

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛЕТ

Марија С. Радуловић

**ПРОЦЕНА ДИЈАГНОСТИЧКЕ ВРЕДНОСТИ
НОВИХ ПАРАМЕТАРА ДРЕНАЖЕ
ДИНАМСКЕ СЦИНТИГРАФИЈЕ БУБРЕГА**

Докторска дисертација

Београд, 2021.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Marija S. Radulović

**ASSESEMENT OF THE DIAGNOSTIC VALUE
FOR NEW RENAL DRAINAGE
PARAMETERS OF DYNAMIC RENAL
SCINTIGRAPHY**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2021.

Ментор: Проф. др Слободанка Беатовић, специјалиста нуклеарне медицине, професор Медицинског факултета Универзитета у Београду

Коментор: Доц. др Оташ Дурутовић, специјалиста урологије, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду

Комисија за одбрану докторске дисертације:

1. **Проф. др Драгана Шобић Шарановић**, специјалиста нуклеарне медицине, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, председник комисије
2. **Проф. др Дејан Драгичевић**, специјалиста урологије, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан
3. **Проф. др Љиљана Радосавчев**, специјалиста нуклеарне медицине, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, члан

Датум одбране: _____

Захвалница

Захваљујем се ментору, проф. др Слободанки Беатовић на великој подрици и помоћи током израде докторске дисертације.

Захваљујем се проф. др Драгани Шобић-Шарановић на драгоценим саветима током писања докторске дисертације.

Захваљујум се својим колегама и сарадницима из Института за нуклеарну медицину Војномедицинске академије, поготово: проф. др Љиљани Радосавчев на подрици у мом целокупном научно истраживачком раду, проф. др Борису Ајдиновићу и мр.др Марији Шишић који су ми несебично преносили знање из нуклеарне нефроурологије.

Захваљујем се својој породици на љубави и подрици.

Вукану...

ПРОЦЕНА ДИЈАГНОСТИЧКЕ ВРЕДНОСТИ НОВИХ ПАРАМЕТАРА ДРЕНАЖЕ ДИНАМСКЕ СЦИНТИГРАФИЈЕ БУБРЕГА

Сажетак

Увод: Нарушена функција бубрега и дилатација сабирног система отежавају диференцијалну дијагнозу опструктивног и неопструктивног бубрега. Препорука за превазилажење овог проблема је израчунавање параметара нормализована резидуална активност (Normalized Residual Activity, NORA) и ефикасност излучивања (Output efficiency, OE) у склопу обраде динамске сцинтиграфије бубрега.

Циљеви: Одредити: дијагностичку тачност опструкције за NORA, OE и стандардну интерпретацију ^{99m}Tc Diethyltriaminepentaacetic acid (ДТРА) Ф+20, ^{99m}Tc -ДТРА Ф+2 и ^{99m}Tc Ethylenedicysteine (EC) Ф+2 диурезне динамске сцинтиграфије, значај наведених параметара у смањењу броја лажно позитивних налаза опструкције и еквивокалних налаза, као и процену репродуцибилности ових параметара.

Метод: За израчунавање NORA и OE је коришћен софтвер Међународне агенције за атомску енергију. Резултати OE, NORA и стандардне интерпретације су поређени са коначном клиничком дијагнозом. Анализа интер-обсервер репродуцибилности је спроведена за све параметре софтвера коришћењем ^{99m}Tc Mercaptoacetyltriglycine (MAG3) студија.

Резултати: Укупно је анализирано 990 радиоренографских крива. Дијагностичка тачност ренографије за параметре NORA, OE и стандардну интерпретацију за ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20 је била 98%, 95%, 73%, за ^{99m}Tc -ДТРА Ф+2 96%, 98%, 77% и за ^{99m}Tc -EC Ф+2 98%, 97%, 73%, респективно. Укупно слагање између обсервера за све параметре је било одлично (коефицијенти корелације изнад 0.9) без значајне разлике између параметара дренаже, транзита и сепаратне функције бубрега.

Закључак: NORA и OE имају бољу дијагностичку тачност у односу на стандардну интерпретацију ренографије, значајно смањују број еквивокалних и лажно позитивних налаза бубрежне опструкције. Параметри коришћеног софтвера имају одличну репродуцибилност.

Кључне речи: динамска сцинтиграфија бубрега, ренографија, NORA, OE, IAEA софтвер, бубрежна опструкција, интер-обсервер репродуцибилност

Научна област: Медицина

Ужа научна област: Радиологија и нуклеарна медицина

УДК број:

ASSESSMENT OF THE DIAGNOSTIC VALUE FOR NEW DRAINAGE PARAMETERS OF DYNAMIC RENAL SCINTIGRAPHY

Abstract

Introduction: Impaired renal function and dilatation of the collecting system make difficult the differential diagnosis of obstructive and non-obstructive kidney. The recommendation to overcome this problem is to calculate the Normalized Residual Activity (NORA) and the Output Efficiency (OE).

Objectives: To determine: diagnostic accuracy of obstruction for NORA, OE and standard interpretation of ^{99m}Tc - Diethyltriaminepentaacetic acid (DTPA) F+20, ^{99m}Tc -DTPA F+2 and ^{99m}Tc -Ethylenedicysteine (EC) F+2 diuresis dynamic scintigraphy, importance of these parameters in decreasing the number of false positive findings for obstruction and equivocal findings, as well as an assessment of the reproducibility of these parameters.

Method: The software of the International Atomic Energy Agency was used to calculate NORA and OE. These parameters and findings of scintigraphy were compared with the final clinical diagnosis. Inter-observer reproducibility analysis was performed for all software parameters using ^{99m}Tc Mercaptoacetyltriglycine (MAG3) studies.

Results: A total of 990 radiorenographic curves were analyzed. Diagnostic accuracy for NORA, OE and standard dynamic scintigraphy was 98%, 95%, 73% (DTPA F+20), 96%, 98%, 77% (DTPA F+2) and 98%, 97%, 73% (EC F+2) respectively. The overall agreement between observers for all parameters was excellent (correlation coefficients above 0.9) with no significant difference between parameters of renal drainage, transit and function.

Conclusion: NORA and OE have better diagnostic accuracy compared to the standard interpretation of renography, significantly reducing the number of equivocal and false-positive findings for renal obstruction. The parameters of the software shown excellent reproducibility.

Keywords: dynamic renal scintigraphy, renography, NORA, OE, IAEA software, renal obstruction, inter-observer reproducibility

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Radiology and nuclear medicine

UDK number:

САДРЖАЈ:

1. УВОД.....	1
1.1. Опструктивна уропатија	1
1.2. Хидронефроза	4
1.3. Опструктивна нефропатија.....	5
1.4. Дијагноза опструктивне уропатије	6
1.4.1. Радиолошке методе	6
1.4.2. Нуклеарно медицинске методе	11
2. ЦИЉЕВИ.....	29
3. МЕТОД И ИСПИТАНИЦИ.....	30
3.1. Студија дијагностичке тачности- кохортна студија.....	30
3.2. Интер-обсервер студија- кохортна студија.....	33
3.3. Статистичка анализа	34
4. РЕЗУЛТАТИ.....	35
4.1. ^{99m} Tc-DTPA Ф+20 диурезна динамска скинтиграфија	35
4.2. ^{99m} Tc-DTPA Ф+2 диурезна динамска скинтиграфија	41
4.3. ^{99m} Tc-ЕС Ф+2 диурезна динамска скинтиграфија.....	46
4.4. Интер-обсервер студија	52
5. ДИСКУСИЈА.....	59
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	71
7. ЛИТЕРАТУРА.....	73

1. Увод

1.1. Опструктивна уропатија

Опструкција уринарног тракта је чест клинички ентитет у уролошкој пракси. Опструкција протока урина у било ком делу уринарног тракта дефинише опструктивну уропатију. Као резултат опструкције, ствара се колекција урина која може да доведе до оштећења бубрежних чашица, бубрежне карлице (пијелона) и уретера. Притисак колекције урина унутар наведених структура узрокује дилатацију. Епидемиолошки, опструктивна уропатија узрокује 10% случајева акутне бубрежне инсуфицијенције, односно 4% случајева хроничне бубрежне болести [1]. Опструкција уринарног тракта може бити унилатерална или билатерална, акутна или хронична, парцијална или потпуна. Сви ови фактори утичу на исход опструкције, односно степен бубрежног оштећења. Акутна опструкција траје кратак временски период, па су углавном и бубрежне лезије реверзибилне, док хронична опструкција након неколико недеља изазива трајна бубрежна оштећења. Већина аутора се слаже да временски период опструкције дужи од шест недеља узрокује иреверзибилна бубрежна оштећења [2].

Етиолошки фактори опструкције горњег (суправезикално) и доњег уринарног тракта су приказани табелом 1. У клиничкој пракси најчешће се среће интралуминална опструкција узрокована калкулусима уретера. Најчешћи узрочници акутне опструкције горњег уринарног тракта су калкулуси уретера и уретеровезикалног споја. Опструкција пелвиуретеричног споја и калкулуси су главни разлог хроничне опструкције горњих партија уринарног тракта. Бенигна хиперплазија простате је најчешћи узрочник опструкције доњег уринарног трака.

Клиничка презентација опструкције горњег уринарног тракта зависи од етиологије, као и од тога да ли је процес акутан или хроничан. Акутна ренална колика је праћена јаким слабинским болом са пропагацијом ка препонској регији, често уз мучнину, повраћање и

хематурију. У највећем броју случајева узрок је акутна парцијална или комплетна опструкција уретера калкулусом. Патофизиолошки механизам подразумева повећање интралуминалног притиска, дистензију и контракцију глатких мишића зида уретера у циљу померања камена. Уколико је камен заглављен у уретеру, мишићи развијају спазам, а услед пролонгиране изотоничне контракције, долази до повећане продукције млечне киселине која надражује нервна влакна. Генерисани аферентни импулси путују до кичмене мождине, ниво Th11-L1. Бол може захватити и друге органе који деле инервацију са уринарним трактом, као што су гастроинтестинални тракт и друге партије генитоуринарног система.

У првом сату акутне опструкције је повећан интрауретерални притисак, у наредних 4-5 сати следи његов пад, што је заправо одбрамбени механизам против атрофије бубрежног паренхима а настаје због пада гломерулске филтрације, тј. пораста венске и лимфатичне реапсорпције урина [4]. Калкулуси уретера дијаметра мањег од 5 мм пролазе спонтано у 29-98% пацијената ако су лоцирани у проксималном уретеру, односно код 71-98% пацијената лоцираних у дистално [4]. Калкулуси величине 5-10 мм пролазе спонтано у 10-53% пацијената у проксималном уретеру, односно у 25-53% пацијената код дистално лоцираних калкулуса [4]. Бубрежни калкулуси могу бити и асимптоматски [5].

Клиничка презентација стенозе пелвиуретеричног споја, као другог најчешћег узрока опструктивне уропатије горњег уринарног тракта код одраслих подразумева акутну реналну колику или хронични слабински бол, као и хематурију, уринарне инфекције и/или пионефритис. Код значајног броја пацијената случајан налаз хидронефрозе утврђене неким од дијагностичких модалитета може бити први знак пелвиуретеричне стенозе [6]. Етиолошки фактори ове стенозе код одраслих су најчешће стечени, као што су аберантни крвни судови доњег пола бубрега који врше притисак на уретеропијелични сегмент, претходна хирургија, калкулус. Индикације за хируршку интервенцију пелвиуретеричне стенозе су симптоми бубрежне опструкције, погоршање сепаратне функције на диурезној динамској сцинтиграфији бубрега, калкулуси верификовани комјутеризованом томографијом и развој хипертензије [7].

Табела 1. Етиолошки фактори опструктивне уропатије [3]

Горњи уринарни тракт	Доњи уринарни тракт
<p>Унутрашњи фактори</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Интралуминални Интратубуларни депозити кристала (урична киселина) Уретер: уролитијаза, тромб, папиломи 2. Интрамурални Дисфункција уретеропијеличног или уретеровезикалног споја, полип, стриктура, валвула <p>Спољашњи фактори</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Репродуктивни систем <ol style="list-style-type: none"> a. Материца: трудноћа, пролапс, тумор, ендометриоза b. Оваријални: абсцес, тумор c. Циста Gartner- овог канала, тубулооваријални абсцес 2. Васкуларне лезије <ol style="list-style-type: none"> a. Анеуризма: абдоминална аорта, илијачни крвни судови b. Аберантни крвни судови: уретеропелвични спој c. Венски: ретрокавални уретер, тромбофлебитис оваријалне вене d. Фиброза након васкуларне реконструктивне хирургије 3. Гасроинтестинални тракт: Кронова болест, дивертикулоза, абсцес слепог црева, тумори, тумор панкреаса, абсцеси, цисте 4. Болести ретроперитонеума <ol style="list-style-type: none"> a. Ретроперитонеална фиброза (идиопатска, зрачење) b. Инфламаторне: туберкулоза, саркоидоза c. Хематоми d. Примарни ретроперитонеални тумори (лимфоми, саркоми итд.) e. Метастатски тумор ретроперитонеума (грлић материце, бешика, дебело црево, простата итд.) f. Лимфокеле g. Пелвична липоматоза 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фимоза, стеноза меатуса, парафимоза 2. Уретра: стриктуре, камен, дивертикулум, задња или предња уретерална валвула, периуретерални абсцес, уретерална хирургија 3. Простата: бенигна хиперплазија простате, камен простате, абсцес, карцином простате 4. Бешика <ol style="list-style-type: none"> a. Неурогена бешика: повреда или дефект кичмене мождине, дијабетес, мултипла склероза, цереброваскуларни догађаји, Parkinson b. Дисфункција врата бешике c. Калкулус бешике d. Карцином бешике 5. Повреда <ol style="list-style-type: none"> a. Повреда карлице b. Фрактуре карлице

Хронична опструкција горњег уринарног тракта може резултирати погоршањем бубрежне функције, сепсом, а уколико је праћена болом, он показује мањи интензитет у односу на акутну опструкцију. Рекурентне или перзистентне уринарне инфекције су често удружене са пролонгираном стазом доњег уринарног тракта.

Опструкција може довести до анурије у случајевима комплетне опструкције, као што су комплетна оклузија простатичног дела уретре, билатерална уретерална опструкција или унилатерална уретерална опструкција солитарног бубрега [3]. Опструктивна уропатија може бити праћена неуверљивом симптоматологијом уз бубрежну инсуфицијенцију као прву клиничку манифестацију.

1.2. Хидронефроза

Хидронефроза је дилатација бубрежних чашица и/или бубрежне карлице. Најчешће се открива ултразвуком и може бити засебан налаз али и значајан маркер опструкције. Доста се пажње посвећује дилатацији феталног бубрежног сабирног система као једној од најчешћих конгениталних анормалија. Преваленца износи око 1- 5% свих трудноћа [8]. Врло је важан пренатални ултразвучни скрининг у току трудноће, како би се овакве анормалије правовремено препознале и спречио развој каснијих компликација као што су уринарне инфекције, калкулоза, хипертензија, бубрежна инсуфицијенција. Инциденца хидронефрозе у општој популацији је 3,1%, односно 5,1% код старијих од 60 година [9]. Етиолошки у педијатријској популацији најчешћи узрочници хидронефрозе су стеноза пелвиуретеричног споја и везикоуретерни рефлукс (ВУР), а код одраслих калкулоза. Важна је правовремена дијагностика и терапија, јер дуготрајна дистензија пелвикаликсног система може довести до интерстицијалне фиброзе, губитка нефрона и на крају бубрежне инсуфицијенције [10].

У пракси се често користи различита терминологија за дилатацију сабирног система- хидронефроза, пијелектазија, пелвиектазија, уронефроза и не прави се увек јасна разлика између опструктивне уропатије и хидронефрозе. Неретко се термин хидронефроза користи од стране радиолога да се опише чак и низак степен дилатације сабирног система бубрега било које етиологије, док клиничарима често овај термин подразумева проширење сабирног система бубрега услед опструкције протока урина који би нелечен могао довести до

погоршања бубрежне функције. Robert Whitaker међу првима је указао да је погрешан став да дилатација сабирног система обавезно индикује и опструкцију. Такође, његово учење се заснива на томе да опструкција није механички процес, већ да зависи од потенцијално нарушеног капацитета дистензије бубрежне карлице и зида уретера, а за то разлози могу бити урођени или стечени [11].

1.3. Опструктивна нефропатија

Опструктивна нефропатија је бубрежна болест која настаје као последица опструктивне уропатије, често је реверзибилна, те има велики клинички значај. Пацијенти могу бити асимптоматски или показивати разноврсну симптоматологију (табела 2). Бубрежна интерстицијална фиброза је чест налаз код пацијената са дуготрајном опструктивном уропатијом. Неки од поремећаја функције тубула код опструктивне нефропатије подразумевају смањену реапсорпцију воде, неспособност концентровања урина, нарушену екскрецију водоника и калијума.

Табела 2. Клиничка презентација опструктивне нефропатије [3]

Стање	Узрок
Акутна бубрежна инсуфицијенција	Комлетна билатерална опструкција (или комплетна опструкција солитарног бубрега)
Хронична бубрежна инсуфицијенција	Озбиљна парцијална билатерална опструкција
Лумбални бол и /или увећан, отечен бубрег	Унилатерална парцијална или потпуна опструкција
Полиурија, полидипсија, губитак натријума и/или тубуларна ацидоза Хипертензија	Хронична парцијална опструкција или пост-опструктивна диуреза Повећан волумен екстрацелуларне течности (билатерална опструкција): појачан ренин-алдостерон систем (унилатерална опструкција)
Полицитемија	Повећано бубрежно стварање еритропоетина
Симптоми мокраћне бешике: инконтиненција, смањен млаз урина Понављане уринарне инфекције	Опструкција доњег уринарног тракта (патологија бешике) Било која опструктивна лезија, али најчешће доњег уринарног тракта

1.4. Дијагноза опструктивне уропатије

Поред физикалног прегледа и лабораторијских анализа (ККС, уреа, креатинин, електролити, фактори запаљења, анализа урина) у дијагностици опструктивне уропатије примењују се различити дијагностички тестови.

1.4.1. Радиолошке методе

Ултразвук

Ултразвук је неинвазивна, једноставна, нешкодљива и обично иницијална дијагностичка метода код сумње на опструктивну уропатију. Предности су и примена код алергије на контраст, код трудница и бубрежне слабости. Овом методом се превасходно утврђује анатомско-морфолошко стање уротракта. Серијом различитих пресека могуће је приказати главне структуре бубрега: кортекс, паренхим и бубрежни синус (мале и велике чашице, бубрежна карлица, крвни и лимфни судови, фиброзно и масно ткиво око њих). Пијелокаликсни систем, који је код нормалног протока урина практично колабиран, код опструкције и последичне хидронефрозе показује дилатацију (слика 1). У току развоја хидронефрозе долази до атрофије бубрежног паренхима. Степен редукције паренхима зависи од степена опструкције, дужине трајања, придружене инфекције или калкулозе. Парапијеличне цисте имају сличне ултразвучне карактеристике као хидронефроза.

На основу ултразвучног налаза се не може донети закључак о постојању опструкције у уродинамском смислу, јер се стандардном ултразвучном методом не мери уродинамика. Последњих година се користи Doppler диурезна сонографија, где се на основу индекса резистенције доноси закључак о постојању опструкције. Ултразвуком се не може директно проценити бубрежна функција. Може се само индиректно закључити да је смањена, ако је истањен бубрежни паренхим. Иако су волумен и ехоструктура бубрежног паренхима у вези са функцијом паренхима, ипак нису и њен еквивалент.

Ултрасонографија не користи јонизујуће зрачење, стога је препорука Европског удружења урологије (енг. European Association of Urology, EAU) и Америчког уролошког удружења

(енг American Urological Association, AUA) да ова дијагностичка метода буде метода избора за труднице и децу млађу од 14 година [12,13].

Ултразвук показује мању сензитивност и специфичност од комјутеризоване томографије за детекцију и дефинисање величине калкулуса, али има добру дијагностичку вредност за детекцију хидронефрозе [14].

Ултразвучна метода може да визуелизује калкулозу (ехогени фокуси) промера од 0.5 мм уз отежану визуелизацију уретералних калкулуса [15].



Слика 1. Ултразвук показује хидронефротично проширено калдулозно тело са очуваном кортексом [16].

Радиографија

Радиографија је често иницијална дијагностичка метода код лумбалног бола неразјашњене етиологије (слика 2). Сензитивност радиографије за детекцију уролитијазе је око 60% због утицаја цревног садржаја, гасова, коштаних и мекоткивних структура [15]. Уколико је

калкулус виђен радиографијом, може бити надаље праћен истом дијагностичком методом, поготово због предности радиографије у односу на комјутеризовану томографију у виду мање дозе зрачења- 0.5 mSv (милисиверт) у односу на 4.7 mSv [16].



Слика 2. Радиографија показује опструктивни камен у горњем делу левог уретера уз нефростому левог бубрега [16].

Интравенска урографија

Интравенска урографија, некада златни стандард за приказивање горњег уринарног тракта, је радиографска метода којом се детаљно приказује анатомија уринарног тракта, а грубо процењује бубрежна функција. Метода се заснива на процени екскреције контрастног средства које се апликује интравенски. Може се закључити да ли бубрег правовремено лучи и излучује контрастно средство. Функција бубрега се оцењује на основу брзине појаве контраста у каликсима бубрега и брзине приказивања горњег уринарног тракта. Одложена екскреција контраста може бити знак опструктивне патологије. Недостаци ове дијагностичке методе су алергијске реакције на контраст, нефротоксичност и лоша екскреција контрастног средства код бубрежне слабости.

