polja. U in vivo ispitivanjima, kod kojih se primjenjuju monoenergetski gama odašiljači, danas se najčešće upotrebljava *scintilacijska* odnosno *gama kamera* koju je prvi opisao 1957. godine H.O. Anger (slika 1).

Detektor gama kamere sadrži velik pločasti kristal NaJ čiji je dijametar i preko 500 milimetara a debljina oko 12.5 milimetara. Na takav kristal

postavljeno je ponekad i više od stotinu fotomultiplikatora. Gama zrake se kolimiraju različitim vrstama kolimatora. Tako je moguće istovremeno detektirati gama zrake iz većeg područja interesa i odrediti  $x$ ,  $y$  i  $z$  koordinate za položaj svake zrake te razlikovati doprinos impulsa iz pojedinih dijelova područja detekcije, vrijeme i opsega doprinosa. Ovisno o konstrukciji pojedini su kolimatori gama kamere bolji za prostornu vjerodostojnost - rezoluciju, a drugi poboljšavaju osjetljivost, što omogućava brza dinamička ispitivanja.

Slika 1. Gama kamera. U prvom planu detektor velikoga vidnog polja.



U praksi se često upotrebljavaju kolimatori za sve uvjete (all purpose), koji optimalno zadovoljavaju i jedne i druge zahtjeve tijekom različitih ispitivanja koja se neposredno nadovezuju jedno na drugo.

Kod standardnih "analognih" gama kamera prikaz pojedinih scintilacija vidimo u različitoj distribuciji svijetlih točkica na ekranu katodne cijevi. Kada detektirane zrake integriramo u određenome vremenskom razdoblju i



eksponiramo fotografski film, dobivamo raspodjelu radioaktivne tvari u ispitivanom području odnosno *fotogamascintigram*. Moguće je učiniti više uzastopnih slika na filmu u vrlo kratkim intervalima.

Podaci registrirani gama kamerom mogu se pohraniti i obrađivati *kompjutorom*. Jednu ili više gama kamera moguće je povezati s kompjutorom koji je u tu namjenu posebno programiran. Analogni podaci s gama kamere se arhiviraju konverzijom u digitalne primjenjujući *frame mode* ili *list mode*.

Prikupljanje podataka tijekom studije može biti *statičko* ili *dinamičko*. U prvom slučaju podaci se sakupljaju unutar zadanog vremena ili broja impulsa stvarajući samo jednu sliku, dok se kod dinamičkih studija automatski memoriraju uzastopne slike jedna za drugom, ponekad u djelićima sekunde.

Svi se podaci pohranjuju na velikom disku, gdje se nalaze do obrade. Kasnije se, ovisno o interesu, "brišu" ili arhiviraju na magnetsku traku ili češće, na floppy disk odnosno disketu.

U obradi podataka postoji mogućnost prikazivanja pojedinih digitalnih slika na kolor monitoru u različitim razinama osvjetljenja i kompozicije boja.

### *1.6.3. Metode ispitivanja*

Veliki je broj ispitivanja radionuklidima za praćenje funkcije ili komplikacija nakon transplantacije bubrega. Vrsta ispitivanja ovisi o kliničkoj slici i namjeri koje proćavanje transplantata želimo obaviti, radiofarmaku koji se primjenjuje i mjernim instrumentima koje posjedujemo.

Prikazane su metode koje doprinose procijeni stanja perfuzije transplantata ili se neposredno nadovezuju na njih. Naime, ispitivanje

perfuzije nastavlja se u pravilu ispitivanjem funkcije i morfologije, što doprinosi cjelovitijem uvidu u trenutno stanje presađenog bubrega. Tako se jednokratnim davanjem radionuklida dobivaju izuzetno važni podaci koji su u međusobnoj svezi, ispitivanje je jeftinije, brže i uspješnije a dozimetrijski su parametri povoljniji.

#### 1.6.3.1. Kvalitativne metode ispitivanja

Ispitivanje perfuzije transplantiranog bubrega analognom gama kamerom pokazuje dolazak radioindikatora u velike krvne žile abdomena te brzinu ulaska krvi u transplantat. Procjenom intenziteta i vremena pojave aktivnosti u aorti i ilijakalnim arterijama u odnosu prema aktivnosti transplantata, možemo pratiti promjene u perfuziji bubrega.

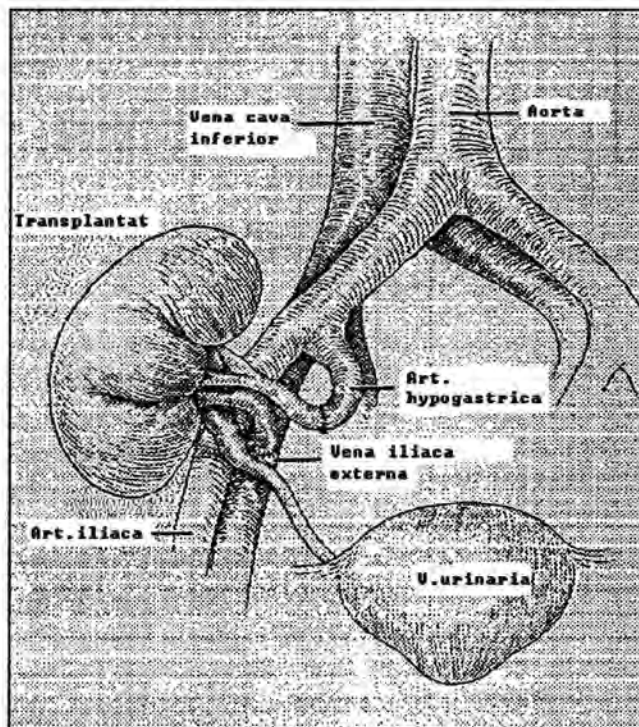
Kod takva ispitivanja, bolesnik leži na leđima s detektorom gama kamere iznad transplantata, a u vidnom su polju i završni dio trbušne aorte, ilijakalne arterije i mokraćni mjehur (slika 2).

Detektor mora biti postavljen čim bliže ispitivanom organu, a kod ponovljenog ispitivanja geometrijski odnosi mjerenja moraju biti jednaki.

Gama kamera se programira za optimalnu detekciju energije gama zračenja pa se odredi vrijeme trajanja dinamike i sekvenci. Brzi dio studije prati se kroz 30 do 60 sekundi u sekvencama od 2 do 5 sekundi.

U štrcaljku sa zaštitnim omotačem uzima se eluat tehnecijskog pertehnetata ili drugoga tehnecijskog radiofarmaka, malog volumena, najčešće od 0.5 do 1. mililitra, visoke specifične aktivnosti. Ako se radi o čistom pertehnetatu,  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$  GA ili  $^{99m}\text{Tc}$  GHA daje se 555 MBq aktivnosti, dok se kod  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 primjenjuje aktivnost od oko 300 MBq.

Slika 2. Shematski prikaz anatomskih odnosa nakon transplantacije bubrega

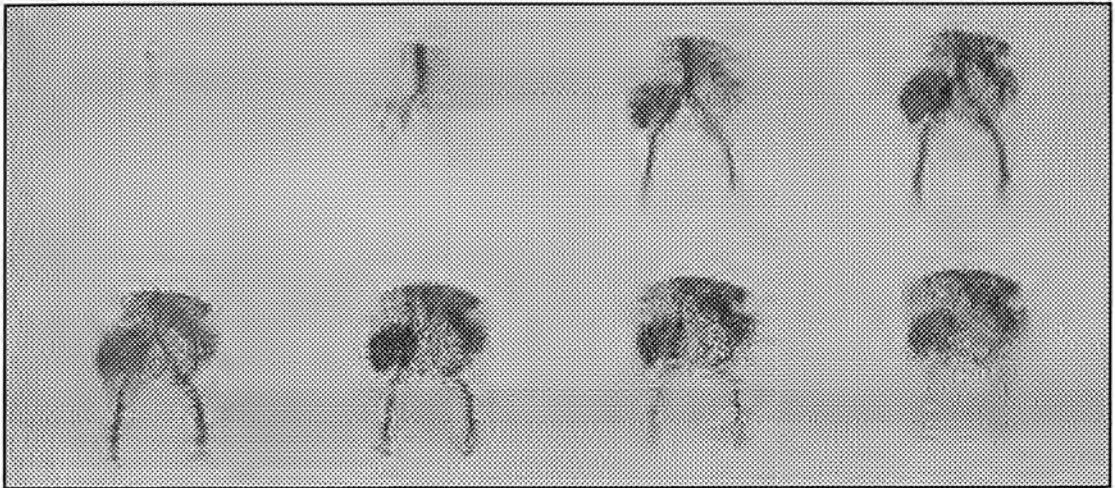


Čistim tehnecijskim pertehnetatom može se ispitati samo perfuzija transplantata. Aktivnost se daje kao bolus u kubitalnu venu, arterio-vensku fistulu podlaktice ili subklavijski kateter. Tako je moguće "slikom" prikazati ulazak krvi u velike krvne žile trbuha i transplantat bubrega analognim scintigramima te vizuelno procijeniti eventualnu vremensku razliku u pojavi aktivnosti bubrega i aorte odnosno ilijakalnih arterija (slika 3).

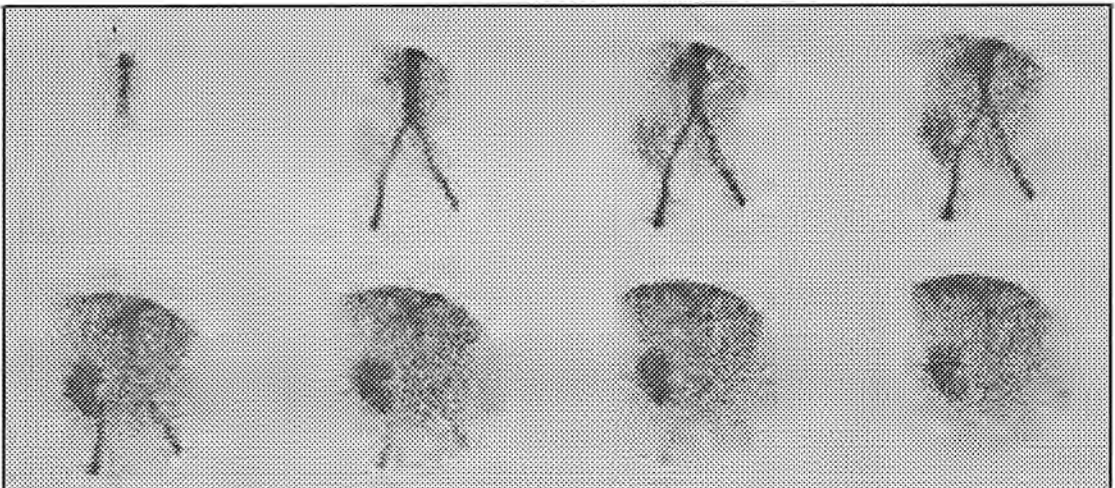
Na taj način možemo primijetiti samo značajnije promjene perfuzije, a u ponovljenim ispitivanjima, u istog ispitanika, teško je izbjeći subjektivne greške i obaviti pouzdanu usporedbu (13, 18, 26, 27, 122).

**Slika 3.** Dinamska studija perfuzije transplantiranog bubrega s  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ . Na analognim scintigramima vide se dvosekundne sekvence ulaska krvi u velike krvne žile trbuha i područje transplantata. Istovremeni prikaz aktivnosti krvnih žila i transplantata kod normalne perfuzije (A), kašnjenje u prikazu transplantata u odnosu prema krvnim žilama kod oslabljene perfuzije (B) i odsutnost aktivnosti transplantata koji je odbačen, bez vidljive perfuzije tijekom cijele studije (C).

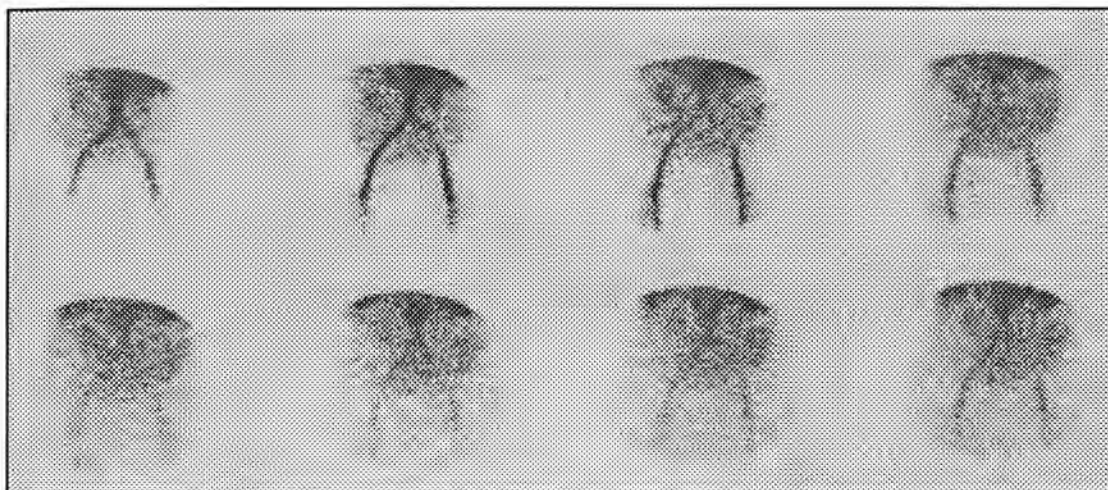
**A**



**B**



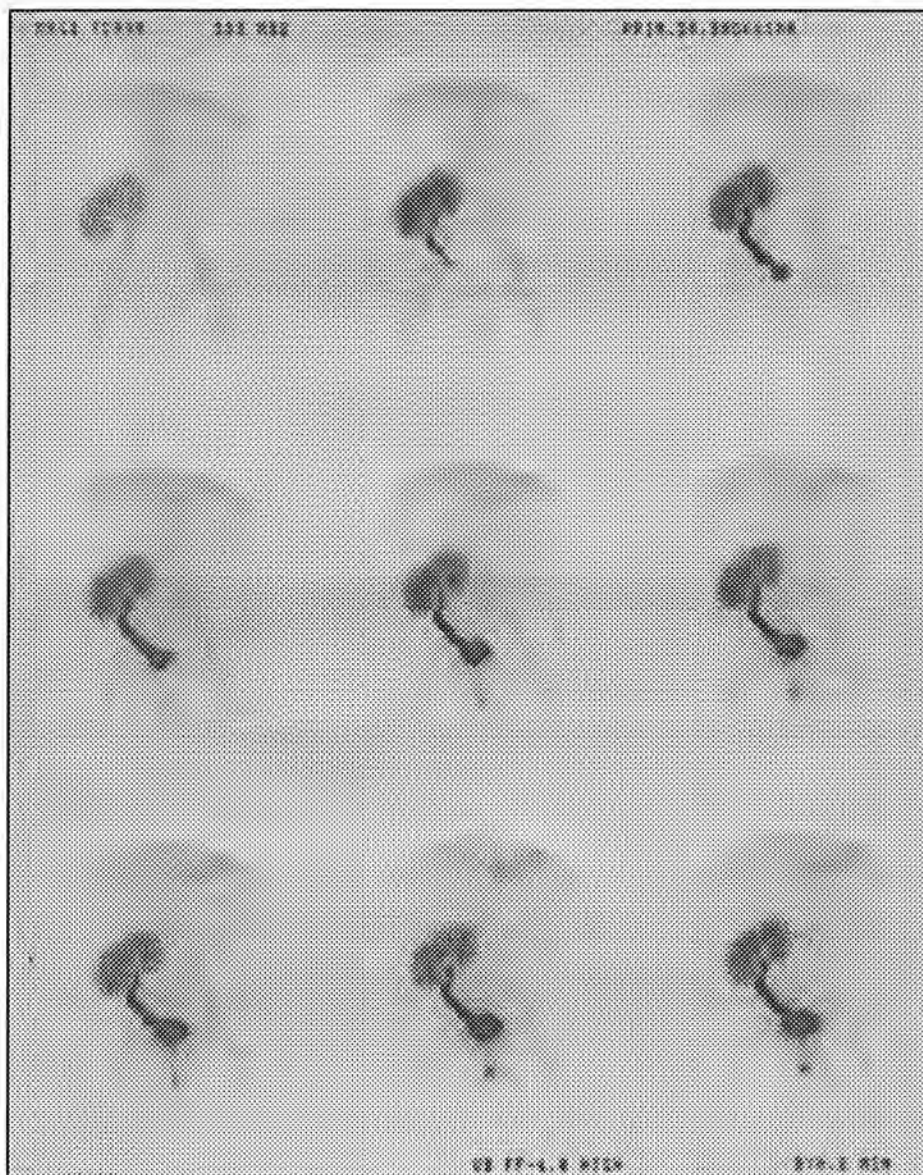
C



Ispitivanje perfuzije nastavlja se u praksi najčešće ispitivanjem funkcije i morfologije transplantata, čime se dobiva više podataka za dijagnostička razmatranja. Ako se za procjenu perfuzije upotrebljavaju  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA, GHA ili MAG3, ispitivanje se automatski nastavlja, jer ne treba mijenjati kolimator niti davati drugi radioindikator. Integralni sekvencijalni dvominutni scintigrami sakupljaju se kroz 20 minuta, po potrebi i duže.

Na dobivenim scintigramima procjenjujemo prokrvljenost transplantata, parenhimatoznu fazu prolaska radioindikatora kroz bubrežni parenhim uz moguću eventualnu oštećenja parenhima, fazu eliminacije s prikazom odvodnog sustava, drenažne smetnje, postojanje eventualnih urinarnih fistula i proširenja odvodnog sustava (slika 4). Izlučeni radioindikator pokazuje i eventualne nepravilnosti kontura i sadržaja mokraćnog mjehura.

Slika 4. Analogni scintigrami dvominutnih sekvenci s  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3. Parenhimatozna faza i izlučivanje obilježenog urina u odvodni sustav i mokraćni mjehur. Retencija aktivnosti u ureteru zbog urodinamskih smetnji na razini ureterocistoneostomije.



#### 1.6.3.2. Semikvantitativne metode ispitivanja

Moguće greške subjektivne procjene analognih scintigrama, osobito perfuzije transplantata, izbjegavaju se pretvaranjem impulsa u digitalne

podatke. Nakon bolusa radioizotopa u kubitalnu venu ili A-V fistulu, kompjutoriziranom gama kamerom moguće je dobiti krivulje brzog prolaska krvi kroz abdominalne krvne žile i presađeni bubreg, koje svojom visinom, vremenom vrška aktivnosti i nagibom prvog segmenta ukazuju na promjene perfuzije.

Primjenjuju se tehnecijski pripravci radi optimalne detekcije gama kamerom. Položaj ispitanika, uvjeti prikupljanja podataka, aktivnost, način injiciranja i drugi nužni postupci kod takvog ispitivanja opisani su ranije.

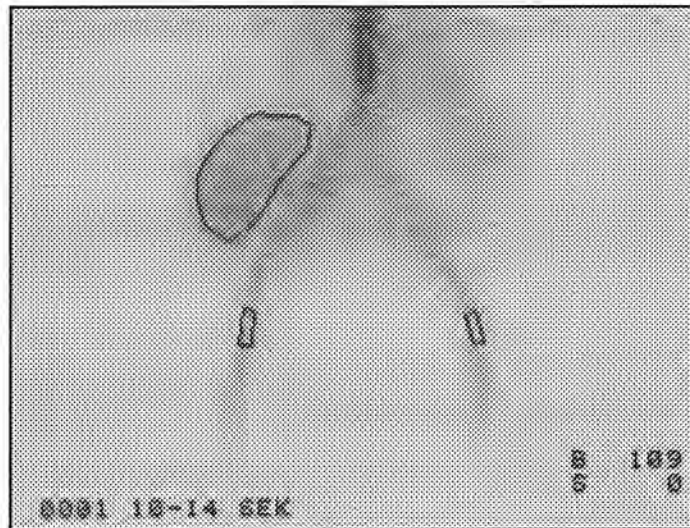
Nakon završenog dijagnostičkog postupka obrađuju se prikupljeni podaci. Najprije se na monitoru računala ustanovi vrijeme dolaska obilježene krvi u područje vidnog polja detektora gama kamere. Slaganjem pojedinih digitalnih slika, odnosno sekundi ili dijelova sekundi, u složenu sliku, možemo dobro prikazati konture krvnih žila i transplantata. Tada precizno određujemo regije interesa - ROI (engl.: regions of interest) iznad dijelova arterija i nad transplantatom. Važno je da regija interesa iznad krvne žile predstavlja manji odsječak koji u cijelosti treba biti unutar lumena žile.

Kod oslabljene se perfuzije javljaju poteškoće u preciznom određivanju regija interesa krvne žile, naročito bubrega. Tada nam pomaže početni dio funkcionalnog ispitivanja, koje se nadovezuje na ispitivanje perfuzije. U parenhimatoznoj se fazi obično jasno diferencira transplantat koji možemo odvojiti od aktivnosti krvne žile. Kako je ispitanik ostao u istom položaju kao i tijekom ispitivanja perfuzije bez teškoća ćemo provjeriti preciznost postavljenih regija interesa i po potrebi ih ispraviti.

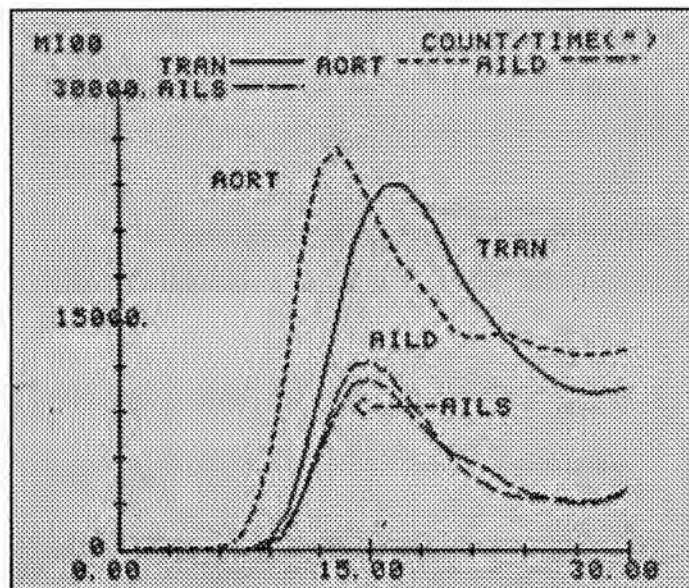
Uvid u numeričke podatke pojedine regije interesa dobije se generiranjem podataka iz svake pojedine digitalne slike studije. Izračunavanjem prosječnog broja impulsa u jedinici vremena po svakom

djeliću slike (engl.:pixel), te multipliciranjem tog broja s brojem piksela u najvećoj regiji interesa, dobiju se normalizirani numerički podaci. Temeljem ovih podataka u koordinatnom sustavu prikažemo krivulje tako da je na apscisi vrijeme a na ordinati broj impulsa (Slika 5 i 5a).

Slika 5. Regije interesa postavljene na složenoj slici od 10. do 14. sekunde iznad transplantata, aorte i ilijakalnih arterija.



Slika 5a. Generirane normalizirane krivulje iz ROI aorte (AORT), desne (AILD) i lijeve (AILS) ilijakalne arterije i transplantiranog bubrega (TRAN) prikazanih na slici 5. Postoji razlika u vremenu pojave aktivnosti u ROI aorte, ilijakalnih arterija i transplantata.





Promatranjem oblika i međusobnog odnosa krivulja u pojedinom ili u seriji ispitivanja moguće je procjenjivati promjene perfuzije bubrega. Mogućnost subjektivne greške je pri tome smanjena, ali još ne u potpunosti izbjegnuta.

Sličan je postupak i u semikvantitativnoj analizi funkcionalne studije. Regije interesa postavljene su iznad cijeloga ili dijela transplantata, iznad odvodnog sustava odnosno grupa čašica, pijelona, uretera i mokraćnog mjehura.

#### 1.6.3.3. Kvantitativne metode ispitivanja

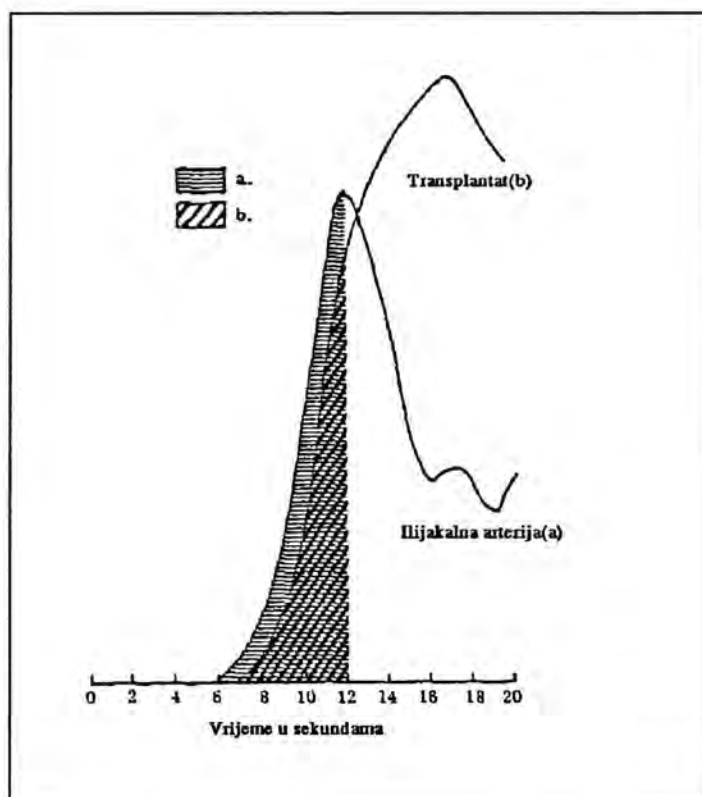
Prije opisanim postupkom dobiju se krivulje perfuzije transplantata, koje možemo kvantificirati različitim metodama da bismo dobili objektivne parametre i da bismo ih mogli numerički uspoređivati pri ponovljenim ispitivanjima.

Kirchner i suradnici opisali su 1978. godine metodu izračunavanja odnosa perfuzije bubrega i aorte (K/A ratio). Regije interesa su postavljene iznad završnog dijela trbušne aorte i transplantiranog bubrega. Kod krivulja generiranih iz normaliziranih numeričkih podataka uspoređuje se nagib prvih segmenata uzlaznog dijela obiju krivulja. Kod jednakog je nagiba krivulja  $K/A = 1$ . Smanjivanjem nagiba krivulje bubrega u odnosu prema krivulji aorte, indeks se smanjuje tako da je  $K/A < 1$ . Smanjenje indeksa ukazuje na lošiju perfuziju (69).

