

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Stajić B. Sava

**ZNAČAJ ULTRAZVUČNE
ELASTOGRAFIJE
U REALNOM VREMENU U PROCENI
MORFOLOŠKE IZMENJENOSTI
PARENHIMA BUBREGA PACIJENATA
SA HRONIČNIM BOLESTIMA
BUBREGA**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Stajić B. Sava

**THE IMPORTANCE OF REAL TIME
ULTRASOUND ELASTOGRAPHY
IN THE ASSESSMENT OF
MORPHOLOGIC KIDNEY PARENCHYMAL
VARIATIONS IN PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR:

Prof. dr Željko Marković, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. Dr Vesna Plešinac Karapandžić, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc.dr Jovica Šaponjski, docent, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Doc.Dr Nataša Prvulović Bunović, docent, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane:

Zahvalnica

Proces istraživanja, kao i sama izrada doktorske disertacije, posebno završni deo istraživanja sa izradom pisanog oblika teze zahtevaju veliko odricanje i poseban napor, kako lično, tako i kompletnog, porodičnog okruženja. Zato dugujem veliku zahvalnost mojoj porodici, pre svega supruzi Dušanki na izuzetnom strpljenju, razumevanju, podršci i pomoći. Istovremeno ovom disertacijom odajem priznanje mojim roditeljima koji su me za života hrabрили da istrajem na tom putu.

Neizmernu zahvalnost dugujem Prof. Dr Radoslavi Novaković, koja me je uvela u istraživanja u medicini, uputila me u način istraživačkog rada, probudila moj istraživački duh, omogućila mi da se predstavim kao istraživač u zemlji i svetu i tako trajno uticala na mene da prisutupam problemima ne samo kao stručnjak, nego i kao istraživač, koji pokušava da pronikne u tajne određene problematike, da istraži i nadje rešenja.

Posebnu zahvalnost dugujem mom mentoru Prof. Dr Željku Markoviću, na velikoj pomoći i podršci, kao i izuzetno pozitivnom pristupu i uverenju da ću uspeti da završim započeto istraživanje.

Želim da se zahvalim i Doc. Dr Zoranu Bukumiriću na izuzetnoj statističkoj obradi složenih rezultata uz pravi prijateljski pristup i podršku.

U Beogradu, mart 2018.

Dr Sava Stajić

SAŽETAK

UVOD

Hronična bolest bubrega (HBB) obuhvata svaki stepen smanjene bubrežne funkcije, od postojanja rizika za oštećenje bubrega, kroz blagu, umerenu i tešku bubrežnu insuficijenciju. Bolest bubrega spada među deset vodećih uzroka smrti kod nas. Ultrazvučni elastografski pregled u realnom vremenu je imidžing modalitet kojim kvalitativno i kvantitativno merimo elastičnost tkiva tokom ultrazvučnog pregleda.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Određivanje elastografskih parametara parenhima bubrega u kontrolnoj grupi osoba kod kojih nije dijagnostički potvrđeno postojanje hronične bolesti bubrega.

Određivanje elastografskih parametara parenhima bubrega u grupi osoba sa klinički potvrđenim hroničnim bolestima bubrega, uključujući i postojanje dugogodišnjeg dijabetes melitusa, odnosno dugogodišnje loše regulisane arterijske hipertenzije.

Određivanje korelacije dobijenih elastografskih parametara parenhima bubrega sa morfološkim karakteristikama parenhima bubrega u “B” modu i dopler parametrima uz procenu kliničke upotrebljivosti ultrazvučne elastografije u realnom vremenu u pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega.

MATERIJAL I METODE

U studiju istraživanja uključene su dve grupe ispitanika, kontrolna grupa pacijenata (72 osobe) i grupa pacijenata sa različitim stepenom hronične bolesti bubrega (151 osoba). Metode je bila uvedena krajem 2014. godine, a sa istraživanjem se nastavilo tokom tri godine. Ultrazvučni pregledi su obavljani u Službi radiološke dijagnostike, KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, na dva ultrazvučna aparata firme Toshiba, tip Aplio 300 i Aplio XG. sa softverskom verzijom za izvođenje pregleda elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom i elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI, obe u realnom vremenu, uz dobijanje kolor skale organa koja prezentuje različite zone krutosti tkiva, kao i određivanjem relativnih vrednosti odnosa naprezanja korteksa i medule parenhima. Statistička metodologija obuhvatala je SPSS softverski paket. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0,05. Značaj ultrazvučne elastografije u

proceni morfološke izmenjenosti parenhima bubrega pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega učinjena je ROC analizom.

REZULTATI: Vrednosti glomerularne filtracije (GFR) „kao zlatni standard“ najbolji je pokazatelj stanja funkcije bubrega, odnosno stadijuma bolesti. Serumski nivoi uree i kreatinina pratili su vrednosti GFR. Postojale su statistički značajne razlike između dužine bubrega u ispitanika bez HBB i onih sa različitim stadijumom HBB. Isti trend statističke značajnosti evidentiran je i u odnosu na širinu buburega, debljinu parenhima, definisanost kontura parenhima, istaknutost kortikomedularnih kontura, kao i prisustvo hiperehogenih fibroznih zona i traka u parenhimu. Najvažniji deo istraživanja posvećen je testiranju elastografskih karakteristika parenhima bubrega ispitanika. Prisutna je statistički izrazito značajna razlika u izmerenim kortikomedularnim odnosima naprežanja u ispitanika bez HBB i pacijenata sa HBB u obe metode. Prisutna je statistička značajnost distribucije otpora u kolor mapi obema metodama. Prisutna je statistička značajnost indeksa otpora interlobarnih arterija, kao i odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija. Indeks linearne korelacije pokazuje izuzetno dobru povezanost kortikomedularnih indeksa otpora spoljnom kompresijom i ARFI metodom, kao i povezanost kortikomedularnih odnosa spoljnom kompresijom i ARFI metodom sa RI interlobarnih arterija i odnosom PSV ovih arterija. Uočavaju se razlike u indeksu linerne korelacije između pacijenata sa HBB (stadijum 3 i 4) i onih sa terminalnim stadijumom bolesti.

ZAKLJUČAK: Ovo istraživanje ukazuje na ultrazvučnu elastografiju kao vrlo koristan, neinvazivan, neškodljiv, ponovljiv, brz i jeftin dijagnostički modalitet, koji ima svoje mesto u dijagnostičkom algoritmu, a istraživanje na datom uzorku je potvrdilo da elastografski indeksi dobro koreliraju sa morfološkim promenama u parenhimu, kao i sa dopler parametrima interlobarnih arterija. Kolor skala, kao i kvantitativni indeksi naprežanja pokazuju dovoljnu visoku specifičnosti i senzitivnost metode.

Ključne reči: ultrazvučna elastografija, elastografija naprežanja, ARFI elastografija, morfološke karakteristike bubrega ultrazvukom, Dopler parametri bubrega, hronična bolest bubrega.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Radiologija.

SUMMARY

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) incorporates all degrees of decreased renal function, ranging from the risk of renal damage, to mild, moderate and severe renal impairment. Kidney disease is one of the top 10 causes of death in our country. Ultrasound elastographic examination in real time is an image modulation that enables quantitative and qualitative measurement of the tissue elasticity during ultrasound examination.

GOALS OF RESEARCH

1. Determination of kidney parenchyma elastographic parameters of in the control group of people, with no chronic kidney disease.
2. Determination of kidney parenchyma elastographic parameters in the group of people with chronic kidney disease, with either long-standing diabetes mellitus or long-term poorly regulated arterial hypertension.
3. Correlation of the obtained renal parenchyma elastographic parameters with the renal parenchyma morphological characteristics in "B" mode and dopler parameters, including an assessment of the clinical utility of real time ultrasound elastography in patients with chronic kidney disease.

MATERIAL AND METHODS

The study included two groups of patients: a control group of 72 people and a group of 151 patients with different degrees of chronic kidney disease. The research project started in late 2014th and was conducted over a period of three years. Ultrasound examinations were carried out at the Radiological Diagnostics Service, KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", on two ultrasound devices from Toshiba, type Aplio 300 and Aplio XG. The software version enabled: 1) registration of stress elastography by external compression and strain elastography using ARFI in real time, 2) registration of the kidney colour scale that presents different stiffness tissue areas, 3) possibility to determine the relative values of the parenchymal cortex and medulla stress ratio. Statistical methodology was based on SPSS software package. Statistical hypotheses were tested at the level of statistical significance of

0.05. The final assessment of ultrasound elastography importance in patients with CKD was conducted by ROC analysis.

RESULTS: The values of glomerular filtration (GFR) "as a gold standard" are the best indicator of kidney function, or the stage of the disease. Serum levels of urea and creatinine were followed by GFR values. There were statistically significant differences between the length of the kidney in respondents without CKD and those with different CKD stage. The same trend of statistical significance was also recorded in relation to the width of the kidney, the thickness of the parenchyma, the definition of contours of the parenchyma, the prominence of corticomedicular contours, and the presence of hyperechoic fibrous zones. The most important part of the research is dedicated to elastography test of parenchymal kidney in patients. A statistically significant difference of corticomedulary strain ratio in CKD-free subjects and patients with CKD by both methods was confirmed. There is a statistical significance of distribution resistance by colour map using both methods. The results for the resistance index in interlobar arteries was found to be statistically significant, as were the results between PSV of interlobary and renal arteries. The linear correlation index between corticomedular resistance by external compression and ARFI method, was extremely good, as was the correlation of corticomedular ratio with external compression and ARFI method with RI interlobar arteries and with the relationship of PSV in these arteries. The testing CKD groups showed differences in the liner correlation index between patients with CKD (stage 3 and 4) and those with terminal disease.

CONCLUSION: This research suggests that ultrasound elastography as a very valuable, non-invasive, harmless, reproducible, fast and inexpensive diagnostic modality has its place in the diagnostic algorithm. The research confirmed that the elastographic ratio correlate well with the morphological changes in parenchyma, as well Doppler parameters of interlobar arteries. colour scale, as quantitative stress indices, with high specificity and sensitivity of the method.

Key words: ultrasound elastography, stress elastography, ARFI elastography, ultrasound morphology of kidney, Dopler parameters of the kidneys, chronic kidney disease.

Scientific filed: Medicine

Scientific subfield: Radiology.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Hronična bolest bubrega (HBB)	1
1.2.	Ultrazvučna elastografija	8
1.3.	Elastografsko testiranje bubrega	34
1.4.	Patohistološke promene parenhima bubrega	43
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	48
3.	MATERIJAL I METODE	49
4.	REZULTATI	56
4.1	Ispitanici u istraživanju	56
4.2.	Prosečna starost ispitanika u istraživanju	57
4.3.	Polna struktura u istraživanju	58
4.4.	Prisustvo faktora rizika u ispitanika	59
4.5.	Brzina glomerularne filtracije (GFR) i serumski nivoi uree i kreatinina.	60
4.6.	Morfološke karakteristike na osnovu ehotomografskog pregleda	62
4.7.	Elastografske karakteristike parenhima bubrega	67
4.8.	Dopler hemodinamski parametri bubrega.	78
4.9.	Testiranje korelacija različitih parametara.i rezultati ROC analize	84
4.10.	Prikazi elastografskog testiranja parenhima bubrega	112
5.	DISKUSIJA	117
6.	ZAKLJUČAK	137
7.	LITERATURA	142

1. UVOD

Hronična bolest bubrega (HBB) ili hronično otkazivanje (insuficijencija) bubrega (HBI), obuhvata svaki stepen smanjene bubrežne funkcije, od postojanja rizika za oštećenje bubrega, kroz blagu, umerenu i tešku bubrežnu insuficijenciju. HBB je svetski zdravstveni problem. U našoj zemlji prisutno je povećanje incidence i prevalence otkazivanja funkcije bubrega, sa lošim rezultatima i visokih troškova lečenja ^{1,2,3}.

HBB češća je u starijoj populaciji, ali 30 % bolesnika preko 65 godina starosti imaju stabilnu bolest. Međutim ono što zabrinjava je da mlađi pacijenti s HBB imaju progresivni gubitak funkcije bubrega ^{1,2}.

Istovremeno HBB povezana je s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, što u krajnjem vodi ka hroničnom otkazivanju bubrega. Bolest bubrega je deveti vodeći uzrok smrti kod nas ³.

1.1. Hronična bolest bubrega (HBB)

Nacionalno udruženje Sjedinjenih država za bubreg (NKF) na osnovu rezultata bolesti bubrega ustanovilo je definiciju i klasifikaciju hronične bolesti bubrega (HBB) 2002. Naknadno su međunarodnim preporukama poboljšani globalni rezultati i ažurirane ove preporuke, što omogućava bolju komunikaciju između lekara i olakšava intervenciju u različitim fazama bolesti ^{4,5,6}.

Preporuke definišu HBB, bilo kao oštećenja bubrega ili smanjenje glomerularne filtracije (GFR) manje od 60 mL / min / 1,73 m² tokom najmanje 3 meseca. Bez obzira na etiologiju, nakon gubitka nefrona i kada smanjenje funkcionalne bubrežne mase dosegne određen nivo, preostale nephrona zahvata nepovratan proces skleroze, što dovodi do progresivnog opadanja GFR. Uz HBB kao jedna od patoloških manifestacija javlja se i hiperparatireoidizam ^{7,8,9}.

Stadijumi HBB razvrstavaju se na sledeći način ^{3,7,10,11}:

- 1 stadijum: Oštećenje bubrega s normalnom ili povećanom GFR ($> 90 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$)
- 2 stadijum: Blago smanjena GFR ($60\text{-}89 \text{ mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$)
- 3a stadijum: Umereno smanjena GFR ($45\text{-}59 \text{ mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$)
- 3b stadijum: Umereno smanjena GFR ($30\text{-}44 \text{ mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$)
- 4 stadijum: Ozbiljno smanjena GFR ($15\text{-}29 \text{ mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$)
- 5 stadijum: Otkazivanje bubrega (GFR $<15 \text{ mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$ ili dijaliza)

Stadijum 1.

Nešto smanjena funkcija; oštećenje bubrega s uobičajenim ili relativno visokim GFR ($\geq 90 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$). Oštećenje bubrega definiše se patološkim abnormalnostima ili prisustvom markera oštećenja, uključujući abnormalnosti prisutne u krvi ili urinu ili u analizi slike.

Stadijum 2.

Blago smanjenje GFR ($60\text{-}89 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) s oštećenjem bubrega. Oštećenje bubrega definiše se kao prisustvo patološke abnormalnosti ili markera oštećenja, uključujući abnormalnosti u krvi ili urinu ili u analizi slike.

Stadijum 3.

Umereno smanjenje GFR podrazumeva $30\text{-}59 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$. Britanske preporuke razlikuju stadijum 3a (GFR $45\text{-}59 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) i stadijum 3b (GFR $30\text{-}44 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$), što određuje dalji algoritam upućivanja i pregleda.

Stadijum 4.

Teško smanjenje GFR podrazumeva $15\text{-}29 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ uz pripremu dopunskim elektrolitnim tretmanom.

Stadijum 5.

Otkazivanje bubrega (GFR <15 ml / min / $1,73$ m²) sa redovnim dijaliznim tretmanom, ili završni stadijum bolesti bubrega.

U stadijumu 1. i 2. HBB, GFR može biti smanjena, ali ne mora biti postavljena dijagnoza, jer je GFR može u stvari može biti normalna ili na granici normale. U takvim slučajevima, prisutnost jednog ili više znakova oštećenja bubrega može dovesti do postavljanja dijagnoze:

- albuminurija (izlučivanje albumina veće od 30 mg / 24 h ili odnos albumin: kreatinin veće od 30 mg / g (veće od 3 mg / mmol)
- prisustvo abnormalnosti u sedimentu urina
- poremećaj elektrolita i druge abnormalnosti zbog tubularnih poremećaja
- histološke abnormalnosti
- strukturne anomalije otkrivene imidžing tehnikama

Arterijska hipertenzija je čest znak HBB, ali ne bi trebao sama po sebi da se smatra markerom, jer se povišeni krvni pritisak često nalazi među ljudima bez HBB.

U ažuriranju klasifikacije HBB, Nacionalno udruženje za bubrež Amerike savetovalo je da se nivoi GFR i albuminurije koriste zajedno, a ne odvojeno, kako bi se poboljšala prognostička tačnost u proceni HBB. Preporučene preporuke u proceni GFR i nivoa albuminurije koriste se u vrednovanju rizika koji dovode do mortaliteta, kardiovaskularnih bolesti, krajnjeg stadijuma otkazivanja bubrega, akutnog oštećenja bubrega i progresije HBB. Preporučuje se upućivanje bolesnika kod nefrologa s vrlo niskom GFR (<15 ml / min / $1,73$ m²) ili vrlo visokom albuminurijom (> 300 mg / 24 h).

Znaci i simptomi HBB.

Bolesnici u stadijumu 1-3 HBB često su asimptomatski. To je uglavnom tipično, ali ne i u stadijumu 4-5 (GFR <30 ml / min / $1,73$ m²), u kojima endokrino- metabolički disbalans, u vidu poremećaja vode i elektrolitne ravnoteže postaju klinički manifestni ^{3,5}.

Rani simptomi HBB su isti kao i za mnoge druge bolesti. Simptomi koji se mogu pojaviti kada se funkcija bubrega pogoršava uključuju: izmenjenu tamnu ili svetlu koža, bol u kostima, pospanost ili probleme sa koncentracijom ili razmišljanjem, ukočenost ili oteke na rukama i nogama, nekontrolisane trzaji mišića ili grčeve, karakterističan zadržavanje, modrice ili krv u stolici, preteranu žeđ, često štucaje, probleme seksualne funkcije, prestanak menstrualnih ciklusa (amenoreja), nedostatak daha, probleme sa spavanjem i povraćanje, često u jutarnjim satima.

Znakovi metaboličke acidoze u stadijumu 5. HBB uključuju: proteinsko-energetsku pothranjenost, gubitak telesne mase i slabost mišića. Simptomi izmenjenog prometa soli i vode, zbog otkazivanja bubrega u stadijumu 5. uključuju: periferni edem, plućni edem i hipertenziju. Anemija u HBB povezana je sa: umorom, slabljenjem imunološkog sistema, smanjenim kvalitetom života, razvojem kardiovaskularnih bolesti, početnim zastoje srca ili razvojem težeg zastoja srca.

Hronična bolest bubrega (HBB) polako se pogoršava tokom nekoliko meseci ili godina. Ni pacijenti ne primećuju nikakve simptome neko vreme. Gubitak funkcije može biti tako spor da nema simptome, dok bubrezi gotovo ne prestanu sa radom^{3,4,7,10}.

Završna faza HBB naziva se stadijum bubrežne bolesti ili terminalna bubrežna insuficijencija. U ovoj fazi, bubrezi više nisu u mogućnosti da uklone materije i višak tečnosti iz tela. U ovoj fazi bolesti pacijentu je neophodna bilo redovna dijaliza ili transplantacija bubrega.

Dijabetes i visok krvni pritisak su dva najčešći uzroka u većini većinu slučajeva sa HBB⁴.

Medjutim i mnoge druge bolesti i stanja mogu oštetiti bubrege, uključujući: autoimune bolesti (kao što je sistemski eritematozni lupus i sklerodermija), urođeni defekti bubrega (kao što su bolest policističnih bubrega), neke otrovne materije, povrede bubrega, kalkulusi u bubregu i infekcija bubrega, problemi s nutritivnim arterijama bubrega, određene grupe lekova i materije koje izazivaju zavisnost (droge), refluks urina uprema bubrežima (refluksna nefropatija) i ostale bolesti bubrega.

HBB dovodi do nakupljanja tečnosti i otpadnih materija u telu. Ovo stanje utiče na većinu telesnih sistema i funkcija, uključujući anemije, leukopenije i trombocitopenije.

Druge manifestacije uremije u stadijumu bubrežne bolesti, od kojih su mnogi češći u bolesnika koji su neadekvatno dijalizirani, uključuju sledeće: perikarditis, encefalopatiju, perifernu neuropatiju, sindrom nemirnih nogu, gastrointestinalni simptomi, manifestacije kože: suva koža, svrab, ekhimoza, umor, povećana pospanost, pothranjenost, erektilna disfunkcija, smanjeni libido, amenoreja i trombocitana disfunkcija.

Pacijenti s HBB imaju simptome izražene depresije i izveštaji o pokretanju dijalizne terapije pokazuju da 45% tih bolesnika ima takve simptome, sa somatskim naglaskom.

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja ^{3,12,13}:

Laboratorijskim pretragama sa kompletnom krvnom slikom, osnovni metabolički profil, analiza mokraće, nivoi serumskog albumina, gubitak proteina urinom, lipidni profil. Dokaz bubrežnih bolesti kostiju može se dobiti na osnovu sledećih ispitivanja: kalcijuma u serumu i fosfata, 25-hidroksivitamin D, nivoa alkalne fosfataze i nivoa paratiroidnih hormona (PTH).

Evaluacija HBB u slučajevima koji nisu kontrolisani prati visok krvni pritisak u svim fazama HBB. Takodje prisutni su i znaci oštećenja nervnog sistema.

Pregled urina može pokazati belančevine ili druge promene u mokraći. Te promene se mogu javiti od 6 do 10 meseci pre nego što se pojave simptomi bolesti.

U dijagnostici HBB počinje se od testova koji proveravaju koliko dobro bubrezi rade a to su klirens kreatinina, nivo kreatinina i nivo azotnih materija u krvi. Otkrivanje HBB menja rezultate i drugih ispitivanja. Na svaka 2 do 3 meseca kako se bolest bubrega bude pogoršavala moraju se odredjivati: albumini, kalcijum, holesterol, kompletna krvna slika, elektroliti, magnezijum, fosfor, kalijum i natrijum.

Drugi testovi koji mogu biti učinjeni kako bi tragalo za uzrokom ili vrstom bolesti bubrega, obuhvataju:

- Kompjuterizovana tomografija abdomena
- Magnetna rezonanca abdomena
- ultrazvuk abdomena, sa naglaskom na izgledu bubrega
- biopsija bubrega.

Ova bolest može takođe izmeniti rezultate sledećih testova: eritropoetina, paratiroidnog hormona (PTH), ispitivanje gustine kostiju i nivo vitamina D.

Imidžing studije koje se mogu koristiti u dijagnostici i praćenju HBB uključuju sledeće:

- ultrazvuk bubrega: koristan za otkrivanje hidronefroze, posebno značajno u otkrivanju faze rane opstrukcije, postojanje retroperitonealne fibroze, prisustvo tumora, ili difuzne adenopatije; prisustvo malih izmenjenih bubrega u fazi otkazivanja funkcije bubrega;
- retrogradnu pijelografiju: koja je korisna u slučaju visoke sumnje za opstrukciju uprkos negativnim bubrežnim ultrasonogramima, kao i za otkrivanje bubrežnih kamenčića;
- kompjuterizovanu tomografiju (CT): koja korisno definiše bubrežne mase i ciste obično navedene na ultrasonogramu, i kao najosetljiviji test za identifikaciju bubrežnih kamenčića;
- magnetnu rezonancu (MR): koja je korisna kod pacijenata koji zahtevaju CT, ali koji ne mogu primiti intravenozno kontrast; a pouzdana i u dijagnostici tromboza renalne vene;
- skeniranje bubrega radionuklidima: korisno za otkrivanje stenoze renalne arterije, kada je proveden test s katoprilom; Takođe kvantifikuje stanje bubrega u odnosu na GFR.

Perkutana renalna biopsija nešto se redje sprovodi, ali u stanjima kada su prisutni oštećenje bubrega i / ili proteinurija i u slučajevima kada je dijagnoza nejasna i nakon odgovarajuće obrade.

Prevenција

Glavne mere prevencije odnose se na: odlaganje ili zaustavljanje progresije HBB, dijagnostikovanje i lečenje patoloških manifestacija HBB, pravovremeno planiranje za dugoročnu terapiju i tretiranje patoloških manifestacija HBB prema protokolu.

Patofiziološki aspekti HBB

Normalan bubreg sadrži oko milion nefrona, a svaki od njih pridonosi ukupnoj glomerularnoj filtraciji (GFR). I kod prisustva bubrežnih lezija, bez obzira na etiologiju, bubreg ima urođenu sposobnost da zadrži GFR, uprkos progresivnom uništavanju nefrona, jer preostali zdravi nefroni očigledno imaju sposobnost hiperfiltracije i kompenzatorne hipertrofije. Ta prilagodljivost nefrona omogućava održavanje normalnih nivoa materija u serumu. Serumski nivoi materija, kao što su urea i kreatinin počinju da rastu tek nakon što je nivo GFR smanjen do 50%.¹⁰

Vrednosti kreatinina u plazmi se otprilike udvostručuju sa popuštanjem GFR za 50%. Na primer, porast kreatinina od osnovne vrednosti 0,6 mg / dl do 1,2 mg / dl u bolesnika, odn. od 60 do 120 $\mu\text{mol/L}$ (referentne vrednosti u odraslih), predstavlja gubitak od 50% funkcionalne mase nefrona.

Postoji hipoteza da je hiperfiltracija i hipertrofija preostalih nefrona glavni uzrok progresivne bubrežne disfunkcije. Povećan glomerularni kapilarni pritisak može oštetiti kapilare i najpre vodi ka sekundarnoj fokalnoj i segmentnoj glomerulosklerozi (FSGS) i na kraju do globalne glomeruloskleroze.

Drugi faktori osim osnovne bolesti i glomerularne hipertenzije koje mogu uzrokovati progresivne lezije bubrega uključuju: sistemska hipertenzija, nefrotoksine, smanjenu perfuziju, proteinuriju, hiperlipidemiju, hiperfosfatemiju s taloženjem kalcijum fosfata, pušenje i nekontrolisan dijabetes.

Pojedini autori^{10,14,15} su pronašli povezanost između epizoda akutne ozlede bubrega i kumulativnog rizika za razvoj naprednih HBB u više hospitalizovanih bolesnika sa dijabetesom. Svaka akutna ozleda bubrega je faktor rizika za stadijum 4 HBB, a svaka dodatna epizoda akutne ozlede bubrega udvostručuje taj rizik.

Nalazi studije koja je procenjivala rizik ateroskleroze u zajednici, a na osnovu prospektivnog promatranja kohorte, sugerišu da su upala i hemostaza prethodili nastanku HBB.

Starenje i bubrežna funkcija

Sa biološkim procesom starenja započinju različite strukturne i funkcionalne promene u bubregu. Bubrežna masa progresivno opada sa starenjem, a glomeruloskleroza se navodi kako osnovni razlog smanjenja bubrežne mase. Histološka pregled je od značaja za procenu smanjenja broja glomerula. To smanjenje iznosi čak 30-50% u životnom dobu od 70 godina. Najviši nivoi GFR zabeleženi su tokom treće decenije života, sa oko 120 ml / min / 1,73 m²; potom dolazi do godišnjeg opadanja GFR, prosečno oko 1 mL / min / g / 1,73 m², sa dostizanjem srednje vrednost od 70 ml / min / 1,73 m² u životnom dobu od 70 godina ^{4,7}.

Ishemijsko starenje korteksa preovladava uz relativnu poštedu medule bubrega. Jukstamedularni glomeruli utiču na protok krvi, što kao rezultat daje preraspodelu protoka krvi i pogoduje meduli bubrega. Te anatomske i funkcionalne promene u vaskulaturi bubrega doprineće senilnom smanjenju bubrežnog protoka krvi.

Bubrežna hemodinamska merenja u starijih ljudi pokazuju da izmenjen funkcionalni odgovor renalne vaskulature može biti osnovni razlog smanjenju bubrežnog krvotoka i povećaju filtracije, i napreduje sa progresivnim starenjem bubrega.

S obzirom na histološke dokaze za nefronsko starenje u odgovarajućem životnom dobu, pad nivoa GFR je očekivan. Ipak postoje velike razlike u stopi pada GFR zabeležene u odnosu na rasu, pol, genetske varijanse i druge uzročnike i rizike za bubrežnu disfunkciju.

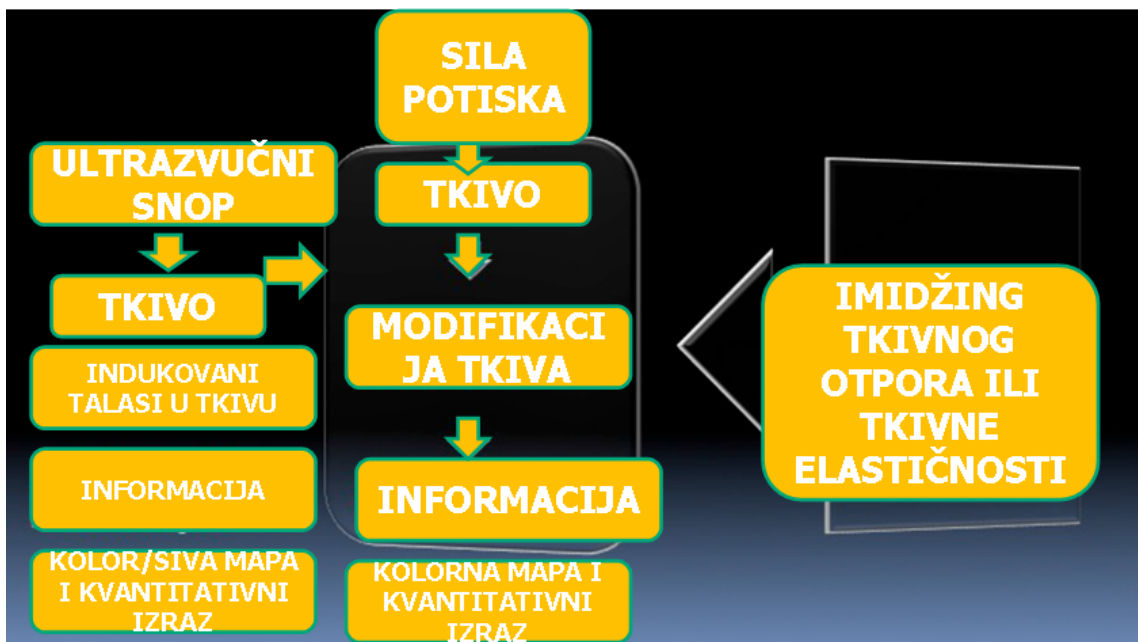
1.2. Ultrazvučna elastografija

Uvod o elastografiji

Procena čvrstine tkiva korišćena je hiljadama godina u dijagnostici bolesti¹. Mnoge bolesti i stanja dovode do promena u čvrstini lezija, što je naročito prisutno kod tumorskih promena. U prošlosti ove promene su kliničkom palpacijom procenjivane, što je bilo od izuzetnog značaja prilikom obavljanja fizikalnog pregleda. Za površne organe, kao što su dojke, palpaciju je bilo lako i precizno obaviti, međutim, za pregled dubljih organa ovaj pregled je bio problematičan.

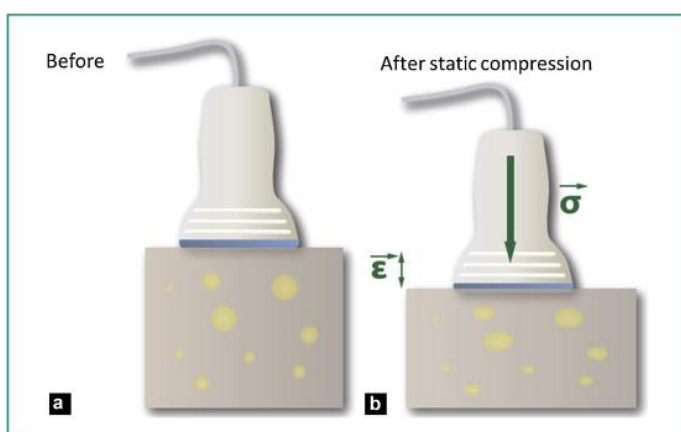
Zato je uvođenje određivanja čvrstine tkiva u ultrazvučnu dijagnostiku i spajanje imidžing tehnike sa tehnikom određivanja mehaničkih svojstava tkiva predstavljalo revolucionaran preokret u neinvazivnoj dijagnostici. Znači ultrazvučna elastografija predstavlja novu tehniku snimanja koja može proizvesti novi kvalitet slike zasnovan na čvrstini tkiva. Ona pruža dodatne kliničke informacije ultrazvučnom pregledu u B-modu, koji ocenjuje akustična svojstva struktura, i Doppler modu, koji ocenjuje vaskularni protok u zoni od interesa.

Ultrazvučna elastografija (koju obično nazivamo samo elastografija) već dugi niz godina koristi se u istraživanjima. Od primene prvog klinički odobrenog sistema u Americi 2003. godini, preko prve prezentacije u Evropi, 2005.g., krenulo je širenje interesovanja sa daljnim istraživanjima vezano za korišćenje ove tehnologije u postavljanju kliničke dijagnoze mnogih bolesti. Od inicijalnog kliničkog uvođenja, prisutan je postepen i kontinuiran razvoj nekoliko varijacija elastografije (Slika 1.). U početku, uvedena je elastografija napreznja (strain elastography - SE), koja je razvijana i korišćena u kliničke svrhe. Ova tehnika procenjuje promene tkiva kada se primeni spoljna sila (bilo sondom ili putem respiratornog sistema pacijenta ili srčanog rada). Osnova metode je u činjenici da se čvrsta tkiva se ne deformišu, dok se mekša tkiva povijaju kada se primeni sila. Sa ovim tehnikama zasnovanim na pritisku, primenjena sila nije poznata i stoga tačnu kvantitativnu čvrstinu tkiva nije bilo moguće tačno izmeriti. Zato ovu tehniku i nazivamo kvalitativnom. Međutim, relativna čvrstina tkiva u vidnom polju ipak se može procenjivati. Semikvantitativni pristupi su razvijani slučajevima gde se čvrstina tkiva od interesa upoređuje sa čvrstinom standardnog tkiva u vidnom polju. Iz ovoga se može odrediti odnos koji predstavlja relativnu čvrstinu tkiva od interesa. Na primer, čvrstina različitih struktura u štitastoj žlezdi može se uporediti sa normalnim tkivom štitaste žlezde, što je relativno slično kod različitih pacijenata. Na taj se način može odrediti vrednost preseka (cut off) u odnosu na relativnu čvrstinu, prema referentnom standardu, pomoću koga se može razlikovati benigna lezija od promene sumnjive za malignu izmenjenost ¹⁶.



Slika 1. Grafička šema prikaza različitih elastografskih tehnika testiranja tkiva i organa.

Postoji kriva podataka za dobijanje tačnih elastomera, kao i značajna varijabilnost tehnike u izvođenju elastografije naprezanja – SE, u zavisnosti od korišćenog sistema (Slika 2.). Da bi dobili optimalne elastograme i tačne rezultate, važno je pronaći "referentnu tačku" za različite tehnike oslobađanja kompresije, kao i primenjene frekvencije na različitim sistemima proizvođača ¹⁷.



Slika 2. Grafički prikaz elastografije naprezanja spoljnom kompresijom.

Sa sajta <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211568413000302>

Postoji nekoliko metoda za prikaz rezultata. Moguće je prikazati različite mape u boji ili u sivoj skali. Ove mape se mogu nadograditi preko slika sive skale B-moda. Kada se tumače elastogrami u boji, mora se voditi računa o tome koja se od nekoliko dostupnih boja koristi za prikaz rezultata mape. Za neke, kruta (ili tvrda) tkiva su crvena, a za druge, kruta tkiva su plave boje. Međutim, ako se za prikaz elastografskih podataka koristi mapa sive skale, sliku pozadine B-moda treba isključiti kako bi se sprečila konfuzija koja bi se javila prilikom čitanja informacija iz dve slike koja se preklapaju u sivoj skali ¹⁸.

Tabela 1. Upoređivanje različitih modova medicinske ultrasonografije:

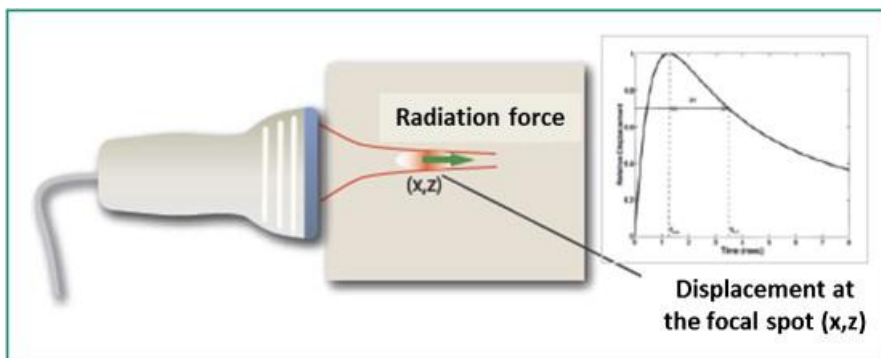
Mod:	Šta se meri:	Šta se prikazuje:
B-mod	Akustična impedanca	Anatomija
Doppler mod	Pokretljivost	Vaskularni protok
Elastografski mod	Mehaničke osobine	Čvrstina tkiva

Razvijaju se metode za dobijanje povratnih informacija u realnom vremenu o kvalitetu testiranih elastograma koji će pomoći u proučavanju odgovarajuće tehnike radi dobijanja optimalnih slika. Važan princip u izvođenju elastografije naprežanja je primena uniformnog stresa u celom vidnom polju slike. Neki proizvođači obezbeđuje mapu odnosa istezanja u realnom vremenu, koja koristi boju, kako bi ukazalo na pomeranje struktura tkiva slici. Za tačne rezultate elastografije istezanja, iste izmene treba da budu prisutne u celoj slici. Ovo je posebno bitno kada dobijamo odnos naprežanja ¹⁹.

Drugi proizvođači obezbeđuju prikazivanje količine stresa u realnom vremenu (po celoj slici). Na ekranu je prikazano područje optimalnog oslobađanja kompresije, što pomaže u izvođenju pregleda. Neki proizvođači pružaju ikonu na displeju koji korisniku omogućava vizualizaciju u realnom vremenu, kada se dobija optimalno oslobađanje kompresije i frekvencija impulsa. Razvijaju se i sistemi koji mogu automatski prepoznati granice lezije

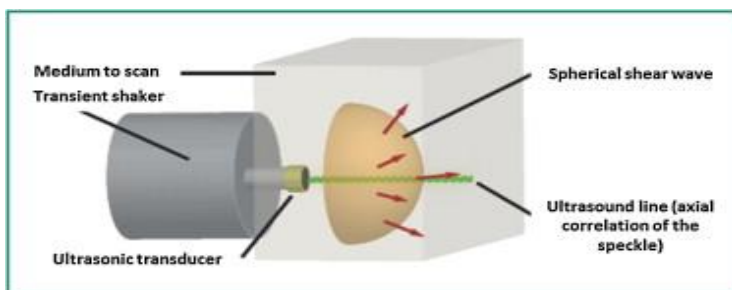
radi konzistencije oblasti od interesa, kao i identifikovanja "najbolje" zone koja će se koristiti kao referentno tkivo za izračunavanje odnosa naprezanja. Dodavanje ovih novih mogućnosti omogućava tačnije i ponovljivije rezultate elastografije naprezanja – SE²⁰.

Druga glavna elastografska tehnika je elastografija smicanja ili klizanja talasa (shear wave elastography - SWE). U ovoj tehnici, mehanička sila ili impuls sile ultrazvučnog zračenja (ARFI) koristi se za generisanje talasa smicanja ili klizanja unutar tkiva koje se ispituje. Talasi smicanja ili klizanja propagiraju se uspravno u odnosu na primenjenu silu. Brzina smicanja talasa (SWS) može se proceniti posmatrajući kretanje tkiva, kao odgovor na talase smicanja pomoću ultrazvučnog B-moda. Brzina smicanja talasa zavisi od čvrstine tkiva: sporija je u mekšim tkivima i brža kod čvrstih tkiva. Ukoliko se ova tehnika vrši pomoću mehaničkog guranja i ukoliko ne dobijamo ultrazvučnu sliku nazivamo je prolazna elastografija (transition elastography - TE). Postoji nekoliko tehnika koje koriste ARFI impulse za generisanje talasa smicanja ili klizanja i gdje se dobija slika u B-modu, kako bi se detektovalo merenje brzine talasa smicanja. Malu zonu od interesa (region of interest - ROI) možemo postaviti na tkivo od interesa i usmeriti ARFI impulse koji se koriste za generisanje talasa smicanja (Slika 3.). Rezultujuće brzine smicanja talasa se zatim izračunavaju i prikazuju; to obično predstavlja srednju vrednost brzina talasa smicanja ili klizanja unutar zone od interesa - ROI. Ova tehnika se zove elastografija talasa smicanja ili klizanja (p-SWE). U drugoj tehnici, višestruki ARFI impulsi se mogu primeniti u većem vidnom polju (field of view - FOV) kako bi procenili brzinu talasa smicanja - SWS na veću površinu tkiva. Ovom tehnikom, boje kodiranja piksela na mapi prikaza koriste se za vizuelizaciju varijacije talasa smicanja - SWS-a u vidnom polju - FOV-u (Slika 3.). Ova tehnika se naziva dvodimenzionalna elastografija talasa smicanja (2D-SWE). Neki proizvođači obezbeđuju 2D-SWE samo za jedan trenutak, dok drugi proizvođači obezbeđuju dvodimenzionalnu elastografiju (2D-SWE) u realnom vremenu (Slika 4.)²¹.



Slika 3. Grafički prikaz elastografije ARFI tehnikom, sa udarnim ultrazvučnim impulsima.

Sa sajta <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211568413000302>



Slika 4. Grafički prikaz elastografije talasima smicanja („shear wave“).

Sa sajta <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211568413000302>

Sa elastografijom smicanjan (SWE), konvencionalno je usvojeno da boja kodiranja za čvrsta tkiva bude crvena, a za meka tkiva plava. Međutim, u elastografiji napreznja - SE obično su na raspolaganju različite mape boja i sive skale sa različitim nijansama. Za neke proizvođače, njihova podrazumevana boja za čvrste strukture je plava, dok za druge, njihova podrazumevana boja za iste strukture crvena. Iz tog razloga, važno je uvek prikazati kartu boja koja se koristi kod procene elastografije napreznja. Mape boja u dvodimenzionalnoj elastografiji - 2D-SWE mogu se prilagoditi tako da odražavaju odgovarajuću brzine talasa smicanja – SWS, zavisno od tkiva koji su od interesa. Promena skale se može koristiti da bi se vizuelizovale razlike u čvrstini ili krutosti tkiva koji se procenjuje²².

Treba pomenuti da se u cilju poboljšanja karakteristika elastografije naprezanja (SE), neki proizvođači poslednjih godina usavršili opciju dobijanja pomeranja struktura udarnim talasom, ARFI tehnikom, sa dobijanjem mape različitih boja u realnom vremenu. Time se donekle smanjuje uticaj različitih nivoa spoljne kompresije u proceni odnosa naprezanja, uz veću površinu prikazanog tkiva ²³.

Sa elastografijom naprezanja - SE i elastografijom talasa smicanja - SWE, važno je da senzor ostane na jednoj lokaciji tokom sakupljanja podataka i da se ograniči kretanje u vidnom polju. Pokret ili uzrok pokreta pretvarača ili pacijenta može dovesti do lošeg kvaliteta podataka.

Kritičan faktor u izvođenju elastografije je prekompresija. Prekompresija je količina sile koja se primjenjuje na tkiva prilikom dobijanja slike. Pošto su tkiva komprimovana, postaju kruta. Uopšteno, mekša tkiva brže povećavaju krutost od čvršćih tkiva prilikom kompresije. Tako je moguće da benigna tkiva budu čvrsta kao maligna tkiva primenom kompresije. Elastografske slike, kako elastografija naprezanja - SE, tako i elastografija talasa smicanja - SWE, treba da se dobiju koristeći "lagan dodir". Ovo je najkritičnije kod površnih organa kao što su dojke, gde je lako ubrzati krutost tkiva kompresijom tkiva dojke između sonde i rebara. U dublje smeštenim organima, kao što su jetra i bubrezi, koji su duboko smešteni u odnosu na rebrni luk, ovaj efekat je manje problematičan. Da bi se taj problem prevazišao prijavljena je i metoda za doslednu primenu minimalne prekompresije ¹⁶.

Neodgovarajući talasi pri smicanju mogu se generisati tokom oba tehnike, kako elastografije talasa smicanja - p-SWE i dvodimenzionalne elastografske tehnike slikanja - 2D-SWE. Svi proizvođači imaju algoritme odbacivanja koji vrednuju kvalitet generisanih talasa smicanja. Ovi algoritmi se kontinuirano poboljšavaju, kako bi se omogućio korisniku da bolje odredi da li su dobijeni rezultati tačni. Neki od proizvođača koriste slikovni prikaz propagacije talasa smicanja ili klizanja. Kada se linije širenja talasa pomeraju paralelno, kvalitet talasa smicanja je visok; kada nisu, kvalitet talasa smicanja je slab .

U elastografiji smicanja - p-SWE većina proizvođača ne obezbeđuje merenje brzine talasa smicanja (SWS) ako je kvalitet tih talasa loš. U dvodimenzionalnoj elastografiji - 2D-SWE, ako je kvalitet talasa smicanja loš, na slici se ne prikazuje boja.

Treća glavna vrsta elastografije je elastografija magnetne rezonance (MRE), koja se sve češće se koristi i preliminarna istraživanja se izvode na mnogim organskim sistemima. Posebno raste njena upotreba u proceni difuznih oboljenja jetre ²⁴.

Elastografija je kao metoda u velikoj meri klinički potvrđena, kao značajan parametar za poboljšanje kliničke dijagnostike difuznih bolesti jetre, dojki i u dijagnostici štitaste žlezde. Objavljene su i odgovarajuće preporuke za upotrebu elastografije u dijagnostici ovih organa.

Postojala su obimna istraživanja o upotrebi mehaničkih i ARFI-generisanih elastografija talasa smicanja - SWE i o upotrebi MRE u proceni difuzne bolesti jetre. Krutost jetre se može meriti pomoću ovih SWE tehnika visokom preciznošću. U mnogim slučajevima ova tehnologija zamenjuje biopsiju jetre za postavljanje i praćenje difuzne bolesti jetre, a mogla bi se pokazati i kao izuzetno korisna i u proceni drugih parenhimatoznih organa, pre svega buburega, kao zamena za biopsiju, kod koje se mogu uzeti slučajni uzorci tkiva ^{25,26}.

Postojala je i široko rasprostranjena elastografska procena drugih organa sa odobrenom kliničkom upotrebom elastografije, međjutim dobro definisane kliničke primene nisu u potpunosti validirane, mada mnogi istraživači ističu da su obećavajuće. Dalji rad je u toku kako bi se utvrdilo da li dobijene vrednosti krutosti ili čvrstine mogu biti korišćene za druge kliničke indikacije. Različita istraživanja se sprovode kako bi se utvrdilo da li elastografija može biti korisna u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji i u karakterizaciji bubrežnih masa.

Razvijaju se i dalje nove tehnike koje mogu pomoći u prevazilaženju nekih ograničenja postojeće elastografske tehnologije. Jasno je da će elastografija postati standard za otkrivanje i karakterizaciju mnogih stanja i bolesti.

Principi elastografije

Elastografija ili imidžing elastičnosti je noviji modalitet ultrazvučnog snimanja koji može pružiti klinički korisne informacije o krutosti tkiva (ne i o anatomiji tkiva), što ranije nije bilo dostupno. Ultrazvučna elastografija se može smatrati svojevrsnim ekvivalentom kliničke palpacije, ali u vidu slike, jer može da kvantifikuje krutost lezije, koja je ranije ocenjena samo subjektivno fizičkim pregledom. Uz dodavanje elastografije, sada imamo tri ultrazvučna moda: B-mod koji ocenjuje akustičnu impedanciju i pruža anatomske informacije; Dopler koji procenjuje kretanje i daje informacije o vaskularnim protocima; i elastografiju koja ocenjuje mehanička svojstva i daje informacije o krutosti tkiva.

Kao što je prethodno navedeno postoje dva glavna tipa ultrazvučne elastografije, elastografija naprezanja (SE) i elastografija talasa smicanja ili klizanja (SWE). Elastografija naprezanja proizvodi sliku zasnovanu na tome kako tkiva reaguju na silu pomicanja od spoljnog pretvarača (sonde), pod impulsom sile akustične radijacije (ARFI), ili iz pacijentovog izvora (disanje ili srčani rad), što omogućava kvalitativnu procenu o tome koliko je lezija kruta, upoređeno sa okolnim tkivima u vidnom polju - FOV. Sa naprežanjem, apsolutna vrednost krutosti ili čvrstine nije poznata, procenjuje se samo koliko je kruto jedno tkivo u poređenju sa drugim vrstama tkiva u vidnom polju (FOV). Elastografija smicanja - SWE koristi impuls sile zvučnog zračenja (ARFI). Prirodni nastavak ovog impulsnog signala je proizvodnja talasa smicanja. Širenje brzine talasa se meri koristeći konvencionalne 3-fazne tehnike. Brzina talasa smicanja (SWS) varira sa čvrstinom tkiva, sa sporijim brzinama talasa u mekšem tkivu i višim brzinama talasa u čvrstom tkivu, zbog čega širenja talasa omogućava kvantifikaciju krutosti tkiva^{27,28,29}.

Proizvođači nude više elastografskih izbora u zavisnosti od pretvarača. Detaljna lista svakog proizvođača i ono što nude može se naći u Preporukama Svetske federacije za ultrazvuk u medicini i biologiji (WFUMB)^{28,30}.

Elastografija stresa

Elastografija napreznja - SE određuje relativni pritisak ili elastičnost tkiva unutar vidnog polja. Što se više objekata u vidnom polju deformišu, kada se primeni sila, to je rezultat delovanja veće sile i mekšeg objekta. U drugom slučaju kada se primeni sila manje se deformišu objekat, manje je napreznje i čvršći je objekat. Da bi se odredila napetost tkiva ili lezije, primenjuje se spoljna sila i prati oblik promene tkiva. Ova sila može varirati od minimalne, kao što je disanje pacijenta ili njegov srčani rad, do umerene ritmičke sile nastale pokretima sonde (Slika 5.).