Компјутеризована томографија

Компјутеризована томографија са или без контраста је метода избора код акутног лумбалног бола и евалуације уролитијазе, поготово кад калкулуса уретера [17]. Дилатација уретера и пијелокаликсног система, периренални и периуретерични едем, као и истањење уретеричног зида су знаци акутне опструкције [16]. Протокол без контраста је метода избора код пацијената са бубрежном слабошћу, алергијом на контраст и дијабетичара на метформину. Употреба контраста повећава сензитивност методе уз више података о бубрежној функцији, односно елиминацији контраста. Многи центри развијају ниско дозне протоколе уз мањи губитак сензитивности како би се отклонио главни недостатак ове методе, а то је доза зрачења коју пацијент прима. Просечна ефективна доза са мултислајсну компјутеризовану томографију за индикацију лумбалног бола је 8.5 mSv [18]. Слика 3 приказује евалуацију уретералног калкулуса овом дијагностичком методом.

Препорука AUA је да компјутеризована томографија буде прва метода избора за одрасле пацијенте са суспектном опструктивном нефролитијазом, док EAU индикује употребу ове дијагностичке методе код еквивокалног ултразвучног налаза [12,13].

Предност ове методе је и у визуелизацији готово свих калкулуса, без обзира на састав, изузетак су калкулуси настали таложењем лекова инхибитора протеазе у урину [14].

Сензитивност ове методе за детекцију калкулозе је око 95% [19]. Калкулуси мањи од 3 мм могу бити недековани [20].

Магнетна урографија

Овај дијагностички метод може да прикаже хидронефрозу, али је сензитивност за уrolитијазу мања него код комјутеризоване томографије. Магнетна урографија је одличан модалитет за приказивање последица калкулозе као што су инфекција или опструкција, али не и саме калкулозе [15]. Предности методе су примена у трудноћи, педијатрији и код алергије на јодно контрастно средство. Магнетна урографија је боља дијагностичка метода за детекцију патологије која је узроковала калкулозу, док је комјутеризована томографска урографија сензитивнија за детекцију саме калкулозе (слика 4) [14,21].

Препорука AUA и EUA је да се магнетна урографија примењује код трудница са суспектном опструктивном нефролитијазом код којих се ултразвучно калкулоза није дијагностиковала [12,13].

Табелама 3 и 4 су приказане предности и недостаци различитих дијагностичких модалитета у евалуацији уrolитијазе као водећег узрочника опструкције горњег уринарног тракта.



Слика 3. Комјутеризована томографија- коронарни пресек показује камен у левом уретеру са хидронефрозом и хидроуретером уз периренални едем [16].

1.4.2. Нуклеарно медицинске методе

Динамска сцинтиграфија бубрега

Дефиниција и индикације

Динамска сцинтиграфија бубрега је значајан модалитет функционе дијагностике у урологији и нефрологији и још увек представља једну од најфреквентнијих дијагностичких процедура у конвенционалној нуклеарној медицини. Ова метода је важан дијагностички тест за опструкцију горњег уринарног тракта и диференцијалну дијагнозу опструкције од дилатираног сабирног система. Потреба за дијагностичком методом која ће разликовати опструктивну од неопструктивне пелвикаликсне дилатације и проценити бубрежну функцију у циљу упућивања пацијената на конзервативни третман, односно хируршко лечење је значајно повећана последњих година, поготово због све веће могућности хируршког приступа лечења опструктивне уропатије [22].

Динамска сцинтиграфија бубрега је метода избора у односу на магнетну урографију за диференцијалну дијагнозу опструкције и дилатације из више разлога: омогућава израчунавање релативне бубрежне функције, процењује ефекат диуретске стимулације на излучивање радиофармака без употребе гадолинијума, излаже пацијенте малој дози зрачења што даје могућност примене у популацији одојчади и деце [23].

Динамском сцинтиграфијом бубрега се процењују бубрежни клиренс, тј. екстракција неке супстанце из крви (релативна функција бубрега) и екскреција, односно брзина елиминације радиофармака из бубрега тј. дренажа [24].

Диурезна динамска сцинтиграфија бубрега је неинвазивна дијагностичка метода која евалуира бубрежну функцију и транзит урина у склопу исте процедуре. Најчешће индикације подразумевају: израчунавање релативне функције суспектно опструктивног бубрега у циљу утврђивања погоршања бубрежне функције као последицу опструкције и динамике праћења релативне бубрежне функције ради процене терапијске интервенције;

утврђивање да ли је бубрежна опструкције присутна код пацијената који имају клиничке знаке опструкције; утврђивање да ли је бубрежна опструкција присутна код асимптоматских пацијената којима је индикована хидронефроза [25].

Табела 3. Дијагностички модалитети у евалуацији уролитијазе [15]

Метода	Предности	Недостаци	Највећа корист
Радиографија	Релативно ниска доза зрачења у односу на СТ; 90% калкулуса су радиолошки видљиви	Сензитивност 60% за детекцију уринарних калкулуса, разлог уринарне колике не мора бити уролитијаза	Праћење пацијената са већ дијагностикаованом калкулозом
Интравенска урографија	Приказивање анатомије сабирног система бубрега	Излагање контрасту, трајање студије	КТ има предност у односу на интравенску урографију у највећем броју случајева евалуације анатомије бубрега и сабирног система
Ултразвук	Нема јонизујућег зрачења; Умерена сензитивност за детекцију бубрежне калкулозе и хидронефрозе	Утицај дијагностичара, отежана визуелизација уретера	Труднице, педијатријски пацијенти и рекурентне калкулозе
Магнетна урографија	Нејонизујуће зрачење; детекција последица уролитијазе и генитоуринаре патологије укључујући малигнитете	Отежана визуелизација калкулозе	Евалуација стања уринарног тракта мимо уролитијазе као што је стриктура
КТ	Приказивање анатомије уринарног тракта и осталих структура, брза аквизиција и интерпретација	Изложеност зрачењу, поготово код рекурентне калкулозе, младих и трудница	Метода избора са испитивање лумбалног бола код одраслих

КТ- Комјутеризована томографија

Табела 4. Поређење различитих дијагностичких метода за детекцију калкулозе бубрега [14]

Метода	Сензитивност (%)	Специфичност (%)	Изложеност зрачењу (mSv)	трошак*
КТ	95	98	10	10
Нискодозна КТ	95	97	3	10
Ултразвук	84	53	Нема	5
Радиографија	57	76	0.7	1
Магнетна урографија	82	98	Нема	30

КТ- Комјутеризована томографија; * трошак методе умножен са трошком радиографије

Радиофармаци

За динамску скинтиграфију бубрега се препоручују радиофармаци који се излучују тубулском секрецијом (^{99m}Tc -Mercaptoacetyltriglycine, MAG3 и ^{99m}Tc -Ethylenedicysteine, EC) због високе ефикасности екстракције из крви.

^{99m}Tc -Diethylentriaminopentaacetic acid (ДТРА) је радиофармак који се излучује гломерулском филтрацијом, па стога има најмању стопу екстракције. Овај радиофармак се не препоручује код деце млађе од 6 месеци као и код пацијената са нарушеном функцијом бубрега.

Тубулски радиофармак ^{99m}Tc -MAG3 се већим делом везује за протеине плазме из које се доминантно елиминише органским анјонским транспортером 1 који је лоциран на базолатералној мембрани проксималних бубрежних тубула [26]. Екстракциона фракција овог радиофармака је око 50%, значајно већа од екстракционе фракције ^{99m}Tc -ДТРА (око 20%), што је и разлог да овај тубулски радиофармак има предност код пацијената са суспектном опструкцијом и нарушеном бубрежном функцијом у односу на ^{99m}Tc -ДТРА.

^{99m}Tc -EC са екстракционом фракцијом око 70% је такође добар избор за динамску скинтиграфију бубрега. Предност овог радиофармака у односу на MAG3 је сигнификантно мања хепатобилијарна апсорпција и лакша производња [27].

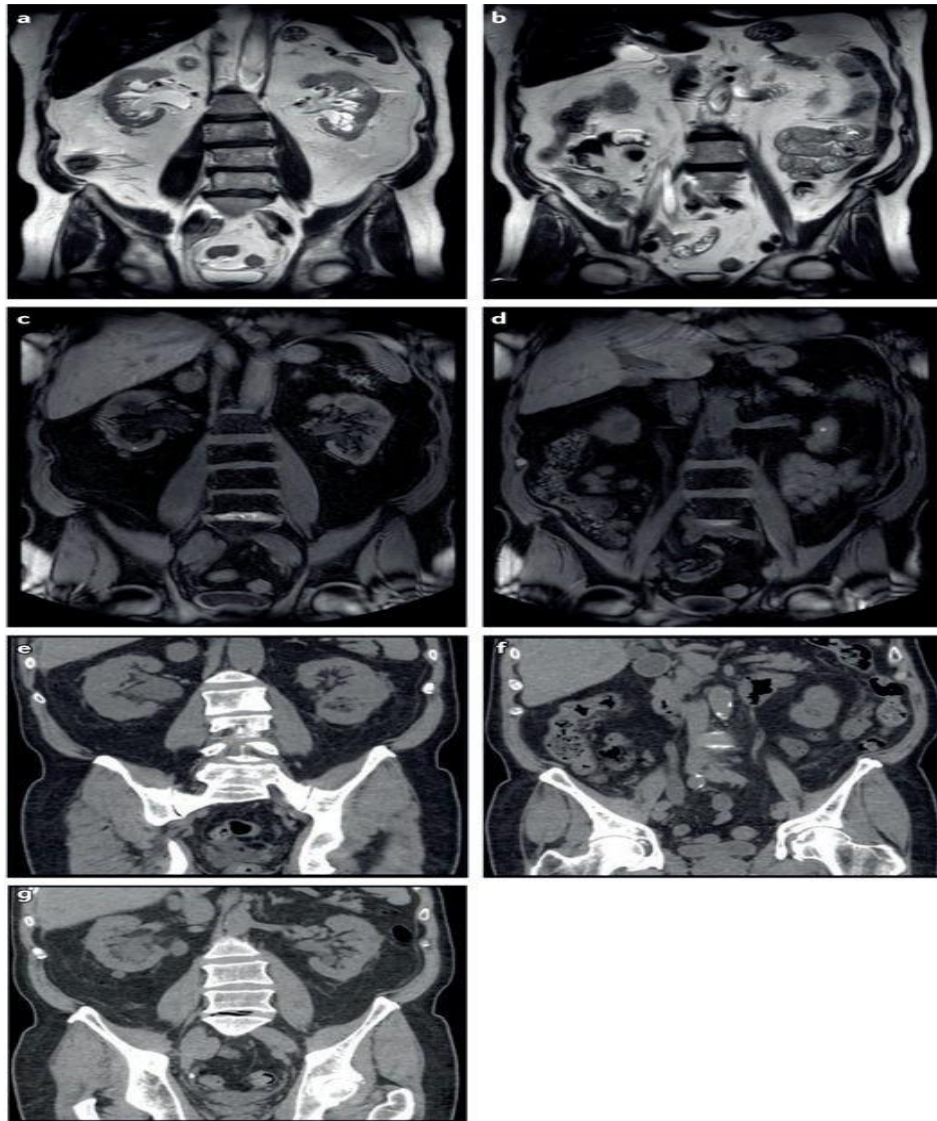
Хипуран обележен јодом је готово идеалан тубулски радиофармак са екстракционом фракцијом од око 80%. Међутим, неповољне физичке карактеристике (^{131}J -време полураспада 8 дана, бета емитер, неповољна енергија за гама камеру, ^{123}J - кратко време полураспада, циклотронски производ) су учиниле да се хипуран у данашње време ретко користи.

Извођење динамске сцинтиграфије бубрега

Припрема пацијента за динамску сцинтиграфију подразумева упутство пацијенту да буде добро хидриран на дан извођења методе као и додатну хидрацију 30-60 минута пре саме процедуре (5-10 милилитара по килограму телесне тежине) [25].

Пацијент би требало да испразни бешику непосредно пре снимања, како би се избегло превремено прекидање студије и одлагање пражњења сабирног система бубрега због ефекта пуне бешике.

Снимање се обавља у лежећем положају, динамска студија почиње у моменту интравенског апликовања радиофармака и траје око пола сата у зависности од протокола установе. Снимање је у постериорној пројекцији, која омогућава и тачнију процену релативне бубрежне функције, изузимајући трансплантирани бубрег. Аквизиција подразумева групу динамских слика.



Слика 4. Магнетна урографија- коронарни пресеци показују хидронефрозу десно, али дистална патологија није јасна (a, b, c, d). Компјутеризована томографија (e, f, g)- визуелизује се хидронефроза и хидроуретер са калкулусом дисталног уреетера десно [14].

Протоколи динамске сцинтиграфије бубрега

Диурезна динамска сцинтиграфија бубрега подразумева да се поред радиофармака апликује интравенски и диуретик (фуросемид). Не постоји консензус који би се односио на протокол аквизиције и идеално време диуретске стимулације. Стога, у пракси се најчешће примењују следећи протоколи диурезне динамске сцинтиграфије: Ф-15, Ф0, Ф+2, Ф+5, Ф+10, Ф+20 и Ф+30, односно давање диуретика 15 минута пре студије, у моменту започињања студије, 2, 5, 10, 20 и 30 минута након почетка студије (слика 5). Сви наведени протоколи имају своје предности и недостатке, а у пракси дају прихватљиве резултате за већину пацијената [28]. Протокол Ф0 је најкомфорнији, јер не утиче на трајање студије, док протоколи Ф-15 и Ф+10 омогућавају боље разликовање опструктивног и неопструктивног бубрега. Протоколи Ф+20 и Ф+30 дају увид у спонтану кинетику дренаже сабирног система, као и у пражњење радиофармака из дилатираног сабирног система, чиме може да се искључи опструкција код бубрега са ослабљеном функцијом. Насупрот томе, протоколи Ф-15 и Ф0 могу само да покажу пораст паренхимске активности бубрега, без приказивања радиофармака у сабирном систему бубрега, па стога не може да се направи разлика између редуковане бубрежне функције са опструкцијом у односу на неопструктивну редукцију бубрежне функције [25].

Препорука је да код суспектне опструкције треба урадити статички постмикциони сцинтиграм који омогућава праћење ефекта гравитације и пражњења бешике на убрзање дренаже кроз сабирни систем бубрега. Препоручена доза радиофармака за динамску сцинтиграфију бубрега је 1-5 mCi (миликири) како би се омогућила оптимална доза зрачења за пацијента, а диуретика 40 мг код одрасле особе просечне телесне тежине [29].

Ослабљена бубрежна функција и повишен ниво серумског креатинина могу индиковати повећање дозе фуросемида.

Method	TIMELINE									
	-30'	-15'	0 Tracer Injection	+2'	+5'	+10'	+20'	+40'	+50'	+60'
F+20	Hydration 400-500 mL		Tracer Inj Start Dynamic >	>>> Dynamic Scan>>>			Furosemide 40 mg	Stop Dynamic	Walking & voiding	PV Static Scan
F-15	Hydration 400-500 mL	Furosemide 40 mg	Tracer Inj Start Dynamic >	>>> Dynamic Scan>>>			Stop Dynamic	Walking & voiding		PV Static Scan
F0	Hydration 400-500 mL		Tracer Inj Furosemide 20 mg Start Dynamic >	>>> Dynamic Scan>>>			Stop Dynamic	Walking & voiding		PV Static Scan
F+2	Hydration 400-500 mL		Tracer Inj Start Dynamic >	Furosemide 40 mg	>>>Dynamic Scan>>>		Stop Dynamic	Walking & voiding		PV Static Scan
F+10(sp)			Tracer Inj Start Dynamic >	>>Dynamic Scan>>>	Hydration 400-500 mL	Furosemide 20 mg	Stop Dynamic	Walking & voiding		PV Static Scan

Слика 5. Поређење различитих протокола динамске скинтиграфије бубрега [22].

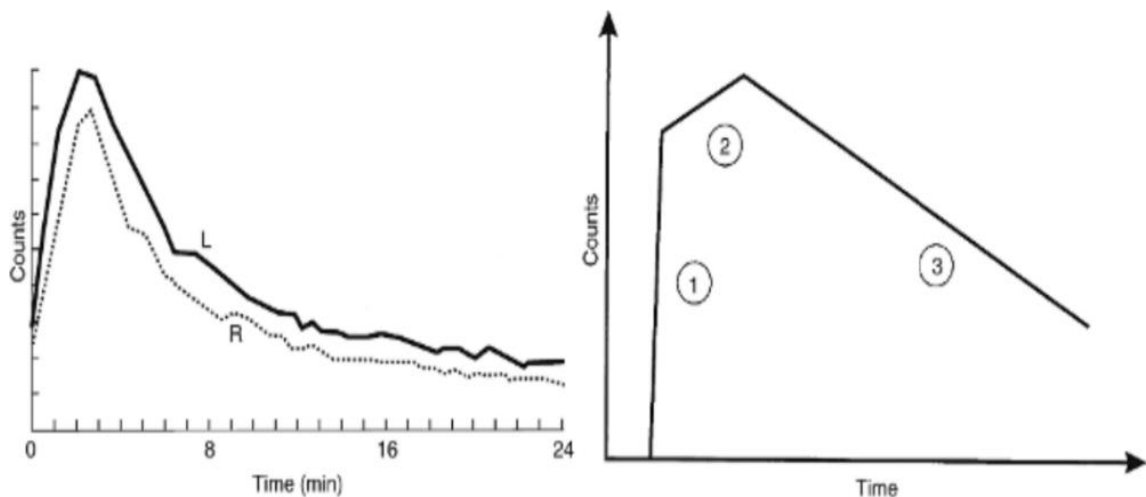
PV- postvoid

Интерпретација налаза

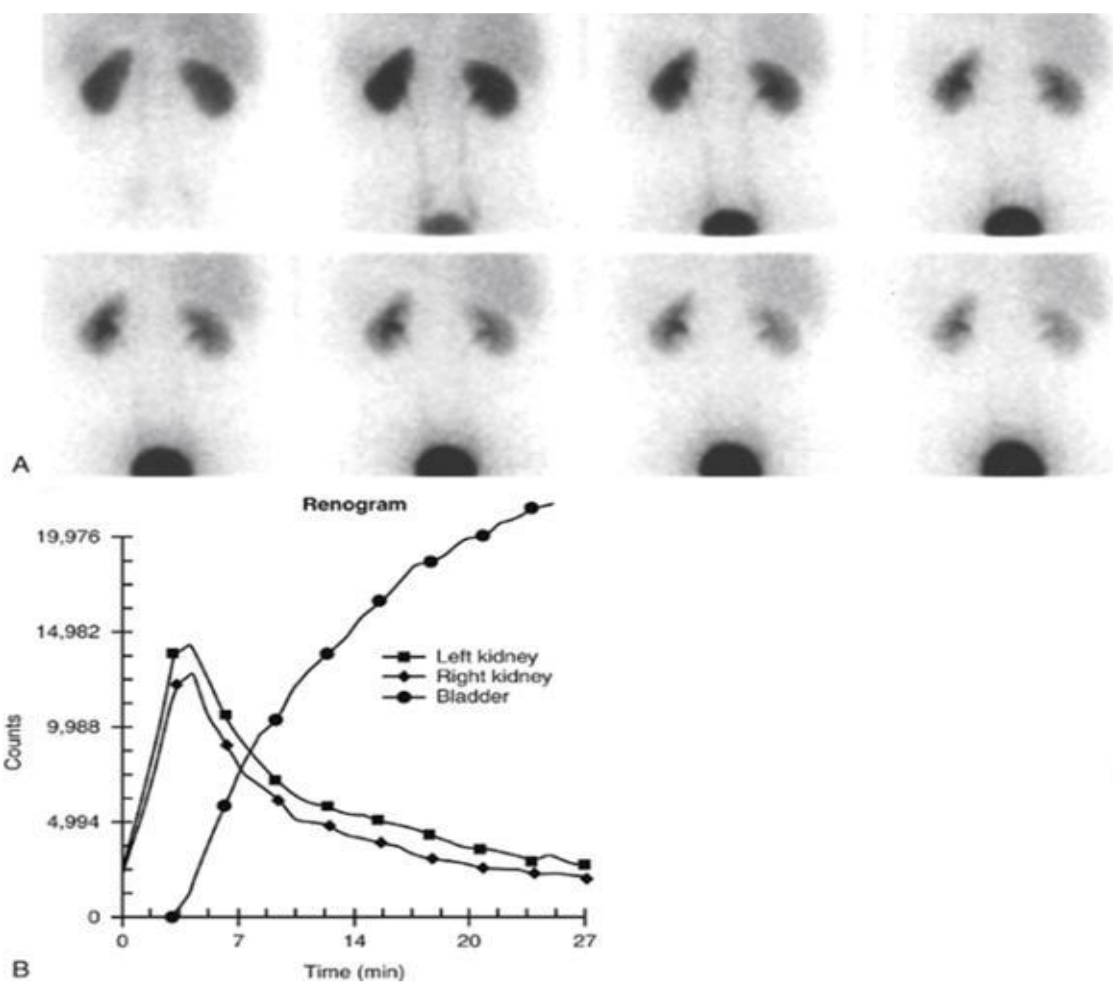
Радиоренографска крива

Након завршеног снимања приступа се обради података. Заокруживањем регија од интереса (над бубрезима, срцем, бешиком) и уз помоћ рачунарске обраде у оквиру различитих доступних софтверских програма добијају се радиоренографске криве (слика 6) и различити квантитативни параметри. Тумачењем секвенцијалних скинтиграма динамске студије, облика криве и вредности различитих квантитавних параметара интерпретира се налаз (слика 7). Визуелном интерпретацијом радиоренографске криве диурезне динамске скинтиграфије могу се добити различити одговори на диуретик (слика 8).

