

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Kolegij: Nuklearna medicina

Doc. dr. sc. Vinko Marković i Doc. dr. sc. Ante Punda

Nuklearna medicina u nefrologiji i urologiji

Sadržaj:

1. Radiofarmaci:
 - 1.a Radiofarmaci koji se luče glomerularnom filtracijom
 - 1.b Radiofarmaci koji se najvećim dijelom luče tubularnom sekrecijom
 - 1.c Radiofarmaci koji se vežu za tubularne stanice
 - 1.d Perfuzijski radiofarmaci
2. Renografska krivulja
3. Dekonvolucija renografske krivulje
4. Dinamička scintigrafija bubrega
5. Bubrežni klirensi -Radionuklidne tehnike mjerenja klirensa
6. Varijante dinamičke scintigrafije bubrega
 6. 1. Diuretska dinamička scintigrafija bubrega
 6. 2. Dinamička scintigrafija bubrega uz primjenu inhibitora angiotenzin kovertirajućeg enzima (ACE inhibitora) radi detekcije renovaskulane hipertenzije- Kaptoprilska scintigrafija
7. Angioscintigrafija bubrega
8. Rezidualni urin i uroflometrija
9. Ekskrecijski indeks
10. Dijagnostika posttransplantacijskih komplikacija
11. Statička scintigrafija bubrega
12. Dijagnostika vezikoureteralnog refluksa: Direktna i indirektna radionuklidna mikcijska cistografija
13. Scintigrafija skrotuma

1. Radiofarmaci

1.1. Radiofarmaci koji se luče glomerularnom filtracijom

Tc-99m DTPA (dietilen-triamino-pentaocetna kiselina; diethylene triamine pentaacetic acid) se luči samo glomerularnom filtracijom, pri čemu se daljnjim prolaskom kroz tubularni sustav niti reapsorbira u tubularne stanice, niti secernira iz tubularnih stanica, što znači da se pri svakom prolasku kroze bubrege 20% plazme očisti od *Tc-99m-DTPA*. Glomerularna filtracija (GFR, *glomerular filtration rate*) je uz, efektivni renalni protok plazme (ERPF, *effective renal plasma flow*) najvažniji parametar u ocjeni bubrežne funkcije. Treba se podsjetiti da glomeruli dnevno filtriraju oko 160 litara vode i oko kilogram soli. Prosječne vrijednosti glomerularne filtracije su oko 125 ml/min za muškarce i oko 110 ml/min za žene. Uz određivanje GFR, *Tc-99m-DTPA* služi za dinamički prikaz bubrežne funkcije u sklopu kojeg se najčešće i određuje GFR, iako se GFR može određivati i bez snimanja dinamičke bubrežne funkcije, a za što je tada dovoljna i nekoliko desetaka puta manja aktivnost *Tc-99m-DTPA*.

Drugi radiofarmak koji se luči glomerularnom filtracijom je *Cr-51 EDTA* (etilen-diamino-tetraocetna kiselina; ethylene diamine tetraacetic acid), no zbog nepovoljnih fizikalnih karakteristika *Cr-51* (fizikalni poluživot od 27,7 dana te gama emisija od 320 keV-a, s neprihvatljivo velikom apsorbiranom dozom u slučaju opstruktivnih i nekih parenhimskih bolesti bubrega), koristi se samo za određivanje GFR (Slika 1.).

1.2. Radiofarmaci koji se najvećim dijelom luče tubularnom sekrecijom

J-123 i J-131 OIH (ortoiodhipuran; ortiodohippurate) se prolaskom kroz bubrege čisti 20% glomerularnom filtracijom a ostatak sekrecijom u proksimalnim tubulima. Plazma se praktički u cjelosti očisti od hipurana prolaskom kroz bubrege pa je tako njegov klirens mjera renalnog protoka plazme. S obzirom da se radi o funkcionalnom bubrežnom protoku plazme, klirens hipurana je mjera efektivnog renalnog protoka plazme. Prosječan ERPF za odrasle osobe sa zdravim bubrezima je oko 625 ml/min. Uz određivanje ERPF, hipuran obilježen *J-131* ili *J-123* služi za dinamički prikaz bubrežne funkcije. Glavni nedostatak lako dostupnog hipurana obilježenog *J-131* su nepovoljne fizikalne karakteristike *J-131*, tj. visoka energija gama zraka od 364 keV-a te beta-minus zračenje prosječne energije od 192 keV-a, što kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može rezultirati i apsorbiranom dozom od 1 Gy. Zbog toga se danas rijetko koristi. S druge strane *J-123* ima povoljne fizikalne karakteristike (fizikalni poluživot od 13 sati i gama emisiju od 159 keV-a) ali je ciklotronski proizvod i kao takav skup i teže dostupan.

Tc-99m-MAG3 (merkaptacetiltriglicin; mercaptoacetyltriglycine) je u velikoj mjeri vezan za proteine plazme te se gotovo isključivo luči u proksimalnim bubrežnim tubulima. Ekstrakcijska

frakcija mu je od 40-50%, odnosno prosječno se prolaskom kroz bubrege od MAG3 očisti oko 300 ml plazme u jednoj minuti. Tako mu je klirens oko 2,5 puta veći od klirensa Tc-99m DTPA ali iznosi samo oko 50-60% klirensa OIH-a.

Tc-99m EC (etilendicistein; ethylenedicysteine) ima klirens nešto veći od Tc-99m MAG3 sa sličnom kliničkom primjenom kao i Tc-99m- MAG3 (Slika 1.).

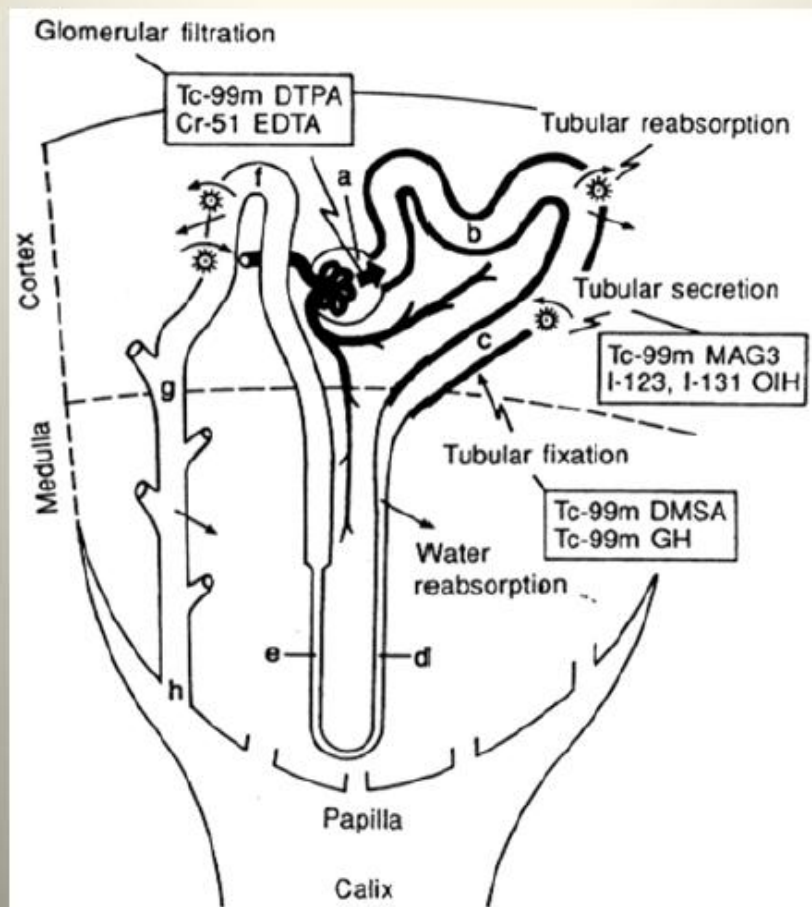
1.3. Radiofarmaci koji se vežu za tubularne stanice

Tc-99m DMSA (dimarkaptojantarna kiselina; dimercaptosuccinic acid) se veže za bubrežne tubule (jedan sat nakon injiciranja oko 40% apliciranog radiofarmaka je vezano u tubularnim stanicama), dok se ostatak najvećim dijelom postepeno izluči bubrezima u 24 sata. Koristi se za statičku scintigrafiju bubrega tj. za morfološki prikaz bubrega: oblika, veličine, položaja te za prikaz žarišnih lezija.

Tc-99m GH (glukoheptonat; glucoheptonate) se najvećim djelom izluči bubrezima (glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom) dok se 10-15% injicirane doze veže na bubrežne tubule što omogućava dobivanje statičkih scintigrama. Može služiti kao zamjena za Tc-99m DMSA (Slika 1.).

1.4. Perfuzijski radiofarmaci

Tc-99m-pertehnetat se koristi za angioscintigrafske, tj. perfuzijske studije bubrega i testisa. Također se koristi i za direktnu mikcijsku cistografiju. Za perfuzijske studije bubrega mogu se koristiti i radiofarmaci koji se luče glomerularnom filtracijom i (ili) tubularnom sekrecijom, no uz nešto veće aktivnosti u odnosu na aktivnosti koje se koriste samo za dinamičke scintigrafije.

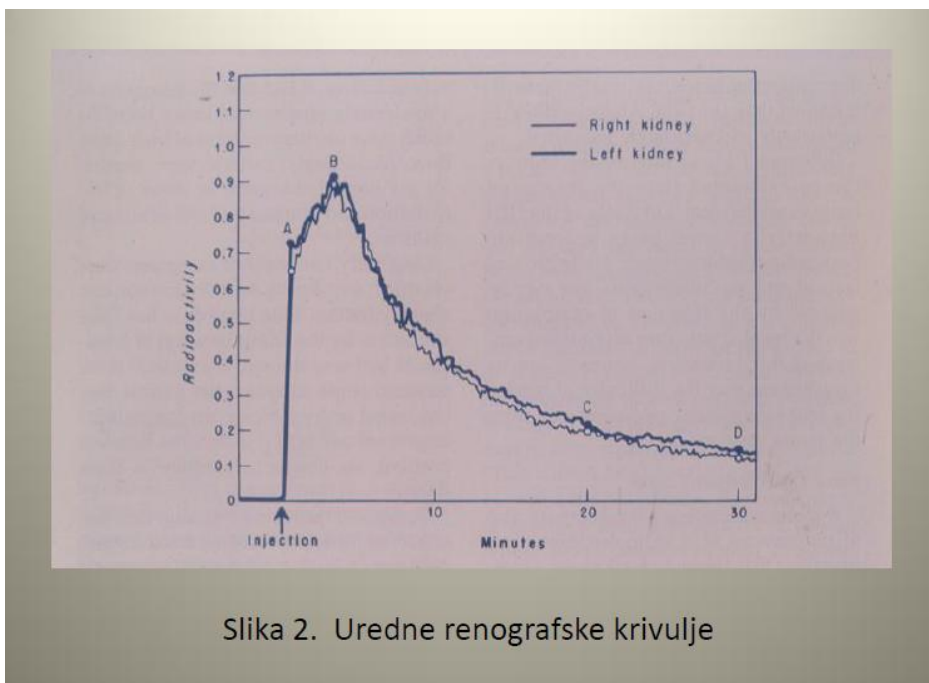


Slika 1. Najčešće upotrebljavani radiofarmaci za bubrežna ispitivanja

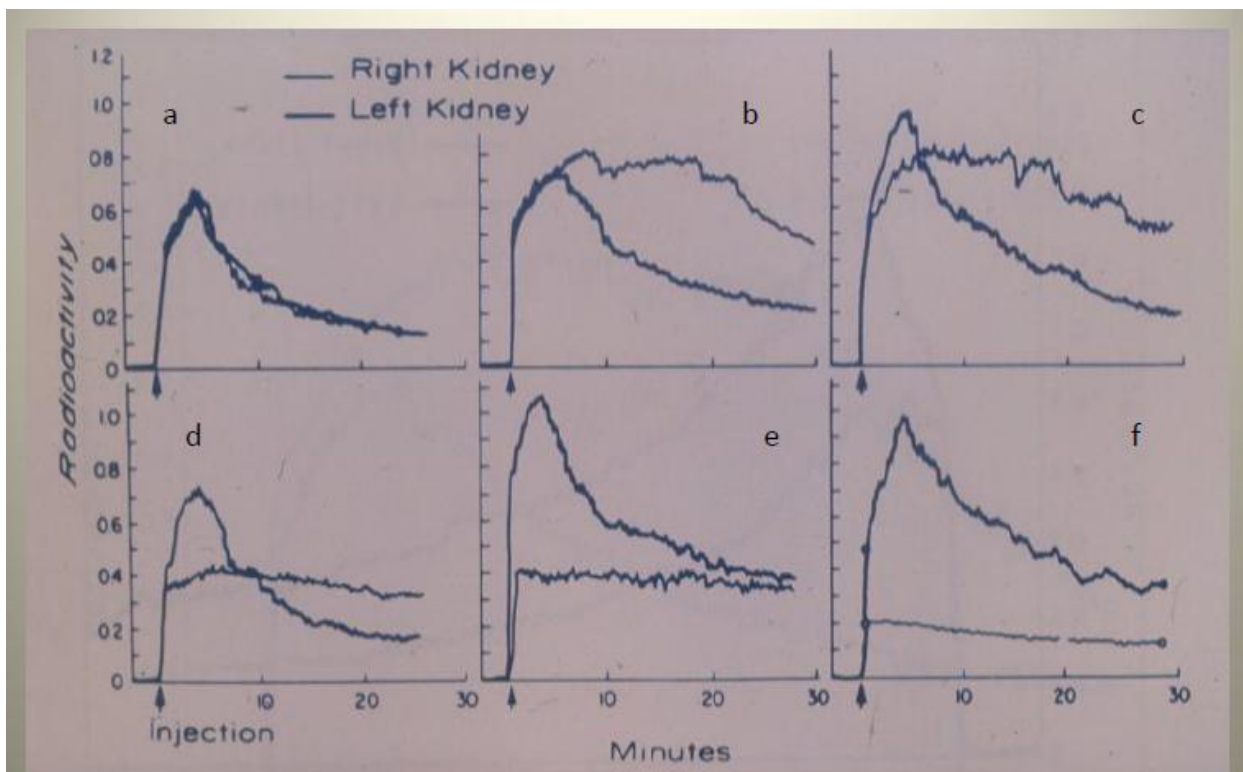
2. Renografska krivulja

Scintilacijskom sondom ili kompjutoriziranom gama kamerom se prati dolazak radiofarmaka u bubrežni arterijom, njegova sekrecija i eliminacija iz bubrega. Krivulja koja se dobije na taj način je *krivulja aktivnosti u vremenu* te se sastoji iz tri dijela (Slika 2.). Prvi, brzo rastući dio krivulje je odraz dolaska radiofarmaka tj. aktivnosti u bubrežnoj arterijom. Ovaj dio krivulje se zove cirkulacijski ili vaskularni segment (0-A). Drugi, sporije rastući, filtracijski ili sekrecijski segment (A-B) odražava sekreciju radiofarmaka u bubregu, glomerularnom filtracijom i (ili) tubularnom sekrecijom (ovisno o upotrijebljenom radiofarmaku). Treći, padajući dio krivulje, eliminacijski ili ekskrecijski dio, počinje onog trena kada se više radiofarmaka eliminira iz bubrega nego što u

njega još uvijek pritječe krvlju, odnosno predstavlja eliminaciju (ekskreciju) radiofarmaka iz bubrega (B-C-D). Drugi, filtracijski ili sekrecijski dio krivulje odražava bubrežnu funkciju, pa će u slučaju oštećenja iste taj dio renografske krivulje biti sve položeniji, do potpunog nestajanja tog dijela krivulje u slučaju bubrežne afunkcije. Površine ispod tih dijelova renografskih krivulja, korigirane za pozadinsko, osnovno zračenje ("background"), predstavljaju relativne separatne bubrežne funkcije. U slučaju opstruktivnih smetnji (bubrežni kamenci, stenozе pijeloureteričnog vrata, vezikoureteralni refluks i sl.) treći, eliminacijski dio krivulje će biti sve manje padajući, postajat će više horizontalan, pa sve do stalno rastućeg (opstruktivni tip krivulje) u slučaju potpune ili gotovo potpune opstrukcije. Na Slici 3. su prikazane različite faze promjene renografske krivulje, od progredirajućih funkcionalnih oštećenja i opstruktivnih smetnji, sve do bubrežne afunkcije kada scintilacijska sonda ili gama kamera snima samo aktivnost koja cirkulira u tkivu ispred i iza afunkcionalnog bubrega (krivulja afunkcije). Dakle, renografske krivulje su jako važan dio funkcionalnih bubrežnih ispitivanja iz čijih oblika zaključujemo o postojanju funkcionalnih i (ili) opstruktivnih smetnji. U ranim danima razvoja nuklearne medicine, prije razvoja komjutoriziranih gama kamera, renografske krivulje su se dobivale stavljanjem scintilacijskih sondi naslijepo, u području predmijevanog položaja bubrega na bubrežne lože (renografija). Metoda je imala nedostatak u slučaju promijenjenog položaja bubrega, najčešće spuštenog, kada bi scintilacijska sonda "gledala" samo dio bubrega, a ponekad niti to, kao u slučaju bubrega spuštenog u zdjelicu, te bi se u tom slučaju dobila "renografska krivulja afunkcije". Danas se renografske krivulje dobivaju kompjutoriziranom gama kamerom, te su dio sveobuhvatnih dinamičkih bubrežnih studija.