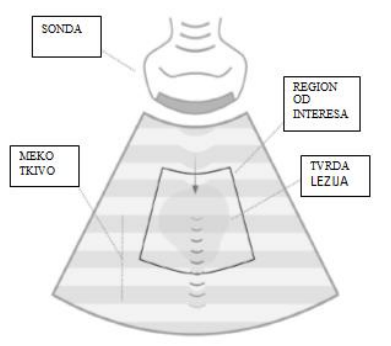
Slika 5. Kvantifikacija pruženog otpora vrši se merenjem razlike između širenja akustičkih talasa nastalih pritiskom na tkiva i povratnih talasa, u zavisnosti od otpora struktura koje ispituujemo.

Elastografija napreznja - SE izvodi se na standardnoj ultrazvučnoj opremi korišćenjem specifičnog softvera koji procenjuje razlike u okviru deformacije u tkivu kada se primeni sila (stres). Sila kao što je pomenuto može zavisiti i od spontanih pokreta pacijenta (kao što

je disanje ili otkucaji srca), ali i od spoljne kompresije usled ritmičkog kretanja ultrazvučnog pretvarača - sonde ili ARFI impulsa. U elastografiju naprezanja uvodi se vrednost Jangovog modula, koji predstavlja numeričku vrednost, koja kvantifikuje krutost, ali se ne može sa sigurnošću izračunati, jer se jačina sile ne može precizno odrediti. Slika u realnom vremenu elastografije naprezanja prikazuje se skalom zasnovanom na relativnom naprezanju (ili krutosti) tkiva unutar vidnog polja. Prema tome, ako se tipovi tkiva u polju razlikuju u jednoj mapi prikaza u odnosu na drugu, na mapu displeja će se koristiti različiti dinamički opseg vrednosti krutosti, što dovodi do drugačije "boje" za isto tkivo ³¹.

Primena stresa

Tehnika koja je neophodna za dobijanje optimalnih slika elastografije naprezanja varira sa algoritmom koji koristi proizvođač sistema. Za elastografiju naprezanja potreba za eksternim pomeranjem zavisi od algoritma koji se koristi; U ovom trenutku, odobreni sistemi zahtevaju izmeštanje od 0.1 do 3.0% za optimalne elastograme. Sa nekim sistemom potrebno je veoma malo ručno otpuštanje komprimovanja, dok je sa drugima potreban ritmični ciklus otpuštanja. Uz iskustvo i praksu može se naučiti tehnika oslobađanja kompresije za određeni sistem dobijanja optimalnog kvaliteta slike (Slika 6.). Primena previše oslobađanja kompresije rezultira će šumom slike, i dok se ne primeni dovoljno „oslobađanja od kompresije“, kao rezultat nećemo dobiti sliku. Ovladavanje pronalaženjem "optimalne tačke" za opremu koja se koristi je kritično za dobijanje optimalne slike. Količina rasejavanja i frekvencija pomeranja značajno utiču na kvalitet elastograma ³².



Slika 6. Grafički prikaz elastografije naprezanja sa kompresijom i oslobađanjem sile.

Neki proizvođači imaju vizuelnu skalu koja pomaže da se potvrdi optimalno otpuštanje i učestalost kompresije. Ovo bi se moglo prikazati putem mere kvaliteta, obično od broja 0, kao tehnički siromašno manipulisanje kompresijom, do broja 100, koji označava optimalnu kompresiju. Informacije se takođe mogu prikazati i kao traka koja menja veličinu s kvalitetom slike, sa malom zonom kao podoptimalnom i velikom trakom kao optimalnom. Neki sistemi obezbeđuju ekran koji prikazuje zapreminu i frekvenciju primenjene sile i ima prikazano optimalno pomeranje i frekvenciju. Korisnik može potom nadgledati primenu pomeranja i frekvencije i pokušati da optimizira napon za taj sistem.

Kada se obučavate kako izvesti elastografiju naprezanja - SE pomoću ručnog načina pomeranja, korisno je praktikovati različitu količinu pomeranja i frekvenciju pomeranja, dok se posmatra traka na displeju ekrana, kao mera kvaliteta, odn. traka pouzdanosti ili pomeranja. Može se identifikovati odgovarajuća tehnika koja zahteva eksperimentisanje sa pomeranjem i upotrebom boja ili broja boja, da bi identifikovali optimalnu tehniku za sistem koji koristimo. Kada se koristi odgovarajuća tehnika, elastogram mora biti sličan na svim displejima. I drugi faktori su važni za dobijanje optimalnih slika, pa tako faktor visokog kvaliteta ne garantuje i optimalne slike. Lezija bi trebala biti slična na svim displejima, kojima se prikazuje elastografija naprezanja. Ukoliko to nije slučaj, postoji nejednakost pomeranja lezija tokom skeniranja ili se primenjuje neprihvatljiva predkompresija.

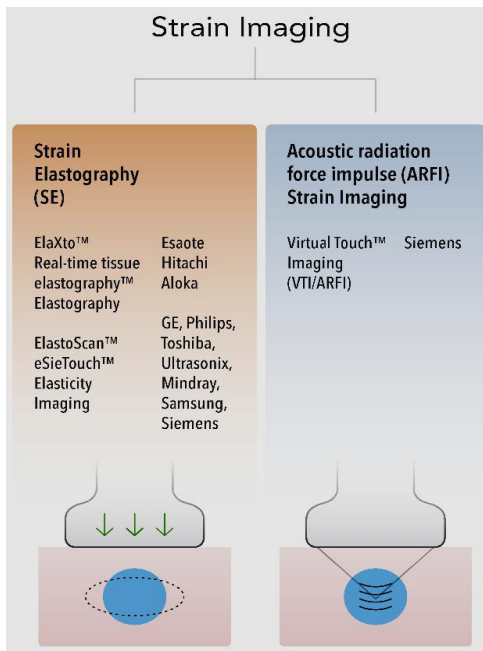
Algoritam koji se koristi u elastografiji naprezanja zahteva merenje promene opterećenja u leziji, unutar ravni slike. Zbog toga, ista lokacija u leziji mora ostati u ravni za snimanje tokom celog ciklusa oslobađanja kompresije. Nadgledanje slike B-moda omogućava da se potvrdi da se lezija tokom skeniranja isključuje (ne i izvan ravni slike), kao i da se oslobađa u vidnom polju, što omogućava dobijanje optimalne slike. Bitno je i pozicioniranje pacijenata tako da disanje ili drugo kretanje, poput srčanog rada bude paralelno sa sondom. Sa elastografskim tehnikama koje uključuju istraživanje pomeranja organa, skeniranja se moraju izvršiti u jednoj stacionarnoj poziciji ³³.

Takođe, rasipanje treba uniformno primenjivati na tkiva u vidnom polju. Ako je pretvarač pod pritiskom, primenjeni napon će se razlikovati u celoj slici i dobićemo netačne rezultate. Stepenn pomeranja se može prikazati u "mapi kretanja", u boji i u razmeri boje. kako bi se pokazala količina stresa koja se primenjuje na tkivo. U idealnom slučaju boja mape bi bila ravnomerna. Međutim, obično su zone boja prikazane horizontalno, jer se rasipanje često menja sa dubinom tkiva. U idealnom slučaju kada se kombinuju tkiva, pomeranje treba primeniti na tkiva koja se upoređuju da bi se obezbedilo precizno merenje ¹⁷.

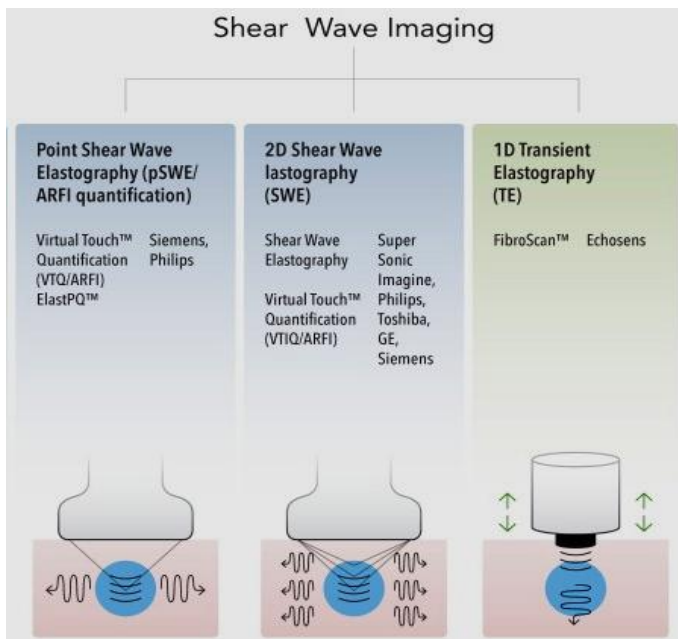
Ova tehnika se u realnom vremenu može koristiti za obučavanje, kako primeniti stres, kako bi se dobili optimalni snimci.

Prikaz rezultata elastografije naprezanja - SE

Slike 7 i 8 pokazuju pojednostavljeno objašnjenje kako se mapiranje podataka elastografije naprezanja obavlja na većini sistema ^{16,17}. Prvo identifikujemo tkivo na B-modu slike pre primene bilo koje sile pritiska. Potom se posmatra deformacija istog tkiva na B-modu nakon primene potisne sile. Tkiva koja ne menjaju oblik su vrlo kruta, dok je promena veličine mekih tkiva zasnovana na njihovoj relativnoj krutosti. Algoritam elastografije naprezanja procenjuje relativne promene u veličini tkiva i rasporeda boja na osnovu raspodele promena veličine na slici. Raspon vrednosti krutosti je dinamičan; menja se zavisno od tkiva prisutnih u vidnom polju. „Boja“ tkiva varira u zavisnosti od vidnog polja. Zbog toga, ako se u svaku dobijenu sliku uvrsti ista vrsta tkiva, dobija se relativno konstantan prikaz boja za svako tkivo.



Slika 7. Prikaz elastografskih tehnika dobijanja slike tehnikom napreznja („strain imaging“). Sa sajta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399595/>



Slika 8. Prikaz elastografskih tehnika dobijanja slike talasima smicanja („Shear wave imaging“). Sa sajta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399595/>

Rezultati mogu biti prikazani u sivoj skali ili sa različitim prikazima u boji, što je poželjno i često određuje izloženost korisnika elastografiji i preferencijama u tumačenju. Izbor mape prikaza je funkcija postprocesiranja, a na većini opreme mapa se može promeniti kada se slika zamrzne. Važno je zapamtiti da kada koristimo elastografiju naprezanja, označeno bojama, dobijamo samo relativnu krutost, koja se ne sme mešati sa elastografijom smicanja, gde se dobija apsolutna vrednost krutosti i boje kodirane po pikselu. Na smicanja, na displeju u boji, lezija će imati istu boju (pod pretpostavkom da se za svaku sliku dobije ista boja), bez obzira na tkiva prisutna u vidnom polju. Na elastografiji naprezanja lezija može biti drugačije boje, ako je struktura tkiva u vidnom polju drugačija ³⁰.

Prekompresija

Kritični faktor u generisanju dijagnostičkog elastograma je količina pritiska koja se primenjuje sa sondom na pacijente pri skeniranju. Ovo se zove prekompresija ili preload. Ovo se razlikuje od pomeranja (kompresija i oslobađanje kompresije), koje se koristi pri generiranju elastograma. Skeniranje sa "teškom rukom" komprimuje tkiva i menja njihove elastične osobine. Ova prekompresija izrazito menja kvalitet slike i može značajno uticati na rezultate. Ovo je potvrđeno elastografijom smicanja gde se brzine talasa smicanja mogu promeniti za desetak puta sa prekompresijom. Kako se prekompresija povećava, razlike u brzinama smicanja između tkiva se smanjuju, što dovodi do manje vidljivosti između tkiva na elastogramu naprezanja. Ako se primeni dovoljna prekompresija, sva tkiva će imati simboličnu čvrstoću, a elastogram naprezanja uglavnom će biti buka, dok će elastografija smicanja imati visoke brzine talasnog kretanja kroz sliku ¹⁶.

Kako može prekompresija uticati na elastografske slike?

U elastografiji naprezanja slike se zasnivaju na relativnoj krutosti lezija unutar vidnog polja. Kvalitativan prikaz označava relativnu čvrstinu u odnosu na druga tkiva u vidnom polju, ali nije kvantitativan jer ne operiše sa apsolutnim vrednostima. Korišćena skala slikanja je relativna i zasnovana je na tkivima unutar ravni slike. Međutim, u slučaju da područje od interesa sadrži samo meko tkivo (mast, fibroglandularno tkivo, meke promene), rezultati su različiti. Na slici gde se elastičnost razlikuje između tkiva, to nam

omogućava dobar dijagnostički elastogram. Na slici gde dobijamo zone dobrog dijagnostičkog kvaliteta, ali i zone loših dijagnostičkih vrednosti, elastogram ima graničnu dijagnostičku vrednost. Ovo je posledica prekompresije, što je učinilo razliku krutosti između tkiva manjom. Ovaj fenomen zavisi od toga da li je zona elastograma od interesa, snimljena u fazi kompresije ili oslobađanja. Ovo može biti posledica povećane prekompresije u fazi ciklusa kompresije ¹⁶.

Ukoliko pri određenoj tehnici uz primenjenu minimalnu količina prekompresije, možemo identifikovati i do pet struktura u polju, elastogram je kvalitetan i primenljiv. Dok držimo strukturu potisnutu, duboko na slici, koliko je moguće i imamo odgovarajući kontakt sonde, dobija se elastogram. Neophodna je određena količina gela za spajanje. Ova tehnika je pokazala da je veoma ponovljiva i za intraoperatora i za interoperatora.

Kvalitetni faktor ili ikona kompresije koji koriste neki proizvođači ne procenjuju količinu prekompresije koja se primjenjuje, već samo izmeštanje tkiva tokom ciklusa oslobađanja kompresije. Čak i kada se primeni značajna prekompresija koja dovodi do slabog elastograma, faktor kvaliteta ili traka za kompresiju može da prikaže dobar elastogram.

Obično se koristi mala količina prekompresije (10-20%) za dobijanje B-mod slika, jer poboljšava njihov kvalitet.

Elastografija naprežanja uz korišćenje ARFI

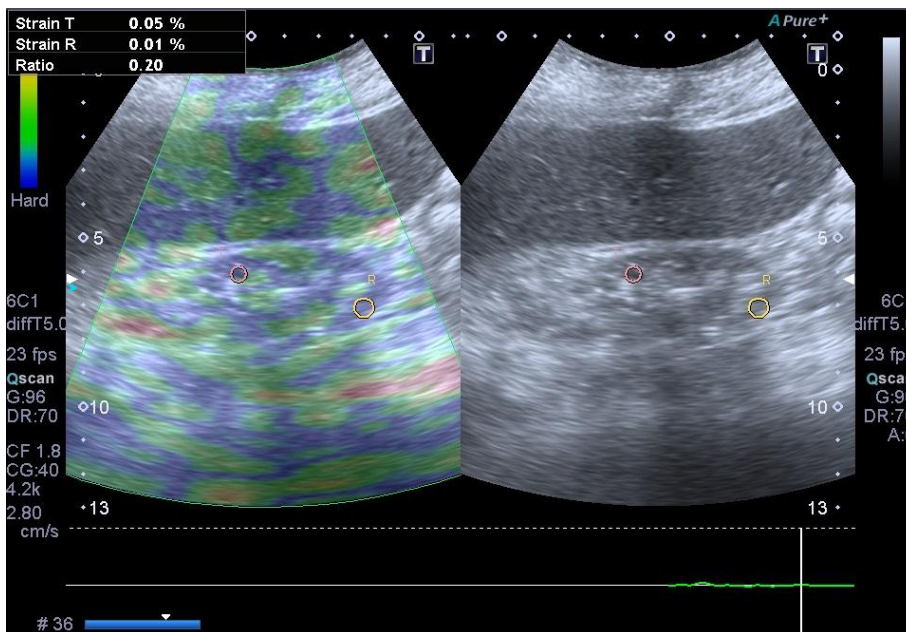
Ultrazvučni impuls prolazeći kroz tkiva može da se reflektuje ili apsorbuje, a može i preneti svoj impuls. To prenošenje sile dovodi do kretanja tkiva. Povećana energija u ultrazvučnom snopu stvara uvećanu silu i samim tim i kretanje. Vezano za elastografiju tkiva može se meriti direktno u senzornoj elastografiji ili može stvarati bočni poprečni talas smicanja kroz tkivo, čija se brzina može meriti.

Impuls sile zvučnog zračenja (ARFI), predstavlja ultrazvučni impuls niske frekvencije koji je prilagođen optimizaciji prenosa impulsa kroz tkivo, a može se koristiti i za stvaranje pomaka u tkivu. Puls ARFI zamenjuje pokret pacijenta ili sonde, jer izaziva stres u tkivu.

Analizirajući pomeranje tkiva može se generisati slika elastografije naprezanja - SE. Ova metodaje je direktno zavisna od tehnike manuelne kompresije ³⁴.

Tehnika elastografije naprezanja drugačije izaziva pomeranje tkiva u odnosu na tehniku smicanja , kod koje se mere brzine talasa smicanja ili klizanja, koji su generisani od pulsa ARFI. Tehnika elastografije naprezanja je kvalitativna (pruža relativnu meru krutosti tkiva u vidnom polju), dok je tehnika elastografije smicanja kvantitativna (daje numeričku vrijednost krutosti tkiva). Snaga impulsnog pritiska ARFI je ograničena preporukama o količini energije koja se može uputiti prema ljudskom telu, čime se ograničava zapremina tkiva i dubina tkiva elastograma naprezanja. Kada je tkivo interesa suviše duboko, može se koristiti tehnika manuelnog pojačanja, jer se pregled prilagodjava uslovima inspekcije kako bi se izbeglo odgovarajuće pomeranje po dubini tkiva.

Ako se impulсни signal ARFI koristi za ispitivanje određenih strukture tkiva, ne treba koristiti ručno pomeranje (oslobađanje kompresije sonde). Sonda se mora držati stabilno i pacijent treba da se uzdrži od razgovora, suspenduje disanje i ostane nepromenjenog položaja tokom akvizicije slike. Zona od interesa se postavlja preko zone vidnog polja (Slika 9.). Zbog pulsa ARFI, sistem će se zamrznuti nekoliko sekundi radi hlađenje pretvarača. Tokom ovog perioda, sistem neće odgovoriti na aktivaciju dugmeta. Algoritam mapiranja boja je malo drugačiji od onog koji se koristi u tehnikama ručne kompresije i mogu se uočiti razlike u izgledu elastograma ove dve tehnike. Generalno, impulсни signal ARFI je ograničen u dobijanju pomeranja tkiva, smeštenih dublje od 4 do 5 cm, uglavnom kod manjih zona, i u dobijanju dubljih zona , na oko 8cm dubine, sa transmisijom slike abdominalnim pretvaračima. Puls ARFI je generisan samo unutar okvira regije od interesa, pa zato samo ova zona ima podatke o naprezanju na elastogramu ³⁵.



Slika 9. Elastografski prikaz organa dobijen elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI tehnike (bez spoljne kompresije). Zone od interesa pozicionirane u vidnom polju.

Tumačenje

Predložene su tri metode tumačenja elastografije naprezanja ³⁶:

- vrednovanje veličine promena između slike B-moda i elastograma (odnos E / B),
- različitih rezultata boje i razmera naprezanja (odnos krutosti lezije prema referentnom tkivu) i
- kvantitativno određivanje relativne krutosti tkiva, (da li je lezija kruta ili mekana), što takodje može biti klinički korisna informacija u tumačenju slika.

E / B odnos

Tkivo dojke ima vrlo jedinstvenu elastografsku osobinu. Ova jedinstvena osobina nije u potpunosti shvaćena, ali se pokazala veoma osetljiva i specifična za karakterizaciju lezija dojke.

Mesto na kome je elastogram uzet u okviru lezije ne utiče na rezultate. Mogu se izračunati odnosi dijametra lezije dobijene elastografski i u B-modu za procenu lezija. Lezija se meri u istoj poziciji i na elastogramu i na slici B moda. Korišćenje funkcije kopiranja, senke ili ogledala u tehnikama merenja je korisno. Softverski tasteri omogućavaju da se izmeri lezija ili na slici B moda ili na slici elastograma, na ekranu sa dvostrukim prikazom ili da merenje dužine bude prikazano na suprotnoj slici na istoj poziciji. Ovo omogućava da se utvrdi da li je slika veća ili manja vizuelno. Ovaj metod tumačenja zahteva da se lezija dobro vizualizuje, kako bi se dobilo precizno merenje na slici B-moda i slike elastograma. Do teškoća može doći pri merenju veličine lezije na elastogramu, kada se radi o vretenastoj ili cističkoj leziji^{20,23}.

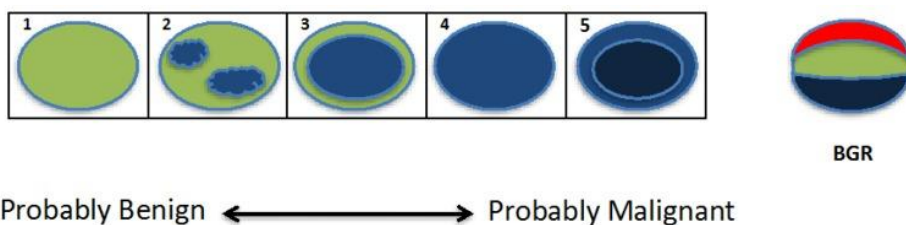
Prethodne studije pokazale su da je senzitivnost ove tehnike kod dojki izrazito velika (> 98%). Navedeno je da se jedna od dilema javlja pri merenju veličine lezije na elastogramu. Drugi faktor koji može dovesti do dilema je prisustvo dve lezije koje su međusobno povezane. One se mogu prikazati kao jedna lezija na B-modu slike. Blizina pregleda elastograma može razlikovati dve lezije. U ovim slučajevima, mora se voditi računa o načinu merenja. Ako se različiti rezultati dobiju kada se lezija na slici različito postavlja, treba uzeti u obzir mogućnost prisustva lezije koja se sastoji od dve susedne lezije. Zato treba uvek koristiti rezultate većeg odnosa E / B ¹⁸.

Različiti rezultati skale u boji

Za evaluaciju elastograma predložene su različite boje na ikoni displeja, koje se obično sastoje od 4 ili 5 tačaka. One se razlikuju od organa koji se procenjuje. U ovim skalama, pojavljivanje lezije u boji označeno je obično sa rezultatom 1 za veoma meke lezije i višim ocenama za lezije povećane krutosti. Važno je koristiti ove skale u boji da bi se koristile iste mape za prikaz slike u boji; to jest, ako skala označi čvrstu promenu kao plavu i meku promenu kao crvenu, tada je i mapa istog prikaza za sliku koja se ocenjuje. Studije zatim procenjuju verovatnoću otpor tkiva za svaki od rezultata u boji^{18,36}.

Predloženo je više skala u boji (Tsukuba, Ueno, Itoh, Rago, Fukunari, Asteria i Banf) za klasifikaciju i lezija koristeći elastografiju naprežanja. Elastografski skorovi kolor

mappingom za dojku zasnovani su na klasifikaciji tkiva i lezija u njima po autorima Ueno, Itoh i Tsukuba, za štitastu žlezdu po autorima Rago, Fukunari i Asteria, a za bubreg po Banf-u i Itoh-u^{18,19,23,37,38,39,40}. Ova skale kombinuje promene odnosa i stepena krutosti lezije. U ovom dijagnostičkom pristupu, ocene za površna tkiva (dojka i štitasta žlezda) od 1 do 5 podrazumeva se osnovnu boja unutar ciljne lezije i područja okruženja na elastogramu, sa većim rezultatom koji ukazuje na veću dijagnostičku pouzdanost maligniteta (Slika 10.). Pokazalo se da je ova tehnika primenjiva i pouzdana jer ima dobar odnos interobservera i intraobservera, pošto nije uočena značajna razlika u tom odnosu prema veličini lezije. Ako se koristi još jedna boja u ovoj tehnologiji, potrebno je izvršiti odgovarajuće promene boja. Prilikom postavljanja dijagnoze pomoću ove metode važno je odabrati vidno polje koji uključuje i druge vrste tkiva (u zavisnosti od toga da li se tkivo procenjuje), a lezija ne bi trebalo da iznosi više od 1/4 do 1/2 vidnog polja. Za procenu krutosti parenhima bubrega koristi se ocena od 1 do 4 u zavisnosti od prisustva zona fibroze u parenhimu, koja na elastogramu daju plavu boju, i zavisnosti od procenta plave boje klasifikuje se zona od interesa, a nekad i celo vidno polje u kome se vizuelizuje organ od interesa, odnosno bubreg i okolne strukture^{17,18,36}.



Slika 10. Kolor prikaz Tsukuba skorom promena u površnim mekotkivnim strukturama.

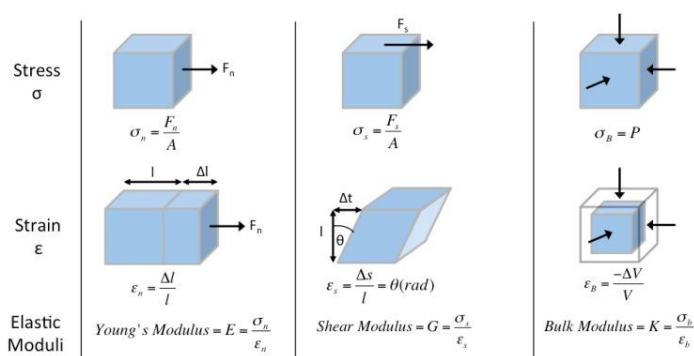
Sa sajta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399595/>

Odnos naprezanja

Uzimajući u obzir odnos krutosti lezije prema drugom tkivu koji ima prilično konstantnu krutost dobijamo semikvantitativni metod za evaluaciju naprezanja. Ovaj odnos je zasnovan na saznanju da su osobine određenih referentnih tkiva prilično konstantne, dok su ostala tkiva i lezije različitog naprezanja. Ueno i saradnici su zagovarali dijagnostički

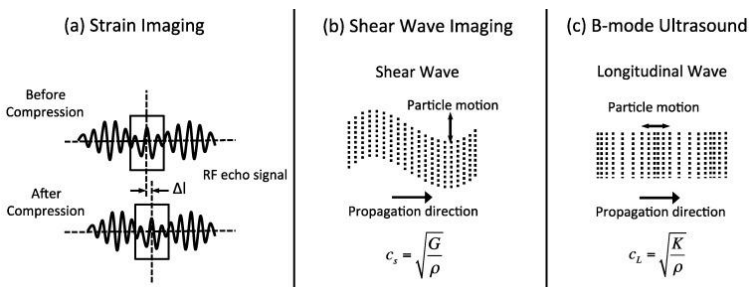
pristup u vidu semikvantitativne metode procene krutosti. Za prikazivanje promena dojke odnos naprezanja u potkožnoj masti i drugim strukturama može se smatrati kao semikvantitativan metod za numeričku procenu koliko puta je čvršća testirana struktura u odnosu na subkutanu mast^{18,23}.

Zone od interesa treba uzimati na istoj dubini od površine kože, da bi se ograničile greške zbog različite kompresije na različitim dubinama tkiva, posebno ako se koristi sistem koji zahteva više pomeranja radi dobijanja elastograma (Slika 11. i Slika 12.). Prilikom primene ciklusa oslobađanja kompresije, tkiva u različitim dubinama doživljavaju različite jačine kompresije što menja krutost tkiva. Takođe treba voditi računa da se ne koristi veoma meki signal koji se ponekad vidi uz lezije, jer je to artefakt i veštački će podići odnos naprezanja.



Slika 11. Grafički prikaz fizičko tehničkih modaliteta različitim elastografskim tehnikama.

Sa sajta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399595/>.



Slika 12. Grafički prikaz fizičko tehničkih modaliteta različitim elastografskim tehnikama.

Sa sajta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399595/>.

Moguće je proceniti krutost jednog specifičnog dela mase ili poremećene strukture postavljanjem ciljne regije od interesa, gde je to potrebno. Tvrdoća zone od interesa je tada približna.

Potrebno je voditi računa o ovim merenjima, jer prekompresija može značajno promeniti vrednost referentnog tkiva. Ukoliko se primjenjuje prekompresija, krutost svih tkiva se povećava. Međutim, krutost nekih tkiva će se promeniti brže od drugih. Na primer, naprezanje masti se menja brže nego druga tkiva. Zbog toga će se s prekompresijom, odnos naprezanja lezije i masti smanjiti. Moramo se uveriti da vidno polje za referentno merenje tkiva sadrži samo jednobrazno referentno tkivo³⁶.

Pored obavljanja jedinstvenog merenja u poređenju senzora lezije sa referentnim tkivom, nudi se i parametrička slika. U ovoj tehnici, zona od interesa se postavlja u područje referentnog tkiva, a celo vidno polje je kodirano na osnovu odnosa krutosti svakog piksela prema krutosti referentnog tkiva. Semikvantitativna slika označena bojom obrađena je preko velikog polja.

Smanjena vrednost za razlikovanje verovatno benigne od suspektno malignih lezija u ovoj tehnici može se značajno razlikovati u zavisnosti od studija. Rezultat može da varira između proizvođača, jer se krutost može izračunavati različito od strane različitih sistema³⁶.

Relativna čvrstina lezije

Osim korištenja metoda, o kojima se ranije govorilo, kako bi se odredilo da li je lezija benigna ili maligna, informacije o tome da li je lezija meka, tvrda ili vidljiva na elastografiji, predstavlja klinički korisnu informaciju u nekim situacijama³⁶.

Ograničenja

Postoji kriva za rutinsku primenu odgovarajućeg stresa u tehnici manuelnog pomeranja elastografije naprezanja. Tačnost očitavanja može se razlikovati između površnih tkiva i

dubokih tkiva zbog problema vezanih sa promenljivim pomeranjem tkiva na različitim dubinama. Potrebno je dalje poboljšanje aplikacija i prilagođavanje metoda snimanja za prevazilaženje ovih problema ³⁶.

Artefakti

Postoji nekoliko artefakata koji se mogu sresti kod elastografije naprezanja, od kojih neki dolaze zbog suboptimalne tehnike, dok drugi sadrže dijagnostičke informacije ¹⁶.

Bull's Eye Artefakt (artefakt „bivoljeg oka“)

Artefakt „bivoljeg oka“ karakteriše beli centralni signal unutar spoljnog crnog signala. Uzrokovan je činjenicom da se u cistama tečnost kreće, pa postoji gubitak piksela u susednim slikama. Ovaj artefakt ima visoku prediktivnu vrednost za leziju koja je benigna, a predstavlja jednostavnu ili komplikovanu cistu. Ako postoji čvrsta komponenta u cisti, ona će se pojaviti kao čvrsta lezija unutar zone.

Plavo-zelено-crveni artefakt

Neki sistemi imaju artefakt plave-zelено-crvenog (Blue Green Red - BGR) koji se javlja u elastogramima cista.

Klizni artefakt

Bijeli prsten ili grupa kružnih talasastih artefakata oko lezije na elastogramu ukazuju na to da se lezija kretala dok je elastogram dobijan. Ovo je nazvano kliznim artefaktom. S obzirom da lezija ostaje unutar ravni za snimanje tokom prikupljanja podataka, može se eliminisati artefakt. Ponovno postavljanje pacijenta, korišćenjem manje kompresije ili priprema pacijenta da zadrži dah, može pomoći da se lezija održi u ravni skeniranja.

Patern crva

Ako postoji vrlo malo varijabilnosti elastičnih svojstava tkiva unutar vidnog polja ili kada se primjenjuje značajna prekompresija, primećuje se varijabilni signal koji predstavlja šum. Ovo je nazvano patern crva. Na ovim slikama nema kliničkih informacija. Ovaj artefakt se

može eliminisati upotrebom minimalne prekompresije i uključivanjem različitih tkiva, različite krutosti u vidnom polju.

Artifakt senčenja

Stepen deformacije tkiva koji se koristi za izračunavanje napona je zasnovan na zoni promena u okviru povratnog signala B-moda. U slučajevima gde postoji zasenčenje B-moda dobija se elastogram zatezanja u područjima zasenčenja. Međutim, ako je zasenčenje ozbiljno, a elastografski signal se ne vraća, ne dobija se precizna vrednost naprezanja i artefakt na slici.

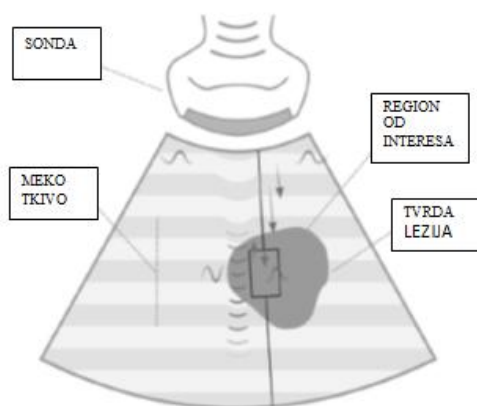
Kao savet za pravilno izvodjenje elastografskog pregleda navodi se pre svega držati vidno polje dovoljno veliko da se uključe tkiva sa različitom tvrdoćom. Ovo će održati konstantnu mapu boja. Održavati vidno polje gde je lezija od interesa manja od 50% ovog polja. Koristiti sliku B-moda da bi odredili količinu pomeranja tkiva koja se testira. Održavati sondu pravouglo na leziju i na ravan kretanja. Koristiti odgovarajuću tehniku za dati sistem. Koristiti sliku B-moda kako bi potvrdili da ravnina skeniranja kroz leziju ostaje konstantna. Postaviti pacijenta tako da je pomeranje u ravni sonde. Ne primenjivati prekompresiju sondom. Uvek upoređivanje krutosti lezije sa drugim tkivima. Pacijenta držati mirno i održavati jednoobrazno plitko disanje, bez razgovora tokom prikupljanja podataka. Isključiti sliku pozadine B moda na elastografskoj slici, ako se za elastogram koristi siva mapa. Ostati u stacionarnoj ravni pri prikupljanju podataka ^{17,18,35}.

Elastografija talasa smicanja ili klizanja

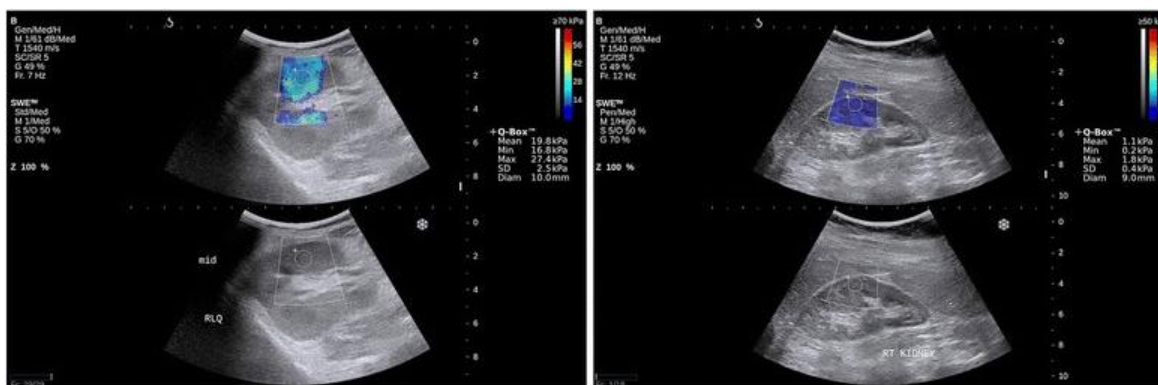
Druga tehnika za utvrđivanje elastičnih svojstava tkiva je merenje sile brzog talasa smicanja (SWS). U ovoj tehnici, početni ultrazvučni impuls ili ARFI impuls, primenjuje se na tkivo, koje indukuje talase koji su pod pravim uglom postavljeni u odnosu na ultrazvučni snop. Uobičajene tehnike uzorkovanja ultrazvuka u B- modu se koriste za izračunavanje brzine talasa smicanja nastalog kroz tkiva sa praćenjem pomeranja tkiva uzrokovanih tim talasima. Ovo se prikazuje u vidu dijagrama. Brzinu talasa smicanja (SWS) kroz tkiva određuje modul naprezanja (Jangov modul). Brzina talasa smicanja je direktno u korelaciji

sa čvrstinom tkiva, sa višim brzinama, veća je i krutost i obrnuto. Tvrdoća lezije može se prikazati kao brzina smicanja u metrima u sekundi (m / s), ili ako se prikaže kao Jangov modul, u vidu sile u kilopascalima (kPa) ^{31,41}.

Elastografija smicanja – SWE je kvantitativna mera krutosti lezije koja se može dobiti u jednoj tački (elastografija talasa smicanja) ili u većem vidnom polju u vidu dvodimenzionalne elastografije (Slika 13.)⁴¹.



Slika 13. Grafički prikaz elastografije talasima smicanja.



Slika 14. Prikaz elastografije bubrega talasima smicanja (“shear wave“).

Sa sajta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521488/>

Proizvodjači sada nude više tipova elastografije. Postoje dve vrste elastografije smicanja - SWE: elastografija talasa smicanja ili klizanja (p-SWE) i elastografija dvodimenzionalnog

talasnog signala (2D-SWE), a u poslednje vreme razvijena je i dostupna elastografija trodimenzionalnog talasnog signala (3D-SWE)(84). U elastografiji smicanja nalazi se mali (1 cm^3) region od interesa, i sa tog mesta se dobija pojedinačno merenje brzine talasa. Za dvodimenzionalnu elastografiju višestruka merenja se dobijaju u većem vidnom polju i prikazuju se pomoću mape označene bojama. Region od interesa se može postaviti unutar vidnog polja da bi se dobila brzina talasnog impulsa na toj lokaciji (Slika 14.)²⁹.

Principi tehnike skeniranja koji se koriste kod elastografije naprezanja takođe se odnose i na elastografiju talasnog smicanja (Slika 8.). Važno je održavanje iste lokacije lezije bez pokreta za dobijanje tačnih rezultata. Nakon primene ARFI pulsiranja, prikupljanje podataka se javlja u kratkom vremenskom periodu. Tokom perioda prikupljanja podataka, kretanje talasa smicanja prati se pomoću slike u B-modu. Ako pacijent zadrži miran položaj i prestane sa disanjem, bar 2 do 3 sekunde, radi boljeg dobijanja podataka i prikaza strukture od interesa to će dovesti do tačnijih merenja. U zavisnosti od sonde i sistema postoje ograničenje dubine tkiva na kojoj se mogu dobiti tačne mere elastograma. Većina sistema neće dozvoliti merenje ispod određene dubine tkiva u zavisnosti od sonde. Jedan od važnih faktora u dobijanju preciznih merenja je jačina impulsa ARFI. Jačina impulsa ARFI je direktno vezana za stepen pomeranja tkiva, u zavisnosti od talasa smicanja. Slabiji ARFI impuls rezultiraće smanjenjem signala i povećanjem greške u merenju talasnog signala. Kod elastografije smicanja kvantitativna mera krutosti lezija je dobijena u malom fiksnom prozoru regije od interesa, koji je fiksna po veličini i obično se ne može promeniti. Prozor regije od interesa postavljen je na mestu gde se želi izmeriti vrednost krutosti – čvrstine tkiva. U nekim tkivima gde lezija može biti heterogene krutosti, potrebno je više merenja na različitim lokacijama kako bi se u potpunosti procenila krutost - čvrstina lezije ⁴¹.

Sa elastografiju smicanja dobijena je vrednost krutosti - čvrstine tkiva za područje od interesa - ROI. Za većinu primena, predloženo je nekoliko merenja kako bi se potvrdila tačna vrijednost čvrstine. Predloženi broj merenja koje treba učiniti varira sa kliničkom primenom. Izmerene vrednosti mogu se koristiti za karakterizaciju tkiva i lezija. Obično se koristi vrednost prekida (cut off) da bi se utvrdilo da li je lezija benigna ili maligna,

odnosno od značaja ili ne. Za razliku od dvodimenzionalne elastografije smicanja, gde su prikazane velike vrednosti čvrstine, sa običnom elastografijom smicanja teško je odrediti zonu u kojoj ćemo dobiti optimalnu vrednost čvrstine, što ograničava korisnost postupka u heterogenim tkivima i lezijama⁴⁰.

Zaključak

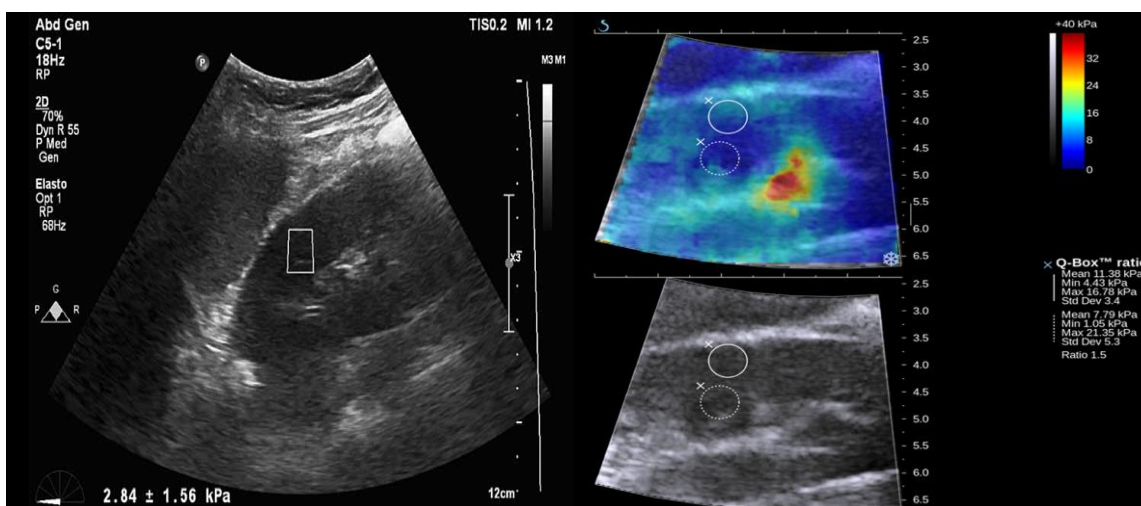
Postoje dva glavna tipa ultrazvučne elastografije, elastografija naprezanja i elastografija smicanja. Oba imaju svoje prednosti i mane. Oba su korišćena za procenu tkiva više organa i sistema. Generalno elastografija naprezanja se može izvesti na bilo kojoj dubini tkiva, sve dok dobijamo odgovarajuću sliku u B-modu i mogućnost odgovarajućeg oslobađanja kompresije, dok je elastografija smicanja ograničena po dubini tkiva usled slabljenja signala ARFI. I elastografija naprezanja i elastografija smicanja su pogođene prekompresijom. Elastografija smicanja je kvantitativna, dok elastografija naprezanja to nije. Postoje artefakti prisutni u rezultatima nekih sistema elastografije naprezanja, koji su vrlo precizni u identifikaciji lezije kao benigne, u vidu jednostavne ili komplikovane ciste, što nije moguće kod elastografija smicanja.

Od početka sprovođenja na odobrenim kliničkim sistemima postojao je brz rast elastografskog testiranja. Razvijene su preporuke za nekoliko kliničkih aplikacija. Poboljšanje algoritama, procena kvaliteta i poboljšanja hardvera poboljšaće tačnost ovih tehnika.

1.3. Elastografsko testiranje bubrega

Bubreg je složen organ, sa visokom perfuzijom (1,2 L / min., što odgovara 20% srčanog output-a, 400 mL / min / 100 g). Istovremeno bubreg je anizotropski organ, pa su unutrašnja geometrija tkiva i stepen anizotropije primarni faktori različite elastičnosti. Anatomija bubrežnog korteksa nije organizovana u linearnim strukturama, s obzirom da su glomeruli sferični i proksimalni, a distalni tubuli su konvolutiranih oblika. S druge strane, dominantna perpendikularna orijentacija Henleovih petlji i vasa rekta unutar renalne medule u odnosu na kapsulu proizvodi visok stepen anizotropije. Stoga, kada su impulsi

sile akustičnog zračenja upućeni paralelno sa ovim strukturama, talasi smicanja indukuju propagaciju sa nižim brzinama što dovodi do potcenjivanja čvrstine bubrežnog tkiva. Nasuprot tome, kada se impulsi sile ultrazvučnog zračenja šalju vertikalno na ove strukture, talasi smicanja propagiraju se većom brzinom, što dovodi do precenjivanja čvrstine bubrežnog tkiva. Zbog svih tih razloga i zbog činjenice da je elastografija smicanja ograničena po dubini tkiva, kod primene ove tehnike obavezna je precizna identifikacija bubrežnih segmenata za uzorkovanje i njihova orijentacija (Slika 15.)^{28,32,35}.

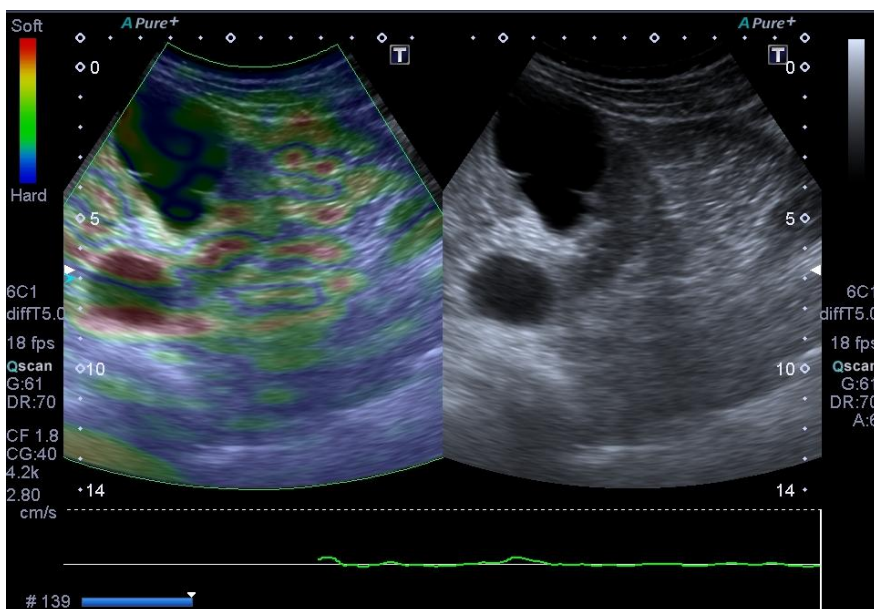


Slika 15. Prikaz merenja kortikomedularnog indeksa otpora parenhima bubrega primenom elastografije „shear wave“ tehnikom. Otpori prikazani u kPa.

Sa sajta <https://www.dergipark.gov.tr/download/article-file/423662>

Imajući u vidu navedeno, kao i činjenicu da se elastografija naprezanja može izvesti na bilo kojoj dubini tkiva, sve dok dobijamo odgovarajuću sliku u B-modu, kao i uz mogućnost odgovarajućeg oslobađanja kompresije, uz činjenicu da je elastografija naprezanja mnogo više zastupljena u tehničkom pogledu, sa mogućnostima realizacije elastografskog pregleda u realnom vremenu, dok se u tehnici smicanja talasa, a u zavisnosti od vrste opreme često moraju praviti manje pauze radi optimizacije pregleda, prednosti u sprovođenju većine studije kojima se testiraju bubrezi i dalje se daje elastografiji naprezanja u realnom vremenu. I elastografija naprezanja i elastografija smicanja su pogođene prekompresijom. Mora se naglasiti da je elastografija smicanja kvantitativna, dok elastografija naprezanja to

nije, ali zbog dobre prostorne rezolucije daje šire vidno polje i kvalitetniju kolor mapu celog organa. Značajno je i da je elastografija naprezanja vrlo precizna u identifikaciji jednostavnih ili komplikovanih cista, što nije moguće kod elastografije smicanja (Slika 16.)
21,30,31



Slika 16. Prikaz cista bubrega elastografijom naprezanja (naš slučaj iz istraživanja)

Tehnički razlozi

Kompresiona elastografska tehnika, nazvana statičnom elastografskom tehnikom, obezbeđuje kvalitativnu mapu, tako što upoređuje dve numeričke akvizicije, pre i posle kompresije. Medjutim takva tehnika nije u potpunosti adekvatna za procenu apsolutne čvrstine bubrežnog tkiva. Bubrezi se obično nalaze duboko u telu i zato nema direktnog pristupa za jednostavnu primenu spoljne kompresije. Takodje nije moguće uvek obezbediti zonu normalnog tkiva koju bismo poredili sa izmenjenim tkivom bubrega. Zato je u neki slučajevima neophodna apsolutna procena čvrstine tkiva, a kvazi-statična elastografija ne daje takve kvantitativne podatke. S druge strane MR-elastografske tehnike zasnovane na širenju talasa smicanja, gde je brzina ovih talasa direktno povezana sa elastičnošću tkiva, pružaju trodimenzionalno mapiranje rigidnosti bubrežnog tkiva, ali efektivna prostorna rezolucija je reda veličine jednog centimetra, a s obzirom na veličinu struktura u bubregu,

promene reda centimetra ili manje, nisu adekvatne za procenu krutosti bubrega ovom dinamičkom tehnikom^{24,40}.