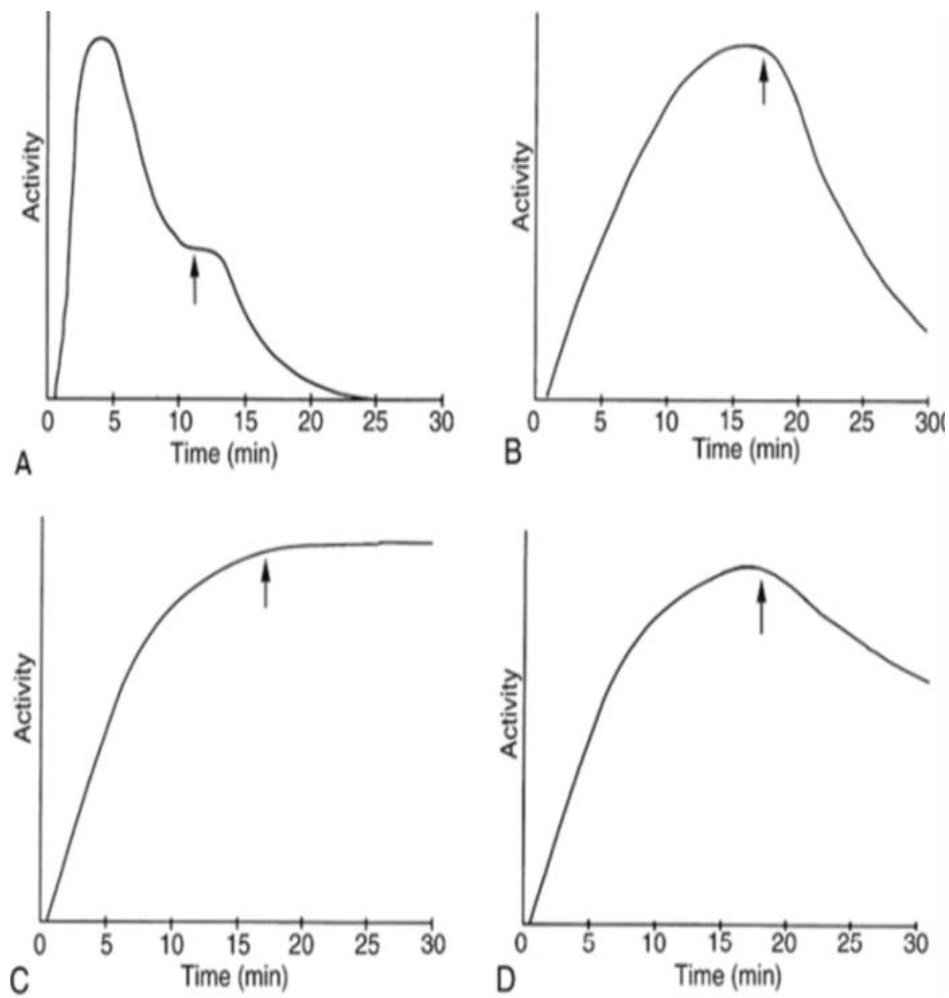
Препорука је да се регије од интереса заокружују око целог бубрега, укључујући и пијелон [25]. Ретенција радиофармака може да настане услед патолошких стања као што су опструкција или нефропатија, али и услед неопструктивне дилатације сабирног система или дехидрације.



Слика 6. Нормалан изглед ренографске криве (лево) је шематски подељен у три фазе (десно): 1.иницијални крвни проток (30-60 секунди), 2.паренхимска фаза, фаза кортикалног преузимања радиофармака (нормално 1-3 минута минута), 3.фаза елиминације радиофармака [30].



Слика 7. ^{99m}Tc -MAG3 нормалан налаз. А. Секвенцијални скинтиграми динамске студије са симетричним преузимањем радиофармака оба бубрега уз брзу елиминацију. В. Нормалне криве активност-време са правилним узлазним делом и врхом активности уз брзу елиминацију радиофармака [30].



Слика 8. Различити образци изгледа ренографске криве као одговор на диуретску стимулацију (фуросемид), стрелица означава време давања диуретика А. Одговор на диуретик нормалног бубрега. Брзо накупљање радиофармака и брза и потпуна елиминација и пре диуретика, плато је проузрокован дејством диуретика В. Неопструктивна дилатација. Спорорастућа крива са прогресивним пуњењем дилатираног пелвикаликсног система и брзим падом, елиминацијом након диуретика, искључена опструкција. С. Опструкција. Растућа крива са добрим накупљањем радиофармака, али без елиминације и одговора на диуретик D. Интермедијаран одговор. Растућа крива, а након диуретика започиње спора и непотпуна елиминација. Ово може бити резултат изузетно дилатираног сабирног система, али се ни опструкција не може искључити [30].

Квантитативни параметри динамске сцинтиграфије бубрега

Од традиционалних квантитативних параметара динамске сцинтиграфије бубрега за процену дренаже, $T_{1/2}$ је свакако још увек највише коришћен. Дефинише се као време за које се почетна активност у бубрезима смањи на половину. Вредност већа од 20 минута не може искључити опструкцију. Методологија израчунавања $T_{1/2}$ није стандардизована, а на вредност овог параметра утичу избор радиофармака, хидрација, волумен бешике, доза диуретика, начин заокруживања регија од интереса, одсуство ефекта гравитације, као и запремине бубрежне карлице [31]. Све ово може да утиче на погрешну интерпретацију опструкције.

Сепаратна функција бубрега (СФБ) је такође важан квантитативни параметар динамске сцинтиграфије, која показује процентуални допринос левог и десног бубрега укупној функцији. Овај параметар је одраз бубрежног преузимања радиофармака из крви у јединици времена, а за израчунавање се обично користи интервал ренографске криве између 1. и 2. минута. У употреби су два начина израчунавања СФБ- метод интеграла и Rutland-Patlak анализа. Сматра се да је Rutland- Patlak анализа тачнија метода због урачунате корекције интратреналне васкуларне компоненте [32]. Нормалне вредности су у опсегу 45- 55%.

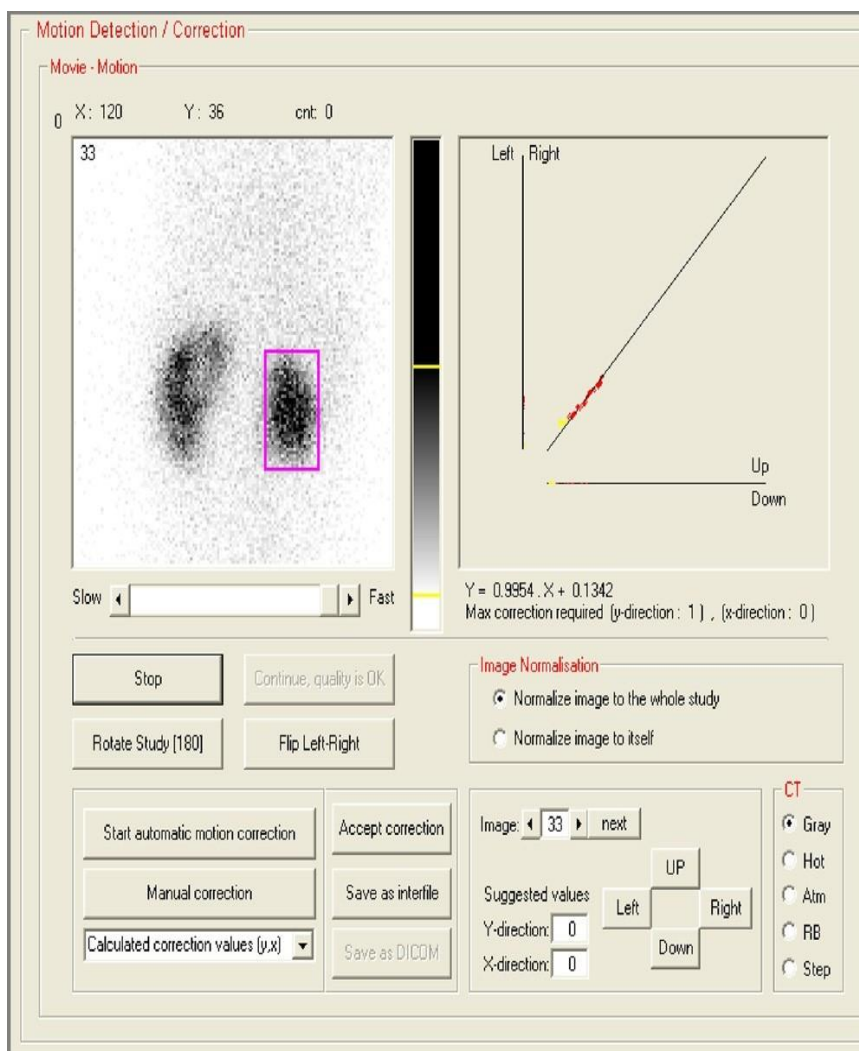
Последњих година у литератури се помињу новији квантитативни параметри дренаже динамске сцинтиграфије бубрега, нормализована резидуална активност (енг. Normalized Residual Activity, NORA) и ефикасност излучивања (енг. Output efficiency, OE). То су физиолошки показатељи дренаже добијени на основу математичког модела бубрежне функције (модел „линеарног система“). Ови параметри могу бити рачунати у било ком тренутку ренограма, као и на касној постмикционој аквизицији. Параметар NORA представља резидуалну активност у бубрегу у датом тренутку, док је OE проценат активности који се елиминисао из бубрега. Ови параметри омогућавају тачнију процену дренаже, на њих не утиче време апликовања диуретика, а функција бубрега има много мањи утицај на њихове вредности у односу на вредности традиционалних квантитативних параметара динамске сцинтиграфије бубрега ($T_{1/2}$). Параметар OE има предност у односу на NORA јер је независнији у односу на укупну функцију, мада је програмирање NORA у оквиру софтверских пакета много једноставније, поготово за постмикционо аквизицију [33].

Нарушена функција бубрега и дилатација сабирног система отежавају диференцијалну дијагнозу опструктивног и неопструктивног бубрега и чест су разлог лажно позитивног налаза опструкције или еквивокалног налаза добијеног традиционалном интерпретацијом ренограма [34]. Управо је израчунавање NORA и OE у склопу обраде динамске сцинтиграфије бубрега један од предложених начина превазилажења овог проблема, што је и разматрано у неколико студија са $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ [35, 36, 37, 38].

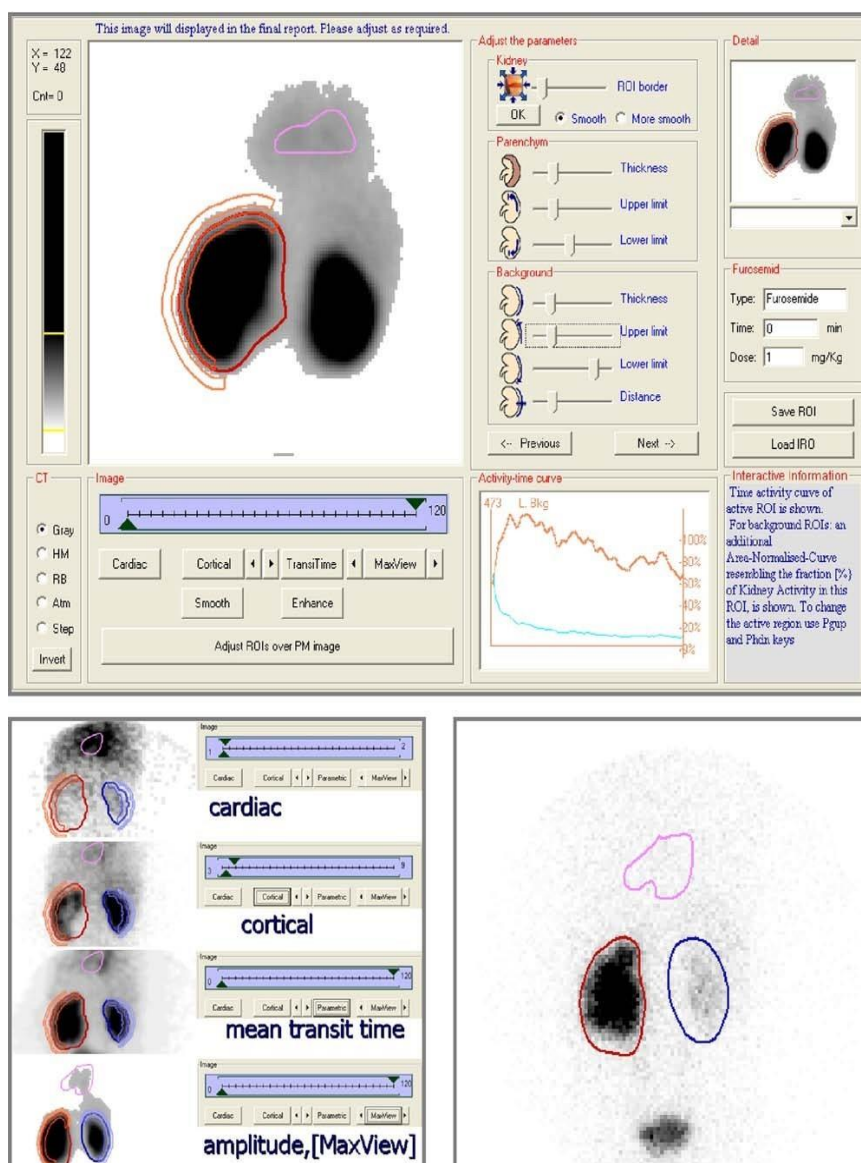
Иако су NORA и OE препоручени објективни физиолошки параметри дренаже, ипак нису у широкој употреби код нас и у свету, јер нису инкорпорирани у софтверске пакете за обраду динамске сцинтиграфије бубрега. Такође, примећује се да у досадашњим студијама нису били усклађени протоколи динамске сцинтиграфије бубрега, време апликовања диуретика и калкулације NORA и OE. Међународни научни одбор радионуклида у области нефроурологије (енг. International Scientific Committee of Radionuclides in Nephro-urology, ISCORN) је препоручио специфично време примене диуретика и калкулације NORA и OE [39, 40]. Ове препоруке су узете у обзир при изради софтвера за обраду динамских студија бубрега Међународне агенције за атомску енергију (енгл. International Atomic Energy Agency, IAEA). Актуелна верзија IAEA софтвера даје могућност израчунавања NORA у 20. минути студије (NORA20), OE у 20. минути студије (OE20), OE 20 минута након диуретске стимулације и NORA постмикционо (NORApm).

Слике 9, 10, 11 и 12 приказују кораке обраде динамских студија бубрега користећи IAEA софтвер [40].

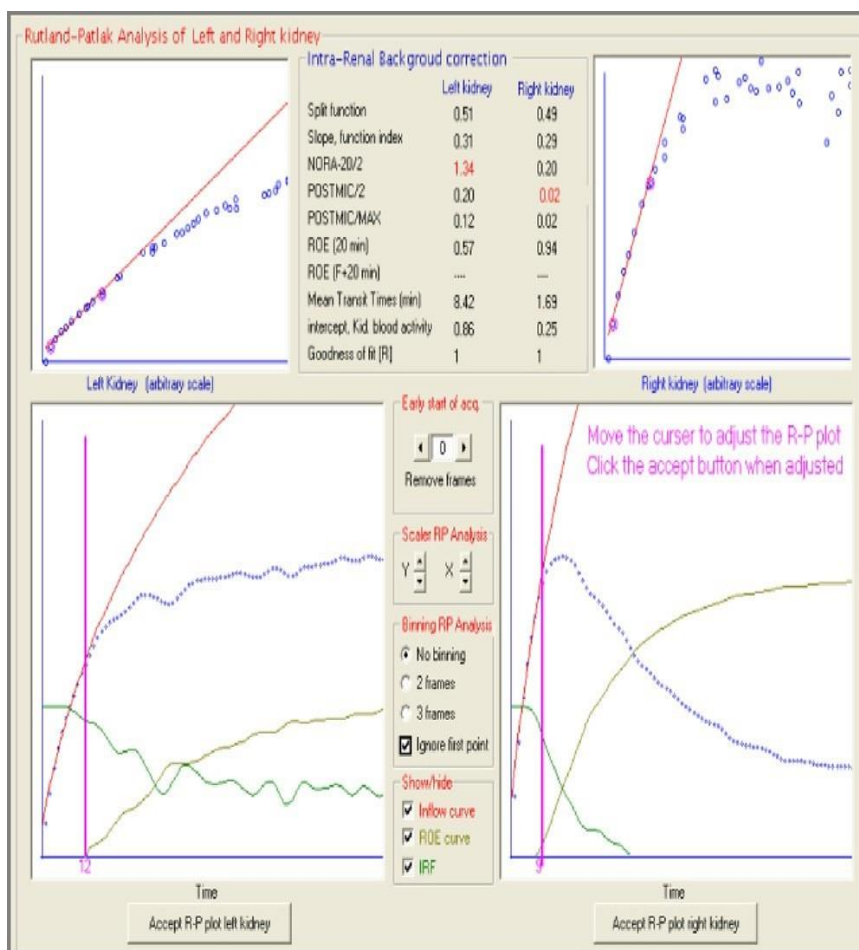
Према подацима из литературе, до данас нису саопштавани резултати валидације овог софтвера код одраслих. Након првих искустава са овим софтвером у нашој земљи, урађена је валидација квантитативних параметара у популацији деце са конгениталном хидронефрозом [41].



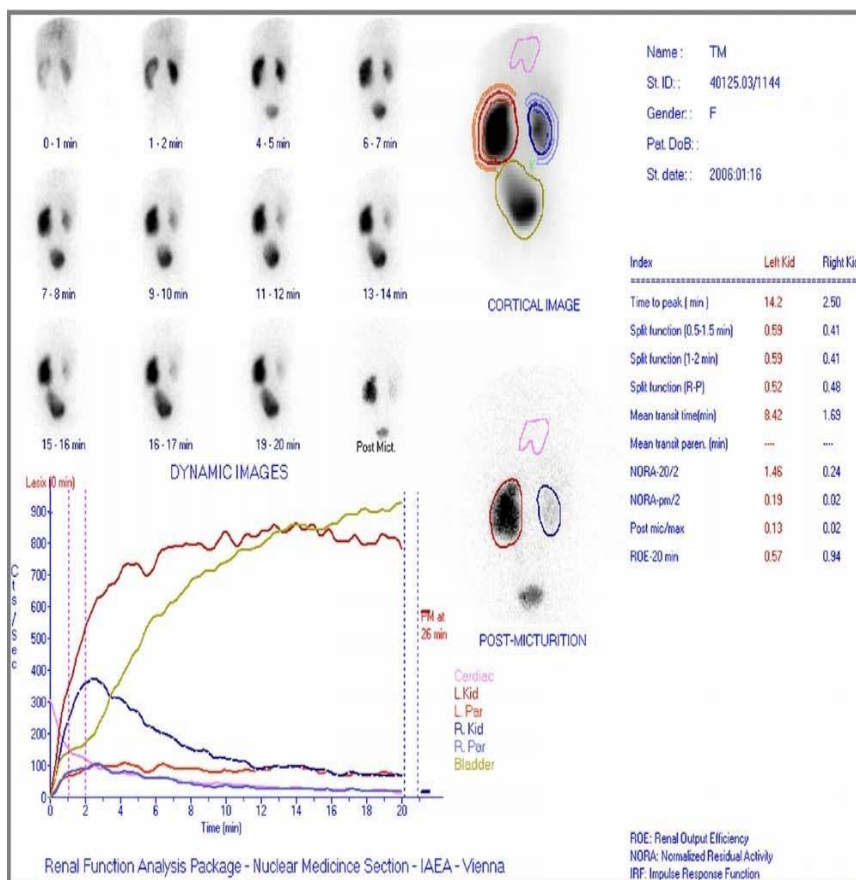
Слика 9. Поступак обраде динамске сцинтиграфије бубрега применом ИАЕА софтвера-корекција померања пацијента: програм нуди могућност корекције померања пацијента, што је нарочито значајно код педијатријске популације [40].



Слика 10. Поступак обраде динамске скинтиграфије бубрега применом IAEA софтвера-регије од интереса: заокруживањем регија од интереса над бубрезима и срцем добија се крива активност-време. Програм нуди издвајање регије од интереса над регијом кортекса бубрега што омогућава израчунавање параметара транзита кроз бубрежни паренхим [40].



Слика 11. Поступак обраде динамске сцинтиграфије бубрега применом ИАЕА софтвера-Rutland-Patlak анализа: програм даје могућност израчунавања сепаратне функције бубрега Rutland-Patlak анализом, за разлику од већине традиционалних софтвера који сепаратну функцију бубрега рачунају методом интеграла [40].



Слика 12. Поступак обраде динамске скинтиграфије бубрега применом ИАЕА софтвера-финални извештај студије: визуелна интерпретација динамике пражњења радиофармака, радиоренографске криве и квантитативни параметри динамске скинтиграфије бубрега [40].

Статичка сцинтиграфија бубрега

Статичка сцинтиграфија бубрега се користи за процену облика, величине и положаја бубрега. Ова метода је врло сензитивна у откривању ожиљавања као последица пијелонефритиса, па се за ову индикацију највише користи у педијатријској популацији. Остале индикације су: полицистични бубрези, бенигни и малигни тумори, конгениталне аномалије (потковичаст и ектопичан бубрег).