Slika 2. Uredne renografske krivulje

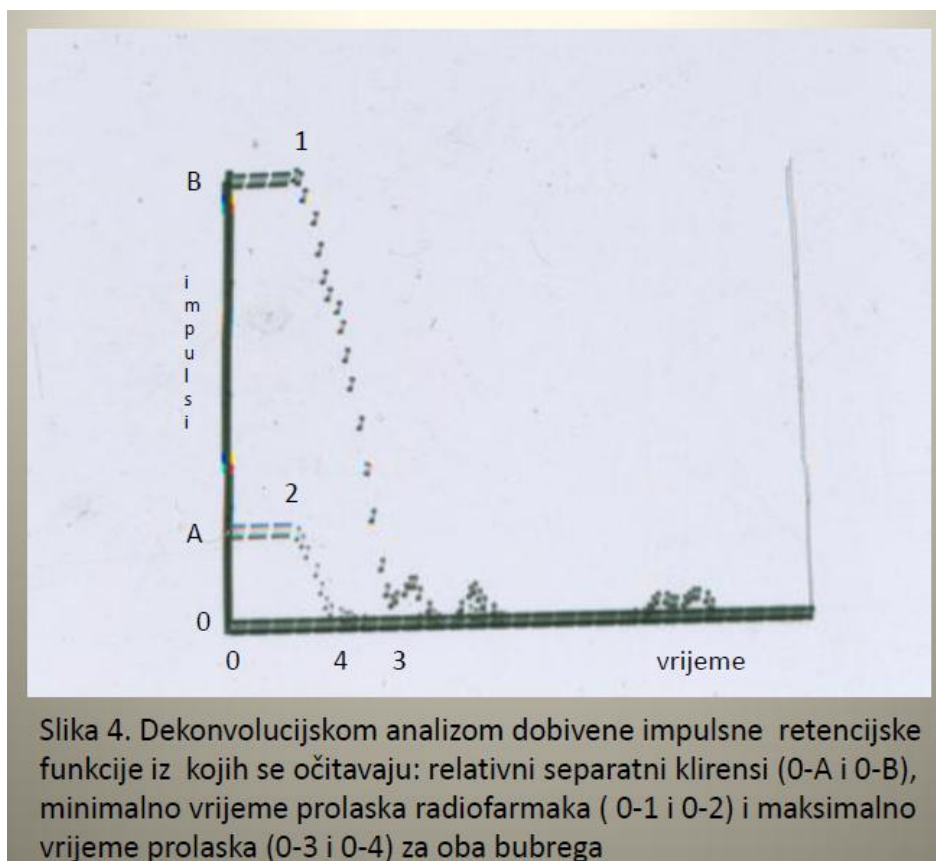


Slika 3. Različite promjene renografskih krivulja od urednih (a), preko lakših smetnji eliminacije desnog bubrega (b), do manje depresije sekretornog segmenta, odnosno manjeg funkcionalnog oštećenja uz lakše smetnje eliminacije (c), preko teškog funkcionalnog oštećenja (d i e) do afunkcije desnog bubrega (f)

3. Dekonvolucija renografske krivulje

Renografska krivulja predstavlja odgovor bubrega na dolazak radiofarmaka arterijskom krvlju čija se koncentracija mijenja u vremenu, tj. koncentracija radiofarmaka u arterijskoj krvi naglo raste nakon injiciranja, te postupno, tijekom vremena i recirkuliranjem krvi, pada. Bilo bi idealno burežnu funkciju ispitivati nakon injiciranja radiofarmaka u bubrežnu arteriju, što dakako u svakodnevnoj kliničkoj praksi nije prihvatljivo. No, takva situacija se može simulirati matematičkim modelom pri čemu se kao ulazna bubrežna funkcija uzima krivulja aktivnosti nad regijom srca. Krivulja promjene aktivnosti tijekom vremena u cirkulaciji može se dobiti, analogno renografskoj krivulji, snimanjem scintilacijskom sondom ili gama kamerom vaskularnih prostora srca. Ova krivulja postaje "ulazna bubrežna funkcija" za matematički postupak dekonvolucijske analize kojom se iz renografskih krivulja dobivaju nove, bubrežne krivulje "aktivnosti u vremenu" koje se sada zovu **impulsne retencijske funkcije**, a predstavljaju

odgovor bubrega na hipotetsko injiciranje radiofarmaka u renalnu arteriju (Slika 4.). Visina platoa, odnosno odsječak na ordinati, kojeg je moguće precizno očitati, odgovara **relativnoj separatoj funkciji** pojedinog bubrega. Završetak horizontalnog dijela *retencijskih funkcija* očitani na apscisi predstavlja vrijeme kada još nijedna "čestica" nije napustila bubreg, odnosno predstavlja minimalno vrijeme prolaska aktivnosti kroz bubreg, dok prva padajuća točka nakon tog vremena znači da prve "čestice" napuštaju bubreg. Mjesto gdje silazni dio retencijske funkcije siječe apscisu, tj. pada pada na nulu, predstavlja vrijeme kad su sve "čestice" napustile bubreg, odnosno, predstavlja maksimalno vrijeme prolaska aktivnosti kroz bubreg. Dakako da se iz retencijske funkcije može očitati i najčešće korišteno srednje vrijeme prolaska radiofarmaka kroz bubrege (*MTT, mean transit time*). Kako se postupak dekonvolucije može provesti za bilo koje renografske krivulje, tj. krivulje cijelog bubrega, krivulje parenhima ili krivulje pijelona, dekonvolucijom se mogu dobiti, minimalna, maksimalna i srednja vremena prolaska radiofarmaka kroz bubreg, bubrežni parenhim ili pijelon (Tablica 1.).



U Tablici 1. su navedana minimalna, maksimalna i prosječna vremena prolaska kroz cijeli bubreg i parenhim za J-123-OIH i Tc-99m-DTPA.

		VREMENA PROLAZA (MIN.) ($\bar{X} \pm SD$)		
		MIN.	MAX.	PROSJEČNO
$^{123}\text{I-OIH}$	CIJELI BUBREG	$2,0 \pm 0,6$	$4,1 \pm 1,8$	$3,1 \pm 1,1$
	PARENHIM	$1,8 \pm 0,4$	$2,7 \pm 1,1$	$2,2 \pm 0,7$
$^{99}\text{Tc}^{\text{M}}\text{-DTPA}$	CIJELI BUBREG	$1,9 \pm 0,3$	$4,2 \pm 1,1$	$3,4 \pm 1,1$
	PARENHIM	$1,9 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,5$

Tablica 1.: minimalna, maksimalna i prosječna vremena prolaska OIH i DTPA kroz cijeli bubreg i bubrežni parenhim

4. Dinamička scintigrafija bubrega

Komjutoriziranom gama kamerom prati se dolazak, sekrecija i ekskrecija radiofarmaka iz bubrega te se scintigrami, sličice, proizvoljnog trajanja, najčešće 15 sekundi, pohranjuju u kompjutorsku memoriju. Za dinamičko ispitivanje bubrežne funkcije dovoljno je 20-30 minuta. Istovremeno se može na perzistentnom ekranu pratiti dinamika radiofarmaka te učiniti više analognih scintigrama tijekom studije. Nakon završetka dinamičke studije ista se prikaže kao niz sekvencijalnih scintigrama, najčešće trajanja 3-4 minute. Analiza dinamičke studije je dvojaka, kvalitativna i kvantitativna. Kvalitativna analiza se sastoji iz procijene funkcije na osnovu sekvencijalnih scintigrama čitave studije. Iz standardnog sumacionog scintigrama parenhimske faze (prve 3-4 minute) procjenjuje se položaj, veličina i oblik bubrega, homogenost i intenzitet prikaza parenhima te ocjenjuje bubrežna funkcija u odnosu na intenzitet pozadinskog zračenja. Na ostalim sekvencijalnim scintigramima procjenjuje se daljnja kinetika radiofarmaka, odnosno prati njegova eliminacija iz bubrega te se registrira eventualno zadržavanje aktivnosti u pojedinim dijelovima pijelokalicealnog sustava. Također se procjenjuje pravovremenost pojavljivanja aktivnosti u mokraćnom mjehuru (Slika 5.). Kvantitativni dio analize se sastoji u postavljanju *regija interesa*, (ROI, regions of interest) nad bubrežima (Slika 6.), po potrebi i posebne ROI nad parenhim i pijelon, te generiranja renografskih krivulja (Slika 7). Izgledom i promjenama renografskih krivulja upotpunjuje se *vizualni* dojam dotad analiziranih sekvencijalnih scintigrama dok se iz samih renografskih krivulja mogu odrediti razni parametri: vrijeme do vrška (pika) krivulje, tj. do maksimalne aktivnosti (T_{max}), površina ispod krivulje do

vrška, vrijeme pada aktivnosti pika krivulje na polovicu ($T_{1/2}$), odnos aktivnosti na kraju krivulje u odnosu na aktivnost vrška krivulje ($T_{20 \text{ min}}/T_{\text{max}}$). Na koncu se učini dekonvolucija renografskih krivulja te se dobiju *relativni separadni klirensi pojedinog bubrega*, zatim minimalna, srednja i maksimalna vremena prolaska radiofarmaka kroz bubrege.

Dinamička scintigrafija bubrega se može snimati s 74-11 MBq (2-3 mCi) Tc-99m-DTPA, s 74-185 MBq (2-5 mCi) Tc-99m-MAG3, s 7-10 MBq (200-300 μ Ci) J-131-OIH te s 74-185 MBq (2-5 mCi) J-123-OIH.

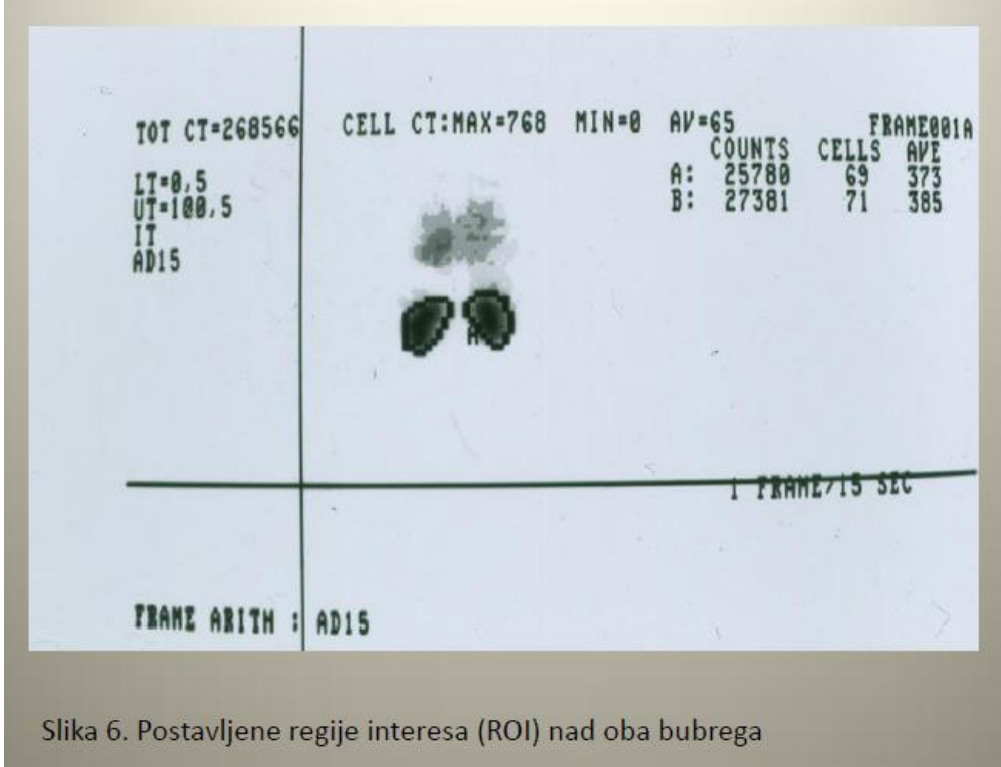
Dinamička scintigrafija bubrega je indicirana kod funkcionalnog ispitivanja niza bubrežnih bolesti: a) parenhimskih b) opstruktivnih c) vaskularnih d) transplantiranih bubrega e) kongenitalnih anomalija f) benignih i malignih neoplazmi g) trauma.

Također se izvodi kod pomičnih bubrega, u ležećem i, nakon 2 sata, u sjedećem položaju, radi procijene promjene funkcije mobilnih bubrega.

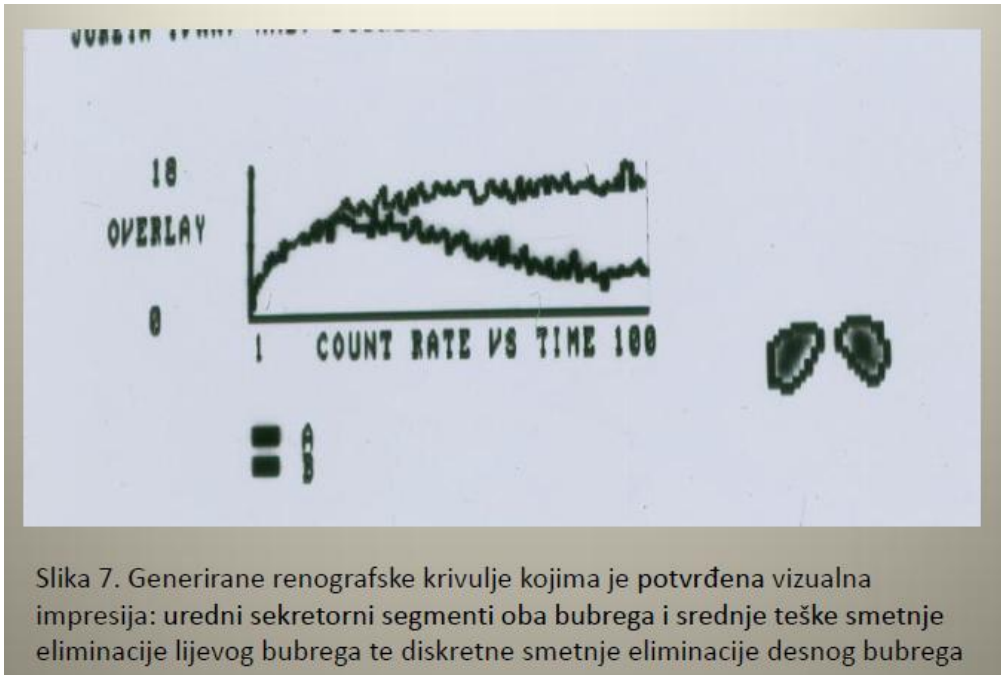
Uoči izvođenja dinamičke scintigrafije bolesnika treba dobro hidrirati. Naime, dehidracija može dovesti do smanjenog stvaranja urina s posljedičnim promjenama ekskretorne faze renografske krivulje. Bolesnik se hidrira s 10 ml vode ili čaja po kg TT, 30-60 minuta prije izvođenja pretrage.



Slika 5. Dinamička scintigrafija bubrega: vide se uredno oblikovani, homogenom aktivnošću prikazani bubrezi (uredna parenhimska, sekrecijska faza) dok se na sekvencijalnim scintigramima vidi zadržavanje aktivnosti u pijelonu lijevog bubrega te vrlo diskretno i u pijelonu desnog bubrega



Slika 6. Postavljene regije interesa (ROI) nad oba bubrega



Slika 7. Generirane renografske krivulje kojima je potvrđena vizualna impresija: uredni sekretorni segmenti oba bubrega i srednje teške smetnje eliminacije lijevog bubrega te diskretne smetnje eliminacije desnog bubrega

5. Bubrežni klirensi

Bubrežni klirens određene supstancije je volumen plazme koji se očisti od te supstancije prolaskom kroz bubrege u jednoj minuti.

$$Klirens = \frac{U \times V}{P_a} \quad \text{ml/min}$$

U= koncentracija tvari u urinu (mg/ml)

V= volumen urina u minuti (ml/min)

P_a= konc. tvari u renalnoj arteriji tj. plazmi (mg/ml)

Ako se supstancija filtrira u glomerulima jednako efikasno kao i voda i ako se pri prolasku te supstancije kroz tubularni sustav ništa od supstancije niti reapsorbira u tubularne stanice niti secernira iz tubularnih stanica u lumen tubula, onda je klirens te supstancije mjera **glomerularne filtracije** (GFR). Pretpostavka je također da supstancija nije vezana za proteine plazme, da se ne metabolizira a niti sintetizira u bubregu.

Normalna vrijednost GFR za muškarce je 124 ± 26 ml/min a za žene 110 ± 13 ml/min.

Ako se supstancija kompletno otklanja iz krvi, odnosno plazme pri prolasku kroz bubrege, onda je klirens te supstancije jednak **efektivnom** (funkcionalnom) **protoku krvi odnosno plazme (ERPF)** kroz bubrege. Normalne vrijednosti ERPF su 625 ± 112 ml/min.

Klirens inulina (trajna infuzija, uzorci plazme i urina) i endogenog kreatinina (uzorci plazme i urina) su klasični standardi za mjerenje GFR, dok je klirens paraaminohipurne kiseline (PAH) mjera ERPF. Ove klasične metode koje koriste inulin i PAH uključuju kontinuiranu infuziju, multiple uzorke krvi, kateterizaciju mokraćnog mjehura radi uzimanja uzoraka urina, poteškoće u kemijskom određivanju količine supstancija te zbog toga nisu pogodne za svakodnevnu kliničku praksu.

Radionuklidne tehnike mjerenja klirensa

5. 1. metode bazirane na mjerenjima uzoraka plazme i urina

5. 1. 1. Metoda konstantne infuzije
5. 1. 2. Metoda jednokratne injekcije s uzimanjem uzoraka plazme i urina
5. 1. 3. Metoda jednokratne injekcije s uzimanjem samo uzoraka plazme
5. 1. 4. Metoda jednog uzorka plazme
5. 1. 5. Metoda vanjskog mjerenja: a) vaskularnog b) vezikalnog c) renalnog

5. 1. 1. Metoda konstantne infuzije

Radiofarmak se daje intravenski kontinuirano pri čemu mu koncentracija raste do nivoa kada je brzina infuzije jednaka brzini lučenja. Do postizanja ovog ekvilibrija nivo supstance tj. aktivnosti u plazmi se prati bilo mjerenjem uzoraka ili vanjskim mjerenjem. Za vrijeme ekvilibrija kateterom se skuplja urin te se također uzme uzorak plazme. Klirens se izračuna po formuli

$$Klirens = \frac{U \times V}{Pa \times t} \quad \text{ml/min}$$

Gdje su U i V koncentracije tj. aktivnost tvari u urinu i plazmi a V volumen urina u periodu vremena t. Poboljšanje u odnosu na klasične metode je mogućnost praćenja rasta aktivnosti do postizanja ekvilibrija vanjskim mjerenjima, no metoda je i dalje prekomplikirana za rutinsku upotrebu.