Hilson i suradnici prikazali su iste 1978. godine metodu koja, pri izračunavanju indeksa perfuzije, u međusoban odnos stavlja više parametara: nagib uzlaznog dijela krivulja ilijakalne arterije i bubrega, razliku u visini

krivulja, vrijeme postizanja vrška krivulje arterije i odnos površina ispod obiju krivulja (slika 6).

Slika 6. Shematski prikaz odnosa površina ispod krivulja ilijakalne arterije i transplantata kako su to predložili Hilson i surad. Površine su određene pojavom aktivnosti i vremenom vrška arterijske krivulje.



Autori su predložili da se arterijalna regija interesa postavlja iznad arterije ilijake u razini ili distalnije od transplantata, s iste strane gdje se nalazi graft.

Kvocijent veličine površina ispod arterijske i bubrežne krivulje, u vremenu koje limitira pojava vrška (peak) na arterijskoj krivulji, multipliciran brojkom 100, izražava indeks perfuzije. Kod potpunog poklapanja površina, indeks iznosi 100 ( $I_x = 100$ ). Pogoršanjem perfuzije, površine se ne poklapaju i indeks se povećava ( $I_x > 100$ ). U numeričkoj obradi podataka te metode, od

velikog je značenja precizno određivanje vremena vrška arterijske krivulje (59).

Schmidlin i suradnici prikazali su 1985. godine metodu izračunavanja indeksa perfuzije transplantata razlikom u visini krivulja (height ratio) mjereći razliku u visini bubrežne i arterijske krivulje u trenutku prvog vrška arterijske krivulje. Regije interesa i postupak kod prikupljanja podataka odgovarali su prijašnjima (113).

Groothedde i suradnici, uspoređujući prijašnje tri osnovne metode, predložili su 1990. godine novu, kod koje se izbjegava određivanje vrška krivulje arterije. Metoda predstavlja izračunati odnos derivacija obiju krivulja (differential ratio). Izračunavaju se prve derivacije pojedinih točaka krivulje arterije, a jednako tako i krivulje bubrega, jednostavnom diferencijacijom na tri točke ili izračunavanjem aproksimacije desetog stupnja polinoma. Maksimum prve derivacije krivulje transplantata podijeljen s maksimumom prve derivacije arterije pokazuje odnos derivacija (53).

Osim navedenih postoje i mnogobrojne složenije metode određivanja perfuzije presađenog bubrega. Izračunavaju se parametri iz krivulja arterije i/ili bubrega metodom dekonvolucije, srednjih prolaznih vremena (mean transit time) kao i odnosa dijela krvi koja prolazi kroz transplantat u odnosu prema minutnom volumenu srca. Kod ovakvih se ispitivanja za izračunavanje upotrebljavaju i dijelovi krivulje vidljivi nakon prvog vrška aktivnosti (4, 5, 7, 8, 30, 31, 45, 50, 62, 63, 78, 88, 92, 99, 101).

VLASTITA ISTRAŽIVANJA

## 1. Cilj istraživanja

Tijekom višegodišnjeg rada s ispitanicima kojima je transplantiran bubreg, primijetio sam da je procjena perfuzije transplantata otežana nekim nepreciznostima kod usporedbe numeričkih podataka, dobivenih obradom krivulja prolaza radioaktivnosti kroz krvne žile i bubreg.

Nerijetko su uzlazni dijelovi krivulja paralelni, no pomaknuti u vremenu. Metodom usporedbe površina ispod krivulja, kod kojih su površine određene vrškom arterijske krivulje, nastaju znatne varijacije u odnosu prema metodi koja uspoređuje nagib krivulja u istom dijelu. Nažalost, nagib krivulja nedovoljno determinira perfuziju i podliježe varijacijama tehničke naravi. S obzirom na to da metoda usporedbe površina ispod krivulja istražuje više podataka istovremeno: brzinu postizanja vrška krivulje, visinu krivulje, nagib uzlaznog dijela krivulje i konačno razliku u površinama, toj sam metodi dao prednost. Ona istovremeno ujedinjuje gotovo sve parametre poznate u dosada primijenjenim metodama za procjenu stanja perfuzije transplantiranog bubrega radionuklidima.

Želio sam ukloniti razloge koji tu metodu čine manje točnom. Zbog toga je bilo važno utvrditi koja je krvna žila najmanje podložna promjenama udaljenosti od detektora gama kamere pri ponovljenim ispitivanjima te precizno postaviti regiju interesa. Ima i drugih "tehničkih" razloga koji mogu utjecati na vrijednost procjene perfuzije, osobito pri usporedbi. Zato je u ciljeve istraživanja valjalo uključiti pronalaženje optimalnog odnosa između mjesta davanja radioindikatora, primijenjene aktivnosti i volumena radioizotopa te farmakodinamskih osobina radioindikatora. Kako je vršak arterijske krivulje osnovni podatak koji određuje rezultat i procjenu perfuzije,

trebalo je utvrditi način kojim se maksimalno eliminiraju faktori, koji kasnije, u numeričkoj obradi, dovode do pogreške. Razlika vremena u pojavi aktivnosti krivulje arterije i transplantata dovodi do velikih varijacija indeksa perfuzije, što također umanjuje mogućnost usporedbe uzastopnih ispitivanja. Želio sam saznati kako što točnije odrediti vrijeme vrška krivulje i usporediti površine ispod krivulja u jednakom vremenu trajanja bez obzira na to koliko se početak javljanja aktivnosti u krvnoj žili i transplantatu međusobno razlikuju.

Optimalnom standardizacijom dijagnostičkog postupka i obrade rezultata indeks perfuzije bi, osobito pri uzastopnim ispitivanjima, bio pouzdaniji odraz stvarnog stanja promjene perfuzije presađenog bubrega, što u patofiziološkim zbivanjima nakon transplantacije ima veliko značenje.

## 2. Ispitanici i metode rada

Kod većine od 57 bolesnika višekratno su ponavljana ispitivanja tako da je ukupno pregledano 119 ispitanika. Budući da ovdje istražujem metodologiju postupka u izračunavanju indeksa perfuzije transplantiranog bubrega, to se i ponavljano ispitivanje istog bolesnika računalo kao samostalno ispitivanje. Razmak između pojedinih ispitivanja te odabir radiofarmaka ovisli su o kliničkom nalazu. Jednokratno je ispitivanje učinjeno u 28 bolesnika, kod 12 bolesnika ispitivanje je ponavljano dva, a kod 11 tri puta. Četiri su bolesnika pregledana četiri puta. U jednoga je ispitivanje ponavljano pet, a u drugoga čak trinaest puta.

U dvogodišnjem razdoblju od 1.I.1991. do 31.XII.1992. godine, procjenjivana je perfuzija transplantiranog bubrega u navedenih 119 ispitanika

u dobi od 19. do 71. godine, prosječne starosti 42 godine. Muškaraca je bilo 92 (77%), a žena 27 (23%). Kod 72 (61%) ispitanika, transplantat bubrega uzet je s umrle osobe dok je 44 (37%) dobilo bubreg od žive srodne osobe. Tri ispitanika (2%) imala su graft od žive nesrodne osobe. Kod 6 ispitanika radilo se o drugoj transplantaciji nakon što je prvi transplantat izgubio funkciju.

Unutar prvih 7 dana od transplantacije pregledano je 12 ispitanika (10%), od 8. do 30. dana po transplantaciji 58 (49%), što unutar prvog mjeseca čini ukupno 59% pregledanih. U 39 (33%), ispitivanja su učinjena u razdoblju između mjesec i godinu dana po transplantaciji. Deset je ispitanika (8%) imalo transplantat više od jedne godine.

Radioindikator se uglavnom davao u A-V fistulu podlaktice. U fistulu je injicirano 83 puta (70%), postavljeni subklavijski kateter iskorišten je 2 puta (1%), a u 34 ispitanika (29%) injicirano je u kubitalnu venu jer fistula nije postojala ili više nije bila u funkciji.

Kod 98 ispitanika (82%) kao radioindikator upotrebljavan je  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 aktivnosti 260-330 MBq, a kod ostalih 21 (18%)  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetat aktivnosti 555 MBq. Volumen radio indikatora, injiciranoga bolusom, iznosio je od 0.4 do 1.2 mililitra, visoke specifične aktivnosti.

Zahtijevalo se da ispitanici budu normalno hidrirani, a kod ispitivanja perfuzije s  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetatom blokirana je štitnjača peroralnom aplikacijom 15 kapi (1 ml), odnosno 300 mg natrijeva perklorata dvadeset minuta prije početka ispitivanja.

Tijekom ispitivanja bolesnici su ležali na leđima, a detektor gama kamere postavljan je iznad trbuha tako da su u vidno polje bili uključeni transplantirani bubreg u ilijakalnoj jami, distalni dio trbušne aorte, obje arterije ilijake i mokraćni mjehur.

Za ispitivanja je upotrebljena gama kamera velikoga vidnog polja vezana na elektronsko računalo, koje je posebno programirano za rad u dijagnostici s radionuklidima. Za ispitivanja s  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 je upotrebljavao se univerzalni paralelni kolimator (LEAP) niske energije 140 KeV fotonskog peak-a a kod ispitivanja perfuzije grafta s  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetatom, kolimator visoke senzitivnosti (HiSENS) iste energije.

Računalo je pohranjivalo podatke na matricu 128x128x8. Kod polovine ispitivanja s MAG3, prvi se dio studije sastojao od 30 digitalnih slika u trajanju od jedne sekunde. Kod ostalih sam se koristio još bržom studijom (engl.:fast study) od 60 slika po pola sekunde - ukupno 30 sekundi. Drugi se dio, funkcionalna studija, odmah nastavljao u 60 slika po 20 sekundi. U ispitanika kod kojih je ispitivana samo perfuzija bubrega upotrebljen je  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetat. Tada je praćen samo prvi dio dinamske studije od 30 sekundi.

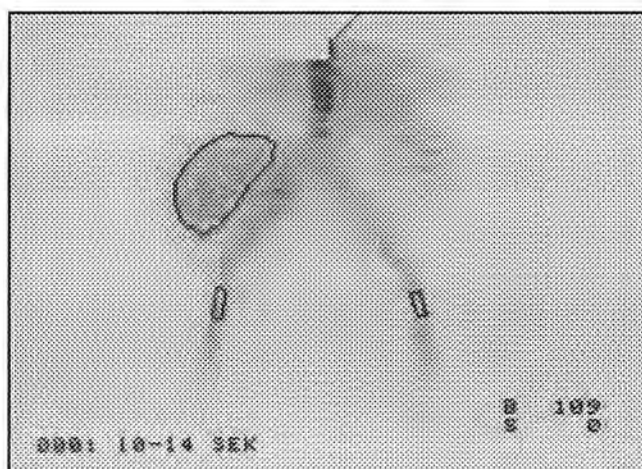
Podaci pohranjeni u memoriju računala obrađivali su se neposredno po završenom ispitivanju. Za ispitivanje perfuzije transplantata upotrebljeno je prvih 30 slika, odnosno sekundi ispitivanja, kada se nakon bolus injiciranja i prolaska radioindikatora kroz pluća i srce pojavila aktivnost u abdominalnoj aorti, ilijakalnim arterijama i transplantatu. Reprodukciom slika moglo se zapaziti vrijeme pojave aktivnosti radioizotopa. Sumiranjem nadolazećih slika dobivena je složena slika i jasan prikaz aorte i ilijakalnih arterija te konture i prikaz aktivnosti u transplantatu.

Na složenoj slici postavljane su regije interesa (ROI) iznad distalnog dijela aorte, neposredno prije račvišta, iznad ilijakalnih arterija te iznad transplantata (slika 7). Posebna je pozornost posvećena oblikovanju i veličini postavljenih ROI kako se pri ponovljenim ispitivanjima ne bi javile razlike (31).

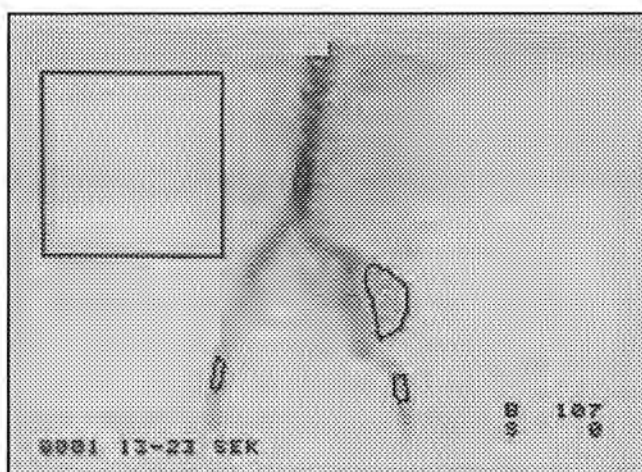


Upotrebljena matrica omogućila je vrlo precizno određivanje rubova krvnih žila i rubova transplantata. Kod nejasnog prikaza aktivnosti transplantata, u slučaju izrazito loše perfuzije bubrega, upotrebljen je prvi dio funkcionalnog ispitivanja s MAG3 pa sam i tada mogao precizno odrediti veličinu transplantata (na složenoj slici parenhimatozne faze) i pravilno postaviti ROI (slike 8 i 8a). Nisam postavljao ROI za osnovnu aktivnost.

Slika 7. Regije interesa na složenoj slici od 10. do 14. sekunde iznad transplantata, aorte te ilijakalnih arterija postavljene striktno unutar lumena krvnih žila. Transplantat se jasno diferencira. Ne prekriva krvnu žilu.

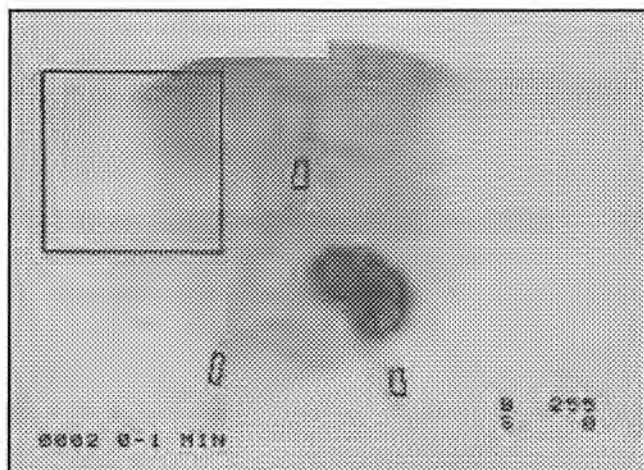


Slika 8. Postavljanje regije interesa transplantata u slučaju prekrivanja krvne žile. Rub regije interesa prema krvnoj žili određuje se u ranoj fazi kada se transplantat još ne diferencira.



SVETIČIŠNA KNJIŽNICA  
RIJEKA

Slika 8a. Provjera točnosti postavljene regije interesa iznad transplantata u iste ispitanice. Složena slika "parenhimatozne" faze u vremenu do 1. minute ispitivanja prekrivena je regijama interesa postavljenima za ispitivanje perfuzije. Vidi se optimalan položaj ROI koja ne prelazi krvnu žilu, a obuhvaća ostali dio transplantata do ruba. Veliki je pravokutnik standard od 2000 piksela za normalizaciju numeričkih podataka.



Numerička obrada podataka učinjena je iz perfuzijske studije prvih 30 sekundi ispitivanja. Podaci su normalizirani na ROI transplantata ili na standard od 2000 djelića slike - piksela. Kod polovine ispitanika analizirane su izvorne krivulje, a kod ostalih se upotrebljavao program gladenja (engl.:smooth) na tri točke. Određen je vršak arterijske krivulje, a površina ispod krivulje do vremena vrška stavljala se u odnos s površinom krivulje transplantata u istom vremenu, po metodi Hilsona i suradnika (59).

## 2.1. Određivanje indeksa perfuzije iznad ilijakalnih arterija

Izbor mjesta za postavljanje ROI ovisio je o položaju transplantata i njegovu odnosu prema ilijakalnim arterijama, utiskivanju ili preklapanju s njima te nerijetko o njihovoj vijugavosti i suženjima. Najčešće su postavljane na ipsilateralnu arteriju ilijaku, distalnije od grafta. U ispitanika kod kojih je moguće sigurno odvojiti aktivnost krvne žile i transplantata postavljane su proksimalnije i u istoj visini s transplantatom.

### 2.1.2. Indeks perfuzije kod krivulja s istim vremenom pojave aktivnosti

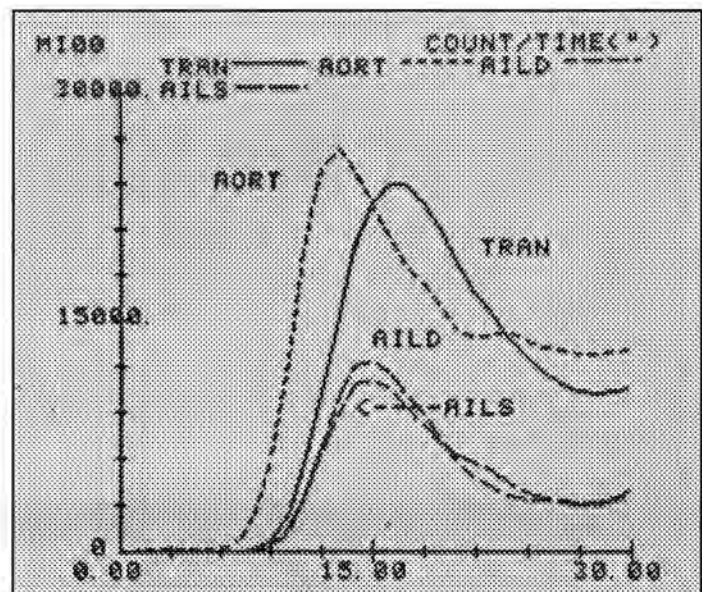
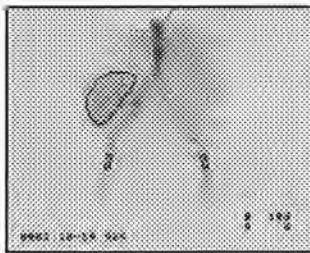
Način rada, posebno obradu podataka tijekom istraživanja u toj skupini ispitanika, prilagodio sam izgledu uzlaznog dijela krivulja dobivenih prolazom aktivnosti kroz ROI transplantata i ilijakalnih arterija.

#### 2.1.2.1. Ispitanici i metode rada

Kod 81 ispitanika (68%) iz regija interesa iznad ilijakalnih arterija dobivene su krivulje koje se u vremenu pojavljivanja aktivnosti, odnosno u svom uzlaznom dijelu, nisu razlikovale od istog dijela krivulje transplantata. I u takvim slučajevima nije uvijek jednostavno odrediti vršak arterijske krivulje, a nerijetko se događa da se i nagib uzlaznog dijela krivulja i visina krivulja znatno razlikuju. Dodatne se poteškoće javljaju kada nije moguće koristiti se cjelovitom regijom interesa transplantata zbog prekrivanja prikazane aktivnosti grafta i arterije ilijake.

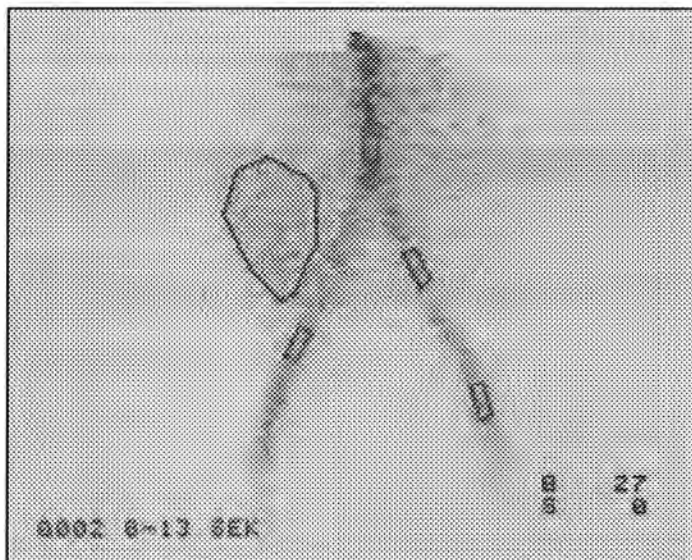
Kod normalne perfuzije transplantata određivanje vremena vrška arterijske krivulje nije odlučujuće, naročito kada su krivulje arterija položene "unutar" krivulje bubrega (slika 9).

Slika 9. Normalizirane krivulje iz regija interesa vidljivih na manjoj slici. Krivulje ilijakalnih arterija (AILD i AILS) pojavljuju se istovremeno, nalaze se " unutar " krivulje transplantata. Razlika je u visini krivulja neznatna.

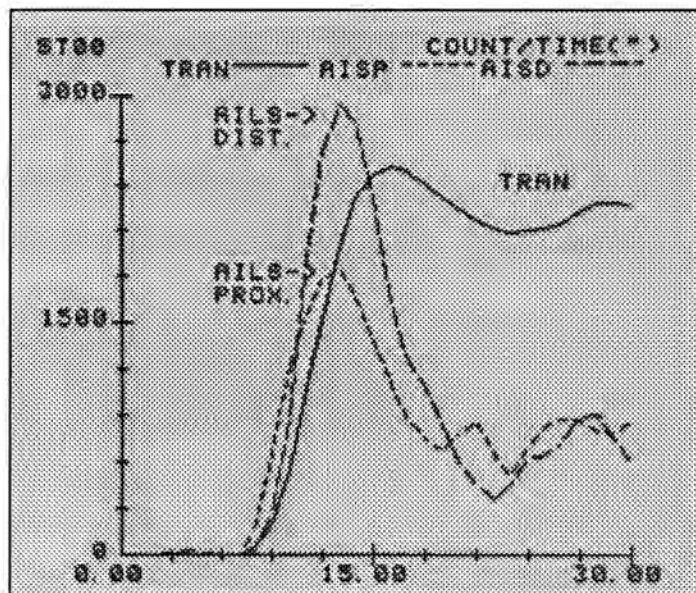
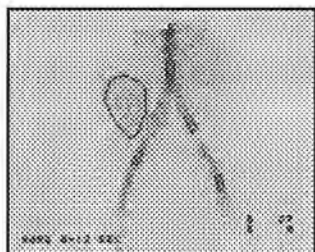


Često se događa da je pojava početka krivulja ilijakalnih arterija približno istovremena s pojavom aktivnosti transplantata, ali se nagib krivulja, pojava vrška i visina neočekivano razlikuju. Tako je krivulja iz ROI proksimalnog dijela pojedine ilijakalne arterije niža i manjeg nagiba uzlaznog kraka u odnosu prema krivulji iz znatno distalnije položene regije interesa. Česte su razlike i u krivuljama iz ROI postavljenih u istoj visini iznad obiju ilijakalnih arterija, naročito u visini krivulje i vremenu pojave vrška krivulje (slika 10, 10a i 10b).

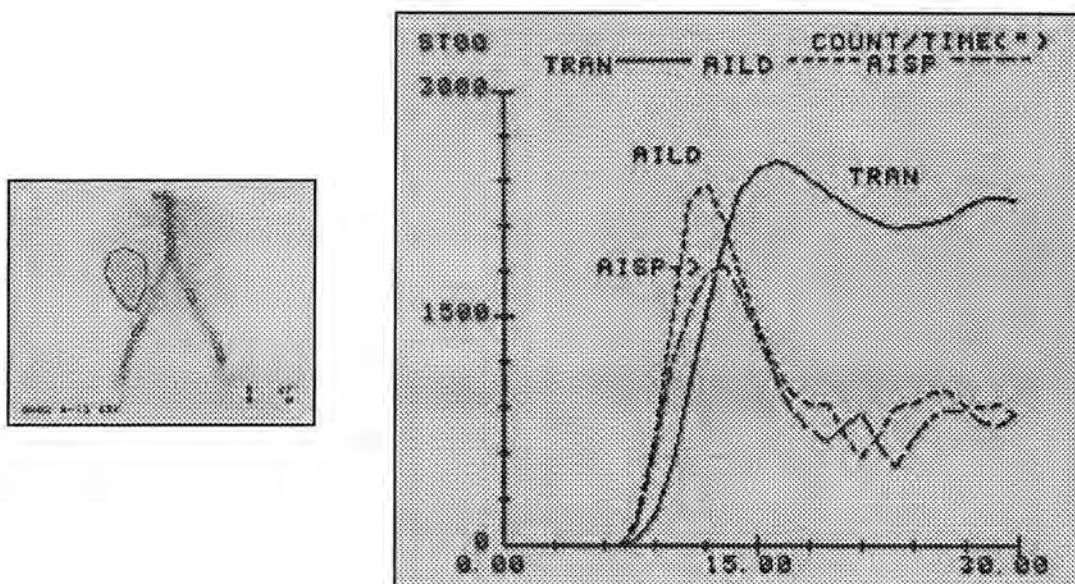
Slika 10. Regije interesa postavljene su iznad transplantata, proksimalnoga i distalnog dijela lijeve ilijakalne arterije i na desnoj distalnije od transplantata.



Slika 10a. Normalizirana krivulja iz proksimalnog dijela lijeve arterije ilijake (AILS PROX.) pokazuje raniju pojavu aktivnosti u odnosu prema onoj iz distalnoga (AILS DIST.). Signifikantno je niža i nejasnije izraženog vrška.



Slika 10b. Usporedba normaliziranih krivulja iz ROI desne i proksimalnog dijela lijeve ilijakalne arterije. Iako je lijeva ROI postavljena znatno proksimalnije, krivulje se pojavljuju istovremeno, nešto prije pojave aktivnosti transplantata. Lijeva je krivulja niža i kasni vrškom u odnosu prema desnoj.