Sistemi elastografije bez jasnih preporuka za precizno praćenje položaja uzoraka, takođe su neprikladne za bubreg, prvenstveno iz sledećih razloga³¹:

- ne postoji kontrola B-moda, a zapremina uzorka je fiksna, 4 cm dužine, 25 mm do 65 mm ispod površine kože. Zato je izuzetno teško i opasno postaviti adekvatan volumen uzorka na bubrežni parenhim koji se nalazi na varijabilnoj dubini. Ručno podešavanje se može uzeti u obzir kod transplantiranih bubrega, jer se nalaze površno, ali ovo postaje neadekvatno bez sonografske kontrole u realnom vremenu. Ovakvo prilagođavanje zahteva modifikaciju pritiska, koji se primjenjuje na sondu, a koje bi promenilo vrednosti elastičnosti;
- mehanički talas se mora nanositi na čvrstu površinu, kao što su rebra (rebarni luk), kako bi se izbeglo posredno pritiskanje sonde, što je često nemoguće izvesti za pregled bubrega.

Pokušalo se i sa primenom kvantitativnih tranzitornih elastografskih tehnika koje služe za procenu fibroze jetre, a primenjene su i na transplantiran bubreg. Iako je ova tehnika kvantitativna, ona ipak ostaje monodimenzionalna. U tehnikama ultrazvučnog snimanja smicanja uspešno je implementiran realni i kvantitativni metod na zakrivljenim nizovima za mapiranje elastičnosti u in vivo tkivima. Ova dva poslednja sistema za vođenje snimanja (SWE i ARFI) prikladnija su za uzimanje uzoraka bubrega, jer je moguće selektivno diferencirati korteks od medule, izbegavajući perirenalnu ili sinusnu mast^{42,43,44,45,46}.

Merenje brzine talasa smicanja unutar bubrega sa bilo kojim od ovih sistema mora biti izvođeno oprezno jer je metoda osetljiva na mnoge mehaničke i funkcionalne parametre, kao što su anizotropija i vaskularizacija. Jasna procena varijacije ovih faktora je od suštinskog značaja za smanjenje unutrašnje varijabilnosti in vivo merenja i za povećanje reproduktivnosti metode. Kahn i saradnici pokazali su, koristeći ARFI, da je merenje transplantiranih bubrega zavisilo od sile transdukcije koja se primjenjuje na abdominalni zid. Gao i saradnici pokazali su da arhitektura tkiva, kao što je stepen anizotropije, i nivo

vaskularnog i urinarnog pritiska mogu imati uticaj na brzinu talasa smicanja, što može uticati na vrednosti elastičnosti bubrežnog tkiva (naročito korteksa) ⁴⁷.

Opcije slike

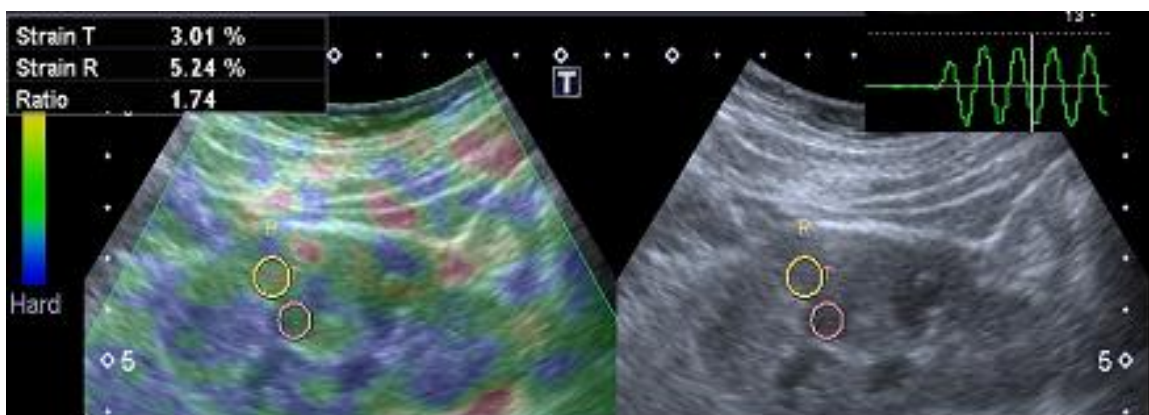
Stepen vaskularnog pritiska takođe značajno utiče na vrednosti elastičnosti. Bubrež je visoko vaskularizovan, uglavnom kortikalni deo, a osmina krvnog protoka se distribuira u svaki bubrež. Vrednosti elastičnosti takođe su pod velikim uticajem stepena opstrukcije urinarnog trakta na linearan način. Kao posledica toga, mora se isključiti urinarna opstrukcija, pre pregledom u B modu, kako se ne bi povećanje elastičnosti pripisalo promenama tkiva.

Ne postoji standardizovana metoda za izvođenje elastografskog pregleda bubrega. Iako se čini da je to lakše obaviti sa pacijentom koji leži u prono poziciji, ne postoji konsenzus između autora, jer neki od njih preferiraju bočnu poziciju, dok drugi preferiraju supino poziciju. S druge strane, pri proceni transplantiranog bubrega u pacijenta, koristi se supino pozicija. Kod ovih pacijenta važno je znati vezu između sile primenjenog senzora - sonde i brzine talasa, jer elastični modul biološkog tkiva postaje progresivno veći sa povećanim opterećenjem ^{46,47}.

Elastografija naprežanja

Tehnike elastografije naprežanja nisu uvek adekvatne za merenje krutosti bubrežnog tkiva posebno kod osoba čiji volumen, kao i položaj bubrega, odn. položaj pri snimanju ne omogućavaju dobar pristup sa primenom elastografije stresa, odn spoljne kompresije. Istovremeno mora se uzeti u obzir i činjenica da je bubrež heterogen, tako da nema normalnog tkiva za upoređivanje abnormalnosti. Istovremeno ova tehnika ne daje apsolutne, već samo relativne kvantitativne podatke o krutosti bubrežnog parenhima. Elastografske sisteme bez kontrole B-moda, karakteriše otežano pozicioniranje zona od interesa na bubrežni parenhim, pa je neophodna kontrola pozicioniranja u B-modu (Slika 17.). Istovremeno primena određenih manevara, kao što je duboka inspiracija uz

kompresiju sa transduktorom, nakon kojeg se prati oslobađanje, sve dok se ne dobije stabilna slika, otvaraju mogućnosti primene ove tehnike u kvalitetnoj proceni bubrega⁴⁸.



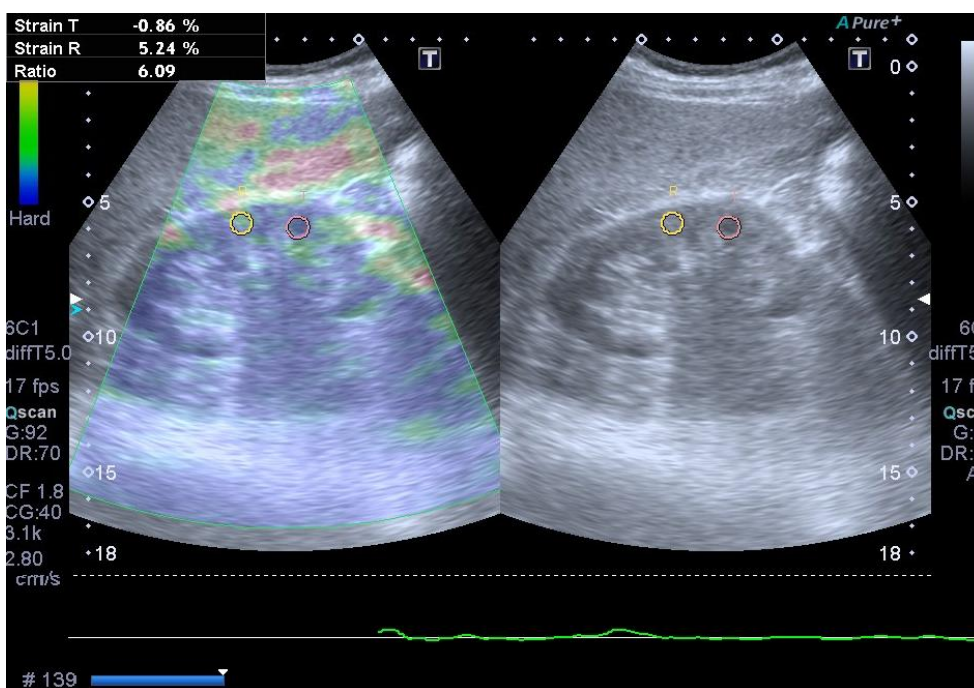
Slika 17. Elastografsko pozicioniranje zona od interesa (ROI) na bubrežni parenhim, sa kontrolom u B-modu, uz merenje kortikomedularnog indeksa otpora, spoljnom kompresijom. Prikaz iz istraživanja.

Elastografija udarnog talasa

U poslednje vreme javlja se nada da bi primenom udarnog talasa mogla bolje da se proceni čvrstina bubrega, jer je moguće selektivno uzorkovati korteks ili medullu, izbegavajući perirenalno tkivo i bubrežni sinus, a izbegavajući i upotrebu spoljne kompresije, ali na merenja ovom metodom utiču anizotropija i vaskularni pritisak organa.

U pogledu ispitivanja elastografije, normalni bubreg pokazuje veće vrednosti čvrstne tkiva nego normalna jetra i pankreas. Čini se da mnogi faktori utiču na merenje čvrstine bubrežnog tkiva, uključujući pol, starost, visina, težina i indeks telesne mase (BMI) pacijenta. Povećanje elastičnosti bubrežnog tkiva povezano je sa povećanim urinarnim pritiskom, što određuje povećanje anizotropije bubrežnog korteksa, bez značajnih promena u bubrežnoj meduli. Okluzija bubrežne arterije indukuje značajno smanjenje elastičnosti. Konverzivno, okluzija bubrežne vene indukuje naglo povećanje elastičnosti u svim segmentima^{34,47}.

Anizotropni i vaskularni efekti na merenje čvrstine mogu se delimično prevazići postavljanjem regiona od interesa (ROI) u potpunosti u spoljašnji bubrežni korteks, a spoljašnja granica je blizu kapsule (Slika 18.). Ovo isključuje krvnu liniju, stromu i velike krvne sudove iz zone od interesa, kako bi se ograničio procenat tkivnih šupljina unutar same zone od interesa, i kako bi se smanjio uticaj kaliksnog pritiska na elastografske vrednosti. Bilo bi rizično u kliničkoj praksi da se vrednosti komprimovanja, merene korištenjem dva različita ultrazvučna sistema, sa referentnim vrednostima u literaturi, porede, osim ako nisu dobijeni od istog ultrazvučnog sistema. Opšte pravilo je da prisustvo cista u velikoj meri može promeniti čvrstinu tkiva u zoni od interesa i zato lezije sa cističnom komponentom ne mogu biti adekvatno procenjene ³¹.



Slika 18. Elastografsko pozicioniranje zona od interesa (ROI) na bubrežni parenhim, sa kontrolom u B-modu, uz merenje kortikomedularnog indeksa otpora elastografijom naprežanja uz korišćenje ARFI. Prikaz iz istraživanja.

Kliničke aplikacije

Bubrezi su često izloženi infekciji urinarnog trakta, što može da dovede do oštećenja bubrežnog parenhima koja može na kraju dovesti do razvoja hipertenzije i hronične bubrežne insuficijencije ^{14,15}.

Najčešća abnormalnost urinarnog trakta koja predisponira, posebno decu su pielonefritis i ožiljci bubrega, posebno kod vesikouretralnog refluksa (VUR). Ovo ukazuje na smanjenje elastičnosti i povećanje čvrstine u hidronefrotskim bubrežima. Fibroza niskog stepena je prisutna u kontralateralnom bubregu zbog oštećenja od hiperfiltracije i posledičnih sklerotičnih promena ⁴⁶.

HBB se karakteriše progresivnim fibrotičnim procesom, koji može uključiti i glomerule (glomerulosklerozu) ili intersticijski prostor (intersticijska fibroza) u zavisnosti od početne inicijalne nefropatije. Progresija HBB je povezana sa intrarenalnom fibrozom, a sekvencijalno merenje čvrstine bubrežnog tkiva elastografijom može pomoći u praćenju progresije renalne fibroze. Pošto nedostaju osetljivi laboratorijski markeri, trenutno interventna biopsija bubrega još uvek ostaje referentni standard za postavljanje bubrežne fibroze. Otkrivanje intrarenalne fibroze i kvantifikovanje njene progresije neinvazivnim metodama, kao što je elastografija može biti korisno za nefrologe pošto je bubrežna biopsija invazivna tehnika, podložna greškama uzorkovanja i nije izvodljiva za praćenje ⁴⁹.

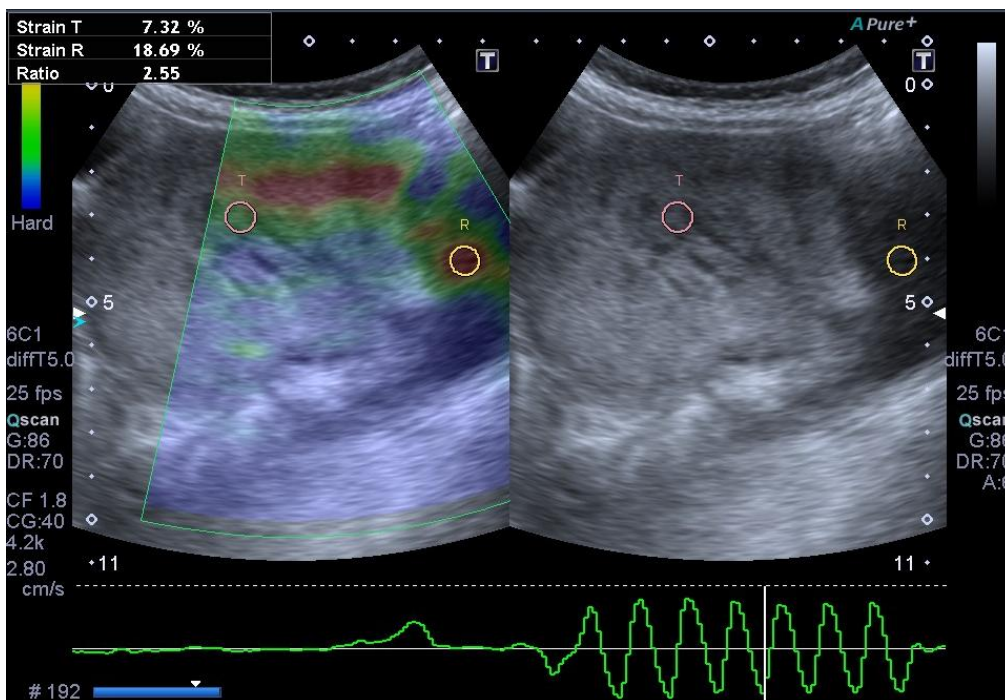
Neke rane studije su se pokazale kao kontradiktorne u pogledu procene veze između čvrstine bubrežnog tkiva, elastografski mereno i bubrežne fibroze. Razloge možemo potražiti u činjenici da HBB napreduje, bubrežna fibroza se postepeno povećava, dok se intrarenalna perfuzija krvi istovremeno smanjuje. Dva faktora doprinose suprotstavljanju čvrstine bubrežnog tkiva. Poremećaj renalne perfuzije može se u određenoj meri izjednačiti sa povećanjem čvrstine zbog fibroze ⁴⁷.

Elastografija je brza i neinvazivna metoda za merenje progresije bubrežne intersticijalne bolesti alografta zbog intersticijalne fibroze i tubularne atrofije, što dovodi do otkazivanja bubrežnog transplantata. Čvrstina bubrežnog tkiva ne pokazuje značajnu korelaciju sa

parametrima funkcije bubrega, kao što je serumski kreatinin, brzina glomerularne filtracije i krvni pritisak. Međutim, pacijenti sa povećanim serumskim kreatininom pokazali su statistički značajno veću krutost bubrežnog tkiva u poređenju sa stabilnim pacijentima. Dok HBB napreduje, bubrežna fibroza se povećava, što dovodi do povećanja elastografskih vrednosti. Postoji značajna korelacija između Jungovog modula kortikalne izmenjenosti parenhima bubrežnog alografta senzorskom elastografijom i kortikularne fibroze nadjene na biopsiji. Ipak, poremećena funkcija bubrega ili intersticijska fibroza imaju ograničen uticaj na čvrstinu bubrežnog tkiva, pošto većina bubrežnih bolesti pogađa nekoliko segmenata bubrežnog tkiva, a intersticijska fibroza je samo jedan faktor koji doprinosi pogoršanju bubrežne funkcije ^{17,50}.

Procena renalnih tumora

Angiomiolipom i karcinom bubrežnih ćelija (RCC) predstavljaju najčešće benigne i maligne tumore bubrega, a tačna diferencijacija između ove dve lezije je od suštinskog značaja (Slika 19.). Elastografija u realnom vremenu može biti korisna da bi se diferencirali angiomiolipomi od karcinoma bubrežnih ćelija. Elastogram opisana su četiri elastografska podtipa: tip 1, potpuno mekana lezija (mešavina zelene, žute i crvene bez dokaza krutosti); tip 2, pretežno mekana lezija (neke oblasti krutosti kodirane su plavom bojom); tip 3, pretežno kruta lezija (mekih područja, ali su u preko 50% prisutna kruta područja, označena plavom bojom); i tip 4, potpuno kruta - čvrsta lezija sa malo naprezanja ili bez ikakve elastičnosti. Tipovi 3 i 4 su češći u RCC. Razlikovanje benigne bubrežne lezije od malignih tumora bubrega u nekim studijama pokazalo je senzitivnost i specifičnost od 88% i 94% ^{48,51,52}.



Slika 19. Elastografsko testiranje velikog angiomiolipoma. Prikaz iz istraživanja.

Zaključak

Elastografija je dijagnostička tehnika zasnovane na složenim fizičkim interakcijama, laka za izvođenje, što dokazuje njenu kliničku korisnost, pored jetre tokom ultrazvučnog pregleda abdomena može se primeniti i u proučavanju slezine, pankreasa i bubrega. Bolja je za karakterizaciju tkiva, nego za otkrivanje patologije. Elastografija je obećavajuća tehnika koja će dodati dijagnostičke informacije kliničkoj praksi, voditi odluke o tretmanu i pratiti bolesnika, kao i nadgledati promene krutosti vezane za patološke promene. U primeni za neke organe, kao što je bubrež, postoje i neka ograničenja, koja proizilaze iz mogućnosti eksploracije organa i unutrašnje složenosti parenhima. Zato je izuzeto bitno odrediti vodiče i preporuke za kliničku primenu elastografije bubrega, onako kako je to već učinjeno za neke druge organe ^{53,54}.

1.4. Patohistološke promene parenhima bubrega

Hronična bolest bubrega (HBB) definisana je kao smanjena glomerularna brzina filtracije, i povećana ekskrecija urinarnog albumina, zbog progresivne glomeruloskleroze, vaskularne

skleroze i tubulointerstijalnih promena sa intersticijalnom fibrozom. HBB udružena je sa nefropatijama koje su povezane sa dijabetes melitusom i arterijskom hipertenzijom ⁴⁵.

Normalan bubreg sadrži oko milion nefrona, a svaki od njih pridonosi ukupnoj glomerularnoj filtraciji (GFR). Kod prisustva bubrežnih lezija, bez obzira na etiologiju, bubreg ima urođenu sposobnost da zadrži GFR, uprkos progresivnom uništavanju nefrona, jer preostali zdravi nefroni očigledno imaju sposobnost hiperfiltracije i kompenzatorne hipertrofije. Ta prilagodljivost nefrona omogućava održavanje normalnih nivoa materija u serumu. Anatomija bubrežnog korteksa nije organizovana u linearnim strukturama, s obzirom da su glomeruli sferični i proksimalni, a distalni tubuli su konvolutiranih oblika. S druge strane, dominantna perpendikularna orijentacija Henleovih petlji i vasa rekta unutar renalne medule u odnosu na kapsulu proizvodi visok stepen anizotropije.

Postoji hipoteza da je hiperfiltracija i hipertrofija preostalih nefrona glavni uzrok progresivne bubrežne disfunkcije. Povećan glomerularni kapilarni pritisak može oštetiti kapilare i najprije vodi ka sekundarnoj fokalnoj i segmentnoj glomerulosklerozi (FSGS) i na kraju do globalne glomeruloskleroze ^{49,55}.

Drugi faktori osim osnovne bolesti i glomerularne hipertenzije koje mogu uzrokovati progresivne lezije bubrega uključuju povezanost između epizoda akutne ozlede bubrega i kumulativnog rizika za razvoj naprednih HBB u bolesnika sa dijabetesom. Svaka akutna ozleda bubrega je faktor rizika za stadijum 4 HBB, a svaka dodatna epizoda akutne ozlede bubrega udvostručuje taj rizik.

Nalazi studije koja je procenjivala rizik ateroskleroze u zajednici, sugerišu da su upala i hemostaza prethodili nastanku HBB.

Sa biološkim procesom starenja započinju različite strukturne i funkcionalne promene u bubregu. Bubrežna masa progresivno opada sa starenjem, a glomeruloskleroza se navodi kako osnovni razlog smanjenja bubrežne mase. Histološka pregled je od značaja za procenu smanjenja broja glomerula. To smanjenje iznosi čak 30-50% u životnom dobu od 70 godina.

Ishemijsko starenje korteksa preovladava uz relativnu poštedu medule bubrega. Jukstamedularni glomeruli utiču na protok krvi, što kao rezultat daje preraspodelu protoka krvi i pogoduje meduli bubrega. Te anatomske i funkcionalne promene u vaskulaturi bubrega doprineće senilnom smanjenju bubrežnog protoka krvi.

Data je projekcija očekivanih histopatoloških promena u odnosu na Banfovku klasifikaciju⁵⁶.

Po stepenu promena razlikujemo: glomerularne promene, tubulointersticijalne promene i vaskularne promene. Glomerularne promene obuhvataju: glomerularnu hipercelularnost (početni stadijum promena u bubrega izloženih infekcijama, arterijskoj hipertenziji i dijabetes melitusu), glomerularne segmentne lezije (stalno delovanje noksi i akutnih lezija, kao i posledica napredovanja hroničnih promena proisteklih zbog loše ili nedovoljno sanirane prethodne faze bolesti), glomerularnu sklerozu (odmakle promene difuznog tipa kao sekvele napredovanja patoloških promena različite etiologije). Tubulointersticijalne promene obuhvataju: intersticijalnu ćelijsku infiltraciju (početni stadijum tubulointersticijalnih promena proisteklih kao odgovor bubrega na etiološke faktore), intersticijalnu fibrozu (odmakli tip promena koji menja strukturu bubrega sa konsektivnim patofiziološkim promenama), tubularnu atrofiju (završni stadijum promena, koji vodi predijaliznom statusu i konačnom otkazivanju bubrega). Vaskularne promene obuhvataju : zadebljanje zidova krvnih sudova (tipične vaskularne promene u sklopu bubrežne hipertenzije) i arterijske hijaline promene (sekvele patofizioloških metaboličkih promena) Bonfova klasifikacija koja je kreirana prema stepenu oštećenja transplantata u projekciji evolucije odbacivanja alografta dobre reprezentuje i evoluciju hroničnim histopatoloških promena bubrega. Ova klasifikacija je nekoliko puta dopunjavana i prilagodjavana stepenu histopatoloških promena do čijeg se boljeg sagledavanja došlo tokom poslednjih decenija. Navedena table daje pregled ovih promena u parenhimu bubrega^{50,56}.

Tabela 2. Evolucija histopatološke klasifikacija renalnih alografta Banfovom klasifikacijom (referenca). Ova klasifikacija je modifikovana nekoliko puta tokom protekle dve decenije. U prikazanoj tabeli data je poslednja modifikacija skale.

Promene parenhima bubrega pre Banfove klasifikacije		Nalazi prema Banfovoj klasifikaciji iz 2007.	
1. Normalan nalaz		1. Normalan nalaz	
2. Hiperakutni stadijum		2. Antitelima izazvane promene (odbijanja alografta)	
		Akutna inflamatorna faza , leukocitna infiltracija sa transmuralnim arteritisom	
		Hronična aktivna faza promena izazvanih antitelima	
3. Akutna faza sa ubrzanjem promena		3. Granični blagi tubulitis sa intersticijalnom inflamacijom	
4. Akutno odbacivanja renalnog alografta		4. Akutno odbacivanje alografta T ćelijama sa odmaklim tubulitisom, različitim oblicima intimalnog arteritisa, transmuralnim arteritisom i hroničnim aktivnim arteritisom	
5. Hronično odbacivanje		5. Intersticijalna fibroza i tubularna atrofija prikazana	

alografta	sa tri stadijuma: blagim, umerenim i ozbiljnim.
	6. Druge promene koje nisu povezane sa odbacivanjem alografta

U skladu sa ovom klasifikacijom dat je pregled različitih skorova u odnosu na uočene histopatološke, pre svega inflamatorne i infiltrativne promene.

Mononuklearna ćelijska intersticijalna inflamacija klasifikovana je prema stepenu inflamacije:

Skor 0: bez ili sa minimalnom inflamacijom (ispod 10% lediranog – zahvaćenog parenhima)

Skor 1: 10 do 25% parenhima je inflamirano (zahvaćeno)

Skor 2: 26 do 50% parenhima je inflamirano(zahvaćeno)

Skor 3: više od 50% parenhima je inflamirano (zahvaćeno).

Tubulitis skor obuhvata stepen mononuklearne infiltracije :

Skor 0: Nema mononuklearnih ćelija u tubulima

Skor 1: 1 do 4 ćelije presekom tubula

Skor 2: 5 do 10 ćelija presekom tubula

Skor 3: više od 10 ćelija presekom tubula

Očuvanost tubularne bazalne membrane sa prisustvo inflamatornog intimalnog arteritisa: data je sledećim skorom:

Skor 0: bez arteritisa

Skor 1: Blagi do umereni intimalni arteritis

Skor 2: Ozbiljan intimalni arteritis

Skor 3: Transmuralni arteritis sa/ili fibrinoidnom nekrozom

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Određivanje elastografskih parametara parenhima bubrega u kontrolnoj grupi osoba oba pola, različitih godišta, sa glavnim kriterijumom da nije dijagnostički potvrđeno postojanje hronične bolesti bubrega.
2. Određivanje elastografskih parametara parenhima bubrega u grupi osoba sa klinički potvrđenim hroničnim bolestima bubrega, uključujući i postojanje dugogodišnjeg dijabetes melitusa, odnosno dugogodišnje loše regulisane ili nekontrolisane arterijske hipertenzije.
3. Određivanje korelacije dobijenih elastografskih parametara parenhima bubrega sa morfološkim karakteristikama parenhima bubrega u “B” modu i dopler parametrima uz procenu kliničke upotrebljivosti ultrazvučne elastografije u realnom vremenu u pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega.

3. MATERIJAL I METODE

Radi se o studiji preseka, jer ultrazvučna elastografija kod nas nije bila dostupna i nije korišćena kao dijagnostička metoda u proceni morfološke izmenjenosti parenhima bubrega pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega.

U studiju istraživanja uključene se dve grupe ispitanika, kontrolna grupa pacijenata (72 osobe) i grupa pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega (151 osoba). Ultrazvučne dijagnostičke metode u istraživačkom radu su ultrazvučna elastografija naprezanja, klasičan ultrazvučni pregled u „B“ modu i kolor dupleks sken – dopler ultrazvučni pregled krvnih sudova bubrega. Uvodjenje metode i prvi preliminarni rezultati dobijeni su krajem 2014. godine, a sa istraživanjem se nastavilo tokom naredne tri godine.

Kontrolna grupa obuhvatala bi randomizacijom osobe oba pola, različitih godišta (od 30. do 65. godine života), u kojih nije dijagnostički potvrđeno postojanje hronične bolesti bubrega, dijabetes melitusa, kao ni postojanje loše regulisane arterijske hipertenzije.

Grupa pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega obuhvata pacijente, koji su se javljali na ultrazvučni pregled u okviru kliničke obrade i procene preddijalznog statusa, uključujući i pacijente sa dijabetes melitusom (41,7% ispitanika) i dugogodišnjom loše regulisanom arterijskom hipertenzijom (74,8% ispitanika).

U studiju nisu uključeni pacijenti sa policističnom bolesti buburega, kao ni pacijenti sa znacim staze u bubregu, usled opstrukcije urinarnih puteva, zbog lažno izmenjene krutosti bubrežnog parenhima usled izražene anizotropije, sa nesignifikatnim rezultatima, što bi uticalo na neuniformisanost studije.

Ultrazvučni pregledi su obavljani u Službi radiološke dijagnostike, KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, na dva ultrazvučna aparata firme Toshiba, tip Aplio 300 i Aplio XG sa softverskom verzijom za izvođenje pregleda elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom i elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI, obe u realnom vremenu, uz dobijanje kolor skale organa koja prezentuje različite zone krutosti tkiva, kao i odredjivanjem relativnih vrednosti odnosa naprezanja korteksa i medule parenhima.

Elastografija naprezanja uz korišćenje ARFI metode (Acoustic Radiation Force Impulse) u realnom vremenu dostupna je na Toshiba Aplio 300 aparatu, bez mogućnosti stvaranja smičućih talasa (shear wave) i merenje brzina prostiranja ovih talasa kroz tkivo (m/sec), odnosno merenje otpora (kPa), ali odgovara ARFI metodi činjenicom da nema spoljne kompresije, što se vidi u ravnoj liniji kompresije, ali uz dobijanje kolor skale prikazanih struktura, i merenje odnosa otpora između različitih zona od interesa. Procena kolor skale i merenje odnosa otpora radi se u jednom „frame-u“, odnosno prikazu slike, kada dobijamo kolor prikaz tkiva i organa uz mogućnost merenja otpora.

Opis parametara od značaja u „B“ modu su debljina parenhima, definisane konture parenhima, kortikomedularna kontura, prisustvo fibroznih traka i zona u parenhimu, određivanje hemodinamskih Dopler parametara, kao što su, indeks otpora – RI (resistance index) interlobarnih arterija bubrega i renalnih arterija, odn odnosa PSV (peak systolic velocity), najviših sistolnih brzina u interlobarnim i renalnim arterijama, kao i odnosa EDV (end diastolic velocity), endodijastolnih brzina, takodje u interlobarnim i renalnim arterijama. Testirane su i elastografske karakteristike: kolor mapa po Banfovoj klasifikaciji, koja korespondira sa histopatološkim promenama, uz merenje prisustva raširenosti plavih zona, kako organa u celini, tako i različitih zona od interesa, kao i određivanje kortikomedularnih indeksa otpora, odnosno istezanja tkiva (SR ili SI).

Korišćenjem konveksne sonde dobija se odgovarajuća elastografska kolor mapa bubrega, sa mogućnostima kolor procene parenhima bubrega. Linearnom sondom dobijamo bolji prikaz zone od interesa (ROI), ali problem može predstavljati dubina na kojoj su smešteni bubrezi i prikaz regije od interesa.

Pacijenti su pregledani u prono poziciji, korišćenjem rebrnog luka, kao svojevrsnog kaveza za kompresiju jetre i bubrega, kao i subkostalnim pristupom uz spoljnu kompresiju naprezanja. Važan deo ispitivanja pacijenata vezan je za količinu prekompresije koja se primenjuje tokom pregleda. U zavisnosti od voluminoznosti pacijenta, u B modu primenjena je doza različite kompresije radi bolje vizuelizacije. Tehnički je bilo problema sa otpuštanjem kompresije neposredno pre elastografskog pregleda, koji je išao u

kontinuitetu sa pregledom u B modu. Iskustveni deo pregleda nakon ovladavanja metodom bio je od velikog značaja u dobijanju što kvalitetnijih rezultata. Tokom pregleda na jednom od ultrazvučnih aparata bilo je potrebno ritmično komprimovanje i otpuštanje, sa dobijanjem slike u fazi kompresije. S obzirom da nije bilo moguće kontrolisati sliku u B modu, posebna pažnja posvećena je mirovanju pacijenta sa zadržavanjem daha par sekundi pre započinjanja elastografskog testiranja, kao i dobro pozicioniranje senzora na organ i zone od interesa u fazi ciklusa kompresije, kako struktura zone od interesa ne bi „pobegla“ iz vidnog polja. Ovom tehnikom kod pojedinih pacijenata učinjeno je i do pet merenja radi dobijanja što validnijih rezultata, kako u kolor skali, tako i u pri merenju relativnih otpora. Na drugom aparatu bilo je potrebno malo ručnog otpuštanja komprimovanja, a u dobijanju modifikovanog ARFI signala pacijent je mirovao sa zadržavanjem daha, bez kompresije i sa dobijanjem kolor mape nakon nekoliko sekundi držanja pozicionirane sonde.

Treba pomenuti da se u cilju poboljšanja karakteristika elastografije naprezanja (SE), neki proizvođači poslednjih godina usavršili opciju dobijanja pomeranja struktura udarnim talasom, ARFI tehnikom, sa dobijanjem mape različitih boja u realnom vremenu. Time se donekle smanjuje uticaj različitih nivoa spoljne kompresije u proceni odnosa naprezanja, uz veću površinu prikazanog tkiva.

Uz iskustvo i praksu može se naučiti tehnika oslobađanja kompresije za određeni sistem uz dobijanja optimalnog kvaliteta slike. Primena previše oslobađanja kompresije rezultirala je tzv šumom slike, i dok se ne primeni dovoljno „oslobađanja od kompresije“, kao rezultat nije dobijena slika na monitoru. Ovladavanje pronalaženjem "optimalne tačke" za opremu koja se koristi je kritično je za dobijanje optimalne slike. Količina rasejavanja i frekvencija pomeranja značajno utiču na kvalitet elastograma.

U sprovođenju elastografskog testiranja korišćeni su i dobri saveti drugih istraživača koji su se odnosili pre svega da se vidno polje održava dovoljno veliko, da bi se prikazao ceo organ, kao i da se uključe tkiva sa različitim otporima. To je pomoglo i održavanju konstantne mape boja (i konzistentan dinamički opseg vrednosti napona) između slika. Napori su bili usmereni i na održavanje vidnog polja gde je lezija od interesa manja od 50%

ovog polja. Korišćena je i slika B-moda da bi odredila količina pomeranja tkiva koja se testira. Sondu je održavana prvim uglom na leziju i na ravan kretanja. Pacijent je postavljan tako da je pomeranje u ravni sonde, konstantno, uz korišćenje odgovarajuće tehnike za dati sistem. Uložen je napor da se kod ultrazvučne tehnike modifikovanim ARFI ne primenjuje prekompresija sondom. Pacijent je bio miran sa održavanjem jednoobraznog plitkog disanja, bez razgovora tokom prikupljanja podataka.

Ultrazvučnom elastografijom u realnom vremenu određivane su zone od interesa (ROI). Potrebno je bilo da ispitivanje u datoj zoni obuhvati dve zone parenhimskog (kortikalni i medularni) eho kompleksa, a u nekih pacijenata testiran je i centralni sinusni eho kompleks. Ultrazvučnom elastografijom određivane su zone različitog istezanja bubrežnog tkiva prikazano kolor mapom. Zone od interesa bez plavih polja predstavljaju strukture bez značajnog otpora, odnosno smanjene fibroze. Zone od interesa sa prisustvom manjih zona plavih polja, ispod 50%, predstavljaju predominantno zone malih otpora, dok zone od interesa sa predominacijom plavih polja ili potpuno zasićene plavom bojom predstavljaju zone viših otpora, što je prema rezultatima različitih autora u korelaciji sa napredovanjem fibroze u okviru hroničnih bolesti bubrega, praćeno i smanjenom funkcijom bubrega ili u slučajevima tumorske izmenjenosti. Ultrazvučnom elastografijom u okviru zona od interesa određivalni su i relativni kvantitativni parametri otpora, odnosno istezanja struktura bubrega (korteksa, medularnog dela i centralnog sinusnog eho), kao i određivanje odnosa istezanja različitih zona (SR - strain ratio), kao značajnog parametra u proceni bubrežnog tkiva.

U proceni kolor skale elastografskih karakteristika parenhima bubrega korišćena je Banfova klasifikacija (Tablea 2.). Oba klasifikacija je namenjena proceni histopatoloških promena renalnih alografta. Učinjeno je i poredjenje sa histopatološkim promenama pacijenata u kojih je u proceni predijaliznog statusa učinjena biopsija parenhima bubrega (Tabela 3). Iako se radi o malom broju pacijenata (11) u kojih je u periodu od 6 meseci do 2 godine pre elastografskog testiranja učinjena biopsija sa procenom parenhima, dobijeni podaci odgovaraju Banfovoj klasifikaciji, što ukazuje da su promene u renalnih alografta slične ili iste sa promenama u pacijenata koji imaju različite stadijume HBB, samo što se odvijaju sa

bržom evolucijom. Histopatološke promene parenhima bubrega, iskazane Banfovom skalom ili nakon biopsija odgovaraju zonama povećanih otpora parenhima bubrega, što se može iskazati kortikomedularnih odnosom otpora, jer histopatološke promene prvo pogodjaju korteksa parenhima, a sa odmaklim stadijumom bolesti i medularni deo parenhima (tabele). To je uslovalo formiranje distribucije otpora iskazanih kolor skalom, od strane različitih autora (kolor skala) (Slika 20.).

Tabela 3. Opisana klasifikacija po skorju histopatoloških promena prikazana je i kolor mapom parenhima bubrega sa kolor kodiranom skalom distribucije plavih zona (prema Banfivoj klasifikaciji):

Projekcija očekivanih histopatoloških promena u odnosu na kolor skalu po Banfivoj klasifikaciji								
Kolor skala	Glomerularna hipercelularnost	Glomerularne segmentne lezije	Glomerularna skleroza	Intersticijalna ćelijska infiltracija	Intersticijalna fibroza	Tubularna atrofija	Zadbljanje zidova krvnih sudova	Arterijske hijaline promene
1	manje od 25%	ispod 10%	ispod 10%	ispod 25%	ispod 25%	ispod 25%	ispod 10%	ispod 10%
2	25%-50%	10% do 25%	10% do 25%	25 do 50%	25 do 50%	25 do 50%	10% do 25%	10% do 25%
3	preko 50 do 75%	preko 25% do 50%	preko 25% do 50%	preko 50%	preko 50%	preko 50%	preko 25%	preko 25%
4	preko 75%	preko 50%	preko 50%	nije za primenu	nije za primenu	nije za prim.	nije za prim.	nije za prim.

Slika 20.

Skor 1. (odgovara skoru histopatoloških promena 0) sa manje od 10% plavih zona u parenhimu bubrega.

Skor 2. (odgovara skoru histopatoloških promena 1) sa 10 do 25% distribucije plavih zona u parenhimu bubrega.

Skor 3. (odgovara skoru histopatoloških promena 2) sa 25 do 50% distribucije plavih zona u parenhimu bubrega.

Skor 4. (odgovara skoru histopatoloških promena 3) sa preko 50% distribucije plavih zona u parenhimu bubrega.



Skor 1



Skor 2



Skor 3



Skor 4

Statistička analiza:

Predviđena statistička metodologija obuhvatala je:

- Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za ispitivanje zavisnosti.

Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Korišćen je i numerički iznos procenata, plavih zona kolor mapiranjem.

Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: hi-kvadrat test, Analiza varijanse sa Tukey post hoc testom, Kruskal-Wallis test, MannWhitney test.

Od metoda za analizu zavisnosti upotrebljeni su Pearsonov koeficijent linearne korelacije i Spearmanov koeficijent korelacije ranga.

Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

Konačna procena značaja ultrazvučne elastografije u proceni morfološke izmenjenosti parenhima bubrega pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega učinjena je ROC analizom. Testirana je sposobnost ultrazvučne elastografije da omogući diferencijaciju između testirane populacije sa prisutvom hroničnih bolesti bubrega i testirane populacije bez hroničnih bolesti bubrega. Testirane su operativne karakteristike kvalitativne i kvantitativne ultrazvučne elastografije u proceni različitih struktura bubrega, senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost - PPV, negativna prediktivna vrednost - NPV i tačnost (A – accuracy), uz dobijanje numeričkih vrednosti u procentima sopstvenim korisničkim programom⁵⁷, kao i analizom grafičkog prikaza distribucije putem ROC krive.

4. REZULTATI

Glomeruloskleroza i tubulointerstijalna fibroza su povezani sa smanjenom elastičnošću parenhima bubrega. Ova studija je dizajnirana da proceni elastičnost parenhima bubrega kod pacijenata (151) sa hroničnom bolesti bubrega, različitog stadijuma bolesti (HBB). Istovremeno učinjeno je i elastografsko testiranje parenhima bubrega u ispitanika bez HBB (72).

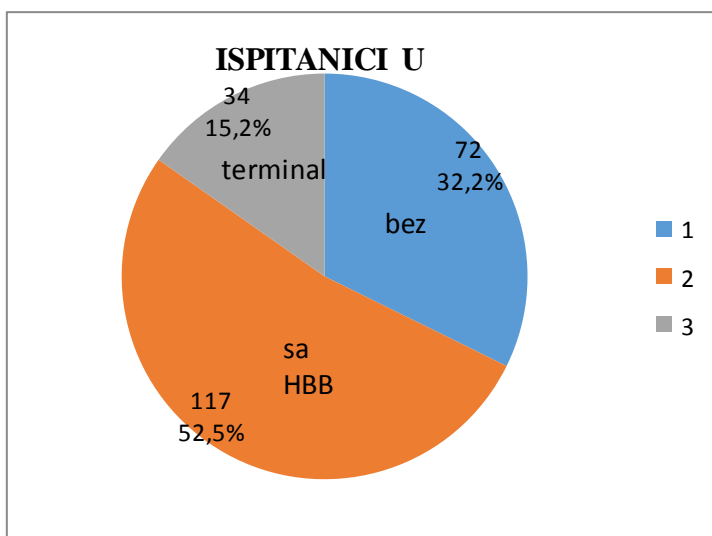
Prikaz rezultata istraživanja dat je u okviru tabela i grafikona u skladu sa statističkom obradom.

4.1 Ispitanici u istraživanju

Od ukupnog broja 223 ispitanika (100%), 72 (32,3%) je bilo bez HBB, 117 (52,5%) je imalo HBB (stadijuma 3a,3b i 4), a terminalni stadijum bolesti bubrega (HBB) imalo je 34 ispitanika (15,2%), prikazano u tabeli 4. i na grafikonu 1 .

Ispitanici	n	%
bez HBB	72	32,3
sa HBB	117	52,5
Terminalni HBB	34	15,2
Ukupno	223	100,0

Tabela 4. Struktura ispitanika u istraživanju



Grafikon 1 – Struktura ispitanika u istraživanju

4.2. Prosečna starost ispitanika u istraživanju

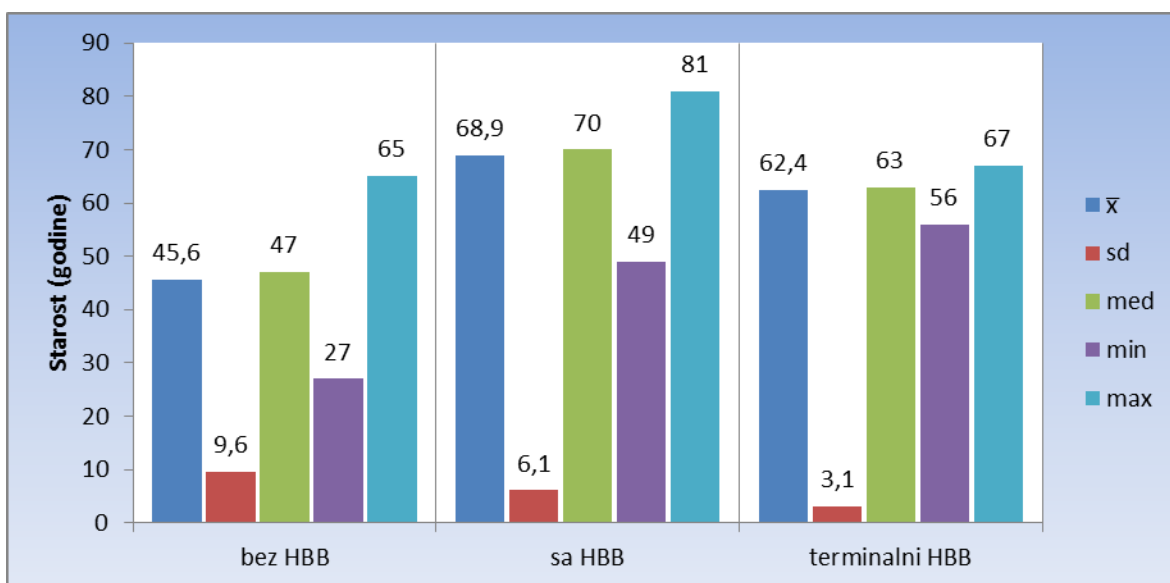
U grupi ispitanika bez HBB prosečna starost iznosila je 45.6 godina, u pacijenata sa HBB prosečna starost iznosila je 68,9 godina, a u onih sa terminalnim stadijumom HBB prosečna starost izosila je 62,4 godine. Podaci sa distribucijom prikazani su u tabeli 5 i na grafikonu 2.

Starost (godine)	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	45,6	9,6	47,0	27,0	65,0	0,961
sa HBB	68,9	6,1	70,0	49,0	81,0	
terminalni HBB	62,4	3,1	63,0	56,0	67,0	

Tabela 5. Prosečna starost ispitanika u istraživanju

Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti između ispitivanih grupa ($F=237,251$; $p<0,001$).

Statistički značajna je razlika postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p < 0,001$) i sa terminalnim stadijumom HBB ($p < 0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p < 0,001$).



Grafikon 2 – Struktura starosti ispitanika u istraživanju

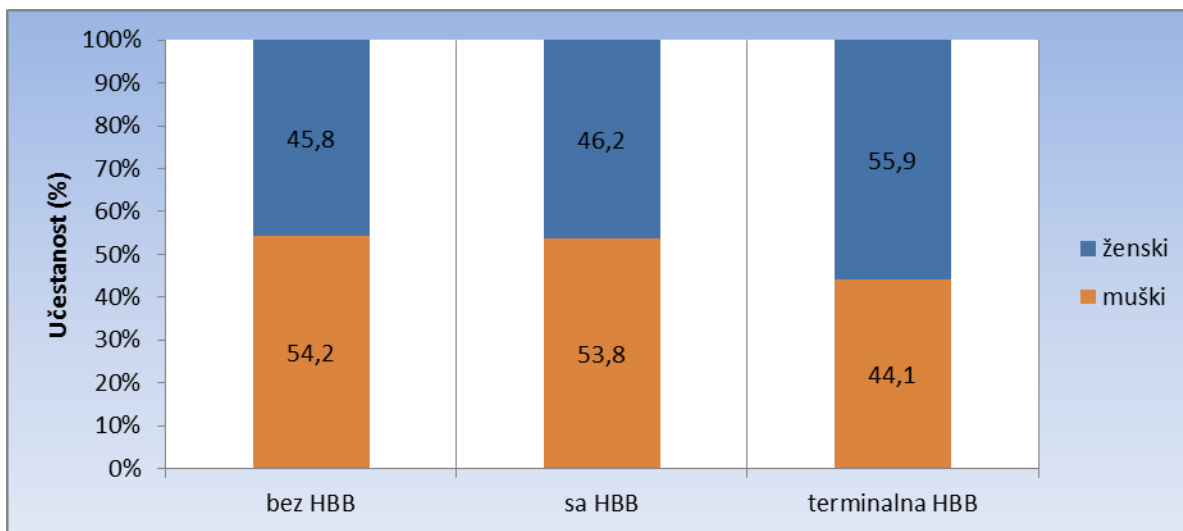
4.3. Polna struktura u istraživanju

U grupi ispitanika bez HBB prevladaju osobe muškog pola (54,2%), slična distribucija je i u pacijenata sa HBB (stadijum 3 i 4), gde procenat osoba muškog pola iznosi 53,8%. U pacijenata sa terminalnim stadijumom HBB prevladaju osobe ženskog pola (55,9%). Podaci su prikazani u tabeli 6, a distribucija na grafikonu 3.

Polna struktura	bez HBB		sa HBB		terminalni HBB		p-vrednost
	n	%	n	%	n	%	
muški	39	54,2	63	53,8	15	44,1	1,000
ženski	33	45,8	54	46,2	19	55,9	
Ukupno	72	100,0	117	100,0	34	100,0	

Tabela 6. Distribucija ispitanika prema polu.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pola između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=1,123; p=0,570).



Grafikon 3. Distribucija prema polu u grupama ispitanika (%).

4.4. Prisustvo FAKTORA RIZIKA u ispitanika.

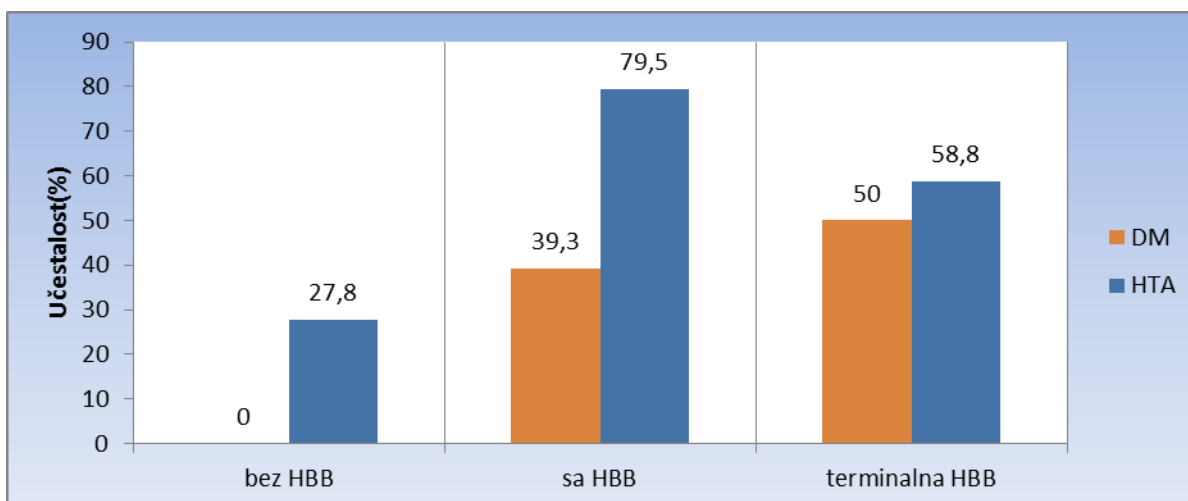
Kao glavni faktori rizika po hroničnu bolest bubrega u ispitanika posmatrano je prisustvo dijabetes melitusa (DM) i dugogodišnje loše kontrolisane arterijske hipertenzije (HTA).