Радиофармак који се користи за статичку сцинтиграфију бубрега је ^{99m}Tc dimercaptosuccinid acid (DMSA). Преузимају га проксималне тубулске ћелије директно из перитубулских крвних судова, са минималном активношћу у медули и каликсима. Снимање се обавља два до три сата након интравенског убризгавања радиофармака у лежећем положају у антериорном, постериорном и оба коса постериорна положаја. Уколико се сумња да постоји мобилни бубрег, снимање се врши и у стојећем положају пацијента. Статички сцинтиграм даје увид у регионалну дистрибуцију функционално способног бубрежног ткива. Уредан сцинтиграфски налаз даје хомогено накупљање радиофармака у кори бубрега уз нешто слабије накупљање у регији сабирног система.

Поред визуелног тумачења статичког сцинтиграма, ова метода даје могућност израчунавања релативног накупљања радиофрамака, изражено процентуално (нормалне вредности су 45-55%). Управо је овај параметар важан код пацијената са опструктивном уропатијом. Сматра се да је израчунавање релативног накупљања радиофармака тачније у односу на сепаратну функцију код динамске сцинтиграфије бубрега, јер се рачуна из антериорне и постериорне пројекције, док се код динамских студија функција бубрега израчунава из постериорне пројекције. Код пацијената са опструктивном уропатијом важно је праћење релативног накупљања бубрега, јер погоршање овог параметра опредељује клиничаре за терапијску стратегију. Такође, уопштен став је да је релативно накупљање радиофармака мање од 10% индикација за нефректомију [42]. Мада поједине студије препоручују пласирање перкутане нефростоме пре одлуке о нефректомији код бубрега са релативним накупљањем радиофармака испод 10%, јер може доћи до побољшања функције [43].

Квантификација бубрежне функције- одређивање клиренса

Мерење стопе гломерулске филтрације (енг. Glomerular filtration rate- GFR) и ефективног реналног протока плазме (енг. Effective renal plasma flow- ERPF) има велики значај у испитивању функције бубрега, поготово јер се ови параметри нарушавају пре пораста серумског креатинина. Радионуклидним методама клиренси се могу израчунавати из узорака плазме или гама камером. Савремене гама камере омогућавају одређивање GFR и ERPF без узимања узорака плазме и урина. Клиренс се рачуна на основу импулса сакупљених снимањем шприца са дозом радиофармака пре и после апликације и импулса добијених над регијом бубрега током снимања. Метода је довољно репродуцибилна и поуздана за клиничку праксу, мада је тачност нижа од методе одређивања клиренса узорцима плазме и урина. Софтверски програми гама камера омогућавају да се у склопу динамске скинтиграфије бубрега израчунавају и бубрежни клиренси GFR(DTPA) и ERPF (MAG3) чиме се евалуација бубрежне дренаже употпуњује и квантификацијом бубрежне функције.

2. Циљеви

- 1) одредити дијагностичку тачност NORA и OE за ^{99m}Tc -DTPA Ф+20, ^{99m}Tc -DTPA Ф+2 и ^{99m}Tc -ЕС Ф+2 диурезну динамску сцинтиграфију у односу на коначну клиничку дијагнозу опструкције
- 2) одредити дијагностичку тачност стандардне интерпретације ренографије у односу на коначну клиничку дијагнозу опструкције
- 3) проценити значај наведених квантитативних параметара у смањењу броја лажно позитивних налаза опструкције и еквивокалних налаза
- 4) проценити поузданост наведених квантитативних параметара софтвера применом мултицентричне интер-обсервер студије

3. Метод и испитаници

3.1. Студија дијагностичке тачности- кохортна студија

Истраживање је урађено у Центру за нуклеарну медицину Клиничког центра Србије у периоду од почетка 2011. до јуна 2019. године. У испитивање су били укључени сви консекутивни пацијенти који испуњавају критеријуме за укључење. Студија је обухватила пацијенте којима је индикована динамска сцинтиграфија бубрега од стране надлежних уролога због суспектне опструкције уринарног тракта на основу симптома слабинског бола и/или дилатираног сабирног систему на ултразвучном прегледу. Најмањи предвиђени број пацијената (интервална оцена прецизности 2%, интервал поверења 95%) је био 370. Како су се у наведеном временском периоду користили различити радиофармаци и различити протоколи диурезне динамске сцинтиграфије, ова студија је обухватила два радиофармака ^{99m}Tc -ДТРА и ^{99m}Tc -ЕС, односно три протокола диурезне динамске сцинтиграфије ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20, ^{99m}Tc -ДТРА Ф+2 и ^{99m}Tc -ЕС Ф+2. Критеријуми за укључење у студију за сва три протокола су били: старији од 18 година, бар два дијагностичка теста која потврђују опструкцију- ултразвук, интравенска урографија, комјутеризована томографија, магнетна урографија, као и тестови бубрежне функције (серумски креатинин код свих пацијената, стопа гломерулске филтрације рачуната Gates методом за пацијенте са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом). Критеријуми за искључење су били: скорашња хируршка интервенција бубрега или уретера, ВУР III-V степена и присуство нефростоме.

Припрема за сцинтиграфију подразумевала је добру хидрацију пацијента пре снимања (10 мл течности по килограму телесне тежине), дате дозе су у опсегу 70-200 MBq (мегабекерел). Диуретик се апликовао интравенски у дози од 40 мг у 2. минути (протоколи ^{99m}Tc -ДТРА Ф+2 и ^{99m}Tc -ЕС Ф+2) и трајањем студије од 23 минута, односно у 20. минути, и трајањем 40 минута (протокол ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20). Након завршеног снимања (гама камера Siemens orbiter 7500), урађен је постмикциони сцинтиграм у трајању 1-2 минута. Оцртавањем регија од интереса над бубрезима и срцем генерисана је радиоренографска крива. Двоје специјалиста нуклеарне медицине је на основу визуелне анализе сцинтиграма динамске

студије, криве, постмикционе слике и квантитативних параметара T_{max} и $T_{1/2}$ интерпретирало налазе као опструктивне, неопструктивне или еквивокалне. Независно од ове стандарне интерпретације ренограма, за израчунавање NORA и OE је коришћен IAEA софтвер. Рачунали су се следећи параметри: NORA20, OE20, OE 20 минута након диуретске стимулације и постмикциона NORA. Бубрежна функција је рачуната Rutland Patlak методом.

Коначна клиничка дијагноза је била постављена од стране уролога на основу хируршког налаза (пијелопластика, перкутана нефролитотомија, литотрипсија), хистопатолошког налаза, инвазивних дијагностичких процедура (цистоскопија, ретроградна пијелографија), дијагностичких тестова мимо ренографије (ултразвук, компјутеризована томографија, интравенска урографија, магнетна урографија) и периода праћења од минимум 6 месеци. Тако да је клинички исход био опструкција уринарног тракта или дилатација сабирног система. Потом су резултати OE и NORA, као и налаз стандардне ренографије били поређени са коначном клиничком дијагнозом.

За сва три протокола динамске сцинтиграфије бубрега су постојале контролне групе пацијената. С обзиром да се протокол $^{99m}TcDTPA$ Ф+20 рутински користи у склопу преоперативне припреме за трансплантацију бубрега, здрави донори бубрега су били контролна група. За протоколе ^{99m}Tc DTPA Ф+2 и ^{99m}Tc ЕС Ф+2 контролну групу су чинили здрави контралатерални бубрези, уз услов да пацијенти имају очувану укупну бубрежну функцију, очувану СФБ (45-55%), без историје хипертензије и дијабетеса и без ултразвучних аномалија.

Испитаници

^{99m}Tc- DTPA Ф+20 диурезна динамска сцинтиграфија

У студији су учествовала 143 пацијента старости 18-82 године (281 бубрежна јединица, код 5 пацијената је урађена једнострана нефректомија на терену претходне опструктивне уропатије). Код 153 од 281 бубрежних јединица постојала је сумња на опструктивну патологију. Највећи број пацијената је упућен на динамску сцинтиграфију бубрега са дијагнозом ренална калкулоза (54%), сужење пелвиуретеричног споја (40%) и мегауретер (5%). Према коначној клиничкој дијагнози бубрежне јединице су сврстане у две групе: 73 опструктивна бубрега и 80 неопструктивно дилатираних бубрега. Контролну групу су чинили донори бубрега, њих 48 са 96 бубрежних јединица. Укупно је анализирано 249 бубрежних јединица, односно радиоренографских крива.

^{99m}Tc- DTPA Ф+2 диурезна динамска сцинтиграфија

Сто пет пацијената, старости 18-73 године са 210 бубрежних јединица је испитивано. Ренална калкулоза је била најчешћа упутна дијагноза код ових пацијената са сумњом на опструктивну уропатију. Према коначној клиничкој дијагнози 73 бубрега су била опструктивна, док је код 56 бубрежних јединица постојала неопструктивна дилатација. Педесет седам бубрежних јединица је чинило контролну групу (контралатерални бубрези). Укупно је анализирано 186 бубрежних јединица, односно радиоренографских крива.

^{99m}Tc- EC Ф+2 диурезна динамска сцинтиграфија

Према коначној клиничкој дијагнози, 66 бубрега је било опструктивно, 63 је имало дијагнозу неопструктивне дилатације, док је 83 чинило контролну групу (контралатерални бубрези). Дакле, у овој групи пацијената је анализирано укупно 212 радиоренографских крива, односно 118 пацијената (старости 18-72 године). Ренална калкулоза и супектна стеноза пелвиуретеричног споја су биле најчешће упутне дијагнозе.

3.2. Интер-обсервер студија- кохортна студија

Ради процене поузданости квантитативних параметара IAEA софтвера (NORA, OE) спроведена је интер-обсервер студија у три нуклеарномедицинска центра: Центар за нуклеарну медицину (Клинички центар Србије), Институт за нуклеарну медицину (Војномедицинска академија), Одељење за нуклеарну медицину (Клинички центар Војводине) у популацији деце и одраслих са хидронефрозом коришћењем ^{99m}TcMAG3 (период од почетка 2013. године до јуна 2016. године). Студијом је било обухваћено 65 деце и 65 одраслих. Критеријум за укључење за популацију деце и одраслих је био ултразвучно потврђена хидронефроза, а критеријуми за искључење претходни хируршки третман и ВУР. За популацију деце диурезна динамска сцинтиграфија је трајала 22 минута, са диурезном стимулацијом у 2. минуту, док је код одраслих студија трајала 40 минута, са апликацијом диуретика у 20. минуту студије. Троје специјалиста нуклеарне медицине са различитим искуством из три наведена центра су рачунали следеће параметре IAEA софтвера: NORA20, OE20, OE 20 минута након диуретске стимулације, Mean transit time (MTT), NORArm, СПФ методом интеграла и Rutland Patlak анализом.

Испитаници

У педијатријској групи је било 65 испитаника са 129 бубрежних јединица (једно дете је имало солитарни бубрег). Деца су била подељена у две групе према узрасту: млађи од 12 година (25) и старији од овог узраста (40). Квалитет бубрежне дренаже је одређивао

педијатријску популацију испитаника у две групе: добра дренажа код 84 и лоша/непотпуна дренажа код 45 бубрежних јединица. Није било деце са нарушеном бубрежном функцијом. Сепаратна функција левог бубрега је код 20 пацијената била испод 20%.

У адултној популацији (медијана 52 године старости) је било 65 испитаника са 128 бубрежних јединица (нефректомија код два пацијента). Осамдесет осам бубрежних јединица је имало добру дренажу, док је код 40 дренажа била лоша/непотпуна. У односу на укупну бубрежну функцију (стопа тубуларне екстракције, енгл. tubular extraction rate, TER), 98 бубрежних јединица је имало очуван TER док је код 40 та вредност била нарушена. Сепаратна функција левог бубрега је код 28 пацијената била испод 20%.

Укупно, код 257 бубрежних јединица обе популације су рачунати параметри IAEA софтвера за обраду динамских студија бубрега.

3.3. Статистичка анализа

Резултати дескриптивне и аналитичке статистике су добијени SPSS програмом верзија 20.0. Подразумевани ниво значајности је био $p < 0,05$. За тестирање разлике параметара динамске сцинтиграфије међу групама је коришћен ANOVA тест, односно t тест. За утврђивање тачке пресека NORA и OE за бубрежну опструкцију је коришћена ROC крива. Сензитивност, специфичност, позитивна, негативна предиктивна вредност и дијагностичка тачност за параметре NORA и OE, као и за ренограм биће рачунате стандардним формулама. За поређење резултата стандардног ренограма, NORA, OE са коначном клиничком дијагнозом је коришћен McNemar тест и карра коефицијент за процену степена сагласности. Резултати интер-обсервер студије су приказани коефицијентима корелације и Bland Altman графиконима.

4. Резултати

4.1. ^{99m}Tc -DTPA $\Phi+20$ диурезна динамска сцинтиграфија

Параметри OE и NORA - контролна група

Вредности OE₂₀, OE 20 минута након диуретске стимулације (OE₄₀) и NORA₂₀ за контролну групу су приказане табелом 5. Сепаратна функција бубрежних јединица је била у референтним оквирима.

Табела 5. Просечне вредности OE и NORA код донора бубрега

	OE ₂₀ (%)	OE ₄₀ (%)	NORA ₂₀	NORA _{PM}
Укупно	96	96	96	96
Средња вредност	87.85	94.09	0.63	0.07
Стандардна девијација	2.27	1.04	0.10	0.02
Минимална вредност	83	91	0.44	0.04
Максимална вредност	93	96	0.90	0.11

Параметри OE и NORA – опструкција и дилатација

У групама пацијената са суспектном бубрежном опструкцијом анализирани су OE₄₀ и NOR_{PM}, као репрезентативни параметри дренаже након диуретске стимулације (табела 6). Утврђена је статистички значајна разлика у вредностима OE₄₀ и NOR_{PM} између три групе испитаника- опструкција, неопструктивна дилатација, донори (ANOVA тест, p<0.001) узимајући групу донора као референтну групу. Такође, постоји статистички значајна разлика у наведеним параметрима између пацијената са опструкцијом и неопструктивном дилатацијом.

Табела 6. Просечне вредности OE₄₀ и NOR_{PM} код пацијената са опструкцијом и неопструктивном дилатацијом

	OE ₄₀ (%)	NOR _{PM}
Опструкција		
Укупно	73	73
Средња вредност	69.71	0.38
Стандардна девијација	8.34	0.12
Минимална вредност	37	0.20
Максимална вредност	85	0.73
Дилатација		
Укупно	80	80
Средња вредност	89.04	0.11
Стандардна девијација	3.82	0.04
Минимална вредност	79	0.04
Максимална вредност	94	0.23
p	<0.001	<0.001

Конвенционална интерпретација ренограма- поређење са коначном клиничком дијагнозом

Стандардном интерпретацијом ренограма опструкција се није могла искључити код 73 бубрежне јединице. Коначна клиничка дијагноза је потврдила опструкцију у 61 бубрежној јединици, док је интерпретацијом 12 ренограма проглашена лажно позитивна опструкција. Лажно позитивни налази опструкције су били код пацијената са хроничном бубрежном болешћу удружени са ниском СФБ, солитарним бубрегом или израженом пелвикаликсном дилатацијом.

Неопструктивних ренограма је било 51, у свим овим случајевима коначна клиничка дијагноза је потврдила одсуство опструкције.

Било је 41 еквивокалних налаза. На основу вредности NOR_{Arm} , 12 је било опструктивно. Сви ови бубрези су имали изражено нарушену СФБ, уз удружену бубрежну слабост код 6 бубрежних јединица. У 28 еквивокалних налаза NOR_{Arm} даје налаз неопструктивне дилатације. Већина ових бубрега је имала изражену дилатацију пијелона уз очувану СФБ.

У 112 бубрега са суспектном опструкцијом (73%) се слагао налаз са коначном клиничком дијагнозом. Разлика у интерпретацији је била значајна ($p=0.012$) са карра коефицијентом слагања 0.468.

Параметри OE_{40} и NOR_{Arm} - поређење са коначном клиничком дијагнозом

Анализом ROC криве утврђене су „cut-off“ вредности нових квантитативних параметара дренаже за опструкцију горњег уринарног тракта (табела 7).

Табела 7. Анализа ROC криве за параметре OE_{40} и NOR_{Arm}

Параметар	N	AUC	95% CI	p	„Cut-off“ вредност	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
OE_{40} (%)	153	0.992	0.984-1.000	<0.001	<80	92	99
NOR_{PM}	153	1.00	0.999-1.000	<0.001	≥ 0.23	97	99

Табелом 8 је приказано поређење параметара OE40 и NORAm са коначном клиничком дијагнозом.

Табела 8. OE40 и NORAm- поређење са коначном клиничком дијагнозом

		Опструкција	Дилатација	Укупно
OE₄₀ (%)	Опструкција	67	6	73
	Дилатација	1	79	80
	Укупно	68	85	153
NORAm	Опструкција	72	1	73
	Дилатација	1	79	80
	Укупно	73	80	153

Није постојала статистички значајна разлика у утврђивању опструкције коначне клиничке дијагнозе и параметра OE40 (карра коефицијент слагања 0.908). Такође, није постојала статистички значајна разлика у утврђивању опструкције коначне клиничке дијагнозе и параметра NORAm (карра коефицијент слагања 0.974).

Параметар OE40 је тачно класификовао опструкцију у 67/73 бубрежне јединице, док је NORAm погрешно класификовала опструкцију у само једној бубрежној јединици (1/73).

Поређење OE и NORA са конвенционалном интерпретацијом ренограма

Параметри OE40 и NORAm су показали супериорност у разликовању опструкције и дилатације горњег уринарног тракта у односу на стандардну интерпретацију ренограма. Сумирано, сензитивност, специфичност, тачност, позитивна и негативна предиктивна вредност три методе су приказане табелом 9.

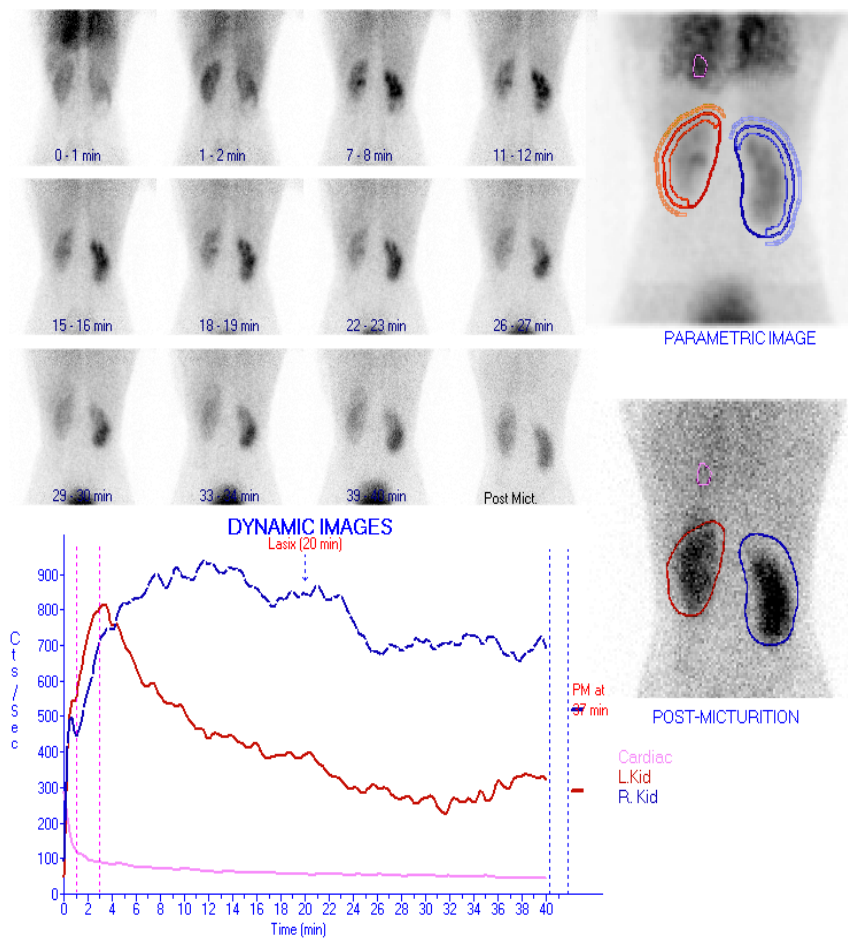
Табела 9. Поређење дијагностичке тачности ОЕ, NORA и ренографије за опструкцију

	ОЕ₄₀	NORA_{PM}	ренографија
Сензитивност (%)	92	97	83
Специфичност(%)	99	99	64
Тачност (%)	95	98	73
ППВ (%)	98	98	68
НПВ (%)	93	98	81

ППВ- позитивна предиктивна вредност; НПВ- негативна предиктивна вредност

Параметар ОЕ40 је тачно рекласификовао 36/41 еквивокалних налаза (88%), 28 дилатираних и 8 опструктивних. Параметар NORAPM је тачно рекласификовала 40/41 еквивокалних налаза (99%), 28 дилатираних и 12 опструктивних.

Пример ^{99m}Tc-DTPA Ф+20 диурезне динамске сцинтиграфије је приказан сликом 13.