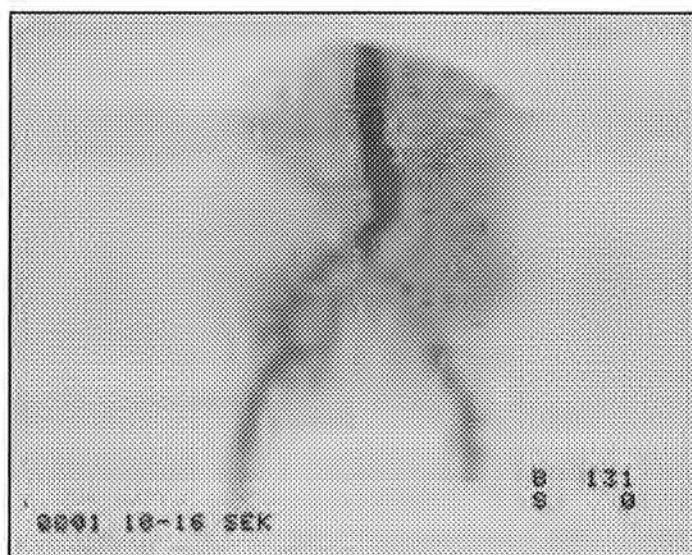


Objašnjenje, u prvi mah neočekivanih pojava, proizlazi iz mogućih razlika udaljenosti krvnih žila ispitanika i detektora gama kamere. Arterije ilijake, kod ispitanika koji leži, nakon račvišta položene su sve ventralnije i bliže su horizontalno postavljenom detektoru iznad prednje trbušne stijenke. Tako uspješnost detekcije aktivnosti iz distalnije postavljene ROI postaje bolja. Kako je mogućom rotacijom zdjelice pri ponavljanim ispitivanjima taj odnos promjenljiv, krivulje iz regija interesa iznad ilijakalnih arterija podliježu promjenama, čak i kada su one identično postavljene u odnosu prema prijašnjim ispitivanjima.

O toj činjenici treba voditi računa. Da bi se izbjegla pogreška, bolje je postaviti ROI iznad aorte. Eventualna rotacija zdjelice, koja se ne može izbjeći kod ponavljanih ispitivanja zbog anatomskih odnosa, nema bitnijih utjecaja na udaljenost distalnog dijela aorte od detektora gama kamere.

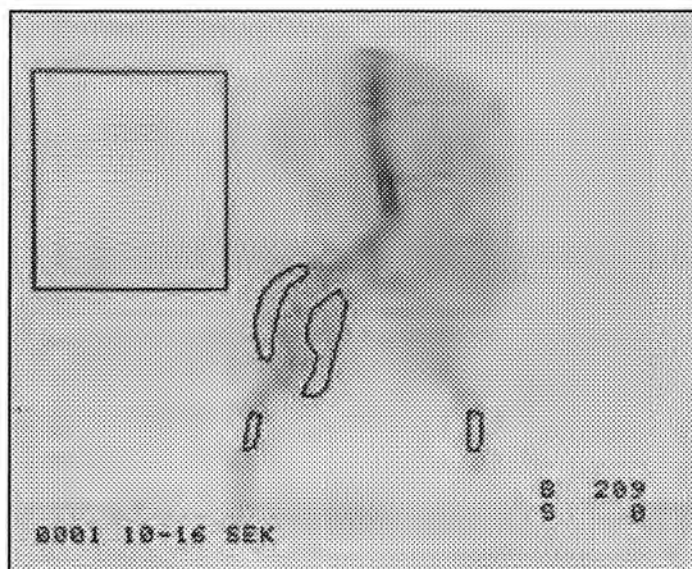
Problem izračunavanja perfuzijskog indeksa, zbog poteškoće u određivanju vremena vrška krivulje iz ROI iznad arterije ilijake, može biti dodatno otežan zbog nemogućnosti korištenja cjelovite regije interesa transplantata. Bubrež može biti u cijelosti postavljen ispred arterije ilijake pa se i prikazane aktivnosti transplantata i ilijake prekrivaju (slika 11).

Slika 11. Složena slika perfuzije transplantata od 10. do 16. sekunde. Desna arterija ilijaka "dijeli" aktivnost transplantata na dva dijela.



Tada se regija interesa bubrež postavlja samo iznad onog dijela koji je izvan područja doprinosa aktivnosti krvne žile. U slučaju kao što se vidi na slici 11, regije interesa transplanatata postavljaju se iznad perifernih dijelova (slika 11a).

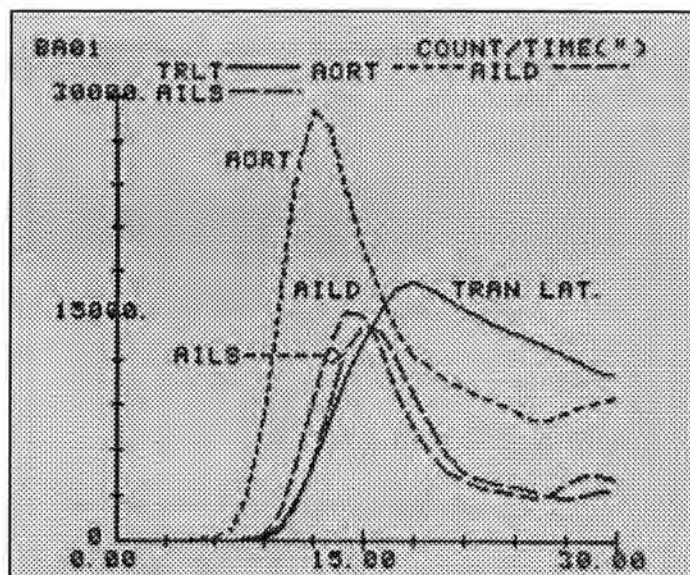
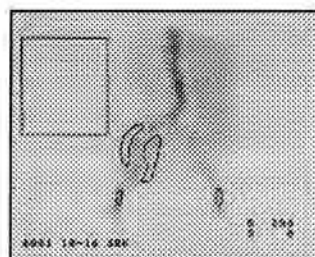
Slika 11a. Regije interesa postavljene iznad krvnih žila i perifernih dijelova transplantata. ROI ilijakalnih arterija postavljene su u približno jednakoj visini.



Normalizirane krivulje iz periferno postavljenih ROI transplantata mogu se međusobno razlikovati u nagibu uzlaznog dijela i visini. Tada je dodatno otežan način izračunavanja indeksa perfuzije, o čemu također u obradi krivulja valja voditi računa. U takvom je slučaju, pri ponavljanim ispitivanjima, važno upotrijebiti ROI iz istoga perifernog dijela bubrega te nastojati jednako oblikovati regiju interesa. Značajne varijacije u obliku i vremenu pojave vrška krivulja iz ROI ilijakalnih arterija sada, uz nejednakost izgleda krivulje transplantata s različitim uzlaznim segmentom i visinom pa i vremenom pojave uzlaznog dijela, dovode do promjena perfuzijskog indeksa, koje nisu prouzročene stvarnom promjenom u perfuziji grafta (slika 11b).



Slika 11b. Normalizirane krivulje iz regija interesa na slici 11a. Pojava je aktivnosti ilijakalnih arterija (AILD i AILS) istovremena, no postoji razlika u pojavi vrška, visine pa i nagiba uzlaznog dijela krivulja. Krivulja bubrega napravljena je iz ROI lateralnog dijela transplanata (TRAN LAT.).



U skupini ispitanika s istovremenom pojavom aktivnosti krivulja iz ROI ilijakalnih arterija i transplantata, indeks perfuzije je računao se po metodi Hilsona i sur. (59), bez ikakvih modifikacija. Indeks IX izračunao sam prema formuli:

$$IX = \frac{\int_{t_1}^{t_2} \text{Imp A (t) d t}}{\int_{t_3}^{t_2} \text{Imp B (t) d t}} \times 100$$

Imp A (t) d t = broj impulsa u točki A (vršak krivulje ilijakalne arterije) u vremenu t

Imp B (t) d t = broj impulsa u točki B (krivulje bubrega) u vremenu t vrška krivulje ilijakalne arterije

Određio sam vrijeme vrška krivulje aktivnosti iznad ilijake. Površinu ispod krivulje do vremena vrška, što odgovara integralu Imp A u zadanom vremenu, podijelio sam s površinom ispod krivulje transplantata do vremena vrška, što odgovara integralu Imp B u zadanom vremenu. Dobivenu sam vrijednost pomnožio sa 100.

Veličina površine ispod pojedine krivulje, od trenutka pojave aktivnosti do vremena vrška arterijske krivulje, dobiva se izračunavanjem integrala ispod krivulje koristeći postojeći program za obradu krivulja u računalu.

Vrijeme pojave vrška krivulje aktivnosti iz regije interesa iznad ilijakalne arterije podliježe promjenama koje su uvjetovane različitim faktorima: geometrijom mjerenja, mjestom i načinom postavljanja ROI, kvalitetom bolus injiciranja radiofarmaka i naročito čestim promjenama lumena i vijugavosti ilijakalnih krvnih žila, koje srećemo kod takvih ispitanika. Zato je teško precizno odrediti vrijeme projekcije vrška krivulje, a razlike u projekciji vrška tijekom istog ispitivanja mogu biti i više od jedne sekunde. Eventualna razlika u određenom vremenu vrška krivulje bitno mijenja rezultat indeksa perfuzije dobivenoga tom metodom.

Da bih ispitao odstupanja indeksa perfuzije nastalih zbog mogućnosti razlike, odnosno greške u određivanju vremena vrška krivulje nastale iz navedenih razloga, koristio sam se metodom simulacije pomaka vrška za jednu sekundu više ili manje od vremena koje sam odredio na originalnoj krivulji. Tako sam mogao saznati što bi se dogodilo da je vršak dobivene krivulje istog vremena pojave aktivnosti i istog oblika bio projiciran za jednu sekundu ranije ili kasnije.

### 2.1.2.2. Rezultati

Prilikom pomicanja vrška krivulje ilijakalne arterije za plus ili minus jednu sekundu u ispitanika ( $n = 81$ ) kod kojih je postojala istovremena pojava aktivnosti na krivuljama krvne žile i bubrega, uočio sam da je postotak odstupanja indeksa u odnosu prema osnovnom indeksu IX za kliničku praksu prihvatljiv (tablica 2).

**Tablica 2.** Postotak odstupanja perfuzijskog indeksa pri simulaciji pomaka vrška krivulje ilijakalne arterije za jednu sekundu po metodi Hilsona i sur. (IX).

Pomak vrška krivulje	Postotak odstupanja
Vršak minus jedna sekunda (IX-1)	8.03 %
Vršak plus jedna sekunda (IX+1)	16.06 %

### *2.1.3 Indeks perfuzije kod krivulja s različitim vremenom pojave aktivnosti*

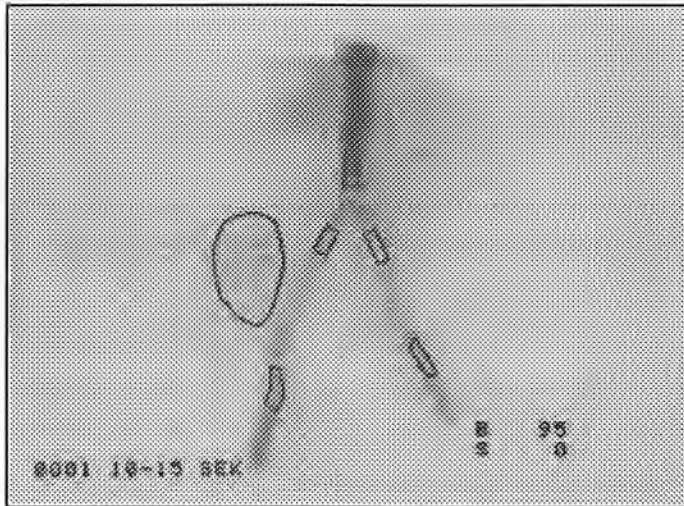
Regije interesa iznad ilijakalnih arterija mogu se postaviti proksimalnije, u istoj visini, ili najčešće distalnije od transplantata. Primjereno tome i hemodinamici, očekivao sam raniju pojavu aktivnosti uzlaznog kraka krivulje iz proksimalnije ROI u odnosu prema onoj iz distalnije položene. No, često se početak krivulje iz distalnije položene ROI ilijake javlja ranije u odnosu prema onoj iz proksimalne i u odnosu prema krivulji transplantata.

#### *2.1.3.1. Ispitanici i metode rada*

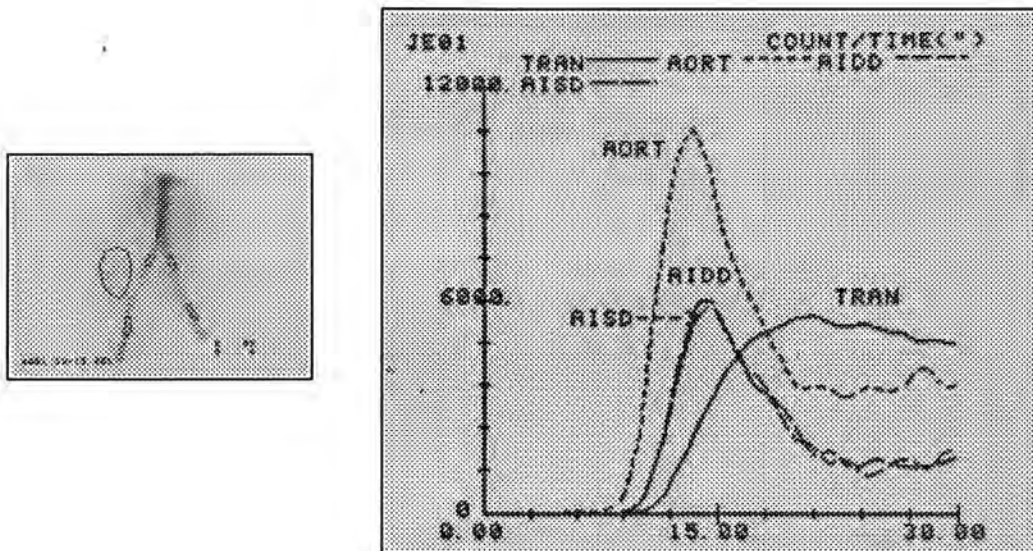
Uzlazni dijelovi krivulja dobivenih prolazom aktivnosti kroz ROI postavljenih iznad ilijakalnih arterija najčešće pokazuju raniju pojavu aktivnosti u odnosu prema krivuljama iz ROI transplantiranog bubrega.

Kod 38 (32%) ispitanika, od 119 ispitanih, dobio sam krivulje s pomakom u pojavi aktivnosti uzlaznog kraka krivulje transplantata i arterije ilijake. Osim kašnjenja ili, vrlo rijetko, i ranije pojave aktivnosti krivulja, primijetio sam češće razlike u "projekciji" vrška krivulja. Nailazio sam na različite varijante prikaza pojedinih dijelova krivulja. Iako su ROI postavljene iznad ilijakalnih arterija bile jednako udaljene u odnosu prema smjeru dolaska krvi, oblik krivulja i pojava vrška razlikovalisu se bitno. Nerijetko su uzlazni dijelovi krivulja istog početka i nagiba, a vršak se krivulje projicira u različitom vremenu, ponekad i za više od jedne sekunde. Takve su promjene češće na krivuljama ROI postavljenih nad proksimalni dio ilijaka, odmah iza račvišta aorte (slike 12, 12a, 12b i 12c).

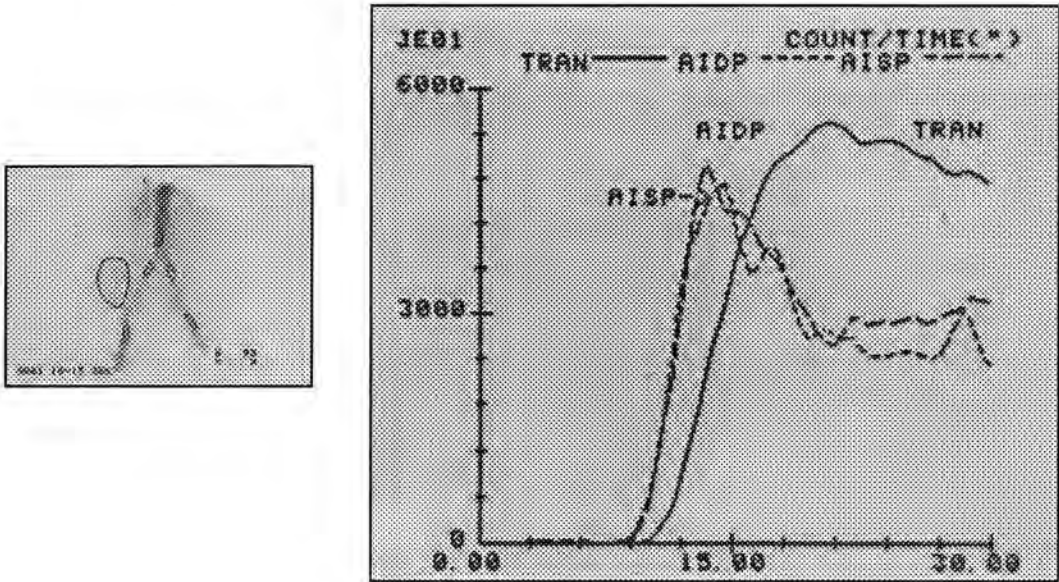
Slika 12. Regije interesa na složenoj slici od 10. do 15. sekunde. Položaj bubrega i krvnih žila omogućava postavljanje regija interesa iznad proksimalnih i distalnih dijelova ilijakalnih arterija. Postavljene su i ROI iznad transplantata i aorte ispred račvišta.



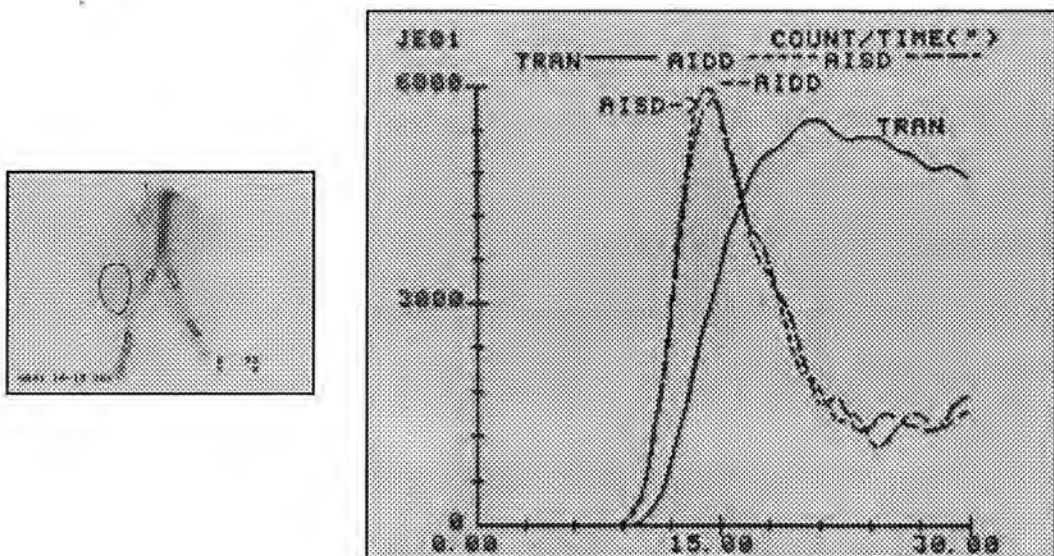
Slika 12a. Normalizirane krivulje iz ROI aorte (AORT), ilijakalnih arterija postavljenih u distalnom dijelu (AISD i AIDD) te bubrega (TRAN). Kašnjenje u pojavi aktivnosti transplantata u odnosu prema aorti i ilijakama.



Slika 12b. Krivulje iz proksimalnih dijelova ilijakalnih arterija. Krivulje se "prate" u uzlaznom kraku. Vršak lijeve krivulje (AISP) kasni za 2 sek. u odnosu prema desnoj.



Slika 12c. Krivulje iz distalnih dijelova ilijakalnih arterija. Pomak je vrška manji, a nagib krivulja strmiji u odnosu prema krivuljama iz proksimalnije postavljene ROI. Pojava je početnog dijela krivulja bliža krivulji transplantata.

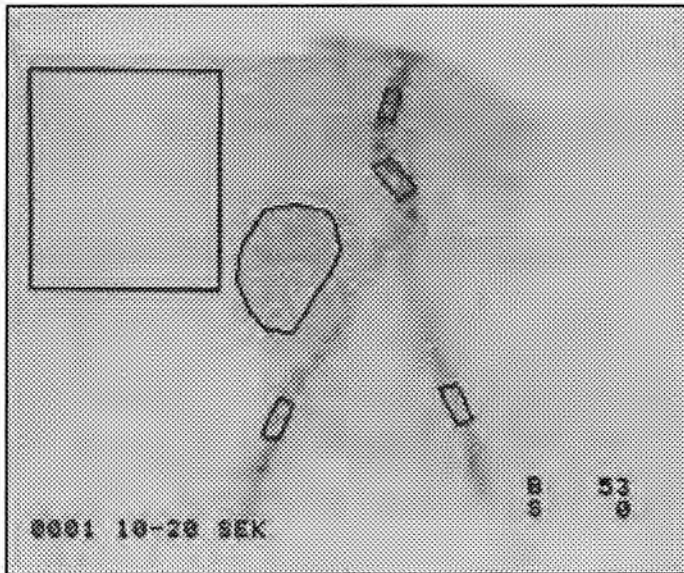


Većina je bolesnika prije transplantacije bubrega više godina liječena hemodijalizom. Dugotrajna osnovna bolest tih ispitanika prije transplantacije vrlo često dovodi do značajnije ateroskleroze, pa su mnoge krvne žile vijugave i promijenjena lumena - najčešće sužene. Posebno sam često takve promjene primjećivao na ilijakalnim arterijama. Tada je, razumljivo, i protok krvi kroz takvo područje promijenjen. Krivulje iz regija interesa postavljenih iznad takvih područja pokazuju varijacije u izgledu pa se mijenja i perfuzijski indeks.

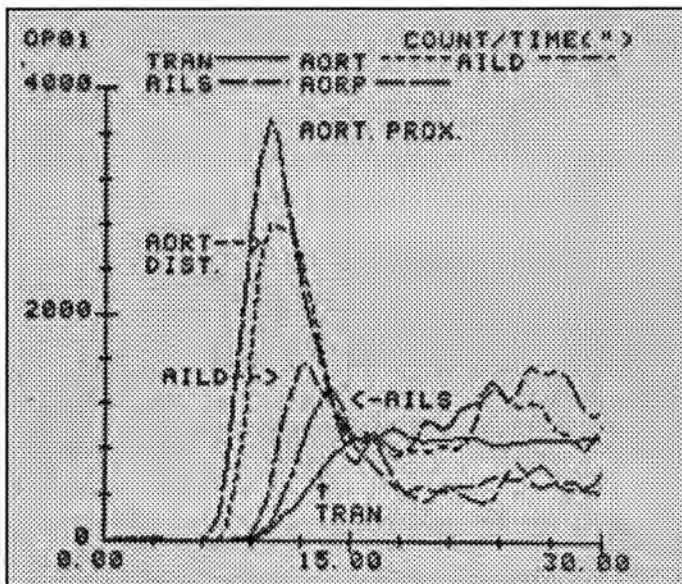
Distalni je dio abdominalne aorte obično manje promijenjen, bez suženja lumena. Promjene koje sam povremeno vidio bile su većim dijelom prouzročene dislokacijom odnosno vijugavošću. Ako su promjene takva stupnju da mijenjaju stijenku aorte, onda se to uglavnom odnosi na rigidnost stijenke, eventualnu dilataciju, a sa mo iznimno i na suženje lumena.

Zadovoljavajući prikaz aktivnosti ilijakalnih arterija u kombinaciji s vijugavošću distalnog dijela aorte može dovesti do dvojbe gdje će se postaviti regije interesa. Uspoređujući krivulje dobivene iz regije interesa distalnog dijela dislocirane aorte i naizgled normalnih ilijakalnih arterija, primijetio sam da su varijacije u izgledu krivulja, posebno nagibu i pojavi vrška, i tada manje izražene na krivulji iz ROI aorte. Čak i krivulje iz regija interesa postavljenih na različitom mjestu distalnog dijela dislocirane aorte u odnosu prema onima iz ROI simetrično postavljenih iznad obiju ilijaka, pokazuju manje razlike koje se očituju u manjem pomaku u pojavi uzlaznog kraka krivulje. Primjenom metode izračunavanja perfuzijskog indeksa s korekcijom pomaka krivulja, usatnovio sam da takva razlika nema nikakva utjecaja na konačni rezultat (slika 13 i 13a).

Slika 13. Regije interesa postavljene iznad transplantata, proksimalnije i distalnije iznad dislociranog dijela abdominalne aorte te iznad ilijakalnih arterija. Arterije ilijake izgledaju nepromijenjene.



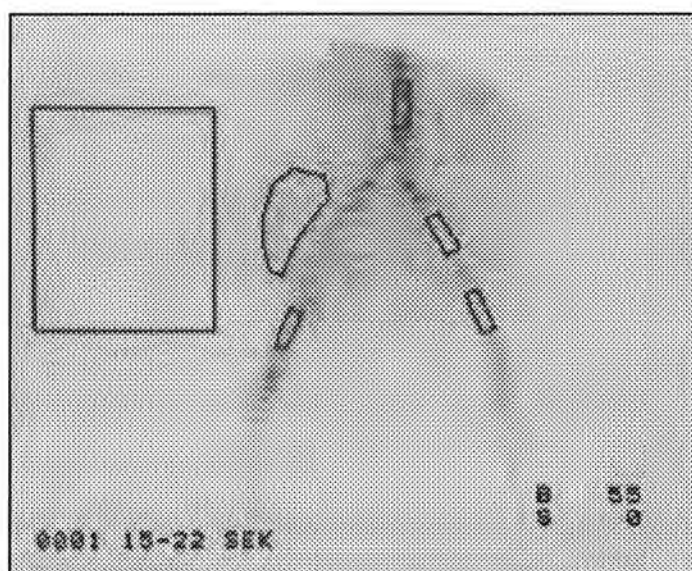
Slika 13a. Normalizirane krivulje iz prikazanih ROI. Veća razlika u pojavi i vršku krivulja ilijakalnih arterija. Lijevo krivulja pokazuje kasniju pojavu aktivnosti, posebno vrška. Krivulja iz distalnog dijela aorte nešto kasni, niža je i slabije izražena vrška. Razlike su između aortalnih krivulja manje.