5. 1. 2. Metoda jednokratne injekcije s uzimanjem uzoraka urina i plazme

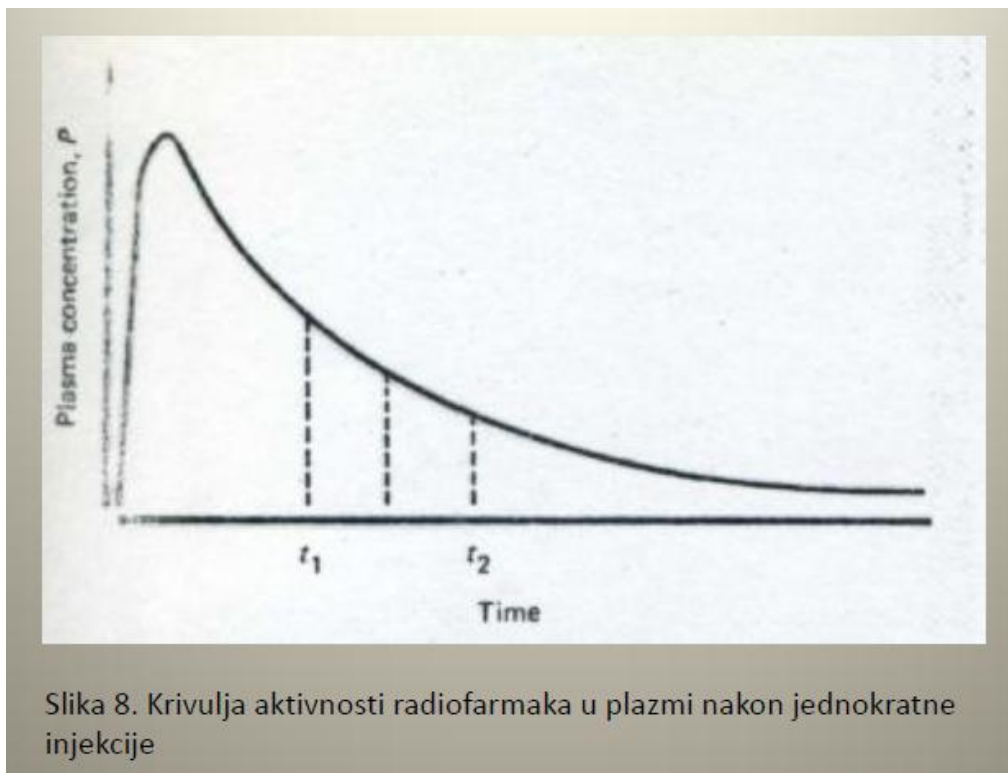
Poslije intravenske injekcije radiofarmka njegova se koncentracija u plazmi mijenja s vremenom. Uzimanjem niza uzoraka krvi dobije se krivulja koncentracije tj. aktivnosti radiofarmaka u plazmi, koja nakon početnog kratkotrajnog porasta, ima padajući dvo- ili više eksponencijalni tijek. Jednažba za računanje klirensa se sada primjenjuje za vrlo kratki period vremena δt za vrijeme kojega je koncentracija tj. aktivnost (**P**) radiofarmaka u plazmi „konstantna“. Ako je volumen nastalog urina za ovo kratko vrijeme jedna δV te ima koncentraciju tj. aktivnost trejsera **U**, tada je klirens jednak:

$$Klirens = \frac{U \times \delta V}{Pa \times \delta t}$$

Integriranje brojnika i nazivnika daje slijedeću jednadžbu:

$$Klirens = \frac{U \times V}{\int_{t_1}^{t_2} P dt}$$

Gdje je V = volumen urina uzet između vremena t_1 i t_2 . Nazivnik se može izračunati iz krivulje aktivnosti trejsera u plazmi. Iz gore navedene jednadžbe se vidi da se klirens računa tako da se količina izlučenog trejsera u određenom vremenskom intervalu podijeli s površinom ispod krivulje aktivnosti trejsera u plazmi za taj interval (Slika 8.). Poboljšanje se sastoji u tome se izbjegava kontinuirana infuzija radiofarmaka, no ni ova metoda nije pogodna za svakodnevnu kliničku praksu.



5. 1. 3. Metoda jednokratne injekcije s uzimanjem samo uzoraka plazme

Ako se radiofarmak (trejser) luči samo preko bubrega onda će se u nekom “beskonačnom” vremenu sav dati trejser izlučiti tj. ukupna količina izlučenog trejsera ($U \times V$) bit će jednaka ukupnoj količini danog trejsera (Q) . Tada je klirens jednak:

$$Klirens = \frac{Q}{\int_0^{\infty} P dt}$$

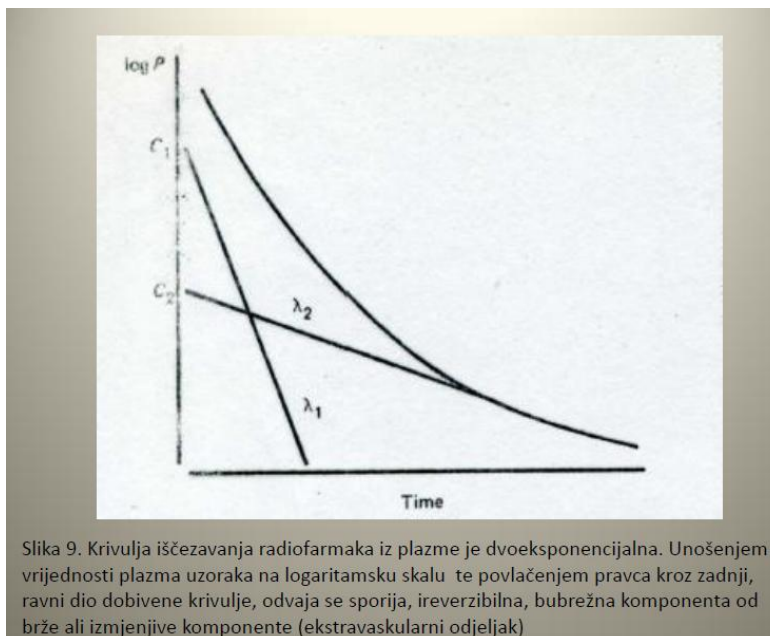
Znači, klirens se može izračunati tako da se izmjerena i dana doza podijeli s integralom koncentracije radiofarmaka u krvi, od „nultog do beskonačnog vremena“ a koji je predstavljen površinom ispod „krivulje nestajanja trejsera iz plazme“ do koje se dolazi uzimajući niz uzoraka plazme. Na ovaj se način izbjegava uzimanje uzoraka urina. Krivulja nestajanja radiofarmaka iz plazme je dvoeksponecijalna: prva, brza, reverzibilna odnosno izmjenjiva komponenta, predstavlja reverzibilni prelazak radiofarmaka iz plazme u ekstravaskularni i ekstracelularni prostor, a druga, spora, ireverzibilna komponenta, odražava konačno lučenje radiofarmaka bubregom:

$$P_c = C_1 e^{-\lambda_1 t} + C_2 e^{-\lambda_2 t}$$

Izračunavši integral plazma koncentracije (P_c) i uvrstivši ga u gornju jednažbu, slijedi:

$$\text{Klirens} = \frac{Q \lambda_1 \lambda_2}{C_1 \lambda_2 + C_2 \lambda_1}$$

Određivanje C_1 , C_2 , λ_1 , λ_2 se radi tako da se izmjerene aktivnosti nekoliko uzoraka plazme nanese na grafikon s logaritamskom skalom te se najprije odijeli spora, ireverzibilna komponenta provlačeći pravac kroz završni dio krivulje, te se potom dobivene vrijednosti odbiju od originalne krivulje i tako dobije drugi pravac koji odražava kinetiku radiofarmaka u izmjenjivom odjeljku. Sjecišta pravaca s osi y daje vrijednosti C_1 i C_2 dok nagibi pravaca odgovaraju konstantama λ_1 , λ_2 , odnosno brzinama nestajanja radiofarmaka iz oba odjeljka (Slika 9.).



λ_1, λ_2 se određuju mjereći poluvrijeme pada koncentracije radiofarmaka u pojedinom odjeljku ($\lambda=0,693/t_{1/2}$), pa prethodna jednadžba poprima slijedeći oblik:

$$\text{Klirens} = \frac{Q \times 0,693}{C_1 \times t_{1/2C1} + C_2 \times t_{1/2C2}}$$

Model se može aproksimirati jednokompartmentalnim modelom (model s jednim odjeljkom) pri čemu formula za klirens ima oblik:

$$\text{Klirens} = \frac{Q \lambda}{C_0}$$

Injicirana doza podijeljena s hipotetskom "koncentracijom trejsera u 1 ml u nultom vremenu", tj. u vremenu injiciranja radiofarmaka (sjecište pravca s ordinatom), jednaka je volumenu distribucije trejsera u "nultom" vremenu (Q/C_0). Ova jednostavna tehnika računa klirens kao produkt volumena distribucije trejsera u „nultom vremenu“ i konstante lambda (tzv. **Vλ metoda**) te je niz godina bila u svakodnevnoj upotrebi.

5. 1. 4. Metoda jednog uzorka

Ako podijelimo danu dozu (aktivnost) radiofarmaka s koncentracijom radiofarmaka u uzorku plazme nakon nekog vremena od injiciranja doze (ovisno o kinetici upotrijebljenog radiofarmaka) dobit ćemo „volumen distribucije radiofarmaka u vremenu uzimanja uzorka plazme“. Navedeni „volumeni distribucije radiofarmaka u vremenu uzimanja uzorka plazme“ su se korelirali s vrijednostima klirensa određivanog klasičnim metodama te su nađene korelacijske jednadžbe. Za određivanje klirensa OIH-a, odnosno određivanje ERPF, koristi se slijedeća korelacijska jednadžba uz uzimanje uzorka plazme u 44 minute:

$$\text{ERPF} = 1126 [1 - e^{-0,008(V_{44} - 7,9)}] \text{ ml/min}$$

Pri čemu je V_{44} =volumen distribucije radiofarmaka u 44 minute, u litrama.

Za određivanje klirensa DTPA, odnosno GFR, koristi se slijedeća korelacijska jednadžba uz uzimanje uzorka plazme u 120 minute.

$$\text{GFR}_{120} = 361,8 (1 - e^{-0,0124(V_{120} - 10,12)})$$

Ova jednostavna, dovoljno točna i reproducibilna metoda je našla široku primjenu u nuklearnoj medicini i danas je najčešći način određivanja GFR i ERPF.

5. 1. 5. *Metoda vanjskog mjerenja: a) vaskularnog b) vezikalnog c) renalnog*

Generiranje krivulja nad vaskularnim prostorom srca, nad mokraćnim mjehurom ili bubregom je jednostavno, no metode bi zahtijevale dva uzorka plazme radi „baždarenja“ krivulja te nisu ušle u rutinsku upotrebu.

5. 2. Metode bazirane na mjerenjima gama kamerom

Ovo su najjednostavnije metode koje ne zahtijevaju uzimanje uzoraka krvi. Često korištena je Gates-ova metoda koja se sastoji u mjerenju aktivnosti (doze) na gama kameri te određivanju postotka kaptirane aktivnosti u parenhimskoj (sekretornoj) fazi svakog bubrega, korigirane za osnovno zračenje. Metoda je dovoljno reproducibilna da bi ušla u kliničku praksu, najviše kao način praćenja promjena GFR tijekom vremena kod pojedinog bolesnika.

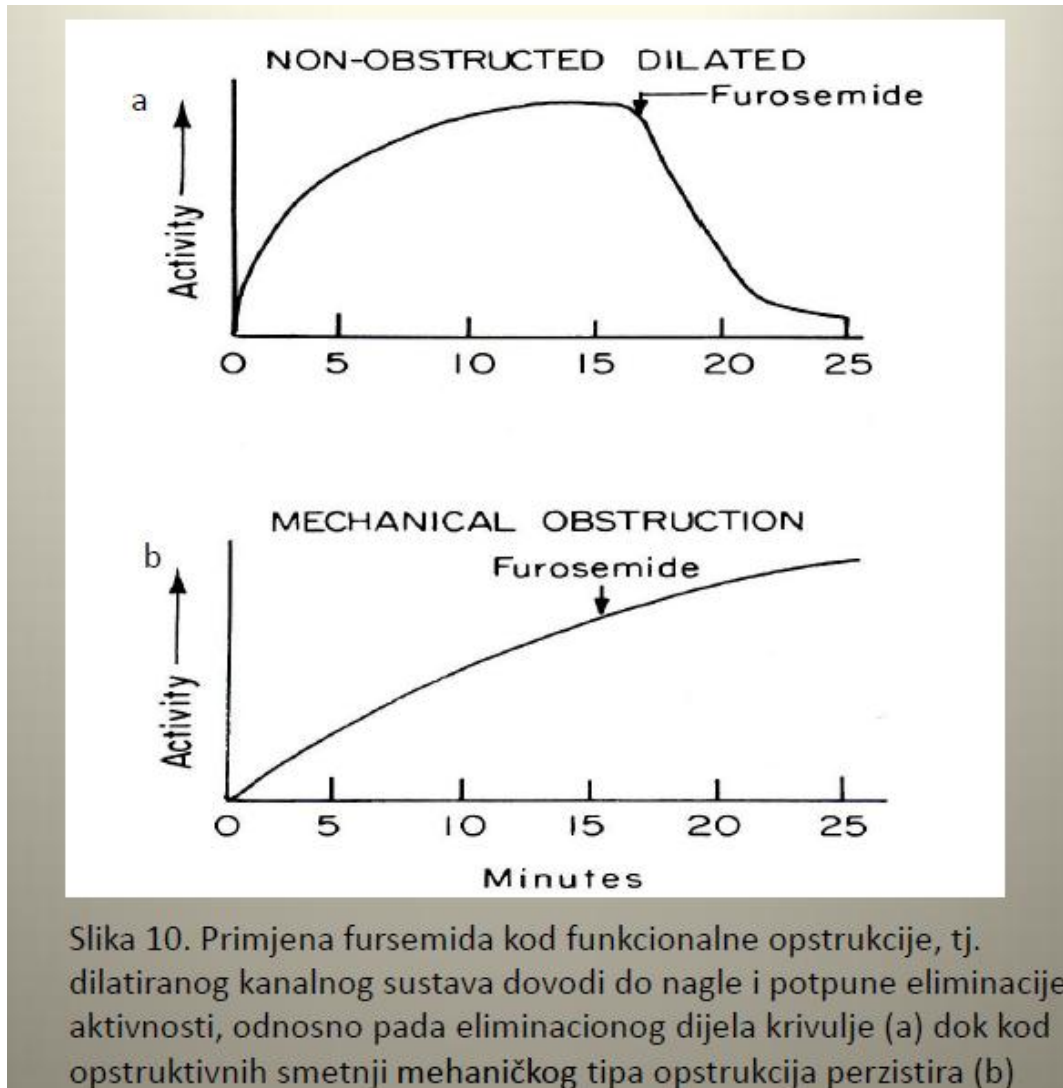
Treba napomenuti da je ovo sveobuhvatno bubrežno ispitivanje (dinamička scintigrafija bubrega s renografskim krivuljama, dekonvolucijom renografskih krivulja uz određivanje separativnih relativnih bubrežnih funkcija i vremena prolaska radiofarmaka kroz bubreg, parenhim i pijelon, te uz određivanje apsolutnog klirensa svakog bubrega), za bolesnika vrlo jednostavno: dobro hidriranom bolesniku se injicira prethodno izmjerena doza, snima dinamička studija tijekom 20-30 min., te u nekom vremenu nakon završetka studije uzme jedan uzorak krvi.

6. Varijante dinamičke scintigrafije bubrega s dekonvolucijom

6. 1. Diuretska dinamička scintigrafija bubrega

Opstruktivni tip renografske krivulje može uzrokovati mehanička (bubrežni kamenci, pijeloureteralne stenoze, vezikoureteralni refluks, idiopatska hidronefroza, megaureter, tumori,..) ili funkcionalna opstrukcija (dilatirani, hipotonični pijelon, dehidracija s manjim protokom urina). Pretraga se osniva na principu da će prava, mehanička opstrukcija izvodnog dijela gornjeg urinarnog trakta postojati i pri malim i pri velikim protocima urina dok funkcionalna opstrukcija može postojati pri malim protocima urina, ali će nestati pri većim. Da bi dakle razlučili mehaničku od funkcionalne opstrukcije kod bolesnika s opstruktivnim tipom renografske krivulje, bolesniku se intravenski daje diuretik furosemid (Lasix) u dozi od 0,4 mg/kg TT te studija nastavi slijedećih 20 minuta ili starta nova studija. Najveće povećanje protoka urina nakon primjene furosemida se postiže oko 15-te min. po injiciranju diuretika. Kod funkcionalne opstrukcije, tj. dilatiranog i hipotoničnog kanalnog sustava bez prave mehaničke opstrukcije, doći će do nagle i potpune eliminacije aktivnosti, odnosno pada eliminacionog dijela krivulje (Slika 10.-a). Kod opstruktivnih smetnji mehaničkog tipa opstrukcija perzistira (Slika 10-b). Dakako, moguć je i djelomičan odgovor, što upućuje na nepotpuni stupanj

opstrukcije ili lošu bubrežnu funkciju zbog koje bubreg ne može adekvatno odgovoriti na diuretik (GFR < 20 ml/min.).