Navike	bez HBB		sa HBB		terminalni HBB		p-vrednost
	n	%	n	%	n	%	
DM	0	0,0	46	39,3	17	50,0	<0,001
HTA	20	27,8	93	79,5	20	58,8	<0,001

Tabela 7. Distribucija ispitanika prema faktorima rizika

U odnosu na prisustvo DM u ispitanika bez HBB i onih sa HBB uočena je statistički značajna razlika (hi-kvadrat=43,351; p<0,001).

U odnosu na prisustvo HTA u ispitanika bez HBB i onih sa HBB uočena je statistički je statistički značajna razlika (hi-kvadrat=49,523; $p < 0,001$).

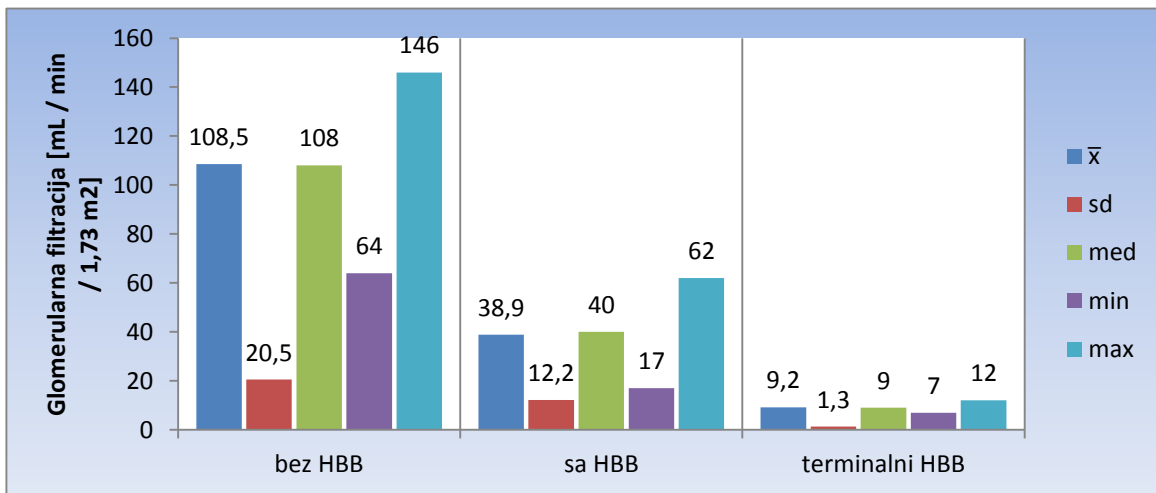


Grafikon 4. Distribucija ispitanika prema faktorima rizika u odnosu na grupe ispitanika.

4.5. U istraživanju obaradjeni su i brzina glomerularne filtracije (GFR), kao i serumski nivoi uree i kreatinina.

Glomerularna filtracija	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	108,5	20,5	108,0	64,0	146,0	NA
sa HBB	38,9	12,2	40,0	17,0	62,0	
terminalni HBB	9,2	1,3	9,0	7,0	12,0	

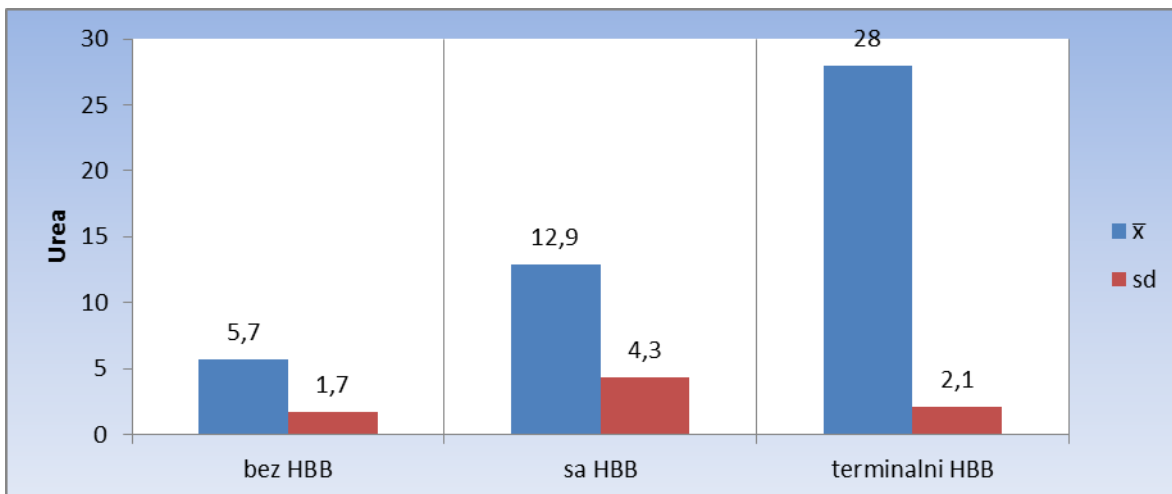
Tabela 8. Vrednosti glomerularne filtracije ispitanika u istraživanju ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$)



Grafikon 5. Vrednosti glomerularne filtracije u grupama ispitanika (mL/min/1,73m²).

Urea	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	5,7	1,7	5,3	2,9	9,1	NA
sa HBB	12,9	4,3	11,8	7,3	23,2	
terminalni HBB	28,0	2,1	28,2	23,9	32,8	

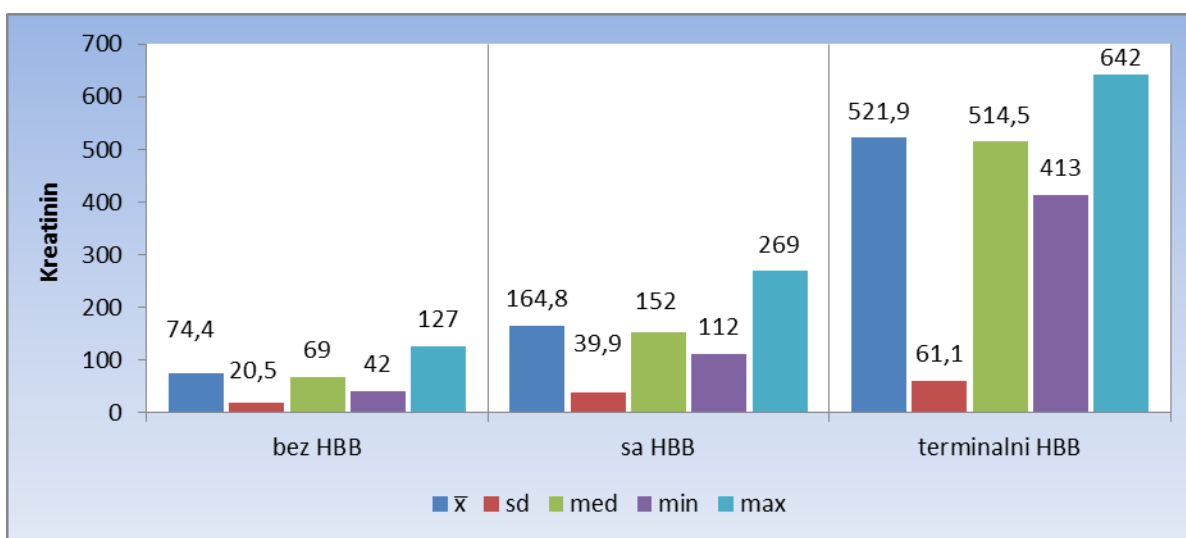
Tabela 9. Vrednosti serumskih nivoa uree ispitanika u istraživanju (mmol/L).



Grafikon 6. Serumski nivoi uree u grupama ispitanika (mmol/L)..

Kreatinin	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	74,4	20,5	69,0	42,0	127,0	NA
sa HBB	164,8	39,9	152,0	112,0	269,0	
terminalni HBB	521,9	61,1	514,5	413,0	642,0	

Tabela 10. Vrednosti serumski nivoa kreatinina u istraživanju (umol/L).



Grafikon 7. Serumski nivoi kreatinina u grupama ispitanika (umol/L).

4.6. U istraživanju je posebna pažnja posvećena morfološkim karakteristikama na osnovu ehotomografski izmerenih dijametara i karakteristika bubrega u ispitivanim grupama.

Posebno su merene dimenzije bubrega (dužina i širina), kao i debljina parenhima, a u odnosu na prikaz parenhima, konture parenhima, kortikomedularna kontura i prisustvo hiperehogenih (fibroznih) zona u parenhimu.

Dužina bubrega	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	108,0	5,9	108,0	97,0	122,0	<0,001
sa HBB	96,9	5,4	96,0	86,0	109,0	
terminalni HBB	87,6	5,7	88,5	78,0	97,0	

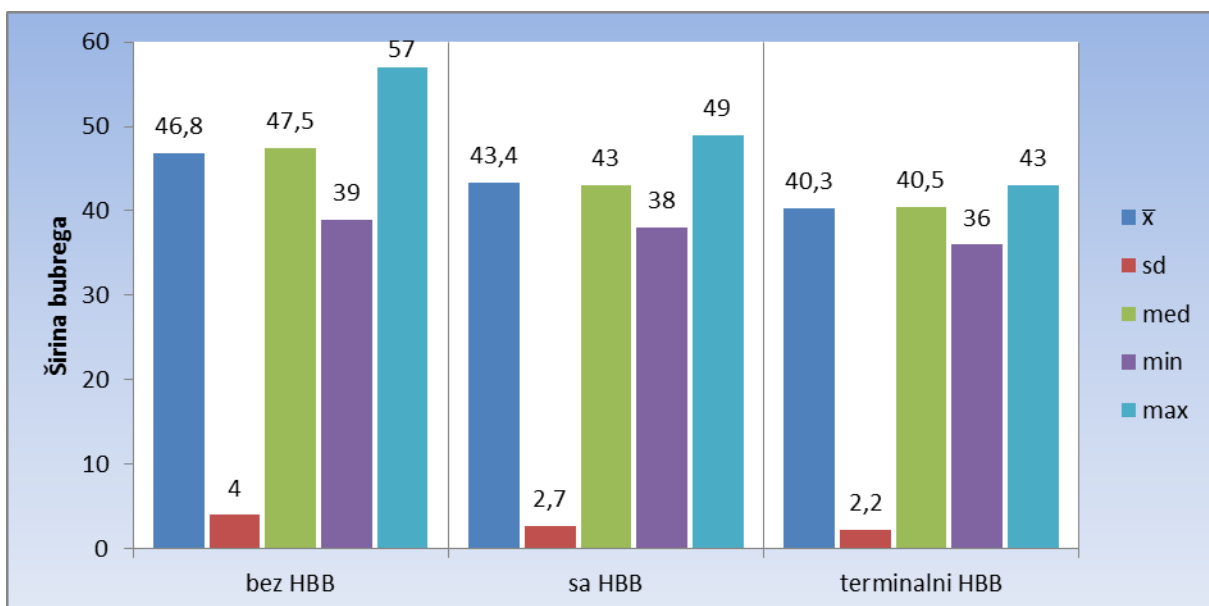
Tabela 11. Dijametri dužine bubrega ispitanika u istraživanju (u mm)



Grafikon 8. Parametri dužine bubrega u grupama ispitanika (u mm).

Širina bubrega	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	46,8	4,0	47,5	39,0	57,0	<0,001
sa HBB	43,4	2,7	43,0	38,0	49,0	
terminalni HBB	40,3	2,2	40,5	36,0	43,0	

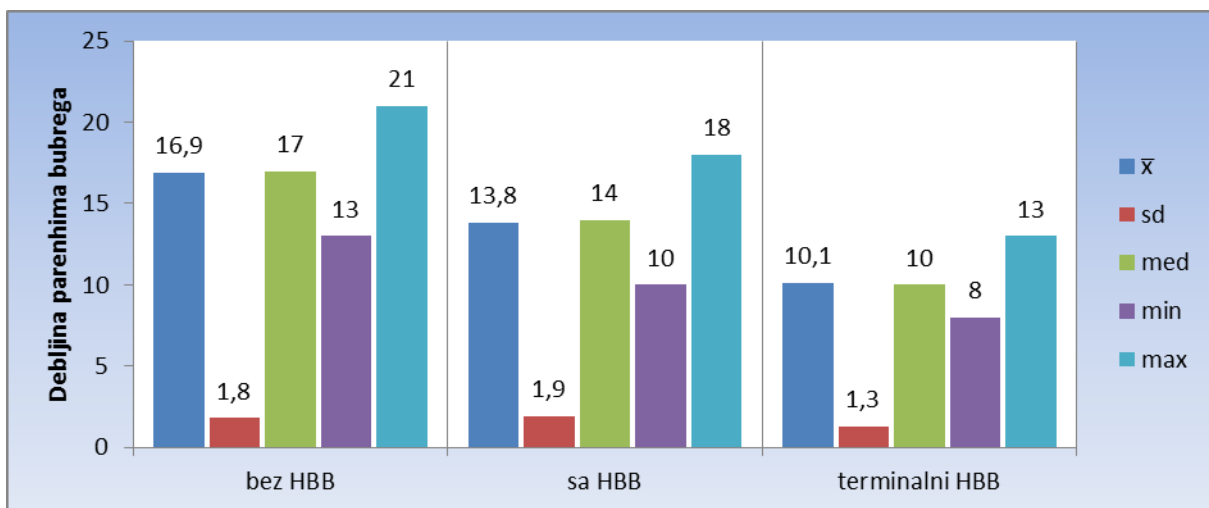
Tabela 12. Dijametri širine bubrega ispitanika u istraživanju (u mm)



Grafikon 9. Parametri širine bubrega u grupama ispitanika (u mm).

Debljina parenhima bubrega	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	16,9	1,8	17,0	13,0	21,0	<0,001
sa HBB	13,8	1,9	14,0	10,0	18,0	
terminalni HBB	10,1	1,3	10,0	8,0	13,0	

Tabela 13. Dijametri debljine parenhima bubrega ispitanika u istraživanju (u mm).



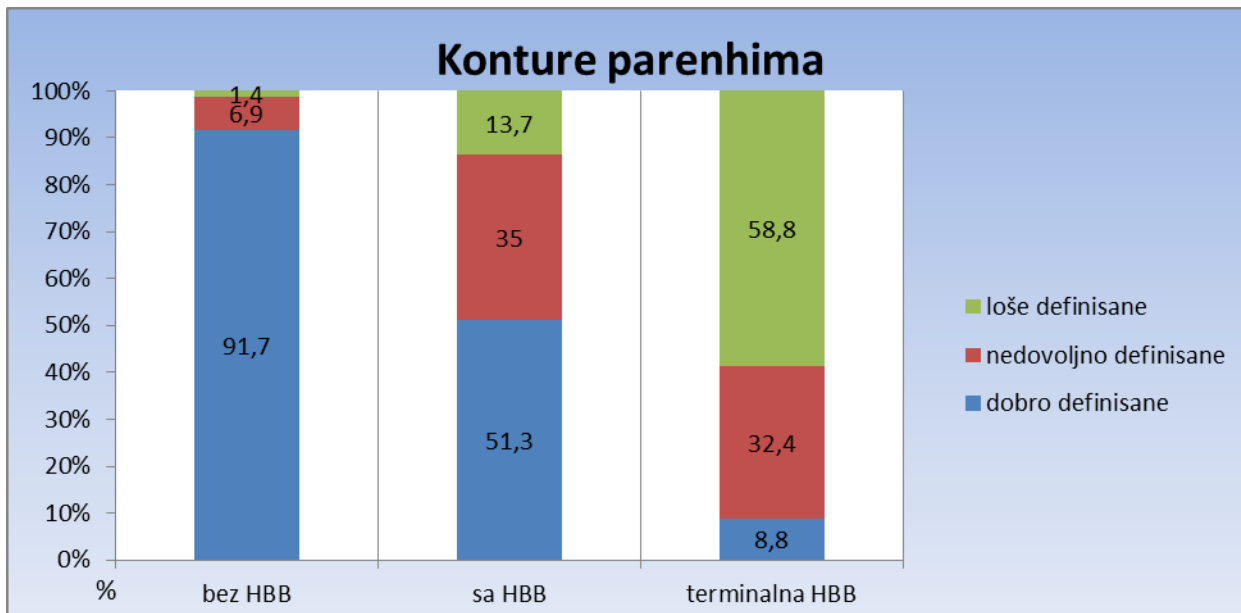
Grafikon 10. Parametri debljine parenhima bubrega u grupama ispitanika (u mm).

Konture parenhima	bez HBB		sa HBB		terminalni HBB		p-vrednost
	n	%	n	%	n	%	
dobro definisane	66	91,7	60	51,3	3	8,8	<0,001
nedovoljno definisane	5	6,9	41	35,0	11	32,4	
loše definisane	1	1,4	16	13,7	20	58,8	
Ukupno	72	100,0	117	100,0	34	100,0	

Tabela 14. Tabela kojom se definišu konture parenhima ispitanika po grupama.

Postoji statistički značajna razlika u stepenu definisanosti kontura parenhima bubrega između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=78,170; $p < 0,001$). Statistički značajna razlika u

stepenu definisanosti kontura parenhima postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p < 0,001$) i sa terminalnim stadijumom HBB ($p < 0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p < 0,001$).



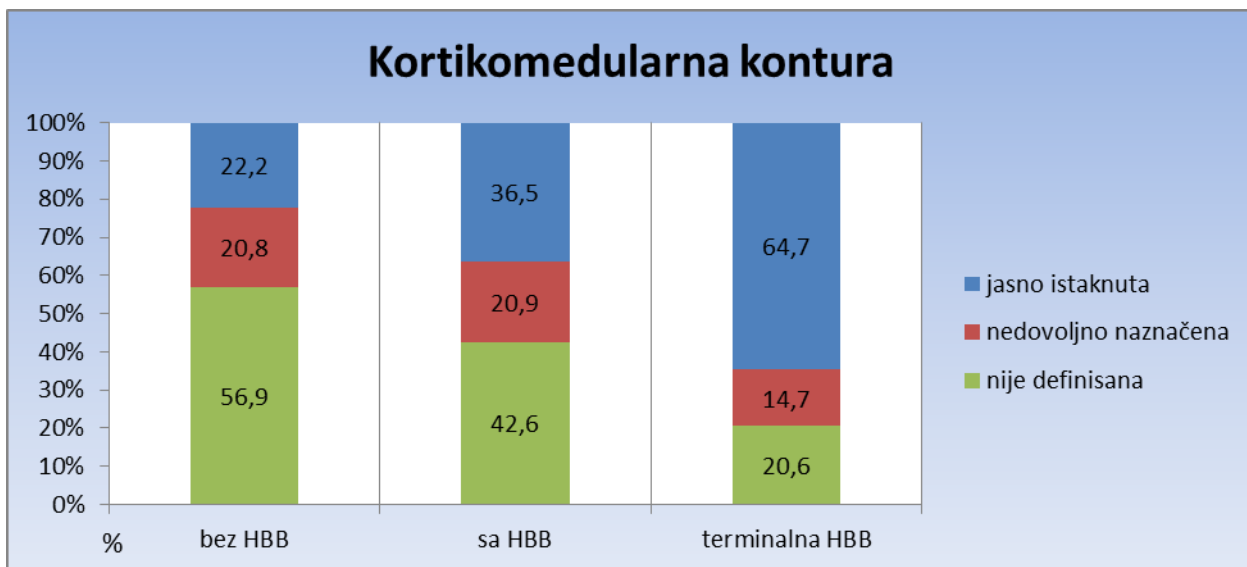
Grafikon 11. Distribucija definisanosti kontura parenhima bubrega (%) ispitanika po grupama.

Kortikomedularna kontura	bez HBB		sa HBB		terminalni HBB		p-vrednost
	n	%	n	%	n	%	
jasno istaknuta	16	22,2	42	36,5	22	64,7	<0,001
nedovoljno naznačena	15	20,8	24	20,9	5	14,7	
nije definisana	41	56,9	49	42,6	7	20,6	
Ukupno	72	100,0	115	100,0	34	100,0	

Tabela 15. Tabela kojom se definiše kortikomedularna kontura u ispitanika po grupama.

Postoji statistički značajna razlika u stepenu definisanosti kortikomedularne konture parenhima bubrega između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=17,821; $p < 0,001$). Statistički

značajna razlika u stepenu definisanosti kortikomedularnih kontura parenhima postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p=0,031$), kao i u onih sa terminalnim stadijumom HBB ($p<0,001$), odnosno između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p=0,004$).

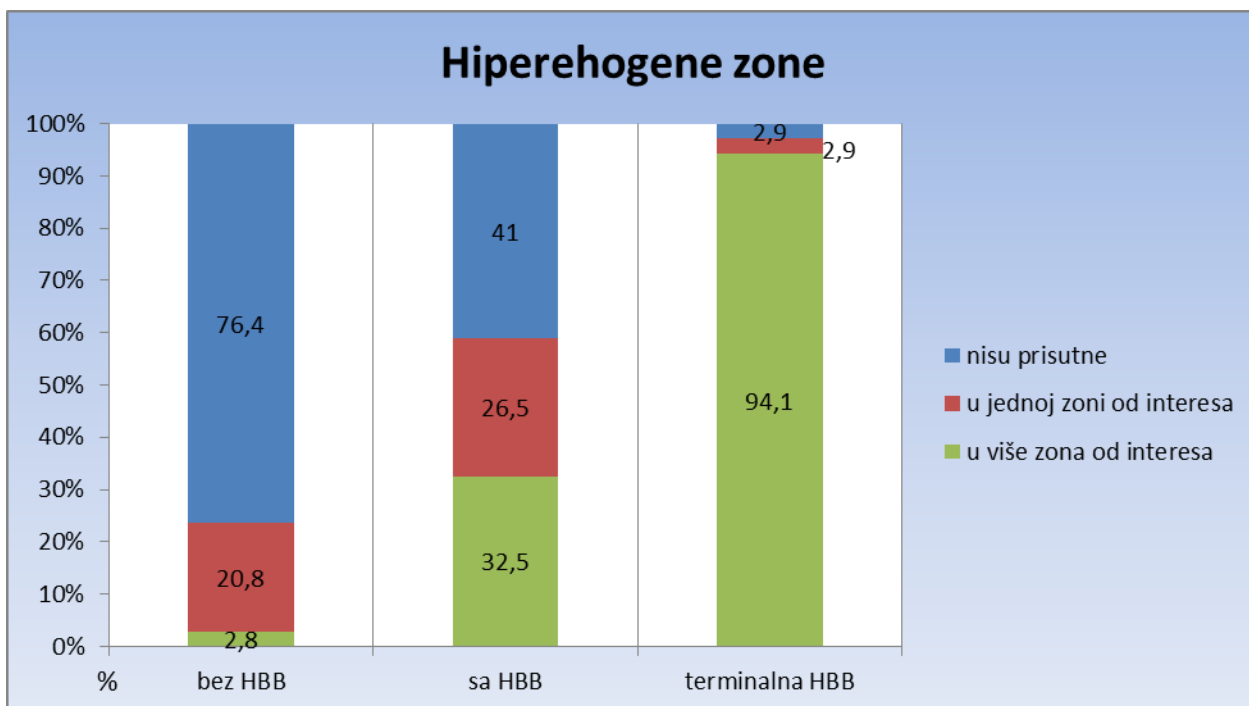


Grafikon 12. Distribucija definisanosti kortikomedularnih kontura parenhima bubrega (%) ispitanika po grupama.

HIPEREHOGENE ZONE	bez HBB		sa HBB		terminalni HBB		p-vrednost
	n	%	n	%	n	%	
nisu prisutne	55	76,4	48	41,0	1	2,9	<0,001
u jednoj zoni od interesa	15	20,8	31	26,5	1	2,9	
u više zona od interesa	2	2,8	38	32,5	32	94,1	
Ukupno	72	100,0	117	100,0	34	100,0	

Tabela 16. Hiperehogene zona u parenhimu ispitanika po grupama.

Postoji statistički značajna razlika u stepenu prisustva hiperehogenih zona u parenhimu bubrega između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=78,170; $p<0,001$). Statistički značajna razlika u stepenu prisustva hiperehogenih zona parenhima postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p<0,001$) i onih sa terminalnim stadijumom HBB ($p<0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p<0,001$).



Grafikon 13. Distribucija hiperehogenih zona u parenhima bubrega (%) ispitanika po grupama.

4.7. Najvažniji deo istraživanja posvećen je testiranju elastografskih karakteristika parenhima bubrega ispitanika.

U istraživanju se korišćene dve metode, real time elastografija napreznja spoljnom kompresijom i elastografija napreznja uz korišćenje ARFI, udarnim snopom ultrazvučnih talasa (“modifikovana metoda ARFI”). Dobijeni rezultati istraživanja klasifikovani su u odnosu na kolor skalu i direktnim merenjem odnosa elastičnosti, odnosno napreznja parenhima. Procena kolor skale vršena je u okviru vidnog polja, odnosno FOV-a (Field of View), na displeju ekrana ultrazvučnog aparata, a merenje odnosa elastičnosti, odnosno napreznja parenhima, učinjeno je postavljanjem zona od interesa (ROI) na korteks i

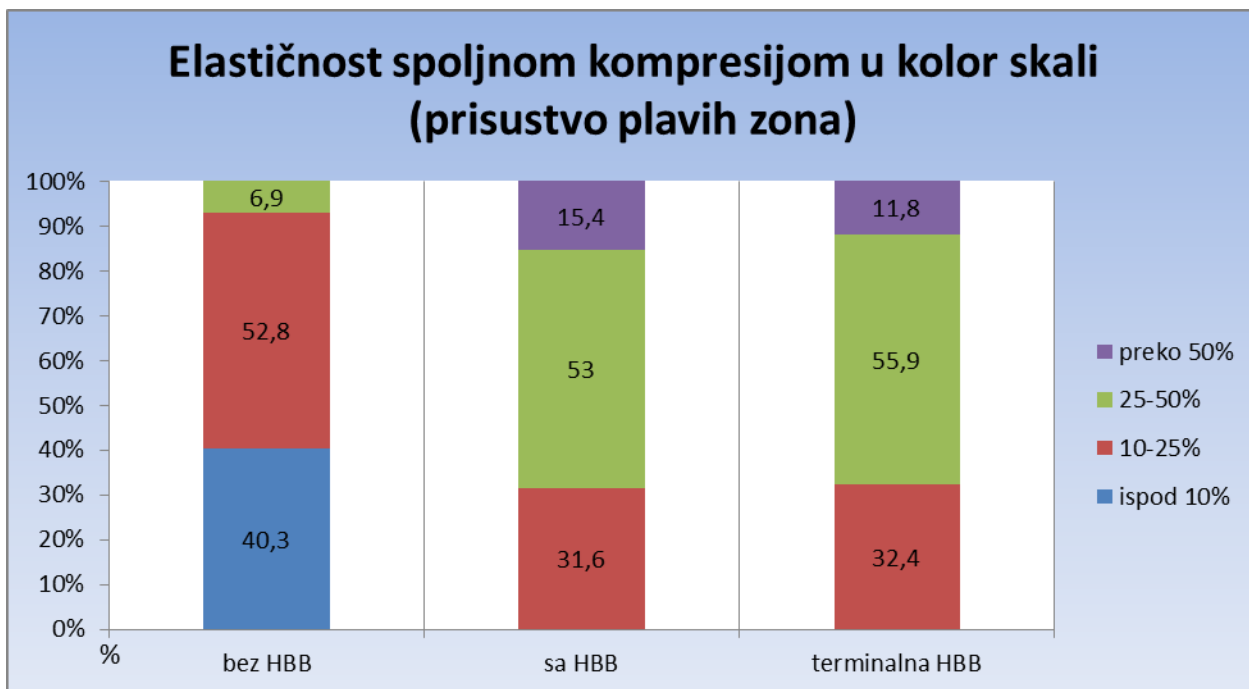
medulu parenhima u okviru obe tehnike. Primenom kolor skale interes je usmeren na procenu prisustva i raširenosti (u procentima) plavih zona u parenhimu bubrega, sa podgrupama različitih procenata prisustva plavih zona. Kortikomedularni indeks otpora iskazan numeričkim vrednostima, a radi bolje sistematizacije i poredjenja dobijenih rezultata istraživanja učinjena je i distribuciju dobijenih otpora.

ELASTOGRAFIJA NAPREZANJA SPOLJNOM KOMPRESIJOM U KOLOR SKALI (prisustvo plavih zona)	bez HBB		sa HBB		terminalni HBB		p-vrednost
	n	%	n	%	n	%	
ispod 10%	29	40,3	0	0,0	0	0,0	<0,001
10-25%	38	52,8	37	31,6	11	32,3	
25-50%	5	6,9	62	53,0	19	55,9	
preko 50%	0	0,0	18	15,4	4	11,8	
Ukupno	72	100,0	117	100,0	34	100,0	

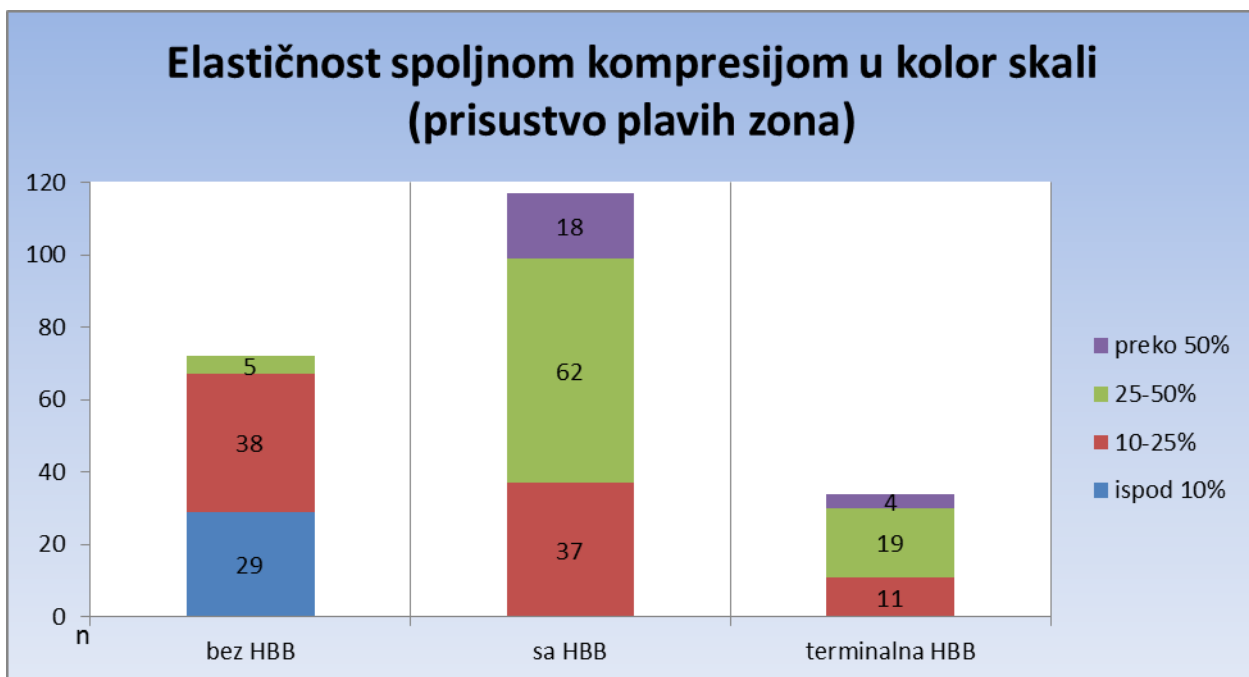
Tabela 17. Tabela kojom se kolor skalom definiše elastičnost parenhima ispitanika po grupama, primenom real time tehnike spoljne kompresije.

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na stepen prisustva plavih zona parenhima bubrega prikazano kolor skalom, (hi-kvadrat=78,170; $p < 0,001$).

Statistički značajna razlika u kolor skali uočava se između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p < 0,001$) i grupu sa terminalnim stadijumom HBB ($p < 0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p < 0,001$).



Grafikon 14. Distribucija plavih zona (%) u u kolor skali parenhima bubrega ispitanika po grupama, primenom real time elastografije naprezanja spoljnom kompresijom.



Grafikon 15. Distribucija plavih zona u kolor skali parenhima bubrega, u odnosu na broj ispitanika po grupama, primenom real time elastografije spoljnom kompresijom.

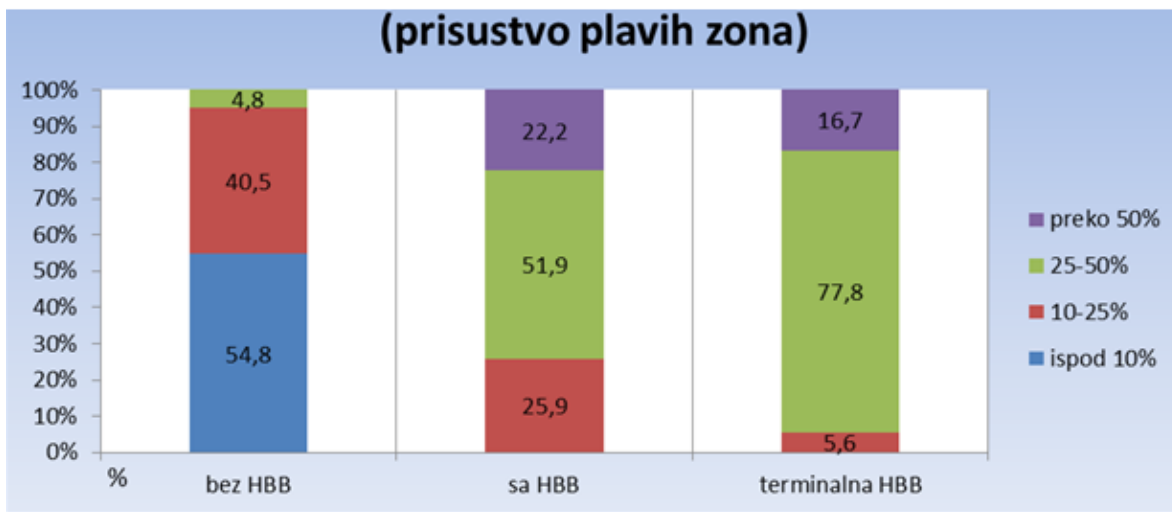
ELASTOGRAFIJA NAPREZANJA UZ KORIŠĆENJE ARFI (prisustvo plavih zona)	bez HBB		sa HBB		terminalni HBB		p-vrednost
	n	%	n	%	n	%	
ispod 10%	23	54,8	0	0,0	0	0,0	<0,001
10-25%	17	40,5	14	25,9	1	5,6	
25-50%	2	4,8	28	51,9	14	77,8	
preko 50%	0	0,0	12	22,2	3	16,7	
Ukupno	42	100,0	54	100,0	18	100,0	

Tabela 18. Tabela kojom se kolor skalom definiše elastičnost parenhima ispitanika po grupama, primenom elastografija naprežanja uz korišćenje ARFI.

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na stepen prisustva plavih zona parenhima bubrega prikazano kolor skalom u elastografija naprežanja uz korišćenje ARFI, udarnim snopom ultrazvučnih talasa, (hi-kvadrat=78,170; $p < 0,001$).

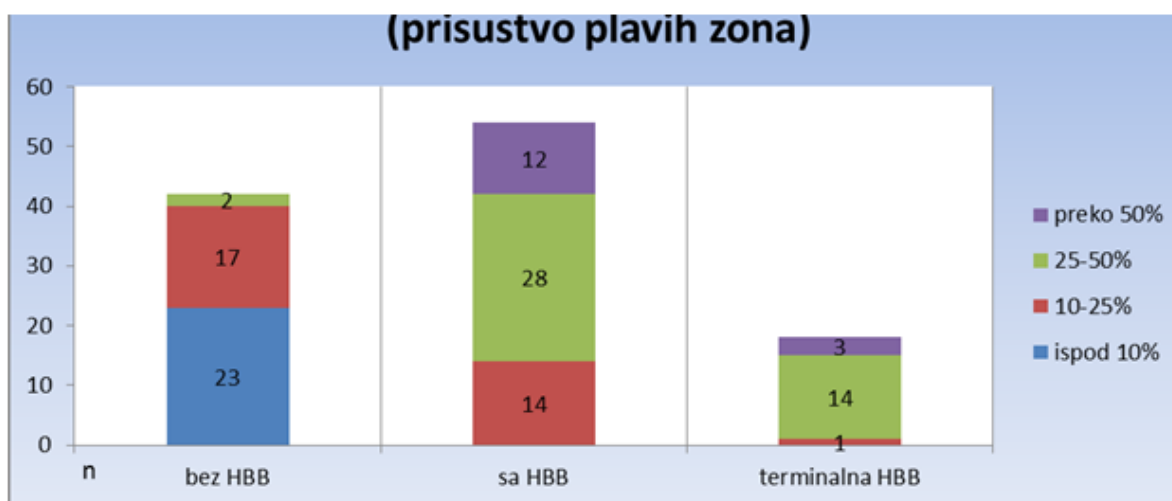
Statistički je značajna i razlika između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p < 0,001$) i u odnosu na grupu sa terminalnim stadijumom HBB ($p < 0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p < 0,001$).

ELASTOGRAFIJA NAPREZANJA UZ KORIŠĆENJE ARFI



Grafikon 16. Distribucija plavih zona (%) u kolor skali parenhima bubrega ispitanika po grupama, primenom elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI.

ELASTOGRAFIJA NAPREZANJA UZ KORIŠĆENJE ARFI



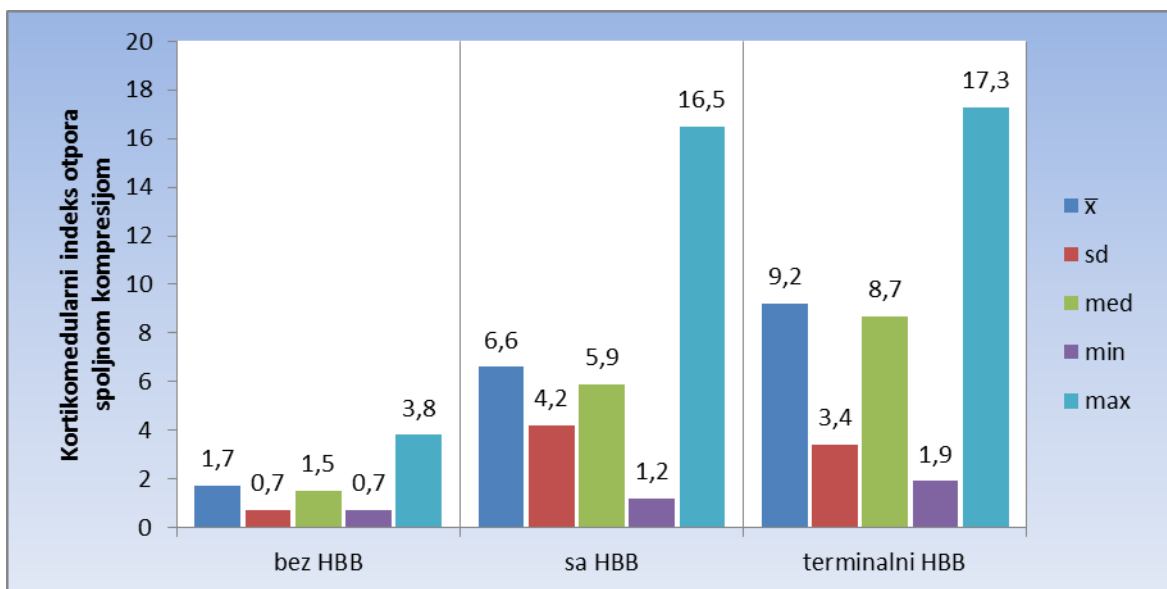
Grafikon 17. Distribucija plavih zona u kolor skali parenhima bubrega, u odnosu na broj ispitanika po grupama, primenom elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI.

KORTIKOMEDULARNI INDEKS OTPORA ELASTOGRAFIJOM NAPREZANJA SPOLJNOM KOMPRESIJOM	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	1,7	0,7	1,5	0,7	3,8	<0,001
sa HBB	6,6	4,2	5,9	1,2	16,5	
terminalni HBB	9,2	3,4	8,7	1,9	17,3	

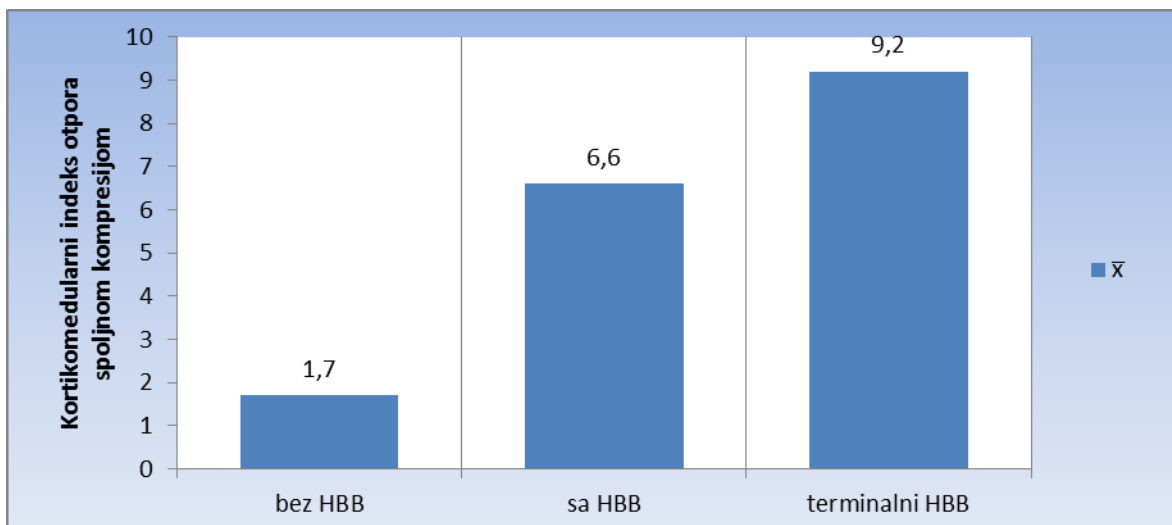
Tabela 19. Tabela vrednosti kortikomedularnog indeksa otpora ispitanika po grupama, primenom real time elastografije naprezanja spoljnom kompresijom..

Postoji statistički značajna razlika u srednjim vrednostima kortikomedularnog indeksa otpora spoljnom kompresijom između ispitivanih grupa ($F=237,251$; $p<0,001$).

Statistički značajna razlika postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p<0,001$) i u grupi sa terminalnim stadijumom HBB ($p<0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p<0,001$).



Grafikon 18. Parametri vrednosti kortikomedularnog indeksa otpora ispitanika po grupama, primenom real time elastografije naprezanja spoljnom kompresijom.



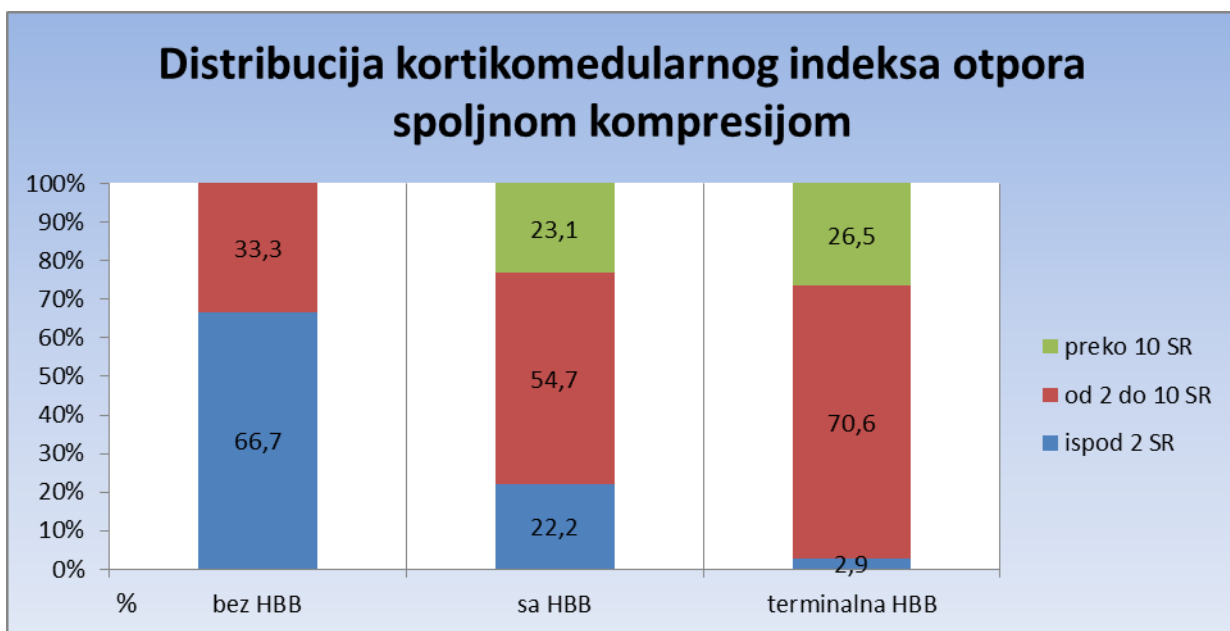
Grafikon 19. Srednje vrednosti kortikomedularnog indeksa otpora ispitanika po grupama, primenom real time elastografije naprezanja spoljnom kompresijom.

DISTRIBUCIJA OTPORA ELASTOGRAFIJOM NAPREZANJA SPOLJNOM KOMPRESIJOM	bez HBB		sa HBB		terminalni HBB		p-vrednost
	n	%	n	%	n	%	
ispod 2 SR	48	66,7	26	22,2	1	2,9	<0,001
od 2 do 10 SR	24	33,3	64	54,7	24	70,6	
preko 10 SR	0	0,0	27	23,1	9	26,5	
Ukupno	72	100,0	117	100,0	34	100,0	

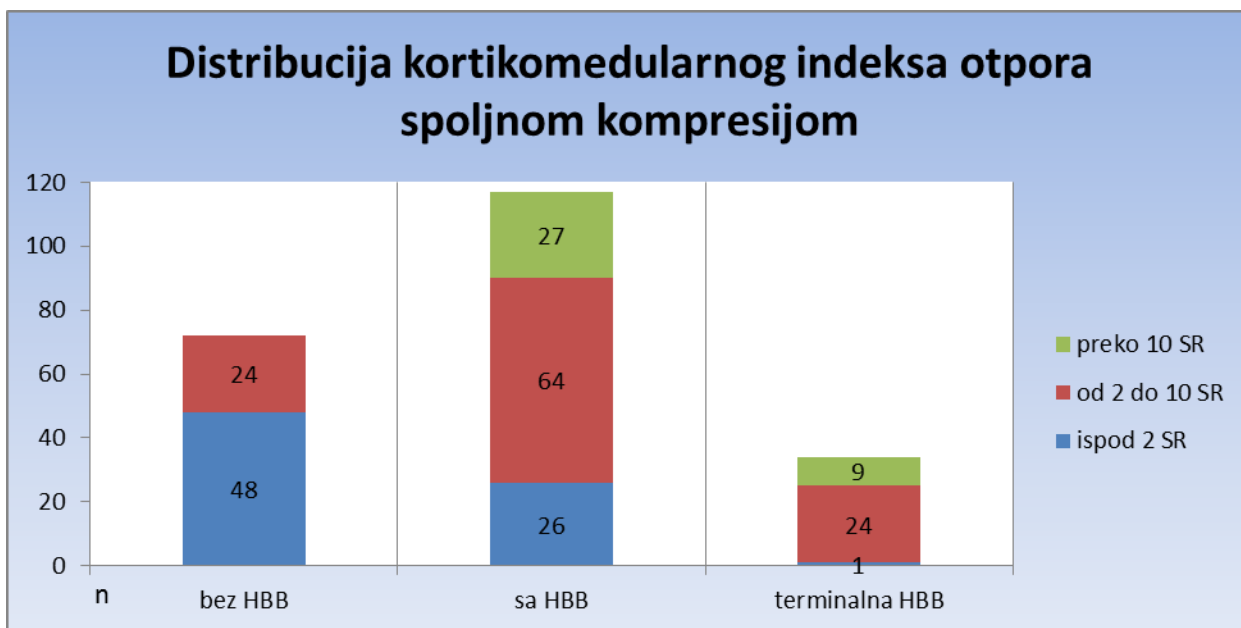
Tabela 20. Tabela distribucije vrednosti kortikomedularnog indeksa otpora ispitanika po grupama, primenom real time elastografije naprezanja spoljnom kompresijom.

Postoji statistički značajna razlika u distribuciji kortikomedularnih indeksa otpora između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=78,170; $p < 0,001$). Statistički značajna razlika postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p < 0,001$) i grupe sa terminalnim

stadijumom HBB ($p < 0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p < 0,001$).



Grafikon 20. Distribucija vrednosti kortikomedularnih indeksa otpora ispitanika (u %) po grupama, primenom real time elastografije naprezanja spoljnom kompresijom.