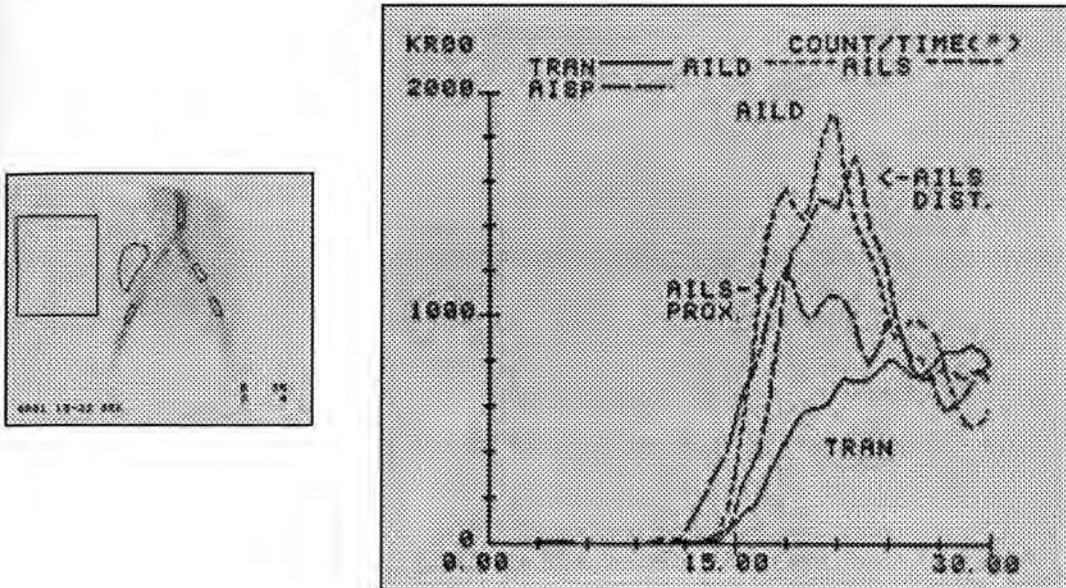


Važan i dosta čest razlog promjena na krivuljama može biti i stanje cirkulacije. Tijekom pogoršanja funkcije transplantiranog bubrega, naročito u tijeku krize odbacivanja, kod ispitanika često postoje i znakovi slabljenja funkcije miokarda, uz usporenje opće cirkulacije. Slabljenje miokarda može se javiti zbog imunološkog procesa, terapije visokim dozama kortikosteroida, poremećaja metabolizma te toksičnog djelovanja ciklosporina. Zbog toga je i efekt "bolusa" umanjen. Ako uz to postoji i nemogućnost davanja radiofarmaka u A-V fistulu te neadekvatan odnos transplantata i arterije ilijake, krivulje dobivene iz regija interesa iznad ilijakalnih arterija promijenjene su toliko da su za obradu neupotrebljive. Krivulja iz ROI aorte je, u jednakim okolnostima, mnogo manje podložna promjenama, pa se nužno treba njome koristiti u ovakvim uvjetima (slika 14, 14a i 14b).

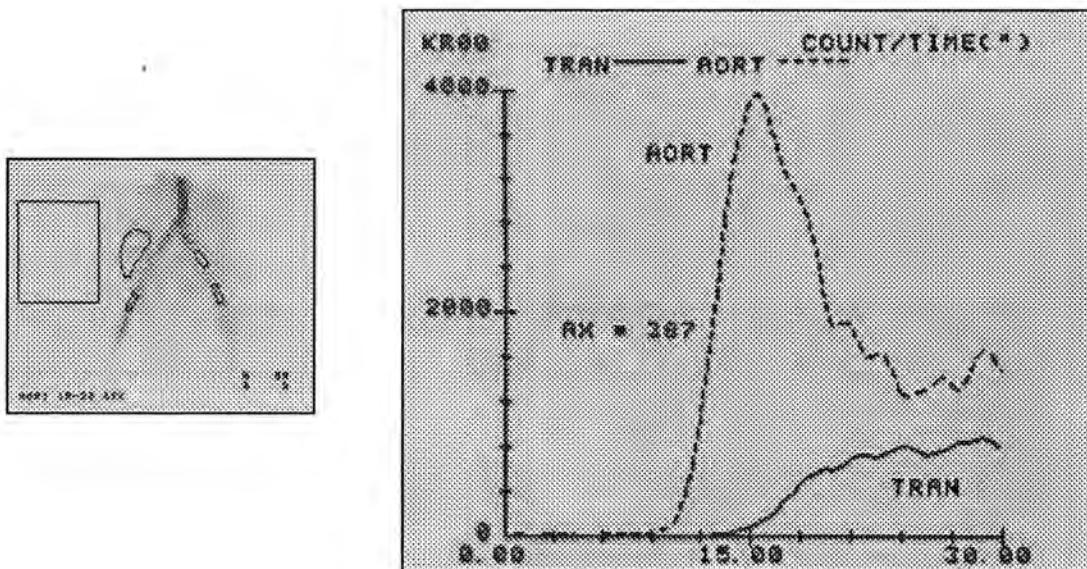
**Slika 14.** Regije interesa nad aortom, proksimalnim i distalnim dijelom lijeve arterije ilijake te distalnim dijelom desne ilijakalne arterije. Transplantat svojom aktivnošću dijelom prekriva desnu arteriju ilijaku pa je ROI bubrega postavljena lateralnije od krvne žile, u području gornjeg pola. Radiofarmak je injiciran u kubitarnu venu jer je fistula izvan funkcije.



Slika 14a. Krivulje iz ROI iznad ilijakalnih arterija (AILD, AILS PROX., AILS DIST.) pokazuju različito vrijeme pojave aktivnosti, više vršaka, nepravilan nagib uzlaznog segmenta te različitu visinu.



Slika 14b. Krivulja iz ROI iznad aorte ima jasan vršak i pravilan nagib uzlaznog segmenta.



U skupini ispitanika s različitim vremenom pojave aktivnosti iz regija interesa ilijakalnih arterija i transplantata odredio sam vrijeme pojave vrška arterijalne krivulje, izračunao vrijednost osnovnoga perfuzijskog indeksa (IX), kao i vrijednosti indeksa IX-1 i IX+1.

Osnovni indeks IX usporedio sam s indeksom IX-1 kod kojega sam vrijeme vrška arterijalne krivulje pomicanjem umanjio za jednu sekundu i izračunao indeks na jednak način. Postupak je ponavljan za izračunavanje indeksa za vrijeme vrška krivulje pomaknuto za jednu sekundu više. Na taj sam način simulirao moguće greške u određivanju vremena vrška krivulje. Nove vrijednosti indeksa (IX-1 i IX+1) usporedio sam s osnovnim indeksom (IX) i izračunao postotak odstupanja.

U nastavku ispitivanja, nakon određivanja vremena vrška krivulje arterije i razlike u vremenu pojave aktivnosti između početnih dijelova obiju krivulja, za izračunavanje perfuzijskog indeksa primijenio sam modificiranu metodu. Vrijeme i površinu krivulje ispod arterije uskladio sam s razlikom u vremenu javljanja aktivnosti transplantata. Površina ispod krivulje arterije bila je jednaka kao i prije, ali je površina ispod krivulje transplantata povećana za razliku vremena kasnijeg javljanja početka aktivnosti transplantata. Novi indeks izražen je kao osnovni AX. I tu sam osnovnu vrijednost perfuzijskog indeksa usporedio s indeksima dobivenima simuliranim pomakom vrška za plus i minus jednu sekundu (AX-1 i AX+1) te sam izračunao postotak odstupanja u odnosu prema osnovnom indeksu.

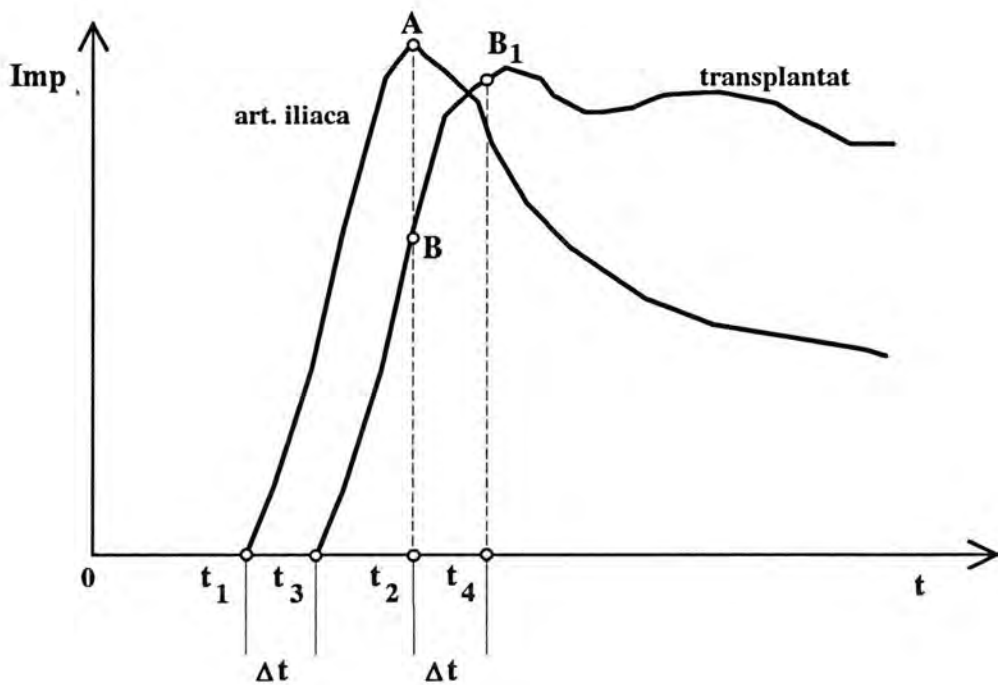
Indeks IX izračunao sam prema formuli 1, AX prema formuli 2. Razlika vremena pojave aktivnosti krivulja - pomak (3) - odgovara vremenu  $\Delta t$  i za to je vrijeme uvećana površina ispod krivulje transplantata (slika 15).

$$IX = \frac{\int_{t_1}^{t_2} \text{Imp A (t) d t}}{\int_{t_3}^{t_4} \text{Imp B (t) d t}} \times 100 \quad (1)$$

$$AX = \frac{\int_{t_1}^{t_2} \text{Imp A (t) d t}}{\int_{t_3}^{t_4} \text{Imp B (t) d t}} \times 100 \quad (2)$$

$$\text{Pomak} = \Delta t = t_3 - t_1 = t_4 - t_2 \quad (3)$$

Slika 15. Shematski prikaz načina izračunavanja perfuzijskog indeksa IX i AX.



Metodom IX površina ispod krivulje arterije ilijake određena je točkom  $t_1$ , vrškom A i točkom  $t_2$ . Površina ispod krivulje transplantiranog bubrega točkom  $t_3$ , točkom B u vremenu vrška arterijalne krivulje i točkom  $t_2$ .

Metoda AX primjenjuje iste parametre za određivanje površine ispod krivulje arterije ilijake kao i IX. No, površina ispod krivulje bubrega određena je vremenom pojave aktivnosti u točki  $t_3$ , zatim točkom  $B_1$  i točkom  $t_4$ , koju određuje korekcija pomaka u pojavi aktivnosti obiju krivulja ( $\Delta t$ ).

#### 2.1.3.2. Rezultati

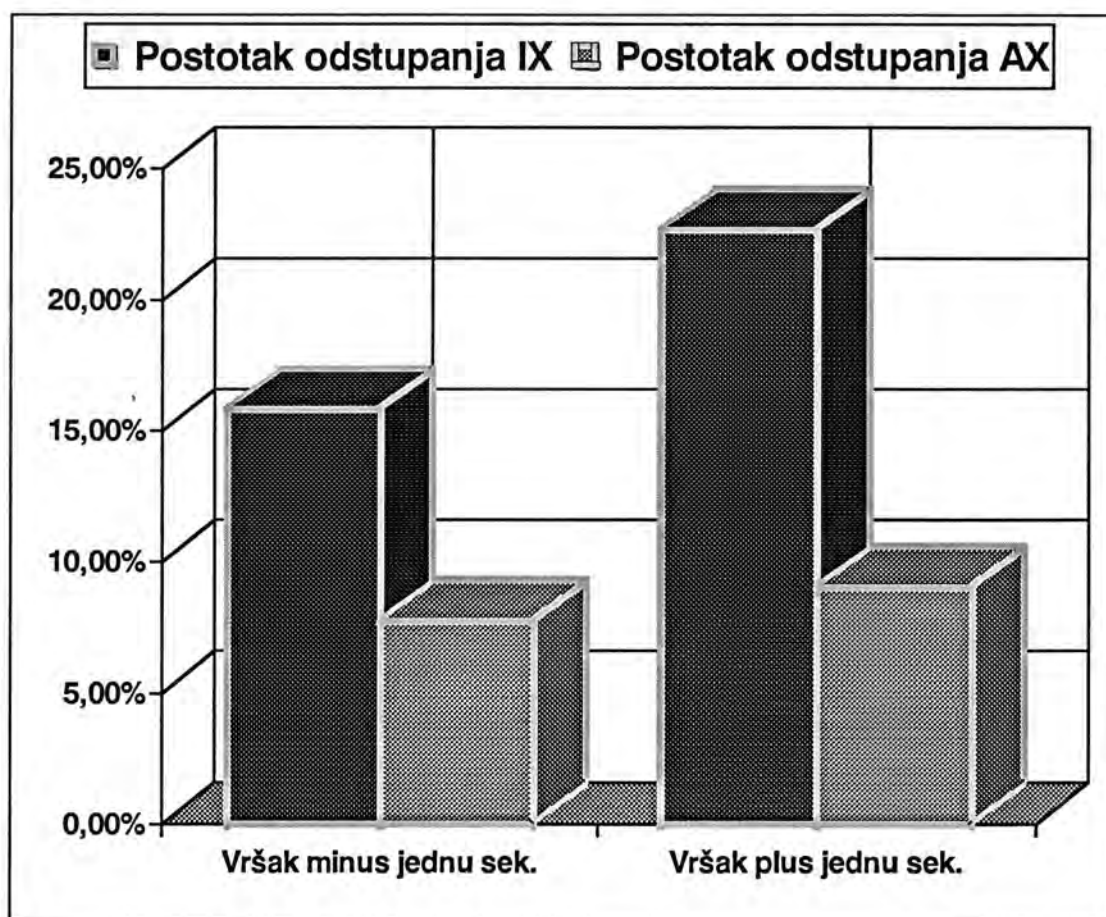
U toj skupini ispitanika ( $n = 38$ ) indeks perfuzije, dobiven metodom Hilsona i sur., pokazuje kod simuliranog pomaka vrška arterijske krivulje za minus jednu sekundu srednje odstupanje od 15.82%, dok je to po modificiranoj metodi 7.74%. Kod simuliranog pomaka vrška krivulje za plus jednu sekundu klasična metoda dala je odstupanje od 22.68%, a modificirana 9.03% (tablica 3. i dijagram 1.).

Rezultati pokazuju najmanje dvostruko veće odstupanje vrijednosti, grešku indeksa, u slučaju razlike u određivanju vrška krivulje od jedne sekunde kod metode IX u odnosu prema metodi AX. Kako je učestalost varijacija u prikazu vrška krivulja ilijakalnih arterija vrlo velika, na što se ne može utjecati, korigiranje pomaka u pojavi aktivnosti ilijake i grafta odnosno primjena AX metode u izračunavanju perfuzijskog indeksa podliježe manjim promjenama tehničke naravi.

Tablica 3. Postotak odstupanja perfuzijskog indeksa pri simulaciji pomaka vrška krivulje ilijakalne arterije za jednu sekundu po metodi Hilsona i sur. (IX) i po modificiranoj metodi (AX).

Pomak vrška krivulje	Postotak odstupanja IX	Postotak odstupanja AX
Vršak minus jednu sek.	15,82 %	7,74 %
Vršak plus jednu sek.	22,68 %	9,03 %

DIJAGRAM 1.



*Statistički* sam obradio podatke skupine od 38 ispitanika kod kojih je postojala razlika u pojavi aktivnosti krivulja dobivenih iz regija interesa ilijakalne arterije i transplantiranog bubrega - "pomak" krivulja. Dobiveni postotak odstupanja indeksa nakon simulacije pomaka vrška arterijske krivulje, već svojim srednjim vrijednostima pokazuje značajne razlike.

Izračunao sam koeficijent korelacije  $r$  (102) za Hilsonovu metodu i za metodu koju sam modificirao, i to za osnovni indeks obiju metoda (IX i AX) kao i za indekse dobivene simuliranjem pomaka vrška (IX-1 i IX+1 te AX-1 i AX+1). Korelaciju sam izračunao iz *nominalnih* vrijednosti indeksa, a ne na temelju postotka odstupanja. Tim sam postupkom izračunao koeficijent korelacije  $r$  iz negrupiranih rezultata, odnosno rezultata koji nisu grupirani u razrede (tablica 4).

$$r = \frac{N \sum XY - (\sum X)(\sum Y)}{\sqrt{[N \sum X^2 - (\sum X)^2][N \sum Y^2 - (\sum Y)^2]}}$$

$\sum X Y$  = suma umnožaka pojedinih parova rezultata

$N$  = broj parova

$\sum X^2$  i  $\sum Y^2$  = suma kvadriranih rezultata varijable X i varijable Y

**Tablica 4.** Koeficijenti korelacije  $r$  za Hilsonovu metodu (IX) i simulirane pomake vrška krivulja (IX-1 i IX+1) te za modificiranu metodu (AX) i simulirane pomake vrška krivulja (AX-1 i AX+1).

$$r (IX : IX-1) = 0.8785$$

$$r (IX : IX+1) = 0.9125$$

$$r (AX : AX-1) = 0.9439$$

$$r (AX : AX+1) = 0.9649$$

$$r (IX : AX) = 0.8070$$

Kako bih ustanovio da li je koeficijent korelacije  $r$  značajan, odnosno razlikuje li se značajno od nule bez obzira na predznak, napravio sam *testiranje značajnosti* koeficijenata korelacije  $r$  prema formuli:

$$t = r \frac{\sqrt{(n-2)}}{\sqrt{1-r^2}}$$

$t$  = značajnost koeficijenta korelacije

$r$  = koeficijent korelacije

$n$  = broj ispitanika

**Tablica 5.** Vrijednosti  $t$  značajnosti koeficijenta korelacije  $r$  za Hilsonovu metodu (IX) i simulirane pomake vrška krivulja (IX-1 i IX+1) te za modificiranu metodu (AX) i simulirane pomake vrška krivulja (AX-1 i AX+1).

$t$ ( IX : IX-1 ) = 11, 033144	> 2, 72	$P < 0, 01$	$P < 1 \%$
$t$ ( AX : Ax-1 ) = 17, 149791	> 2, 72	$P < 0, 01$	$P < 1 \%$
$t$ ( IX : IX+1 ) = 13, 383798	> 2, 72	$P < 0, 01$	$P < 1 \%$
$t$ ( AX : AX+1 ) = 22, 044	> 2, 72	$P < 0, 01$	$P < 1 \%$

Svi koeficijenti korelacije testirani su i u sva četiri slučaja nađena je visoka statistička značajnost na razini pogreške < od 1 %.

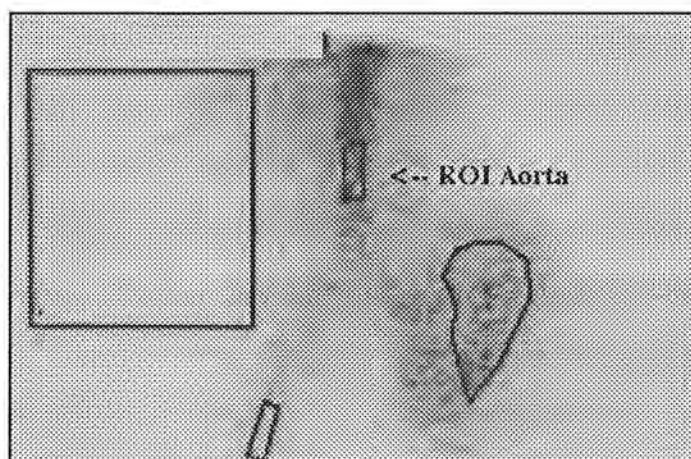
Usporede li se rezultati testova međusobno, može se zaključiti da je korelacija bolja za metodu AX izračunavanja indeksaa u odnosu prema IX izračunavanju (tablica 5).



## 2.2. Određivanje indeksa perfuzije iznad aorte

Presaćeni bubreg uložen u ilijakalnu jamu nikad ne prekriva aortu što smanjuje poteškoće u postavljanju regija interesa iznad transplantata i aorte. Širi lumen krvne žile, manja podložnost aterosklerotskim promjenama i općenito pouzdanija geometrija mjerenja uz odgovarajući matriks složene digitalne slike jasno prikazuju konture aorte, pa se ROI može precizno postaviti. Regije interesa postavljao sam iznad manjeg odsječka aorte, unutar lumena, nešto ispred račvišta (slika 16).

Slika 16. Regija interesa iznad distalnog dijela trbušne aorte ispred račvišta (ROI Aorta).



### 2.2.1. Ispitanici i metode rada

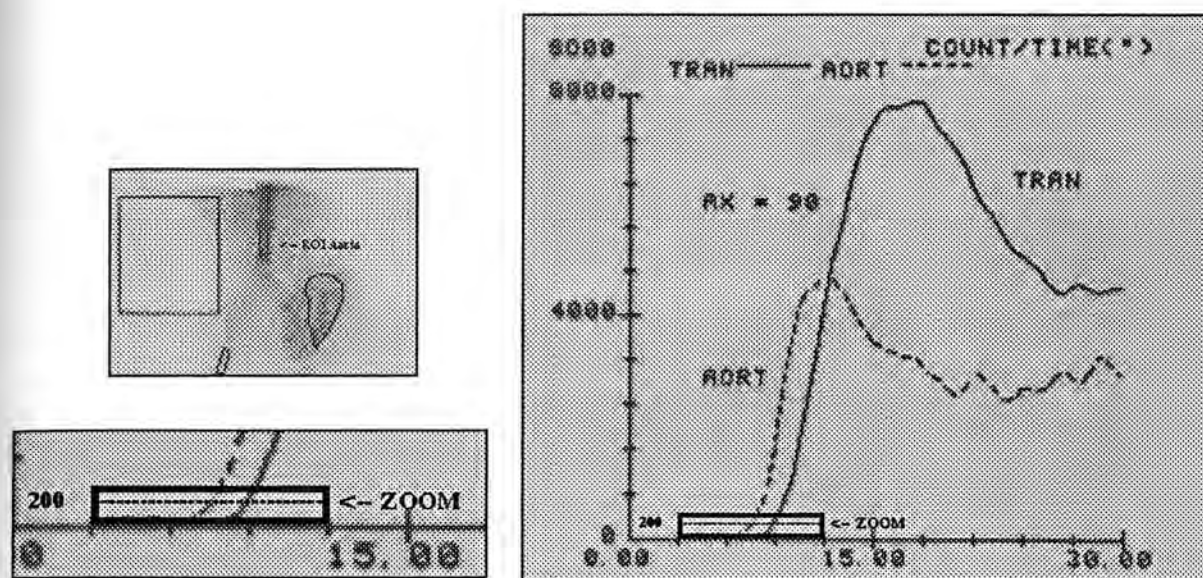
U svih 119 ispitanika (100 %) pojava krivulje aktivnosti iz regije interesa transplantata kasnila je za onom iz ROI aorte, što je i razumljivo s obzirom na hemodinamiku i dolazak radiofarmaka u transplantat.

Metodologija rada u toj skupini ispitanika odgovara onoj već opisanoj metodi, gdje je postojalo kašnjenje u pojavi aktivnosti krivulje iz ROI transplantata u odnosu prema krivulji aktivnosti iz ROI ilijakalne arterije.

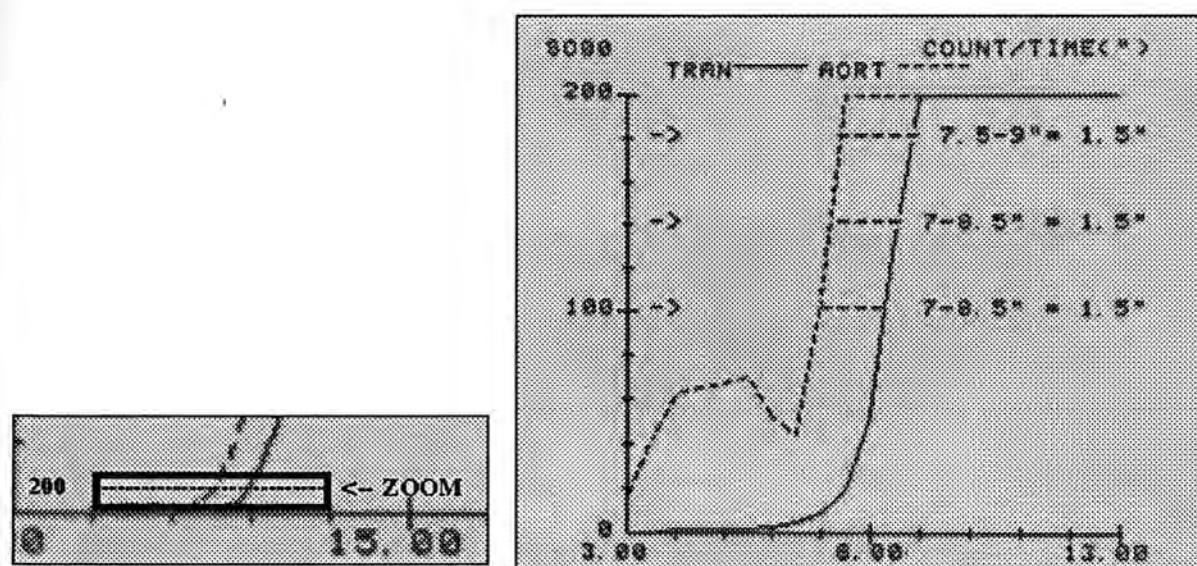
Važno je bilo točno utvrditi razliku u pojavi aktivnosti krvne žile i transplantata. Zbog toga sam se koristio posebnim načinom prikazivanja početka obiju krivulja. Nakon određivanja trenutka pojave aktivnosti iz ROI iznad aorte, krivulje sam prikazao tehnikom uvećanja u "zoom modu". Postupak se sastojao u sljedećem: početni dijelovi krivulja prikazani su u ukupnom vremenu od 10 sekundi, uključujući nekoliko sekundi prije pojave aktivnosti iz aorte. Maksimalna visina prikazanih dijelova krivulja bila je od 200 do 400 impulsa, što iznosi najviše 10% od ukupne visine krivulja. Unutar te visine, kod aortalne sam krivulje odredio vrijeme pojave početka uzlaznog pravca. Tako sam mogao izbjeći dio početnih nepravilnosti i koristiti se dijelom krivulja koje pokazuju pravilan i ravan uzlazni dio. Krivulje iznad te visine postaju često paralelne. Tako je moguće pomak krivulja odrediti u nekoliko razina i usporediti dobivena vremena. Translacijom početne točke uzlaznog pravca krivulje aorte, u istoj visini, na krivulju transplantata dobio sam odgovarajuću točku početaka uzlaznog kraka krivulje bubrega. Postupak omogućava precizno određivanje pomaka - razlike u vremenu - pojave aktivnosti iz aorte i transplantiranog bubrega (slika 17 i 17a).