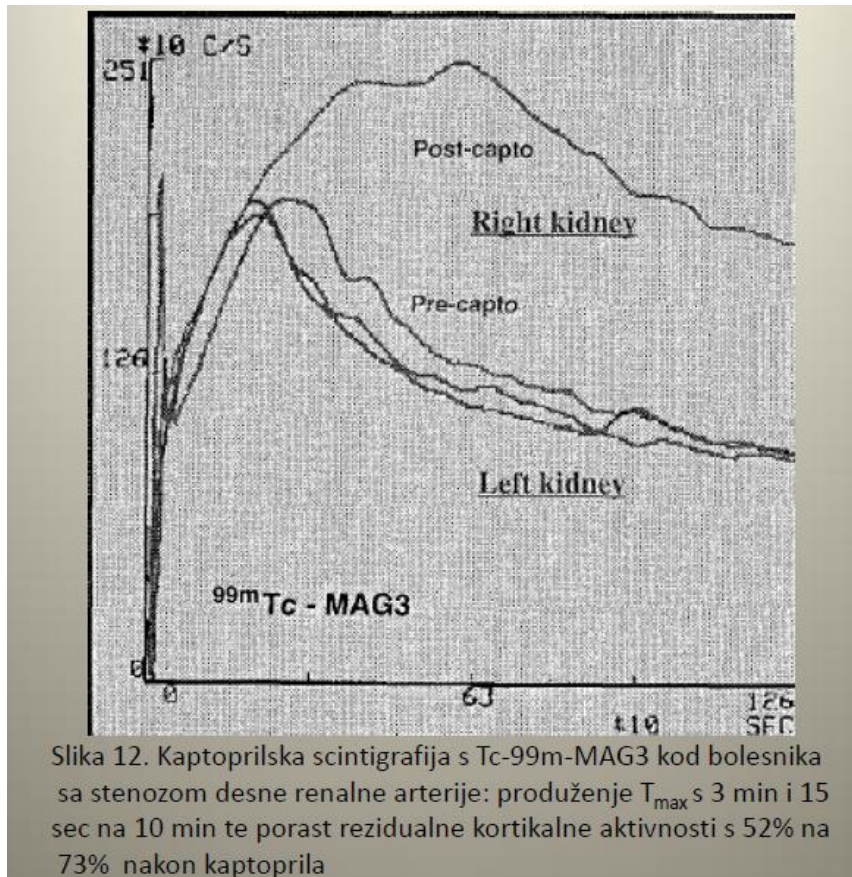
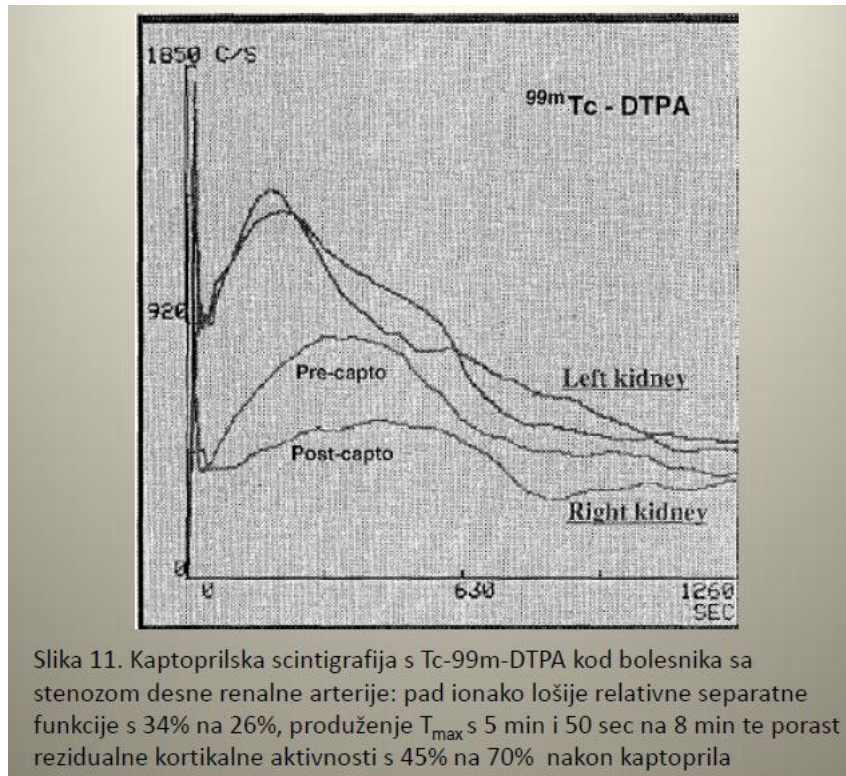
Slika 10. Primjena furosemida kod funkcionalne opstrukcije, tj. dilatiranog kanalnog sustava dovodi do nagle i potpune eliminacije aktivnosti, odnosno pada eliminacionog dijela krivulje (a) dok kod opstruktivnih smetnji mehaničkog tipa opstrukcija perzistira (b)

6. 2. Dinamička scintigrafija bubrega uz primjenu inhibitora angiotenzin kovertirajućeg enzima (ACE inhibitora) radi detekcije renovaskulane hipertenzije- Kaptoprilaska scintigrafija

Renovaskularna hipertenzija (RVH) je uzrokovana jednostranom ili obostranom stenozom renalne arterije ili njenih glavnih ogranaka. Dva su glavna uzroka RVH: a) aterosklerotski plakovi koje nalazimo u proksimalnoj trećini renalne arterije, najčešće u starijoj dobnoj skupini, progresivna je i dovodi na koncu do kompletne okluzije renalne arterije te b) fibromuskularna displazija koju nalazimo u mlađoj dobnoj skupini, češće kod žena, obično zahvaća distalne dvije trećine renalne arterije. RVH nalazimo u 1-4% bolesnika s arterijskom hipertenzijom, a ista je

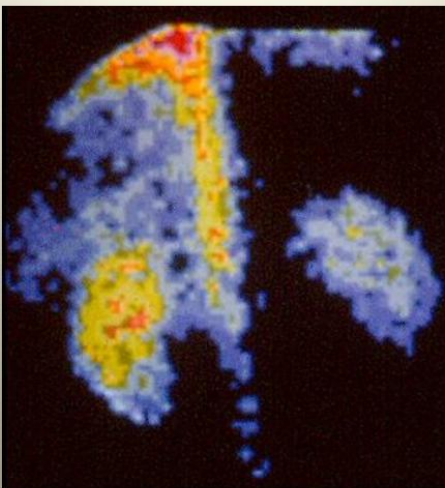
izlječiva kirurškom korekcijom ili transluminalnom angioplastikom. Angiografija je zlatni standard za dijagnozu stenozе renalne arterije, no ne može dati odgovor o funkcionalnosti stenozе. Stenoza renalne arterije dovodi do hipoperfuzije zahvaćenog bubrega, odnosno pada tlaka u renalnoj arteriji zahvaćenog bubrega koji se "brani" povećanim lučenjem renina. Renin je enzim koji katalizira pretvorbu angiotenzinogena u angiotenzin I. Drugi enzim, konvertaza, prevodi angiotenzin I u angiotenzin II. Angiotenzin II ima dvojako djelovanje: a) izaziva snažnu vazokonstrikciju eferentne glomerulske arteriole čime povećava filtracijsku frakciju, tj. vraća je u normalu, ali popravljajući perfuziju zahvaćenog bubrega istovremeno dovodi do sustavne vazokonstrikcije i arterijske hipertenzije, b) izaziva povećanu produkciju aldosterona koji djeluje na bubrege tako da oni zadržavaju vodu i sol pa se tako povećava volumen ekstracelularne tekućine. Ovo opet dovodi do povećanja arterijskog tlaka a time i do bolje perfuzije zahvaćenog bubrega. U održavanju arterijske hipertenzije važnu ulogu ima i kontralateralni, zdravi bubreg, koji suprimira izlučivanje renina, pojačano izlučuje natrij i vodu, sprečava porast volumena i omogućava održavanje vazokonstrikcijske, o angiotenzinu ovisne arterijske hipertenzije. Dakle, RVH ovisi o veličini stenozе renalne arterije i funkciji drugog bubrega te prolazi kroz tri faze: hipertenzija ovisna o reninu (akutna faza), retencija natrija i vode preko poticanja lučenja aldosterona (prijelazna faza) te na koncu do ekspanzije ekstracelularnog volumena i sustavne vazokonstrikcije (kronična faza) kada arterijska hipertenzija više ne ovisi o reninu i nije izlječiva kirurškim zahvatom ili transluminalnom angioplastikom. Povoljan ishod operativnog zahvata pretkazivat će nam i nalaz visoke reninske aktivnosti u perifernoj krvi te povišen renin iz renalne vene zahvaćenog bubrega u odnosu na kontralateralni bubreg (kvocijent >1,5).

Kaptopril je blokator konvertaze angiotenzina I u angiotenzin II, te nakon njegove primjene dolazi do blokade djelovanja angiotenzina II, odnosno, njegovog vazokonstriktornog djelovanja na eferentnu glomerulsku arteriolu. Također dovodi do inhibiranja kininaze II koja inače inaktivira bradikinin, pa posljedično dolazi do kumuliranja bradikinina koji je snažan vazodilatator te dodatno uzrokuje vazodilataciju eferentne glomerulske arteriole i pad filtracijske frakcije. Ovisno o upotrijebljenom radiofarmaku doći će do pada GFR (DTPA) (Slika 11.), produženja T_{max} ili kortikalne retencije (zbog smanjenog glomerularnog filtrata odnosno smanjene produkcije urina) u slučaju korištenja radiofarmaka koji se uglavnom luče tubularnom sekrecijom (akumulacijska krivulja kod J-131 hipurana ili Tc-99m MAG3) (Slika 12.). Drugim riječima, primjena kaptoprila će privremeno "dekompenzirati" funkciju zahvaćenog bubrega. Nakon dinamičke scintigrafije bez kaptoprila ista se ponavlja (isti dan poslije podne ili drugi dan) 1 sat nakon peroralne primjene 25-50 mg kaptoprila. Kriterij za pozitivan nalaz kad se radi s Tc-99m- DTPA je pad GFR zahvaćenog bubrega za >10% te kortikalna retencija aktivnosti, odnosno porast rezidualne kortikalne aktivnosti u 25-oj minuti za više od 10% kad se radi s J-131-OIH ili s Tc-99m- MAG3.

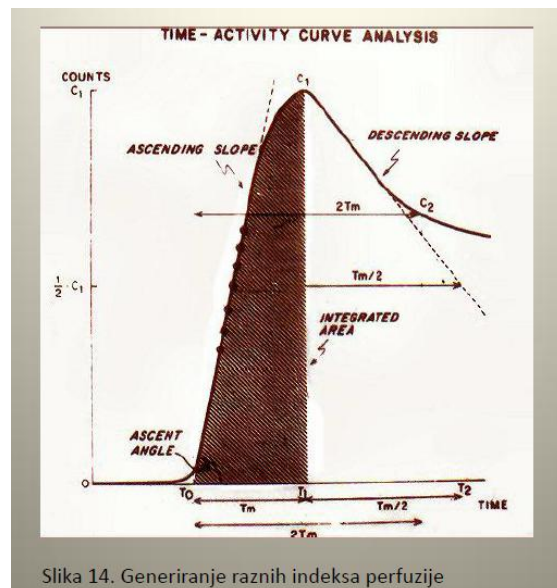


7. Angioscintigrafija bubrega

Angioscintigrafijom bubrega ili perfuzijskom scintigrafijom bubrega snima se prvi prolazak radiofarmaka kroz krvožilni sustav bubrega nakon intravenske injekcije radiofarmaka. U kubitalnu venu se bolus tehnikom injicira Tc-99m- pertechnetat u dozi od 550-740 MBq (15-20 mCi), uz prethodnu blokadu štitnjače natrijevim perkloratom, a ako se želi ispitati i bubrežna funkcija onda se umjesto Tc-99m-pertechnetata koriste radiofarmaci koji se luče glomerularnom filtracijom i (ili) tubularnom sekrecijom u većim aktivnostima. Studija je dizajnirana tako da traje 60 sekundi pri čemu se u kompjutorsku memoriju spremaju sekvencijalne sličice trajanja 1 sekundu, a snima se dolazak radiofarmaka u abdominalnu aortu, prolazak kroz bubrežne arterije, te dolazak i prolazak aktivnosti kroz krvnožilni sustav bubrega (Slika 13.). Perfuzija bubrega se uspoređuje s protokom krvi kroz abdominalnu aortu generirajući "krivulje aktivnosti u vremenu" nad ROI aorte i jednako velikim regijama nad bubrezima. Izgledi krivulja uredno perfundiranih bubrega odgovaraju izgledu krivulje nad aortom, uz manji vremenski pomak. Osim kvalitativne ocijene perfuzije bubrega usporedbom perfuzijskih krivulja s krivuljom abdominalne aorte, računaju se i razni perfuzijski indeksi (vrijeme do vrška krivulje, omjeri površina ispod dijela krivulja do vrška, vrijeme smanjivanja aktivnosti na polovicu,...) a što omogućuje bolju procjenu perfuzije bubrega (Slika 14.). Pretraga se često izvodi kod sumnje na stenozu ili emboliju renalne arterije, trombozu renalne vene i za procjenu perfuzije presađenog bubrega. Pretraga je osjetljiva ali nije specifična što znači da će i razne druge bolesti bubrega koje dovode do oštećenja krvnožilnog sustava bubrega dovesti do slabije perfuzije. Radi navedenog obično je potrebna daljnja dijagnostička obrada bubrega koja uključuje i dinamičku scintigrafiju bubrega glomerularnim ili tubulskim radiofarmacima.



Slika 13. Angioscintigrafija bubrega: vidi se hipoperfuzija desnog bubrega



Slika 14. Generiranje raznih indeksa perfuzije

8. Rezidualni urin i uroflometrija

Kod starijih muškaraca s hipertrofijom prostate izražene su, u manjoj ili većoj mjeri, poteškoće s mokrenjem: tanji mlaz urina uz otežano, sporije mokrenje, često uz nemogućnost potpunog ispražnjavanja mokraćnog mjehura. U ekstremnom slučaju bolesnik ne može mokriti nego dolazi do "kapanja mokraće" iz punog mokraćnog mjehura (ischuria paradoxa). Bolesniku se intravenski aplicira manja doza jednog od bubrežnih radiofarmaka, isti se dobro hidrira (1 dcl vode ili čaja na 10 kg TT), te se nakon 2 sata napravi snimka punog mokraćnog mjehura. Zatim se snima akt mokrenja, tj. smanjivanje aktivnosti u mokraćnom mjehuru pri aktu mokrenja te se mokraćni mjehur ponovo snimi nakon završetka mokrenja. Iz razlike u aktivnosti (impulsima) mokraćnog mjehura prije i nakon izmokravanja i izmjerenog volumena urina, dobiva se broj impulsa po 1 ml urina. Tada se iz aktivnosti punog mokraćnog mjehura izračuna kapacitet mokraćnog mjehura, a iz aktivnosti mokraćnog mjehura nakon izmokravanja količina rezidualnog odnosno ostatnog, dok se iz krivulje pražnjenja mokraćnog mjehura izračuna prosječna brzina mokrenja.

9. Ekskrecijski indeks

Ekskrecijski indeks (EI) je omjer izlučene količine radiofarmaka (%) i količine radiofarmaka koju bi određeni bubreg trebao izlučiti (%) za izmjereni nivo ERPF, u 35-toj minuti. Količina radiofarmaka koju bi bubreg trebao izlučiti (%) za izmjereni nivo ERPF, u 35-toj minuti pretpostavlja da nema zadržavanja secernirane aktivnosti u parenhimu ili pijelonu te se računa po formuli: $EI = 79 (1 - e^{-(0,0048 \times ERPF)})$. U omjer se stavlja % bubrežima izlučene doze (% izmokrene doze i % doze u rezidualnom urinu) prema očekivanom % doze koju bi trebao izlučiti bubreg za izračunati ERPF. EI je indikator "vremena prolaska aktivnosti" kroz bubreg. Vrijednost <0,9 označava značajnu retenciju aktivnosti tj. radiofarmaka, bilo u parenhimu, bilo u pijelonu, a što se može razlučiti iz sekvencijalnih scintigrama. EI se koristi u nekim studijama ispitivanja transplantiranih bubrega, tj. detekcije posttransplantacijskih komplikacija.

10. Dijagnostika posttransplantacijskih komplikacija

Posttransplantacijske komplikacije možemo podijeliti na: akutnu tubularnu nekrozu, imunološke komplikacije, kirurške komplikacije i ciklosporinsku toksičnost.

Akutna tubularna nekroza (ATN) je ishemijsko oštećenje tubula prisutno u vrijeme transplantacije bubrega i neposredno poslije, najčešće kod kadaveričnih bubrega, obično spontano prođe, ponekad je potrebna privremena dijaliza.

Imunološke komplikacije:

1. Hiperakutno odbacivanje nastaje kod loše podudarnosti, tj. pacijent već ima protutijela protiv transplantiranog bubrega, nastaje nakon nekoliko sati od transplantacije, dolazi do fulminantne tromboze presatka, ireverzibilno je.
2. Akutno odbacivanje se javlja na kraju prvog postoperativnog tjedna, najčešće tijekom prva tri mjeseca od transplantacije, ali može nastati bilo kada, ponekad i godinama nakon transplantacije. Ponekad je i višekratno, a nastaje zbog celularnog odgovora (infiltracija mononuklearnim stanicama i edem), razvija se brzo ali je reverzibilno uz liječenje.
3. Kronično odbacivanje je polagani proces, nastaje nakon nekoliko mjeseci ili godina, humoralnog je uzroka, ima dugotrajnu, stabilnu i terminalnu (progresivnu) fazu. Karakterizirano je postupnim suženjem arterija i intersticijskom fibrozom, propadanjem pojedinih nefrona uz smanjenje bubrega i slabljenje perfuzije. Ireverzibilno je te na kraju dovodi do potpunog gubitka funkcije.

Kirurške komplikacije:

- a) fistule na mjestu ureteroneocistostome dovode do curenja urina i stvaranja tzv. urinoma, nastaju nakon nekoliko dana ili tjedana od transplantacije bubrega.
- b) hematoma nastaje neposredno nakon transplantacije, terapija je drenaža.
- c) infekcija rane i apscesi nastaju unutar nekoliko prvih dana od transplantacije, terapija je konzervativna ili kirurška.
- d) unutrašnja opstrukcija nastaje krvnim ugrušcima unutar nekoliko dana od transplantacije, ožiljcima unutar nekoliko mjeseci te kamencima unutar nekoliko godina od transplantacije.
- e) vanjska opstrukcija nastaje najčešće između 2 i 4 mjeseca, uzrok može biti limfokela koja se onda kirurški drenira.
- f) stenoza renalne arterije nastaje najčešće u vremenu kasnijem od mjesec dana od transplantacije, tretira se medikamentozno ili kirurški.

Ciklosporinska toksičnost nastaje za vrijeme liječenja reakcije odbacivanja transplantiranog bubrega imunosupresivom ciklosporinom. Međutim, kako je isti nefrotoksičan može dovesti do pada ERPF i kortikalne retencije, što onda slično odbacivanju bubrega te onemogućuje razlikovanje ovih dvaju uzroka bubrežnog oštećenja.

Često se javlja više komplikacija istovremeno. Akutno odbacivanje može nastati u bolesnika koji ima ATN. Ciklosporinska toksičnost se često nakalemi na druge komplikacije. Kliničko stanje može dodatno komplicirati upotreba drugih nefrotoksičnih lijekova, šećerna bolest, infekcije, itd.

Dijagnostika

Ultrazvuk, CT, MR i druge radiološke metode imaju bolju anatomsku rezoluciju nego scintigrafske metode i zato se koriste u dijagnostici kirurških komplikacija.