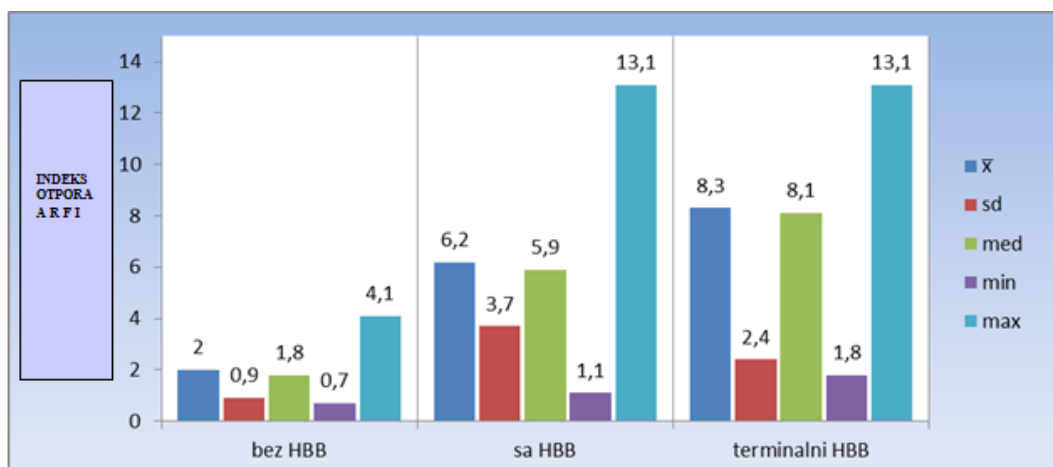
Grafikon 21. Distribucija vrednosti kortikomedularnih indeksa otpora ispitanika (po broju) po grupama , primenom real time elastografije naprezanja spoljnom kompresijom.

KORTIKOMEDULARNI ODNOS OTPORA ELASTOGRAFIJOM NAPREZANJA KORIŠĆENJE ARFI	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	2,0	0,9	1,8	0,7	4,1	<0,001
sa HBB	6,2	3,7	5,9	1,1	13,1	
terminalni HBB	8,3	2,4	8,1	1,8	13,1	

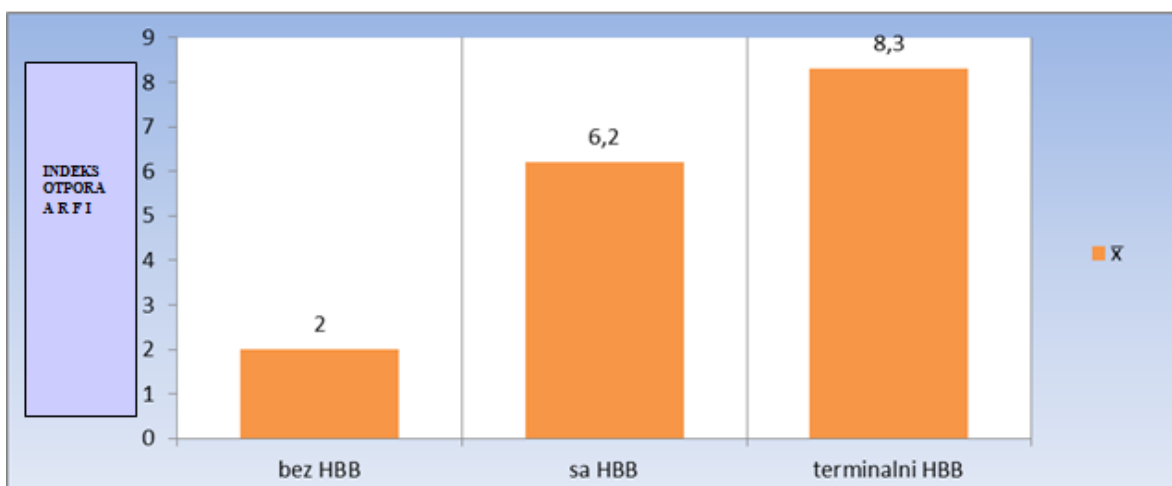
Tabela 21. Tabela vrednosti kortikomedularnog indeksa otpora ispitanika po grupama, primenom elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI.

Postoji statistički značajna razlika u srednjim vrednostima kortikomedularnog indeksa otpora ARFI tehnikom između ispitivanih grupa ($F=237,251$; $p<0,001$).

Statistički značajna razlika postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p<0,001$) i u grupi sa terminalnim stadijumom HBB ($p<0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p<0,001$).



Grafikon 22. Parametri vrednosti kortikomedularnog indeksa otpora ispitanika po grupama, primenom elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI.



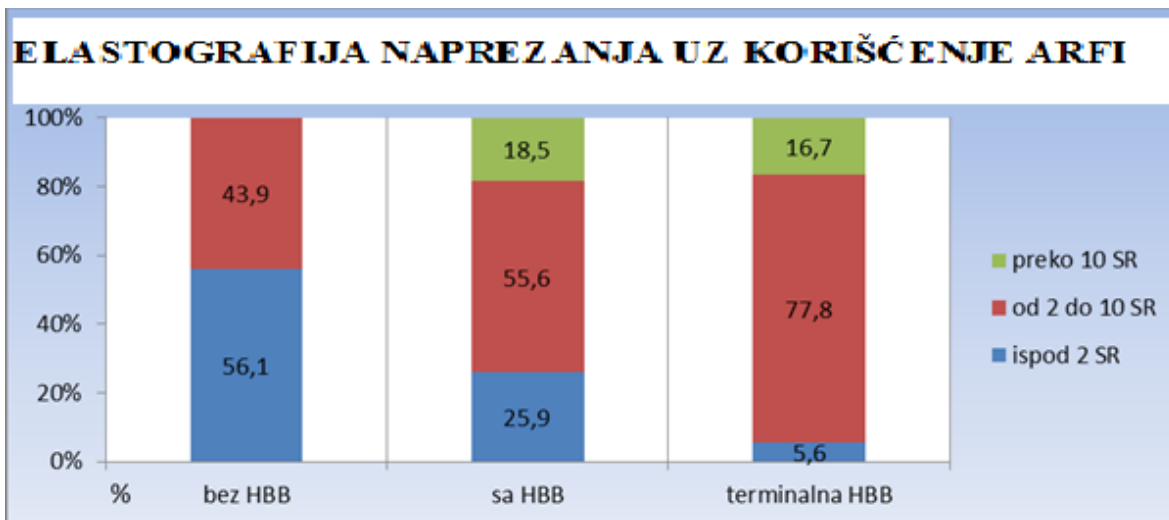
Grafikon 23. Srednje vrednosti kortikomedularnog indeksa otpora ispitanika po grupama, primenom elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI.

DISTRIBUCIJA OTPORA ELASTOGRAFIJOM NAPREZANJA UZ KORIŠĆENJE ARFI	bez HBB		sa HBB		terminalni HBB		p-vrednost
	n	%	n	%	n	%	
ispod 2 SR	23	56,1	14	25,9	1	5,5	<0,001
od 2 do 10 SR	18	43,9	30	55,6	14	77,8	
preko 10 SR	0	0,0	10	18,5	3	16,7	
Ukupno	41	100,0	54	100,0	18	100,0	

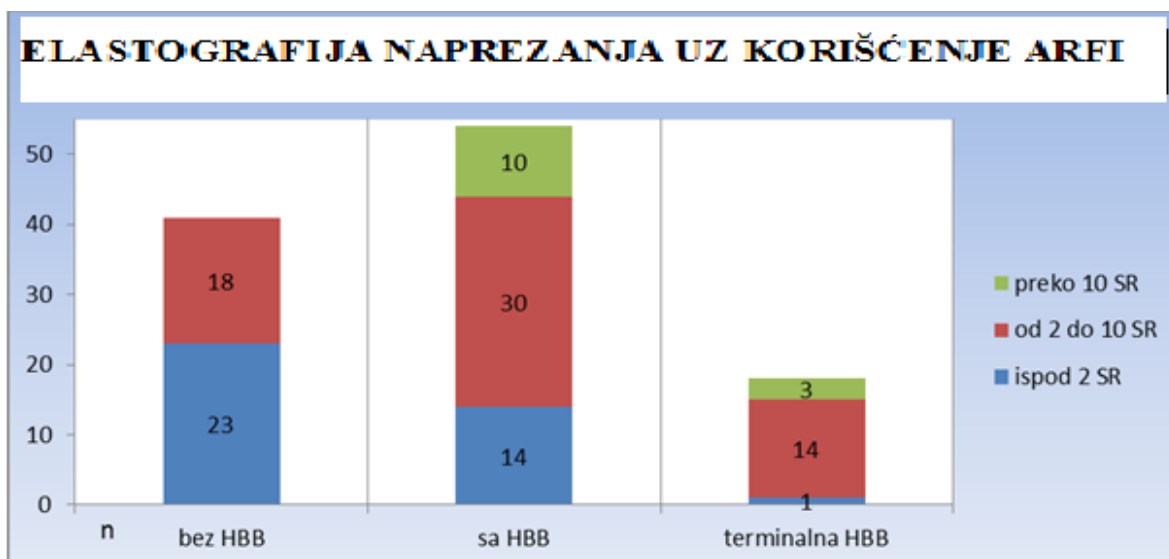
Tabela 22. Tabela distribucije vrednosti kortikomedularnog indeksa otpora ispitanika po grupama, primenom elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI.

Postoji statistički značajna razlika u distribuciji kortikomedularnih indeksa otpora između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=78,170; $p < 0,001$).

Statistički značajna razlika postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p < 0,001$) i grupe sa terminalnim stadijumom HBB ($p < 0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p < 0,001$).



Grafikon 24. Distribucija vrednosti kortikomedularnih indeksa otpora ispitanika (u %) po grupama, primenom elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI.



Grafikon 25. Distribucija vrednosti kortikomedularnih indeksa otpora ispitanika (po broju) po grupama , primenom elastografija naprezanja uz korišćenje ARFI.

U grupi pacijenata (11) u periodu od 6 do 24 meseca, pre izvođenja elastografskog testiranja učinjena je biopsija slučajnog uzorka bubrežnog parenhima. Radilo se o pacijentima stadijuma 4 (7) i stadijuma 5 (4) HBB. Dobijeni uzorci histopatološkom obradom ukazivali su na prisustvo glomerularne hipercelularnosti u svih pacijenata,

glomerularnih segmentalnih lezija i glomerularne skleroze u preko 75% pacijenata, dok je prisustvo tubulointersticijalnih promena (u smislu fibroze i atrofije) dobijeno u samo trećini uzoraka, verovatno zbog malog broja uzetih uzoraka, sa neadekvatne dubine . Elastografskim testiranjem naprezanja , kako u kolor skali, tako i uz semikvantitativna merenja otpora, dobieni su statistički značajno visoki otpori ($p < 0,001$). U kolor skali otpori u pacijenata sa stadijumom 4 HBB, u kolor skali označeni su sa stepenom 4, u svih 7 pacijenata, sa srednjim vrednostima kvantitativno merenog otpora $11,7 \pm 3,8$ SR. U četiri pacijenta sa stadijumom 5 HBB, u kolor skali otpori su označeni sa 3 i 4, sa srednjim vrednostima kvantitativno merenog otpora $9,6 \pm 1,7$ SR.

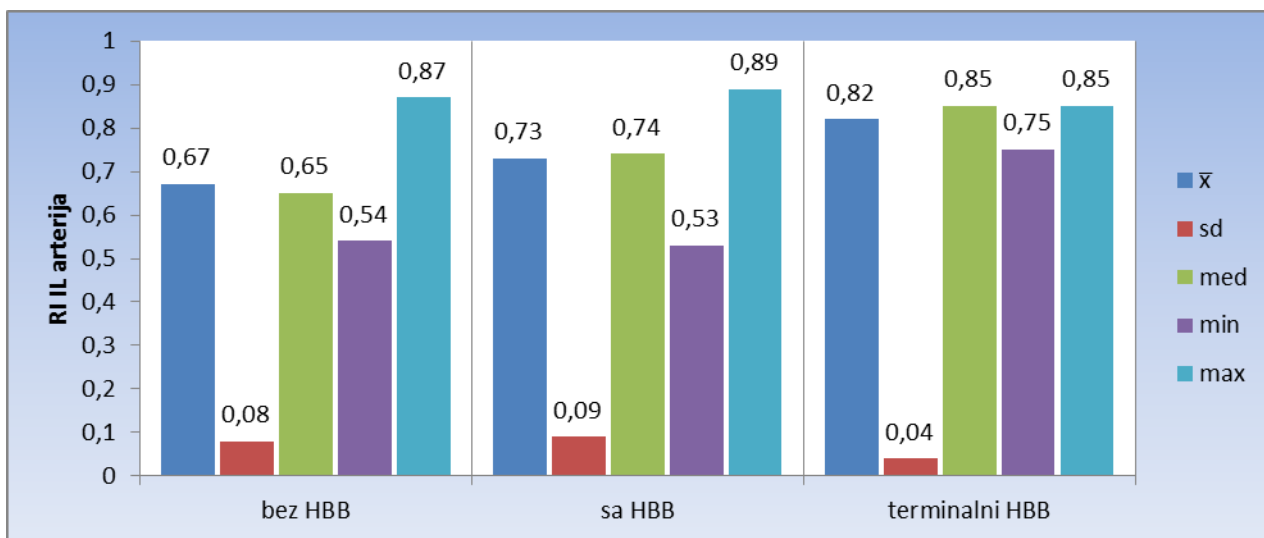
4.8. Značajan deo istraživanja obuhvatao je određivanje DOPLER HEMODINAMSKIH PARAMETARA.

U istraživanju se pristupilo spektralnoj frekvencijskoj analizi sa određivanjem dopler indeksa protoka renalnih i interlobarnih arterija. Pregledi su učinjeni u okviru ehotomografskog pregleda bubrega, a u cilju utvrđivanja stepena očuvanosti parenhima bubrega. Kao parametri definisani su prvenstveno indeks otpora (RI – resistance index), merenje brzina protoka, maksimalnih sistolnih brzina (PSV – peak systolic velocity) i niskih diastolnih protoka (EDV – end diastolic velocity). Vrednosti pulzatilnog indeksa (PI) nisu uzete u razmatranje zbog značajne zavisnosti od srčane aktivnosti. Određivanje odnosa PSV, kao i odnosa EDV interlobarnih i renalnih arterija učinjeno je sa ciljem da se utvrdi napredovanje i raširenost histopatoloških promena u parenhimu ispitanika sa HBB.

Indeksi otpora (RI) IL arterija bubrega	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	0,67	0,08	0,65	0,54	0,87	<0,001
sa HBB	0,73	0,09	0,74	0,53	0,89	
terminalni HBB	0,82	0,04	0,85	0,75	0,85	

Tabela 23. Tabela vrednosti indeksa otpora (RI) interlobarnih arterija (IL) ispitanika po grupama.

Postoji statistički značajna razlika srednjih vrednosti između ispitivanih grupa ($F=237,251$; $p<0,001$). Statistički značajna razlika postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p<0,001$) i onih sa terminalnim stadijumom HBB ($p<0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p<0,001$).

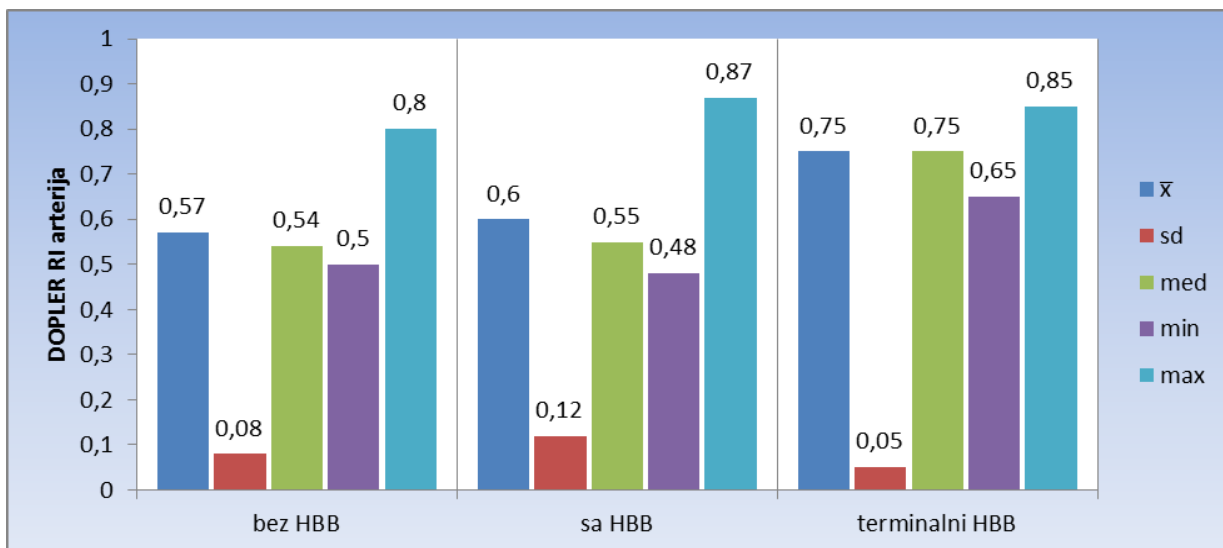


Grafikon 26. Prikaz vrednosti indeksa otpora (RI) interlobarnih arterija (IL) u ispitanika po grupama.

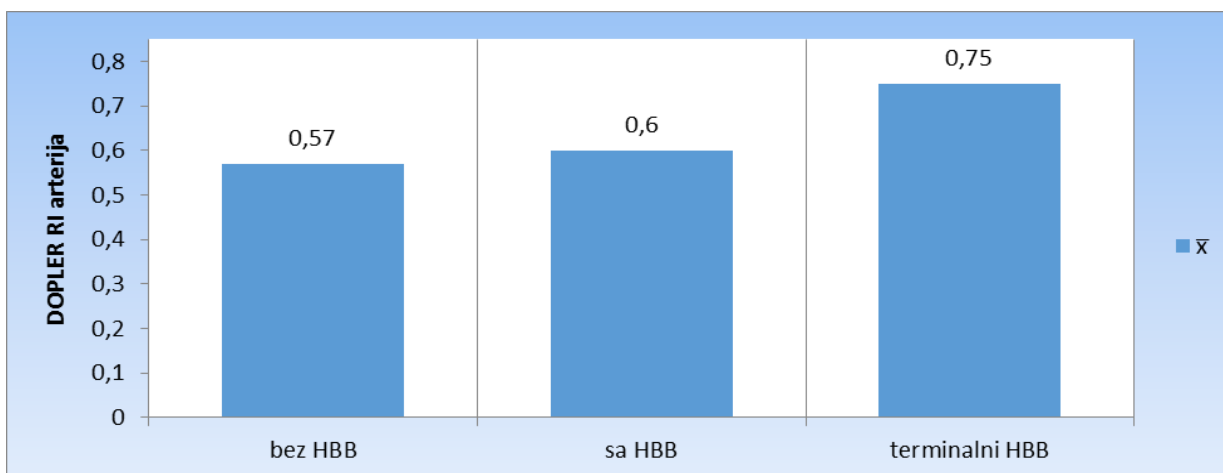
DOPLER arterija	RI \bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	0,57	0,08	0,54	0,50	0,80	<0,001
sa HBB	0,60	0,12	0,55	0,48	0,87	
terminalni HBB	0,75	0,05	0,75	0,65	0,85	

Tabela 24. Tabela vrednosti indeksa otpora (RI) renalnih arterija (RA) ispitanika po grupama.

Postoji statistički značajna razlika srednjih vrednosti između ispitivanih grupa ($F=237,251$; $p<0,001$). Statistički značajna razlika postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p<0,001$) i onih sa terminalnom stadijumom HBB ($p<0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p<0,001$).



Grafikon 27. Prikaz vrednosti indeksa otpora (RI) renalnih arterija (RA) u ispitanika po grupama.

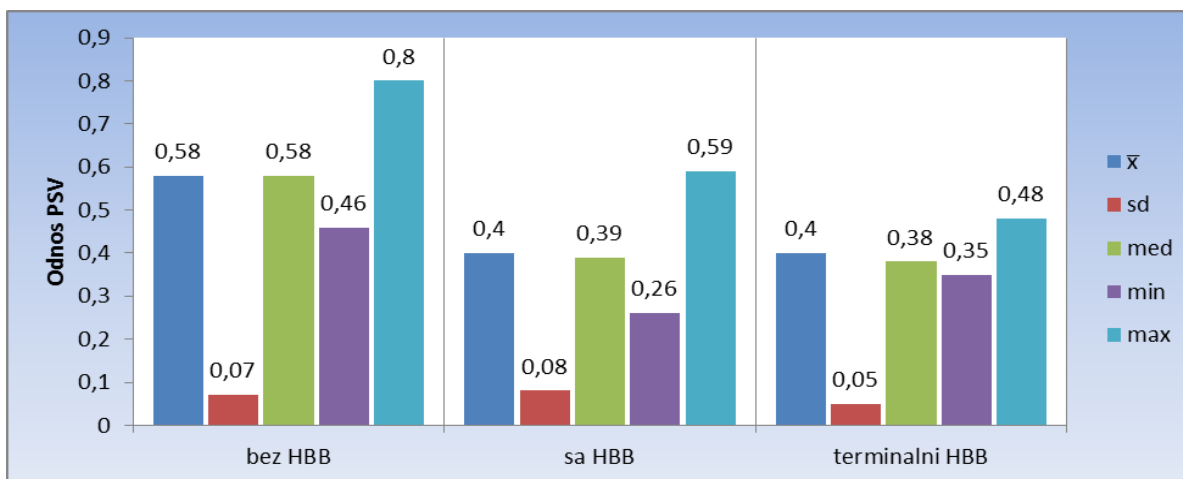


Grafikon 28. Srednje vrednosti indeksa otpora (RI) renalnih arterija u ispitanika po grupama.

ODNOS PSV IL/RA	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	0,58	0,07	0,58	0,46	0,80	<0,001
sa HBB	0,40	0,08	0,39	0,26	0,59	
terminalni HBB	0,40	0,05	0,38	0,35	0,48	

Tabela 25. Tabela vrednosti odnosa PSV interlobarnih arterija i PSV renalnih arterija u ispitanika po grupama.

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($F=237,251$; $p<0,001$). Statistički značajna razlika postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p<0,001$) i onih sa terminalnim stadijumom HBB ($p<0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p<0,001$).

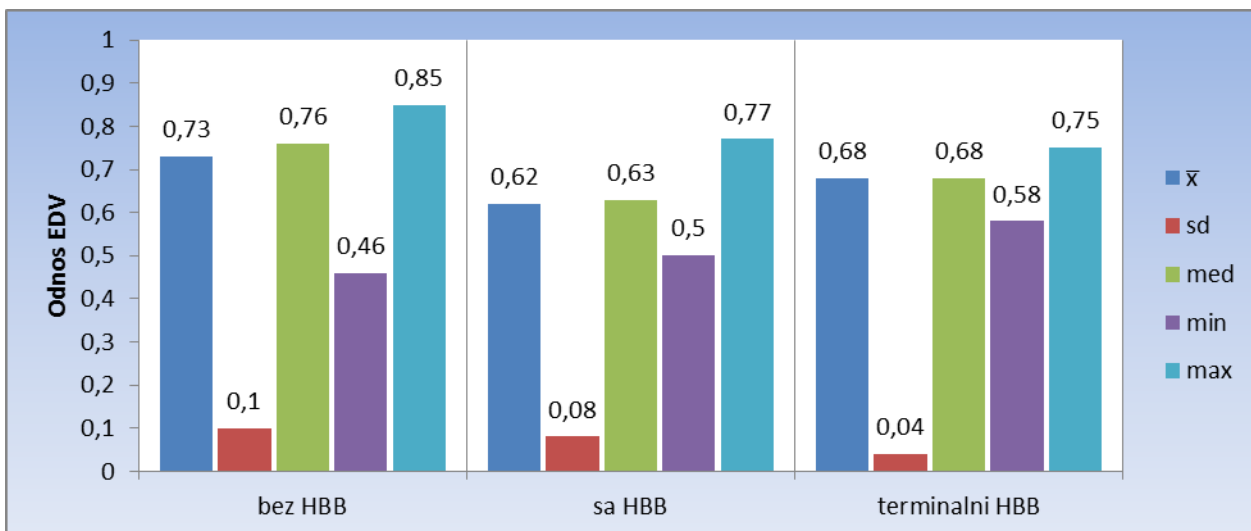


Grafikon 29. Prikaz vrednosti odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija u ispitanika po grupama.

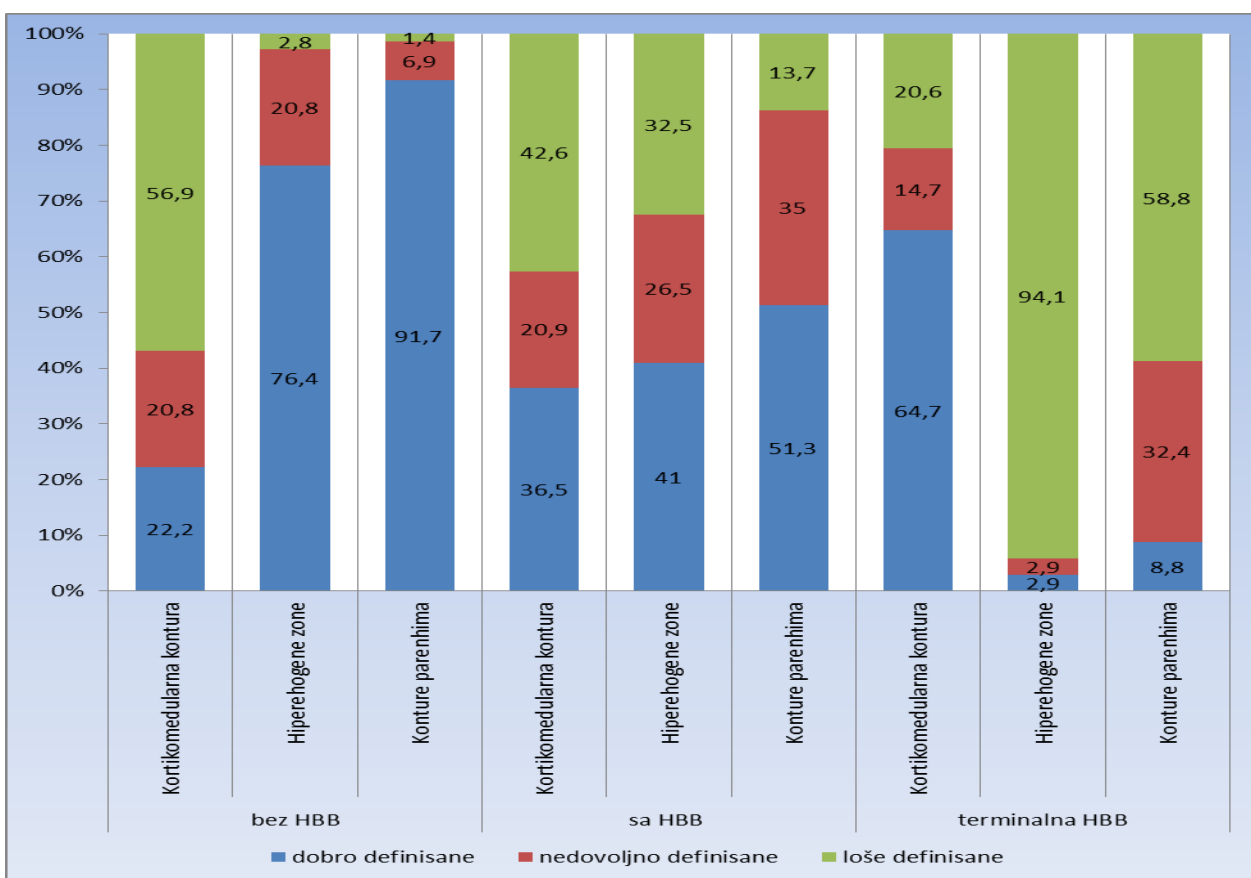
ODNOS IL/RA	EDV \bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
bez HBB	0,73	0,10	0,76	0,46	0,85	<0,001
sa HBB	0,62	0,08	0,63	0,50	0,77	
terminalni HBB	0,68	0,04	0,68	0,58	0,75	

Tabela 26. Tabela vrednosti odnosa EDV interlobarnih arterija i EDV renalnih arterija u ispitanika po grupama.

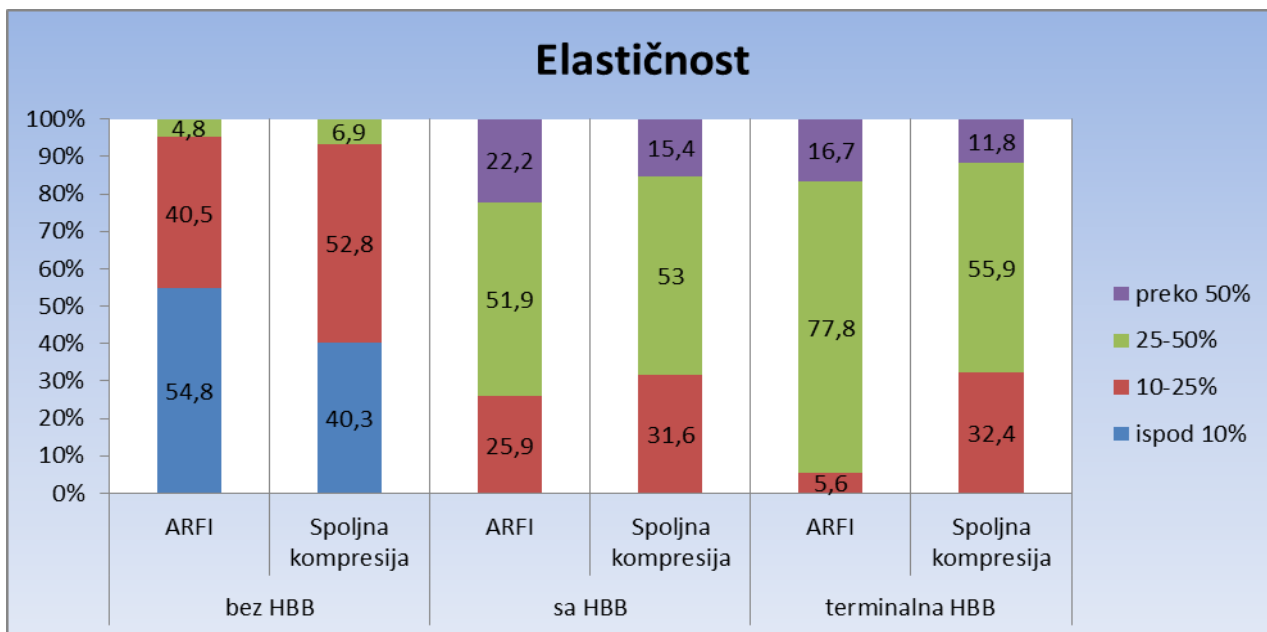
Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($F=237,251$; $p<0,001$). Statistički značajna razlika postoji između ispitanika bez HBB u odnosu na ispitanike sa HBB ($p<0,001$) i onih sa terminalnim stadijumom HBB ($p<0,001$), kao i između ispitanika sa HBB i terminalnim HBB ($p<0,001$).



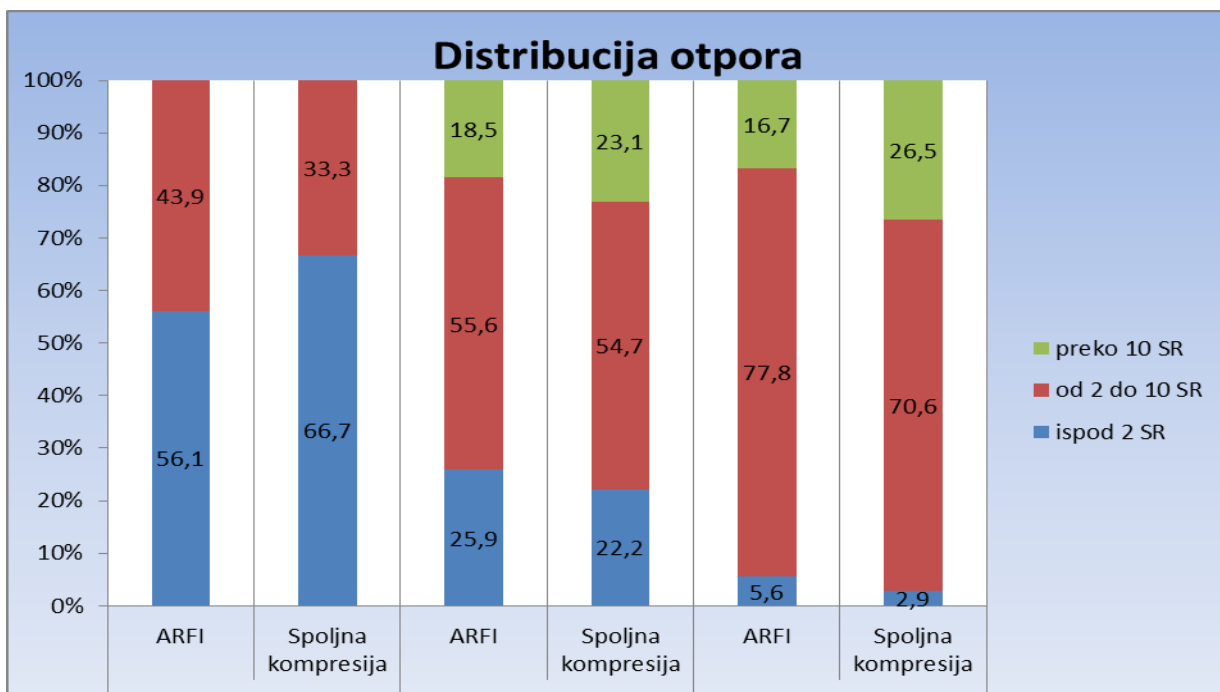
Grafikon 30. Prikaz vrednosti odnosa EDV interlobarnih i renalnih arterija u ispitanika po grupama.



Grafikon 31. Uporedni prikaz distribucije (%) deskriptivnih parametara parenhima ispitanika po grupama.



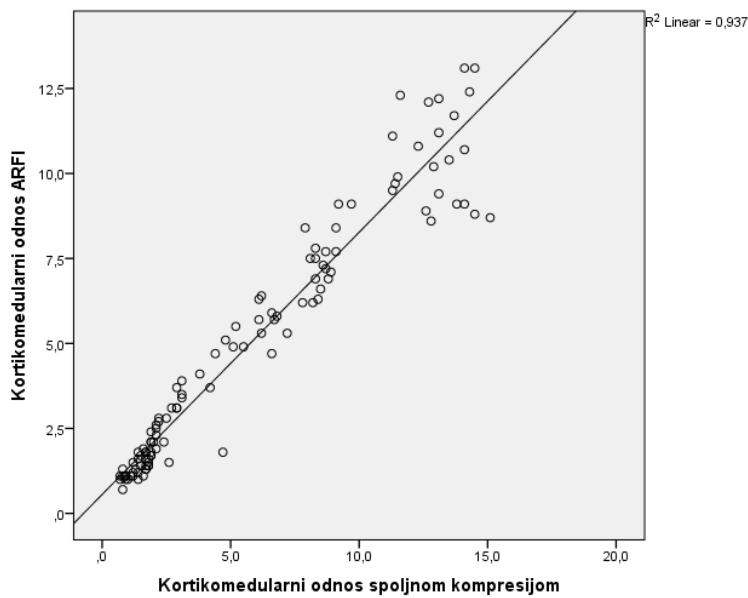
Grafikon 32. Uporedni prikaz distribucije (%) plavih zona u kolor mapi elastografskim metodama, spoljnom kompresijom i uz korišćenje ARFI).



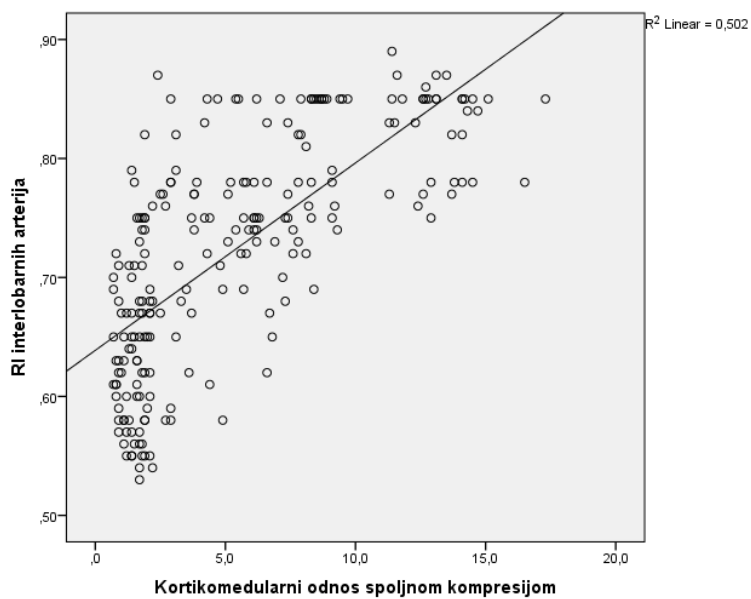
Grafikon 33. Uporedni prikaz distribucije (%) kortikomedularnog indeksa otpora elastografskim metodama, spoljnom kompresijom i uz korišćenje ARFI.

4.9. Poseban deo istraživanja posvećen je **testiranju korelacija različitih parametara**. Statistički je bilo moguće porediti samo osobine koje su bile iskazane numeričkim vrednostima, kao što su parametri od značaja za procenu elastografskih karakteristika parenhima: kortikomedularni odnos spoljnom kompresijom, kortikomedularni odnos udarnim snopom ultrazvučnih talasa, kao i dopler indeksi: indeks otpora (RI) interlobarnih i renalnih arterija i odnosi PSV, odnosno EDV interlobarnih i renalnih arterija. Korelacija numeričkih i deskriptivnih karakteristika, kao i samih deskriptivnih karakteristika, prikazanih sa tri ili četiri ranga, nije mogla da da validne rezultate, jer nije bila u skladu sa statističkim načelima obrade rezultata.

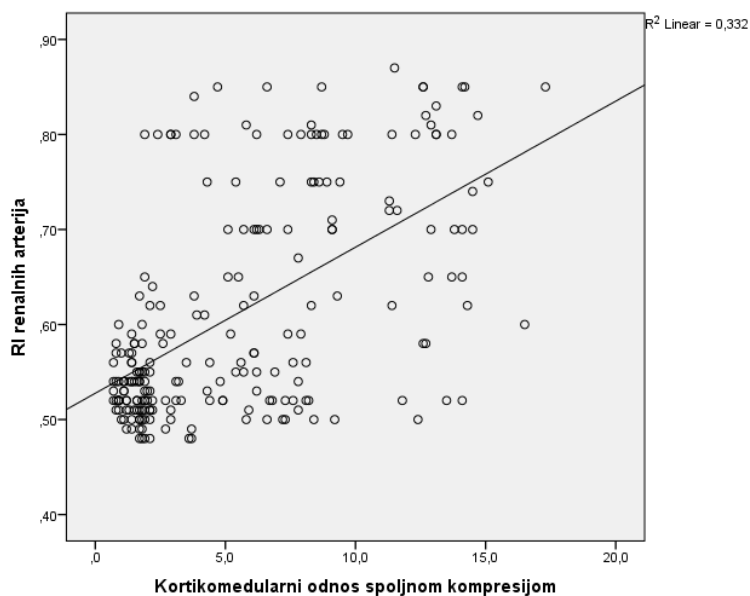
Vrednosti korelacije zbirnih rezultata sve tri grupe pokazala je prednosti, prvenstveno izmedju varijabli kortikomedularnog odnosa različitim tehnikama, kao i indeksa otpora (RI) interlobarnih arterija i odnosa PSV, uz slabu korelaciju RI renalnih arterija i odnosa EDV. Zbog različite distribucije rezultata u grupi sa HBB i u grupi sa terminalnom bolesti bubrega učinjeno je i testiranje korelacija pojedinih parametara za svaku grupu pojedinačno, što se pokazalo veoma značajnim u diferencijaciji i tumačenju rezultata. Poređenje deskriptivnih rezultata učinjeno je Spearman-ovim testom korelacije sa posebnim grafičkim prikazom učestalosti rezultata u kolor skali.



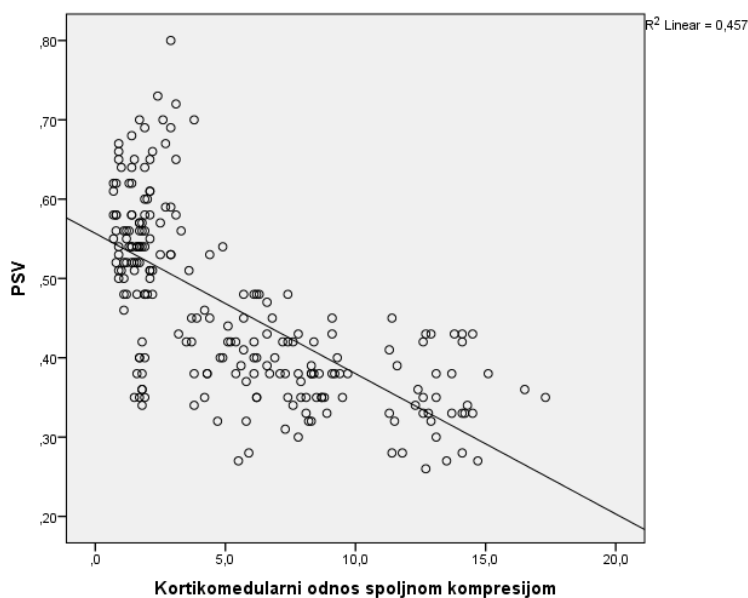
Grafikon 34. Prikaz korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom i kortikomedularnog odnosa uz korišćenje ARFI za sve tri grupe ispitanika. Indeks linearne korelacije pokazuje izuzetno dobru povezanost medju varijablama: 0,937.



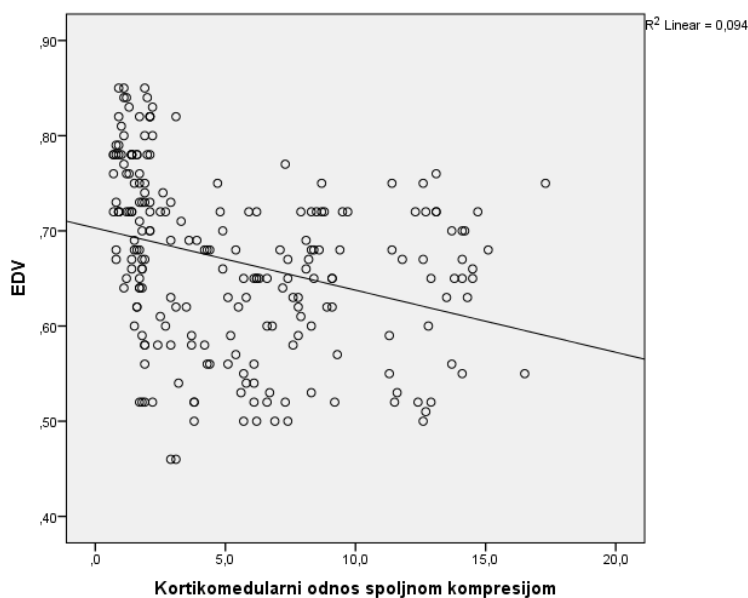
Grafikon 35. Prikaz korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom i indeksa otpora (RI) interlobarnih arterija za sve tri grupe ispitanika. Indeks linearne korelacije ukazuje na dobru povezanost medju varijablama $r= 0,502$.



Grafikon 36. Prikaz korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom i indeksa otpora (RI) renalnih arterija za sve tri grupe ispitanika. Indeks linearne korelacije ukazuje na vrlo slabu povezanost medju varijablama: 0,332.

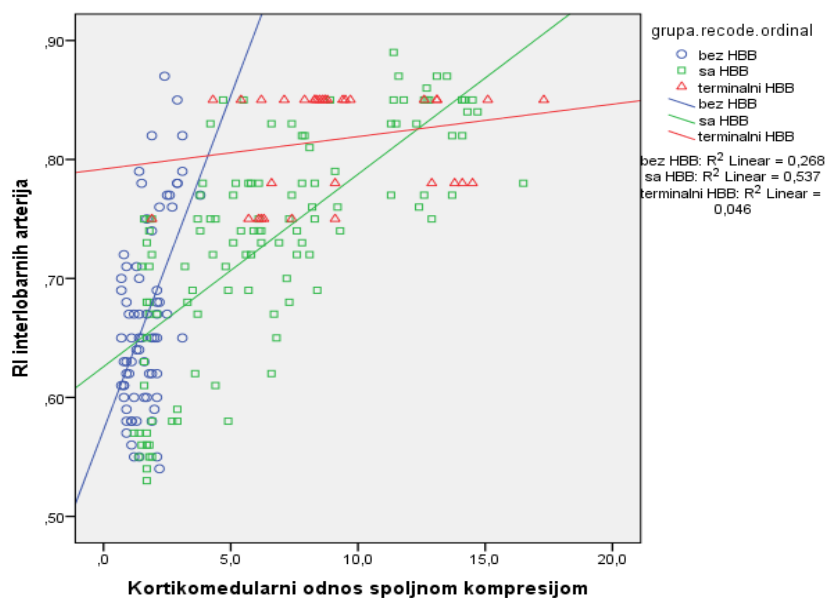


Grafikon 37. Prikaz korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom i odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija za sve tri grupe ispitanika. Indeks linearne korelacije ne ukazuje na povezanost medju varijablama: 0,094.

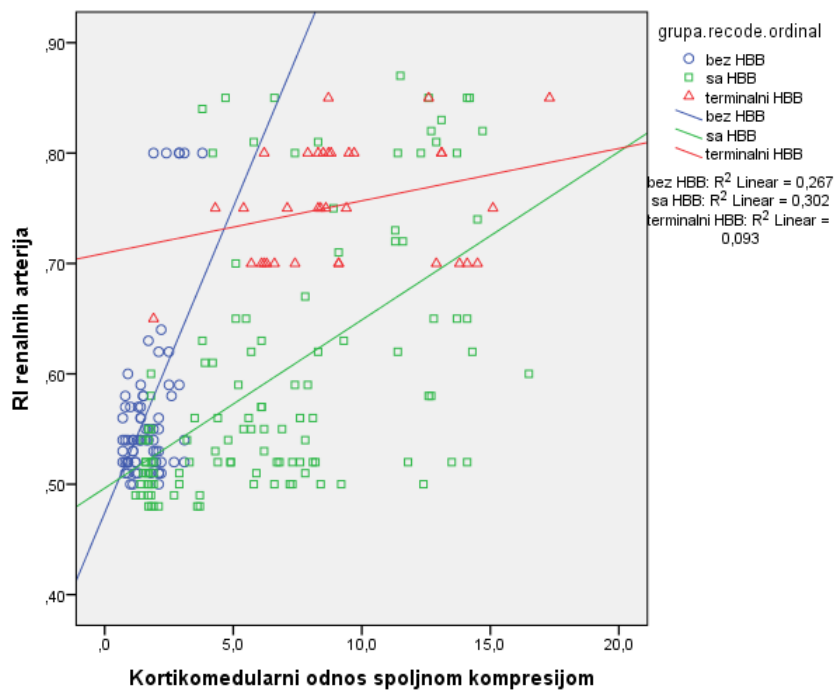


Grafikon 38. Prikaz korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom i odnosa EDV interlobarnih i renalnih arterija za sve tri grupe

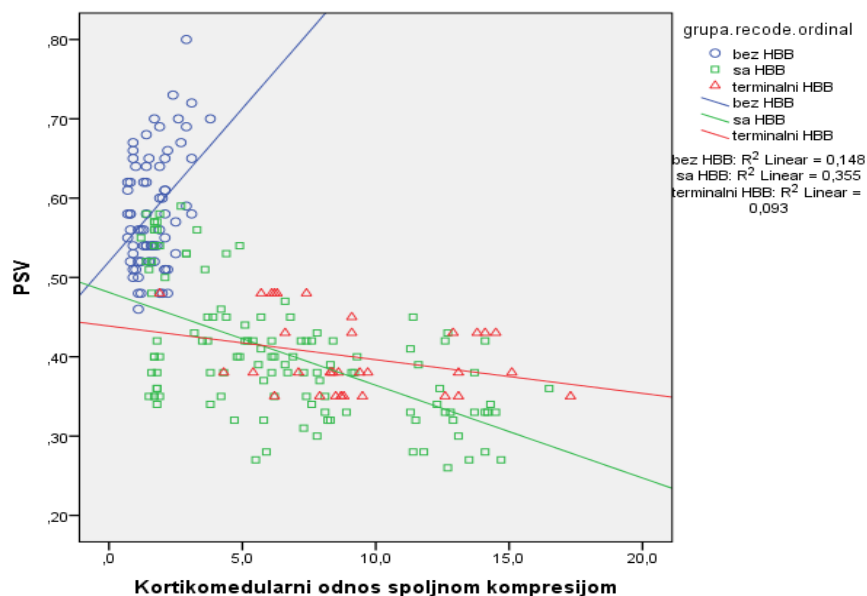
ispitanika. Indeks linearne korelacije ne ukazuje na povezanost medju varijablama: **0,094**.