U stanju izrazito oslabljene perfuzije bubrega u početnom dijelu krivulja vidi se značajna divergentnost. Tada je važno pomak odrediti u najnižoj mogućoj točki, jer se unutar prikazanog područja u visini od 100 do 200 impulsa pomak, odnosno divergentnost, brzo povećava. Srećom, eventualna pogreška nema bitnijega kliničkog značenja jer je indeks perfuzije u takvih ispitanika uvijek izrazito povišen.

Slika 17. Normalizirane krivulje iz ROI iznad aorte i transplantata. Krivulja transplantata kasni za krivuljom aorte. Krivulja je bubrega viša od krivulje aorte, što je odraz dobre perfuzije. Uzlazni su segmenti krivulja paralelni. Uokvireno područje početnih dijelova krivulja prikazivano je kasnije u "zoom modu".



Slika 17a. Prikaz pojave aktivnosti u "zoom modu". Nakon početnih nepravilnosti vidi se da su krivulje paralelne. Pomak paralelnih uzlaznih dijelova krivulja iznosi 1,5 sekundu.



S obzirom na utvrđenu mogućnost preciznog određivanja pomaka - razlike u vremenu - pojave aktivnosti na krivuljama regija interesa iz aorte i transplantiranog bubrega, uz prije navedene prednosti u postavljanju ROI iznad aorte, odlučio sam usporediti rezultate perfuzijskih indeksa koristeći se ROI aorte.

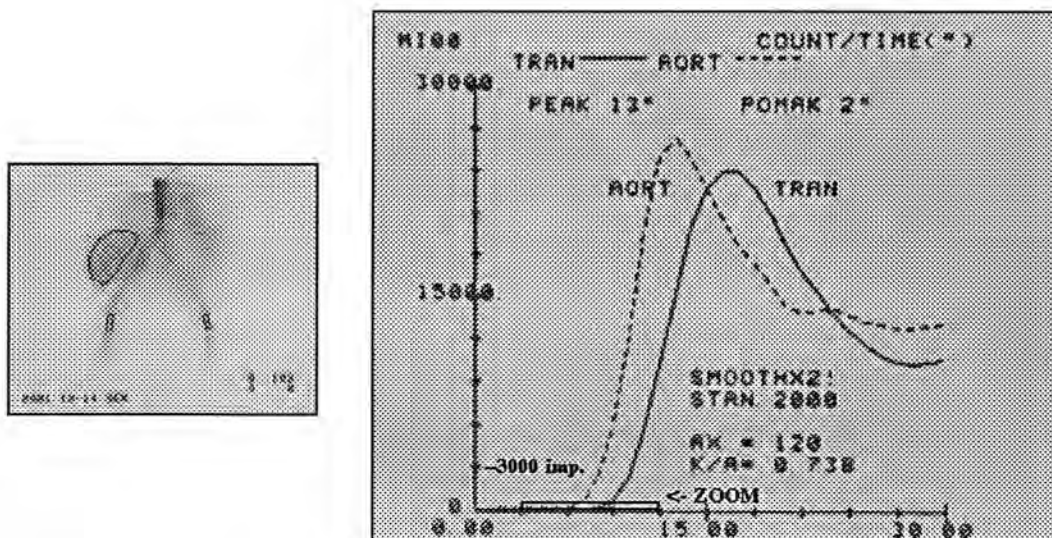
Za usporedbu perfuzijskih indeksa izračunatih na ROI aorte koristio sam se načinom izračunavanja osnovnog indeksa po Hilsonu i sur. (IX) uz izračunavanje indeksa i za simulirane pomake vrška od plus i minus jedne sekunde (IX-1 i IX+1) i postotaka odstupanja u odnosu prema osnovnom indeksu.

Perfuzijski indeks odredio sam i modificiranom metodom (AX), pri čemu sam se za izračunavanje koristio podatkom o razlici u vremenu pojave aktivnosti aorte i bubrega. Na taj sam način u formulu unosio veću površinu ispod krivulje transplantata, u skladu s razlikom - kašnjenjem u pojavi aktivnosti.

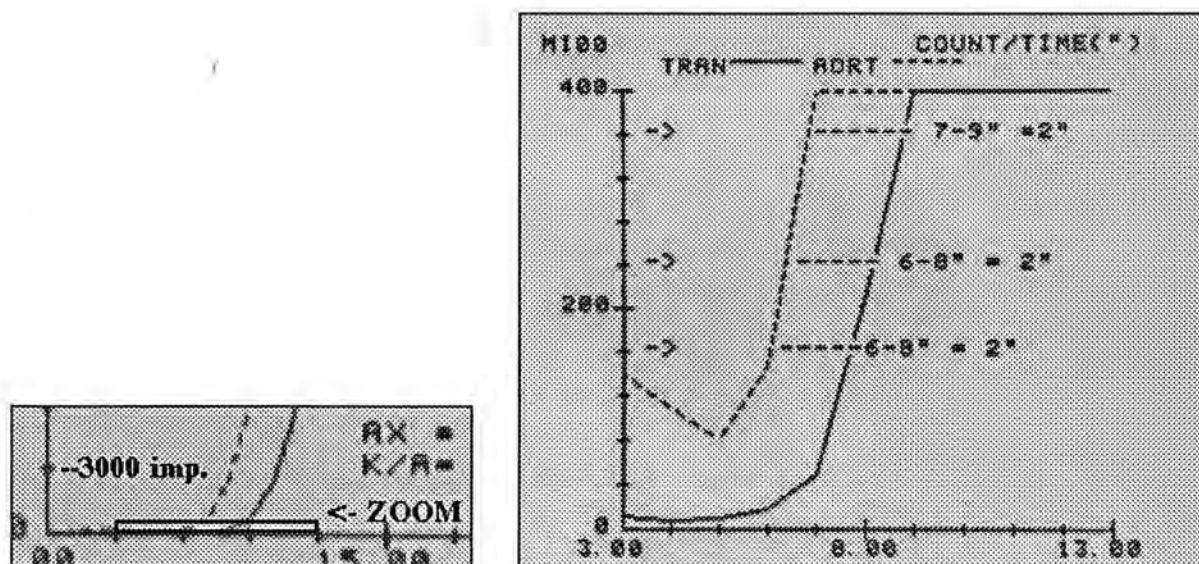
Nakon odabira najpovoljnije složene slike krvne žile i presađenog bubrega, postavio sam regije interesa iznad aorte i transplantata.

Generiranjem numeričkih podataka i njihovom obradom, dobivene su krivulje. Odredio sam, bez većih poteškoća, vrijeme pojave vrška krivulje aorte koji je kod tih krivulja gotovo uvijek jasno izraženo. Iz početnih dijelova krivulja "zoom modom" određen je "pomak" u najranijoj mogućoj fazi. Nakon izračunavanja površine ispod odgovarajućih dijelova krivulja, prema već prije navedenim kriterijima, uz simuliranje pomaka vrška aortalne krivulje za jednu sekundu, dobio sam različite vrijednosti perfuzijskog indeksa (AX-1 i AX+1) koje sam kasnije uspoređivao s osnovnim modificiranim indeksom (AX). Postupak je ilustriran na slikama od 18 do 18 c.

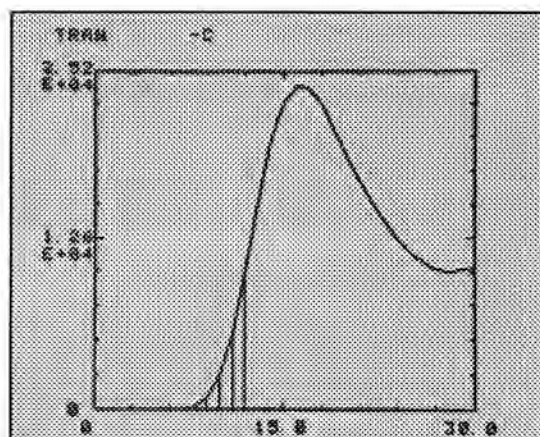
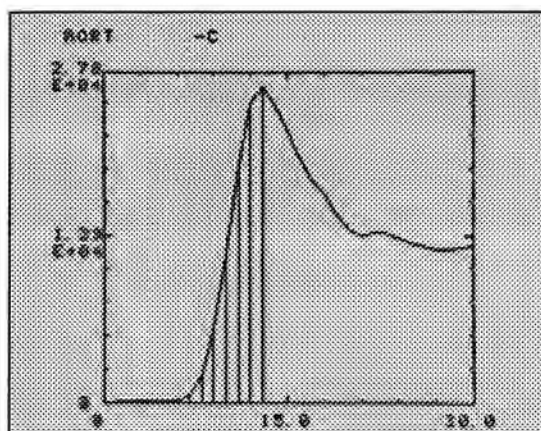
Slika 18. Krivulje dobivene iz regija interesa na složenoj slici (manja slika). Vršak je aortalne krivulje u 13. sekundi. Uokvireno područje početnih dijelova krivulja upotrebljavano je za određivanje razlike vremena u pojavi aktivnosti - "zoom mode".



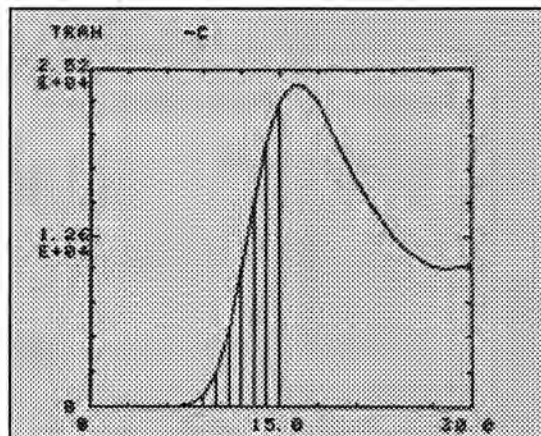
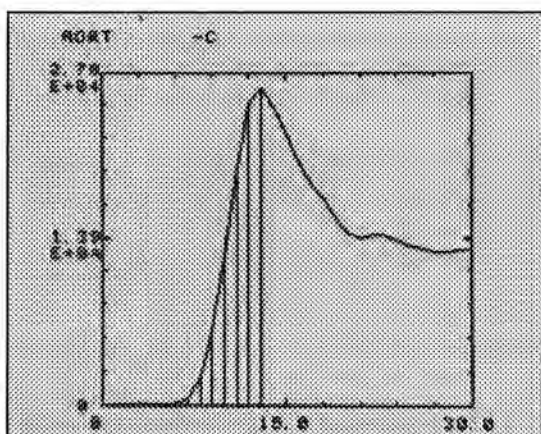
Slika 18a. Pomak krivulja određen u "zoom modu". Početni je dio krivulja unutar prvih 400 impulsa paralelan, pomak iznosi 2 sekunde. Početak uzlaznog pravca aorte je u 6. sekundi, u visini ispod 200 impulsa. Translatirana je točka na krivulju transplantata u 8. sekundi.



Slika 18b. Površina ispod aortalne krivulje (AORT) od početka javljanja aktivnosti do vrška. Površina ispod krivulje transplantata (TRAN) ovisna o vremenu pojave vrška aktivnosti aortalne krivulje.

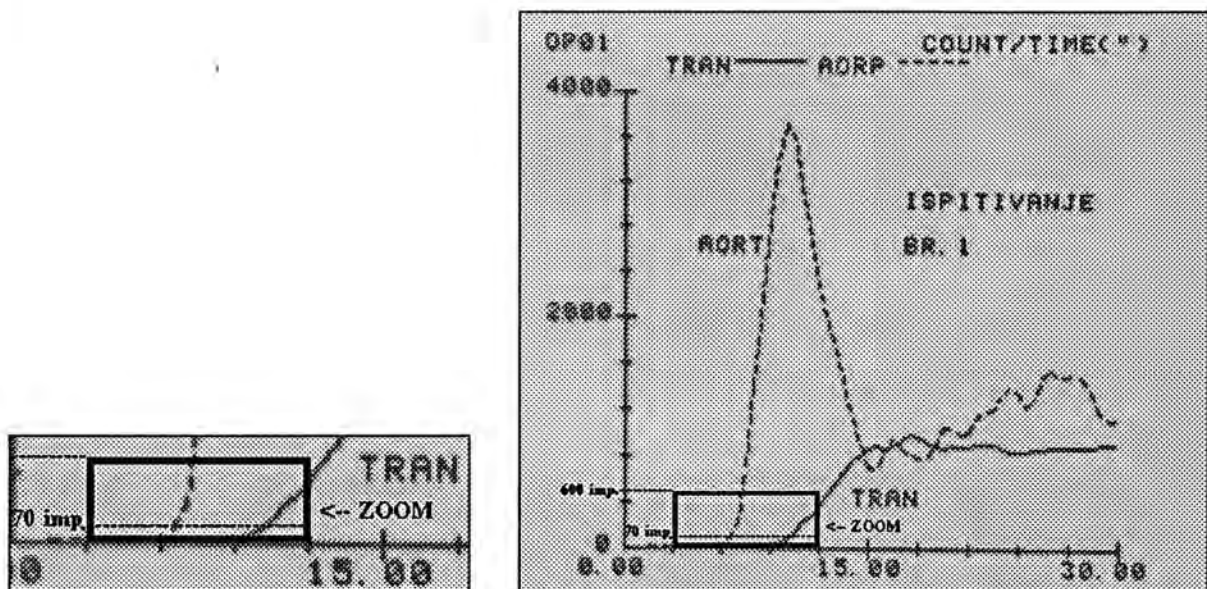


Slika 18c. Isti ispitanik. Površina ispod aortalne krivulje (AORT), nepromijenjene veličine, određena vremenom vrška krivulje. Povećana površina ispod krivulje transplantata (TRAN) za vrijeme kašnjenja pojave aktivnosti u odnosu prema aorti (2. sek.).



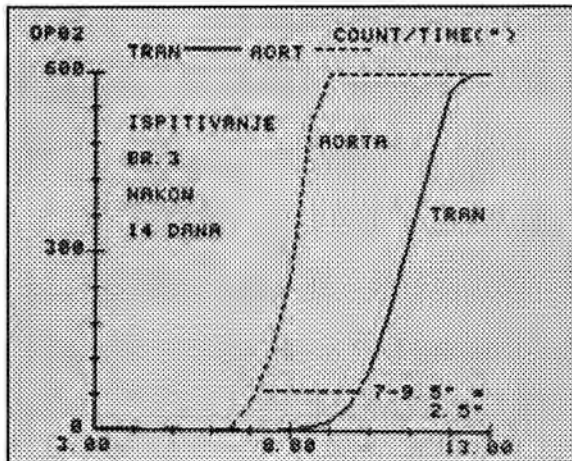
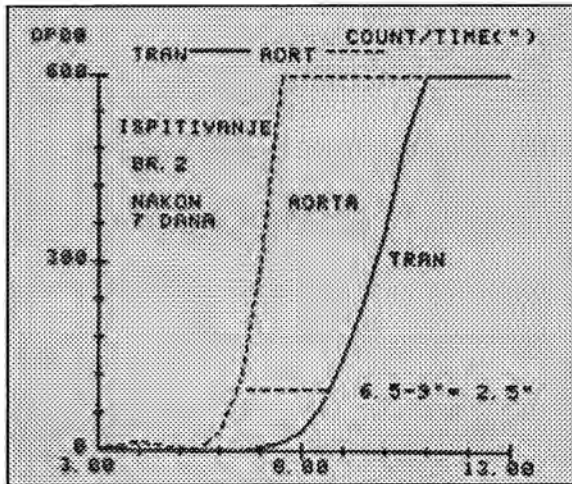
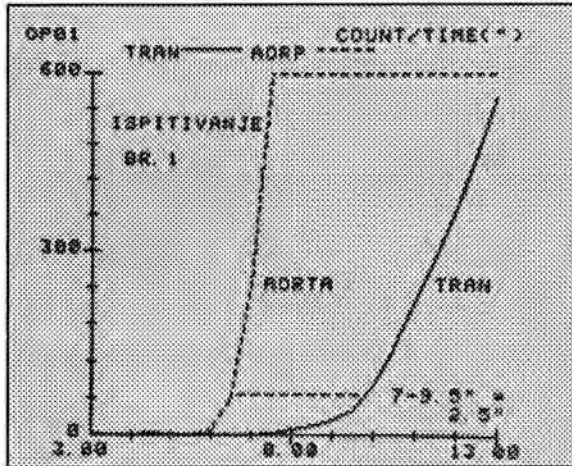
Uz uvjet da se kod ponavljanih ispitivanja vodi briga o elminiranju "vanjskih" čimbenika grešaka detekcije (pravilno postavljen detektor u istom odnosu prema mjernom području, mjerenje istim instrumentom, dobar bolus odgovarajuće aktivnosti i identično postavljanje regija interesa), određivanje je pomaka u pojavi aktivnosti aortalne krivulje u odnosu prema transplantatu precizno i reproducibilno. Kod ponovljenih ispitivanja u istog bolesnika, ako brzina opće cirkulacije nije bitno promijenjena, vrijeme pojave aktivnosti odnosno pomaka ostaje isto, iako se perfuzija bubrega mijenja. Odmah nakon pojave aktivnosti, uzlazni krakovi krivulja, ovisno o stanju perfuzije bubrega, pokazuju divergentnost pa je važno pomak odrediti u istoj visini krivulja (slika 19 i 19a).

Slika 19. Normalizirane krivulje aorte i transplantata. Ispitivanje br.1 u trenutku kada je perfuzija transplantata značajno oslabljena. Krivulja je transplantata vrlo niska uz veliko smanjenje nagiba uzlaznog segmenta. Pravokutnik uz apscisu jest područje kasnije prikazano u "zoom modu". Isprekidana crta unutar pravokutnika odgovara visini u kojoj je određen pomak krivulja (70 imp.).



Slika 19a. Početni dijelovi normaliziranih krivulja aorte i transplantata prikazani u "zoom modu".

Pomak kod svih ispitivanja određen je u visini od cca 70-100 imp. U fazi oslabljene perfuzije transplantata (ispitivanje br.1), nakon pojave aktivnosti, uzlazni dijelovi krivulja pokazuju značajnu divergenciju. Nakon 7 dana (ispitivanje br.2) divergentnost je smanjena da bi se nakon 14. dana (ispitivanje br.3) gotovo izgubila.





### 2.2.2. Rezultati

U svih ispitanika (n = 119) pojava krivulje aktivnosti transplantata kasnila je za aktivnošću iz aorte.

Srednja vrijednost postotaka odstupanja indeksa metodom Hilsona i sur. (IX) u odnosu prema osnovnom indeksu simuliranih pomaka vrška aortalne krivulje iznosi za minus jednu sekundu 31.66 % . Modificirana metoda (AX) pokazuje odstupanje od 7.65 % . Kod pomaka za plus jednu sekundu srednje odstupanje iznosi 47.29 % , a modifikiranom metodom 9.24 % (tablica 6).

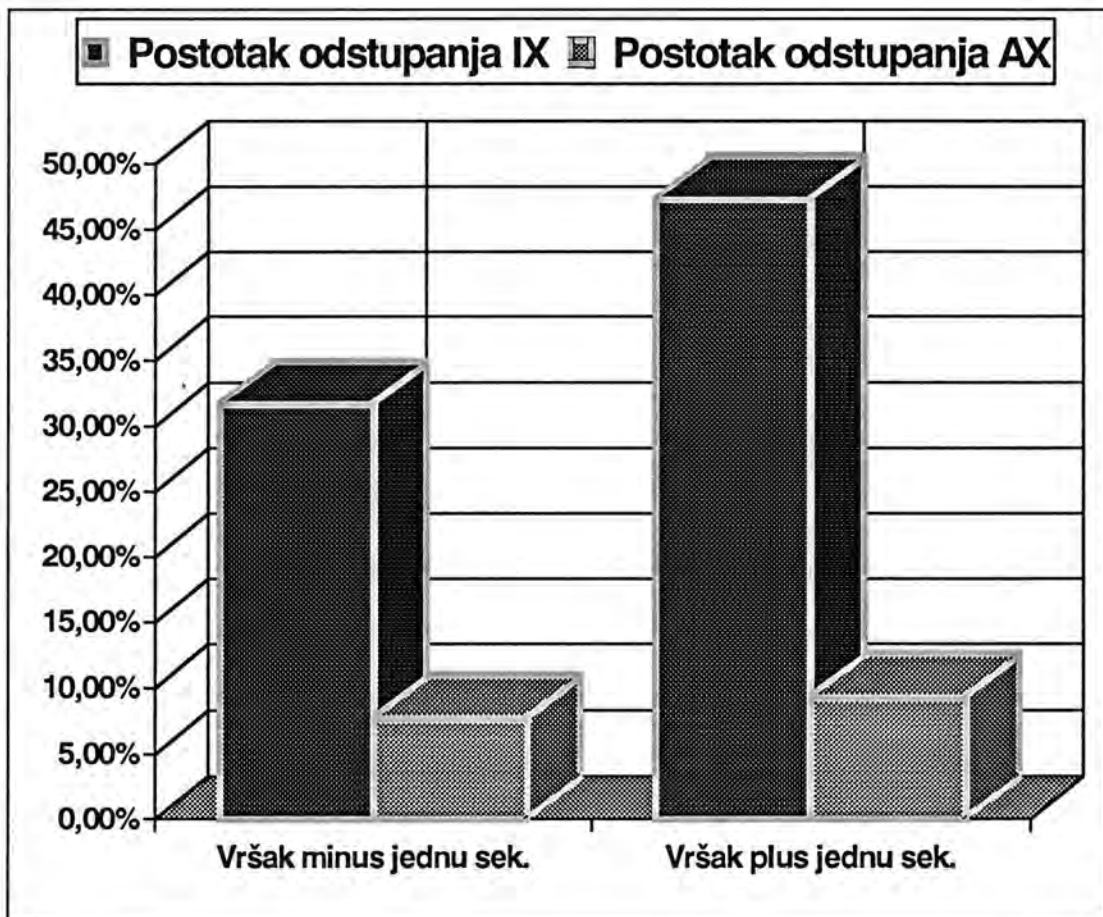
Tablica 6. Postotak odstupanja perfuzijskog indeksa pri simulaciji pomaka vrška krivulje aorte za jednu sekundu po metodi Hilsona i sur. (IX) i po modificiranoj metodi (AX).

Pomak vrška krivulje	Postotak odstupanja IX	Postotak odstupanja AX
Vršak minus jednu sek.	31,66 %	7,65 %
Vršak plus jednu sek.	47,29 %	9,24 %

Postotak odstupanja indeksa metodom IX nije prihvatljiv za kliničku praksu. Nastaje zbog većih razlika u vremenu pojave aktivnosti krivulje iz regije interesa aorte u odnosu prema krivulji transplantata. Tako je i razlika u veličini površina ispod krivulja veća. Naime, kod sve većeg kašnjenja u pojavi aktivnosti iz regije interesa transplantiranog bubrega, sve je manja površina koja se upotrebljava za izračunavanje indeksa. Kod pogreške ili simuliranog pomaka vrška krivulje za jednu sekundu odnos površina mijenja se značajno.

Korekcijom pomaka, koja se primjenjuje u metodi izračunavanja indeksa AX, uspoređuje se *isto vrijeme trajanja perfuzije* u području bubrega i aorte. Izbjegnuta je negativan utjecaj smanjenja vremena trajanja ispitivanja perfuzije transplantata ograničenoga vremenom ranije pojave vrška aortalne krivulje i kasnije pojave aktivnosti bubrega. Zato je i postotak odstupanja indeksa AX, pri eventualnoj grešci u određivanju vrška krivulje, gotovo jednak onome koji se vidi kod istodobne pojave aktivnosti krivulja iz ROI ilijakalnih arterija i transplantata (dijagram 2).

DIJAGRAM 2.



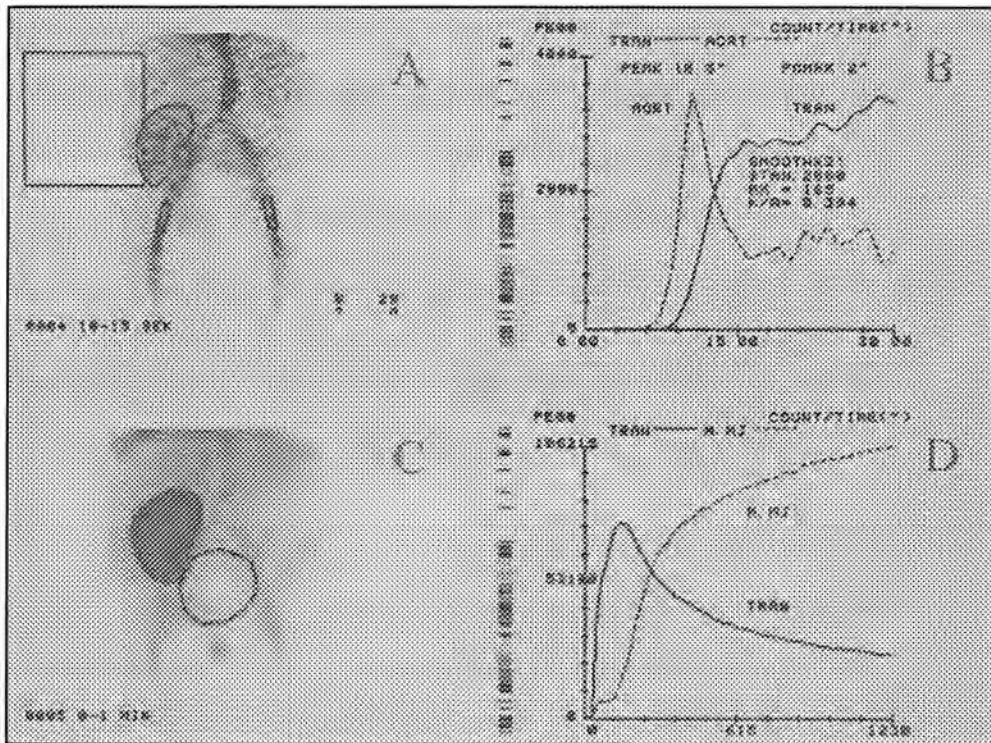
### **3. Indeks perfuzije u skupini ispitanika s urednom funkcijom transplantiranog bubrega**

Kako je izračunavanje perfuzijskog indeksa metodom usporedbe površina ispod krivulja aorte i transplantiranog bubrega (AX), pri ponavljanim ispitivanjima, pouzdanije i daje vjerniji odraz stvarnog stanja perfuzije bubrega, želio sam ustanoviti normalne vrijednosti tako modificiranog indeksa.