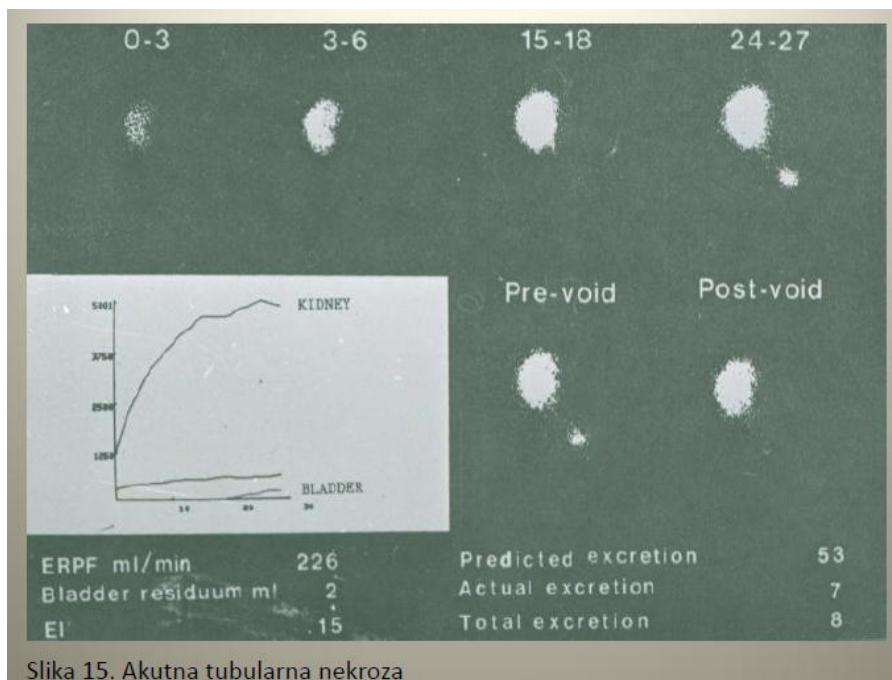
Radionuklidne studije se najčešće koriste u dijagnostici ATN, imunoloških komplikacija i ciklosporinske toksičnosti. Kod radionuklidnih studija treba što ranije nakon transplantacije bubrega napraviti bazičnu studiju, zatim povremeno kontrolne studije kojima se prati funkcija transplantiranog bubrega s tim da se uvijek koriste iste nuklearnomedicinske metode. Mnoge komplikacije se najbolje dijagnosticiraju prateći njihov trend i vremenske promjene.

Radionuklidnim metodama se prati perfuzija, funkcija glomerula i tubularnih stanica kao i prohodnost odvodnih kanala za mokraću od bubrega do mokraćnog mjehura, budući da bubrežna funkcija ovisi o svim ovim parametrima.

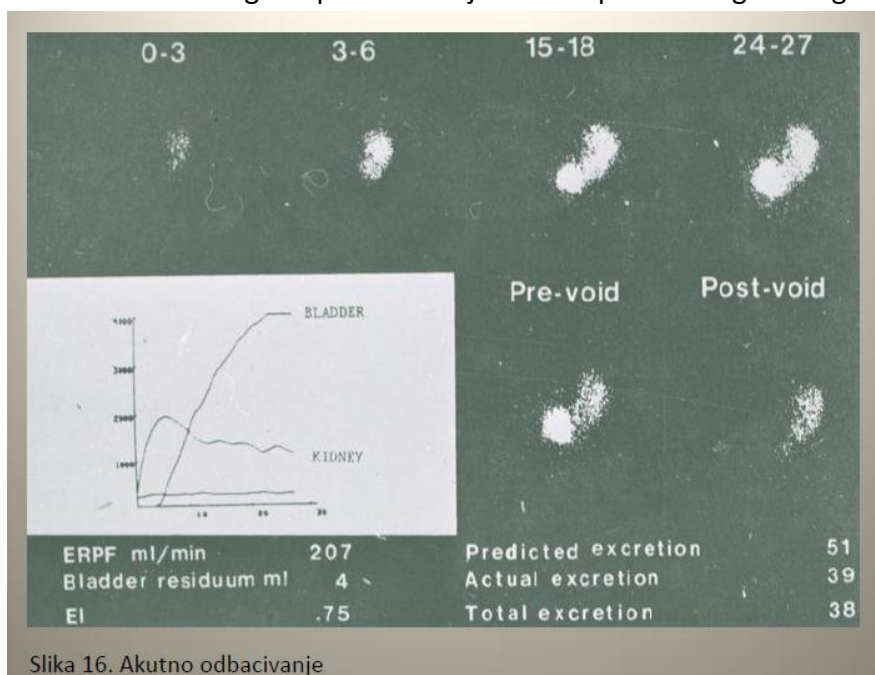
Dakle, mogu se snimati angioscintigrafske studije i dinamičke scintigrafije bubrega uz dekonvoluciju i određivanje ERPF ili GFR te MTT ili EI.

Kako se transplantirani bubrezi nalaze sprijeda u ilijakalnim regijama, radionuklidne studije se rade u anteriornoj projekciji, a perfuzija transplantiranog bubrega se uspoređuje preko regija interesa (ROI) s abdominalnom aortom ili ilijakalnom arterijom.

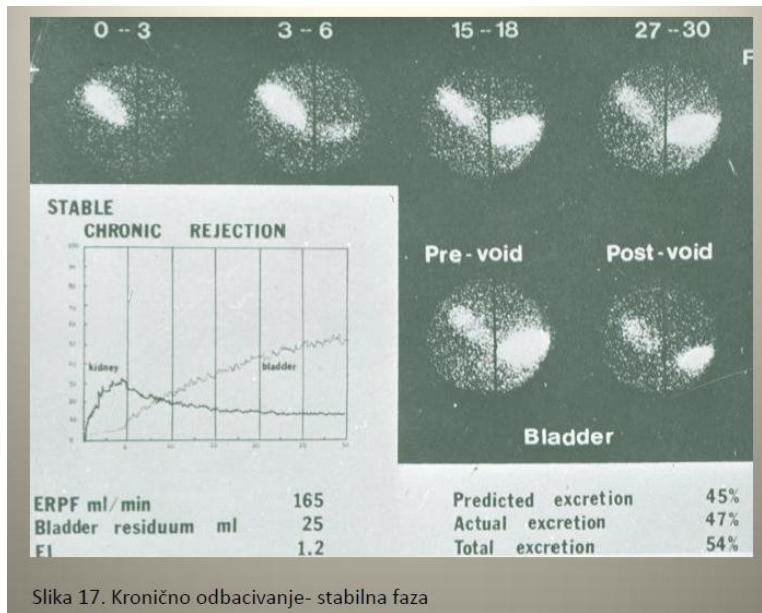
Akutna tubularna nekroza (ATN) nastaje ubrzo nakon transplantacije, mnogo češće kod kadaveričnih bubrega nego u slučajevima transplantacije sa živih donora. Histološki nalazimo nekrozu tubularnih stanica s relativno intaktnim krvnim žilama i glomerulima. Bubrezi izgledaju normalne veličine ili su povećani ako istovremeno postoji i akutno odbacivanje. Na radionuklidnim studijama nalazimo urednu perfuziju, umjereno smanjenje ERPF i jako produženo tranzitno vrijeme hipurana, odnosno, izrazit pad EI, često na nulu, te u tom slučaju posljedično neprikazivanje mokraćnog mjehura (Slika 15.).



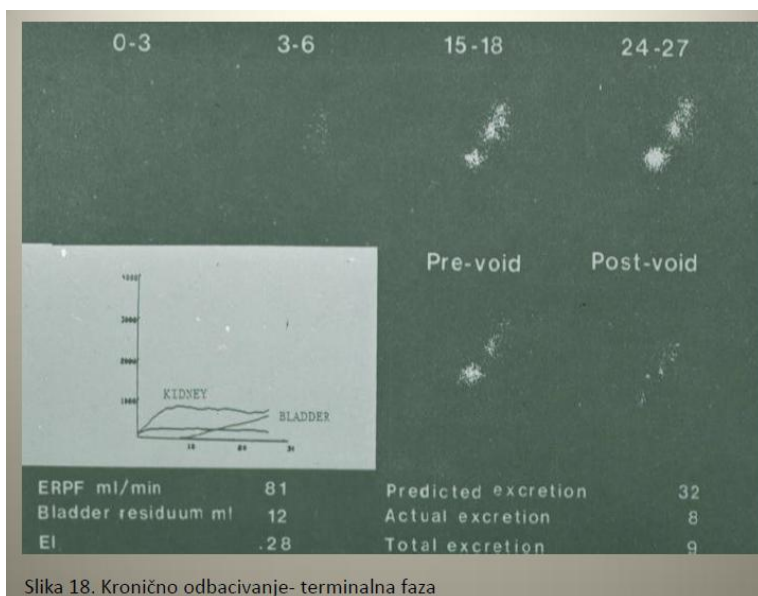
Kod akutnog, stanično posredovanog odbacivanja, upalne stanice opstruiraju kapilarne lumene, nakupljaju se između kapilara i tubularnih stanica, što rezultira u lošijoj perfuziji, smanjenju ERPF, produženju tranzita hipurana (MTT), povećanju bubrega, smanjenju EI (Slika 16.). U akutnom odbacivanju imamo i akumulaciju Tc-99m-koloida u preko 90% slučajeva. Smatra se da dolazi do hvatanja koloidnih čestica u fibrinske niti kojima su ti bubrezi prožeti. Međutim, scintigrafija bubrega s Tc-99m-koloidom nema dovoljnu specifičnost jer se sličan nalaz može naći i u ATN te drugim upalnim stanjima transplantiranog bubrega.



Kod kroničnog, humoralno uzrokovanog odbacivanja dolazi do suženja kapilara, obliteriranja čitavih nefrona, histološka slika donekle slična kronični pijelonefritis. Klinički se javlja u dvije faze: a) stabilna faza koja se razvija sporo, mjesecima i godinama s postupnim smanjivanjem perfuzije bubrega i ERPF. EI u ovoj fazi je normalan budući da nezahvaćeni nefroni funkcioniraju dobro (Slika 17.), b) terminalna faza kad se populacija zdravih nefrona smanji na mali broj, bubreg je tada obično malen sa smanjenom perfuzijom, padom ERPF na vrijednost ispod 120 ml/min. Tada dolazi do naglog produženja u tranzitu hipurana, (vjerojatno u situaciji nedostatnog stvaranja ultrafiltrata), odnosno do naglog pada EI, često do nule (Slika 18.).



Slika 17. Kronično odbacivanje- stabilna faza



Slika 18. Kronično odbacivanje- terminalna faza

Nepotpuna postrenalna opstrukcija je rjeđa komplikacija nakon transplantacije bubrega (uzrokovana uglavnom ugrušcima, ožiljcima, strikturama). Ima normalan ERPF, produžen MTT, odnosno abnormalno niski EI. Na sekvencijalnim scintigramima vidimo povećan pijelon ponekad praćeno manjom ili većom retencijom u korteksu.

Definitivni test za odbacivanje bubrega je biopsija bubrega kojom se lako razlikuje akutno i kronično odbacivanje, no ista nije bez komplikacija i ne može se često ponavljati.

11. Statička scintigrafija bubrega

Statička scintigrafija bubrega se snima 2-3 sata nakon intravenskog injiciranja 74 MBq (2 mCi) Tc-99m-DMSA, u ležećem položaju bolesnika, gama kamerom velikog vidnog polja, u anteriornoj i posteriornoj projekciji, te ovisno o uočenim promjenama, u polukosim projekcijama te uz SPECT. Iz učinjenih scintigrama opisuju se položaj, oblik, veličina, homogenost prikaza parenhima te postojanje eventualnih scintigrafski hladnih zona, odnosno lokaliziranih lezija, te se određuje i relativna separata bubrežna funkcija. Nezamjenjiva je u procjeni pomičnosti i rotacije bubrega, kada se snima i u sjedećem položaju uz markiranje fiksne točke na scintigramima u obje studije, kao i u procjeni anomalije broja i položaja bubrega. Ponekad se bubrežne bolesti i anomalije uočavaju i na scintigramu skeleta s Tc-99m-difosfonatom budući se dio radiofarmaka luči bubrežima (Slika 19. i 20.).

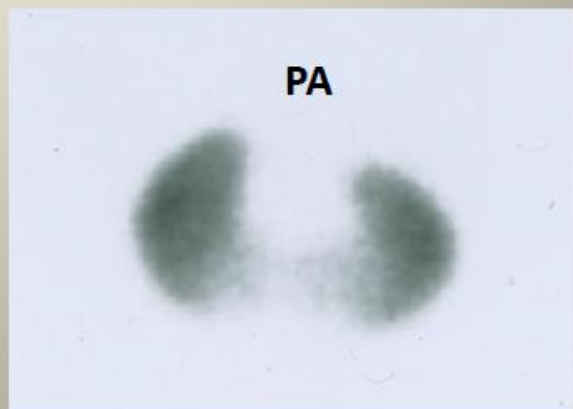
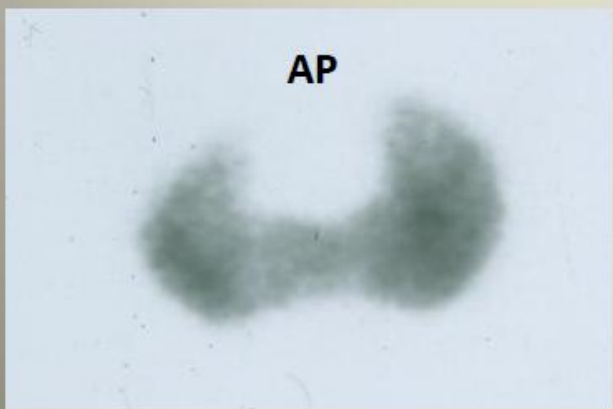
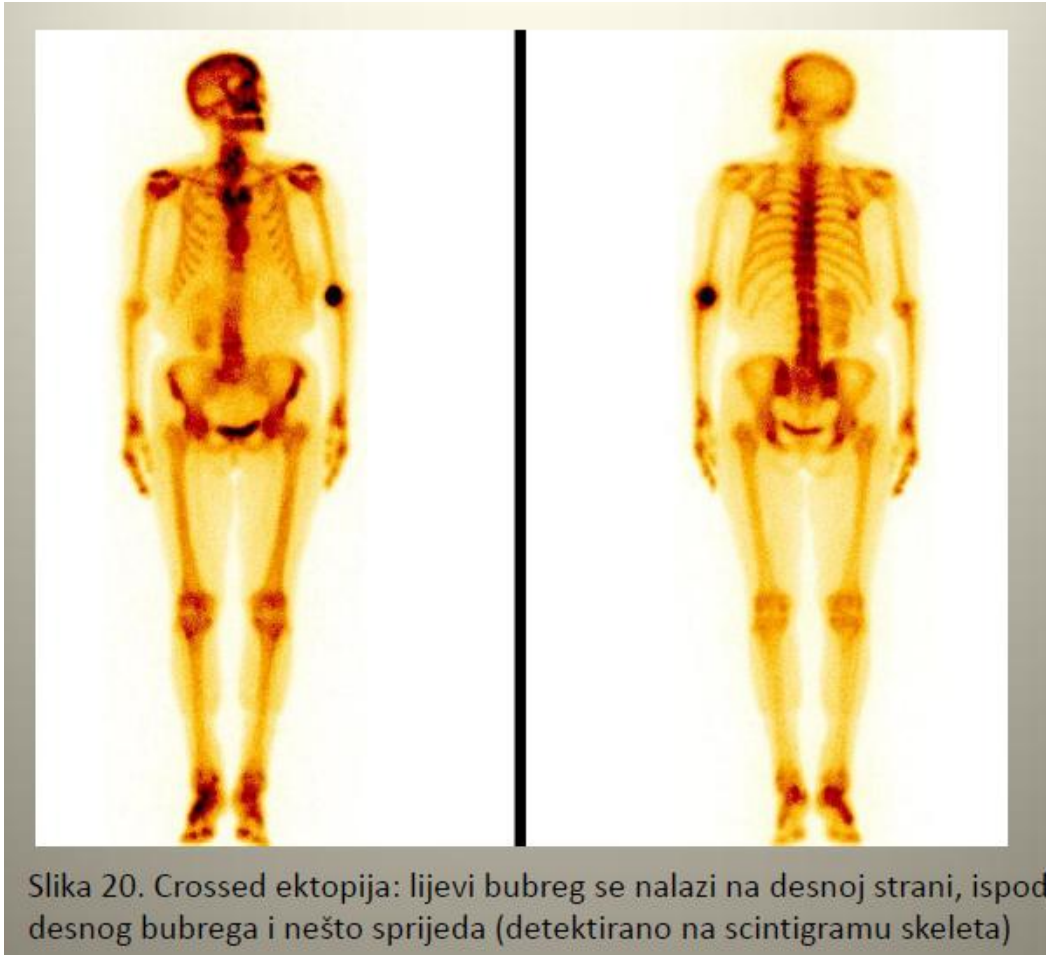
Indikacije:

1. Anomalije broja: a) unilateralna ageneza: javlja se u 1:1000 novorođenčadi, obično na lijevoj strani, b) prekobrojni bubreg: izuzetno rijetko, obično malen, ispod normalnog bubrega, drenira se nezavisno u istostrani ureter ili mokraćni mjehur, podložni su infekcijama.
2. Anomalije položaja: a) bubrežna ektopija: češća u muškaraca, češće lijevo (Slika 19.), b) crossed ektopija: jedan bubreg se nalazi na drugoj strani, obično ispod normalnog bubrega (Slika 20.), c) spojeni bubrezi, potkovičasti bubreg: spojni dio može sadržavati funkcionalni parenhim koji se, zbog atenuacije zračenja u kralježnici u posteriornoj projekciji, bolje vidljiv u anteriornoj projekciji (Slika 21.), d) spuštene bubrezi (Slika 22.) i d) pomični bubrezi (Slika 23.).
3. Cistična bolest (scintigrafski hladne zone): a) obična cista: često malena, asimptomatska, u korteksu, b) multilokularne ciste: rijetko, obično unilateralne, c) policistična bolest: često obostrano, bubrezi povećani, u dojenčadi loša prognoza, kod odraslih obično familijarno, ciste velike i do 5 cm, bubrežna funkcija dugo održana, d) spužvasti bubrezi: medularne ciste, u odraslih, 2x češće u muškaraca, obostarno u 75% slučajeva, ciste su malene, umjereno oštećena bubrežna funkcija.