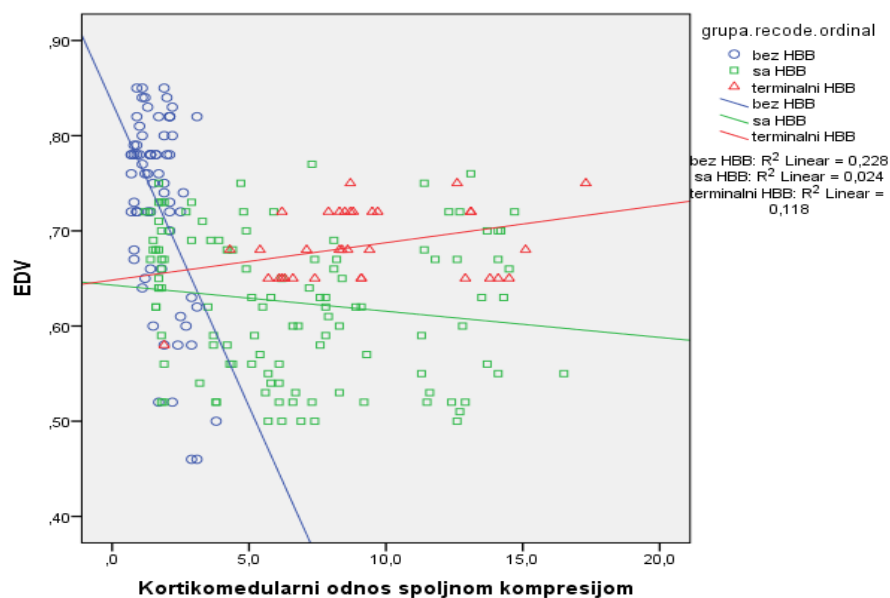
Grafikon 39. Prikaz korelacije rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom u odnosu na RI interlobarnih arterija, za svaku grupu pojedinačno. Indeks linearne korelacije ukazuje na dobru povezanost varijabli u grupi sa HBB (0,537) uz odsustvo povezanosti u grupi sa terminalnom HBB (0,046).



Grafikon 40. Prikaz korelacije rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom u odnosu na RI renalnih arterija, za svaku grupu pojedinačno. Indeks linearne korelacije ukazuje na slabiju povezanost varijabli u grupama bez HBB (0,267) i sa HBB (0,302), uz odsustvo povezanosti u grupi sa terminalnom HBB (0,093).

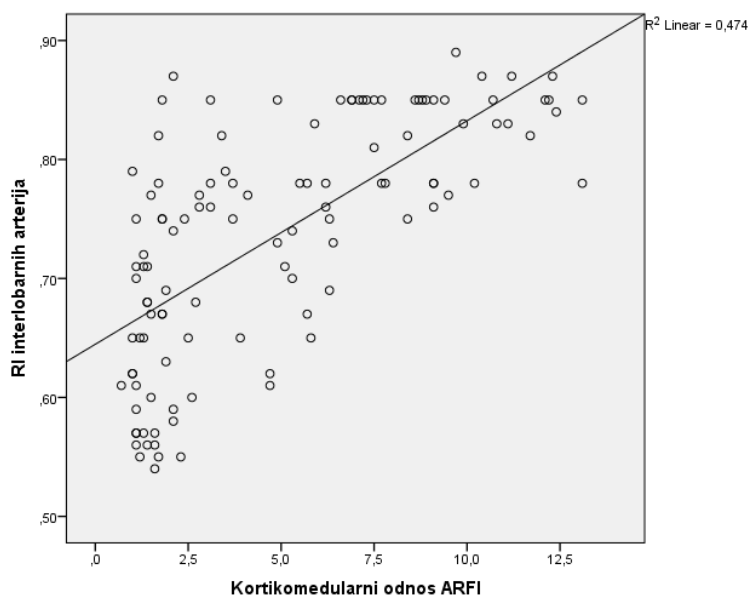


Grafikon 41. Prikaz korelacije rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom u odnosu na PSV interlobarnih i renalnih arterija, za svaku grupu pojedinačno. Indeks linerna korelacije ukazuje na povezanost varijabli u grupi sa HBB (0,355) uz odsustvo povezanosti u grupi sa terminalnom HBB (0,093).

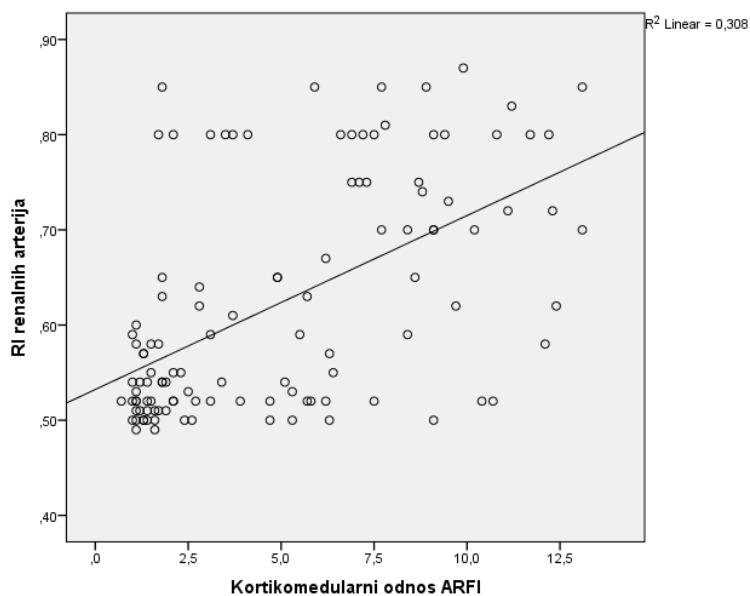


Grafikon 42. Prikaz korelacije rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom u odnosu na EDV interlobarnih i renalnih arterija, za svaku grupu

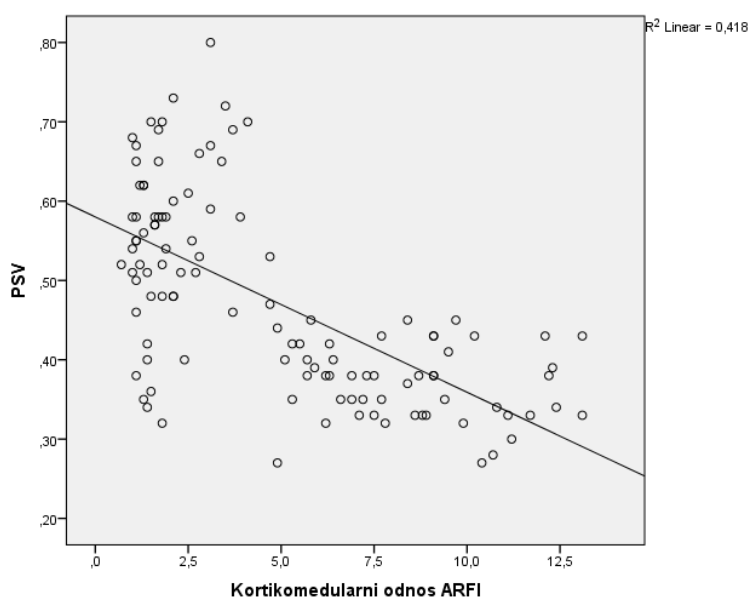
pojedinačno. Indeks linearne korelacije ne ukazuje na povezanost varijabli u testiranim grupama.



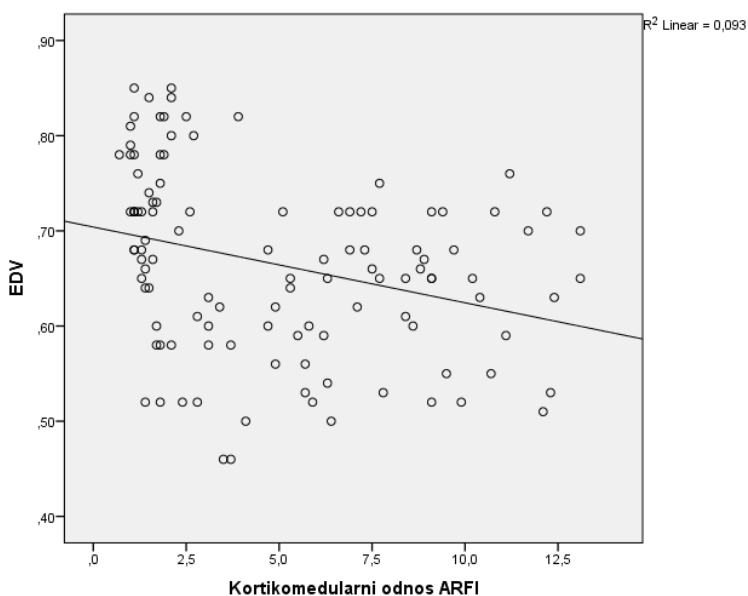
Grafikon 43. Prikaz korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI i indeksa otpora (RI) interlobarnih arterija za sve tri grupe ispitanika. Indeks linearne korelacije ukazuje na povezanost medju varijablama: **0,474**.



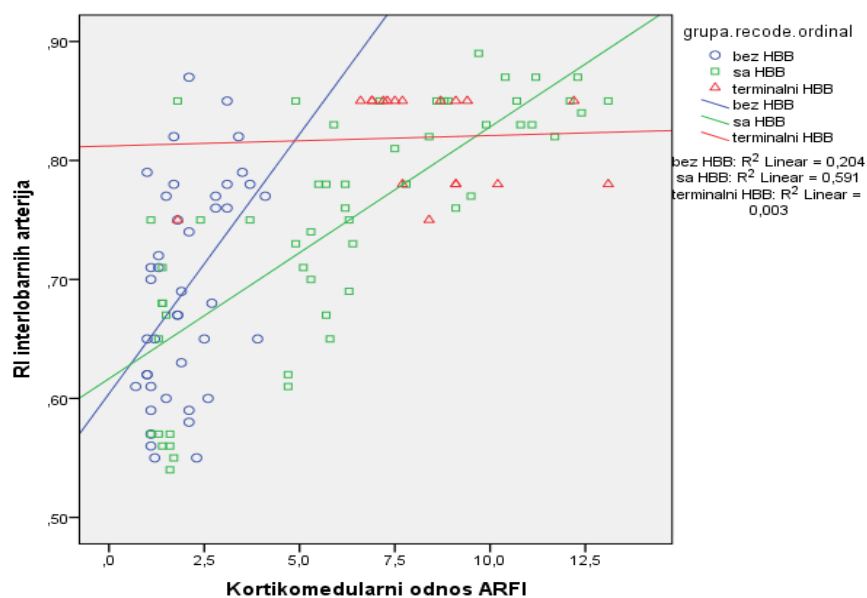
Grafikon 44. Prikaz korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI i indeksa otpora (RI) renalnih arterija za sve tri grupe ispitanika. Indeks linearne korelacije ukazuje na slabiju povezanost medju varijablama: 0,308.



Grafikon 45. Prikaz korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI i odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija za sve tri grupe ispitanika. Negativan indeks linearne korelacije ukazuje na povezanost medju varijablama: -0,418.

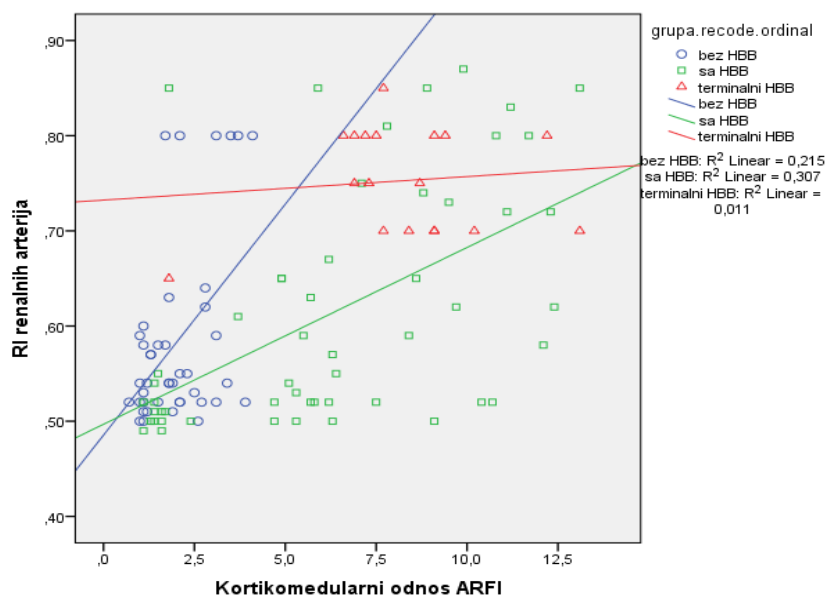


Grafikon 46. Prikaz korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI i odnosa EDV interlobarnih i renalnih arterija za sve tri grupe ispitanika. Indeks linearne korelacije ne ukazuje na povezanost medju varijablama: 0,093.

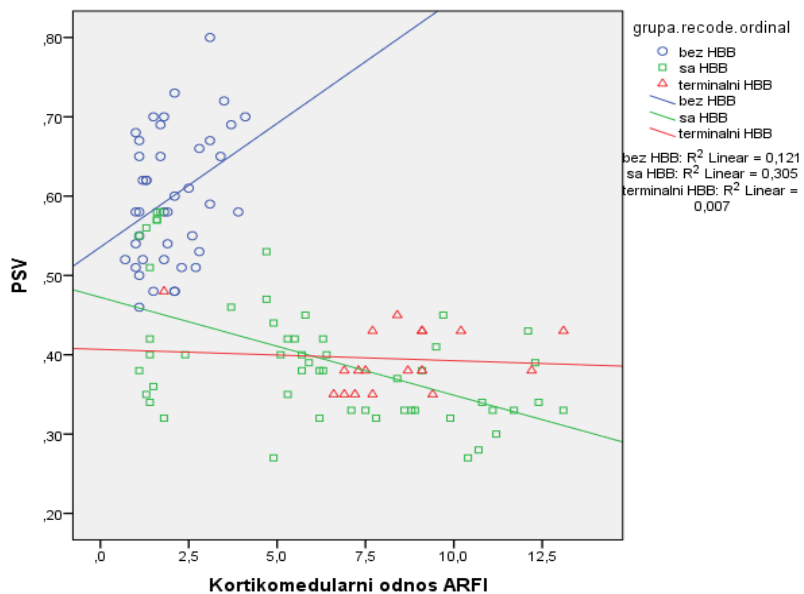


Grafikon 47. Prikaz korelacije rezultata kortikomedularnog odnosa elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI u odnosu na RI interlobarnih arterija, za svaku grupu

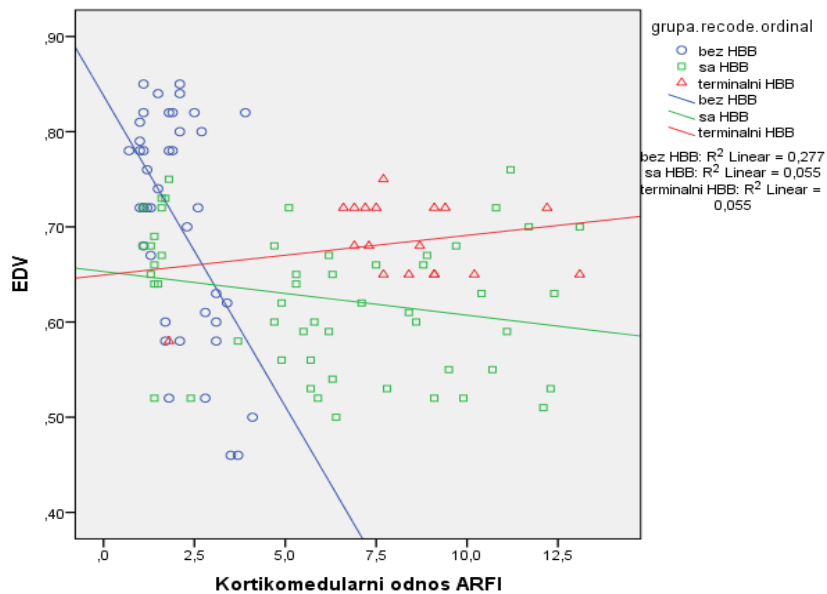
pojedinačno. Indeks linearne korelacije ukazuje na dobru povezanost varijabli u grupi sa HBB (0,591), kao i odsustvo korelacije u grupi sa terminalnom HBB (0,003).



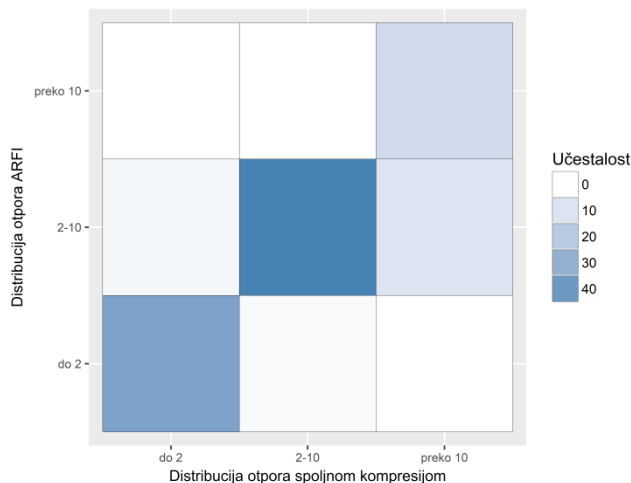
Grafikon 48. Prikaz korelacije rezultata kortikomedularnog odnosa elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI u odnosu na RI renalnih arterija, za svaku grupu pojedinačno. Indeks linearne korelacije ukazuje na slabiju povezanost varijabli u grupi sa HBB (0,307), kao i odsustvo povezanosti varijabli u grupi sa terminalnom HBB (0,011) .



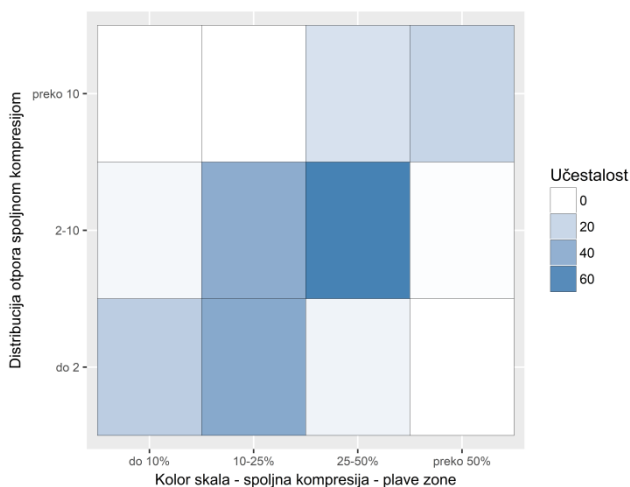
Grafikon 49. Prikaz korelacije rezultata kortikomedularnog odnosa elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI u odnosu na PSV interlobarnih i renalnih arterija, za svaku grupu pojedinačno. Negativan indeks linerne korelacije ukazuje na slabiju povezanost varijabli u grupi sa HBB (-0,305), kao i odsustvo povezanosti varijabli u grupi sa terminalnom HBB (0,007).



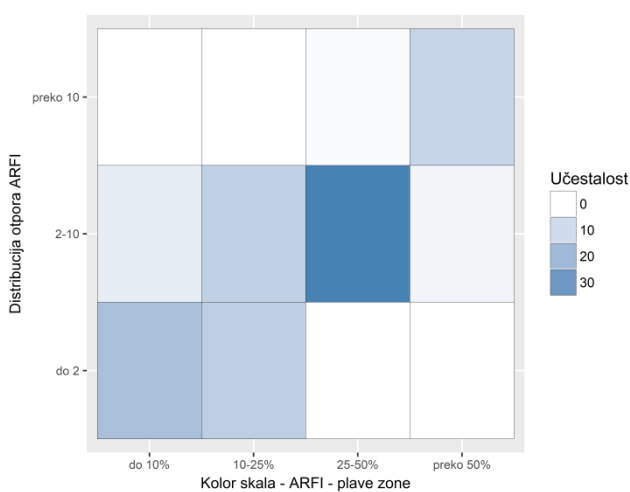
Grafikon 50. Prikaz korelacije rezultata kortikomedularnog odnosa elastografije napreznja uz korišćenje ARFI u odnosu na EDV interlobarnih i renalnih arterija, za svaku grupu pojedinačno. Indeks linearne korelacije ne ukazuje na povezanost varijabli u grupi sa HBB, odnosno sa terminalnom HBB (0,055).



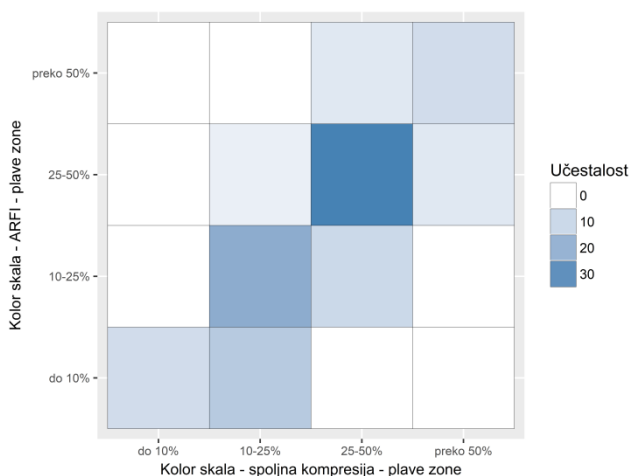
Grafikon 51. Prikaz ranga korelacije (Spearman) distribucije kortikomedularnih otpora spoljnom kompresijom u odnosu na distribuciju kortikomedularnih otpora elastografije napreznja uz korišćenje ARFI. Najbolja korelacija učestalosti od 40% ukupnog uzorka uočava se u okviru distribucije otpora obe metode 2 do 10SR, odnosno 30% u okviru distribucije otpora do 2SR, sa 20% učestalosti u okviru distribucije otpora preko 10SR. Sa 90% korelacije rezultata obe metode, određivanje distribucije kortikomedularnih otpora pokazalo se veoma značajnim.



Grafikon 52. Prikaz ranga korelacije (Spearman) distribucije kortikomedularnih otpora u kolor skali spoljnom kompresijom u odnosu na distribuciju kortikomedularnih otpora spoljnom kompresijom. Najbolja korelacija učestalosti izmedju dve distribucije uočava se za vrednosti otpora 2 do 10SR u odnosu na prisustvo plavih zona u kolor mapi 25 do 50%. Imajući u vidu i značajnu učestalost vrednosti do 2SR prikazano kolor mapom plavih boja do 25%, odnosno učestalosti otpora preko 10SI, prikazanih kolor mapom plavih zona preko 50%, konstatuje se značajna korelacija izmedju ove dve distribucije (66,7%).



Grafikon 53. Prikaz ranga korelacije (Spearman) distribucije kortikomedularnih otpora u kolor skali elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI u odnosu na distribuciju kortikomedularnih otpora elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI. Najbolja korelacija učestalosti izmedju dve distribucije uočava se za vrednosti otpora 2 do 10SR u odnosu na prisustvo plavih zona u kolor mapi 25 do 50%. Imajući u vidu i značajnu učestalost vrednosti do 2SR prikazano kolor mapom plavih boja do 25%, odnosno učestalosti otpora preko 10SI, prikazanih kolor mapom plavih zona preko 50%, konstatuje se značajna korelacija izmedju ove dve distribucije (70%).



Grafikon 54. Prikaz ranga korelacije (Spearman) distribucije kortikomedularnih otpora u kolor skali spoljnom kompresijom u odnosu na kolor skalu ARFI. Najbolja korelacija učestalosti izmedju dve distribucije uočava se za prisustvo plavih zona u obe mape u procentu 25 do 50%, ali je dobijeno i značajno preklapanje učestalosti plavih zona u kolor mapi za vrednosti ispod 25%, kao i za one preko 50%, što čini vrlo značajnom korelaciju izmedju ove dve distribucije (90%).

ROC analiza distribucije otpora u kolor mapi pacijenata sa HBB (stadijum 3a, 3b i 4)		
Operativne karakteristike	Odnos naprezanja spoljnom kompresijom (cut off 25%)	Odnos naprezanja ARFI tehnikom (cut off 25%)
Specifičnost	93,1% (67/72)	95,2% (40/42)
Senzitivnost	68,4% (80/117)	64,1% (40/54)
PPV	97,7% (87/89)	95% (38/40)
NPV	70% (70/100)	71,4% (40/56)
Tačnost	83,1% (157/189)	81,2% (78/96)

ROC analiza distribucije otpora u kolor mapi pacijenata sa terminalnom HBB (stadijum 5)		
Operativne karakteristike	Odnos naprezanja spoljnom kompresijom	Odnos naprezanja ARFI tehnikom
Specifičnost	93,1% (67/72)	95,2% (40/42)
Senzitivnost	67,6% (23/34)	94,4% (17/18)
PPV	82,1% (23/28)	89,5% (17/19)
NPV	85,9% (67/78)	97,6% (40/41)
Tačnost	84,9% (90/106)	95% (57/60)

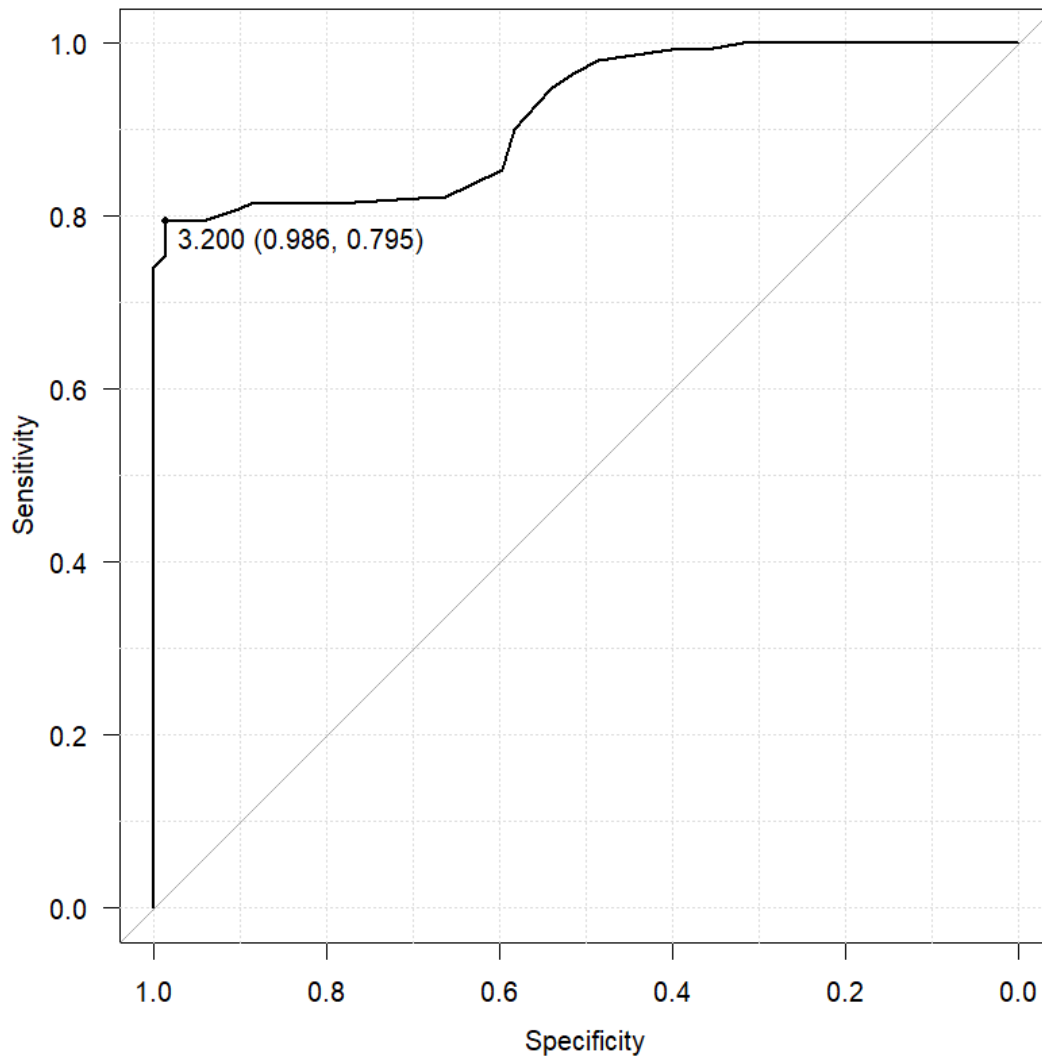
Tabela 27. Tabela operativnih karakteristika dobijenih ROC analizom kolor mape dobijena sopstvenim korisničkim pristupom.

ROC analiza u ukupnom uzorku (bez HBB i sa HBB, uključujući i terminalnu HBB)		
Operativne karakteristike	Odnos naprezanja spoljnom kompresijom (cut off 3,1SR)	Odnos naprezanja ARFI tehnikom (cut off 3,8 SR)
Specifičnost	97,2% (70/72)	95,2% (40/42)
Senzitivnost	79,5% (120/151)	76,4% (55/72)
PPV	78,4% (120/153)	74,3 (55/74)
NPV	67,7% (70/103)	67,8% (40/59)
Tačnost	85,2% (190/223)	83,3% (95/114)

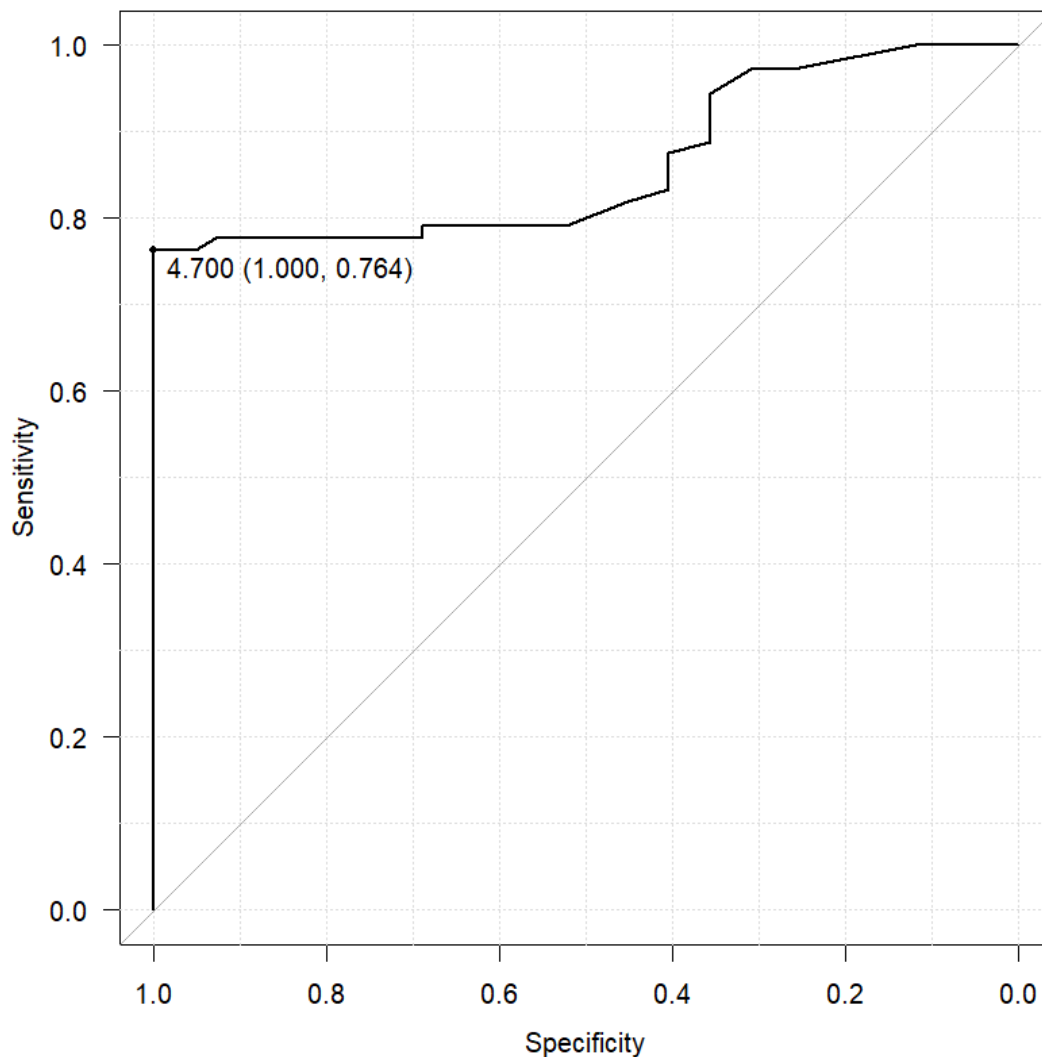
ROC analiza u pacijenata sa HBB (stadijum 3a, 3b i 4)		
Operativne karakteristike	Odnos naprezanja spoljnom kompresijom	Odnos naprezanja ARFI tehnikom
Specifičnost	97,2% (70/72)	95,2% (40/42)
Senzitivnost	74,3% (87/117)	70,4% (38/54)
PPV	97,7% (87/89)	95% (38/40)
NPV	70% (70/100)	71,4% (40/56)
Tačnost	83,1% (157/189)	81,2% (78/96)

ROC analiza u pacijenata sa terminalnom HBB (stadijum 5)		
Operativne karakteristike	Odnos naprezanja spoljnom kompresijom	Odnos naprezanja ARFI tehnikom
Specifičnost	97,2% (70/72)	95,2% (40/42)
Senzitivnost	97,1% (38/54)	94,4% (17/18)
PPV	95% (38/40)	89,5% (17/19)
NPV	81,4% (70/86)	97,6% (40/41)
Tačnost	85,7% (108/126)	95% (57/60)

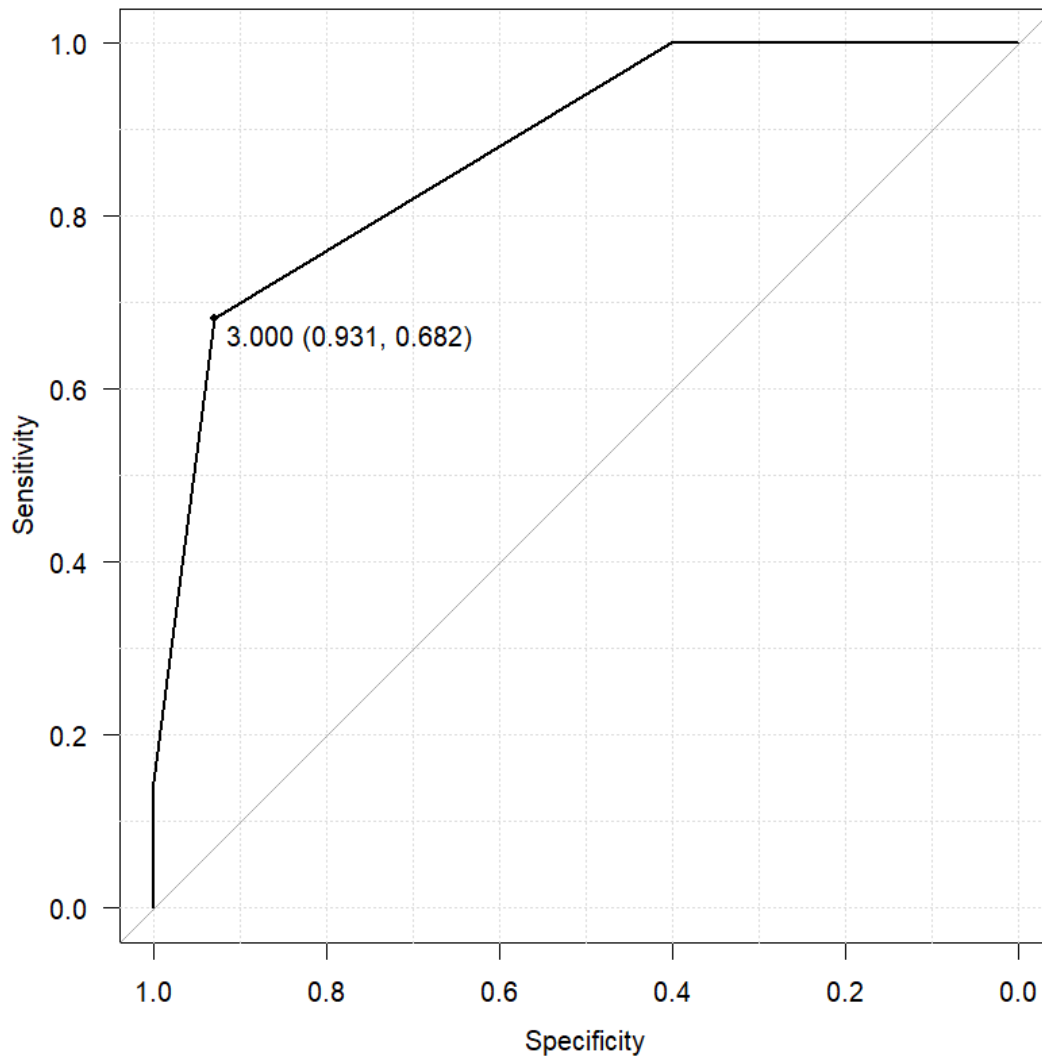
Tabela 28. Tabela operativnih karakteristika dobijenih ROC analizom kortikomedularnih indeksa otpora sopstvenim korisničkim pristupom.



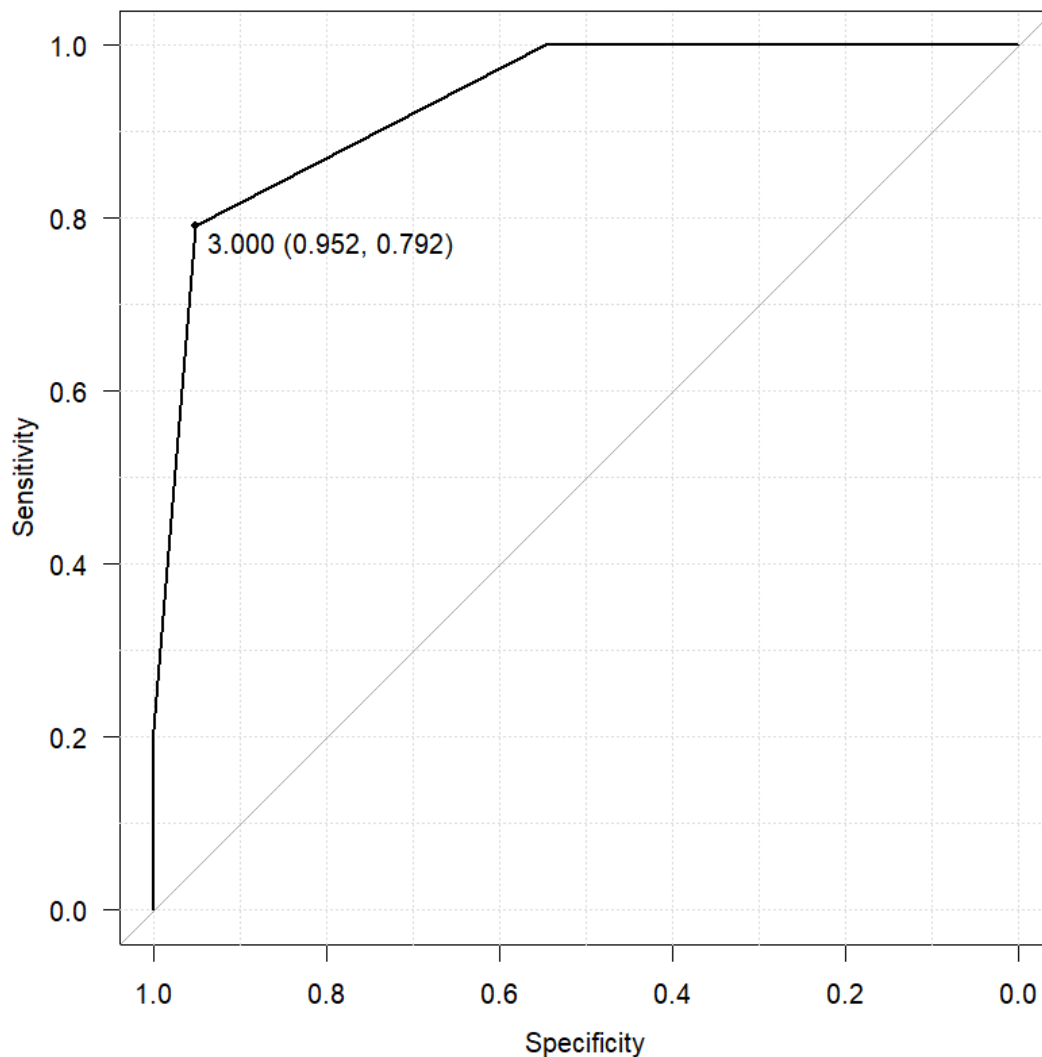
Grafikon 55. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom u grupi bez HBB (72 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba). Za presek vrednosti od 3,2SR dobijena je specifičnost 98,6%, uz senzitivnost 79,5%. Zona ispod krive iznosila je 0,9168. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0,8825-0,951.



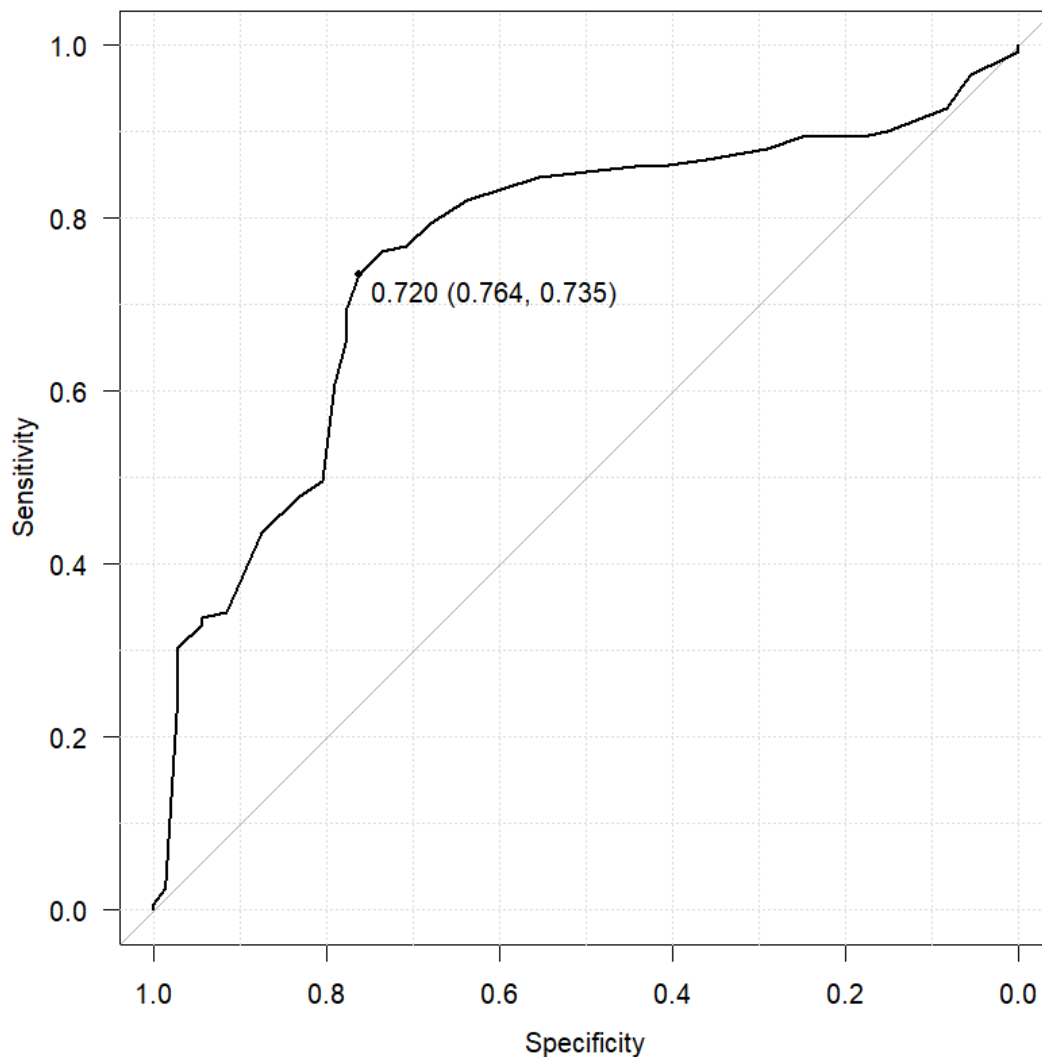
Grafikon 56. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti kortikomedularnog odnosa elastografije naprezanja korišćenjem ARFI u grupi bez HBB (42 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (72 osoba). Za presek vrednosti od 4,7SR dobijena je specifičnost 100%, uz senzitivnost 76,4%. Zona ispod krive iznosila je 0,8626. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0,7954-0,9298.



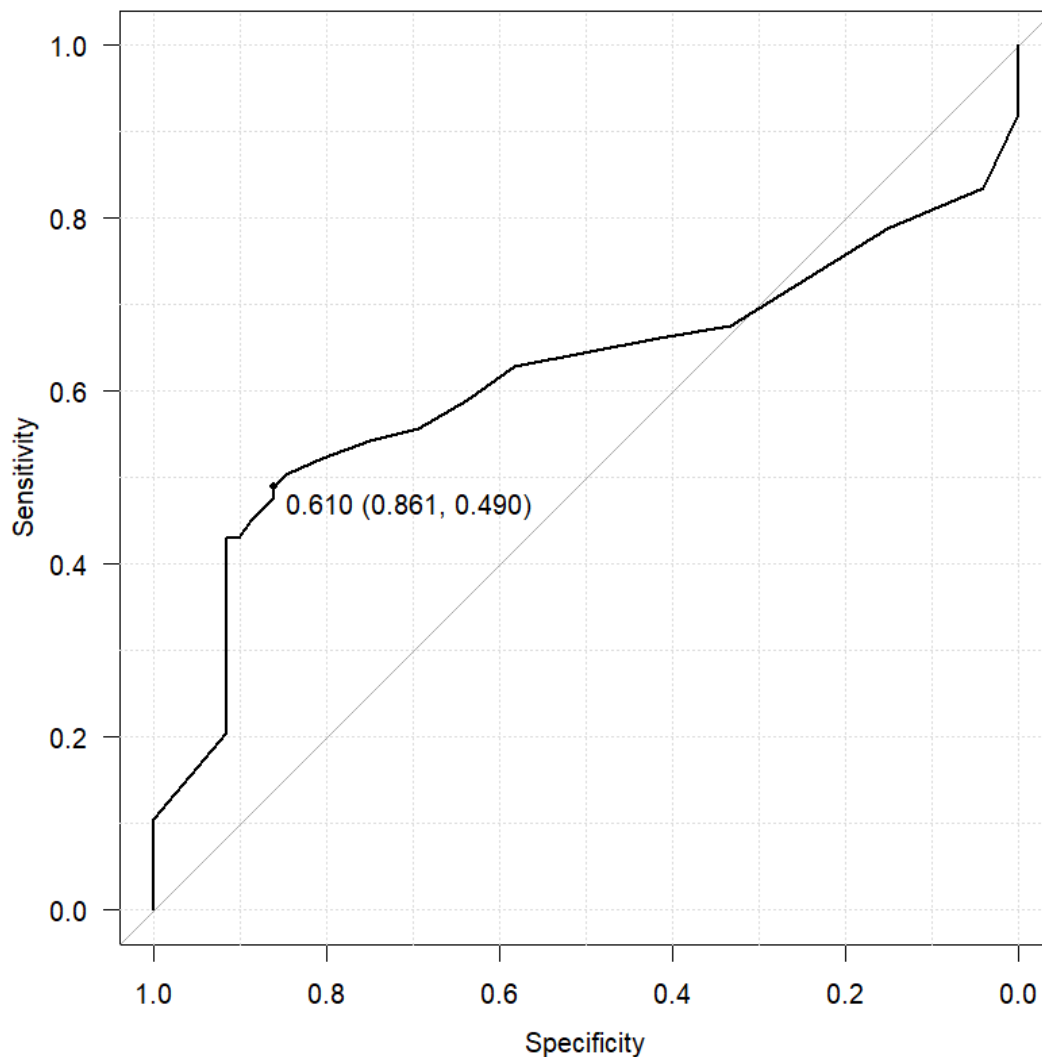
Grafikon 57. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti parenhima u kolor skali spoljnom kompresijom u grupi bez HBB (72 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba). Za presek vrednosti od 3SR (procenat plavih zona preko 25%) dobijena je specifičnost 93,1%, uz senzitivnost 68,2%. Zona ispod krive iznosila je 0,8754. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0.8342-0.9166.