Modificiranu metodu, uz korekciju pomaka u pojavi aktivnosti normalizirane krivulje iz ROI aorte i transplantiranog bubrega, primijenio sam u skupini od 23 ispitanika, koji su po strogim kliničkim kriterijima imali transplantat normalne funkcije. U skupinu su uključeni samo oni ispitanici koji su najmanje 30 dana prije ispitivanja s radionuklidima, i isto toliko kasnije, imali potpuno uredne sve kliničke i laboratorijske nalaze. Provjera kliničkog stanja učinjena je dijelom i tijekom određivanja perfuzije, jer sam kod većine ispitanika upotrijebio  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 i tako dobio uvid u stanje parenhima, odvodnog sustava i funkciju tubularnih stanica.

Kod normalne perfuzije i normalne funkcije transplantiranog bubrega, ispitivanje s  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 pokazuje jasnu i intenzivnu aktivnost grafta bez većeg kašnjenja iza prikaza aktivnosti u velikim krvnim žilama. Konture su transplantata jasne. Perfuzijske su krivulje približno jednake visine, a u svom uzlaznom segmentu gotovo paralelne. Funkcionalna studija pokazuje normalni oblik renografske krivulje, odnosno funkcije tubula i promptni dolazak obilježenog urina u mokraćni mjehur (slika 20).

Slika 20. Prikaz cjelovite studije ispitivanja transplantiranog bubrega s  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 kod normalne perfuzije i normalne funkcije. Regije interesa položene iznad transplantata i krvnih žila (A), perfuzijske krivulje aorte i transplantata s podacima o vremenu pojave vrška aktivnosti krivulje aorte, pomaka krivulja i izračunatih indeksa (B), regije interesa funkcionalne studije (C) te generirane krivulje tubularne funkcije transplantata i dolaska aktivnosti u mokraćni mjehur (D).



### 3.1. Ispitanici i metode rada

U skupini su bila 23 ispitanika u dobi od 10 do 59 godina, prosječne starosti 39 godina. Muškaraca je bilo 18 (78%), a žena 5 (22%). Četrnaest ispitanika (61%) imalo je graft od umrle osobe, 6 (26%) od živoga srodnoga, a dvoje (9%) od živoga nesrodnog davaoca. U ispitivanje je uključena i jedna žena koja je imala autotransplantiran bubreg dobre funkcije.

Unutar prvih 15 dana nakon transplantacije ispitano je 7 bolesnika (31%), od 16. do 30. dana 9 (39%), a od 1. do 3. mjeseca nakon

transplantacije 6 ispitanika (26%). Samo je autotransplantirana ispitanica (4%) pregledana 2 godine i 6 mjeseci nakon operacije.

Kod 14 ispitanika (61%) injicirao sam u A-V fistulu podlaktice, a u 9 (39%) u kubitalnu venu. U 21 ispitanika (91%) ispitivanje je napravljeno s  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3, a u dvojice (9%) s  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetatom. Davana je aktivnost u prosjeku od 281 MBq, po kilogramu tjelesne težine prosječno 4.82 MBq. Volumen injiciranog radiofarmaka iznosio je prosječno 0.8 mililitra.

U toj sam skupini primijenio način ispitivanja koji je opisan u poglavlju 2 vlastitih istraživanja. To se odnosi na položaj pacijenta pri ispitivanju, pripremu ispitanika, primjenu i način davanja radiofarmaka kao i tehniku mjerenja i obrade podataka. Koristio sam se svojom modifikacijom metode izračunavanja indeksa AX nad aortom uz korekciju pomaka početka krivulje aorte i transplantata. Za istu skupinu ispitanika izračunao sam normalne vrijednosti indeksa perfuzije metodom po Hilsonu i surad. IX (59), kao i normalne vrijednosti indeksa dobivenoga metodom nagiba krivulja - Kidney Aortic ratio (K/A) - po Kirchneru i surad.(69).

### 3.2 Rezultati

Raspon je normalnih vrijednosti AX indeksa kod uredne - normalne funkcije transplantata od 91 do 171, srednja je vrijednost 128 (tablica 7). Nominalne vrijednosti, raspon i srednja vrijednost jesu nešto viši u odnosu prema indeksu kod kojega se za izračunavanje upotrebljava regija interesa postavljena iznad arterije ilijake kad krivulje ne pokazuju pomak u pojavi aktivnosti. Standardna devijacija iznosila je 22.72% , a koeficijent varijabilnosti 17.75%.

Izračunavanjem indeksa perfuzije po Hilsonu i surad. (IX) uz primjenu ROI aorte, ne korigirajući pomak, dobivaju se visoke vrijednosti indeksa. Srednja je vrijednost 385, a izračunavanjem indeksa dobivaju se velike varijacije.

Dobiveni rezultati K/A ratio odgovaraju normalnim vrijednostima navedenima u literaturi (69).

**Tablica 7.** Raspon normalnih vrijednosti, srednje vrijednosti, standardne devijacije i koeficijent varijabilnosti za skupinu ispitanika s normalnom funkcijom transplantiranog bubrega po metodama AX, IX i K/A.

INDEKS	RASPON	SV	SD	V
AX	91 - 171	128	22.72	17.75
IX	221 - 678	385	133	34.56
K/A	0.493-1.170	0.776	0.198	25.52

Legenda: SV = srednja vrijednost  
SD = standardna devijacija  
V = koeficijent varijabilnosti

RASPRAVA

Transplantacija je bubrega vrlo učestala i opće prihvaćena metoda u liječenju terminalne renalne insuficijencije. U posljednja dva desetljeća diljem svijeta nastaju mnogobrojni centri u kojima se redovito, ponegdje i svakodnevno, transplantiraju bubrezi. Učestalost je transplantacija kod kojih se upotrebljava bubreg umrle osobe u stalnom porastu. Kirurška je tehnika usavršena, što smanjuje broj komplikacija vezanih za zahvat. Postoje, međutim, značajne poteškoće u razlikovanju mnogobrojnih komplikacija u funkciji transplantata, ponajprije prouzročenih imunološkom reakcijom na strani organ odnosno tkivo unešeno u organizam (22, 35, 36, 96, 97). Kako se sve češće upotrebljava bubreg nesrodne, odnosno umrle osobe, učestalost je imunoloških reakcija veća. Pronalaskom novih lijekova, koji selektivno smanjuju imunološki odgovor, pravodobna i djelotvorna terapija omogućava ipak dugotrajnu i zadovoljavajuću funkciju transplantiranog bubrega.

Osnovni je zadatak što ranije prepoznati i razlikovati nastale komplikacije. Ako se i javi, kirurška se komplikacija nakon prepoznavanja reintervencijom ukloni tako da se u pravilu više ne ponavlja (16). Imunološka se komplikacija može pojaviti neposredno nakon transplantacije kao i u tijeku cijeloga posttransplantacijskog razdoblja.

Jedna je od važnijih posljedica krize akutnog odbacivanja smanjena prokrvljenost transplantata, što dovodi do oslabljene funkcije nefrona. Dugotrajnijom ishemijom nefroni postaju ireverzibilno oštećeni. Zbog toga je potrebno maksimalno skratiti ishemično razdoblje i medikamentozno djelovati u fazi reverzibilnosti procesa. Time se u prvi plan stavlja procjena perfuzije transplantiranog bubrega i efikasno praćenje promjena prokrvljenosti.

Procjenu uzroka oslabljene funkcije nefrona dodatno otežava prepoznavanje akutne tubularne nekroze (ATN), koja se najčešće javlja u



ranom posttransplantacijskom razdoblju, a tada nastaje produženom toplom i hladnom ishemijom bubrega donora. U lakšem obliku nastala hipoksija uzrokuje reverzibilno oštećenje i ne zahtijeva nikakvu terapiju, no dužim trajanjem dovodi do nekroze tubularnih stanica uz moguće trajno, djelomično ili potpuno, oštećenje funkcije bubrega.

Kronično je odbacivanje vjerojatno posljedica djelovanja humoralne komponente imunog odgovora. Manifestira se glomerularnim lezijama, fibrozom intersticija i vaskularnim promjenama. Terapija visokim dozama kortikosteroida kod takva oblika imunološke reakcije ne daje nikakav rezultat tako da dolazi do postepenoga i trajnog pogoršanja perfuzije i funkcije transplantata. Proces je ireverzibilan, no funkcija se transplantata može održavati godinama (96).

U ranom je posttransplantacijskom razdoblju moguća istovremena pojava akutne tubularne nekroze i krize akutnog odbacivanja, a u kasnijemu, kronično odbacivanje i kasna kriza odbacivanja. Svaka od tih pojava, zasebno ili u kombinaciji, može postojati tijekom drugih komplikacija, čime je njihovo međusobno razlikovanje vrlo otežano (24).

Klinički je vrlo teško razlikovati bilo koju od navedenih komplikacija. Tako se npr. kriza odbacivanja klinički manifestira povišenom temperaturom, porastom tjelesne težine, smanjenjem diureze i povećanjem volumena transplantata (97). Osim kod krize odbacivanja, navedene opće simptome nalazimo i kod drugih komplikacija tako da nas klinički nalaz samo upozorava na potrebu daljih ispitivanja.

Od biokemijskih laboratorijskih pokazatelja, porast je kreatinina u serumu najvažniji pokazatelj poremećaja funkcije transplantata, ali je, kao i porast razine C-reaktivnog proteina (CRP), za ocjenu oslabljene perfuzije i

funkcije vrlo nespecifičan. Slično je i s pojavom ili povećanjem proteinurije i padom koncentracije natrija u urinu. Pri praćenju limfocitnih subpopulacija rozetnom tehnikom ili pomoću monoklonskih antitijela, pojava porasta omjera limfocita može pobuditi sumnju na predstojeću krizu odbacivanja. No, dokazane promjene govore o zbivanjima u perifernoj krvi, a ne u transplantatu, što umanjuje specifičnost metode. Dodamo li tome visoku cijenu ispitivanja, razumljivo je zašto se takvi testovi rjeđe upotrebljavaju (96).

Radiološka je dijagnostika nakon prvih transplantacija bubrega imala značajnu ulogu u praćenju komplikacija nakon transplantacije. Danas se još samo povremeno primjenjuje kontrastni prikaz odvodnog sustava transplantata, naročito kod sumnji na komplikacije koje su vezane uz ureter (21). Tijekom nekoliko godina nakon prvih transplantacija bubrega u Rijeci, radiološka je dijagnostika predstavljala oslonac u praćenju komplikacija nakon transplantacije (82). Porast je radioloških pretraga primjetan do 1975. godine, a nakon toga dolazi do postepena i stalna pada. Kontrastna se arteriografija, zbog invazivnosti, upotrebljavala kod manjeg broja ispitanika u svrhu dokazivanja krize odbacivanja te procjene stanja parenhimnih komplikacija (11, 82). Kontrastno sredstvo koje se upotrebljava za radiološka ispitivanja, naročito kod angiografije, zbog toksičnoga i alergijskog djelovanja, može dovesti do akutne insuficijencije transplantiranog bubrega, odnosno akutne tubularne nekroze (14, 76). Posljednjih se godina i kompjutorizirana tomografija (CT) primjenjuje u dijagnostici komplikacija nakon transplantacije bubrega. Najveći je doprinos te metode kod kirurško-uroloških komplikacija (65, 104).

Teškoće u dokazivanju krize odbacivanja dovele su i do pokušaja primjene nuklearno-magnetske rezonancije (MR) u praćenju komplikacija nakon transplantacije bubrega. 1991 godine su Hanna i sur. od 62 ispitanika, u 26 s akutnom krizom odbacivanja, primijetili smanjenu mogućnost diferencijacije kortiko-medularne granice. Osim krize, pojavu mogu prouzročiti i drugi razlozi (55). Vrlo malen broj takvih instrumenata, sporost i skupoća, metodu čine manje korisnom, iako ona omogućava praćenje postoperativnih komplikacija transplantata i njegove okoline (106).

Sonografska dijagnostika pokazuje mnoge komparativne prednosti u odnosu prema drugim metodama praćenja komplikacija nakon transplantacije bubrega (42, 43, 44, 140). Metoda je jednostavna, no pri pregledu u ranom posttransplantacijskom razdoblju, zbog operativne rane, ipak postoje poteškoće u polaganju sonde na trbušnu stijenku iznad transplantata bubrega (44). Pri ispitivanju nema ozračenja odnosno sigurnog dokaza o bilo kakvome štetnom djelovanju ultrazvučnih valova na organizam ispitanika. Kako se princip ispitivanja sastoji u registriranju odbijenih ultrazvučnih valova od prepreka na koje ti valovi nailaze, dobivena slika odgovara promjenama u "gustoći" tkiva pregledanog organa. Zbog toga postoje neka ograničenja. Naime, i kod akutne tubularne nekroze i akutne krize odbacivanja postoji edem transplantata čiju je etiologiju ultrazvukom teško razlikovati, naročito ako se u tijeku akutne tubularne nekroze pojavljuje kriza (49, 57, 104, 118). Novija generacija kompjutoriziranih uređaja (Doppler kolor) omogućava praćenje protočnosti renalne arterije transplantata pa i njezinih arkuatnih ogranaka (94, 140). Time se mogućnost praćenja promjena perfuzije bubrega ultrazvukom značajno povećala.

Citološka dijagnostika urina zahtijeva svakodnevno praćenje pojave staničnih elemenata u sedimentu urina te njihovo prepoznavanje. Semikvantitativna metoda brojenja formiranih elementa kao što su limfociti, eritrociti, tubularne stanice i stanični cilindri te detritus, upućuje na komplikacije pa i citološki profil odbacivanja. "Prazan" je urin bez takvih elementa, a često se može vidjeti, osim kod normalne funkcije transplantata, kod kroničnog odbacivanja. Korisno je dobiveni citološki nalaz usprediti i s nalazom razmaza periferne krvi (52). Mnogo je specifičnije citološki analizirati materijal dobiven aspiracijskom biopsijom tankom iglom. Postupak nije sasvim bezopasan. U prvih nekoliko tjedana ispitivanje se mora ponavljati svaki treći dan jer se samo tako može primijeniti za pravovremenu dijagnozu i terapiju. Uz korištenje monoklonskih antitijela, što nadalje poskupljuje postupak, moguća je preciznija analiza prisutnih stanica u punktu (54).

Danas se biopsija transplantata primjenjuje nakon iscrpljivanja svih ostalih dijagnostičkih postupaka. Invazivnost je vezana uz opće stanje ispitanika odnosno uz opasnost krvarenja, traumatskih arterio-venskih fistula i drugih oštećenja parenhima i odvodnog sustava bubrega. Histološka se analiza može dopuniti imunoflorescencijom ili imunoperoksidazom (137). U odnosu prema akutnoj krizi odbacivanja, biopsija doprinosi pravodobnoj medikamentoznoj terapiji, no često se izbjegava zbog invazivnosti (66).

Opisani dijagnostički postupci s manje ili više uspjeha doprinose prepoznavanju posljedica, ali ne i uzroka nastalih promjena. Tako se npr. tubulske stanice u sedimentu urina vide kod krize odbacivanja zbog oslabljene perfuzije odnosno hipoksije prouzročene imunološkom reakcijom ali i kod akutne tubulske nekroze kod koje je hipoksija nastala kirurškom manipulacijom. Vidimo ih i kod upale zbog toksičnog djelovanja bakterija.

Slično je kod nalaza staničnih elemenata krvi koji se vide u sedimentu unutar prvih sedam dana nakon transplantacije zbog oštećenja krvnih žila kirurškim zahvatom. Nemoguće je razlikovati takvo stanje od eventualne krize odbacivanja (52).

Promjena je perfuzije transplantata posljedica pojedinoga ili više događaja. Iako se perfuzija ne mijenja samo zbog imunoloških procesa nastalih krizom odbacivanja, brzo i svakodnevno pogoršanje perfuzije, karakterističan je znak za krizu. Važno je naglasiti da se tada perfuzija i posljedična hipoksija bubrega brzo pogoršavaju, ali se i pravodobnom terapijom uspješno oporavljaju.

Dinamička ispitivanja radionuklidima značajno doprinose prepoznavanju promjena perfuzije transplantiranog bubrega. Vrlo je važno da je u takvih ispitivanja, u ovisnosti o primijenjenom radiofarmaku, nerijetko moguće istovremeno opaziti i druge uzroke poremećene funkcije i prepoznati odstupanja od normalnog stanja. Tada postaje nepotrebno u istu svrhu primjenjivati veći broj drugih - invazivnijih, kompliciranijih i skupljih dijagnostičkih postupaka (18, 20, 26, 50, 61, 71, 74, 79, 103, 105, 107, 114, 117, 122, 138).

Sharpe i sur. (1966. g.) pokušali su kvantifikacijom krivulje radiorenoograma, učinjenoga s  $^{131}\text{I}$  hipuranom, dokazati krizu odbacivanja. Nakon učinjenih 484 serijskih renograma kod 39 bolesnika opisuju "karakteristične" promjene produženja segmenata koje mogu ukazivati na krizu odbacivanja (115). Ohrabrujuće rezultate dobivaju i Staab i sur. (1969. g.) s vrlo dobrom korelacijom izgleda renografske krivulje i krize odbacivanja (123). Superiornost radioizotopne renografije u odnosu prema kontrastnoj angiografiji opisali su Laasonen i Kock 1978. godine. Od 37 akutnih kriza

odbacivanja, 70% je dokazano renografijom, a samo 30% angiografijom (76). Naša prva istraživanja, učinjena 1976. godine, nisu ukazivala na takvu specifičnost i senzitivnost metode (12). Istraživanja učinjena nakon 1980. godine ukazuju na nespecifičnost izgleda radiorenografskih krivulja u tijeku krize, uz saznanje da kontrastna angiografija, učinjena neposredno prije renografije, te terapija CyA, mogu značajno promijeniti izgled krivulje. Većina se autora slaže da se samo po izgledu krivulje radiorenograma učinjenoga s  $^{131}\text{I}$  hipuranom ipak ne može razlikovati akutna kriza odbacivanja od ostalih komplikacija, no to ne umanjuje doprinos te metode u procjeni stanja funkcije i drugih promjena transplantata (33, 80, 129). Jedna je od važnijih poteškoća, ako se za ispitivanje ne upotrebljava gama kamera, razdvajanje aktivnosti urina u mokraćnom mjehuru od aktivnosti transplantata (12).

Bolje mogućnosti ispitivanja radioizotopima u prepoznavanju komplikacija poslije transplantacije bubrega proizlaze iz primjene novijih mjernih instrumenata i radioizotopa odnosno radiofarmaka. Uvođenjem gama kamere u svakodnevni rad, uz upotrebu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  kao osnovnog radioindikatora, stvoreni su uvjeti za nove vrste ispitivanja (13, 20, 51, 96, 138). Detekcija gama zračenja postaje znatno uspješnija, a istovremeno se prate promjene u većem "vidnom polju". Moguće je registrirati promjene koje se događaju u djeliću sekunde i pratiti vrlo brzo kretanje radioizotopa, npr. u arterijskoj cirkulaciji. Tome također znatno doprinosi i mogućnost primjene računala za pohranu i obradu digitalnih podataka.

I u ispitivanjima s radioizotopima postoje metode kojima se dokazuje posljedica imunološkog procesa u bubregu, a ne registriraju se promjene u prokrvljenosti. To su uglavnom statičke studije koje se rade nekoliko sati ili

dana nakon unošenja radiofarmaka u organizam. Tako je veći broj istraživača opazio pojačanu akumulaciju koloida obilježenoga s  $^{99m}\text{Tc}$  u transplantiranom bubregu, pretežno kod kroničnog odbacivanja, iako su opisani slučajevi takve pojave i kod akutne (kasne?) krize odbacivanja (15, 27, 28, 37,47, 48, 58, 68, 91, 121).

Statička ispitivanja presađenog bubrega načinjena su i s puno drugih radiofarmaka. Nijedno nije pokazalo dovoljnu pouzdanoast i specifičnost, posebno ne u prepoznavanju stanja vezanih za promjenu perfuzije (32, 38, 47, 130, 131, 133, 136, 141).

Skupina radiofarmaka koji se primjenjuju za kvantitativnu procjenu stanja perfuzije transplantiranog bubrega obilježena je s  $^{99m}\text{Tc}$ .  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetat je vaskularni indikator pa se njegov brz prolaz arterijskim krvotokom upotrebljava za izračunavanja indeksa perfuzije. On ne daje uvid u funkciju i morfologiju bubrega.

$^{99m}\text{Tc}$  DTPA i  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 omogućavaju u svom prvom prolazu izračunavanje indeksa perfuzije te se kod normalnih bubrega, gdje ne postoji imunološki faktor smanjenja perfuzije, mogu upotrebljavati i za detekciju stenozne renalne arterije (17). Praćenjem dalje dinamike izlučivanja preko glomerula ili tubularnih stanica, daju uvid u funkciju (glomerula ili tubula), parenhim i odvodni sustav.

$^{99m}\text{Tc}$  GHA se djelomično izlučuje, a dijelom akumulira u bubregu. Nakon uvida u perfuziju, moguća je kvalitativna procjena odvodnog sustava sekvencijalnom scintigrafijom, a u kasnoj fazi, detaljnija analiza parenhima u više projekcija kao i kod statičke scintigrafije bubrega s  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA. Poteškoću u analizi donosi eventualna retencija radiofarmaka zbog proširenja odvodnog sustava ili drenažnih smetnji (117).

Kako je  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA jedini omogućavao, nakon jednokratnog injiciranja, uvid u stanje perfuzije, funkcije, odvodnog sustava, a donekle i parenhima transplantata, dugi je niz godina imao prednost u odnosu prema drugim radiofarmacima (6, 7, 23, 46, 75, 87, 98, 100, 109, 111).

Nakon dugogodišnjih istraživanja pronađeni su farmaci vrlo slična biološkog ponašanja hipuranu, koje je moguće obilježiti s  $^{99m}\text{Tc}$  (19, 29, 39, 40, 41, 64, 83, 89, 108, 112, 124, 127, 128, 134). Tako je u kliničku praksu za ispitivanje bubrega uveden  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3, koji se sve više upotrebljava i u praćenju komplikacija nakon transplantacije bubrega (9, 10, 72, 73, 81, 84, 90, 119, 120, 126, 135).

Osim većine osobina koje pokazuje  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 omogućava, zbog izlučivanja aktivnom tubularnom sekrecijom, bolje razlikovanje akutne tubularne nekroze od akutne krize odbacivanja (24, 93, 116, 119) i daje puno bolji uvid u stanje parenhima i odvodnog sustava transplantiranog bubrega (2, 34, 125).

Promjene perfuzije transplantiranog bubrega tijekom kvalitativnih ili semikvantitativnih metoda ispitivanja podliježu čimbenicima subjektivne procjene, stoga su istraživači nastojali utvrditi način kako to izbjeći (31, 101).

Zapazivši dobre rezultate određivanja protoka krvi radioizotopima, Kirchner i sur. su 1974. godine usporedili krivulje protoka krvi kroz aortu i lijevi bubreg nakon davanja 185 Mbq  $^{99m}\text{Tc}$  sumpornog koloida. Ispitivanja su napravljena na psima uz reinjiciranje i induciranje vazokonstikcije renalne arterije. Iz početnoga uzlaznog dijela perfuzijskih krivulja aorte i bubrega kvantificirane su promjene perfuzije i usporedene s promjenama protoka registriranim elektromagnetskim mjerачem postavljenim na renalnu arteriju. U 11 od 14 ispitivanja, rezultati su pokazali vrlo dobru korelaciju (70).



Ohrabreni rezultatima Kieper, Kirchner i Gerber tijekom 1976. godine nastavljaju kvantifikacijom protoka i u kliničkoj praksi. Koriste se zdravim ispitanicima radi procjene normalnih varijacija vrijednosti bubrežno-aortalnog indeksa. Ustanovljena normalna vrijednost indeksa, nazvanoga Kidney/Aortic ratio (K/A ratio), jest iznad 0.80. Već je tada zapaženo da indeks može biti smanjen i kod hidronefroze, urinarne infekcije i hipertenzije. Nakon toga napravljeno je i 105 ispitivanja u 16 ispitanika s transplantiranim bubregom. Uočene su promjene indeksa pri krizi odbacivanja, ali i kod drugih razloga anuričnog sindroma u ranome postransplantacijskom razdoblju. Rezultati su pokazali da je ta neinvazivna metoda ispitivanja perfuzije transplantata vrlo korisna za rutinsko praćenje komplikacija nakon transplantacije bubrega (3, 67, 69, 99).

Pouzdan rezultat takvih ispitivanja zavisi o dobrom bolusu, upotrijebljenoj aktivnosti radiofarmaka i o brzini cirkulacije, odnosno stanju kardiovaskularnog sustava. U analizi se upotrebljava samo prvi dio uzlaznog kraka aortalne i bubrežne krivulje. Na taj je način izbjegnuta negativan utjecaj različitog vremena u pojavi aktivnosti krvne žile i transplantata. Nažalost, pri određivanju nagiba krivulje, postoje i poteškoće. Nagib je nerijetko različit u pojedinim segmentima uzlaznog dijela krivulje u odnosu prema cijelom segmentu od početka javljanja aktivnosti do vrška. Različita visina uspoređivanih krivulja, koja odražava međusobni odnos ukupne perfuzije, a ne samo njezinu brzinu, tom se metodom ne može verificirati.

Hilson i sur. su 1978. godine u izračunavanje indeksa perfuzije uključili, osim nagiba krivulja, i vrijeme postignutog vrška aktivnosti arterijske krivulje te visinu krivulja, što se odražava integralnom površinom ispod krivulja (59). Točno je određeni vršak krivulje arterije vrlo važan dio

postupka u izračunavanju indeksa. Naime, u međusobni odnos stavljaju se površina ispod krivulje arterije, u vremenu od početka javljanja aktivnosti do vrška, s dijelom površine ispod krivulje transplantiranog bubrega, koja je limitirana vremenom pojave vrška arterijske krivulje.

Retrospektivnom su analizom autori dokazali vrlo dobro razlikovanje pojedinih posttransplantacijskih komplikacija, uključujući i akutnu krizu odbacivanja. Jedino se značajnija stenoza renalne arterije nije mogla razlikovati od krize, jer i ona smanjuje perfuziju bubrega. Regije interesa postavljaju se iznad ilijakalne arterije u visini transplantata, na strani transplantata ili, češće, u istoj visini na kontralateralnu ilijaku. Taj je uvjet potrebno zadovoljiti da bi se pratile promjene u "istoj visini", odnosno da pojava aktivnosti u krvnoj žili i transplantatu bude istodobna. Istodobnost je pojave aktivnosti vrlo važna. Eventualno ranije ili kasnije pojavljivanje aktivnosti, uzrokovano različitim dolaskom obilježene krvi u područja regija interesa, dovodi do bitnijih promjena vrijednosti perfuzijskog indeksa, a njihov razlog nije promjenjena perfuzija. Nažalost, često se događa da transplantat, dijelom ili u cijelosti, prekriva ilijakalnu arteriju ili je arterija u tom području sužena i vijugava tako da se regije interesa ne mogu postaviti u istoj visini. Tako dolazi do većih varijacija rezultata perfuzijskog indeksa, čime metoda značajno gubi na pouzdanosti (31).