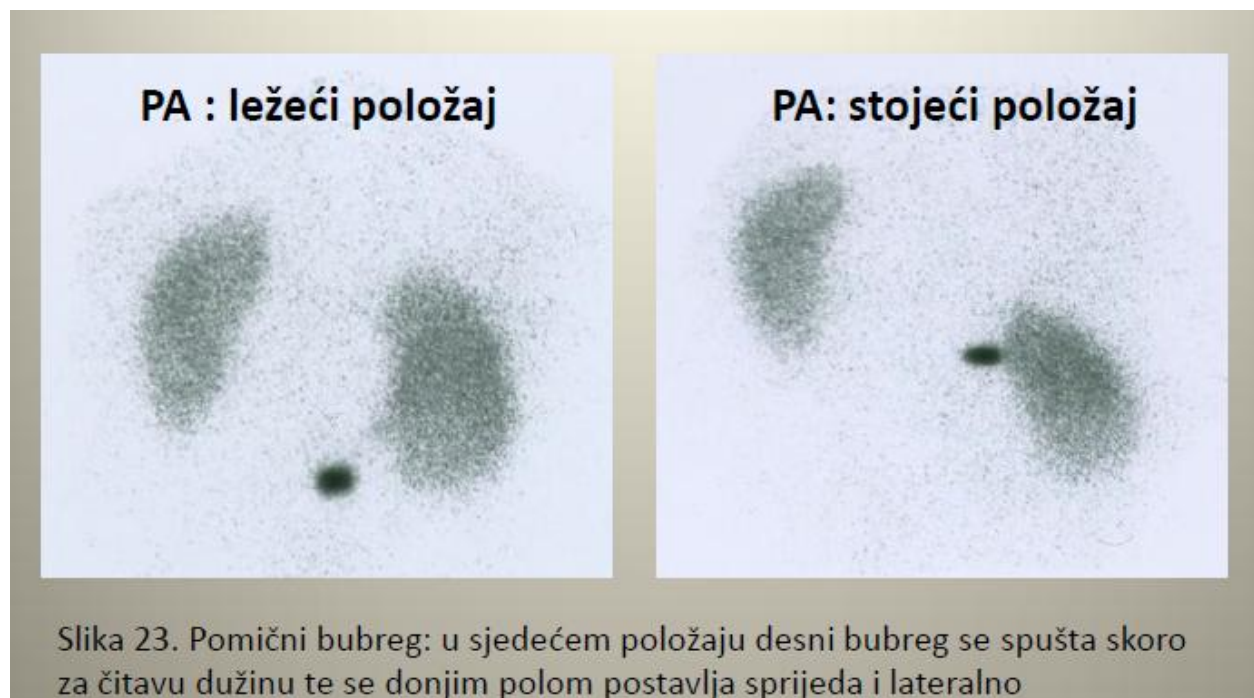
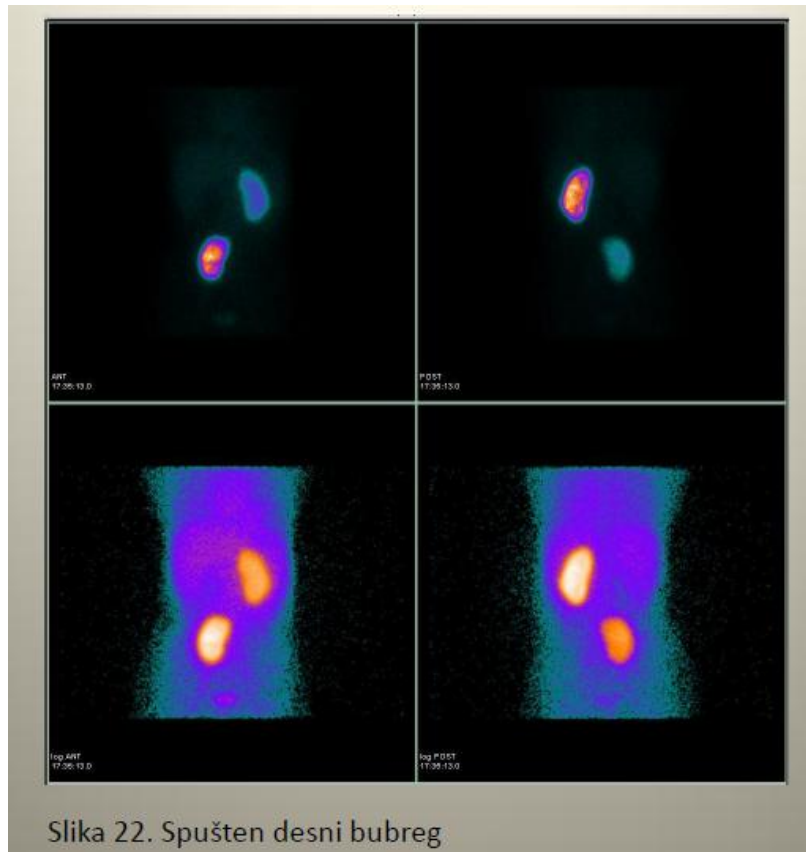
4. Upale: akutni (Slika 24.) i kronični pijelonefritisi, refluksna nefropatija (Slika 25.), bubrežni ožiljci (Slika 26.), smanjeni, skvrčeni bubrezi (Slika 27.).
5. Tumori: a) benigni: kortikalni adenomi, ev. subkapsularni leiomiomi b) maligni: Wilmsov tumor, 20% tumora dječje dobi; hipernefromi u odraslih- scintigrafski hladne zone.
6. Opstruktivne bolesti: nefrolitijaza, hidronefroza (Slika 28.).
7. Vaskularne bolesti: bubrežni infarkti daju klinaste, scintigrafski hladne defekte.
8. Traume: scintigrafski hladne zone.

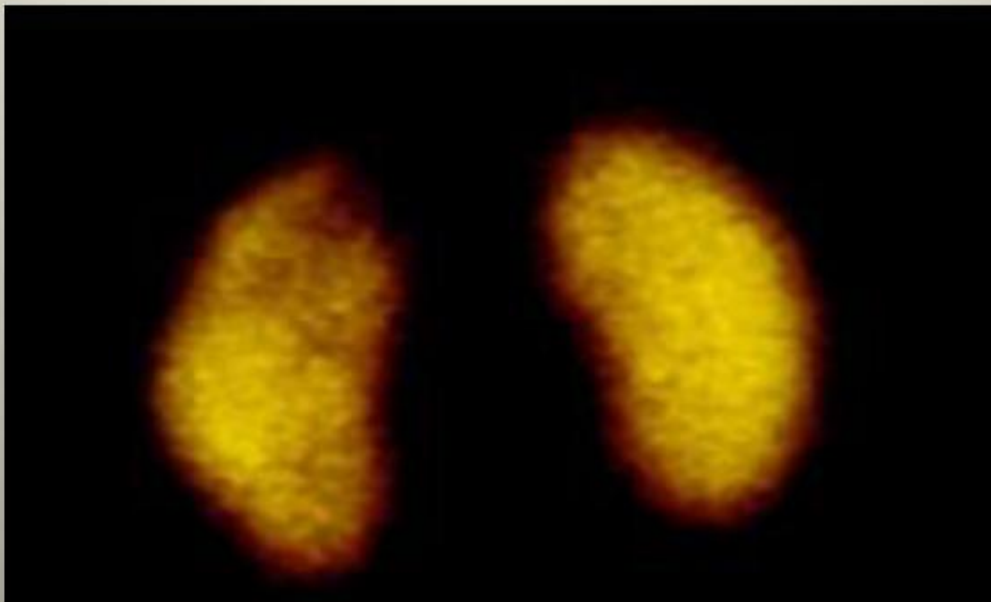


Slika 19. Bubrežna ektopija: intratorakalno smješten desni bubreg (detektirano na scintigramu skeleta)

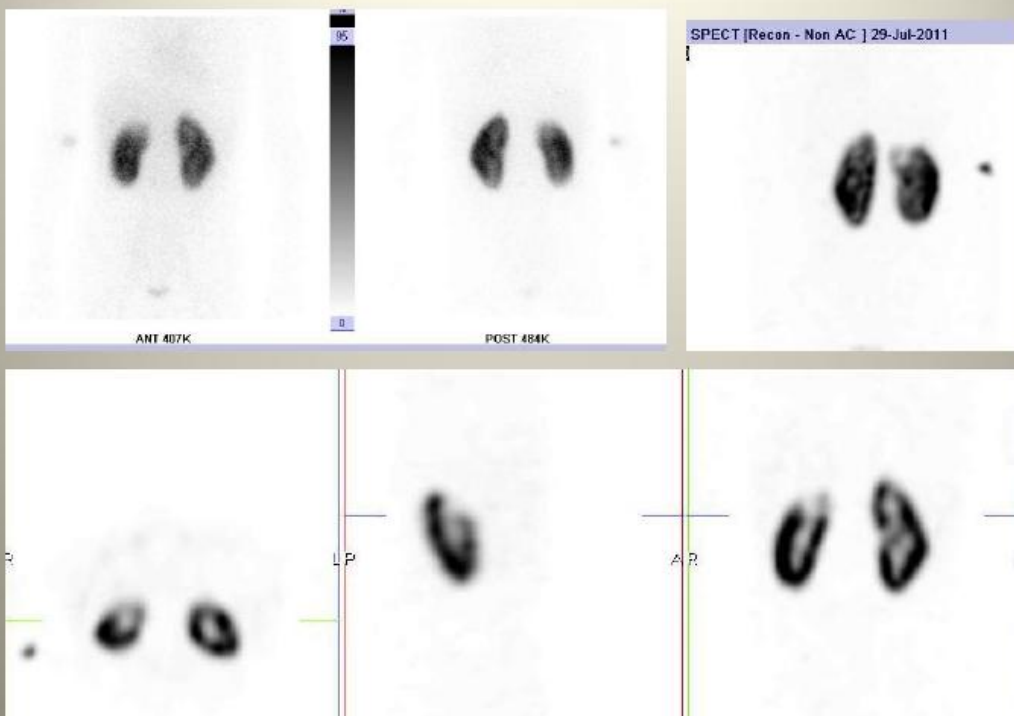


Slika 21. Spojeni bubrezi- potkovičasti bubreg

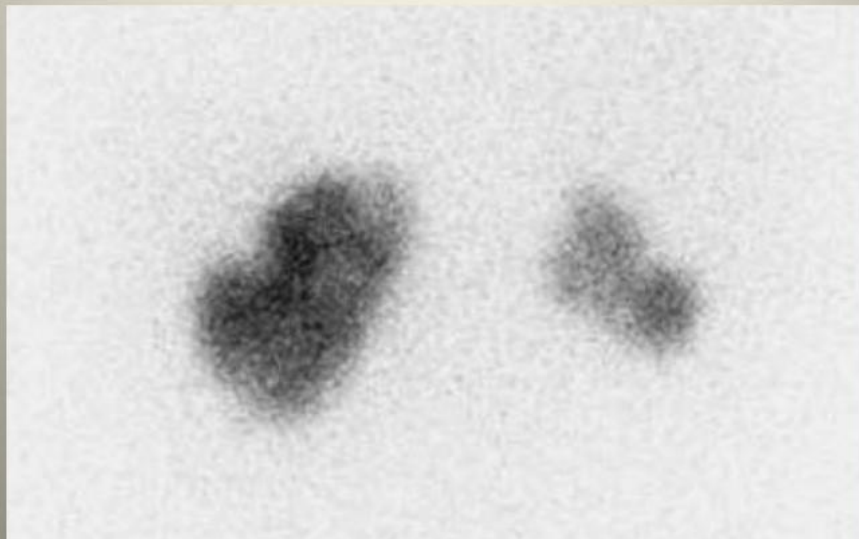




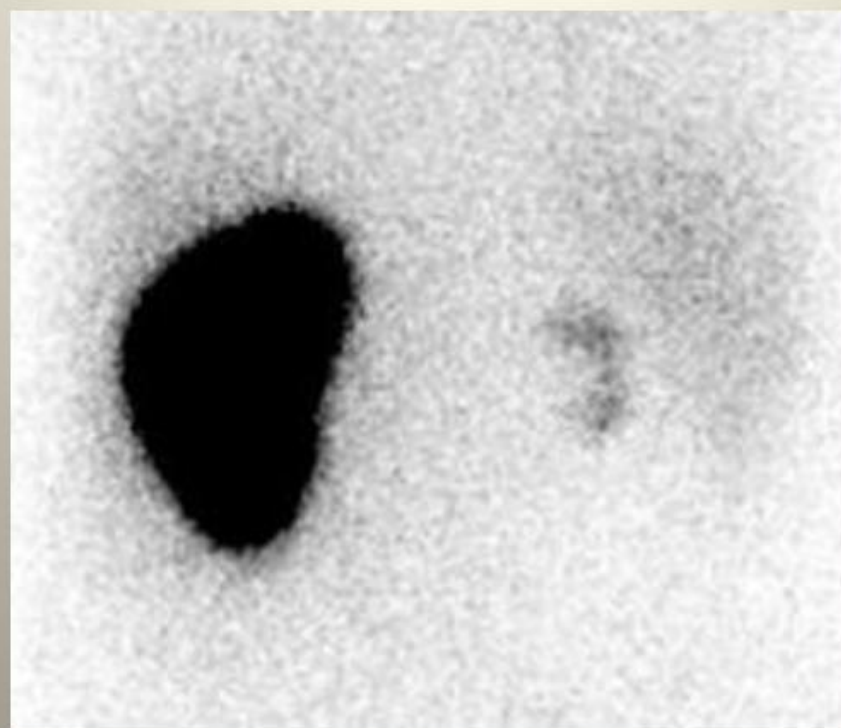
Slika 24. Akutni pijelonefritis- lezija parenhima gornjeg pola lijevog bubrega



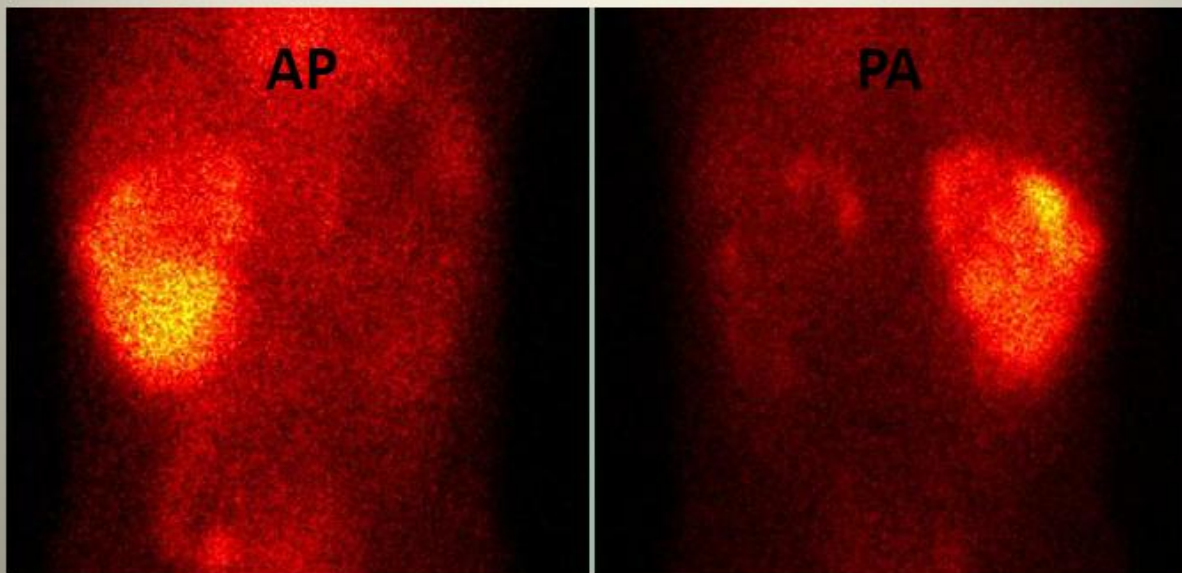
Slika 25. Refluksna nefropatija: statički scintigrami i SPECT bubrega- defekt parenhima gornjeg pola desnog bubrega



Slika 26. Ožiljno promijenjen i smanjen desni bubreg te ožiljak lateralnog dijela srednje trećine lijevog bubrega



Slika 27. skvrčen i praktički afunkcionalan desni bubreg, lijevi kompenzatorno hipertrofičan



Slika 28. Obostrana hidronefroza: oba bubrega povećana, desni donekle sačuvanog parenhima dok se lijevi bubreg prikazuje kao velika scintigrafski hladna zona uz jedva vidljive tračke parenhima periferno

12. Dijagnostika vezikoureteralnog refluksa: Direktna i indirektna radionuklidna mikcijska cistografija

Vezikoureteralni refluks (VUR) znači vraćanje mokraće iz mokraćnog mjehura u proksimalni dio mokraćnog sustava, tj. u mokraćovod, bubrežni kanalni sustav i bubreg. Unutrašnjim prijenosom inficirane mokraće prenosi se i upala u proksimalne dijelove mokraćnog sustava. Prijenosom određenog volumena mokraće i intravezikalnog tlaka dolazi do oštećenja peristaltike, gubitka elastičnosti i dilatacije mokraćovoda i nakapnice. Povratkom refluktirane mokraće u mokraćni mjehur, a nakon završetka mokrenja, pospješuje se održavanje upale.

Prema načinu nastanka VUR dijelimo na primarne, sekundarni i jatrogeni. Primarni VUR je posljedica kongenitalne anomalije razvoja vezikoureteralnoga spoja, te nastaje pri normalnim tlakovima u mokraćnom mjehuru. To je najčešća vrsta VUR-a. Sekundarni VUR nastaje kao posljedica opstrukcije izlaznog dijela mokraćnog mjehura ili posteriorne uretre (kongenitalna valvula stražnje uretre, neurogeni mjehur), te kod infekcije mokraćnog mjehura (upalni refluks). Karakterizira ga trajno povećan intravezikalni tlak. Jatrogeni VUR nastaje zbog kirurških postupaka na vezikoureteralnom spoju.

Najstarija metoda dokazivanja VUR-a je radiološka pretraga Mikcijska cistouretrografija (MCUG). VUR se prema International Reflux Study Committee (IRSC 1981.), na osnovu MCUG-e,

dijeli na pet stupnjeva temeljem dosegnute razine kontrasta koji prijeđe vezikouretralni spoj, te stupnjem proširenja i tortuoznosti mokraćovoda i nakapnice, kao i stupnjem zatupljenosti čašica.