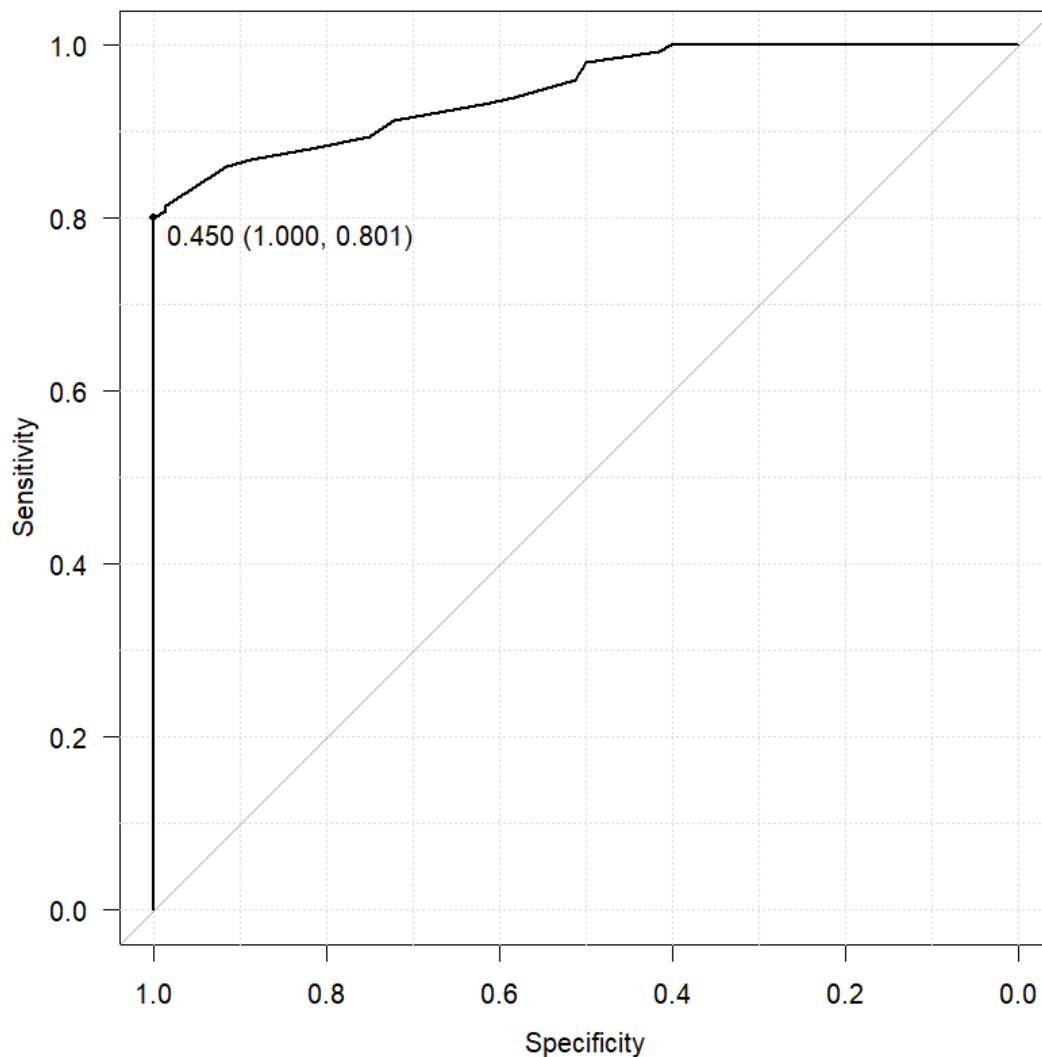
Grafikon 58. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti parenhima u kolor skali elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI u grupi bez HBB (42 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (72 osoba). Za presek vrednosti od 3SR (procenat plavih zona preko 25%) dobijena je specifičnost 95,2%, uz senzitivnost 79,2%. Zona ispod krive iznosila je 0,934. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0.894-0.9741.



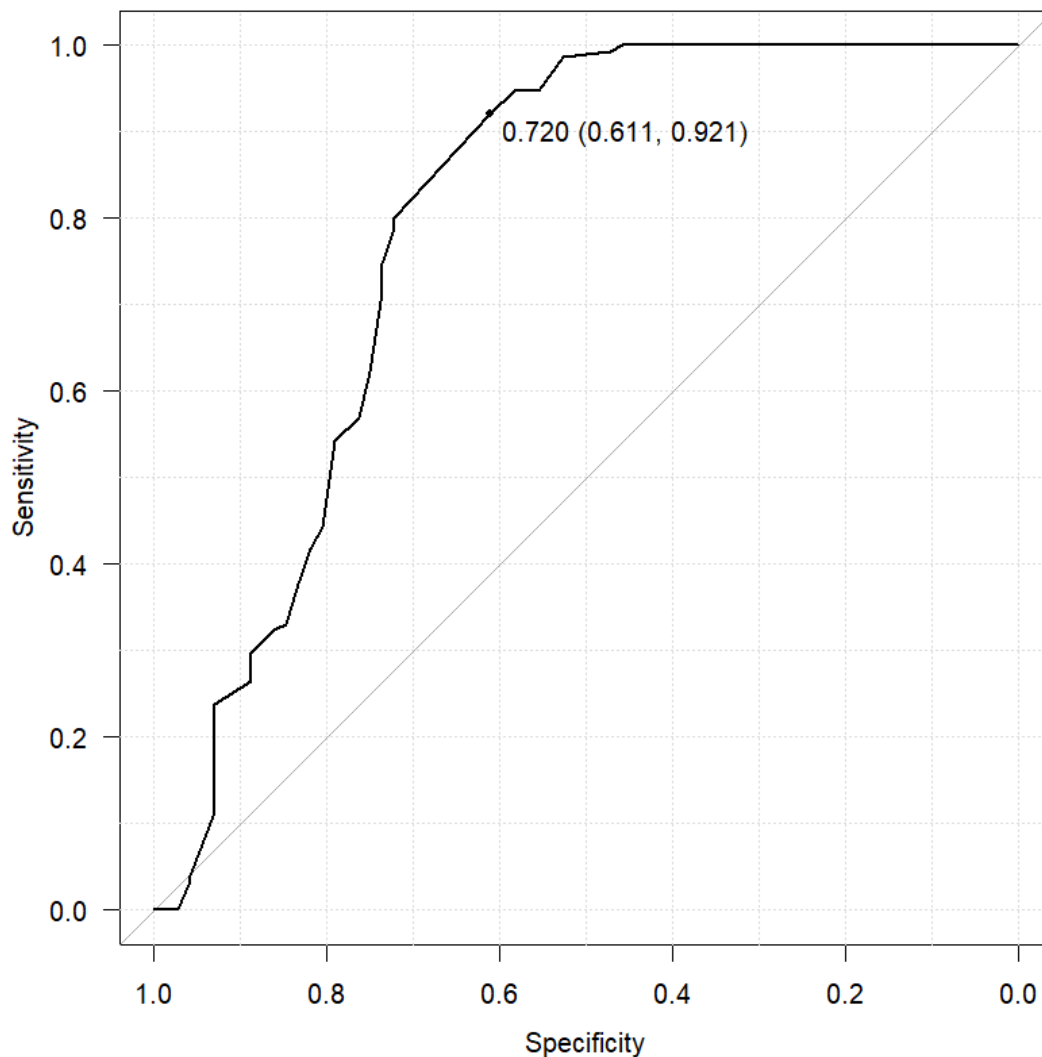
Grafikon 59. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti dopler parametara – indeksa otpora - RI interlobarnih arterija u grupi bez HBB (72 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba). Za presek vrednosti RI od 0,72 dobijena je specifičnost 76,4%, uz senzitivnost 73,5%. Zona ispod krive iznosila je 0.7585. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0.6913-0.8257.



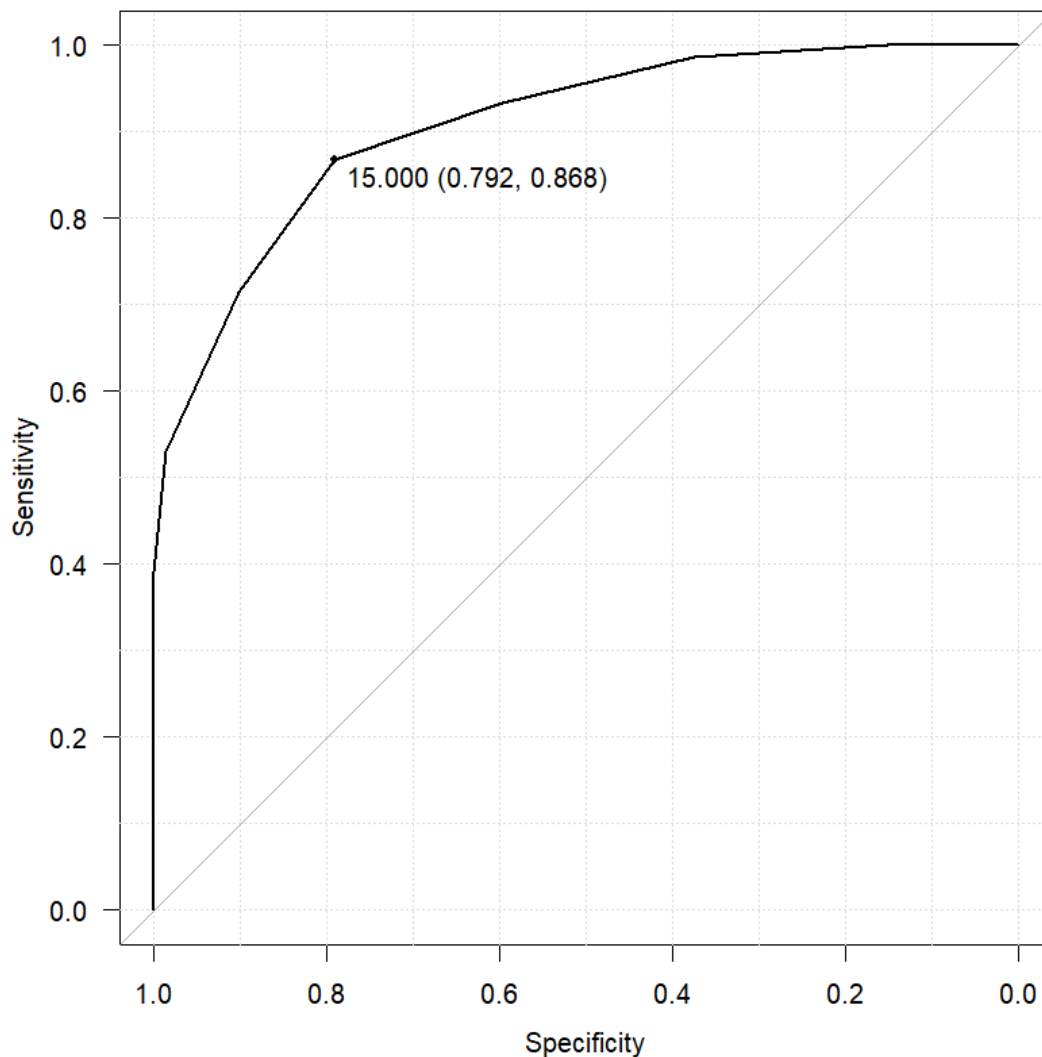
Grafikon 60. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti dopler parametara – indeksa otpora - RI renalnih arterija u grupi bez HBB (72 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba). Za presek vrednosti RI od 0,61 dobijena je specifičnost 86,1%, uz senzitivnost 49%. Zona ispod krive iznosila je 0.6142. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0.5412-0.6873.



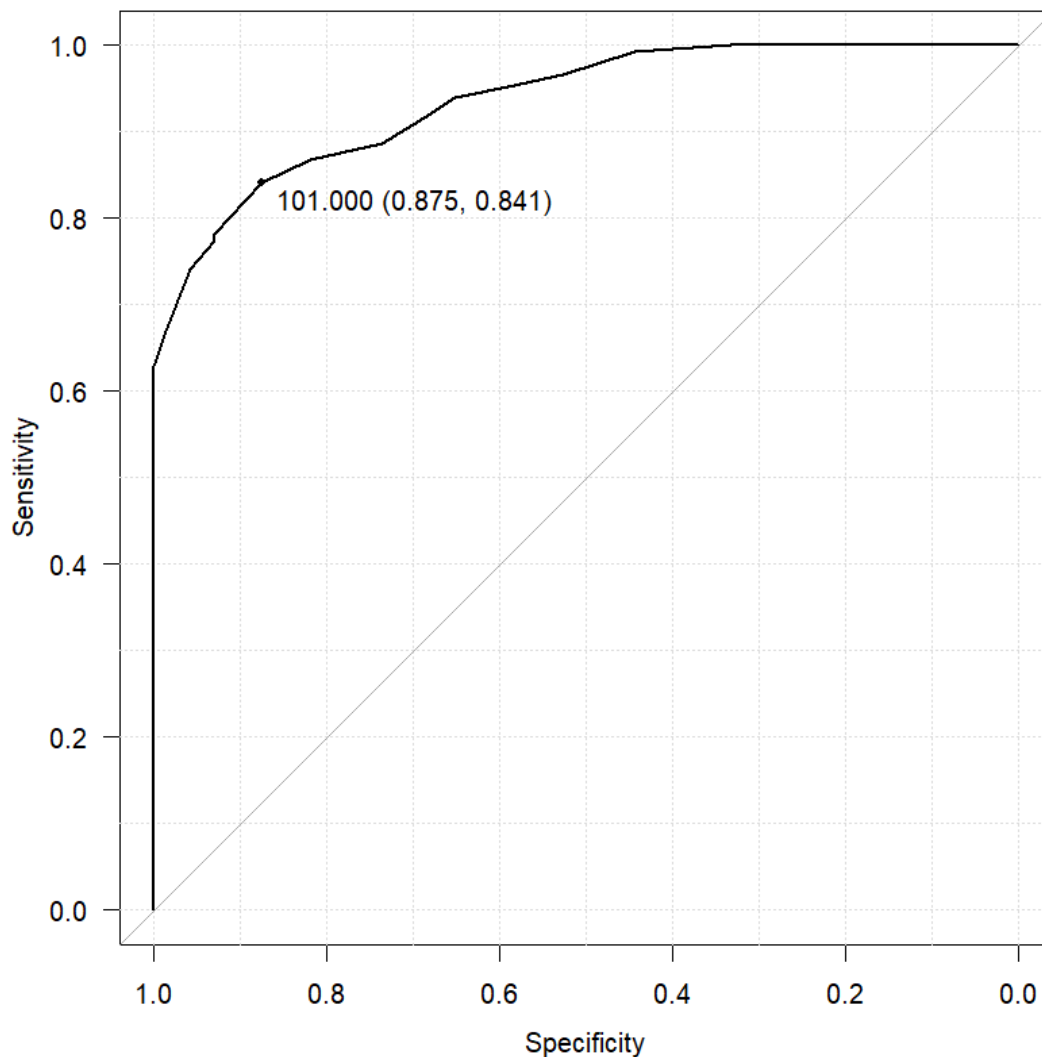
Grafikon 61. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti dopler parametara – odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija u grupi bez HBB (72 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba). Za presek vrednosti od 0,45 dobijena je specifičnost 100%, uz senzitivnost 80,1%. Zona ispod krive iznosila je 0.9478. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0.9224-0.9732.



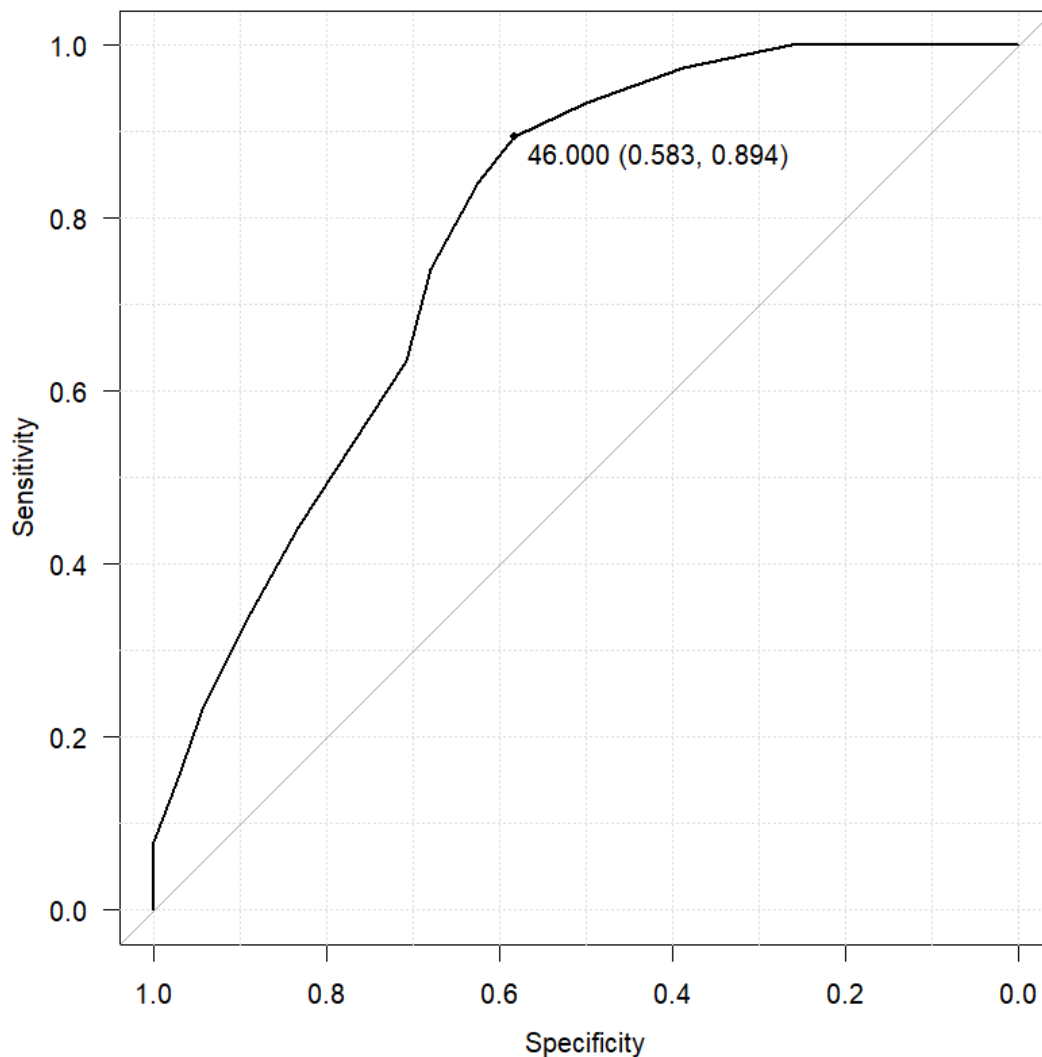
Grafikon 62. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti dopler parametara – odnosa EDV interlobarnih i renalnih arterija u grupi bez HBB (72 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba). Za presek vrednosti od 0,72 dobijena je specifičnost 61,1%, uz senzitivnost 92,1%. Zona ispod krive iznosila je 0.7949. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0.7201-0.8697.



Grafikon 63. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti morfoloških ehotomografskih parametara – debljine parenhima (mm) u grupi bez HBB (72 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba). Za presek vrednosti od 15mm dobijena je specifičnost 79,2%, uz senzitivnost 86,8%. Zona ispod krive iznosila je 0.9083. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0.8711-0.9454.



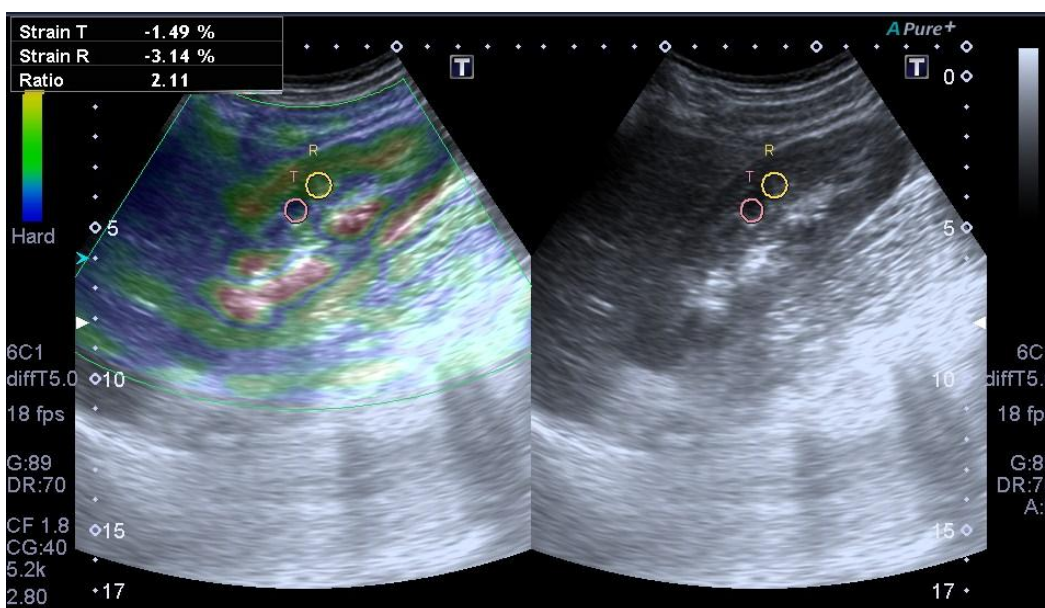
Grafikon 64. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti morfoloških ehtomografskih parametara – dužine bubrega (mm) u grupi bez HBB (72 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba). Za presek vrednosti od 101mm dobijena je specifičnost 87,5%, uz senzitivnost 84,1%. Zona ispod krive iznosila je 0.9363. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0.9075-0.965.



Grafikon 65. ROC kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti morfoloških ehotomografskih parametara – širine bubrega (mm) u grupi bez HBB (72 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba). Za presek vrednosti od 46mm dobijena je specifičnost 58,3%, uz senzitivnost 89,4%. Zona ispod krive iznosila je 0.7825. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05, odnosno 95% CI (confidence interval – interval poverenja) iznosi 0.7136-0.8514.

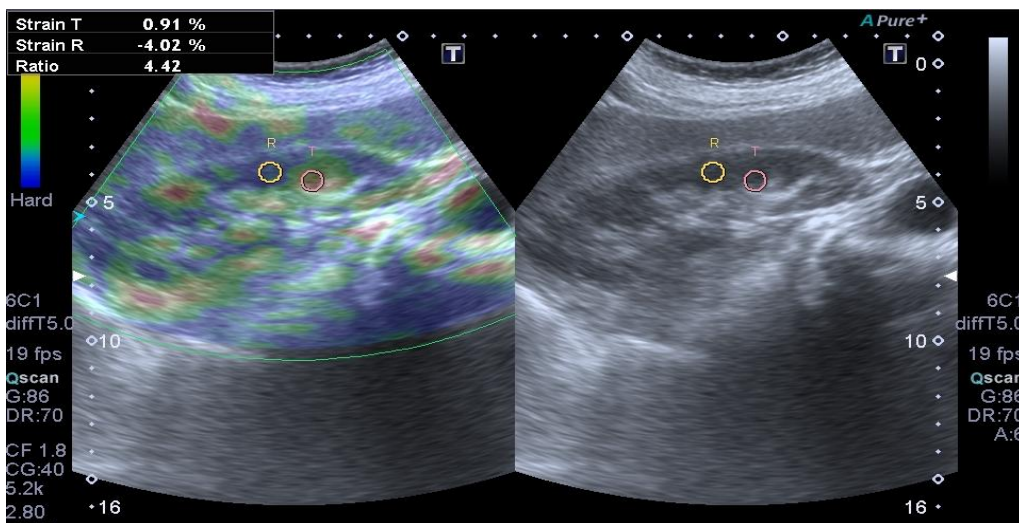
4.10. Prikazi elastografskog testiranja parenhima bubrega

Prikazi elastografskog testiranja parenhima bubrega po Banfovoj skali, preuzeti iz baze podataka istraživanja, tokom rada na izradi teze. Dati su prikazi elastografije napreznja spoljnom kompresijom i elastografije napreznja uz korišćenje ARFI tehnike, sa kolor mapom bubrega i merenjem kortikomedularnog indeksa otpora (Tabela 3, Slika .).

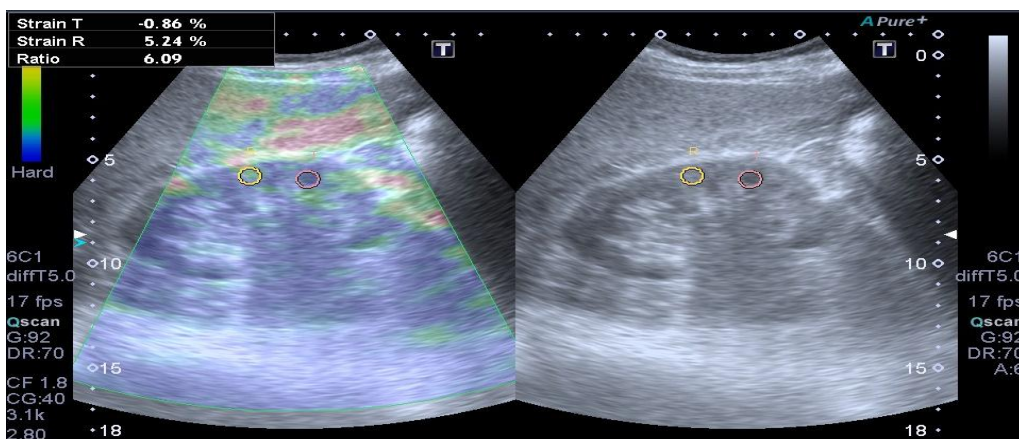


Slika 21. Prikaz parenhima bubrega pacijentkinje D.M., stare 49 godina, GFR 102 mL/min/1,73m², bez HBB. Parenhim u B-modu sa dobro definisanom spoljnom konturom, kortikomedularna kontura nije definisana, bez hiperehogenih zona u parenhimu.

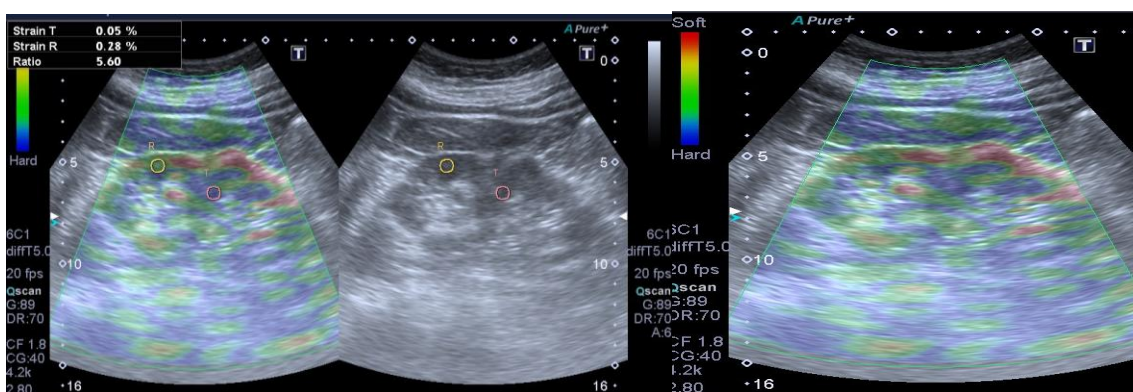
Elastografijom spoljnom kompresijom, i ARFI metodom kolor mapa parenhima prikazana skorom 1 (ispod 10% plavih zona u parenhimu), a izmereni otpori na nivou korteksa nešto viši u odnosu na medulu parenhima bubrega sa kortikomedularnim indeksom otpora 2,1SR. Elastografskim testiranjem nije registrovano prisustvo fibroze u parenhimu bubrega.



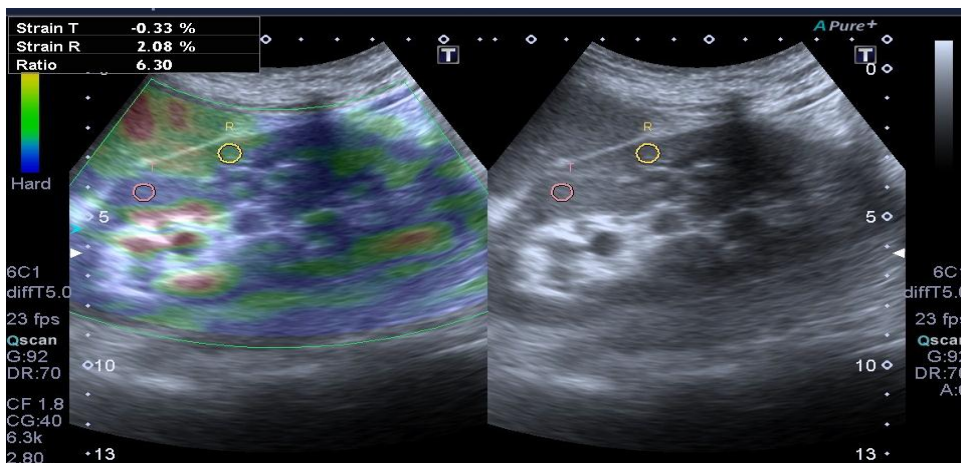
Slika 22. Prikaz parenhima bubrega pacijenta M.V., starog 49 godina, GFR 52 mL/min/1,73m², sa HBB, stadijuma 3. Parenhim u B-modu sa dobro definisanom spoljnom konturom, kortikomedularna kontura nedovoljno naznačena, prisutna jedna hiperehogena zona u parenhimu. Elastografijom spoljnom kompresijom, i ARFI metodom kolor mapa parenhima prikazana skorom 2 (ispod 25% plavih zona u parenhimu), a izmereni otpori na nivou korteksa viši u odnosu na medulu parenhima bubrega, sa kortikomedularnim indeksom otpora na slici 4,4SR, srednja vrednost elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom 6,1SR, elastografijom naprezanja uz ARFI 5,7SR. Elastografskim testiranjem registrovano prisustvo početne do umerene fibroze u parenhimu bubrega.



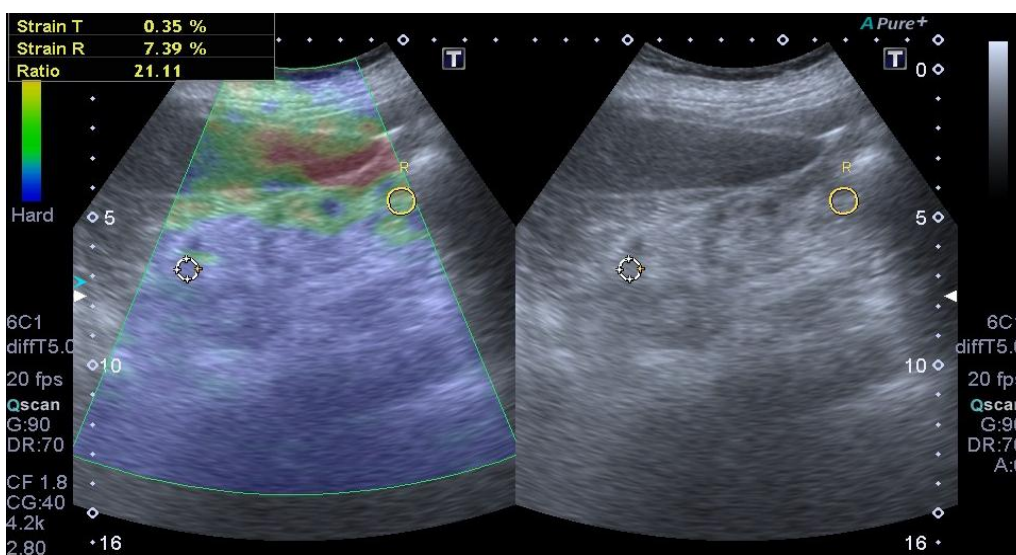
Slika 23. Prikaz parenhima bubrega pacijentkinje D.P., stare 69 godina, GFR 32 mL/min/1,73m², sa HBB, stadijuma 3. Parenhim u B-modu sa dobro definisanom spoljnom konturom, kortikomedularna kontura nedovoljno naznačena, prisutnih hiperehogenih zona u parenhimu. Elastografijom spoljnom kompresijom i ARFI metodom, kolor mapa parenhima prikazana skorom 3 (ispod 50% plavih zona u parenhimu), a izmereni otpori na nivou korteksa viši u odnosu na medulu parenhima bubrega, sa kortikomedularnim indeksom otpora na slici 6,1SR, elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom srednja vrednost 5,5SR, elastografijom naprezanja uz ARFI, srednja vrednost 4,9SR. Elastografskim testiranjem registrovano prisustvo umerene fibroze u parenhimu bubrega.



Slika 24. Prikaz parenhima bubrega pacijenta D.V., starog 60 godina, GFR 21 mL/min/1,73m², sa HBB, stadijuma 4. Parenhim u B-modu sa nedovoljno definisanom spoljnom konturom, kortikomedularna kontura naznačena, prisutnih hiperehogenih zona u parenhimu. Elastografijom spoljnom kompresijom i ARFI metodom, kolor mapa parenhima prikazana skorom 2 (ispod 25% plavih zona u parenhimu), a izmereni otpori na nivou korteksa viši u odnosu na medulu parenhima bubrega, sa kortikomedularnim indeksom otpora na slici 5,6SR, elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom srednja vrednost 7,8SR, elastografijom naprezanja uz ARFI, srednja vrednost 6,2SR. Elastografskim testiranjem registrovano prisustvo umerene fibroze u parenhimu bubrega.



Slika 25. Prikaz parenhima bubrega pacijenta I.V., starog 62 godina, GFR 21 mL/min/1,73m², sa HBB, stadijuma 4. Parenhim u B-modu sa nedovoljno definisanom spoljnom konturom, kortikomedularna kontura naznačena, prisutnih hiperehogenih zona u parenhimu. Elastografijom spoljnom kompresijom i ARFI metodom, kolor mapa parenhima prikazana skorom 3 (ispod 50% plavih zona u parenhimu), a izmereni otpori na nivou korteksa viši u odnosu na medulu parenhima bubrega, sa kortikomedularnim indeksom otpora na slici 6,3SR, elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom srednja vrednost 8,9SR, elastografijom naprezanja uz ARFI, srednja vrednost 7,1SR. Elastografskim testiranjem registrovano prisustvo odmakle fibroze u parenhimu bubrega.



Slika 26. Prikaz parenhima bubrega pacijenta S.Ž., starog 59 godina, GFR 10 mL/min/1,73m², sa HBB, stadijuma 5, u terminalnom stadijumu bolesti, na dijaliznom tretmanu. Parenhim u B-modu sa loše definisanom spoljnom konturom, kortikomedularna kontura istaknuta, prisutnih brojnih hiperehogenih zona u parenhimu. Elastografijom spoljnom kompresijom i ARFI metodom, kolor mapa parenhima prikazana skorom 4 (preko 50% plavih zona u parenhimu), a izmereni otpori na nivou korteksa viši u odnosu na medulu parenhima bubrega, sa kortikomedularnim indeksom otpora na slici 21,1SR, elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom srednja vrednost 13,8SR, elastografijom naprezanja uz ARFI, srednja vrednost 9,1SR. Elastografskim testiranjem registrovano prisustvo izražene fibroze u parenhimu bubrega.

5. DISKUSIJA

Testiranje elastografskih karakteristika parenhima bubrega privlači pažnju različitih autora poslednjih godina ³⁶. Prvo se krenulo sa testiranjem elastografskih karakteristika renalnih alografta u cilju prevencije odbacivanja transplantiranog bubrega ^{58,59}. Elastografska procena zasnivala se na Banfovoj klasifikaciji histopatoloških promena parenhima bubrega (Tabela 3.). Ovo je pokrenulo dalja istraživanja u pravcu procene ultrazvučne elastografije u u testiranju promena parenhima bubrega ¹⁷. Prvi rezultati dobijeni su strain elastografijom, odnosno elastografijom naprezanja ⁶⁰, ali su primenom elastografije talasima smicanja ²¹ i ARFI tehnike (impuls sile zvučnog zračenja) ⁶¹ dobijene nove informacije korisne u proceni očuvanosti parenhima bubrega ²².

Ova studija je dizajnirana na elastografiji naprezanja u realnom vremenu uz primenu i elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI tehnike, ali bez merenja brzina širenja talasa (m/sec), odnosno izmerenih otpora u kPa. Dostupnost, dobra tehnika i jednostavnost izvođenja pregleda, čine ovu metode primenljivom i jednako validnom u proceni stanja parenhima bubrega od strane više autora ¹⁷.

Kao osnova za procenu parenhima bubrega korišćeni su utvrđeni histopatološki standardi, delom modifikovani u odnosu na Banfovu klasifikaciju (Tabela 3.). Ovim standardima definisan je stepen glomerularnih promena, tubulointersticijalnih promena i vaskularnih promena ⁴⁹.

Istraživanjem su obuhvaćene dve grupe ispitanika: kontrolna grupa (72 ispitanika) i grupa pacijenata sa HBB, različitog stadijuma bolesti (151 pacijent). Kao zlatni standard korišćeni su nivoi brzine glomerularne filtracije (ml/min/1,73m²). Kontrolna grupa obuhvatila je ispitanike, u kojih nisu konstatovani biohemijski parametri postojanja HBB. U ovoj grupi nisu konstatovani ni riziko faktori u smislu dijagnostikovanog dijabetes melitusa, ali su u pojedinih pacijentata bili prisutni podaci o dobro kontrolisanoj arterijskoj hipertenziji. Imajući u vidu postojanje velikog broja pacijenata sa neverifikovanom i nekontrolisanom arterijskom hipertenzijom, posebno u populaciji mlađjih ispitanika, starosna granica ispitanika u kontrolnoj grupi radi validne procene u poredjenju sa pacijentima koji imaju HBB, pomerena je ka mlađjoj populaciji, što se donekle razlikuje od kontrolnih grupa

ispitanika u nekim studijama ³⁵. To je posledica nedovoljne prevencije na otkrivanju i blagovremenom lečenju arterijske hipertenzije, posebno u pacijenata mlađeg životnog doba u različitim sredinama.

Imajući u vidu kliničku simptomatologiju HBB u početnom stadijumu, kao i činjenicu da se ova bolest često otkriva u odmaklim stadijumima bolesti, stadijumi 1 i 2 nisu obuhvaćeni ovim istraživanjem, jer u kliničkoj praksi najčešće nisu verifikovani, mada određivanje brzine glomerularne filtracije može ukazati na postojanje ovih stadijuma bolesti. Grupa pacijenata sa HBB obuhvatala je verifikovane slučajeve HBB, uznapredovalog i odmaklog stadijuma bolesti (stadijum 3a, 3b, 4, kao predijalizno stanje i terminalni stadijum bolesti 5, sa sprovođenjem dijaliznog tretmana).

U ukupnoj strukturi ispitanika u istraživanju (223), ispitanici bez HBB (72) činili su 32,2% populacije, 117 pacijenata sa HBB (stadijumi 3 i 4), činili su 52,5% ispitivane populacije, dok je 15,2% ispitanika imalo terminalnu HBB (34 ispitanika sa stadijumom 5). U odnosu na starost ispitanika, prosečna starost ispitanika bez HBB iznosila je $45,6 \pm 9,6$ godina, u onih sa HBB $68,9 \pm 6,1$ godina i u terminalnom stadijumu bolesti $62,4 \pm 3,1$ godine, sa statistički značajnom razlikom između navedenih grupa ispitanika. U sličnim studijama rezultati ove studije dobro koreliraju sa godinama starosti ispitanika studije autora sa Tajvana, gde je prosečna starost ispitanika bez HBB $53,3 \pm 15,0$, a u pacijenata sa HBB $70,6 \pm 12,4$ i u terminalnoj fazi bolesti $64,8 \pm 12,5$ ⁶².

U odnosu na distribuciju ispitanika prema polu, prisutan je nešto veći broj ispitanika muškog pola u kontrolnoj grupi i grupi pacijenata sa HBB, ali je broj osoba ženskog pola nešto viši u pacijenata sa terminalnim stadijumom bolesti, što odgovara i podacima drugih studija ⁶². Statistički ipak nije konstatovana značajna razlika u učestalosti pola ispitivanih grupa, što korelira sa drugim autorima ⁶².

U odnosu na prisustvo faktora rizika, kao što je već prethodno pomenuto, u grupi ispitanika bez HBB nije bilo ispitanika sa dijabetes melitusom, dok u 27,8% bila prisutna dobro regulisana arterijska hipertenzija. U grupi ispitanika sa HBB dijabetes melitus je bio prisutan u 39,3% slučajeva, dok je onih sa arterijskom hipertenzijom bilo oko 79,5%. U grupi pacijenata sa terminalnim stadijumom bolesti u polovine je registrovano postojanje dijabetes melitusa, odnosno u 58,8% prisustvo loše regulisane arterijske hipertenzije. Ovi

podaci se donekle razlikuju od ispitanika drugih studija gde je u pacijenata sa HBB procenat arterijske hipertenzije manji (28 do 43%), ali je dijabetes melitus prisutan u oko 70% slučajeva⁶².

Vrednost glomerularne filtracije (GFR) „kao zlatni standard“ najbolji je pokazatelj stanja funkcije bubrega, odnosno stadijuma bolesti. U grupi ispitanika bez HBB srednja vrednost GFR iznosila je 108,5 ml/min/1,73m², sa opsegom vrednosti od 64 do 146. U grupi pacijenata sa HBB (stadijumi 3 i 4) srednja vrednost GFR iznosila je 38,9 ml/min/1,73m², sa opsegom vrednosti od 17 do 62. U grupi sa terminalnim stadijumom bolesti srednja vrednost GFR iznosila je 9,2 ml/min/1,73m² sa opsegom vrednosti od 7 do 12. Evidentna je statistička značajnost između pomenutih grupa, ali ona nije predmet posebnog razmatranja jer je GFR korišćena kao standard u diferencijaciji stadijuma bolesti. Istraživanja autora Lin-a, Garra Duymus-a ukazuju na sličnu distribuciju GFR po stadijumima bolesti^{33,35,62}.

U istraživanju su određivani i drugi biohemijski parametri stanja funkcije bubrega, pre svega serumski nivoi uree i kreatinina. Srednje vrednosti serumskih nivoa uree progresivno rastu od grupe pacijenata bez HBB (5,7mmol/L), sa HBB (12,9mmol/l), do najviših vrednosti u grupi sa terminalnim stadijumom bolesti (28mmol/L). Srednje vrednosti serumskih nivoa kreatinina takodje progresivno rastu, u grupi bez HBB 74,4umol/L, u grupi sa HBB 164,8umol/L, sa vrlo visokim vrednostima u pacijenata sa terminalnim stadijumom bolesti (pre dijaliznog tretmana) 521,9umol/L. Navedeni parametri koreliraju sa vrednostima GFR, kao i sa rezultatima drugih autora Baghani, Goya, Lin, Fassett^{12,27,62,63}.

Značajan deo istraživanja posvećen je proceni morfoloških karakteristika bubrega na osnovu ehotomografskog pregleda u „B“ modu. Mnogo je istraživanja učinjeno u proceni morfoloških karakteristika bubrega na osnovu ehotomografskog nalaza u „B“ modu^{22,31,32,35,62,63,64,65,66,67}. Ova istraživanja istakla su pojedine karakteristike parenhima u proceni morfološke izmenjenosti bubrega autora Yamashita, Sigrist, Onur^{31,64,66}. Iako postoje dileme o značaju ovih karakteristika u proceni morfološke izmenjenosti bubrega, ipak se kao najznačajniji parametri izdvajaju merenje dužine i širine bubrega, debljine parenhima, definisanje konture parenhima, kao i koritkomedularne konture i prisustvo

hiperehogenih zona, fibrozne izmenjenosti u parenhimu bubrega, što navode i drugi autori Yamashita, Onur, Grenier^{64,66,67}.

U našem istraživanju prosečna dužina buburega u ispitanika bez HBB iznosila je $108 \pm 5,9$ mm, u pacijenata sa HBB $96,9 \pm 5,4$ mm, a u terminalnom stadijumu HBB $87,6 \pm 5,7$ mm, što uz statistički značajne razlike dužina između ispitivanih grupa ($p < 0,001$), jasno ukazuje na progresivno smanjenje dužine bubrega u skladu sa napredovanjem bolesti^{62,64,67}. Parametri dijametara širine buburega takodje pokazuju statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa, mada gledano odnosu na apsolutine vredosti dijametara razlike između grupa ispitanika nisu izrazito uočljive. Srednja vrednosti širine bubrega u grupi bez HBB iznosila je $46,8 \pm 4,0$ mm, u grupi sa HBB $43,4 \pm 2,7$ mm, dok je u terminalnoj fazi bolesti iznosila $40,3 \pm 2,2$ mm.

Dijametri debljine parenhima značajno su evidentniji za procenu stanja bubrega, što potvrđuju i drugi autori Onur, Chatziantoniou, Yamashita^{64,66,68}. U grupi bez HBB $16,9 \pm 1,8$ mm, sa dijametrima debljine parenhima od 13 do 21 mm, u grupi sa HBB $13,8 \pm 1,9$ mm (dijametri od 10 do 18 mm), a u terminalnom stadijumu bolesti $10,1 \pm 1,3$ mm (dijametri od 8 do 13 mm). Statistički su potvrđene značajne razlike između ispitivanih grupa, kako između onih bez HBB i pacijenata sa HBB, tako i između pacijenata sa HBB i onih sa terminalnim stadijumom bolesti.

Za razliku od prethodnih numeričkih vrednosti parametri kontura parenhima, kortikomedularne konture i prisustva hiperehogenih fibrozni zona u parenhimu su deskriptivni, i kao takvi rangirani su prema stepenu definisanosti kontura, odnosno prisustva fibrozni lezija u parenhimu.

Konture parenhima rangirane su na dobro definisane, nedovoljno definisane i loše definisane. Kortikomedularna kontura je rangirana prema istaknutosti, na jasno istaknutu, nedovoljno naznačenu i nedefinisano. Prisustvo hiperehogenih zona u parenhimu kod nekih ispitanika nije prisutno, kod drugih je samo u jednoj zoni od interesa, a kod nekih ispitanika u više zona od interesa. Ovakav pristup sagledavanju morfoloških karakteristika bubrega nema većina autora, ali se izdvajaju Chatziantoniou i Onur^{66,68}.

Ispitanici bez HBB najčešće su imali dobro definisane konture parenhima (91,7%), sa HBB su imali u najvećem procentu dobro definisane konture parenhima (51,3%), ali je značajan procenat pacijenata imao i nedovoljno definisane konture (35%), dok su u terminalnom stadijumu HBB konture bile nedovoljno definisane i loše definisane (91,2%). Sve navedeno potvrđuje statistički značajnu razliku u stepenu definisanosti kontura između grupa, kako onih bez HBB, tako i između grupa sa HBB i sa terminalnim stadijumom bolesti ($p < 0,001$).

Ispitanici bez HBB najčešće su imali nedefinisanu i nedovoljno naznačenu kortikomedularnu konturu (77,7%), u pacijenata sa HBB bila je prisutna relativno ravnomerna distribucija ispitanika sa jasno istaknutom (36,5%) i nedefinisanom konturom (43,6%). U pacijenata sa terminalnom HBB u najvećem broju slučajeva bila je prisutna jasno istaknuta kortikomedularna kontura (64,7%). Postoji statistički značajna razlika u stepenu definisanosti kontura parenhima bubrega između ispitivanih grupa ($p < 0,001$). Do sličnih nalaza došli su i neki drugi autori Yamashita, Sigrist, Hassan^{31,64,65}

U ispitanika bez HBB najčešće nisu bile prisutne hiperehogene zone u parenhimu bubrega (76,4%), u pacijenata sa HBB dominira distribucija hiperehogenih zona u parenhimu u jednoj ili više zona od interesa (59%), dok je u pacijenata sa terminalnom HBB najveći broj pacijenata imao hiperehogene zone u više zona od interesa (94,1%). Postoji statistički značajna razlika u stepenu definisanosti kortikomedularnih kontura parenhima bubrega između ispitivanih grupa ($p < 0,001$). Ovaj način definisanja lezija u parenhimu nije eksplicitno naveden kod drugih autora, Gao, Menzilcioglu, Yamashita i Moghazi ali se poredjenja mogu izvesti na osnovu nalaza hroničnih lezija^{47,64,69,70}.

Najvažniji deo istraživanja posvećen je testiranju elastografskih karakteristika parenhima bubrega ispitanika. Istraživanjima u vezi sa primenom elastografije u proceni parenhima bubrega poslednjih godina posebno su se istakli Grenier, Goya i Lin^{21,27,32,60,61,62,67,71}. U ovom istraživanju se korišćene dve metode, real time elastografija naprezanja spoljnom kompresijom i elastografija naprezanja uz korišćenje ARFI, što podrazumeva primenu akustičke, odnosno ultrazvučne sile zračenja u realnom vremenu. Dobijeni rezultati istraživanja klasifikovani su u odnosu na kolor skalu i direktnim merenjem odnosa elastičnosti, odnosno naprezanja parenhima. Procena kolor skale vršena je u okviru vidnog

polja, odnosno FOV-a (Field of View), na displeju ekrana ultrazvučnog aparata, a merenje odnosa elastičnosti, odnosno naprezanja parenhima, učinjeno je postavljanjem zona od interesa (ROI) na korteks i medulu parenhima u okviru obe tehnike. Primenom kolor skale u vidnom polju displeja dobijen je spektar boja, koje odgovaraju različitoj elastičnosti bubrega i okolnih struktura. Interes je usmeren na procenu prisustva i raširenosti (u procentima) plavih zona u parenhimu bubrega. Pri tome su dobijene podgrupe sa različitim procentima prisustva plavih zona, a u skladu sa histopatološkim promenama parenhima bubrega (prema Banfovoj klasifikaciji ⁵⁶, Tabela 3.). Kortikomedularni indeks otpora iskazan numeričkim vrednostima, a radi bolje sistematizacije i poredjenja dobijenih rezultata istraživanja grupisan je u odnosu na različitu distribuciju dobijenih otpora. Elastografiju naprezanja ili strain elastografiju, odnosno real time elastografiju sprovodili su u svojim istraživanjima različiti autori Grenier, Yamashita, Sigrist, Gao, Menzilioglu, Garra, Baghani, Franchi-Abella, Sing, Lin, Shioji, Keskin i Peridel ^{22,26,31,33,35,40,43,47,52,62,63,64,67,69,72}. Njihova iskustva imaju i sličnosti i izvesne razlike, ali svi su saglasni da dobijeni rezultati vode ka istom cilju, značaju primene real time elastografije u proceni parenhima bubrega bilo u pacijenata sa dijabetes melitusom, loše regulisanom ili nekontrolisanom arterijskom hipertenzijom, odbacivanju alografta i u konačnom ishodu određivanjem parametra elastičnosti u pacijenata sa HBB. Pojedinačna iskustva različitih autora u značajnoj meri koreliraju sa rezultatima naših istraživanja ^{22,31,33,43,47, 62,63,69,72}. Medjutim, sve šira primena elastografije talasima smicanja (shear wave) uz publikovanje dobijenih rezultata, doprineli su da se ova metoda postavi kao standard u proceni očuvanosti parenhima bubrega, po proceni različitih autora: Yamashita, Sigrist, Hassan, Duymus, Ozkan, Onuz, Bamber, Singh, Yu, Dillman i Grenier ^{22,25,31,32,35,51,64,65, 66,73,74}. Tu se ipak nameće nekoliko spornih stavova. Pre svega shear wave elastografiju tehnički ne podržavaju svi proizvođači ultrazvučne medicinske opreme. S obzirom da proizvođači pokušavaju da ponude opciju ultrazvučnog aparata, kojim je moguće testiranje nekoliko vrsta tkiva i organa, a imajući u vidu nezaobilazan značaj real time elastografije u proceni promena u dojčkama i štitastoj žlezdi, kao i u drugim površnim mekotkivnim strukturama, prvenstveno vezano za primenu ultrazvučne elastografije u ortopediji, nametnula se opcija elastografskog naprezanja. Treba imati u vidu i činjenice da se elastografija naprezanja

može izvesti na bilo kojoj dubini tkiva, sve dok dobijamo odgovarajuću sliku u B-modu, kao i uz mogućnost odgovarajućeg oslobađanja kompresije, sa mogućnostima realizacije elastografskog pregleda u realnom vremenu, ali i uz korišćenje ARFI tehnike, dok se u tehnici smicanja talasa, a u zavisnosti od vrste opreme često moraju praviti manje pauze radi optimizacije pregleda. To nameće stav da elastografija naprezanja u realnom vremenu sa testiranjem parenhima bubrega i dalje ima svoje mesto. I elastografija naprezanja i elastografija smicanja i dalje značajno kompromituje faktor prekompresije ¹⁶. Mora se ponoviti da je elastografija smicanja kvantitativna, sa apsolutnim vrednostima otpora u kPa, dok se kod elastografija naprezanja radi o relativnom otporu između različitih struktura, ali kod ove metode dobra prostorna rezolucija daje šire vidno polje i kvalitetniju kolor mapu celog organa. Značajno je i da je elastografija naprezanja vrlo precizna u identifikaciji jednostavnih ili komplikovanih cista, što nije moguće kod elastografije smicanja, ali da rezultate ove metode može kompromitovati faktor zastojnih promena na nivou sabirnog sistema bubrega ^{74,75}.