Слика 13. ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20 диурезна динамска сцинтиграфија код пацијенткиње старости 22 године са бубрежном коликом десно. Ултразвук и интравенска урографија индикују калкулус величине 33 милиметра у доњој чашици десног бубрега са пелвикаликсном дилатацијом и редукцијом дебљине бубрежног паренхима. Конвенционалном интерпретацијом ренографије није могла бити искључена опструкција десно уз СФБ 46%. На основу вредности NOR_{Arp} (0.15) и OE40 (88%) закључак је био неопструктивна дилатација десно. Негативан налаз опструкције је потврђен 2 недеље након ренографије екстракцијом калкулуса перкутаном нефролитопаксијом.

4.2. ^{99m}Tc-DTPA Ф+2 диурезна динамска скинтиграфија

Параметри ОЕ и NORA - контролна група

Вредности ОЕ20, ОЕ 20 минута након диуретске стимулације (ОЕФ+20) и NORA20 за контролну групу су приказане табелом 10. Сепаратна функција бубрежних јединица је била у референтним оквирима.

Табела 10. Просечне вредности ОЕ и NORA у контролној групи

	ОЕ20(%)	ОЕФ+20(%)	NORA ₂₀	NORA _{PM}
Укупно	57	57	57	57
Средња вредност	87.35	87.75	0.69	0.09
Стандардна девијација	2.55	3.34	0.13	0.03
Минимална вредност	78	80	0.46	0.05
Максимална вредност	92	93	1.26	0.16

Параметри ОЕ и NORA – опструкција и дилатација

Код пацијената са суспектном опструктивном уропатијом рачунати су параметри дренаже након диуретске стимулације (NORA_{PM} и ОЕФ+20) (табела 11).

Табела 11. Просечне вредности ОЕФ+20 и NORAr_m код пацијената са опструкцијом и неопструктивном дилатацијом

	ОЕФ+20 (%)	NORAr _m
Опструкција		
Укупно	73	73
Средња вредност	68.29	0.31
Стандардна девијација	7.26	0.13
Минимална вредност	43	0.07
Максимална вредност	80	0.72
Дилатација		
Укупно	56	56
Средња вредност	82.45	0.12
Стандардна девијација	2.45	0.04
Минимална вредност	74	0.04
Максимална вредност	88	0.29
P	<0.001	<0.001

ANOVA тестом је утврђено да постоји статистички значајна разлика у вредностима параметара NORAr_m и ОЕФ+20 ($p < 0.001$) између бубрежних јединица са опструкцијом, дилатацијом и контролне групе. Такође, постоји статистички значајна разлика у вредности наведених параметара дренаже између бубрежних јединица са опструкцијом и дилатацијом.

Конвенционална интерпретација ренограма- поређење са коначном клиничком дијагнозом

Стандардном интерпретацијом динамске сцинтиграсфије бубрега, код 72 бубрежне јединице се није могла искључити опструкција. Коначна клиничка дијагноза је потврдила налаз опструкције код 63 бубрежне јединице, док је код 9 налаз био лажно позитиван. Лажно позитивни налази опструкције су били узроковани израженим дилатацијама сабирног система бубрега или бубрежном слабошћу, често удружен са ниском СФБ.

Класичном интерпретацијом ренографије, установљен је налаз неопструктивне дилатације код 36 бубрежних јединица, без иједног лажно позитивног налаза опструкције. Дакле, коначна клиничка дијагноза је потврдила дилатацију код свих бубрежних јединица.

Еквивокалних налаза је било 21. Коначна клиничка дијагноза је рекласификовала ове налазе у 10 опструкција и 11 дилатација. Смањена СФБ и/или бубрежна слабост су били главни разлози еквивокалних налаза који су рекласификовани као опструктивни. Изражена дилатација пијелона је била главни узрок еквивокалних налаза које је коначна клиничка дијагноза рекласификовала као неопструктивну дилатацију.

Утврђена је статистички значајна разлика између стандардне интерпретације ренографије и коначне клиничке дијагнозе ($p < 0.001$) уз карра коефицијент слагања 0.587.

Параметри ОЕФ+20 и NORArm- поређење са коначном клиничком дијагнозом

Табелом 12 су приказане „cut-off“ вредности за опструкцију горњег уринарног тракта за параметре ОЕФ+20 и NORArm.

Табела 12. Анализа ROC криве за параметре ОЕФ+20 и NORArm

Параметар	N	AUC	95% CI	p	„Cut-off“ вредност	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
ОЕФ+20(%)	129	0.993	0.984-1.000	<0.001	<78	95	98
NOR_{PM}	129	0.993	0.980-1.000	<0.001	≥ 0.19	94	97

Није постојала статистички значајна разлика у утврђивању опструкције коначне клиничке дијагнозе и параметра ОЕФ+20 (карра коефицијент слагања 0.953). Такође, није постојала статистички значајна разлика у утврђивању опструкције коначне клиничке дијагнозе и параметра NORArm (карра коефицијент слагања 0.932).

Параметар ОЕФ+20 је тачно класификовао опструкцију у 70/73 бубрежне јединице, док је NORArm тачно класификовала опструкцију у 69/73 бубрежне јединице.

Табелом 13 је приказано поређење параметара ОЕФ+20 и NORArm са коначном клиничком дијагнозом.

Табела 13. ОЕФ+20 и NORArm- поређење са коначном клиничком дијагнозом

		Опструкција	Дилатација	Укупно
ОЕФ+20 (%)	Опструкција	70	3	73
	Дилатација	0	56	56
	Укупно	70	59	129
NORArm	Опструкција	69	4	73
	Дилатација	1	55	56
	Укупно	70	59	129

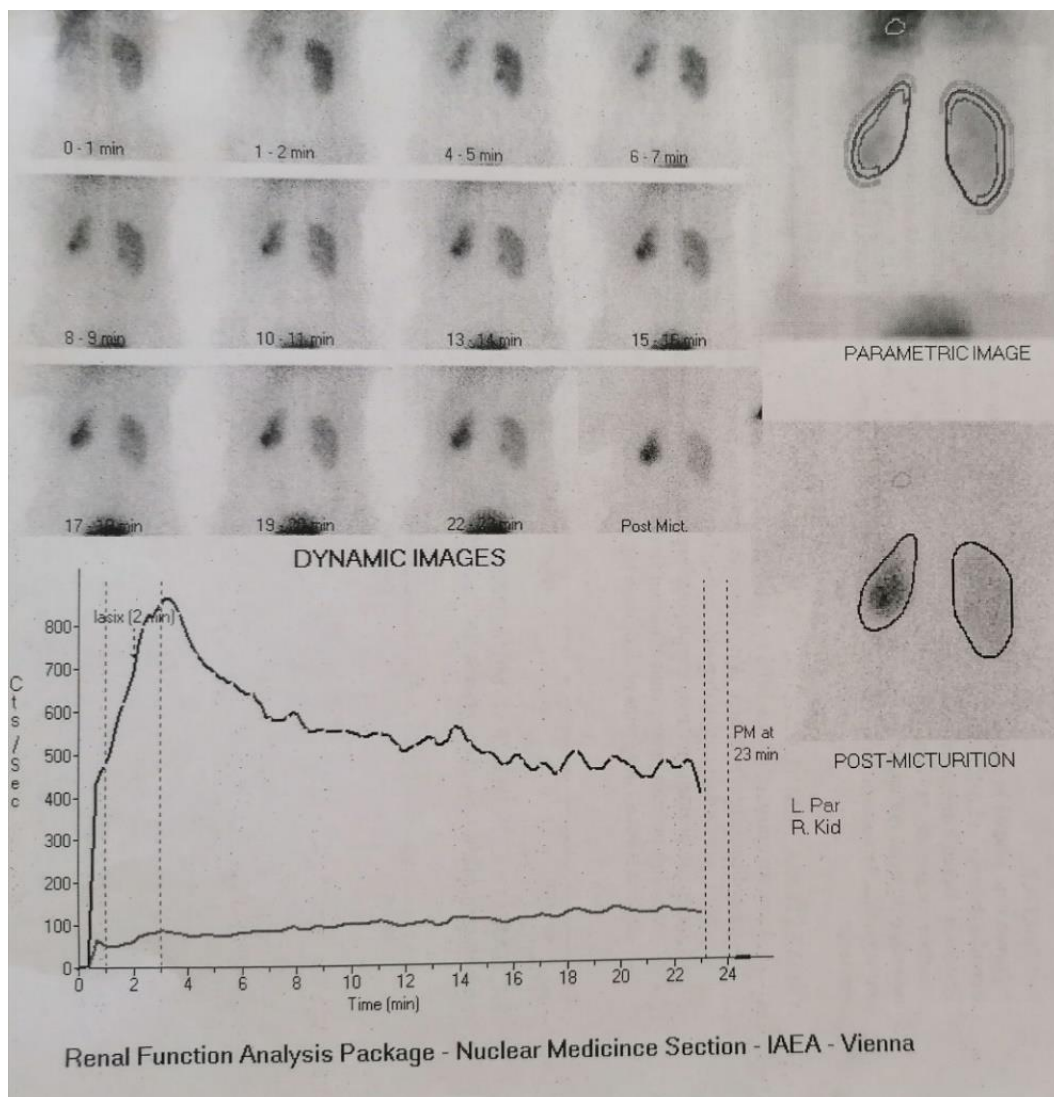
Поређење ОЕ и NORa са конвенционалном интерпретацијом ренограма

Параметри ОЕФ+20 и NORArm су показали супериорност у разликовању опструкције и дилатације горњег уринарног тракта у односу на стандардну интерпретацију ренограма. Сензитивност, специфичност, тачност, позитивна и негативна предиктивна вредност параметара ОЕФ+20, NORArm и стандардне интерпретације динамске сцинтиграфије бубрега су приказане табелом 14.

Табела 14. Поређење дијагностичке тачности ОЕФ+20, NORa и ренографије за опструкцију

	ОЕФ+20	NORArm	ренографија
Сензитивност (%)	95	94	86
Специфичност (%)	98	97	64
Тачност (%)	98	96	77
ППВ (%)	100	99	76
НПВ (%)	95	93	78

ППВ- позитивна предиктивна вредност; НПВ- негативна предиктивна вредност



Слика 14. ^{99m}Tc -DTPA Ф+2 диурезна динамска скинтиграфија код пацијенткиње старости 37 година са хидронефрозом и суспектном стенозом уретеропијеличног врата лево. Ултразвучни налаз описује хидронефрозу у нивоу пијелона. Интравенска урографија и пијелографија описују касно лучење и излучивање контрастног средства уз неприказивање уретера. Стандардном интерпретацијом динамске скинтиграфије налаз се описује као еквивокални на терену снижене СФБ (20%). Вредности NORA_{pm} (0.46) и $\text{ОЕФ}+20$ (60%) указују на опструкцију што је и потврђено патохистолошким налазом након интервенције (пластика уретеропијеличног врата)- упадљива хипертрофија мишићног слоја уретеропијеличног сегмента уз инфилтрацију и едем субепителног везивног ткива

4.3. ^{99m}Tc -ЕС Ф+2 диурезна динамска сцинтиграфија

Параметри ОЕ и NORA - контролна група

Просечне вредности параметара дренаже (ОЕ, ОЕФ+20, NORA₂₀ и NORA_{PM}) за бубрежне јединице контролне групе су приказане табелом 15. Сепаратна функција бубрежних јединица је била у референтним оквирима.

Табела 15. Просечне вредности ОЕ и NORA у контролној групи

	ОЕ ₂₀ (%)	ОЕФ+20 (%)	NORA ₂₀	NORA _{PM}
Укупно	57	83	57	83
Средња вредност	87.35	91.21	0.69	0.03
Стандардна девијација	2.55	3.57	0.13	0.02
Минимална вредност	78	64	0.46	0.01
Максимална вредност	92	95	1.26	0.16

Параметри ОЕ и NORA код пацијената са опструкцијом и дилатацијом

Просечне вредности параметара дренаже након диуретске стимулације (NORA_{PM} и ОЕФ+20) код пацијената са суспектном опструктивном уропатијом су приказане табелом 16.

Табела 16. Просечне вредности ОЕФ+20 и NORAr_m код пацијената са опструкцијом и неопструктивном дилатацијом

	ОЕФ+20 (%)	NORAr _m
Опструкција		
Укупно	66	66
Средња вредност	65.10	0.23
Стандардна девијација	10.20	0.09
Минимална вредност	32	0.10
Максимална вредност	85	0.48
Дилатација		
Укупно	63	63
Средња вредност	83.87	0.06
Стандардна девијација	3.49	0.03
Минимална вредност	72	0.02
Максимална вредност	91	0.15
р	<0.001	<0.001

ANOVA тестом је утврђено да постоји статистички значајна разлика у вредностима параметара NORAr_m и ОЕФ+20 ($p < 0.001$) између бубрежних јединица са опструкцијом, дилатацијом и контролном групом. Такође, постоји статистички значајна разлика у вредности наведених параметара дренаже између бубрежних јединица са опструкцијом и дилатацијом.

Конвенционална интерпретација ренограма- поређење са коначном клиничком дијагнозом

Конвенционалном интерпретацијом динамске скинтиграфије бубрега код 59 бубрежних јединица се није могла искључити опструкција. Коначна клиничка дијагноза је опструкцију потврдила код 49 бубрега, док је код 10 бубрежних јединица налаз био лажно позитиван услед изражених дилатација сабирног система, бубрежне слабости са или без смањене СФБ.

Налаз неопструктивне дилатације добијен стандардном интерпретацијом ренограма и радиоренографских крива је добијен код 44 бубрежне јединице, што је и потврдила коначна клиничка дијагноза.

Било је укупно 26 еквивокалних налаза. Коначна клиничка дијагноза их је рекласификовала у 14 опструктивних и 12 неопструктивних. Већ познати разлози еквивокалних налаза које је коначна клиничка дијагноза рекласификовала у опструктивне су били актуелни и код ^{99m}Tc -ЕС Ф+2 диурезне динамске скинтиграфије (смањена СФБ са или без бубрежне слабости). Изражена дилатација сабирног система бубрега и екстраренални пијелон су били главни разлози еквивокалних налаза који су рекласификовани као неопструктивни.

Утврђена је статистички значајна разлика између стандардне интерпретације ренографије и коначне клиничке дијагнозе ($p < 0.001$) уз карра коефицијент слагања 0.496.

Параметри ОЕФ+20 и NORApм- поређење са коначном клиничком дијагнозом

Анализом ROC криве утврђене су „cut-off“ вредности за опструкцију горњег уринарног тракта за параметре ОЕФ+20 и NORApм (табела 17). Граничне вредности за опструкцију за параметар ОЕФ+20 је 77%, а за NORApм 0.14.

Табела 17. Анализа ROC криве за параметре ОЕФ+20 и NORApм

Параметар	N	AUC	95% CI	p	„Cut-off“ вредност	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
ОЕФ+20(%)	129	0.993	0.980-1.000	<0.001	<77	96	98
NORApм	129	0.991	0.979-1.000	<0.001	≥ 0.14	95	97

Табела 18 приказује поређење параметара ОЕФ+20 и NORApм са коначном клиничком дијагнозом.

Табела 18. ОЕФ+20 и NORArm- поређење са коначном клиничком дијагнозом

		Опструкција	Дилатација	Укупно
ОЕФ+20(%)	Опструкција	65	1	66
	Дилатација	3	60	63
	Укупно	68	61	129
NORArm	Опструкција	64	1	65
	Дилатација	2	62	64
	Укупно	66	63	129

Није утврђена статистички значајна разлика између коначне клиничке дијагнозе и параметра NORArm у налазу опструкције, уз коефицијент слагања 0.953. Такође, није постојала статистички значајна разлика у налазу опструкције између параметра ОЕФ+20 и коначне клиничке дијагнозе уз коефицијент слагања 0.938.

Параметар ОЕФ+20 је тачно класификовао опструкцију у 65/66 бубрежних јединица, док је NORArm тачно класификовала опструкцију у 64/66 бубрежне јединице.

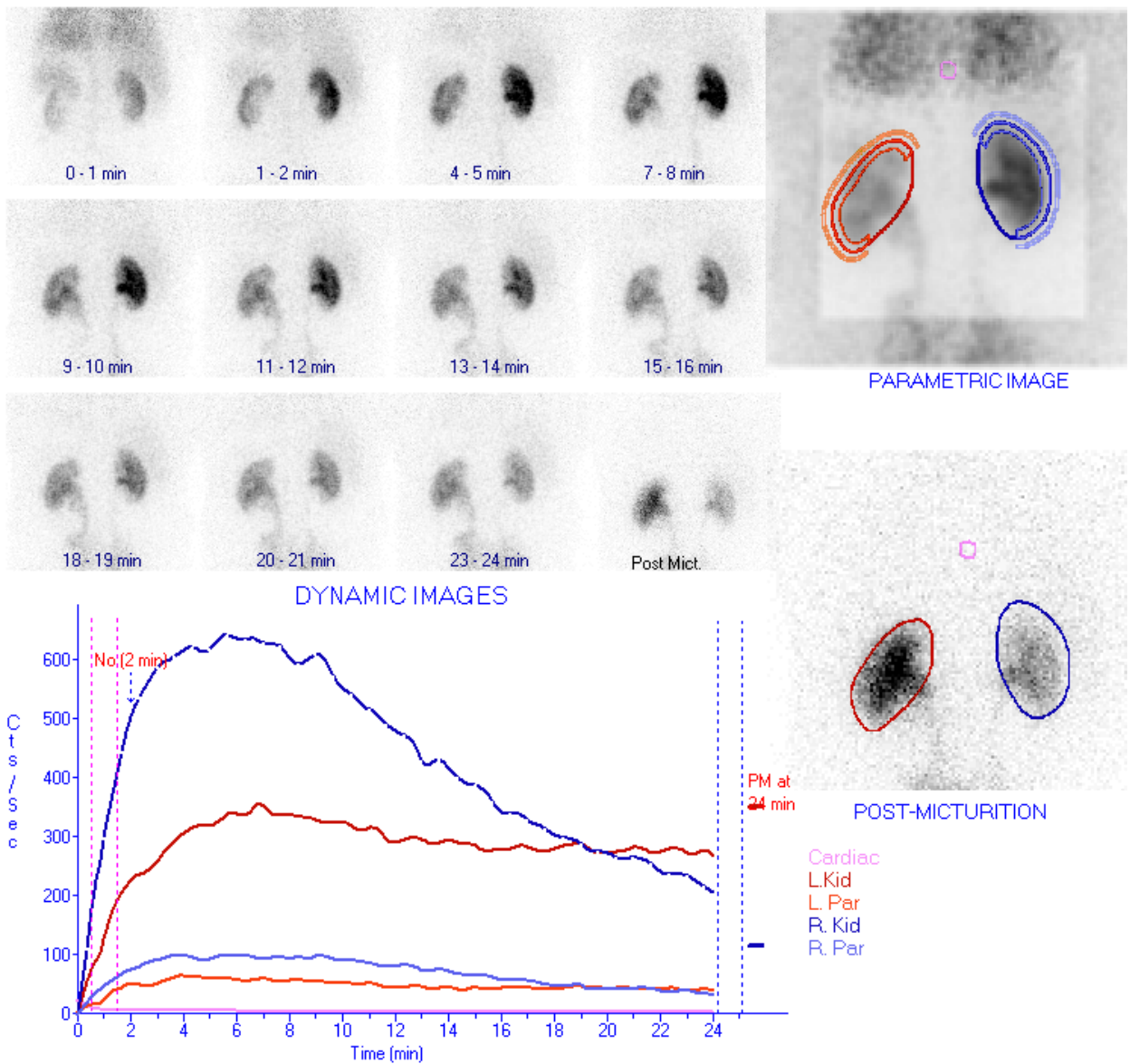
Поређење ОЕ и NORA са конвенционалном интерпретацијом ренограма

Параметри ОЕФ+20 и NORArm су показали да много боље праве разлику између опструкције и дилатације у односу на стандардну интерпретацију ренограма, што има посебан клинички значај. Ови параметри показују високу специфичност за утврђивање опструкције горњег уринарног тракта, што није случај са стандардном интерпретацијом динамске сцинтиграфије бубрега (табела 19).

Табела 19. Поређење дијагностичке тачности ОЕФ+20, NORApM и ренографије за опструкцију

	ОЕФ+20	NORApM	ренографија
Сензитивност (%)	96	95	77
Специфичност (%)	98	97	66
Тачност (%)	97	98	73
ППВ (%)	96	97	69
НПВ (%)	98	98	76

ППВ- позитивна предиктивна вредност; НПВ- негативна предиктивна вредност



Renal Function Analysis Package - Nuclear Medicine Section - IAEA - Vienna

Слика 15. ^{99m}Tc -ЕС Ф+2 диурезна динамска скинтиграфија код пацијенткиње старости 58 година са хидронефрозом лево, креатинин 100. Мултислајсна комјутеризована томографија описује стазу III/IV уз дилатацију пијелона-37мм и уретера-18 мм. Стандардном ренографском интерпретацијом добија се еквивоклани налаз лево на терену изражене дилатације сабирног система уз СФБ 33%. Вредности NORArm (0.23) и ОЕФ+20 (74%) указују на опструкцију лево.

4.4. Интер-обсервер студија

Поређење интер-обсервер репродукцибилности између педијатријске и адултне популације

Вредности анализе репродукцибилности за све параметре IAEA софтвера у обе популације пацијената су биле одличне. Доња вредност коефицијента корелације је била 0.985 код деце, односно 0.986 код одраслих (табеле 20 и 21). Дискретно ниже вредности коефицијента корелације (0.985-0.989) су уочене у педијатријској популацији за следеће параметре: NORArm (обсервери БЦ), PM/max (обсервери БЦ) и СФБ (обсервери БЦ, АЦ), за све остале параметре репродукцибилност је била преко 0.99. У адултној популацији су уочене лако снижене вредности коефицијената корелације (0.986-0.987) за параметар СФБ рачуната Rutland Patlak анализом, док су за остале параметре IAEA софтвера вредности биле веће од 0.99.