Tijekom višegodišnjeg određivanja indeksa perfuzije metodom Hilsona i sur. primijetio sam i druge faktore koji utječu na manju pouzdanost metode.

Pojava vršaka krivulje arterije ilijake u istog ispitanika često varira. Pri određivanju vremena pojave vrška aktivnosti, zbog prije navedenih razloga, često je nemoguće izbjeći grešku od jedne sekunde. Problem je manje značajan ako postoji istodobno pojavljivanje aktivnosti ilijake i transplantata,

no pri različitom vremenu pojave aktivnosti, vrijednosti se indeksa perfuzije mijenjaju. Ako aktivnost transplanta kasni za aktivnošću krvne žile, površina je krivulje grafta ograničena vremenom vrška aktivnosti krvne žile manja pa je i indeks povišen, što sugerira lošiju perfuziju u odnosu prema stvarnoj. Nesigurnost određivanja vremena vrška krivulje povećana je u ispitivanjima kod kojih se daju manje aktivnosti, posebno pri primjeni dvosekundnih digitalnih slika (53).

Višegodišnje mi je iskustvo pokazalo da se za točno određivanje vrška arterijske krivulje mora dati aktivnost veća od 300 MBq bez obzira na to koji se radiofarmak daje. Važano je upotrijebiti i visoku specifičnu aktivnost, odnosno mali volumen aktivnosti, koji ne bi trebao prelaziti jedan mililitar. Za injiciranje valja upotrebljavati A-V fistulu radi bržeg protoka venske krvi, a time i dolaska radiofarmaka u srce. Tada je, naročito kod davanja malog volumena, bolus vrlo dobar.

Oblik, položaj i veličina izabranih regija interesa značajno doprinose točnosti u izračunavanju indeksa (31). Za sigurnije postavljanje regije interesa striktno unutar krvne žile, koristio sam se sitnijim matriksom (128x128x8), čime su konture krvne žile prepoznatljivije (119). Ako se regija interesa postavi tako da je dijelom "izvan" lumena krvne žile, zbog numeričke obrade normaliziranih podataka, dobivena krivulja postaje u cijelosti niža. Jednako je i s regijom interesa transplanta. Iskustvo mi je pokazalo da se davanjem radiofarmaka koji dobro prikazuju parenhim bubrega, kao što je to  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3, mogu izbjeći greške određivanja konture transplanta i njegova odnosa prema krvnoj žili, uvidom u dalji tok funkcionalnog ispitivanja. Tada je i kod lošije perfuzije, pa i funkcije, moguće lako odrediti konture bubrega.

Često se regija interesa ilijake može postaviti tek u distalnijem odsječku krvne žile. Aktivnost proksimalnog dijela može biti nejasnije prikazana zbog atenuacije mekim čestima, suženjima, nepravilnostima ili prekrivanjem s aktivnošću donje mezenterične arterije. Tada se pojavljuju dva osnovna problema: prvi je postojanje razlike u vremenu pojave aktivnosti krvne žile u odnosu prema transplantatu, a drugi različit odnos krvne žile i detektora gama kamere kod ponavljanih ispitivanja. Približavanje natkoljenice detektoru, pa i blaža rotacija zdjelice, uzrokuju bitne promjene efikasnosti detekcije tako da su generirane krivulje različitih visina i nagiba uzlaznih segmenta.

Učestale razlike indeksa perfuzije nad ilijakalnim arterijama, naročito u ponavljanim ispitivanjima, postale su motiv za istraživanja o mogućnosti poboljšanja reproducibilnosti metode. Koristio sam se regijom interesa iznad distalnog dijela aorte, nešto prije račvišta. U većine bolesnika ispitivanja su napravljena s  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3. Kako je tada nužno da u vidnom polju budu odvodni sustav bubrega i mokraćni mjehur nisam se mogao koristiti metodama za procjenu perfuzije kod kojih se primjenjuju regije interesa i krivulje aktivnosti iznad pluća i srca (62, 101). Postavljanjem regije interesa iznad aorte, postigao sam standardniji odnos krvne žile i detektora pri ponavljanim ispitivanjima. Udaljenost je distalnog dijela aorte od detektora manje podložna promjenama, jer se detektor uvijek postavlja paralelno s aortom i prednjom trbušnom stijenkom. Kod ilijakalnih arterija to nije uvijek jednostavno, posebno kod debljih ispitanika kada je detektor značajnije udaljen od arterija.

Lumen je aorte manje podložan promjenama u odnosu prema ilijakalnim arterijama koje su često nepravilne i vijugave. Širina lumena

omogućava preciznije postavljanje regije interesa pa je i detekcija aktivnosti standardnija. Zbog toga je i vršak krivulje aktivnosti nad aortom pravilniji i bez većih varijacija.

Generirana krivulja nad aortom uvijek pokazuje pojavu aktivnosti uzlaznog kraka, što je i razumljivo, prije no što se pojavi aktivnost transplantata. Zato je valjalo utvrditi način kako korigirati vrijeme kašnjenja u pojavi aktivnosti krivulje transplantiranog bubrega. Normalizirane i izgladene krivulje prikazao sam na monitoru kompjutora u trajanju od 10 sekundi i visini od 200 do 400 impulsa ("zoom mode"), pa sam lakše i preciznije mogao odrediti pomak krivulja. Tada je bilo moguće uspoređivati površinu ispod krivulje aorte, od početka uzlaznog kraka do vrška krivulje, i odgovarajuću površinu ispod krivulje transplantiranog bubrega. Na taj način površina ispod krivulje bubrega više nije bila ograničena vremenom pojave vrška aktivnosti krivulje aorte, već vremenom početka translaticirane točke na bubrežnoj krivulji i istim trajanjem segmenta koji je bio potreban da se postigne maksimalna aktivnost iznad aorte. Kada je npr. segment površine krivulje aorte bio određen početkom javljanja u 8. sekundi i vrškom aktivnosti u 12. sekundi, što ukupno iznosi 4 sekunde, kod krivulje transplantata s dvosekundnim kašnjenjem u pojavi aktivnosti u 10. sekundi, segment površine krivulje također iznosi 4 sekunde odnosno završava 14. sekundom. Tako sam uspoređivao potpuno jednako vrijeme trajanja perfuzijskog događanja u aorti i transplantatu. Rezultati pokazuju puno manja odstupanja indeksa i kada je vršak krivulje aorte teže odrediti. Posebno su manja odstupanja u odnosu prema indeksu koji je izračunat u jednakim uvjetima, u odnosu prema ilijakalnim arterijama kada postoji pomak u pojavi aktivnosti u odnosu prema graftu. Dobivena odstupanja aortalnog indeksa tako odgovaraju odstupanjima

indeksa koji je izračunat iz krivulja ilijaka istodobne pojave aktivnosti s transplantatom.

Svijestan sam činjenice da se indeks perfuzije ne može poistovjetiti s krizom odbacivanja, no tako modificirana metoda daje precizniji i standardniji rezultat u procjeni perfuzije transplantiranog bubrega, a time doprinosi sigurnijem razlikovanju komplikacija koje se javljaju nakon transplantacije bubrega. To je posebno važno kod akutne krize odbacivanja zbog potrebe promptnog uvođenja terapije. Primjenom  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 u ispitivanju perfuzije, doprinos je diferencijalnoj dijagnostici drugih poremećaja veći.

Pri ocjeni perfuzije svakako valja voditi računa o mogućem utjecaju ciklosporina. CyA je svojom uspješnošću u smanjenju imunološkog odgovora na strano tkivo unešeno u organizam značajno smanjio broj akutnih kriza odbacivanja transplantiranog bubrega i drugih transplantiranih organa (85). Nažalost, njegova je toksičnost prouzročena i individualnom osjetljivošću te ne ovisi uvijek o određenoj koncentraciji u krvi (85, 86). Ciklosporinom nije uvijek moguće spriječiti nastup akutne krize odbacivanja. Tim se lijekom, također, često maskira slika nadolazeće krize pa su teškoće u njenom prepoznavanju veće. Osim težeg prepoznavanja, toksični učinak CyA može dovesti i do pogoršane perfuzije transplantiranog bubrega, čime je prepoznavanje uzroka pogoršanja perfuzije otežano. Kako se CyA redovito primjenjuje u većine ispitanika poslije transplantacije organa, uključujući i transplantaciju bubrega, vrlo je važno prepoznati i manja pogoršanja u perfuziji. Kod smanjenja perfuzije transplantata prouzročene ciklosporinom, promjene su perfuzije postupne, dok su pri akutnoj krizi odbacivanja, brze (132).

Ima autora koji sumnjaju u mogućnost razlikovanja akutne krize odbacivanja od drugih komplikacija metodom izračunavanja perfuzijskog indeksa (95), a i onih koji smatraju upotrebu radiofarmaka previše skupom u odnosu prema nekima drugima dijagnostičkim postupcima (77).

U radu "Perfuzijski indeks bubrežnog transplantata: gdje smo sada?" objavljenome 1991. godine (60), autor metode izračunavanja perfuzijskog indeksa usporedbom površina ispod krivulja A.J.W. Hilson, komentira proteklih 13 godina primjene te metode u kliničkoj praksi. Navodi probleme s kojima su se sretali mnogi istraživači, koji metodu nisu prihvatili, često zaboravljajući osnovne uvjete geometrije mjerenja i postavljanja regija interesa. Spominjući teškoće u diferencijalnoj dijagnozi oslabljene perfuzije transplantata, Hilson naročito ističe efekt CyA. Zalaže se za kombinaciju ispitivanja perfuzije s neposrednim nastavkom funkcionalnog ispitivanja i komentira iskustva mnogih istraživača u ispitivanjima s  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA i  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3. On misli da se način izračunavanja indeksa i dalje može unaprijediti.

Mojim istraživanjima nastojao sam pridonijeti većoj točnosti i reproducibilnosti opisane neinvazivne metode, koja u kliničkoj praksi i dalje zadržava značajno mjesto u ispitivanju komplikacija poslije transplantacije bubrega, naročito zbog omogućavanja pravodobne i odgovarajuće terapije različitih komplikacija, čime je dobra funkcija bubrežnog transplantata produžena.

## ZAKLJUČCI



1. U kliničkom praćenju funkcije transplantiranog bubrega uvidom u stanje i promjenu perfuzije transplantata mogu se bolje razlikovati pojedine komplikacije i primijeniti pravodobno liječenje.

2. Dinamička ispitivanja radionuklidima značajno doprinose prepoznavanju promjena perfuzije transplantiranog bubrega. Za kliničku praksu i sigurnije razlikovanje pojedinih komplikacija primijenjena je vlastita metoda, koja omogućava visoku reproducibilnost i preciznost, čime je osigurana pouzdanost uvida u stvarno stanje perfuzije, a time i sigurnije razlikovanje pojedinih kliničkih stanja i komplikacija.

3. U ispitivanjima perfuzije bubrežnog transplantata radionuklidom tehnecija, metodom usporedbe površina ispod normaliziranih krivulja, regije interesa iz kojih se generiraju numerički podaci valja odrediti iznad transplantata i distalnog dijela aorte. Pri ponovljenim je ispitivanjima distalni dio aorte manje podložan promjenama udaljenosti od detektora u odnosu prema ispitivanjima kada se upotrebljava regija interesa iznad ilijakalne arterije. Zbog većeg lumena i najčešće manje izraženih aterosklerotskih promjena stijenke aorte, regija interesa može se preciznije postaviti u odnosu prema arteriji ilijaci.

4. Za točno određivanje regije interesa transplantata treba se koristiti dijelom parenhimatozne faze funkcionalnog ispitivanja.

5. Na izgled krivulja dobivenih iz regija interesa transplantata i krvne žile može utjecati način davanja aktivnosti. Najpovoljnije je mjesto za dobar

bolus radiofarmaka malog volumena i visoke specifične aktivnosti postojeća A-V fistula ili postavljen subklavijski kateter.

6. Kod izračunavanja indeksa perfuzije metodom usporedbi površina ispod krivulja nužno je napraviti korekciju pomaka početnih dijelova arterijske krivulje i krivulje transplantata.

7. Pomak se u početnom dijelu krivulja mora odrediti neposredno nakon pojave aktivnosti, odmah nakon početka uzlaznog kraka krivulja, unutar visine od 100 do 200 impulsa.

8. Za preciznije određivanje vremena vrška i pomaka krivulja treba primijeniti brzu studiju sakupljanja podataka (fast study) uz trajanje pojedine digitalne slike od 0.5 sekundi.

9. Kod izračunavanja indeksa perfuzije u međusobni je odnos nužno stavljati površine ispod krivulja koje uvijek odgovaraju jednakom vremenu ispitivanja i kod krvne žile i kod transplantiranog bubrega, koristeći se ustanovljenim pomakom odnosno razlikom u pojavi aktivnosti krivulja.

10. Za razliku od vrška krivulje iz regije interesa iznad ilijakalne arterije, vršak je krivulje iznad aorte jasno izražen, bez većih varijacija u vremenu pojavljivanja.

11. U procjeni perfuzije transplantiranog bubrega bolje je upotrijebiti radiofarmak kojim se, u nastavljenoj funkcionalnoj studiji, može doći do

podataka o stanju parenhima, funkciji tubulskih stanica i odvodnog sustava transplantata. Tako se mogu bolje razlikovati razlozi poremećaja u perfuziji. U napravljenim istraživanjima s  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3, u tom sam smislu stekao dobra iskustva.

12. Normalne su vrijednosti indeksa perfuzije, dobivenoga usporedbom površina normaliziranih krivulja transplantiranog bubrega i aorte vlastitom metodom (AX), od 91 do 171.

SAŽETAK

Tijekom višegodišnjeg rada zapaženi su uzroci koji umanjuju pouzdanost rezultata ispitivanja perfuzije transplantiranog bubrega radionuklidima metodom koju su 1978. godine objavili Hilson i suradnici. Perfuzijski se indeks tom metodom izračunava usporedbom površina ispod krivulja ilijakalne arterije i grafta.

U dvije godine napravljeno je 119 ispitivanja u 57 bolesnika s transplantiranim bubregom u različitom vremenu nakon transplantacije i tijekom različitih komplikacija. U mnogih se bolesnika ispitivanje ponavljalo više puta. Učinjena su i 23 ispitivanja, u jednako toliko ispitanika, kod kojih je drugim dijagnostičkim metodama i retrospektivnom analizom dokazana normalna funkcija transplantiranog bubrega.

Uspoređeni su rezultati perfuzijskog indeksa dobiveni metodom Hilsona i suradnika i osobnom modifikacijom metode. Modificirana metoda za izračunavanje indeksa u obzir uzima i pojavu pomaka početnih dijelova krivulja arterije i bubrega. Korekcijom pomaka, koji se često pojavljuje i kod krivulja iz regija interesa ilijakalnih arterija, u međusobni se odnos stavljaju površine ispod krivulja u istom trajanju perfuzijskog ispitivanja - događanja, a to je uvjet koji metodom bez modifikacije nije ispunjen.

Precizno postavljanje regije interesa iznad arterije i transplantata omogućeno je primjenom bolje rezolucije, odnosno odgovarajućim matriksom slike, šireg lumena aorte i parenhimatozne faze funkcijskog ispitivanja.

Problem je preciznog određivanja vremena pojave vrška arterijske krivulje i pomaka krivulja značajno umanjen dobrim bolus injiciranjem u arterio-vensku fistulu podlaktice ili subklavijski kateter, visoke specifične aktivnosti radiofarmaka u volumenu manjem od jednog mililitra. Brza studija, kraća od jedne sekunde, omogućila je određivanje točnije vremenske

koordinate svake točke na krivuljama. Pomak krivulja određen je u njihovu početnom dijelu uvećavanjem - "zoom mode", unutar deset sekundi i u visini od najviše 200 do 400 impulsa.

Kako se kod krivulja iz regije interesa nad distalnim dijelom aorte vide manje varijacije u izgledu vrška i uzlaznog segmenta, primijenjena je modificirana metoda za izračunavanje perfuzijskog indeksa u odnosu prema aorti.

Pouzdanost jedne i druge metode ispitana je simuliranim pomicanjem vršaka arterijskih krivulja za plus i minus jednu sekundu, a postotak odstupanja izračunat je prema osnovnoj vrijednosti indeksa.

Rezultati su pokazali da bez primjene modificirane metode, u slučaju različitog vremena pojave aktivnosti na krivuljama iz regije interesa ilijakalne arterije i transplantata, postoji odstupanja iznose od 15,82% do 22,68%, a kod modificirane metode od 7,74% do 9,03%. Ako se primjenjuje regija interesa iznad aorte odstupanja su od 31,66% do 47,29% bez modifikacije, odnosno od 7,65% do 9,24% primjenom modificirane metode.

Normalna vrijednost perfuzijskog indeksa dobivenoga iz normaliziranih krivulja regija interesa iznad distalnog dijela aorte, primjenom modificirane metode izračunavanja, jest od 91 do 171.

## SUMMARY

During many years of work I have noticed features that diminish the reliability of the results of the studies on transplanted kidney perfusion by radionuclides, the method published by Hilson et al. in 1978. In this method the perfusion index is obtained by the ratio of the areas under the time-activity curves of the iliac artery and graft.

In two years 119 studies have been performed on 57 patients with a transplanted kidney, at different times following surgery and during various complications. In many patients studies have been repeated several times. Twenty-three other studies have been performed in as many patients, in whom a normal function of the transplanted kidney has been proved by other diagnostic methods and on retrospective analysis.

The results of the perfusion index by Hilson's method and by my modification of the method have been compared. The modified method for calculating the index also takes into account the time difference in appearance of the initial portions of the artery and kidney curves. Correcting the difference, which often occurs also between the curves of iliac arteries and the transplanted kidney, the areas under the curves with the same duration of perfusion study - occurrence, are correlated, a condition that is not fulfilled in the method without modification.

The positioning of the regions of interest precisely over the artery and transplant has been made possible using a better resolution i.e. matrix, wider luminary aorta and the parenchymal phase of the functional study.

The problem of defining precisely the time of the peak of the arterial curve and the curve time difference has been considerably diminished by good bolus injection into the arteriovenous shunt of the forearm or the subclavial catheter of the  $^{99m}\text{Tc}$  labeled agents of high specific activity less than one



millilitre in volume. A rapid study, the frames rate shorter than one second, has made it possible to define a more correct time coordinate of each point of the curves.

Time differences between the curves in their initial portion have been determined by enlargement - "zoom mode", within ten seconds and of no more than 200 - 400 counts.

Since the region-of-interest curve over the distal part of the aorta shows slight variations in the peak and rising segment, the modified method for calculating the perfusion index on the aorta has been used.

The reliability of one or the other method has been analyzed by simulated time shift of the peak of arterial curves for plus and minus one second and the deviation percentage has been calculated on main index value.

The results have shown that without the use of the modified method, in the case of time differences between time-activity curves of the iliac artery and the transplanted kidney, the deviation percentages range from 15,82% to 22,68% and in the modified method from 7,74% to 9,03%. If the region of interest over the aorta is used, the deviations range from 31,66% to 47,29% without modification and from 7,65% to 9,24% respectively using the modified method.

The normal value of the perfusion index obtained from the normalized region-of-interest curves over the distal part of the abdominal aorta, using the modified calculating method, is from 91 to 171.

L I T E R A T U R A

1. Abbitt PL, Chevalier RL, Rodgers BM, Howards SS. Acute torsion of renal transplant: cause of organ loss. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 174-175.
2. Al-Nahhas AA, Jafri RA, Britton KE, Solanki K, Bomanji J, Mather S, Carroll MA, Al-Janabi M, Frusciante V, Ajdinowic B, Fiore F, Demena S, Nimmon CC. Clinical experience with <sup>99m</sup>Tc-MAG3, mercaptoacetyltriglycine, and a comparison with <sup>99m</sup>Tc-DTPA. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 453-462.
3. Anaise D, Oster ZH, Atkins HL, Arnold AN, Weis S, Waltzer WC, Rapaport FT. Cortex Perfusion Index: A Sensitive Decetor of Acute Rejection Crisis in Transplanted Kidneys. *J Nucl Med* 1986; 27: 1697-1701.
4. Ash J, De Suoza M, Peters M, Wilmot D, Hausen D, Gilday D. Quantitative assessment of blood flow in pediatric recipients of renal transplants. *J Nucl Med* 1990; 31: 580-585.
5. Baillet G, Ballarin J, Urdaneta N, Campos H, de Vernejoul P, Fermanian J, Kellershohn C, Kreis H. Evaluation of allograft perfusion by radionuclide first-pass study in renal fealure following renal transplantation. *Eur J Nucl Med* 1986; 11: 463-469.
6. Bannister KM, Penglis S, Bellen JC, Baker RJ, Chatterton BE. Kit Preparation of Technetium-99m-Mercaptoacetyltriglycine: Analysis, Biodistribution and Comparison with Technetium-99m-DTPA in Patients with Impaired Renal Function. *J Nucl Med* 1990; 31: 1568-1573.

7. Bassingthwaighte JB, Holloway GA. Estimation of blood flow with radioactive tracers. *Semin Nucl Med* 1976; 6: 141-161.
8. Bell SD, Peters AM. Blood flow measurement from first pass time/activity curves: influence of bolus spreading. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 477-480.
9. Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kalble T, Parekh N, Georgi P. Pharmacokinetics of Technetium-99m-MAG3 in Humans. *J Nucl Med* 1990; 31: 1285-1293.
10. Bubeck B, Brandau W, Eisenhut M, Weidenhammer K, Georgi P. The Tubular Extraction Rate (TER) of 99mTc-MAG3: A New Quantitative Parameter of Renal Function. *Nuc Compact* 1987; 18: 260-267.
11. Budiselić B, Lovasić I, Dujmović M, Radić M, Orlić P. Angiografska morfološka studija parenhimnih komplikacija bubrežnog transplantata. *Radiol Jugosl* 1985; 19: 171-176.
12. Burić A, Smokvina A, Čohar F, Švarcer V, Vukas D, Frančišković V. Radioizotopna renografija u bolesnika s transplantiranim bubregom. *Radiol Jugosl* 1976; 10: 179-182.
13. Burić A, Čohar F, Šikić J, Smokvina A, Matić Đ, Frančišković V. Dinamička ispitivanja bubrežnog transplantata na gama kameri. *Radiol Jugosl* 1976; 10: 211-215.

14. Burić A, Smokvina A, Orić P, Matić-Glažar Đ, Frančišković V. Dijagnostika radioizotopima u diferenciranju komplikacija nakon transplantacije bubrega. Zbornik radova: XIV Jugoslavenski sastanak za nuklearnu medicinu 1976; 126-131.
15. Burić A, Smokvina A, Čohar F, Vučemilović A, Orlić P.  $^{99m}\text{Tc}$  koloid u dijagnostici kroničnog odbacivanja bubrežnog transplantata. Radiol Jugosl 1978; 12: 545-549.
16. Bushnell DL, Wilson DG, Lieberman LM. Scintigrafic assessment of perivesical urinary extravasation following renal transplantation. Clin Nucl Med 1984; 9: 92-96.
17. Chandler ST, Gibson CJ, Elliot L. Models of renal blood flow and their use in the detection of renal artery stenosis. Nucl Med Commun 1990; 11: 427-436.
18. Clorius JH, Dreikorn K, Zelt J, Raptou E, Weber D, Rubinstein K, Dahm D, Georgi P. Renal Graft Evaluation with Pertechnetate and I-131 Hippuran: A Comparative Clinical Study. J Nucl Med 1979; 20: 1029-1037.
19. Coveney JR, Robbins MS. Comparison of Technetium-99m MAG3 Kit with HPCL-Pirifield Technetium-99m MAG3 and OIH in Rats. J Nucl Med 1987; 28: 1881-1887.

20. Critchley M. Assessment of Renal Transplantation Using a Gamma Camera Computer System. *Clin Nucl Med* 1981; 6: 154-157.
21. Cullmann HJ, Prossinger M. Necrosis of the allograft ureter - evaluation of different examination methods in early diagnosis. *Urol Int* 1990; 45: 164-169.
22. Čohar F. Imunosupresivna terapija u transplantaciji bubrega. Doktorska disertacija, Rijeka 1980.
23. de Bakker HM, Arndt JW, Pauwels EKJ. Extrarenal scintigraphic aspects of kidney transplant scans obtained with <sup>99m</sup>Tc-DTPA. *Eur J Nucl Med* 1987; 12: 477-479.
24. Delmonico FL, McKusik KA, Cosimi AB, Russel PS. Differentiation between renal allograft rejection and acute tubular necrosis by renal scan. *Am J Roentgenol* 1977; 128: 625-628.
25. Desai AG, Park CH. Renal allograft rejection: Unusual scintigraphic findings. *Clin Nucl Med* 1986; 11: 773-776.
26. Dubovsky EV, Logic JR, Diethelm AG, Balch CM, Tauxe WN. Comprehensive Evaluation of Renal Function in the Transplanted Kidney. *J Nucl Med* 1975; 16: 1115-1120.
27. Dubovsky EV, Russell CD. Radionuclide Evaluation of Renal Transplants. *Semin Nucl Med* 1988; 18: 181-198.

28. Dubovsky EV, Diethelm AG, Tobin M, Tauxe WN. Early Recognition of Chronic Humoral Rejection in Long-Term Follow-up of Kidney Recipients by a Comprehensive Renal Radionuclide Study. *Transpl Proc* 1977; 9: 43-47.
29. duCret RP, Boudreau RJ, Gonzalez R, Carpenter R, Tennison J, Kuni CC. Clinical efficacy of 99m technetium merkaptopyridylglycine kit formulation in routine renal scintigraphy. *J Urol* 1989; 142:19-22.
30. Dunagin P, Alijani M, Atkins F, Favila M, Light J. Application of the kidney to aortic blood flow index to renal transplants. *Clin Nucl Med* 1983; 8: 360-364.
31. Ellam SV, Maisey MN, Mistry R. Measurement of Changes of Blood Flow in Renal Transplants. *Eur J Nucl Med* 1983; 8: 84-86.
32. Fawwaz RA, Johnson PM. Localization of Gallium-67 in Normally Functioning Allografted Kidney: Concise Communication. *J Nucl Med* 1979; 20: 207-209.
33. Fill H, Spielberger M, Leidlmair K, Klima G. Nephrography with radioactive hippuran in transplanted kidneys: Interpretation, limitations and usefulness. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: 171-178.
34. Fraile M, Castell J, Buxeda M, Cuartero A, Cantarell C, Domenech-Torne FM. Transplant renography: 99m-Tc-DTPA versus 99m-Tc-MAG3. A preliminary note. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 776-779.