Patološki učinci VUR-a, ovisno o njihovom intenzitetu, mogu dovesti do morfoloških i funkcionalnih promjena na bubregu, koje rezultiraju stvaranjem ožiljaka u bubrežnom parenhimu, oštećenjem bubrežne funkcije, promjenom oblika, veličine i strukture bubrega, njegovim zaostajanjem u rastu, skvrčavanjem, arterijskom hipertenzijom i bubrežnim zatajenjem. Ove kronične i nepovratne promjene bubrežnog parenhima poznate su kao refluksna nefropatija. Učestalost refluksne nefropatije ovisi o intenzitetu, odnosno stupnju VUR-a. U 30-60% djece s VUR-om zapaženi su pijelonefritični ožiljci. Refluksnu nefropatiju nalazimo u oko 10-18% nedilatirajućih VUR-a (I i II stupanj po IRSC podjeli), te u oko 65% dilatirajućih VUR-a (III, IV i V stupanj po IRSC podjeli). Skvrčenim bubregom završi oko 5% dilatirajućih refluksa.

Osjetljivost bubrežnog parenhima na patološke učinke VUR-a najveća je u prvim mjesecima i godinama života. Vjerojatnost nastanka ožiljaka na bubrežima djece s VUR-om nakon upale mokraćnoga sustava je najveća u prvoj godini života i iznosi 20%; od druge do četvrte godine života ta vjerojatnost je 10%, a iza četvrte godine života 5%.

Učestalost VUR-a u populaciji je 1:200 ženske djece i 1:1000 muške djece. VUR se nađe u 29-50% djece s ponavljanim uroinfekcijama. Učestaliji je u manje djece s uroinfekcijama: prisutan je u 70% djece do 1 godine starosti, u 25% djece do 4 godine starosti, u 15% djece do 12 godina starosti i u 5% odraslih.

VUR se može razvijati u pravcu spontanog zacjeljivanja. Nedilatirajući refluksi (I i II stupanj po IRSC podjeli) se spontano povlače u 80% slučajeva tijekom vremena, dok se dilatirajući VUR-i (III, IV i V stupanj po IRSC podjeli) povlače nakon petogodišnjeg praćenja u 28% slučajeva.

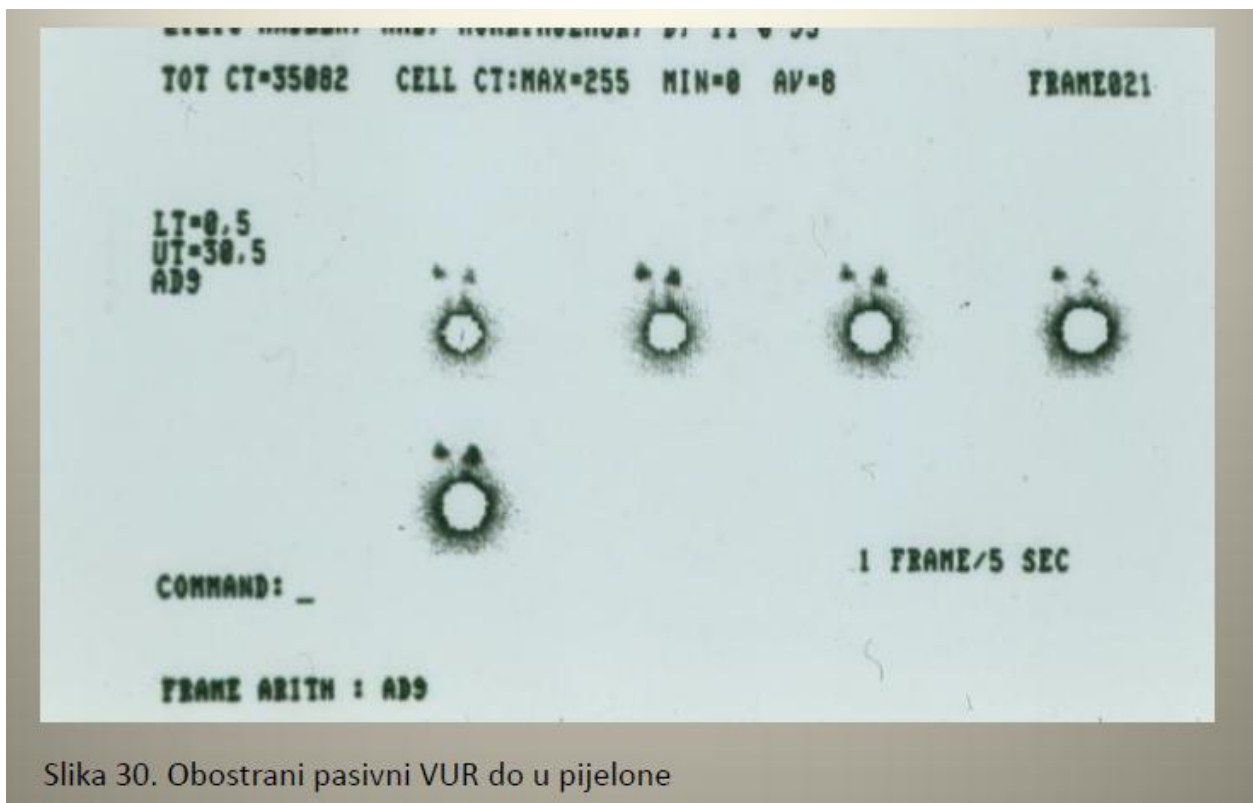
Najstarija metoda dokazivanja VUR-a, na kojoj se temelje sve podjele VUR-a, je mikcijska cistouretrografija (MCUG). To je radiološka pretraga koja se sastoji od retrogradnog davanja kontrastnog sredstva nakon uvođenja katetera i prethodnog ispražnjavanja mokraćnog mjehura. Osim dokazivanja refluksa, metoda odlično prikazuje izgled mokraćnog mjehura, stražnje uretre, te izgled i dimenzije mokraćovoda, nakapnice i čašica u slučajevima postojanja refluksa. Opće prihvaćena podjela po IRSC dijeli VUR u pet stupnjeva temeljem dosegnute razine kontrasta koji prijeđe vezikouretralni spoj: VUR I stupnja-refluks u mokraćovod, VUR II stupnja-refluks u mokraćovod, nakapnicu i čašice, bez njihove dilatacije; VUR III stupnja-refluks u mokraćovod, nakapnicu i čašice s manjom dilatacijom mokraćovoda i nakapnice, te bez ili s blagom zatupljenošću čašica; VUR IV stupnja-srednje izražena dilatacija i izvijuganost mokraćovoda, srednje izražena dilatacija nakapnice i batičaste čašice te VUR V stupnja- masivna dilatacija i izvijuganost mokraćovoda, masivna dilatacija nakapnice, batičaste čašice uz gubitak

papilarnih impresija. Nedostatak MCUG-e je relativno velika doza zračenja od nekoliko mGy do nekoliko cGy.

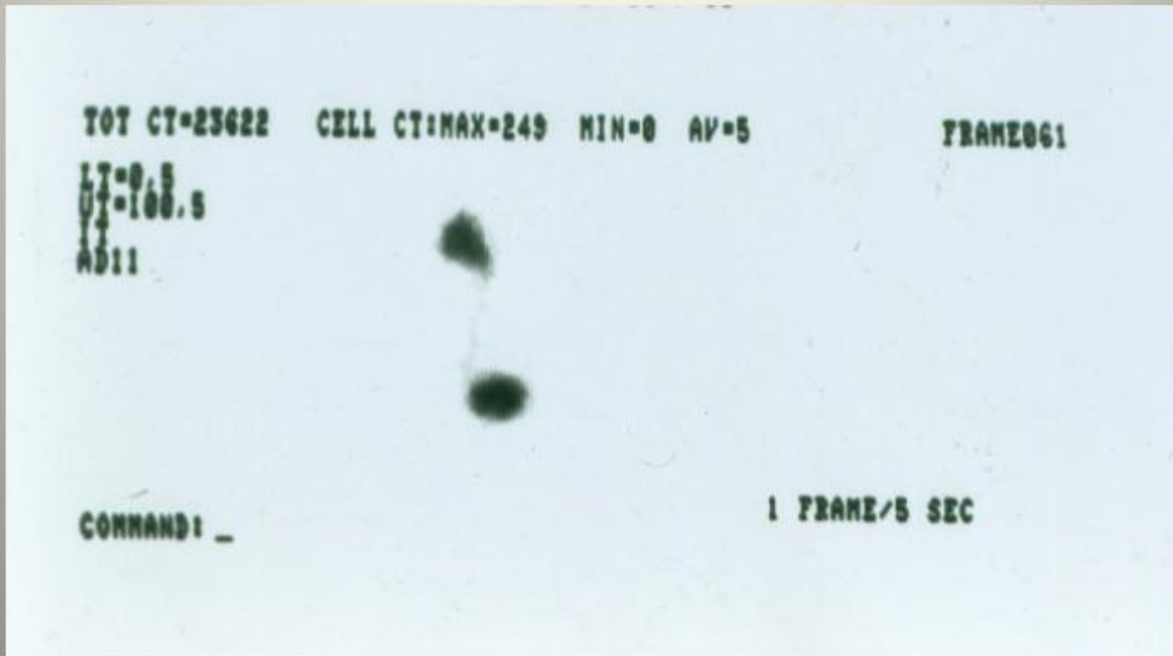
Direktna radionuklidna mikcijska cistografija (DRMC) je nuklearno-medicinska dijagnostička metoda dokazivanja VUR-a. Metodološki je pretraga slična MCUG-i, no umjesto kontrastnog sredstva u mokraćni mjehur se retrogradno uvodi Tc-99m-pertehnetat otopljen u fiziološkoj otopini (18,5 MBq/500 ml fiziološke zagrijanih na 37⁰ C). Čitav tijek pretrage se snima kompjutoriziranom gama kamerom. Uz analogne scintigrame cijele pretrage, podaci se pohranjuju u računalo radi kvantitativne obrade (Slika 29). Ovom pretragom je moguće, uz utvrđivanje postojanja VUR-a (Slika 30-33), odrediti i čitav niz kvantitativnih parametara: kapacitet mokraćnog mjehura (ml), volumen mokraćnog mjehura pri pojavi refluksa (ml), maksimalni refluksirajući volumen urina (ml), rezidualni refluksirajući volumen urina (ml), rezidualni urin (ml), popunjenost mokraćnog mjehura pri pojavi VUR-a (%), postotak maksimalnog refluksirajućeg volumena urina prema kapacitetu mokraćnog mjehura i postotak rezidualnog refluksirajućeg volumena urina prema kapacitetu mokraćnog mjehura. Metoda ne može dobro prikazati morfologiju mokraćnog sustava, posebice manje nedostatke stijenke mokraćnog mjehura te uretru. Zbog toga ona nije metoda prvog izbora kod muške djece do jedne godine starosti, kod kojih se mogu očekivati promjene stražnje uretre, no može biti metoda prvog izbora u djevojčica svih dobnih skupina i muške djece preko jedne godine starosti. Uobičajena podjela VUR-a prema DRMC je na tri stupnja: blagi, umjereni i jaki. Blagi stupanj VUR-a po DRMC-i se prikazuje kao refluks u ureter i odgovara I stupnju VUR-a po IRSC podjeli. Umjereni stupanj VUR-a po DRMC-i odnosi se na VUR do u kanalni sustav bez dilatacije istog, te odgovara II stupnju VUR-a po IRSC podjeli. Jaki stupanj VUR-a po DRMC-i odnosi se na VUR do u kanalni sustav bubrega s dilatacijom istog i odgovara III, IV i V stupnju VUR-a po IRSC podjeli. VUR se po DRMC-i može podijeliti i u četiri stupnja: VUR I stupnja predstavlja refluks u ureter, II stupnja refluks u nedilatirani pijelon, III stupnja refluks u malo dilatirani pijelon i IV stupnja refluks u jako dilatirani pijelon. Po nekim autorima VUR se po DRMC-i može podijeliti i na pet stupnjeva prema kriterijima IRSC-a, uz 100% korelaciju sa stupnjevima VUR-a po MCUG-i za većinu stupnjeva VUR-a (Slika 34.).



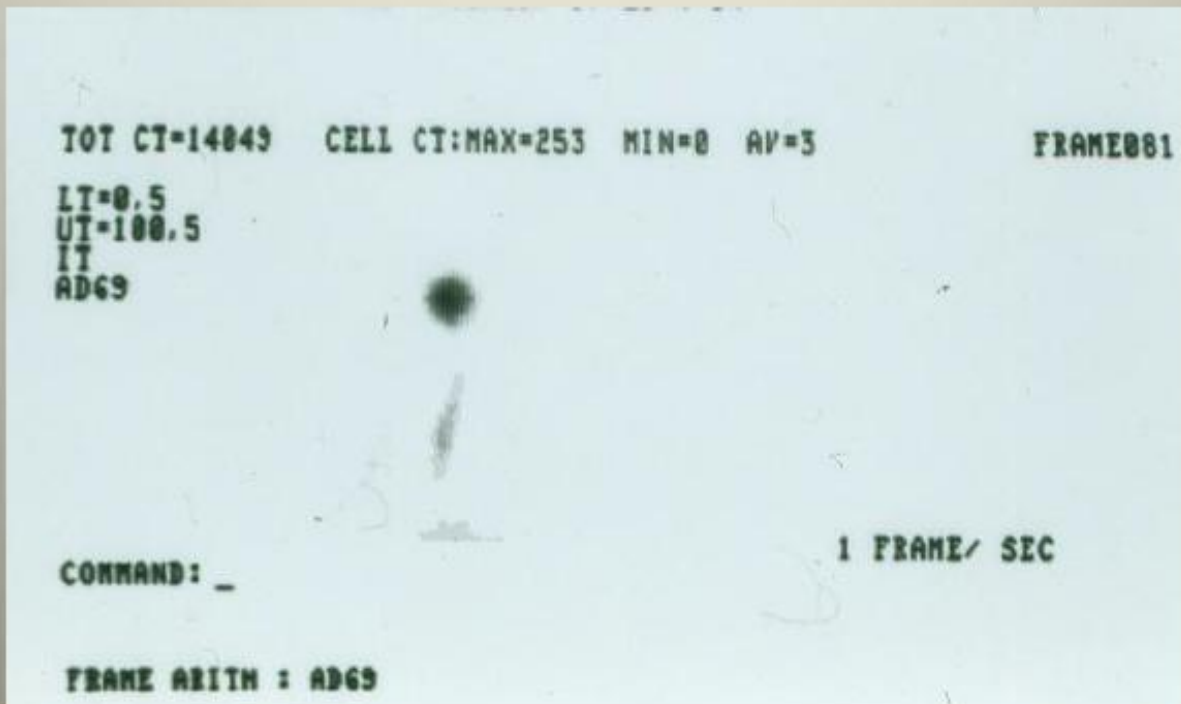
Slika 29. Izvođenje direktne radionuklidne mikcijske cistografije



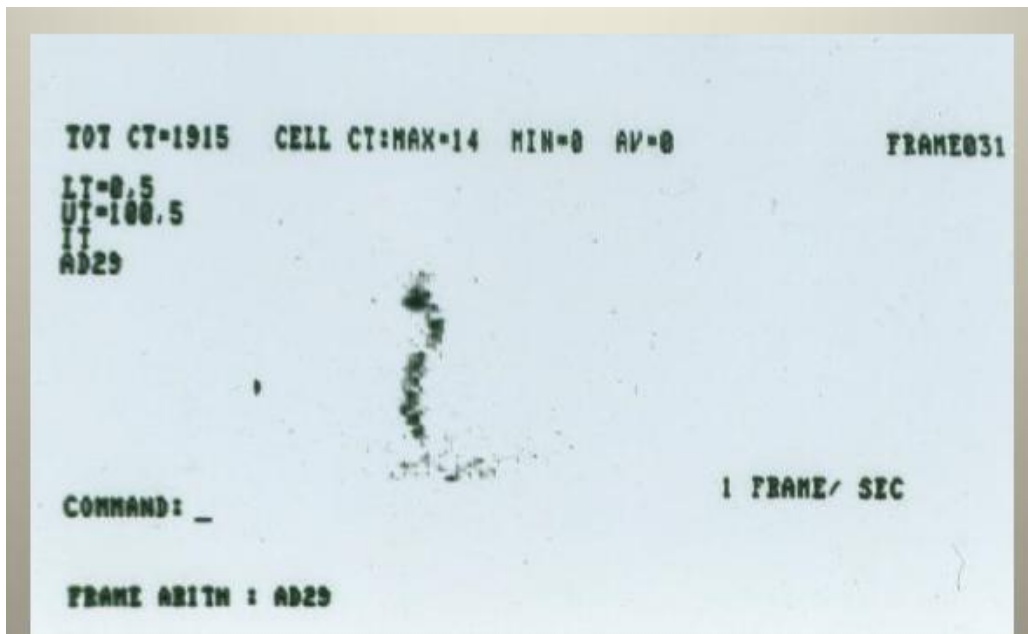
Slika 30. Obostrani pasivni VUR do u pijelone



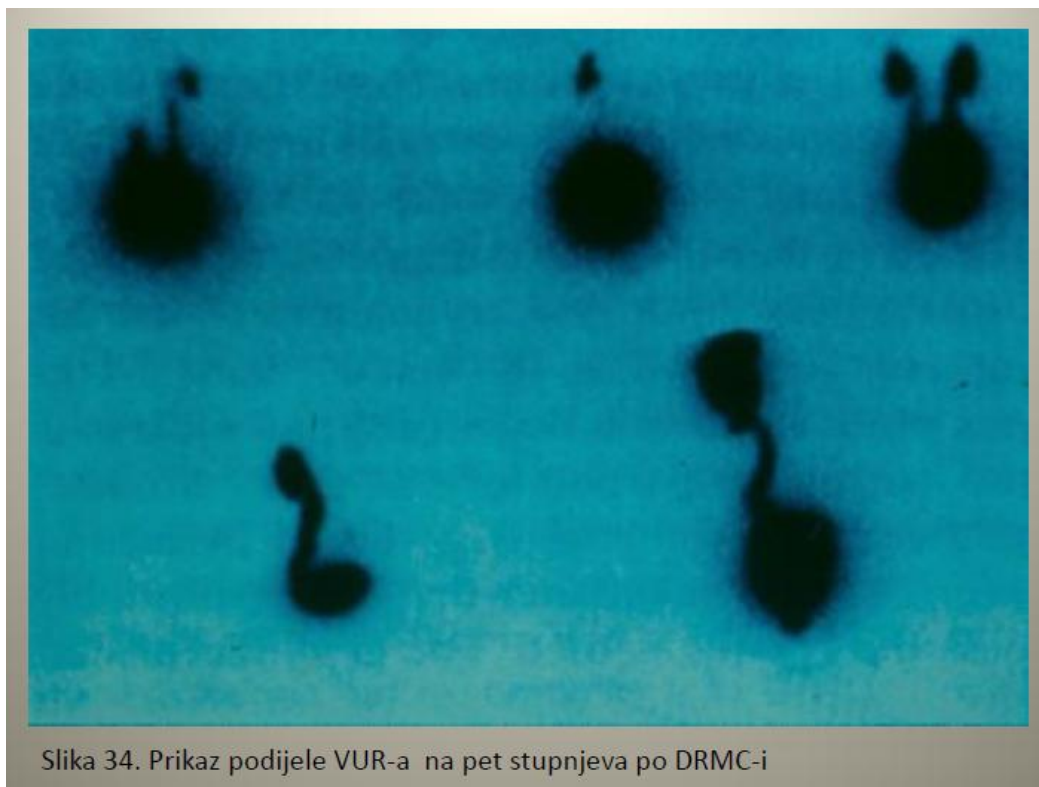
Slika 31. Pasivni VUR u lijevi pijelon (gr. V)



Slika 32. Rezidualni refluksirajući urin nakon izmokravanja



Slika 33. Rezidualni refluksirajući urin u lijevom ureteru i pijelonu



Slika 34. Prikaz podijele VUR-a na pet stupnjeva po DRMC-i

DRMC, za razliku od MCUG-e, omogućava kontinuirano praćenje svih faza pretrage bez dodatnog izlaganja zračenju. Efektivna doza je oko 0,048 mSv za 18,5 MBq (0,5 mCi) Tc-99m. Doza zračenja na mokraćni mjehur kod DRMC-e, prosječnog trajanja 30 min, iznosi 0,09-0,14 mGy, na jajnike 0,005-0,01 mGy, a još manje na testise. To je 20 do 100 puta manje nego kod MCUG-e. Drugim riječima, za istu dozu zračenja koju bolesnik primi kod jedne MCUG-e može se učiniti nekoliko desetaka DRMC-a. Tako mala doza zračenja omogućava višekratno ispitivanje bolesnika glede postojanja VUR-a, pa se preporuča za praćenje djece s VUR-om, zatim kao metoda izbora prilikom ispitivanja braće i sestara bolesnika s VUR-om ili u djece roditelja koji imaju refluksne ili refluksne nefropatije.