Укупно слагање између обсервера за све параметре IAEA софтвера у обе популације је било готово савршено (просечна вредност коефицијента корелације преко 0.99) без статистички значајне разлике између параметра бубрежне дренаже, транзита и сепаратне функције.

Интер-обсервер репродукцибилност-ефекат стратификације у односу на узраст, квалитет дренаже и СФБ у педијатријској популацији

Узраст деце испод 12 година није значајно утицао на интер-обсервер репродукцибилност, коефицијенти корелације за све параметре су имали минималну вредност 0.98, чак нешто веће вредности за параметре PM/max, OEF+20 и једнаке за параметре OE20 и МТТ у поређењу са децом старијом од 12 година. У групи деце са лошом/непотпуном дренажом, коефицијенти корелације су били изнад 0.984, за све параметре без значајне разлике у односу на групу деце са добром бубрежном дренажом. Дискрепанца у вредностима СФБ

није имала утицај на репродукцибилност између обсервера. Коefицијенти корелације у групи деце са СФБ мањом од 40% су били изнад 0.987, чак и нешто већи за све параметре IAEA софтвера, осим за NORArm, PM/max i OEF+20 у односу на групу деце са СФБ изнад 40%. Резултати интер-обсервер анализе у педијатријској популацији су приказани табелом 22.

Интер-обсервер репродукцибилност-ефекат стратификације у односу на квалитет дренаже, СФБ и вредности TER у адултној популацији

Лоша/непотпуна дренажа бубрега није узроковала сигнификантну разлику у интер-обсервер анализи (најмања вредност коefицијента корелације 0.983). Нешто ниже вредности коefицијента корелације су уочене за параметре NORA20, OE20, MTT и СФБ-интеграл и Rutland Patlak (0.990, 0.996, 0.985, 0.983, 0.987) у односу на групу са добром бубрежном дренажом. На интер-обсервер анализу није утицала нарушена укупна бубрежна функција, напротив, слагање између обсервера је било готово савршено са вредностима коefицијената корелације 0.99. Разлика у вредностима СФБ није индиковала неслагање у интер-обсервер анализи. У групи пацијената са СФБ<40%, минимална вредност коefицијента корелације је била 0.989, док је ова вредност у групи испитаника са СФБ>40%, 0.990 (табела 23).

Табела 20. Интер-обсервер репродукцибилност код деце

Обсервери	АБ	АЦ	БЦ	Средња вредност КК
NORA20				
Средња вредност	0.003	0.011	0.008	
СД	0.043	0.036	0.027	
КК	0.998	0.998	0.999	0.999
<i>p</i>	НС	НС	НС	
NORArm				
Средња вредност	0.001	-0.001	-0.001	
СД	0.011	0.011	0.016	
КК	0.989	0.989	0.985	0.995
<i>p</i>	НС	НС	НС	
PM/мах				
Средња вредност	0.001	0.001	0.001	
СД	0.006	0.014	0.015	
КК	0.986	0.989	0.986	0.995
<i>p</i>	НС	НС	НС	
OE20				
Средња вредност	-0.084	-0.176	-0.092	
СД	1.218	1.132	0.911	
КК	0.994	0.995	0.997	0.998
<i>p</i>	НС	НС	НС	
OEF+20				
Средња вредност	-0.017	0.478	0.496	
СД	0.911	8.345	8.339	
КК	0.998	0.996	0.997	0.999
<i>p</i>	НС	НС	НС	
МТТ				
Средња вредност	-0.002	0.032	0.034	
СД	0.108	0.235	0.236	
КК	0.999	0.995	0.995	0.999
<i>p</i>	НС	НС	НС	
Лево интеграл %				
Средња вредност	0.441	-0.119	-0.501	
СД	1.994	1.957	1.994	
КК	0.995	0.989	0.985	0.996
<i>p</i>	НС	НС	НС	
Лево RP %				
Средња вредност	0.203	-0.034	-0.238	
СД	1.095	1.780	1.804	
КК	0.995	0.987	0.988	0.997
<i>p</i>	НС	НС	НС	

Табела представља средње вредности и стандардне девијације разлике између обсервера (А, Б, Ц) за параметре IAEA софтвера, као и и коефицијенте корелације.

СД- стандардна девијација; КК- коефицијент корелације; НС- несигнификантно; RP- Rutland Patlak

Табела 21. Интер-обсервер репродукцибилност код одраслих

Обсервери	АБ	АЦ	БЦ	Средња вредност КК
NORA20				
Средња вредност	0.003	0.004	0.001	
СД	0.056	0.029	0.045	
КК	0.998	0.999	0.998	0.999
<i>p</i>	НС	НС	НС	
NORArm				
Средња вредност	-0.001	0.002	0.002	
СД	0.012	0.016	0.016	
КК	0.995	0.992	0.991	0.998
<i>p</i>	НС	НС	НС	
PM/тах				
Средња вредност	-0.001	0.001	0.001	
СД	0.003	0.002	0.004	
КК	0.996	0.995	0.995	0.998
<i>p</i>	НС	НС	НС	
OE20				
Средња вредност	0.092	-0.069	-0.081	
СД	0.676	0.684	0.632	
КК	0.998	0.998	0.998	0.999
<i>p</i>	НС	НС	НС	
OEF+20				
Средња вредност	0.062	-0.055	-0.117	
СД	0.585	0.787	0.749	
КК	0.998	0.998	0.998	0.999
<i>p</i>	НС	НС	НС	
МТТ				
Средња вредност	0.062	0.132	0.171	
СД	0.373	1.305	1.270	
КК	0.996	0.995	0.995	0.998
<i>p</i>	НС	НС	НС	
Лево интеграл %				
Средња вредност	0.508	0.825	0.317	
СД	2.501	2.762	2.461	
КК	0.993	0.992	0.992	0.997
<i>p</i>	НС	НС	НС	
Лево RP %				
Средња вредност	0.141	0.734	0.593	
СД	2.100	3.511	3.074	
КК	0.992	0.986	0.987	0.995
<i>p</i>	НС	НС	НС	

Табела представља средње вредности и стандардне девијације разлике између обсервера (А,Б,Ц) за параметре ИАЕА софтвера, као и *p* и коефицијенте корелације. СД- стандардна девијација; КК- коефицијент корелације; НС- несигнификантно; RP- Rutland Patla

Табела 22. Интер-обсервер репродукцибилност код деце-стратификовано према квалитету дренаже, узрасту и СФБ

Обсервери АБ	Добра дренажа	Лоша/непотпуна дренажа	≤12 месеци	>12 месеци	СФБ≥40%	СФБ<40%
NORA20						
Средња вредност	-0.002	0.016	0.001	0.005	0.005	-0.005
СД	0.039	0.048	0.044	0.043	0.034	0.062
КК	0.997	0.998	0.997	0.999	0.998	0.999
<i>p</i>	НС	НС	НС	НС	НС	НС
NORArm						
Средња вредност	-0.001	0.004	0.001	0.001	-0.001	0.006
СД	0.005	0.018	0.006	0.013	0.005	0.022
КК	0.985	0.988	0.996	0.987	0.998	0.988
<i>p</i>	НС	НС	НС	НС	НС	НС
PM/max						
Средња вредност	-0.001	0.001	-0.001	0.001	-0.001	0.001
СД	0.003	0.009	0.004	0.006	0.002	0.009
КК	0.982	0.985	0.993	0.984	0.998	0.988
<i>p</i>	НС	НС	НС	НС	НС	НС
OE20						
Средња вредност	-0.063	-0.225	-0.341	0.013	0.011	0.200
СД	1.113	1.250	1.160	1.144	1.078	1.373
КК	0.993	0.996	0.995	0.995	0.996	0.996
<i>p</i>	НС	НС	НС	НС	НС	НС
OEF+20						
Средња вредност	-0.101	-0.200	-0.272	-0.053	-0.045	0.011
СД	1.856	1.067	0.788	0.999	0.861	0.755
КК	0.995	0.997	0.997	0.996	0.997	0.995
<i>p</i>	НС	НС	НС	НС	НС	НС
МТТ						
Средња вредност	-0.016	-0.032	0.015	-0.009	-0.021	-0.023
СД	0.143	0.093	0.116	0.137	0.158	0.114
КК	0.997	0.999	0.998	0.998	0.998	0.999
<i>p</i>	НС	НС	НС	НС	НС	НС
Лево интеграл %						
Средња вредност	0.718	0.100	-0.045	0.729	0.432	0.466
СД	1.806	2.269	2.277	1.774	1.822	2.500
КК	0.984	0.992	0.980	0.984	0.989	0.995
<i>p</i>	НС	НС	НС	НС	НС	НС
Лево RP%						
Средња вредност	0.282	0.050	0.227	0.189	0.136	0.400
СД	1.169	0.944	1.270	0.995	1.153	0.910
КК	0.992	0.998	0.983	0.997	0.989	0.999
<i>p</i>	НС	НС	НС	НС	НС	НС

Табела представља средње вредности и стандардне девијације разлике између обсервера (А,Б,Ц) за параметре IAEA софтвера, као и и коефицијенте корелације.

СД- стандардна девијација; КК- коефицијент корелације; НС- несигнификантно; RP- Rutland Patlak

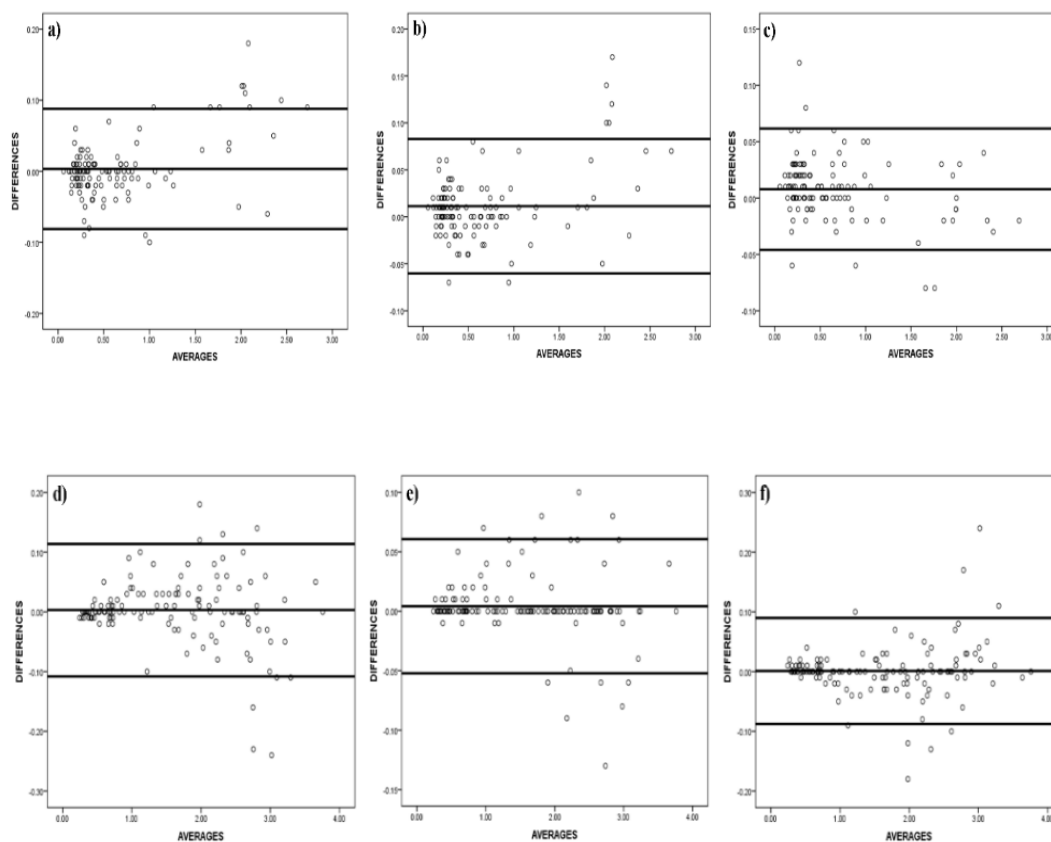
Табела 23. Интер-обсервер репродукцибилност код одраслих-стратификовано према квалитету дренаже, укупној бубрежној функцији и СФБ

Обсервери АБ	Добра дренажа	Лоша/непотпуна дренажа	Нарушен TER	Очуван TER	СФБ \geq 40%	СФБ<40%
<i>p</i>						
NORA20						
Средња вредност	0.006	-0.007	-0.006	0.006	-0.007	0.015
СД	0.042	0.088	0.077	0.050	0.079	0.059
КК	0.999	0.990	0.996	0.999	0.997	0.998
КК	НС	НС	НС	НС	НС	НС
<i>p</i>						
NORArm						
Средња вредност	-0.001	0.001	0.001	-0.001	-0.001	0.001
СД	0.005	0.020	0.018	0.010	0.006	0.016
КК	0.983	0.989	0.992	0.996	0.999	0.994
КК	НС	НС	НС	НС	НС	НС
<i>p</i>						
RM/max						
Средња вредност	0.001	0.001	0.001	0.001	0.002	-0.001
СД	0.004	0.009	0.007	0.006	0.006	0.008
КК	0.982	0.992	0.995	0.996	0.994	0.994
КК	НС	НС	НС	НС	НС	НС
<i>p</i>						
OE20						
Средња вредност	-0.143	-0.098	-0.321	-0.088	-0.229	-0.166
СД	1.252	1.200	1.335	1.195	1.031	1.206
КК	0.998	0.996	0.997	0.998	0.999	0.998
КК	НС	НС	НС	НС	НС	НС
<i>p</i>						
OEF+20						
Средња вредност	0.055	-0.077	-0.154	0.117	0.114	0.138
СД	0.456	0.999	0.613	0.569	0.631	0.581
КК	0.997	0.999	0.998	0.999	0.999	0.999
КК	НС	НС	НС	0.039	НС	НС
<i>p</i>						
MTT						
Средња вредност	0.025	-0.149	0.076	0.058	0.121	0.040
СД	0.138	0.975	0.540	0.316	0.408	0.603
КК	0.999	0.985	0.990	0.997	0.996	0.989
КК	НС	НС	НС	НС	НС	НС
<i>p</i>						
Лево интрал%						
Средња вредност	0.453	0.125	0.538	0.666	0.647	0.633
СД	2.244	2.879	2.847	2.613	2.557	2.773
КК	0.993	0.983	0.993	0.991	0.990	0.996
КК	0.030	НС	НС	НС	НС	НС
<i>p</i>						
Лево RP%						
Средња вредност	0.561	-0.625	-0.273	0.373	0.058	0.133
СД	1.911	2.222	2.309	1.928	2.029	2.145
КК	0.993	0.987	0.994	0.992	0.999	0.996
КК	НС	НС	НС	НС	НС	НС
<i>p</i>						

Табела представља средње вредности и стандардне девијације разлике између обсервера (А,Б) за параметре IAEA софтвера, као и и коефицијенте корелације.

СД- стандардна девијација; КК- коефицијент корелације; НС- несигнификантно, RP- Rutland Patlak

Графички приказ интер-обсервер анализе за параметар NORA20 у педијатријској и адултној популацији је приказан сликом 16.



Слика 16. Bland- Altman графикони популација деце (a, b, c) и одраслих (d, e f). X оса представља средње вредности за параметар NORA, док Y оса представља разлику између вредности NORA међу обсерверима.

5. Дискусија

Опструкција протока урина може довести до опструктивне уропатије- дилатације бубрежне карлице, чашица или уретера и опструктивне нефропатије (оштећење бубрежног паренхима). Циљ терапијске стратегије суспектне уроопструкције је очување бубрежне функције.

Дилатација уринарног тракта се често открива током прегледа абдомена ултразвучно или комјутеризованом томографијом у одсуству клиничких знакова и симптома. У једном броју случајева дилатација сабирног система је удружена са анатомском опструкцијом односно стенозом што доводи до прогресивне атрофије кортикалне бубрежне масе и нарушавања бубрежне функције, а то захтева терапијску интервенцију. У осталим случајевима ради се о анатомској варијацији која узрокује дилатацију пијелокаликсног система у одсуству опструкције, односно стенозе. Стога је потреба за поузданим дијагностичким тестом којим ће се разликовати опструктивна од неопструктивне пијелокаликсне дилатације уз евалуацију бубрежне функције и одредити терапијска стратегија за конзервативну или хируршку оправдана, поготово због напредовања у хируршком лечењу уроопструкције [44-47].

Управо је динамска скинтиграфија бубрега важан дијагностички тест за диференцијалну дијагнозу опструкције и дилатације сабирног система бубрега. Визуелна интерпретација секвенцијалних слика, радиоренографска крива и доступни квантитативни параметри јесу основ за интерпретацију динамске скинтиграфије бубрега, мада интерпретација није увек једноставна. Познато је да продужено транзитно време радиофармака кроз бубрег није увек у значајној корелацији са опструкцијом [48]. Свака дилатација сабирног система, без обзира на узрок, било да је опструкција, екстраренални пијелон или постоперативна дилатација могу резултирати „ефектом резервоара“. Диурезни ренограм служи да разликује „лење“ сабирне системе од праве опструкције протока урина. Нажалост, „ефекат резервоара“, може да се догоди и током диуретске и касне постмикционе фазе, што се објашњава чињеницом

да и поред појачаног протока урина проузрокованог диуретиком, радиофармак мора да испуни дилатирани пелвис у целини док се не створи критичан хидростатски притисак који ће омогућити његово даље кретање низ уринарни тракт [49].

Интерпретација динамске скинтиграфије бубрега се традиционално заснива на тумачењу најједноставнијих и најчешће коришћених традиционалних емпиријских параметара ренограма, којима се квантификује бубрежни транзит: T_{max} - време достизања максималног броја импулса на ренограму (нормално до 5 минута), $T_{1/2}$ - временски интервал за који број импулса са максималног падне на половину од максималног и диуретско $T_{1/2}$ - временски интервал после апликовања диуретика за који се активност у сабирном систему смањи на половину, мерећи од тачке на ренограму у којој је дат диуретик. Вредност $T_{1/2}$ мања од 10 минута искључује опструкцију, вредност 10-20 минута даје еквивокалан налаз, док вредност већа од 20 минута не може искључити опструкцију. Код ране диуретске стимулације (Ф0 протокол), ове вредности диурезног $T_{1/2}$ нису валидне због раног утицаја диуретика на транзит кроз паренхим и сабирни систем бубрега. На вредности ових параметара значајно утиче функција појединачног бубрега. Облик радиоренографске криве, па самим тим и $T_{1/2}$ зависи и од хидрације, функције бубрега, вредности T_{max} , времена диуретске стимулације, пуне бешике, одсуства ефекта гравитације, као и запремине бубрежне карлице. Све ово може да утиче на погрешну интерпретацију опструкције [50]. Тако, подаци добијени постмикционом аквизицијом (након сат времена или мање од почетка снимања), који одражавају ефекат гравитације и пражњења бешике, могу бити у супротности са закључком добијеним на основу вредности $T_{1/2}$ и „лошу дренажу претворити у добру“ [51].

Ефекат гравитације и празне бешике има велики значај код одложене бубрежне дренаже. Стога дренажа би требало да буде тумачена параметрима који узимају у обзир и ове факторе, а на које бубрежна функција има мањи утицај. То су управо новији квантитативни параметри дренаже диурезне динамске скинтиграфије NORA и ОЕ. Ови параметри дају могућност квантификације бубрежне дренаже у било ком тренутку ренографске аквизиције. Ренална активност у одређеном моменту (20. минут аквизиције, крај диуретске стимулације, постмикциона аквизиција) подељена са реналном активношћу између првог и другог минута дефинише параметар NORA, док ОЕ представља проценат излучене активности из бубрега у одређеном тренутку (20. минут, одређено време након диуретске стимулације). Важна

преорука за интерпретацију диурезне динамске сцинтиграфије је постмикциона слика и израчунавање параметра NORA на постмикционој аквизицији [37].

Доступност софтвера за израчунавање NORE и OE представља велики проблем, као и стандардизација ова два параметра у циљу поређења резултата различитих нуклеарно медицинских центара.

У овом истраживању је коришћен IAEA софтвер за обраду динамских студија бубрега. Овај програм нуди израчунавање новијих параметара дренаже NORA и OE. Како софтвери за израчунавање ових параметара нису увек били доступни, већ се интерпретација динамске сцинтиграфије бубрега заснивала на традиционалним квантитативним параметрима, циљ је био обухватити различите радиофармаке и радиоренографске протоколе. Тиме би се одредиле граничне вредности за бубрежну опструкцију параметара NORA и OE и покрили уобичајени сцинтиграфски протоколи који се користе у свакодневној пракси. Укупно је анализирано 990 крива, два радиофармака и три протокола динамске сцинтиграфије бубрега. Највећа предност одређивања граничних вредности NORA и OE за опструкцију је смањење броја неопредељујућих налаза стандардне интерпретације динамске сцинтиграфије, што у свакодневној пракси нуклеарне нефроурологије представља проблем, јер је клиничарима важно одредити налазе као опструктивне или неопструктивно дилатирани. Смањена функција бубрега и/или смањена СФБ и изражена дилатација сабирног система отежавају стандардну интерпретацију динамских студија бубрега. Поред тога, било је важно доказати репродукцибилност ових параметра дренаже, како би се омогућило поређење резултата различитих нуклеарно медицинских центара у нашој земљи.