35. Frančišković V, Čohar F, Gudović A, Orlić P, Smokvina D, Strižić V, Tićac T, Velčić G, Vujaklija K, Zelić M, Zec J. Iskustva nakon 40 transplantacija bubrega. *Lij Vjes* 1975; 97: 323-331.
36. Frančišković V, Čohar F, Gudović A, Orlić P, Smokvina D, Strižić V, Tićac T, Večić G, Vujaklija K, Zelić M, Zec J. Postoperativna iskustva nakon 40 transplantacija bubrega. *Lij Vjes* 1975; 97: 440-448.
37. Frick MP, Loken MK, Goldberg ME, Simmons RL. Use of <sup>99m</sup>Tc-Sulfur Colloid in Evaluation of Renal Transplant Complications. *J Nucl Med* 1976; 17: 181-184.
38. Frick MP, Henke CE, Forstrom LA, Simmons RA, McCullough J, Loken MK. Use of <sup>111</sup>In-Labeled Leukocytes in Evaluation of Renal Transplant Rejection: A Preliminary Report. *Clin Nucl Med* 1979; 4: 24-25.
39. Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D, Johnson DL. Synthesis and Biological Evaluation of Technetium-99m MAG3 as a Hippuran Replacement. *J Nuc Med* 1986; 27:111-116.
40. Fritzberg AR, Kuni CC, Klingensmith III WC, Stevens J, Whitney WP. Synthesis and Biological Evaluation of Tc-99m N,N'-Bis(merkptoacetyl)-2,3-diaminopropanoate: A Potential Replacement for (131) 0-iodohippurate. *J Nucl Med* 1982; 23: 592-598.



41. Fritzberg AR, Klingensmith III WC, Whitney WP, Kuni CC. Chemical and Biological Studies of Tc-99m N,N'-Bis(mercaptoacetamido)-ethylenediamine: A Potential Replacement for I-131 Iodohippurate. *J Nucl Med* 1981; 22: 258-263.
42. Fučkar Ž, Dimec D, Dujmović M, Lovasić I, Gajić M. Primjena ultrazvuka u patologiji transplantiranog bubrega. *Radiol Jugosl* 1985; 19: 177-182.
43. Fučkar Ž. Ehosonografija transplantiranog bubrega i ultrazvučne karakteristike odbacivanja transplantata. *Lij Vjes* 1980; 102: 131-134.
44. Fučkar Ž. Sonografija u transplantaciji bubrega. U: Fučkar Ž. Sonografija urogenitalnog sustava. TOZD Založba-Ljubljana, Rijeka 1987: 103-113.
45. Gaber AO, Blakely ML, Massie JD, Gaber LW, Winsett RP, Vera SR, Britt LG. Renal transplant blood flow on Tc-DTPA scan predicts recovery from delayed graft function. *Transplant Proc* 1990; 22: 400-401.
46. Gedroyc WM, Miller C, Fogelman I. CAPD fluid: A common cause of photon deficient lesions on 99mTc - D.T.P.A. scans in renal transplant patients. *Eur J Nucl Med* 1987; 12: 480-481.
47. George EA, Codd JE, Newton WT, Haibach H, Donati RM. Comparative Evaluation of Renal Transplant Rejection with Radioiodinated Fibrinogen, 99mTc-Sulfur Colloid, and 67-Ga-Citrate. *J Nucl Med* 1976; 17: 175-180.

48. George EA, Meyerovitz M, Codd JE. Renal allograft accumulation of Tc-99m Sulfur colloid: Temporal quantitation and scintigraphic assessment. *Radiology* 1983; 148: 547-551.
49. George EA, Salimi Z, Wolverson MK, Garvin PJ. Assessment of renal allograft pathology by scintigraphic and ultrasound index-markers. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 394-398.
50. George EA. Radionuclide Diagnosis of Allograft Rejection. *Sem Nucl Med* 1982; 12: 379-386.
51. Goldstein HA, Ziessman HA, Fahey FH, Collea JV, Alijani MR, Helfrich GB. Renal Scans in Pregnant Patients. *J Nucl Med* 1988; 29: 1364-1368.
52. Gržetić M, Orlić P, Zec J, Matić-Glažar Đ, Čohar F. Citologija sedimenta urina u dijagnostici odbacivanja bubrežnog transplantata. Zbornik radova IX kongresa urologa Jugoslavije, Beograd 1986; 9-12.
53. Groothedde RT, Koppejan LJ, Heidendal GK, Hasman A. The differential ratio. A method for describing blood flow in renal transplants. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 771-776.
54. Haeyry P, von Willebrand E, Ahonen J. Differential diagnosis of cyclosporin A nephrotoxicity versus rejection by fine needle aspiration biopsy. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 20: 356-361.

55. Hanna S, Helenon O, Legendre C, Chiche JF, Di Stefano D, Kreis H, Moreau JF. MR imaging of renal transplant rejection. *Acta Radiol* 1991; 32: 42-46.
56. Hardy MA, Fawwaz R, Nowygrod R, Johnson PM. Diagnosis of Renal Allograft Rejection. *Dial Tran* 1980; 9: 921-924.
57. Hayes M, Moore TC. Early detection and classification of renal transplant rejection by B/K scan ratio and blood isotope clearance data. *Transplantation* 1971; 12: 139-141.
58. Higgins CB, Taketa RM, Taylor A, Halpern SE, Ashburn WL. Renal Uptake of <sup>99m</sup>Tc-Sulfur Colloid. *J Nucl Med* 1974; 15: 565-567.
59. Hilson AJW, Maisey MN, Brown CB, Ogg CS, Bewick MS. Dynamic Renal Transplant Imaging with Tc-99m DTPA(Sn) Supplemented by a Transplant Perfusion Index in the Management of Renal Transplants. *J Nucl Med* 1978; 19: 994-1000.
60. Hilson AJW. The renal transplant perfusion index: Where are we now? *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 227-228.
61. Hor G, Pabst HW, Pfeifer KJ, Heidenreich P, Langhammer H, Heinze HG. Radionuclides in Renal Transplantation. *J Nucl Med* 1972; 13: 795-800.

62. Huić D, Grošev D, Poropat M, Bubić-Filipi LJ, Dodig D, Ivančević D, Medvedec M. Quantitative analysis of blood flow in the estimation of renal transplant function. *Radiol Oncol* 1993; 27: 105-110.
63. Jackson SA, Ehrlich L, Martin RH. The renal washout parameter as an indicator of transplant rejection. *Eur J Nucl Med* 1986; 12: 86-90.
64. Jafri RA, Britton KE, Nimmon CC, Solanki K, Al-Nahhas A, Bomanji J, Fettich J, Hawkins LA. Technetium-99m MAG3, A Comparison with Iodine-123 and Iodine-131 Orthoiodohippurate, in Patients with Renal Disorders. *J Nucl Med* 1988; 29: 147-158.
65. Jansen O, Gmelin E, Burmester E, Rob P, Weiss HD. Analysis of dynamic CT curves in kidney transplants with rejection reaction and cyclosporin A poisoning. *ROFO* 1989 151: 473-476.
66. Kiaer H, Hansen HE, Olsen S. The predictive value of percutaneous biopsies from human renal allografts with early impaired function. *Clin Nephrol* 1980; 13: 58-63.
67. Kieper RF, Kirchner PT, Gerber FH. Clinical application of the kidney to aortic blood flow index. *J Nucl Med* 1976; 17: 537-538.
68. Kim YC, Massari PU, Brown ML, Thrall JH, Chang B, Keyes JW. Clinical Significance of 99mTechnetium Sulfur Colloid Accumulation in Renal Transplant Patients. *Radiology* 1977; 124: 745-748.

69. Kirchner PT, Goldman MH, Leapman SB, Kiepfer RF. Clinical Application of the Kidney to Aortic Blood Flow Index (K/A Ratio). *Contr Nephrol* 1978; 11: 120-126.
70. Kirchner PT, Gray F, Short D, Filo R. Correlation of gamma camera and flow meter determined renal blood flow measurements. *J Nucl Med* 1974; 15: 506-507.
71. Kirchner PT, Rosenthal L. Renal Transplant Evaluation. *Sem Nucl Med* 1982; 12: 370-378.
72. Klingensmith III WC, Fritzberg AR, Spitzer M, Johnson DL, Kuni CC, Williamson MR, Washer G, Weil III R. Clinical Evaluation of Tc-99m N,N'-Bis ( Mercaptoacetyl )-2,3-Diaminopropanoate as Replacement for I-131 Hippurate: Concise Communication. *J Nucl Med* 1984; 25: 42-48.
73. Klingensmith III WC, Gerhold JP, Fritzberg AR, Spitzer VM, Kuni CC, Singer CJ, Weil III R. Clinical Comparison of Tc-99m N,N'-Bis(mercaptoacetamido)ethylenediamine and (131)ortho-iodohippurate for Evaluation of Renal Tubular Function: Concise Communication. *J Nucl Med* 1982; 23: 377-380.
74. Koizumi K, Uchiyama G, Araki T, Tanabe N, Yamada Y, Ueno A. Tc-99m DTPA scintigraphic findings in patients with postoperative complications of renal transplantation. *Rinsho Hoshasen* 1989; 34: 1423-1432.

75. Kubota K, Atkins HL, Anaise D, Oster ZH, Pollack W. Quantitative evaluation of renal excretion on the dynamic DTPA renal scan. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 8-12.
76. Laasonen L, Kock B. Angiography and Isotope Renography in Acute Rejection of Renal Transplants. *Scand J Urol Nephrol* 1978; 12: 79-82.
77. Lal SM, Scalamogna A, Brooks CS, Alfieri KM, Weddle M, Luger AM. Cost effectiveness and accuracy of renal scans in the management of patients undergoing renal transplantation. *Int J Artif Organs* 1989; 12: 289-293.
78. Lear JL, Raff U, Jain R, Horgan JG. Quantitative Measurement of Renal Perfusion Following Transplant Surgery. *J Nucl Med* 1988; 29: 1656-1661.
79. Lin DS. "Cold" Area Around a Transplanted Kidney. *Sem Nucl Med* 1982; 12: 394-395.
80. Lin DS. "Obstructive" Pattern in an <sup>131</sup>I-Hippuran Renogram of a Transplanted Kidney. *Sem Nucl Med* 1984; 14: 64-66.
81. Lones AG, Davison A, LaTegola MR, Brodac JW, Orving C, Sohn M, Toothaker AK, Lock CJL, Franklin KJ, Costello CE, Carr SA, Biemann K, Kaplan ML. Chemical and In Vivo Studies of the Anion oxo(N,N'-ethylenebis(2-mercaptoacetimido))Technetate(V). *J Nucl Med* 1982; 23: 801-809.

82. Lovasić I. Vrijednost radioloških pretraga u dijagnostici patologije transplantiranog bubrega. Doktorska disertacija, Rijeka 1985.
83. Maini CL, Antonacci P, Sargiotto A, Castellano G, Podio V. Dynamic renal scanning using  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG-3 in man. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 635-640.
84. Marosova A, Altmann P, Komarek P, Lepej J. Mercaptoacetyltriglycine (MAG3)  $^{99m}\text{Tc}$  - a new radiopharmaceutic for uropoetic diagnoses. *Cesk Farm* 1990; 39: 122-126.
85. Mason J. The pathophysiology of Sandimmune ( cyclosporine ) in man and animals. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 544-574.
86. McAfree JG, Thomas FD, Subramanian G, Roskopf M, Hellwig B. Evaluation of Cyclosporine Nephrotoxicity in Rats with Various Renal Radioactive Agents. *J Nucl Med* 1988; 29: 1557-1581.
87. McConnell JD, Sagalowsky AI, Lewis SE, Gailunas P, Helderman JH, Dawidson I, Peters PC. Prospective evaluation of renal allograft dysfunction with  $^{99m}\text{Tc}$ -Technetium-diethylenetriaminepentaacetic acid renal scans. *J Urol* 1984; 131: 875-879.
88. Miserez A. The value of combined computer-aided perfusion scintigraphy and renography in renal transplant patients with oliguria/anuria. *Nuklearmedizin* 1989; 28: 100-112.

89. Millar AM, O'Brien LM. An investigation of factors that might influence the radiochemical purity and stability of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 615-619.
90. Muller-Suur R, Muller-Suur C. Renal and extrarenal handling of a new imaging compound (  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG-3 ) in the rat. *Eur J Nucl Med* 1986; 12: 438-442.
91. Nadkarni GD, Shimpi HH, Naronha OPD. Binding of  $^{99m}\text{Tc}$  sulphur colloid to blood components: implications in renal transplant rejection. *Nucl Med Commun* 1988; 9: 899-905.
92. Nicoletti R. Evaluation of renal transplant perfusion by functional imaging. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 733-739.
93. Notghi A, Merrick MV, Anderton JL, Yates PA. Value of the gamma camera renogram in the differential diagnosis of acute tubular necrosis and rejection in the early post-transplant period: Comparison with biopsy findings. *Br J Urol* 1989; 63: 594-599.
94. Oh HK, Kupin W, Madrazo B, Turza N, Venkat KK, Langnas A, Parker D, Visscher D. Evaluation of the renal allograft by quantitative duplex sonography and radioisotope renogram. *Transplant Proc* 1989; 21: 1917-1918.



95. Olofsson S, Rezai K, Bonsib S, Georgi B, Kirchner P. Assessment of renal perfusion is an insensitive indicator of acute cellular rejection in renal allografts. *J Nucl Med* 1988; 29: 779.
96. Orić P, Gržetić M, Fučkar Ž, Smokvina A, Jonjić N, Vujaklija-Stipanović K, Valenčić M, Dimec D, Čohar F, Matić-Glažar Đ, Batistić B, Zec J, Šepić A. Transplantacija bubrega u KBC Rijeka. U: Dekaris D, Čulo F. *Klinička imunologija u nas*. 1990; 507-514.
97. Orlić P. Imunološko praćenje bolesnika s transplantiranim bubregom : pretransplantacijski status, procjena intenziteta imunosupresije i predviđanje krize odbacivanja. *Doktorska disertacija*, Rijeka 1984.
98. Padhy AK, Gopinath PG, Mehta SN, Tiwari DC, Dhawan IK. Technetium-99m DTPA renal transplant imaging in the diagnosis of urinoma. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 769-771.
99. Padhy AK, Gopinath PG, Metha SN, Mital D, Tewari SC, Reddy KG, Gupta K, Dhawan IK, Malhorta KK, Basu Ak. Significance of transplant perfusion index in the diagnosis of acute rejection in live related renal allograft recipients. *Indian J Med Res* 1989; 90: 113-123.
100. Park HM, Moran CC, Siddiqui AR. Active bleeding after renal transplantation diagnosed by Tc-99m DTPA scanning. *Clin Nucl Med* 1990; 519-520.

101. Peters AM, Gunasekera RD, Hednerson BL, Brown J, Lavender JP, de Souza M, Ash JM, Gilday DL. Noninvasive measurement of blood flow and extraction fraction. *Nucl Med Commun* 1987; 8: 823-837.
102. Petz B. Osnove statističke metode za nematematičare. SNL Zagreb 1981.
103. Poropat M, Dodig D, Bubić-Filipi Lj, Thune S, Puretić Z. Dinamička i perfuzijska scintigrafija u dijagnostici komplikacija transplantiranih bubrega. *Med Razgl* 1988; 27: 137-140.
104. Prescott MC, Johnson RWG. Renal transplantation. U: O'Reilly PH, Shields RA, Testa HJ. *Nuclear medicine in urology and nephrology*. Butterworth & Co Ltd, London 1986: 127-145.
105. Preston DF, Luke RG. Radionuclide Evaluation of Renal Transplants. *J Nucl Med* 1979; 20: 1095-1097.
106. Rees JI, Evans C. Imaging after renal transplantation. *Clin Radiol* 1991; 43: 4-7.
107. Rosenthal L, Mangel R, Lisbona R, Lacourciere Y. Diagnostic Applications of Radiopertchnetate and Radiohippurate Imaging in Post-renal Transplant Complications. *Radiology* 1974; 111: 347-358.

108. Russell CD, Thorstad B, Yester MV, Stutzman M, Baker T, Dubovsky EV. Comparison of Technetium-99m MAG3 with Iodine-131 Hippuran by Simultaneous Dual Channel Technique. *J Nucl Med* 1988; 29: 1189-1193.
109. Rutland MD. A comprehensive analysis of renal DTPA studies. II . Renal transplant evaluation. *Nucl Med Commun* 1985; 6: 21-30.
110. Salaman JR. Monitoring of rejection in renal transplantation. *Immunol Lett* 1991; 29: 139-142.
111. Sampson WFD, Macleod MA, Warren D. External Monitoring of Kidney Transplant Function Using Tc-99m(Sn)DTPA. *J Nucl Med* 1981; 22: 411-416.
112. Schaap GH, Alferink THR, de Jong RBJ, Oe PL, Roos JC, Donker AJM. 99mTc-MAG3: Dynamic studies in patients with renal disease. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 28-31.
113. Schmidlin P, Clorius JH, Lubosch EM, Siems H, Boehm M, Dreikorn K. Renal perfusion and mean vascular transit time. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: 69-72.
114. Sedlak V, Stosic Z, Ubavic M, Stojic M, Negrojevic M, Felle D, Vodopivec S. Radionuclide functional tests in transplanted kidneys. *Med Pregl* 1990; 43: 307-312.

115. Sharpe AR, King ER, Hume DM, Lee HM, Kauffman HM. Sequential Response of the Iodine-131 Hippuran Renogram in renal Homotransplantation. *J Nucl Med* 1966; 7: 556-564.
116. Shimshak RR, Hattner RS, Tucker C, Salvatierra O. Segmental Acute Tubular Necrosis in Kidneys with Multiple Renal Arteries Transplanted from Living Related Donors. *J Nucl Med* 1977; 18: 1074-1078.
117. Smokvina A, Orlić P, Burić A. Ispitivanje promjena u odvodnom sustavu transplantiranog bubrega pomiću 99m Tc glukoheptonata. *Radiolog Jugosl* 1984; 18(4): 327-330.
118. Smokvina A, Fučkar Ž, Burić A. Usporedba rezultata dijagnostičkih postupaka s radioizotopima i ultrazvučne tomografije u bolesnika s transplantiranim bubregom. *Radiol Jugosl* 1987; 21(4): 167-169.
119. Smokvina A, Burić A, Orlić P. Prospective Evaluation of Renal Allograft Dysfunction with 99m Technetium Mercaptoacetyltriglycine Dynamic Renal Imaging. *Period Biol* 1989; 91(4): 437-438.
120. Smokvina A, Sedlak-Vadoc V, Burić A. Ispitivanje funkcije transplantiranog bubrega s 99m-Tc-MAG3 i 131-J-hipuranom. *Knjiga sažetaka XXII jugoslavenskog sastanka za nuklearnu medicinu, Mavrovo* 1988; 69.

121. Solaric-George EA, Fletcher JW, Newton WT, Henry RE, Donati RM. Renal Accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  Sulfur Colloid in Transplant Rejection. *Radiology* 1974; 111: 465-467.
122. Staab EV, Whittier F, Patton DD, Ginn EH, Ackerman JR. Early Evaluation of Cadaver Renal Allotransplant by Means of Radionuclide Imaging. *Radiology* 1973; 106: 147-151.
123. Staab EV, Kelly WD, Loken MK. Prognostic Value of Radioisotope Renograms in Kidney Transplantation. *J Nucl Med* 1969; 10: 133-135.
124. Surma MJ, Wiewiora J, Kapuscinski J, Liniecki J. Usefulness of L,L-ethylenedicysteine- $^{99m}\text{Tc}$  complex (EC- $^{99m}\text{Tc}$ ) for the kidney investigations. *Probl Med Nukl* 1992; 6: 121-130.
125. Taylor A, Ziffer JA, Eshima D. Comparison of Tc- $^{99m}$  MAG3 and Tc-DTPA in renal transplant patients with impaired renal function. *Clin Nucl Med* 1990; 15: 371-378.
126. Taylor A, Eshima D, Christian PE, Woote WW, Hansen L, McElvany K. Technetium- $^{99m}$  MAG3 Kit Formulation: Preliminary Results in Normal Volunteers and Patients with Renal Failure. *J Nucl Med* 1988; 29: 616-622.
127. Taylor A, Eshima D, Alazraki N.  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3, a new renal imaging agent: Preliminary results in patients. *Eur J Nucl Med* 1987; 12: 510-514.

128. Taylor A, Eshima D, Fritzberg AR, Christian PE, Kasina S. Comparison of Iodine-131 OIH and Technetium-99m MAG3 Renal Imaging in Volunteers. *J Nucl Med* 1986; 27: 795-803.
129. Thomsen HS, Nielsen SL, Larsen S, Lokkegaard H. Renography and biopsy-verified acute rejection in renal allotransplanted patients receiving cyclosporin A. *Eur J Nucl Med* 1987; 12: 473-476.
130. Thomsen HS, Munck O, Lokkegaard H. 90-minute <sup>99m</sup>Tc-MDP scintigraphy and <sup>131</sup>I-hippuran renography in recently allotransplanted kidneys: Evaluation of renal ischemia. *Eur J Nucl Med* 1986; 12: 110-114.
131. Thomsen HS, Lokkegaard H, Munck O. Evaluation of kidney graft with <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate within 36 hours after transplantation: A marker of ischemic damage. *Eur J Nucl Med* 1984; 9: 115-120.
132. Thomsen HS, Munck O. Use of <sup>99m</sup>Tc radionuclides to show nephrotoxicity of Cyclosporin A in transplanted kidneys. *Acta Radiol* 1987; 28: 59-61.
133. Tisdale PL, Collier BD, Kauffman HM, Adams MB, Isitman AT, Hellman RS, Hoffmann RG, Rao SA, Joestgen T, Krohn L. Early Diagnosis of Acute Postoperative Renal Transplant Rejection by Indium-111-Labeled Platelet Scintigraphy. *J Nucl Med* 1986; 27: 1266-1272.

134. Tondeur M, Piepsz A, Jeghers O, Friedville JL, Ham HR. Reproducibility of quantitative  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 measurements in rats. *Nucl Med Commun* 1989; 10: 431-434.
135. Tondeur M, Piepsz A, Dobbelier A, Ham H. Technetium  $^{99m}$  mercaptoacetyl triglycine gamma camera clearance calculations: methodological problems. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 83-86.
136. Tsang V, Lui S, Hilson A, Moorhead J, Fernando O, Swenly P. Gallium-67 scintigraphy in the detection of infected polycystic kidneys in renal transplant recipients. *Nucl Med Commun* 1989; 10: 167-170.
137. Vangelista A, Frasca C, Nanni-Costa A, Bonomini V. Detection of lymphocyte subsets in renal grafts biopsy by monoclonal antibodies. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 20: 315.
138. Weiss ER, Bland WH, Winston MA, Hartenbower DL, Koppel M, Thomas PB. Scintillation Camera in the Evaluation of Renal Transplants. *J Nucl Med* 1970; 11: 69-78.
139. Williams GD, Rossleigh M, Rosenberg AR, Kainer G, Hodson EM, Farnsworth RH. Abnormal Cortical Appearances in Pediatric Renal Allografts. *J Nucl Med* 1991; 32: 1542-1544.

140. Winde G, Buchholz B, Krings W, Bunte H, Preusser P, Pircher W, Mollmann M, Tenschert W. Duplex sonography in the diagnosis of renal artery stenosis following allogenic kidney transplantation. *Langenbeck Arch Chir* 1989; 374: 284-290.
141. Yeboah ED, Chisholm GD, Short MD. The detection and prediction of acute rejection episodes in human renal transplants using radioactive fibrinogen. *Br J Urol* 1973; 45: 273-280.



## ŽIVOTOPIS



Rođen sam u Rijeci 26. listopada 1945. godine. Osnovnu školu i gimnaziju pohađao sam u Rijeci - Sušaku. Studij na Medicinskom fakultetu u Rijeci započeo sam 1964. godine. Diplomirao sam 9. veljače 1970. godine. Obvezni pripravnički staž obavio sam u Rijeci. Krajem 1971. godine i početkom 1972. godine zaposlen sam u Zavodu za patologiju i patološku anatomiju Medicinskog fakulteta u Rijeci. Od sredine 1972. godine do kraja 1974. godine radio sam kao liječnik opće medicine u Domu zdravlja Labin.

Početkom 1975. godine zaposlio sam se u tadašnjem Radioizotopnom laboratoriju Interne klinike bolnice Rijeka, sadašnjem Zavodu za nuklearnu medicinu Kliničkoga bolničkog centra Rijeka gdje i sada radim. Tijekom 1975. godine započeo sam specijalizaciju iz nuklearne medicine te sam zadnju godinu specijističkog staža proveo u Zavodu za nuklearnu medicinu Kliničke bolnice " Rebro " u Zagrebu, gdje sam 26. prosinca 1978. godine uspješno položio specijalistički ispit. Na radno mjesto šefa Odsjeka za funkcionalnu i morfološku dijagnostiku postavljen sam 1979. godine i taj posao i danas obavljam.

Naslov primarijusa stekao sam 13. srpnja 1989. godine.

Pohađao sam postdiplomski studij iz Kliničke patofiziologije - nefrološki smjer 1978./ 1979. godine.

U razdoblju od 1976.godine do 1990. godine sudjelovao sam u više naučnih projekata SIZ-e za znanstveni rad Hrvatske.

Koncem 1985. i početkom 1986. godine proveo sam tri mjeseca u Londonu stipendijom SIZ-e za znanstveni rad Hrvatske, proučavajući primjenu radionuklida u praćenju funkcije transplantiranog bubrega i

unapređenju nuklearno-medicinskih dijagnostičkih postupaka u dječjoj nefrologiji.

Više od dvadeset puta sudjelovao sam na znanstvenim i stručnim sastancima, a do sada sam objavio 21 znanstveni i stručni rad u zemlji i inozemstvu.

Za znanstvenog asistenta izabran sam 1. listopada 1993.godine na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Rijeci. Dugi niz godina prije toga aktivno sam sudjelovao u dodiplomskoj i postdiplomskoj nastavi.

Član sam Hrvatskog društva za nuklearnu medicinu pri Hrvatskom liječničkom Zboru i Europskog udruženja za nuklearnu medicinu.

UNIVERZITETNA KNJIŽNICA  
RIJEKA