Neki od kvantitativnih parametara DRMC-e se koriste kao prognostički parametri kod bolesnika s VUR-om. VUR koji se javlja nakon 60% popunjenosti mokraćnog mjehura i čiji je maksimalni refluksirajući volumen urina manji od 2% kapaciteta mokraćnog mjehura, najvjerojatnije će spontano iščeznuti tijekom vremena. Slično se i kod bolesnika kod kojih se VUR na konsektivnim DRMC-a javlja kasnije, tj. pri sve većoj popunjenosti mokraćnog mjehura, očekuje iščezavanje istog. Danas je općeprihvaćeno da DRMC ima najveću osjetljivost u detekciji VUR-a od svih drugih metoda.

Indirektna radionuklidna cistografija se izvodi nakon intravenske injekcije radiofarmaka tj. kao nastavak dinamičke scintigrafije bubrega. Nakon što se radiofarmak izlučio u mokraćni mjehur, obično nakon 2 sata, snima se akt mokrenja. Svaki porast aktivnosti u gornjem dijelu mokraćnog trakta za vrijeme mokrenja predstavlja VUR. Prednost pretrage je što se izvodi na fiziološki način tj. bez kateterizacije mokraćnog mjehura, čime se sprječava eventualno unošenje infekcije, i bez dodatnog apliciranja radioaktivnosti. U odnosu na DRMC-u, indirektna radionuklidna cistografija ima nekoliko nedostataka. Ona traži striktnu suradnju bolesnika budući se mora čekati da se radiofarmak izluči u mokraćni mjehur te da, nakon toga, bolesnik na zahtjev mokri. Takva suradnja je praktički nemoguća kod male djece do 3 godine starosti, kod kojih su VUR i njegove štetne posljedice najčešći. U slučaju oštećene bubrežne funkcije problem postaje još izraženiji, uz dodatne poteškoće prilikom analize zbog visoke osnovne aktivnosti. Budući se snima samo aktivna faza, nije moguće otkriti pasivne refluksne. Indirektna radionuklidna mikcijska cistografija ima znatno manju osjetljivost od DRMC-e, odnosno ima oko 40% lažno negativnih nalaza u odnosu na DRMC. Radi navedenih nedostataka rijeko se koristi.

Zadnjih godina se u dijagnostici VUR-a sve više koristi *Ultrazvučna mikcijska cistografija* (Voiding UltraSonography, VUS) kojom se VUR detektira nakon unošenja ultrazvučnog kontrastnog sredstva (Levovist, SonoVue) u mokraćni mjehur, pri čemu se oslobađaju ultrazvuku vidljivi mjehurići, koji se u slučaju postojanja VUR-a detektiraju u ureteru i pijelonu. Osjetljivost ove metode je bolja nego MCUG, ali ne dostiže osjetljivost DRMC.

Liječenje VUR-a može biti konzervativno ili kirurško kao i endoskopska korekcija vezikoureteralnog ušća umjetnim i prirodnim materijalima. Cilj konzervativnog liječenja je sprječavanje uroinfekcija s posljedičnim ožiljenjem bubrega tj. sprječavanje razvoja refluksne

nefropatije, a do spontanog iščezavanja refluksa. Provodi se eradikacijom uroinfekta i održavanjem urina sterilnim dugotrajnom profilaksom uroantisepticima u malim dozama.

Zbog velike osjetljivosti i male doze zračenja, DRMC se koristi kao metoda izbora u dijagnostici VUR-a kod: 1. djevojčica svih dobnih skupina, 2. dječaka starijih od jedne godine, 3. u praćenju bolesnika na konzervativnom tretmanu VUR-a, 4. procjene učinkovitosti korektivnih zahvata ne vezikoureteralnog ušću, 5. prilikom ispitivanja braće i sestara bolesnika s VUR-om ili u djece roditelja koji imaju refluksne nefropatije. Kvantitativni parametri, prvenstveno popunjenost mokraćnog mjehura pri pojavi VUR-a, koriste se prilikom izbora između konzervativnog i kirurškog tretmana VUR-a.

13. Scintigrafija skrotuma

Skrotalna scintigrafija obuhvaća angioscintigrafiju skrotuma i statički scintigram skrotuma (scintigram tkivnog, vaskularnog, prostora skrotuma). Daje se 555 MBq (15 mCi) Tc-99m-pertehnetata intravenski, kao bolus injekcija, nakon prethodne blokade štitnjače s perkloratom. Angioscintigrafski dio studije se snima kompjutoriziranom gama kamerom u skevencama od 1 sec, tijekom 100 sec dok se statički scintigram skrotuma snima na 300 000 impulsa nakon angioscintigrafske studije. Na angioscintigrafskom dijelu studije se u raznim patološkim stanjima može naći pojačana, smanjena ili izostala perfuzija, a na statičkom, skrotalnom scintigramu scintigramu pojačano, smanjeno ili izostalo nakupljanje aktivnosti.

Indikacije:

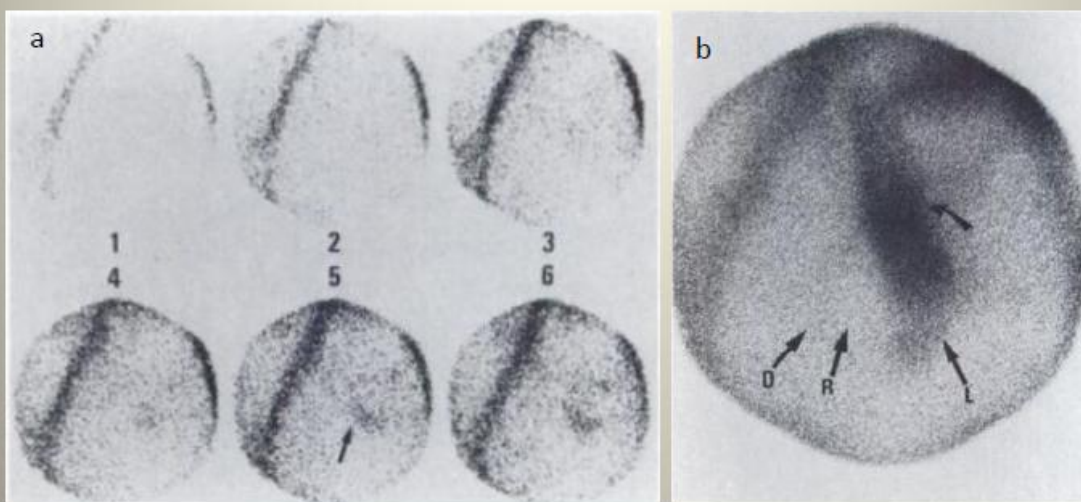
1. Torzija testisa: u ranoj fazi (akutna torzija, unutar prvih 6 sati kada kirurški tretman spriječava ireverzibilno oštećenje testisa s posljedičnom atrofijom), angioscintigrafska studija pokazuje smanjenu perfuziju na zahvaćenoj strani, a skrotalni scintigram pokazuje ovalnu, scintigrafski hladnu zonu (Slika 35.). Ponekad je na angioscintigrafskoj studiji vidljiv tzv. "nubbin znak" (pojavljivanje aktivnosti u proksimalnom djelu krvnih žila korde, do mjesta torzije). U kasnoj fazi ("missed torsion"- kasni dolazak pacijenta ili na vrijeme neprepoznata torzija) angioscintigrafska studija pokazuje smanjenu perfuziju u testikularnoj arteriji a reaktivnu hiperemiju, odnosno pojačanu perfuziju u pudendalnoj arteriji, dok se na skrotalnom scintigramu vidi vrući prsten aktivnosti oko centralno smještene ovalne scintigrafski hladne zone (Slika 36.).
2. Akutni epididimitis: pojačana perfuzija i pojačano nakupljanje aktivnosti na skrotalnom scintigramu, često polumjesečastog oblika, postavljenog od lateralno prema medijalno (Slika 37.).
3. Trauma: traumatski epididimoorhitis ima pojačanu perfuziju te pojačano nakupljanje aktivnosti na skrotalnom scintigramu.

4. Hematomi i hidrokele: polumjesečasta, scintigrafski hladna zona, u slučaju veće hidrokele ovalna hladna zona koja potiskuje testis (Slika 38.).

5. Tumori: na angioscintigramu najčešće pojačana perfuzija, a na statičkom scintigramu najčešće pojačano nakupljanje aktivnosti, često nehomogenog prikaza, ev. s manjim scintigrafski hladnim područjima (Slika 39.).

6. Varikokele: na angioscintigramu se od venske faze vidi pojačano nakupljanje aktivnosti koje perzistira i na skrotalnom scintigramu (Slika 40.).

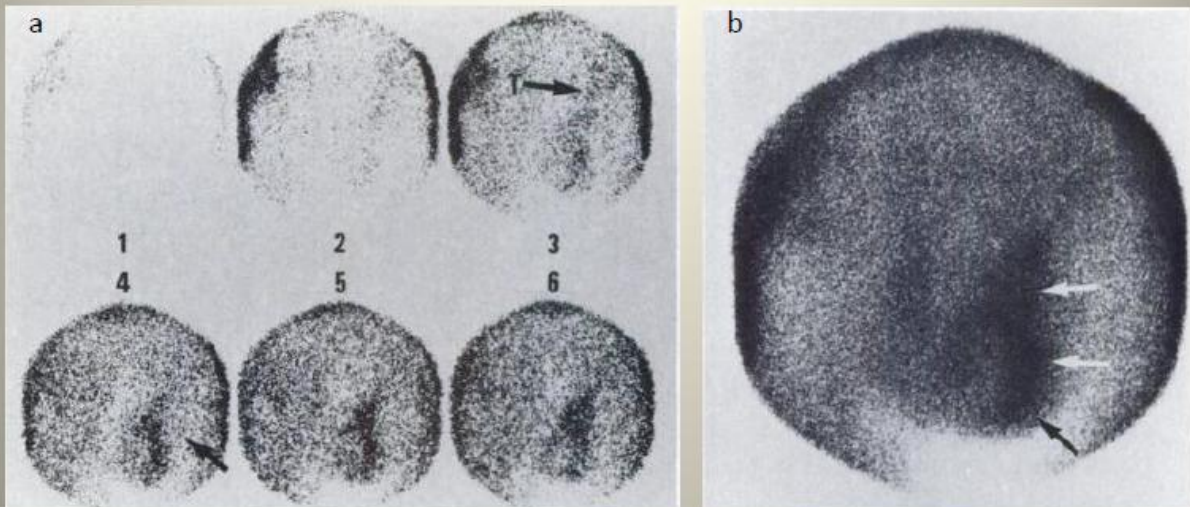
Važno je istaknuti značaj skrotalne scintigrafije kao hitne nuklearnomedicinske pretrage u diferencijalnoj dijagnostici akutnog skrotuma, tj. razlikovanju stanja koje se liječi kirurški (rana faza torzije testisa) od stanja koje se liječi konzervativno (akutni epididimitis). Naime, oba stanja imaju sličnu kliničku prezentaciju (bol, otok) uz dijametralno suprotan scintigrafski nalaz.



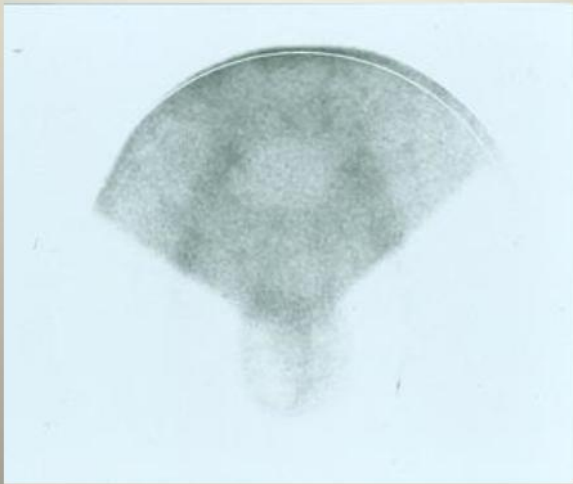
Slika 35. Torzija testisa- rana faza: a) na angioscintigrafskom dijelu studije nema perfuzije u desnom hemiskrotumu. U kasnijoj fazi angioscintigrafske studije minimalna skrotalna perfuzija se vidi u bazi penisa (strelica); b) na skrotalnom, statičkom scintigramu vidi se avaskularni desni testis (R) bez povećane aktivnosti u dartosu (D), uz uredan lijevi testis (L). Zakrivljena strelica ukazuje na povećanu aktivnost u penisu (ako prilikom pretrage nije suspendiran kranijalno) koja se ponekad vidi i nema dijagnostički značaj



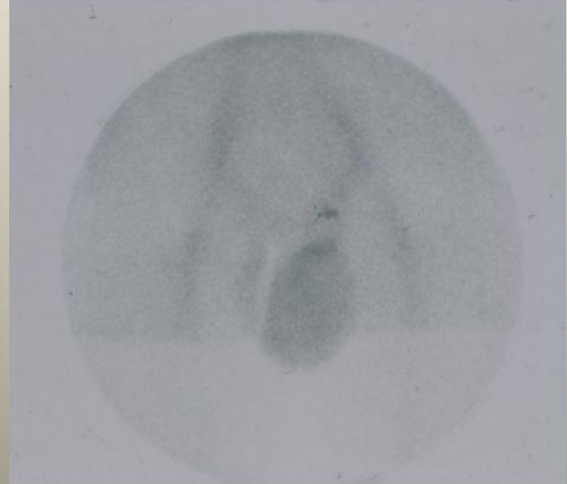
Slika 36. Torzija testisa- kasna faza: a) na angioscintigrafskom dijelu studije ne vidi se povećane perfuzije kroz lijevu testikularnu arteriju (T) dok je perfuzija darsosa pudendalnom arterijom povećana (D); b) na statičkom scintigramu vidi se prsten pojačanog nakupljanja aktivnosti oko scintigrafski hladne zone tj. infarciranog lijevog testisa (L)



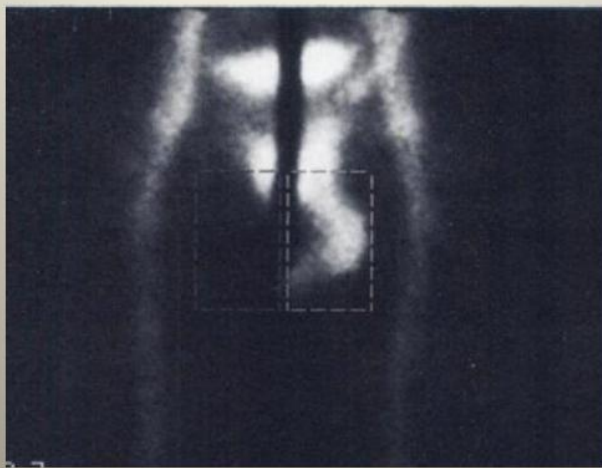
Slika 37. Akutni epididimitis: a) na angioscintigrafskoj studiji vidi se pojačana perfuzija u testikularnoj arteriji (T) i u području epididimisa lijevog testisa (prateći zakrivljeni oblik epididimisa); b) na skrotalnom scintigramu se vidi pojačano nakupljanje aktivnosti polukružnog oblika u području epididimisa lijevog testisa



Slika 38. Skrotalni scintigram: hidrokela desno



Slika 39. Skrotalni scintigram: tumor lijevog testisa



Slika 40. Skrotalni scintigram: varikokela lijevo

Literatura:

1. Taylor T. Kidney. U: Biersack HJA, Freeman LM, ur. Clinical Nuclear Medicine. Berlin: Springer-Verlag; 2007:172-198.
2. Tauxe WN, Dubovsky EV, ur. Nuclear medicine in clinical urology and nephrology. Connecticut: Appleton-Century-Crofts; 1985.
3. O'Reilly PH, ur. Nuclear medicine in urology and nephrology. 2 izd. London: Butterworth & Co.; 1986.
4. Traves ST, ur. Pediatric nuclear medicine. New York: Springer-Verlag; 1985.
5. Tauxe WN, Dubovsky EV. The genitourinary system. U: Harbert J, Da Rocha AFG, ur. Textbook of Nuclear Medicine. Volume II: Clinical Applications. 2 izd., Philadelphia: Lea & Febiger; 1984:79-521.
6. Dodig D, Ivančević D, Kusić Z, Poropat M, Smokvina A, Žigman M. Ispitivanja u nefrologiji i urologiji. U: Ivančević D, Dodig D, Kusić Z. ur. Klinička nuklearna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 1999:75-98.