Радиофармак ^{99m}Tc -DTPA се често употребљава за динамску сцинтиграфију бубрега, иако је препорука да тубулски радиофармаци буду први избор. Главни разлог је ниска стопа екстракције у поређењу са тубулским радиофармацима. И поред тога, овај радиофармак је у широкој употреби у многим земљама, превасходно се користи за динамске студије бубрега код одраслих. У нашој земљи DTPA је радиофармак са најдужом традицијом. Разлози су доступност, нижа цена и могућност да се поред дренаже бубрега и СФБ, рачуна и стопа гломерулске филтрације [52,53]. Због неповољне фармакокинетице, употреба DTPA повећава број еквивокалних налаза у односу на радиофармаке који се излучују тубулском

секрецијом, поготово у случају смањене бубрежне функције [54,55]. Зато би примена NORA и OE имала велики клинички значај. Доступни подаци из литературе не описују израчунавање ових параметра бубрежне дренаже код ДТРА диурезне динамске сцинтиграфије. Неке студије описују различите квантитативне параметре динамске сцинтиграфије бубрега, као што је резидулна кортикална активност, али на малом броју испитаника без историје уроопструкције или било каквог бубрежног обољења [56].

Протокол ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20 диурезне динамске сцинтиграфије дозвољава најбољи увид у природни ток бубрежне дренаже без ране диуретске стимулације. Међутим, нарушена бубрежна функција и изражена дилатација сабирног система могу дати неконклузивне налазе и поред интерпретације постмикционог ренограма. Управо је смањење броја еквивокалних налаза најзначајнији резултат добијен у овој групи испитника.

У групи испитаника са протоколом ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20 диурезне динамске сцинтиграфије укупно је анализирано 249 бубрежних јединица, односно радиоренографских крива, док је код 153 бубрежне јединице постојала сумња на опструкцију. Коначана клиничка дијагноза је уроопструкцију потврдила код 73 бубрежне јединице. Одређивање граничних вредности параметара дренаже NORA и OE за опструкцију је дало највећи клинички значај овој студији. У будућој пракси управо би параметри NORA и OE могли да класификују еквивокалне налазе као опструктивне односно дилатиране. Број еквивокалних налаза је био 41, од чега је NORArm тачно рекласификовала 40 налаза, док је параметар OE₄₀ тачно рекласификовао 36/41 налаза. Дакле, у овој групи пацијената је NORArm био лако супериорнији параметар за дефинисању опструкције у односу на OE₄₀, а коефицијенти слагања између ових параметара и коначне клиничке дијагнозе су били преко 0.9, док је коефицијент слагања коначне клиничке дијагнозе и стандардне интерпретације ренограма имао дуго мању вредност (0.468). Параметар NORArm је имао један лажно позитиван налаз (0.23) за опструкцију због изражене дилатације пијело-каликсног система узроковане стенозом пијелоуретеричног врата. Оно што такође даје велики клинички значај јесте одлична специфичност NORArm и OE₄₀ за дијагнозу опструкције у односу на стандардну интерпретацију динамске сцинтиграфије бубрега (99% за оба параметра у односу на 64% код конвенционалне ренографије).

Дакле, у групи испитаника са протоколом ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20 диурезне динамске сцинтиграфије, ослабљена бубрежна функција и/или смањена СФБ, уз нешто лошију фармакокинетику радиофармака услед излучивања гломерулском филтрацијом су били главни разлози за отежану интерпретацију динамске сцинтиграфије бубрега конвенционалном методом (тумачење радиоренографске криве уз интерпретацију параметра $T_{1/2}$ и визуелну интерпретацију постмикционог ренограма). Дефинисањем граничних вредности NORA и OE на постмикционој аквизицији ће у свакодневној пракси одредити ове налазе као опструктивне, односно дилатирани, што ће утицати на даљи терапијски ток.

Идеја ране диуретске стимулације је да скрати време аквизиције динамске сцинтиграфије бубрега. Ово је посебно важно за педијатријску популацију, па су протоколи ране диуретске стимулације (Ф-15, Ф0, Ф+2) предложени од стране Европског удружења нуклеарне медицине (енг. European Association of Nuclear Medicine, EANM) 2001. године [57]. Сматра се да ниједан протокол ране диуретске стимулације нема предности у односу на друге [57].

У пракси се рана диуретска стимулација ДТРА динамске сцинтиграфије бубрега користи и код одраслих. Поред тога што се скраћује време трајања студије, услед ране апликације диуретика, смањује се број еквивокалних налаза, односно јасније се донеси закључак о постојању опструкције.

У групи испитаника са протоколом ^{99m}Tc -ДТРА Ф+2 диурезне динамске сцинтиграфије анализирано је укупно 186 бубрежних јединица, односно радиоренографских крива, од чега је код 129 постојала сумња на опструктивну уропатију. Запажа се мањи број еквивокалних налаза добијених стандардном интерпретацијим ренограма код ране диуретске стимулације у односу на протокол ДТРА Ф+20. Број еквивокалних налаза у овој групи испитаника је био 21/129 (16%), док је у групи испитаника са апликацијом диуретика у 20. минути аквизиције био 41/153 (27%). Студије су потврдиле мањи број еквивокалних налаза код ране диуретске стимулације ДТРА динамске сцинтиграфије бубрега у односу на касну [58]. Такође, интерпретација радиоренографске криве је таква да се не може пратити природни ток транзита радиофармака, услед ране диуретске стимулације, већ је транзит убрзан. Недостатак овог протокола диурезне динамске сцинтиграфије је и утицај ране апликације диуретика на одређивање СФБ [59-61]. Према коначној клиничкој дијагнози, било је 73 опструктивних, односно 56 налаза са неопструктивном дилатацијом. Стандардном

интерпретацијом ренографије, код 72 налаза се није могла искључити опструкција, од тога је 9 налаза било лажно позитивно. Изражене дилатације пијелокаликсног система и бубрежна слабост су били главни разлози да стандардна интерпретација ренограма није могла да искључи опструкцију код лажно позитивних налаза. Стога, коришћење IAEA софтвера за обраду динамских студија бубрега, потом израчунавање параметара NORA и OE и на крају одређивање граничних вредности ових параметара за опструкцију има важан клинички значај. Управо код изражених дилатација сабирног система бубрега и бубрежне слабости са или без снижене СФБ, што је и разлог лажно позитивних налаза за опструкцију и еквивокалних налаза, израчунавање параметара NORA и OE уз стандардну интерпретацију бубрега даје значајан дијагностички допринос. Тридесет шест налаза неопструктивне дилатације је добијено стандардном интерпретацијом, што је потврдила и коначна клиничка дијагноза.

Резултати су показали да су граничне вредности за NORApт и OE 20 минута након диуретске стимулације у групи испитаника са протоколом ^{99m}Tc -DTPA Ф+2 диуретске динамске скинтиграфије нешто ниже у односу на групу испитаника са протоколом DTPA Ф+20. Објашњење може бити бржи бубрежни транзит услед ране диуретске стимулације. Параметар OEФ+20 је тачно класификовао опструкцију у 70/73 бубрежне јединице, док је NORApт тачно класификовала опструкцију у 69/73 бубрежне јединице. У односу на групу испитаника са протоколом DTPA Ф+20, параметар OEФ+20 показује нешто боље слагање са коначном клиничком дијагнозом. Свакако, ови параметри дренаже су показали супериорност у односу на стандардну интерпретацију бубрега. Специфичност за налаз опструкције је 97% за параметар NORA, односно 98% за OE у односу на 64% за стандардну интерпретацију динамске скинтиграфије бубрега.

^{99m}Tc -ЕС је откривен и тестиран на људима 1992 [62]. Овај тубулски радиофармак је у употреби у нашој земљи од пре пар година. Карактеристике овог радиофармака се најчешће пореде са MAG3. У поређењу са MAG3, предности су лакше обележавање, виша стопа екстракције, мање везивање за протеине плазме и мање хепатобилијарно везивање [63]. Студије показују да је фармакокинетика ^{99m}Tc -ЕС слична хипурану са сличном стопом екстракције оба радиофармака код волонтера као и код пацијената са бубрежним обољењима [54]. Такође, студије наводе бољу евалуацију дренаже, као и мање вредности за параметар Tмаx динамске скинтиграфије бубрега [64]. Овај радиофармак олакшава и

визуелну интерпретацију ренограма због високог квалитета секвенцијалних сцинтиграма. Због свих наведених особина, студије су се бавиле поређењем овог радиофармака и ДМСА као златног стандарда за израчунавање функције бубрега. Закључак је био да вредности СФБ рачунате ЕС динамским студијама бубрега високо корелирају са вредностима бубрежне функције рачунате ДМСА статичком сцинтиграфијом бубрега и да ЕС може заменити златни стандард ДМСА [65-71]. Такође, студије су потврдила мању апсорбовану дозу зрачења код пацијената који су радили ЕС динамску сцинтиграфију бубрега у односу на ДТРА [72].

У групи испитаника са протоколом ^{99m}Tc -ЕС Ф+2 диурезне динамске сцинтиграфије укупно је анализирано 212 бубрежних јединица, односно радиоренографских крива. Већ код визуелне интерпретације динамске сцинтиграфије бубрега уочава се бољи квалитет секвенцијалних сцинтиграма у односу на ДТРА због већ описаних предности тубулског радиофармака. Поред квантитативних параметара и радиоренографске криве, важна је и визуелна интерпретација како за време аквизиције динамске сцинтиграфије бубрега, тако и на постмикционом сцинтиграму.

Као и код претходна два протокола диурезне динамске сцинтиграфије (ДТРАФ+2 и ДТРАФ+20), резултати показују значајно боље слагање параметара NORApт и ОЕФ+20 са коначном клиничком дијагнозом у односу на стандардну интерпретацију ренографије. Коефицијенти слагања за поменуте параметре дренаже су изнад 0.9 за сва три протокола у односу на вредности за стандардну интерпретацију ренограма.

Граничне вредности параметара NORA и ОЕ за опструкцију су биле 0.14, односно 77%, дакле ниже у односу на протоколе динамске сцинтиграфије са ДТРА. Управо фармакокинетика ЕС, односно брз бубрежни транзит објашњава добијене вредности. Параметар ОЕФ+20 је тачно класификовао опструкцију у 65/66 бубрежне јединице, док је параметар NORApт тачно класификовао опструкцију у 64/66 бубрежне јединице. Специфичност оба параметара за дијагнозу опструкције је преко 90 % и показује доминантност у односу на стандардну интерпретацију бубрега, што свакако има важан клинички значај.

Број еквивокалних налаза добијених стандардном интерпретацијом ^{99m}Tc -ЕС Ф+2 ренографије у овој групи пацијената је био 26/129. Коначна клиничка дијагноза је

реклаसификовала еквивокалне налазе добијене стандардном интерпретацијом ренограма у 14 опструктивних и 12 са налазом неопструктивне дилатације. Екстраренални пијелон је предњачио као разлог еквивокалних налаза који су рекласификовани као дилатирани, без опструкције, док је бубрежна слабост и/или смањена СФБ давала еквивокалне налазе које је коначна клиничка дијагноза рекласификовала као опструктивне.

Нема много студија о репродукцибилности MAG3 динамске скинтиграфије бубрега. Студије су се углавном бавиле изучавањем репродукцибилности СФБ [73-75]. Lezaic и сарадници су се бавили испитивањем интра и интер-обсервер репродукцибилности СФБ код деце и одраслих [76]. Резултати су показали одличну интра и интер-репродукцибилност овог квантитативног параметра динамске скинтиграфије бубрега у групи одраслих. У педијатријској популацији интра-обсервер репродукцибилност је била врло добра, док су резултати интер-обсервер репродукцибилности највише варирали у подгрупи пацијената са слабом дренажом и истострано нарушеном СФБ. У једној великој студији, 57 истраживача са пет континената је узело учешће у анализи интер-обсервер репродукцибилности налаза дренаже обрађених студија динамске скинтиграфије бубрега [77]. Двадесет три ренограма код деце са хидронефрозом и различитим образцима дренаже је евалуирано. Комплетно слагање, односно када је више од 80% обсервера дало исти закључак о дренажи је утврђено код 48% испитаника. Комплетно слагање није виђено код непотпуне дренаже, односно еквивокалних налаза ренографије. Тако да су резултати ове студије били разочаравајући. Santos и остали су истраживали интер-обсервер слагање визуелне интерпретације времена транзита кроз бубрега код испитаника са хидронефрозом [78]. Четворо искусних специјалиста нуклеарне медицине су се сложили у 61/69 налаза, док је слагање код двоје специјализаната било 48/69 анализа бубрежних јединица. Tondeur и сарадници су анализирали интра и интер-обсервер репродукцибилност квантитативних параметара ренографије у групи од 100 деце са уропатијом [79]. Коефицијенти корелације за све евалуиране ренографске параметре (NORA, ОЕ, СФБ) су били изнад 0.945. Млађи узраст, ниже вредности стопе гломурлске филтрације и СФБ нису значајно утицали на репродукцибилност СФБ рачунате и Patlak анализом и методом интеграла. Насупрот томе ови фактори су значајно утицали на репродукцибилност параметара бубрежне дренаже.

Анализирана је интер-обсервер репродукцибилност параметара IAEA софтвера за обраду динамских студија бубрега између три обсервера. Рађено је испитивање

репродуцибилности за све параметре који се могу израчунати овим софтвером. Тако да се студија бавила параметрима бубрежне дренаже (NORA, OE), транзита (MTT) и функције бубрега рачунате методом интеграла и Rutland Patlak анализом. Такође, обе популације испитаника су покривале раличиту старосну доб, образце дренаже, укупну и сепаратну бубрежну функцију. Због испитивања ефекта фактора који су специфични за педијатријску популацију, поређен је ниво репродуцибилности деце и одраслих. Додатно, рађене су посебне анализе репродуцибилности у односу на старост, образац дренаже и СФБ у педијатријској групи, односно образац дренаже, TER и СФБ код одраслих. Стога су узети у обзир сви фактори који би могли да утичу на ниво репродуцибилности између обсервера.

Резултати су показали вредности коефицијента корелације од 0.9 за све параметре IAEA софтвера у обе популације испитаника што указује на одличан ниво репродуцибилности између обсервера [80]. Укупно слагање између обсервера за све квантитативне параметре ренографије је било скоро савршено код деце и одраслих (коефицијенти корелације изнад 0.99), без значајне разлике између параметара дренаже, транзита и СФБ.

У педијатријској групи испитаника није било утицаја млађег узраста и незрелости бубрежне функције на ниво репродуцибилности, параметри бубрежне дренаже и транзита су чак показали нешто више вредности коефицијената корелације у односу на децу старијег узраста. Такође, ниже вредности СФБ и лоша/непотпуна дренажа нису утицале на репродуцибилност између обсервера. Вредности коефицијената корелације су биле изнад 0.98 у обе подгрупе деце.

Ниво репродуцибилности у адултној популацији је био врло задовољавајући. У групи одраслих испитаника са нарушеним TER, коефицијенти корелације су били скоро савршени (изнад 0.99), иако се из искуства у раду са IAEA софтвером може рећи да обрада динамских студија бубрега код пацијената са нарушеним TER понекад захтева више напора. На интер-обсервер анализу нису имали утицај лоша/непотпуна дренажа и нарушена СФБ. Лако снижене вредности коефицијената корелације за већину параметара су нађене у подгрупи пацијената са нарушеном дренажом, али безначајно.

На Bland-Altman графиконима за приказивање слагања између обсервера за параметар NORA, „outlier“ вредности су биле везане за лошу дренажу у обе популације испитаника, као и додатно нарушен TER у популацији одраслих.

Обрада динамских студија бубрега, односно добијање параметара користећи IAEA софтвер није било компликовано. Неке карактеристике овог софтвера могу имати утицај на бољу репродуцибилност квантитативних параметара бубрежне дренаже, транзита и функције. То су контрола квалитета (могућност корекције померања пацијента, што је посебно важно у педијатријској популацији), као и аутоматско оцртавање региона од интереса. Предност овог софтвера је и та што даје могућност да се обрада параметара динамске сцинтиграфије бубрега изводи коришћењем личног рачунара.

Након истраживања студија о MAG3 репродуцибилности, уочава се различитост испитиваних параметра, протокола и поготово софтвера за израчунавање квантитативних параметара, што још једном потврђује недостатак стандардизације динамске сцинтиграфије бубрега.

Сумирано, у овом истраживању анализирано је укупно 990 бубрежних јединица (544 пацијената), односно радиоренографских крива. За сваку бубрежну јединицу поред визуелне интерпретације секвенцијалних сцинтиграма и постмикционих слика, тумачени су параметри радиоренографске криве и накнадно помоћу IAEA софтвера рачунати NORA и OE. Обухваћени су различити радиофармаци, као и протоколи диурезне динамске сцинтиграфије бубрега. Дакле, било је важно обухватити радиофармаке и протоколе који се користе у свакодневној пракси нуклеарне нефроурологије.

Резултати овог истраживања су значајно допринели квалитету интерпретације динамске сцинтиграфије бубрега, како у популацији одраслих код којих је ова метода важан дијагностички тест за уроопструкцију [81-82], тако и у популацији деце, након урађене интер-обсервер анализе, с обзиром да је ренографија део протокола за евалуацију конгениталне хидронефрозе [83-89].

Највећи клинички допринос јесте одређивање граничних вредности квантитативних параметара NORA и OE за опструкцију. То омогућава да се ови параметри користе у свакодневној пракси уз стандардну интерпретацију ренографије. Највећи допринос ових параметара је у смањењу броја еквивокалних и лажно позитивних налаза бубрежне опструкције који се добијају углавном због нарушене функције и/или изражене дилатације сабирног система бубрега. Значајно боља дијагностичка тачност ових параметара за бубрежну опструкцију у односу на конвенционално тумачење ренографије ће омогућити и клиничарима боље терапијске протоколе.

Параметри NORA и OE су рачунати за DTPA и ЕС диурезну динамску сцинтиграфију, о чему су литературни подаци врло оскудни, стога није било поређења са резултатима других студија. Истраживања су се углавном бавила проучавањем ових параметара код MAG3 динамских студија. Рачунате су граничне вредности NORA и OE за опструкцију [36-38, 90-91] или се испитивао утицај бубрежне функције на вредности ових параметара [92-93].

Тестирањем репродуцибилности IAEA софтвера омогућава се увођење у свакодневну праксу параметара NORA20, NORA_{pm}, OE20, OEF+20, MTT и Rutlanad-Patlak анализе за израчунавање СФБ, односно побољшање квалитета ренографије. Како је имплементација софтвера за израчунавање ових параметара једноставна, додатно је могуће формирање базе података ових параметара, што доприноси хармонизацији завршних налаза динамске

сцинтиграфије бубрега и развоју мултицентричних студија нуклеарно медицинских центара наше земље.

6. Закључци

1. Дијагностичка тачност параметра NORAm за протоколе ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20, ^{99m}Tc -ДТРА Ф+2 и ^{99m}Tc -ЕС Ф+2 диурезне динамске скинтиграфије је 98%, 96% и 98%, респективно у односу на коначну клиничку дијагнозу бубрежне опструкције.
2. Дијагностичка тачност параметра OEF+20 за протоколе ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20, ^{99m}Tc -ДТРА Ф+2 и ^{99m}Tc -ЕС Ф+2 диурезне динамске скинтиграфије је 95%, 98% и 97% , респективно у односу на коначну клиничку дијагнозу бубрежне опструкције.
3. Дијагностичка тачност стандардне интерпретације динамске скинтиграфије бубрега за протоколе ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20, ^{99m}Tc -ДТРА Ф+2 и ^{99m}Tc -ЕС Ф+2 је 73%,77% и 73%, респективно у односу на коначну клиничку дијагнозу бубрежне опструкције.
4. Параметри NORA и OE значајно смањују број еквивокалних и лажно позитивних налаза опструкције добијених стандардном интерпретацијом ^{99m}Tc -ДТРА Ф+20, ^{99m}Tc -ДТРА Ф+2 и ^{99m}Tc -ЕС Ф+2 диурезне динамске скинтиграфије, поготово у случају изражене дилатације сабирног система и смањене бубрежне функције.
5. Укупно слагање између обсервера за све параметре IAEA софтвера је било одлично (коефицијенти корелације изнад 0.9) у обе популације испитаника без значајне разлике између параметара дренаже, транзита и сепаратне функције бубрега.
6. Није било значајне разлике у интер-обсервер репродукцибилности параметара IAEA софтвера између деце и одраслих.
7. Узраст, квалитет дренаже и нарушена СФБ нису значајно утицали на репродукцибилност параметара IAEA софтвера између обсервера у педијатријској групи испитаника.

8. Квалитет дренаже, смањена укупна бубрежна функција и нарушена СФБ нису значајно утицали на репродуцибилност параметара IAEA софтвера између обсервера у адултној групи испитаника.

7. Литература

1. Siddiqui MM, McDougal WS. Urologic assessment of decreasing renal function. *Med Clin North Am* 2011;95(1):161-168.
2. Mourmourisa I. P, Chirasb T, Papatsoris G. A. Obstructive Uropathy: From Etiopathology to Therapy. *World J Nephrol Urol* 2014;3(1):1-6.
3. Klahr S. Obstructive nephropathy. *Intern Med* 2000;39:355–61.
4. Shokeir A. A. Renal colic: Pathophysiology, diagnosis and treatment *Eur Urol* 2001;39:241-249.
5. Wimpissinger F, Turk C, Kheyfets O, Stackl W. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. *J Urol* 2007;178:1341–4.
6. Borin F. J. Ureteropelvic junction obstruction in adults. *Rev Urol* 2017;19(4):261–264.
7. Khan F, Ahmed K, Lee N, Challacombe B, Khan MS, Dasgupta P. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Nat Rev Urol* 2014;11(11):629-38.
8. Hindryckx A, Catte L. Prenatal diagnosis of congenital renal and urinary tract malformations. *Facts Views Vis Obgyn* 2011;3(3):165-174.
9. Tseng Y. T, Stoller L. M. Obstructive Uropathy. *Clin Geriatr Med* 2009;25(3):437-43.
10. Sohn B, Kim M., Han S. W, Im, Y, Lee M. Shear wave velocity measurements using acoustic radiation force impulse in young children with normal kidneys versus hydronephrotic kidneys. *Ultrasonography* 2014;33(2):116-121.
11. Farrugia MK, Whitaker RH. The search for the definition, etiology, and effective diagnosis of upper urinary tract obstruction: the Whitaker test then and now. *J Pediatr Urol* 2019;15(1):18-26.
12. Fulgham PF, Assimos DG, Pearle MS, Preminger GM. Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. *J Urol* 2013;189:1203–1213.
13. Türk C, Neisius A, Petřík A, Seitz C, Skolarikos A, Somani B, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol.* 2015;69:475– 482.

14. Wayne Brisbane W , Bailey R M , Sorensen D M. An overview of kidney stone imaging techniques. *Nat Rev Urol* 2016;13(11):654-662.
15. Cheng M. P, Moin P, Dunn D. M, Boswell D. W, Duddalwar A. V. What the Radiologist Needs to Know About Urolithiasis: Part 1—Pathogenesis, Types, Assessment, and Variant Anatomy. *AJR* 2012;198:W540–W547.
16. Linton D K, Hall J. Obstruction of the upper and lower urinary tract. *Renal and urological Surgery* 2013;31(7):346-353.
17. Ege G, Akman H, Kuzucu K, Yildiz S. Can computed tomography scout radiography replace plain film in the evaluation of patients with acute urinary tract colic? *Acta Radiol.* 2004;45:469–473.
18. Katz SI, Saluja S, Brink JA, Forman HP. Radiation dose associated with unenhanced CT for suspected renal colic: impact of repetitive studies. *AJR* 2006;186:1120-1124.
19. Coursey CA, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) acute onset flank pain-suspicion of stone disease. *Ultrasound Q* 2012;28:227–233.
20. Memarsadeghi M, Heinz-Peer G, Helbich H T, Schaefer-Prokop C, Gero Kramer G, Scharitzer M, et al. Unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having urinary stone disease: effect of section width on diagnosis. *Radiology* 2005;235:530–536.
21. Bafaraj M. S. Value of Magnetic resonance urography versus computerized tomography urography (CTU) in evaluation of obstructive uropathy: an observational study. *Current Medical Imaging* 2018;14:129-134.
22. Tartaglione G, Townsend M. D, Bassi F P, Delgado Bolton C. R, Giammarile F, Rubello D. Diuresis renography in equivocal urinary tract obstruction. A historical perspective. *Biomed Pharmacother* 2019;116:108981.
23. Taylor A, Schuster DM, Alazraki N, The genitourinary system, in: Taylor A, Schuster DM, Alazraki N (Eds.), *A Clinician’s Guide to Nuclear Medicine*. Reston, VI: Society of Nuclear Medicine, 2003, pp. 45–76.
24. Isky G, Piepzs A, Sixt R. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1175–1188.
25. Taylor AT, Brandon DC, de Palma D, Blaufox DM, Durand E, Erbas B et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Diuretic Renal Scintigraphy in Adults with Suspected Upper Urinary Tract Obstruction 1.0. *Seminars in Nuclear Medicine* 2018;48(4):377-390.

26. Shikano N, Kanai Y, Kawai K, Ishikawa N, Endou H. Transport of ^{99m}Tc -MAG3 via rat renal organic anion transporter 1. *J Nucl Med* 2004;45:80-85.
27. Shahrokh H, Movahhed M, Shoshtari A Z M, Orafa A M, Hekmat S. Ethylenedicysteine Versus Diethylenetriamine Pentaacetic Acid as the Carrier of Technetium Tc 99m in Diuretic Renography for Patients with Upper Urinary Tract Obstruction. *Urol J* 2006;3(2):97-103.
28. Tartaglione G, D'Addessi A, De Waure C, et al. ^{99m}Tc -MAG3 diuretic renography in diagnosis of obstructive nephropathy in adults: A comparison between F-15 and a new procedure F+10(sp) in seated position. *Clin Nucl Med* 2013;38:432-436.
29. Taylor AT, Folks RD, Rahman AKMF, Polsani A, Dubovsky VE, Halkar R, et al. ^{99m}Tc -MAG3: Image wisely. *Radiology* 2017;284:200-209.
30. Harvey A. Ziessman. *Nuclear medicine*. 4 th ed. Philadelphia: Elsevier, 2014:168-203.
31. Bao J, Manatunga A, Binongo JN, Taylor TA. Key variables for interpreting ^{99m}Tc mercaptoacetyltriglycine diuretic scans: Development and validation of a predictive model. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:325-333.
32. Piepsz A. Antenatal Detection of Pelviureteric Junction Stenosis: Main Contraversies. *Seminars in Nucleare medicine* 2011;41:11-19.
33. Nimmon CC, Briton KE. Influence of renal function on renal output efficiency. *J Nucl Med* 2003;44:658-659.
34. Taylor AT. Radionuclides in nephrourology, part 1: Pitfalls and Diagnostic Applications. *J Nucl Med* 2014;55: 786-98.
35. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. NORA: a simple and reliable parameter for estimating renal output with or without furosemide challenge. *Nucl Med Commun* 2000;21:317-23.
36. Jain S, Cosgriff PS, Turner DT, Aslam M, Morrish O. Calculating the renal output efficiency as a method for clarifying equivocal renograms in adults with suspected upper urinary tract obstruction. *BJU Int* 2003;92:485-7
37. Piepsz A, Kuyvenhoven JD, Tondeur M, Hamphrey H. Normalized residual activity: usual values and robustness of the method. *J Nucl Med* 2002;43:33-8.
38. Piepsz A, Nogarède C, Tondeur M: Is normalized residual activity a good marker of renal output efficiency? *Nucl Med Commun* 2011;32:824-828.

39. Durand E, Blafox MD, Briton KE, Carlsen O, Cosgriff P, Fine E, et al. International Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology (ISCORN) Consensus of Renal Transit Time Measurements. *Semin Nucl Med* 2008; 38(1):82-102.
40. Zaknun JJ, Rajabi H, Piepsz A, Roca I, Donda M. The international atomic energy agency software package for the analysis of scintigraphic renal dynamic studies: a tool for clinician, teacher and researcher. *Semin Nucl Med* 2011;41:73-80.
41. Beatovic S, Sobic-Saranovic D, Jaksic E, Artiko M V, Ajdinovic B. Validation of numerical outputs of IAEA software by the analysis of diuretic nephrogram in children with antenatally detected hydronephrosis. *Hell J Nucl Med* 2015; Suppl1:143.
42. Rafque M. Nephrectomy: indications, complications and mortality in 154 consecutive patients. *J Pak Med Assoc* 2007;57:308–11.
43. Demirtaş A, Güleser A M, Sönmez G, Demirtaş T, Tombul Ş T. Two-step treatment model for the adult patients with an obstructed kidney functioning below 10% of its capacity: a pilot study. *Clin Exp Nephrol* 2020;24(2):185-189.
44. Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ, Jones RA, Grattan-Smith JD, A prospective study comparing ultrasound, nuclear scintigraphy and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of hydronephrosis. *J. Urol* 2003;170(4 Pt 1):1330–1334.
45. A. Heuck, M. Reiser. *Abdominal and Pelvic MRI* Ed Springer, 2000.
46. G. Bhave, J.B. Lewis, S.S. Chang, Association of gadolinium based magnetic resonance imaging contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis, *J. Urol* 2008;(3):830–835.
47. Shapiro E. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of hydronephrosis in children, *Rev Urol* 2004;6(1):49–50.
48. Isky G, Piepsz A, Sixt R. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1175–1188.
49. Piepsz A, Hamphrey RH. Pediatric application of renal nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 2006;36:16-35.
50. Eskiled- Jensen A, Gordon I, Piepsz A, Frøkiaer J. Interpretation of the renogram: problems and pitfalls in hydronephrosis in children. *BJU International* 2004;94:887-892.
51. Piepsz A. Antenatal Detection of Pelviureteric Junction Stenosis: Main Contraversies. *Seminars in Nucleare medicine* 2011;41:11-19.

52. Cheng B, Ding X, Du X, Xie X, Han X, Liu B. The half maximum time of Tc-DTPArenol131 graphy measured in healthy kidney donors, compared to I-OIH. *Hell J Nucl Med* 2011;14:322-3.
53. Zhao X, Shao Y, Wang Y, Tian J, Sun B, Ru Y, et al. New normal values not related to age and 99m sex, of glomerular ltration rate by Tc-DTPA renal dynamic imaging, for the evaluation of living kidney graft donors. *Hell J Nucl Med* 2012;15:210-4.
54. Lima MC, de Lima ML, Pepe CF, Etchebehere ECSC, Santos AO, Amorim BJ, et al. Technetium-99m-L, L-ethylenedicysteine is more eective than technetium-99m diethylenetriamine penta-acetic acid for excluding obstruction in patients with pyelocalicinal dilation. *Urology* 2010;76(2):283-8.
55. Taylor AT, Schuster DM. Re: Cost-savings analysis of renal scintigraphy, stratied by renal function thresholds: mercaptoacetyltriglycine versus diethylene triamine penta-acetic acid. *J Am Coll Radiol* 2017;14:146.
56. Jung HS, Chung YA, Kim EN, Kim SH, Lee SY, Sohn HS, et al. Influence of hydration status in normal subjects: fractional analysis of parameters of Tc-99m DTPA and Tc-99m MAG renography. *Ann Nucl Med* 2005;19:1-7.
57. Gordon I, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frökier J, Hahn K, et al., Guidelines for standard and diuretic renogram in children, *Eur. J. Nucl. Med* 2001;(28):BP21–30.
58. Kumar M.H, Hanuwant S. Comparison of the F+20 and F-15 Diuresis Technetium-99m Diethylenetriaminepentacetate Renography Protocols for Diagnosis of Ureteropelvic Junction Obstruction in Adult Patients with Hydronephrosis. *Indian J Nucl Med* 2018;33(1): 39–42.
59. Kandeel, A. A., Elhossainy, S. A, Elsayed, N. D Influence of early (F+0) intravenous furosemide injection on the split renal function using 99mTc-DTPA renography. *Nuclear Medicine Communications* 2013;34(4);354–358.
60. Liu Y, Ghesani NV, Skurnick JH, Zuckier LS. The F + 0 protocol for diuretic renography results in fewer interrupted studies due to voiding than the F – 15 protocol. *J Nucl Med* 2005;46:1317–1320.
61. Donoso G, Ham H, Tondeur M, Piepsz A. Influence of early furosemide injection on the split renal function. *Nucl Med Commun* 2003;24:791–795).

62. Van Nerom CG, Bormans GM, de Roo MJ, Verbruggen AM. First experience in healthy volunteers with technetium-99m L,L-ethylenedicysteine, a new renal imaging agent. *Eur J Nucl Med* 1993;20:738–746.
63. Ozker K. Technetium-99m-N, N-ethylenedicysteine – a comparative study of renal scintigraphy with technetium-99m-MAG3 and iodine-131-OIH in patients with obstructive renal disease. *J Nucl Med* 1994;35:840–845.
64. Jain V, Arora S, Passah, A, Mani K, Yadav D. K, Goel P et al. Comparison of the renal dynamic scan performed with 99mTc-L,L-EC and 99mTc-MAG3 in children with pelviureteric junction obstruction. *Nuclear Medicine Communications* 2018;39(11):1053-1058.
65. Hedayati R, Hekmat S, Rastgou F, Yaghoobi N, Firoozabadi H, Ahmad Bitarafan-Rajabi A. et al. Role of Technetium-99m-Ethylenedicysteine in the Calculation of Differential Renal Function: A Comparison Study with Dimercaptosuccinic Acid Renal Scintigraphy 2021;36(1): 21–24.
66. Buyukdereli G, Guney IB. Role of technetium-99m N, N-ethylenedicysteine renal scintigraphy in the evaluation of differential renal function and cortical defects. *Clin Nucl Med* 2006;31:134–8.
67. Mohammadi-Fallah M, Alizadeh M, Ahmadi Lavin T. Comparison of DMSA scan 99 m and EC scan 99 m in diagnosis of cortical defect and differential renal function. *Glob J Health Sci* 2014;6:38–43.
68. Domingues FC, Fujikawa GY, Decker H, Alonso G, Pereira JC, Duarte PS. Comparison of relative renal function measured with either 99mTc-DTPA or 99mTc-EC dynamic scintigraphies with that measured with 99mTc-DMSA static scintigraphy. *Int Braz J Urol* 2006;32:405–9.
69. Raja S, Pareek V, Singh B, Sharma S, Rao KL, Mittal BR. Comparison of 99mTc-ethylene dicysteine and 99mTc-dimercaptosuccinic acid scintigraphy for the Evaluation of Cortical Scarring and Differential Renal Function in Children with recurrent urinary tract infection. *J Postgrad Med Edu Res* 2012;46:183–6.
70. Atasever T, Ozkaya O, Abamor E, Söylemezoğlu O, Buyan N, Unlü M. 99mTc ethylene dicysteine scintigraphy for diagnosing cortical defects in acute pyelonephritis: A comparative study with 99mTc dimercaptosuccinic acid. *Nucl Med Commun* 2004;25:967–70.

71. Yapar AF, Aydin M, Reyhan M, Yapar Z, Yologlu NA. Assessment of the optimal time interval and background region of interest in the measurement of differential renal function in Tc-99m-EC renography. *Ann Nucl Med* 2004;18:419–25.
72. Pirdamooie S, Shanei A, M. Comparison of the Absorbed Dose for ^{99m}Tc-Diethylenetriaminepentaacetic Acid and ^{99m}Tc-Ethylenedicysteine Radiopharmaceuticals using Medical Internal Radiation Dosimetry *J Med Signals Sens.* 2015;5(3):171–175.
73. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Relative 99mtc-MAG3 renal uptake: reproducibility and accuracy. *J Nucl Med* 1999;40:972–976.
74. Brink A, Sámal M, Mann MD. The reproducibility of measurements of differential renal function in paediatric 99mtc-MAG3 renography. *Nucl Med Commun* 2012;33:824–831.
75. Lythgoe MF, Gordon I, Khader Z, Smith T, Anderson PJ. Assessment of various parameters in the estimation of differential renal function using technetium-99m mercaptoacetyltriglycine. *Eur J Nucl Med* 1999;26:155–162.
76. Lezaic L, Hodolic M, Fettich J, Grmek M, Milcinski M. Reproducibility of 99mtc-mercaptoacetyltriglycine renography: population comparison. *Nucl Med Commun* 2008;29:695–704.
77. Tondeur M, De Palma D, Roca I, Piepsz A, Ham H. Inter-observer reproducibility in reporting on renal drainage in children with hydronephrosis: a large collaborative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:644–654.
78. Santos AI, Violante L, Carmona S, Prata A, Rodrigues Victor M, Santos JG, et al. Interobserver agreement on cortical tracer transit in 99mtc-MAG3 renography applied to congenital hydronephrosis. *Nucl Med Commun* 2017;38:124–128.
79. Tondeur M, Nogarède C, Donoso G, Piepsz A. Inter- and intra-observer reproducibility of quantitative renographic parameters of differential function and renal drainage in children. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73: 414–421.
80. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med* 2016;15:155–163.
81. Keramida G, James JM, Prescott MC, Peters AM. Pitfalls and Limitations of Radionuclide Renal Imaging in Adults. *Semin Nucl Med* 2015;45(5):428-39.
82. Błaszczyk M, Cichocki P, Bieńkiewicz M, Dąbrowski J, Płachcińska A, Kuśmierk J. Assessment of the relation between pelvicalyceal dilatation in ultrasound and features of

- obstructive uropathy in dynamic renal scintigraphy. Nucl Med Rev Cent East Eur 2018;21(2):96-99.
83. Çamlar SA, Devenci N, Soylu A, Türkmen MA, Özmen D, Çapakaya G, Kavukçu S. Saudi J The role of dynamic renal scintigraphy on clinical decision making in hydronephrotic children. Kidney Dis Transpl 2017;28(1):76-80.
84. Majd M, Bar-Sever Z, Santos A I, De Palma D. The SNMMI and EANM Procedural Guidelines for Diuresis Renography in Infants and Children. J Nucl Med 2018;59(10):1636-1640.
85. De Man KE, Troch ME, Dobbeleir AA, Duong HP, Goethals IM. Comparison of the EANM and SNM guidelines on diuretic renography in children. Nucl Med Commun 2015;36(5):486-8.
86. Piepsz A, Sixt R, Gordon I.Q. Performing renography in children with antenatally detected pelvi-ureteric junction stenosis: errors, pitfalls, controversies. J Nucl Med Mol Imaging 2010;54(4):350-62.
87. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenat hydronephrosis. J Pediatr Urol 2010;6:212-31.
88. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Darge K, Lobo ML, et al. Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. Pediatr Radiol 2008;38:138-45.
89. Mallik M, Watson AR. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. Pediatr Nephrol 2008;23:897.
90. Beatovic SLj, Sobic-Saranovic DP, Jaksic ED, Jankovic MM, Marinkovic J, Obradovic VB. Validation of IAEA software package for the analysis of scintigraphic renal dynamic studies: parameters of renal transit in children with renal pelvic dilatation. Clin Nucl Med 2014;39:598-604.
91. Nogarède C, Tondeur M, Piepsz A. Normalized residual activity and output efficiency in case of early furosemide injection in children. Nucl Med Commun 2010;31(5):355-8.
92. Nimmon CC, Sámal M, Britton KE. Elimination of the influence of total renal function on renal output efficiency and normalized residual activity. J Nucl Med 2004;45(4):587-93.

93. Kuyvenhoven JD, Ham HR, Piepsz A. The influence of renal function on normalized residual activity. Nucl Med Commun 2004;25(2):151-4.

Скраћенице

UAU- American Urological Association

EAU- European Association of Urology

mSv- милисиверт

КТ- Комјутеризована Томографија

MAG3- Mercaptoacetyltriglycine

ЕС- Ethylenedicysteine

ДТРА- Diethylenetriaminepentaacetic acid

mCi- миликири

СФБ - Сепаратна функција бубрега

NORA- Normalized Residual Activity

ОЕ- Output efficiency

IAEA- International Atomic Energy Agency

DMSA- Dimercaptosuccinid acid

GFR- Glomerular filtration rate

ERPF- Effective renal plasma flow

ВУР- Везикоуретерни рефлукс

МВq- Мегабекерел

МТТ- Mean transit time

EANM- European Association of Nuclear Medicine

TER- tubular extraction rate

Биографија

др Марија Радуловић, специјалиста нуклеарне медицине

Др Марија Радуловић рођена је 16.02.1979, у Београду. Медицински факултет Универзитета у Београду завршила је 2005. године са просечном оценом током студирања 8.80. У периоду 2007-2011. била је запослена као лекар опште праксе у Београду. Специјалистичке студије из нуклеарне медицине је уписала 2012. године на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду. Специјалиста нуклеарне медицине постаје 2016. године. Специјалистичке академске студије из нуклеарне медицине је уписала 2013. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Завршни специјалистички академски рад под називом „Улога и значај квантитативних показатеља динамске скинтиграфије бубрега у дијагностици и праћењу пренатално дијагностиковане хидронефрозе код деце“ је одбранила 2016. године, са просечном оценом током студирања 9.73. Школске 2014/2015. године је уписала докторске студије Медицинског факулета Универзитета у Београду из Радиологије и нуклеарне медицине под менторством проф. др Слободанке Беатовић. Од јуна 2018. године је стално запослена у Институту за нуклеарну медицину Војномедицинске академије. Др Марија Радуловић је аутор или коаутор 11 радова објављених у часописима JCR листе. У оквиру теме докторске дисертације објављена су два рада.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Марија Радуловић
Број индекса: RN02/14

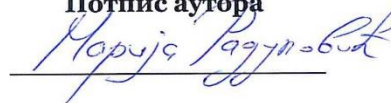
Изјављујем
да је докторска дисертација под насловом

**“ПРОЦЕНА ДИЈАГНОСТИЧКЕ ВРЕДНОСТИ НОВИХ ПАРАМЕТАРА
ДРЕНАЖЕ ДИНАМСКЕ СЦИНТИГРАФИЈЕ БУБРЕГА“**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, 08.10.2021.

Потпис аутора



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Марија Радуловић

Број индекса: RN02/14

Студијски програм: Радиологија и нуклеарна медицина

Наслов рада: „Процена дијагностичке вредности нових параметара дренаже динамске сквентиграфије бубрега“

Ментор: Проф. др Слободанка Беатовић

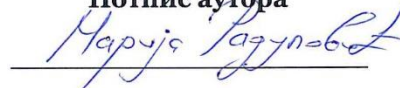
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 08.10.2021.

Потпис аутора



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

“ПРОЦЕНА ДИЈАГНОСТИЧКЕ ВРЕДНОСТИ НОВИХ ПАРАМЕТАРА ДРЕНАЖЕ ДИНАМСКЕ СЦИНТИГРАФИЈЕ БУБРЕГА“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора



У Београду, 08.10.2021.

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.