Vežano za ARFI metodu (Acoustic Radiation Force Impulse), impulsima sile akustičkog zračenja u proceni struktura bubrega, a koja se značajno primenjuje poslednjih godina, u publikovanim radovima autora Asano, Hu-a, Goya, Cui, Wang-a, Grenier-a, koji ističu prednosti ove metode nad drugim elastografskim tehnikama ^{21,27,28,34,46,61,64,71}, potrebno je podsetiti se i sledećih činjenica. Bubrež je anizotropski organ, pa su unutrašnja geometrija tkiva i stepen anizotropije primarni faktori različite elastičnosti. Anatomija bubrežnog korteksa nije organizovana u linearnim strukturama, s obzirom da su glomeruli sferični i proksimalni, a distalni tubuli su konvolutiranih oblika. S druge strane, dominantna perpendikularna orijentacija Henleovih petlji i vasa rekta unutar renalne medule u odnosu na kapsulu proizvodi visok stepen anizotropije. Stoga, kada su impulsi sile akustičnog zračenja upućeni paralelno sa ovim strukturama, talasi smicanja indukuju propagaciju sa nižim brzinama što dovodi do potcenjivanja čvrstine bubrežnog tkiva. Nasuprot tome, kada se impulsi sile ultrazvučnog zračenja šalju uspravno na ove strukture, talasi smicanja propagiraju se većom brzinom, što dovodi do precenjivanja čvrstine bubrežnog tkiva. Zbog svih tih razloga i zbog činjenice da su ARFI i elastografija smicanja ograničeni po dubini tkiva, kod primene ovih tehnika obavezna je precizna identifikacija bubrežnih segmenata za

uzorkovanje i njihovu orijentaciju⁴⁹. Kombinovanjem elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI mogli bi se dobiti validniji rezultati^{27,61}.

U ovom istraživanju testirana je u svih ispitanika (223) elastičnost parenhima spoljnom kompresijom, prikazano kolor skalom (sa procentom prisustva plavih zona u parenhimu), a u nešto manjem broju ispitanika učinjeno je testiranje elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI, primenom udarnog snopa ultrazvučnih talasa, sa prikazom otpora parenhima kolor skalom. Date su i relativne, ali numeričke vrednosti otpora, kao i distribucija numeričkih vrednosti otpora parenhima korišćenjem obe metode.

Autor ovog istraživanja našao se pred dilemom da li samo razmatrati relativne numeričke vrednosti otpora, poput nekih drugih autora kao što su Lin, Peridel, Gao^{26,47,62}, i kako standardizovati deskriptivne parametre kolor skale. U odlučivanju za deskriptivne parametre značajno je pomogla klasifikacija po Banfu (Tabela 2), vezano za promene u parenhimu koje dovode do odbacivanja alografta, a dobro koreliraju sa kolor skalom. Radi se pre svega o izuzetno dobroj korelaciji sa glomerularnim segmentnim lezijama, kao i glomerularnoj sklerozi, uz prisutnu korelaciju sa intersticijalnim promenama u smislu infiltracije, fibroze i atrofije, kao i izmenjenim vaskularnim strukturama bubrega (Bhowmik⁵⁶). Pomenutu klasifikaciju koristili su u izmenjenom obliku i drugi autori poput Tan-a i Ozkan-a^{48,51}, ali je ovaj istraživački pristup najbliži histopatološkim promenama parenhima bubrega. Distribucija numeričkih vrednosti izmerenih kortikomedularnih otpora originalan je pristup u ovom istraživanju, potvrđen dobrom korelacijom sa ostalim parametrima. Disperzija vrednosti dobijenih rezultata u obe metode sa distribucijom srednjih vrednosti (dobijenih nakon više merenja istog parenhimskog uzorka), kretala se za spoljnu kompresiju od 0,7 do 17,3SR, a za elastografiju uz korišćenje ARFI metode u rasponu od 0,7 do 13,1SR, kao i sa postavljenim cut off-om za spoljnu kompresiju od 3,1SR pokazao se kao značajno visok, uz povećanje specifičnosti na 98,6% i senzitivnosti na 79,5% (grafikon 55. ROC krive), što je još izrazitije prisutno kod elastografije uz korišćenje ARFI metode, za cut off 4,7SR, specifičnost doseže čak 100%, uz senzitivnosti za ovu metodu 76,4% (grafikon 56., ROC krive). Koristeći kao samo srednje vrednosti otpora u obe metode kao svojevrzni cut off (1,7SR u spoljnoj kompresiji, odnosno 2SR u elastografiji udarnim snopom ultrazvučnog talasa) uz posmatranje distribucije rezultata,

nametnula se potreba da se izvrši što jednostavnija distribucija rezultata, koja dobro korelira sa kolor skalom, i u odnosu prema histopatološkim promenama parenhima, pa su tako učinjeni “preseci vrednosti” do 2SR, do 10SR i preko 10SR.

U kolor skali spoljnom kompresijom, u pacijenata bez HBB, ispod 25% plavih zona u parenhimu ima 93,1% ispitanika, od toga 40,3% ima čak ispod 10% plavih zona u parenhimu. U pacijenata sa HBB najveća distribucija otpora kolor prikazom je u rasponu 10 do 50% i prisutna je u 84,6% ispitanika. U grupi sa terminalnom bolesti bubrega zbog napredovanja glomerularne hipercelularnosti, glomerularnih segmentnih lezija, intesticijalne fibroze i tubularne atrofije, prisutan je porast otpora u pojedinim pacijenata, ali je intersticijalna ćelijska infiltracija, sa degenerativnim pseudocističnim i početnim nekrotičnim promenama uzrok pada vrednosti kolor otpora. Tako je prikazano kolor mapom manji broj pacijenata sa preko 50% plavih zona u parenhimu, nego u pacijenata sa nižim stadijumom HBB (11,8%, prema 15,4%). Elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI u ispitanika bez HBB 95,3% je imalo ispod 25% plavih zone otpora kolor skalom u parenhimu, u pacijenata sa HBB preko 25% otpora kolor skalom imalo je 74,1% pacijenata, a u grupi sa terminalnim stadijumom bolesti preko 25% otpora kolor skalom imalo je čak 94,5% osoba, sa najvećom koncentracijom ispitanika (77,8%) unutar grupe sa 25 do 50% plavih zona parenhima. Ovo je statistički značajno i ukazuje na prednosti procene distribucije plavih zona kolor skalom, kako u osoba bez HBB, tako i u pacijenata sa različitim stadijumom HBB. Kolor skala elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI pokazuje više nivoe senzitivnosti (79,2%) u odnosu na kolor skalu spoljnom kompresijom (68,2%) uz zadovoljavajuće nivoe specifičnosti (95,2% prema 93,1%), prikazano na grafikonu ROC krive 57 i 58 .

Sopstvenim korisničkim pristupom (Tabela 27.) dobijene su slične operativne karakteristike ROC analizom kolor mape, u pacijenata sa HBB (stadijum 3 i 4) vrednosti specifičnosti iznose 93,1%, spoljnom kompresijom (cut off na 25% zona otpora) u parenhimu, odnosno 95,2%, korišćenjem ARFI, (cut off na 25% zona otpora) u parenhimu. Senzitivnost obe metode ovim programom u toj grupi pacijenata iznosi 68,4% i 64,1%, odnosno tačnost za obe metode iznosi 83,1% i 81,2%. U grupi pacijenata sa terminalnim stadijumom HBB senzitivnost kolor mape za obe metode iznosi 67,6%, odnosno 94,4%, sa tačnošću ovih

metoda 84,9% i 95%, što ukazuje da je elastografija naprezanja uz korišćenje ARFI mnogo korisnija u proceni kolor mape pacijenata sa terminalnim stadijumom bolesti. Ovi rezultati odgovaraju Spearman-ovom koeficijentu korelacije ranga.

Merenjem kortikomedularnih indeksa otpora spoljnom kompresijom u ispitanika bez HBB dobijeni su niski srednji nivoi od $1,7 \pm 0,7SR$, u pacijenata sa HBB bio je prisutan značajan skok vrednosti otpora od $6,6 \pm 4,2SR$, dok je u terminalnom stadijumu bolesti zabeležen najveći skok srednjih vrednosti otpora od $9,2 \pm 3,4SR$, što se pokazalo statistički značajnim. Mora se pomenuti i disperzija rezultata u pacijenata sa HBB i u terminalnom stadijumu bolesti, uz prisutne više nivoe SD. Na osnovu distribucije kortikomedularnih indeksa otpora još se bolje sagledava značaj dobijenih rezultata: u ispitanika bez HBB, 66,7% je imalo indeks otpora od ispod 2SR, a ni u jednom slučaju nije nadjen indeks otpora preko 10SR. U pacijenata sa HBB 77,8% je imalo indekse kortikomedularnog otpora preko 2SR, odnosno u pacijenata sa terminalnim stadijumom bolesti čak 97,1% je imalo indekse otpora preko 2SR, što posredno korelira se rezultatima Lin-a i saradnika ⁶².

Kortikomedularni indeksi otpora, elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI, na osnovu dobijenih srednjih vrednosti pokazuju statističku značajnost izmedju ispitivanih grupa. Tako su u ispitanika bez HBB dobijeni niski srednji nivoi od $2 \pm 0,9SR$, u pacijenata sa HBB skok vrednosti otpora je $6,2 \pm 3,7SR$, dok je u terminalnom stadijumu bolesti zabeležen najveći skok srednjih vrednosti otpora od $8,3 \pm 2,4SR$. Disperzija rezultata je nešto manje izražena, sa nižom SD, nego u elastografiji spoljnom kompresijom. Na osnovu distribucije kortikomedularnih indeksa otpora jasno se sagledava značaj dobijenih rezultata: ispod 2SR 56,1% ispitanika, odnosno svih 100% je imalo indekse otpora ispod 10SR. U pacijenata sa HBB 74,1% je imalo indekse kortikomedularnog otpora preko 2SR, odnosno čak 94,5% indekse otpora preko 2SR u pacijenata sa terminalnim stadijumom bolesti. Najveća koncentracija distribuiranih indeksa otpora pacijenata sa HBB i u terminalnoj fazi HBB registruje se za indekse otpora od 2 do 10SR. I ovi rezultati prate trend istraživanja drugih autora, Lin i saradnici, odnosno Singh i saradnici, Gao i saradnici ^{22,62,76}.

Pored dobijenih rezultata na osnovu računarskog grafičkog prikaza ROC krive izračunate su i vrednosti operativnih karakteristika ROC analizom sopstvenim korisničkim programom (Tabela 28.).

Presek vrednosti (cut off) kortikomedularnih indeksa otpora elastografijom naprežanja spoljnom kompresijom iznosio je ovim analitičkim pristupom ($x \pm 2SD$) 3,1SR, a presek vrednosti kortikomedularnih indeksa otpora elastografijom naprežanja uz korišćenje ARFI iznosio je 3,8SR. Na osnovu takve distribucije dobijene su zadovoljavajuće vrednosti operativnih karakteristika, specifičnost u ukupnom uzorku iznosila je 97,2% za kortikomedularne indekse otpora spoljnom kompresijom, a 95,2% za kortikomedularne indekse otpora uz ARFI. Senzitivnost u ukupnom uzorku istraživanja iznosila je za spoljnu kompresiju 79,5%, odnosno za ARFI 76,4%. Veće je poverenje u pozitivne prediktivne vrednosti, nego u negativne prediktivne vrednosti, sa tačnošću ukupnog uzorka za spoljnu kompresiju 85,2%, odnosno za ARFI 83,3%. U grupi pacijenata sa HBB (stadijum 3 i 4) senzitivnost je nešto manja, sa spoljnu kompresiju 74,3%, a za ARFI 94,4%, sa tačnošću metode spoljne kompresije 83,1%, odnosno za ARFI 81,2%. U pacijenata sa terminalnim stadijumom bolesti senzitivnost raste za spoljnu kompresiju na 97,1%, a za ARFI na 94,4%, sa tačnošću prve metode 85,7%, odnosno za ARFI 95%.

Značajan deo istraživanja obuhvatao je određivanje dopler hemodinamskih parametara. To su procenjivali i drugi autori, kao što su Asano, Chatziantoniou, Gao, Korsmo, Song, Ozkan i Cho^{68,76,77,78,79,80,81,82}, posebno poredeći elastografske karakteristika parenhima, sa karakteristikama protoka kod HBB i pacijenata sa alograftom. U istraživanju se pristupilo spektralnoj frekvencijskoj analizi sa određivanjem dopler indeksa protoka renalnih i interlobarnih arterija. Pregledi su učinjeni u okviru ehotomografskog pregleda bubrega, a u cilju utvrđivanja stepena očuvanosti parenhima bubrega. Histopatološke promene pored korteksa i medularne strukture parenhima zahvataju i vaskularne strukture. Najčešće se navodi zadebljanje zidova krvnih sudova i arterijske hijaline promene. U cilju validne procene stanja krvnih sudova i posredno stanja parenhima bubrega, kao parametri definisani su indeksi otpora (RI – resistance index), kao i merenje brzina protoka, maksimalnih sistolnih brzina (PSV – peak systolic velocity) i niskih dijastolnih protoka (EDV – end diastolic velocity). Vrednosti pulzatilnog indeksa (PI) nisu uzete u razmatranje zbog značajne zavisnosti od srčane aktivnosti. Određivanje odnosa PSV, kao i odnosa EDV interlobarnih i renalnih arterija učinjeno je sa ciljem da se na osnovu hemodinamskih parametara utvrdi stepen napredovanja i raširenosti patoloških promena parenhima

ispitanika sa HBB. Interlobarne arterije učestvuju u direktnoj perfuziji parenhima buburega, a renalne arterije su odgovorne za perfuziju celog bubrega, a zavisne su i od ekstrarenalnih aterosklerotičnih i drugih promena.

Na nivou interlobarnih arterija zbog nešto užeg dijametra krvnog suda i nižih brzina protoka indeksi otpora (RI) su viši nego u renalnim arterijama. U grupi ispitanika bez HBB indeksi otpora – RI za interlobarne arterije iznose $0,67 \pm 0,08$, a u renalnim arterijama $0,57 \pm 0,08$. U grupi pacijenata sa HBB indeksi otpora u interlobarnim arterijama iznose $0,73 \pm 0,09$, u renalnim arterijama $0,60 \pm 0,12$, u grupi sa terminalnim stadijumom bolesti indeksi otpora u interlobarnim arterijama su značajno povišeni i iznose $0,82 \pm 0,04$, dok se u renalnim arterijama $0,75 \pm 0,05$. Statističkim testiranjem dobijeni su visoki nivoi značajnosti između ispitivanih grupa. Ovakvi rezultati su očekivani i prikazuju ih i drugi autori, kao što su Asano, Chatziantoniou^{68,77}.

U proceni očuvanosti, odnosno smanjenja perfuzije parenhima buburega u ovom istraživanju je poslužio odnos najviših sistolnih brzina (PSV) i enddiastolnih brzina (EDV). Ovaj odnos u sve tri grupe ispitanika i pacijenata, u odnosu na PSV, ukazuje na napredovanje histopatoloških promena vaskularnih struktura sa smanjenjem brzina i perfuzionih potencijala interlobarnih arterija, koje su prve ledirane u odnosu na renalne arterije (srednja vrednost odnosa PSV u ispitanika bez HBB $0,58 \pm 0,07$, a u grupi sa HBB različitog stepena odnos PSV iznosi $0,40 \pm 0,08$).

Očekivalo bi se da sa padom perfuzije odnos EDV takodje značajno pada u pacijenata sa HBB. Ovo istraživanje ukazuje da se odnos EDV interlobarnih i renalnih arterija održava na relativno stabilno visokom nivou. U ispitanika bez HBB ovaj odnos iznosi $0,73 \pm 0,10$, u pacijenata sa HBB $0,62 \pm 0,08$, odnosno u terminalnoj fazi bolesti $0,68 \pm 0,04$. Ovo se može objasniti kompenzatornim mehanizmima očuvanja cirkulacije, pre svega perfuzije parenhima bubrega.

Grafikon br. 31. najbolje ilustruje uporedni prikaz distribucije (u %) karakteristika deskriptivnih parametara parenhima ispitanika po grupama. Izdvaja se grupa pacijenta u terminalnom stadijumu bolesti svojim karakterističnim ehotomografskim deskriptivnim

parametrima. Grupa bez HBB izdvaja se odsustvom hiperehogenih zona i dobro definisanim konturama parenhima.

Primenom elastografije naprezanja spoljnom kompresijom i elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI tehnike između ispitanika bez HBB i svih ispitanika sa HBB najbolje su prikazane razlike u distribuciji kortikomedularnog indeksa otpora kolor skalom, kao i distribucija numeričkih vrednosti kortikomedularnih indeksa otpora, za obe tehnike (Grafikon 34.). Ovi rezultati korespondiraju sa rezultatima Bob-a i Guo-a^{42,83}.

Poseban deo istraživanja posvećen je testiranju korelacija različitih parametara. Statistički je bilo moguće porediti samo osobine koje su bile iskazane numeričkim vrednostima, kao što su parametri od značaja za procenu elastografskih karakteristika parenhima: kortikomedularni odnos spoljnom kompresijom, kortikomedularni odnos ARFI tehnikom, kao i dopler indeksi: indeks otpora (RI) interlobarnih i renalnih arterija i odnosi PSV, odnosno EDV interlobarnih i renalnih arterija. Korelacija numeričkih i deskriptivnih karakteristika, kao i samih deskriptivnih karakteristika, prikazanih sa tri ili četiri ranga, nije mogla da da validne rezultate, jer nije bila u skladu sa statističkim načelima obrade rezultata.

Vrednost korelacije zbirnih rezultata sve tri grupe pokazala je prednost, prvenstveno između varijabli kortikomedularnog odnosa različitim tehnikama, kao i indeksa otpora (RI) interlobarnih arterija i odnosa PSV, uz slabu korelaciju sa indeksima otpora – RI renalnih arterija i odnosa EDV (Grafikoni 35.,36.,37.,38.,43.,44.,45.,46.). Zbog različite distribucije rezultata u grupi sa HBB i u grupi sa terminalnom bolesti bubrega učinjeno je i testiranje korelacija pojedinih parametara za svaku grupu pojedinačno, što se pokazalo veoma značajnim u diferencijaciji i tumačenju rezultata (Grafikoni 39.,40.,41.,42.,47.,48.,49.,50.). Poredjenje deskriptivnih rezultata učinjeno je Spearman-ovim testom korelacije sa posebnim grafičkim prikazom učestalosti rezultata u kolor skali.

Testiranjem korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnih odnosa elastografijom naprezanja spoljnom kompresijom i elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI, za sve tri grupe ispitanika, dobijena je izuzetno dobra povezanost među varijablama. To može da se pokaže kao izuzetno korisno jer ukazuje da se rezultati ove dve tehnike, posebno ako se

izvode na istoj mašini (ultrazvučnom aparatu) mogu dobro dopunjavati različitim informacijama, što širi mogućnosti elastografskog testiranja i podiže nivo poverenja u ovu tehniku (Grafikon 34.).

Testiranje korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom i indeksa otpora (RI) interlobarnih arterija za sve tri grupe ispitanika dobijena je povezanost ova dva parametra, ali i prisustvo disperzije dela rezultata (Grafikon 35.). Slični rezultati testiranja dobijeni su i na osnovu korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI i indeksa otpora (RI) interlobarnih arterija za sve tri grupe ispitanika (Grafikon 43.). Na osnovu ovih korelacija izvlači se zaključak da histopatološke promene na nivou korteksa, odnosno parenhima, prvenstveno u vidu glomerularne skleroze i intersticijalne fibroze pogadjaju i vaskularne strukture, sa zadebljanjem zidova krvnih sudova.

Isti razlozi odnose se i na negativnu korelaciju zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom i odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija objedinjeno za sve tri grupe ispitanika, kao i poredjenjem zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI tehnike i odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija objedinjeno za sve tri grupe ispitanika (Grafikon 37.,45.) . Pad odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija, istovremeno je praćen skokom kortikomedularnih odnosa spoljnom kompresijom, što odgovara stepenu lezija u parenhimu, koje pogadjaju kako glomerulointersticijalni, tako i vaskularni segment. Mora se pomenuti da je dobra korelacija prisutna u pacijenata sa HBB, sve dok napreduju promene u parenhimu, ali sa regresijom fibroznih procesa i napredovanjem atrofičnih i degenerativnih procesa u terminalnoj fazi bolesti opada i značaj povezanosti ovih parametara (Grafikon 37.,41.,45.,49.).

Za razliku od prisutne korelacije kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom, odnosno elastografijom ARFI tehnikom i odnosa PSV, korelacija sa odnosom EDV interlobarnih i renalnih arterija za sve tri grupe ispitanika, u objedinjenom uzorku, kao ni po testiranim grupama nije pokazala statističku značajnost (Grafikon 38.,42.,46.,50.) . Razlog verovatno leži u činjenici da napredovanje fibroznih procesa na nivou parenhima prvenstveno pogadja najviše brzine protoka (PSV), a u znatno manjoj meri se reflektuje na dijastolne brzine protoka.

Posebno je testirana povezanost rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom i elastografijom napreznja uz korišćenje ARFI tehnike u odnosu na indekse otpora - RI interlobarnih arterija, za svaku grupu pojedinačno. Indeksi su ukazali na dobru povezanost između ovih parametara u grupi sa HBB uz odsustvo povezanosti u grupi sa terminalnom HBB (Grafikon 41.,49.). U grupi sa HBB napreduju procesi skleroze i fibroze na nivou parenhima, dok su u terminalnom stadijumu bolesti pored procesa odmakle fibroze, prisutni procesi atrofije i degenerativnih promena, sa padom izmerenih otpora na nivou parenhima, čemu u znatnoj meri doprinosi anizotropna izmenjenost parenhima bubrega^{84,85}.

Korelacija rezultata kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom u odnosu na RI renalnih arterija, za svaku grupu pojedinačno nije se pokazala posebno značajnom (Grafikon 40.). Prisutna je slabija poveznost rezultata u ispitanika bez HBB i onih sa HBB, uz odsustvo poveznosti ovih parametara u pacijenata sa terminalnim stadijumom bolesti. Ovo uprkos odsustvu povezanosti može biti u praktičnom radi vrlo značajna informacija. Određivanje indeksa otpora renalnih arterija u upućivanju na pregled bilo je od strane kliničara preferirano kao jedan od najvažnijih parametara. Pokazalo se da je RI značajan parametar u proceni etiologije primarne arterijske hipertenzije, ali ne i u proceni stadijuma HBB. Ovu konstataciju podržava i prikaz korelacije zbirnih rezultata kortikomedularnog odnosa elastografijom uz korišćenje ARFI tehnike i indeksa otpora (RI) renalnih arterija za sve tri grupe ispitanika sa slabijom povezanošću među varijablama (Grafikon 48.).

U odnosu na distribucije parametara po rangi i deskriptivne parametre, primenjeno je određivanje stepena korelacije po Spearmanu. Tako su poredjene distribucije kortikomedularnih otpora spoljnom kompresijom u odnosu na distribucije dobijenu elastografijom napreznja uz korišćenje ARFI tehnike (Grafikon 51.). Najbolja korelacija učestalosti od 40% ukupnog uzorka uočavala se u okviru distribucije otpora obe metode u rangi 2 do 10SR, odnosno 30% u okviru distribucije otpora do 2SR, sa 20% učestalosti u okviru distribucije otpora preko 10SR. Sa 90% korelacije rezultata obe metode, određivanje distribucije kortikomedularnih otpora pokazalo se veoma značajnim. Ovakva korelacija distribucija otpora u potpunosti odgovara dobijenim dobrim korelacijama numeričnih indeksa otpora ove dve metode. Ono što je novina u ovoj vrsti prikaza

korelacija je grafički kolorni prikaz, koji se pokazao značajnim u lakšem prepoznavanju povezanosti varijabli i značajno koristan u ovakvoj vrsti istraživanja, što pokazuju i rezultati Colombo-a i Correas-a^{53,86}.

Učinjeno je i testiranje distribucije kortikomedularnih otpora u kolor skali spoljnom kompresijom u odnosu na distribuciju kortikomedularnih otpora spoljnom kompresijom (Grafikon 52.). Najbolja korelacija učestalosti između dve distribucije uočavala se za vrednosti otpora 2 do 10SR u odnosu na prisustvo plavih zona u kolor mapi 25 do 50%. Imajući u vidu i značajnu učestalost vrednosti do 2SR, koje su prikazane kolor mapom plavih boja do 25%, odnosno učestalosti otpora preko 10SI, prikazanih kolor mapom plavih zona preko 50%, konstatuje se značajna korelacija između ove dve distribucije (66,7%). Istovremeno ovo poredjenje pomoglo je boljem sagledavanju značaja distribucije plavih zona kolor mapom, sa presekom vrednosti plavih zona na 25%, što odgovara indeksima otpora oko 2SI. Time je podignuta specifičnost kolor skale, prikazano ROC krivom (93,1%), ali je uočen pad senzitivnosti na 68,2%, uz relativno dobar interval poverenja za nivo statističke značajnosti od 0,05 (Grafikon 57.). U praktičnoj primeni dobijeni rezultati u kolor skali spoljnom kompresijom, sa visokom specifičnošću metode, mogli bi značiti pre isključivanje uznapredovalih procesa fibroze, za kolor skalu sa distribucijom plavih zona ispod 25% (rang 3 kolor skale), nego potvrda prisustva fibroznih procesa u istom rangu. I takvo zaključivanje ima svoje vrednosti, posebno u brzom diferencijaciji prisustva procesa fibroze samo kolor mapom, bez merenja indeksa otpora⁸⁶.

Slične vrednosti distribucije kortikomedularnih otpora u kolor skali dobijene su elastografijom naprežanja uz korišćenje ARFI tehnike u odnosu na distribuciju kortikomedularnih otpora istom tehnikom (Grafikon 53.). Najbolja korelacija učestalosti između dve distribucije uočavala se za vrednosti otpora 2 do 10SR u odnosu na prisustvo plavih zona u kolor mapi 25 do 50%. Imajući u vidu i značajnu učestalost vrednosti do 2SR prikazano kolor mapom plavih boja do 25%, odnosno učestalosti otpora preko 10SI, prikazanih kolor mapom plavih zona preko 50%, konstatovana je značajna korelacija između ove dve distribucije (70%). Obrazloženje ovih rezultata u potpunosti odgovara prethodno iznesenom vezano za distribucije otpora elastografijom spoljne kompresije. Ukoliko je za presek vrednosti kolor skalom uzeta distribucija plavih zona 25%, ROC kriva

pokazuje više nivoe specifičnosti (95,2%) , odnosno senzitivnosti (79,2%), što ovu metodu čini validnijom u proceni odsustva, ali i prisustva fibroznih promena u parenhimu bubrega (Grafikon 58.)⁸⁷.

Korelacija distribucije kortikomedularnih otpora kolor skali spoljnom kompresijom u odnosu na kolor skalu sa ARFI tehnikom najjasnije je prikazana kolor grafikonom 54. Najbolja korelacija učestalosti između dve distribucije uočava se za prisustvo plavih zona u obe mape u procentu 25 do 50%, ali je dobijeno i značajno preklapanje učestalosti plavih zona u kolor mapi za vrednosti ispod 25%, kao i za one preko 50%, što čini vrlo značajnom korelaciju između ove dve distribucije (90%). Imajući u vidu razlike u intervalima poverenja ROC krivom (Grafikon 57.,58.), uz dobijene dobre procenete specifičnosti obe metode (93,1% u odnosu na 95,2%), ali značajno manju senzitivnost (68,2% u odnosu na 79,2%), konstatuje se da je u brznoj evaluaciji promena kolor skalom pouzdanije koristiti elastografiju udarnim snopom ultrazvučnog talasa (ukoliko je ova opcija dostupna na aparatu), bez izvodjenja spoljne kompresije, koja može nositi i mogućnost pogrešne procene nižih vrednosti otpora na osnovu distribucije plavih zona u kolor skali, zbog različito primenjene prekompresije.

U statističkoj obradi ROC analizom (Grafikon 55.) kriva testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti kortikomedularnog odnosa spoljnom kompresijom u grupi bez HBB (72 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba), za presek vrednosti od 3,2SR iskazuje visoke nivoe specifičnosti od 98,6%, uz zadovoljavajuću senzitivnost 79,5%. Zona ispod krive iznosila je 0,92, sa dobrim intervalom interval poverenja od 0,88-0,95. I u testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti kortikomedularnog odnosa ARFI tehnikom u grupi bez HBB (42 ispitanika) i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti (72 osoba). Za presek vrednosti od 4,7SR dobijena je specifičnost 100%, uz nešto nižu senzitivnost 76,4%, sa nižom zonom ispod krive i uz niži interval poverenja u odnosu na ROC karakteristike elastografskog testiranja spoljnom kompresijom (Grafikon 56.). Ove vrednosti dobijene ROC analizom upoređene sa rezultatima testiranja u kolor skali ukazuju da je merenje kortikomedularnih indeksa otpora spoljnom kompresijom senzitivnije u određivanju stepena izmenjenosti parenhima bubrega u odnosu na elastografiju ARFI tehnikom, ali istovremeno

„modifikovana ARFI metoda” pokazala se boljih operativnih karakteristika, sa visokim procentima specifičnosti i dobrim procentom senzitivnosti otpora kolor skalom. Deo objašnjena verovatno leži u činjenici uticaja neadekvatne kompresije ili jače prekompresije primenom elastografskog testiranja metodom spoljne kompresije ⁸⁶.

U cilju bolje procene značaja hemodinamski parametara bubrežne perfuzije ROC analizom testirane su operativne karakteristika specifičnosti i senzitivnosti različitih dopler parametara. Obradjeni su indeksi otpora - RI interlobarnih arterija u zajedničkom uzorku grupe bez HBB (72 ispitanika) i grupe sa HBB različitog stadijuma bolesti (151 osoba). ROC krivom (Grafikon 59.) dobijen je presek vrednosti indeksa otpora - RI od 0,72 uz specifičnost od 76,4%, i senzitivnost 73,5%. Zona ispod krive iznosila je 0.7585. Za nivo statističke značajnosti od 0,05, interval poverenja je bio relativno niži i iznosio je 0.6913-0.8257. Dobijene vrednosti ovog parametra nisu od izuzetnog operativnog značaja, ali izdvojeno analizirano mogu ukazati na poremećaj hemodinamskog protoka parenhima bubrega, bez izvodjenja definisanog zaključka.

ROC kriva (Grafikon 60.) testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti indeksa otpora - RI renalnih arterija u grupi bez HBB i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti, za presek vrednosti RI od 0,61 daje zadovoljavajuću specifičnost 86,1%, uz potpuno nesignifikantnu senzitivnost od 49%. Zona ispod krive iznosila je zanemarljiva - 0.6142, kao i interval poverenja. Na osnovu dobijene ROC krive izdvojene vrednosti indeksa otpora – RI renalnih arterija nemaju dijagnostički, niti prognostički značaj u pacijenata sa HBB.

ROC krivom (Grafikon 61.) testirane su operativne karakteristike specifičnosti i senzitivnosti odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija u grupi bez HBB i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti. Za presek vrednosti od 0,45 dobijena je specifičnost 100%, uz senzitivnost 80,1%. Zona ispod krive iznosila je 0.9478, uz visok nivo intervala poverenja 0.9224-0.9732. Dopler parametar odnosa PSV interlobarnih i renalnih arterija pokazao se statistički izuzetno značajnim, posebno u proceni očuvanosti parenhima bubrega, ali i u potvrdi prisustva lezija vaskularnih struktura bubrega.

ROC kriva (Grafikon 62.) testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti odnosa EDV interlobarnih i renalnih arterija u grupi bez HBB i u grupi sa HBB različitog

stadijuma bolesti. Za presek vrednosti od 0,72 dobijena je specifičnost 61,1%, uz senzitivnost 92,1%. Zona ispod krive iznosila je 0.79 uz interval poverenja 0.72-0.87. Dopler parametar odnosa EDV interlobarnih i renalnih arterija ROC analizom nije pokazao statističku značajnost, jer je specifičnost izrazito niska, mada nivou senzitivnosti ukazuju da ovaj parametar može da potvrdi prisustvo lezija vaskularnih struktura bubrega, ali samo u korelaciji sa drugim parametrima.

ROC analizom (Grafikon 63.) testirane su operativne karakteristike specifičnosti i senzitivnosti morfoloških ehotomografskih parametara – debljine parenhima (mm) u grupi bez HBB i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti. Za presek vrednosti od 15mm dobijena je specifičnost 79,2%, uz senzitivnost 86,8%. Zona ispod krive iznosila je značajno visoka 0.91 sa intervalom poverenja 0.87-0.95. Morfološki parametar debljine parenhima iskazanim nivoima specifičnosti i senzitivnosti značajno može da ukaže na prisustvo lezija u okviru procene HBB. Slične rezultate dobijaju i drugi autori (Moghazi i Lin, ^{62,70})

ROC kriva (Grafikon 64.) testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti morfološkog ehotomografskog parametra – dužine bubrega (mm) u grupi bez HBB i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti. Za presek vrednosti od 101mm dobijena je specifičnost 87,5%, uz senzitivnost 84,1%. Zona ispod krive iznosila je 0.94 uz visok interval poverenja 0.91-0.97. Relativno visoki nivoi specifičnosti i senzitivnosti ukazuju na pouzdanost morfološkog parametra - dužine bubrega u proceni napredovanja HBB, što odgovara i nalazima Lina ⁶².

ROC kriva (Grafikon 65.) testiranih operativnih karakteristika specifičnosti i senzitivnosti morfološkog ehotomografskog parametra – širine bubrega (mm) u grupi bez HBB i u grupi sa HBB različitog stadijuma bolesti, sa presekom vrednosti od 46mm dobijena uz dobijenu specifičnost od 58,3%, a senzitivnost 89,4%, nisu od posebnog značaja u proceni lezija bubrega i napredovanja HBB, što potvrđuje i vrednost zone ispod krive (0,78), sa nesignifikantnim intervalom poverenja.

Neka od objašnjenja za dobijene korelacije parametara, kao i senzitivnosti, odn. specifičnosti različitih parametara mogu se naći u studijama elastografskog testiranja

bubrega na magnetu, autora Grenier-a, Gao-a, Korsmo-a, Ebrahimi-a, Lee-a, Rouvier-a,
Warner-a^{21,24,78,88,89,90}.

6. ZAKLJUČAK

1. Testiranje elastografskih karakteristika parenhima bubrega privlači pažnju različitih autora poslednjih godina. Prvo se krenulo sa testiranjem elastografskih karakteristika renalnih alografta u cilju prevencije odbacivanja transplantiranog bubrega. Elastografska procena zasnivala se na Banfovoj klasifikaciji histopatoloških promena parenhima buburega. Ovo je pokrenulo dalja istraživanja u proceni parenhima bubrega, kod hronične bolesti bubrega (HBB), jer se razvija podmuklo, neprepoznatljivo i najčešće se otkriva u stadijumu odmaklih promena, kada proces progredita u pravcu hroničnog otkazivanja, odn insuficijencije bubrega (HBI). Proces je nepovratan, ne ide sa brzom evolucijom, kao po tipu odbacivanja alografta, ali ima isti mehanizam nastanka i širenja. HBB je svetski zdravstveni problem. U našoj zemlji prisutno je povećanje incidence i prevalence otkazivanja funkcije bubrega, sa lošim rezultatima i visokih troškova lečenja. Istovremeno HBB povezana je s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti i deveti je vodeći uzrok smrti kod nas.
2. Prvi rezultati dobijeni su strain elastografijom, odnosno elastografijom naprezanja, ali kako su se razvijali elastografski modaliteti, tako su se primenjivale nove elastografske opcije, pa se ubrzo prešlo na elastografiju smicanja primenom shear wave talasa, i u nastavku primenom elastografskog snimanja udarnim ultrazvučnim talasom (ARFI). Sa svakom metodom dobijane su nove informacije, korisne u proceni očuvanosti parenhima bubrega, ali su sa prednostima uočavani i nedostaci novih tehnika. Studija ovog istraživanja dizajnirana je prema tehničkim mogućnostima dostupnih ultrazvučnih aparata odredjenih karakteristika, konkretno na elastografiji naprezanja u realnom vremenu spoljnom kompresijom uz primenu i elastografije naprezanja uz korišćenje ARFI tehnike. Dostupnost metodi, dobra tehnika i jednostavnost izvodjenja pregleda, čine ovaj pregled primenljivim i jednako validnim u proceni stanja parenhima buburega od strane različitih autora .

3. Kao osnova za procenu parenhima bubrega u okviru studije korišćeni su utvrđeni histopatološki standardi, delom modifikovani u odnosu na Banfovu klasifikaciju. Ovim standardima definisan je stepen glomerularnih promena, tubulointersticijalnih promena i vaskularnih promena. Istraživanjem su obuhvaćene dve grupe ispitanika. Formirana je kontrolna grupa i grupa pacijenata sa HBB, različitog stadijuma bolesti. Kao zlatni standard korišćeni su nivoi brzine glomerularne filtracije ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). Studija operiše sa dvadeset dva parametara u proceni testirane populacije i očuvanosti parenhima bubrega. Poseban deo istraživanja posvećen je testiranju elastografskih karakteristika parenhima uz pomoć obe tehnike, izračunavanjem kortikomedularnih indeksa otpora i uz prikaz otpora kolor mapom pomoću elastografije naprezanja spoljnom kompresijom, u svih ispitanika, a u manjem uzorku dobijanje kortikomedularnih indeksa otpora i kolor mape elastografijom naprezanja uz korišćenje ARFI tehnike. S obzirom da je elastografija naprezanje pre svega kvalitativna tehnika posebna pažnja je posvećena analizi kolor skala u obe metode. Ovom istraživanju je učinjena distribucija zona povećanog otpora u parenhimu, ali i distribucija iskazanih kortikomedularnih otpora, koji su klasifikovani u vidu ranga otpora, što je dobrinelo boljem sagledavanju otpora i lakšem uniformisanju kolor skale uz distribuciju kortikomedularnih otpora unutar opsega vrednosti određenog ranga. Studijom su obuhvaćeni i hemodinamski parametri protoka u bubrežima, i upoređeni sa elastografskim parametrima u cilju sagledavanja očuvanosti bubrežnog protoka, koji omogućava normalnu perfuziju. Statističkom obradom učinjeno je preko 20 korelacija odnosa različitih parametara, sa jedinstvenim kolor grafikonima korelacija deskriptivnih parametara, modifikovanim Spearmanovim testom. Završna obrada rezultata je u okviru ROC analize sa obradom operativnih karakteristika različitih dijagnostičkih parametara, pre svega dobijanja specifičnosti i senzitivnosti različitih metoda. ROC analiza je učinjena grafičkom računarskom obradom i sopstvenim korisničkim programom (76).

4. Ovo istraživanje pruža odgovore na postavljene ciljeve istraživanja:

A) U kontrolnoj grupi osoba bez HBB elastografijom naprežanja spoljnom kompresijom i elastografijom naprežanja uz korišćenje ARFI na osnovu kolor skale i dobijenih relativnih kortikomedularnih indeksa otpora postoji statistički značajna razlika u odnosu na pacijente sa HBB. Visoki nivoi specifičnosti ukazuju na odsustvo histopatoloških promena, koje mogu voditi ka razvoju HBB. Dobijeni su i visoki indeksi linerne korelacije kortikomedularnih indeksa otpora sa indeksima otpora interlobarnih arterija i sa odnosom PSV, kao indikatorima očuvanosti perfuzije parenhima bubrega. Elastografski parametri kortikomedularnih indeksa otpora i otpora iskazanih kolor skalom izuzetno dobro koreliraju s biohemijskim parametrima i morfološkim parametrima očuvanosti funkcije bubrega. Sve to prate i vrednosti operativnih karakteristika ROC analizom (specifičnost obe metode 97,2% i 95,2%, a tačnost 85,2% i 83,3%).

B) U pacijenata sa HBB (stadijum 3 i 4) i onih sa terminalnim stadijumom bolesti (stadijum 5) uočava se statistički značajna razlika na osnovu kortikomedularnih indeksa otpora i kolor skale. Ovakvi rezultati proističu iz činjenica da u HBB napreduje proces fibroze, a u terminalnom stadijumu bolesti promene zahvataju ceo parenhim, ali sa procesima glomeruloskleroze i tubulointersticijalne fibroze napreduju i procesi atrofičnih i degenerativnih promena koje mogu uticati na naravnornost zona otpora u pojedinim segmentima parenhima bubrega. To je od izuzetnog značaja u proceni napredovanja HBB u predijaliznom stadijumu bolesti, kada određene mere prevencije i lečenja još mogu da spreče progresiju u pravcu terminalne bubrežne insuficijencije sa dijaliznim tretmanom. Viši nivoi senzitivnosti kolor skale ukazuju da se u brzom dijagnostičkom prosudjivanju, bez merenja kortikomedularnih indeksa otpora možemo pouzdati u procenu kolor mape u napredovanju fibroznih promena. Visoki indeksi linerne korelacije između kortikomedularnih odnosa dobijenih u obe metode, u praktičnom radu doprinose pouzdanosti rezultata, a dobra korelacija kortikomedularnih otpora sa indeksima

otpora interlobarnih arterija i odnosom PSV ukazuje na procenu očuvanosti perfuzije parenhima bubrega. To je značajno u predikciji evolucije HBB, tokom kontinuiranog praćenja. Kortikomedularni indeksi otpora i kolor mape izuzetno dobro koreliraju s biohemijskim parametrima i morfološkim parametrima bubrega. To je uskladu sa operativnim karakteristikama terminalnog stadijuma bolesti ROC analizom (senzitivnost 97,1 i 94,4%, tačnost 85,7 i 95%).

5. Transkutana biopsija parenhima bubrega sa histopatološkim nalazom bila bi „zlatni standard“ u proceni evolucije HBB, ali imajući na umu da se ova procedura vrlo retko i samo u ciljanim slučajevima izvodi, da je praćena složenom organizacijom, mogućim komplikacijama, da često nije moguće dobiti reprezentativne uzorke, i da je potpuno neprikladna u praćenju klinički ionako teških pacijenata sa HBB, elastografsko testiranje parenhima bubrega, bez obzira na primenjenu metodu otvara mogućnosti kontinuiranog praćenja ovih pacijenata sa velikim stepenom pouzdanosti dobijenih rezultata (u odnosu određivanje kortikomedularnih indeksa otpora, distribuciju indeksa otpora, kolor mapu sa kolor skalom otpora), što omogućava dobru predikciju evolucije bolesti sa mogućnostima preduzimanja preventivnih mera kako bi se tok bolesti usporio i preduzele sve terapijske mere u pravcu poboljšanja kliničkog toka bolesti. Sve je bolje od konačnog dijaliznog tretmana, koji predstavlja veliki lični zdravstveni problem svakog pacijenta i veliki trošak po zdravstveni sistem i državu. Istovremeno elastografsko testiranje u ovom istraživanju pokazuje mogućnosti za procenu napredovanja fibroznih promena u pacijenata sa loše regulisanim arterijskom hipertenzijom i dijabetes melitusom, čak i u slučaju očuvanosti biohemijskih, ultrasonografskih, odnosno dopler hemodinamskih parametara, posebno imajući u vidu da se HBB razvija polako, podmuklo i često klinički neprepoznatljivo. Time se ide u pravcu razvijanja preventivnih programa i preduzimanja mera koje imaju za cilj da zaštite funkciju bubrega.

6. Značajan segment ovog istraživanja obuhvata i razvoj same metode i njenih modaliteta. Ovi istraživanje po svojoj celovitosti ulazi na listu referentnih rezultata ove metode u svetu. Pregledom svetske literature jasno se uočava da nema velikog broja autora koji se bave ovom problematikom i koji su uz to prezentovali svoje rezultate javnosti. Istovremeno nema ni velikog broja centara u kojima su sprovedena ovakva istraživanja. Cilj je da se proširi primena elastografskih metoda, da se postave standardi i na kraju daju jasne preporuke vezano za primenu elastografskog testiranja u proceni očuvanosti parenhima bubrega. Tehnička opremljenost određuje i modalitet elastografskog testiranja, ali su svi rezultati, nezavisno od primenjene tehnike značajni za formiranje baza podataka u Evropi i svetu.

7. LITERATURA

1. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and longterm implications. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S37-S40.
2. Bello AK, Nwankwo E, El Nahas AM. Prevention of chronic kidney disease: A global challenge. *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl 98): S11–S17.
3. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za prevenciju, dijagnostikovanje i lečenje hronične bolesti bubrega. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Klinički vodič 9/12. Beograd, 2013.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama* 2007;298:2038–47.
5. de Boer IH. Chronic kidney disease a challenge for all ages. *JAMA*. 2012 Dec 12. 308(22):2401-2.
6. Lameire N, Van Biesen W. The initiation of renal-replacement therapy--just-in-time delivery. *N Engl J Med*. 2010;12:363(7):678-80.
7. Meguid El, Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331–40.
8. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(10):2758-65.
9. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003 15;139(2):137-47.
10. Bello A, Kawar B, El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th Ed. St. Louise, Missouri, USA: Saunders Elsevier, 2010: 907-918.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013. 3:1-150.

12. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2011; 80: 806-821.
13. Waknine Y. Kidney Disease Classification to Include Albuminuria. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/776940>.
14. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(11):2567-72.
15. Bash LD, Erlinger TP, Coresh J, Marsh-Manzi J, Folsom AR, Astor BC. Inflammation, hemostasis, and the risk of kidney function decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2009 ; 53(4):596-605.
16. Barr RG. *Elastography A Practical Approach*. Thieme Medical Publishers, 2017; Introduction to Elastography and Principles of Elastography, 1-24.
17. Bruno C., Minniti S., Caliarì G., Pozzi Mucelli R. Tissue strain imaging: what we do and what we don't know. DOI: 10.1594/ecr2013/C-1500.
18. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J et al; EFSUMB. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med* 2013; 34(3):238-253.
19. Frey H. [Real-time elastography: a new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity][in German] *Radiologe* 2003;43(10):850- 855.
- 20 Dietrich CF. Real-time tissue elastography: multiple clinical applications, multiple clinical solutions. *Endosk Heute* 2012; 24:177-212.
21. Grenier N, Merville P, Combe C. Radiologic imaging of the renal parenchyma structure and function. *Nature Reviews. Nephrology* 2016; (12): 348-359. Doi:10.1038/nrneph.2016.44.
- 22 Singh H, Panta OB, Khanal U, Kumar Ghimire U. Renal Cortical Elastography: Normal Values and Variations . *Journal of Medical Ultrasound* 2017;25, 215-220.
23. Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface* 2011; 8(64):1521-1549.
24. Lee CU, Glockner JF, Glaser KJ, et al. MR elastography in renal transplant patients and correlation with renal allograft biopsy: a feasibility study. *Acad Radiol* 2012;19:834–41.

25. Yu N, Zhang Y, Xu Y. Value of virtual touch tissue quantification in stages of diabetic kidney disease. *J Ultrasound Med*. 2014; 33(5):787-92. doi: 10.7863/ultra.33.5.787.
26. Peride I, Rădulescu, D, Andrei N, Ene V, Bratu G, Ovidiu, C, Ionel A. Value of ultrasound elastography in the diagnosis of native kidney Fibrosis. *Med Ultrason* 2016; 18, (3): 362-369.
27. Goya C, Kilinc F, Hamidi C, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of renal parenchyma elasticity in diabetic nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:324–329.
28. Liang Wang et al. Assessment of renal tissue elasticity by acoustic radiation force impulse quantification with histopathological correlation: preliminary experience in chronic kidney disease. *Eur Radiol* 2014; 24:1694–1699. DOI 10.1007/s00330-014-3162-5.
29. Grenier N et al. Quantitative elastography of renal transplants using supersonic shear imaging: a pilot study. *Eur Radiol* DOI 10.1007/s00330-012-2471-9.
30. Dewall RJ. Ultrasound elastography: principles, techniques, and clinical applications. *Crit Rev Biomed Eng* 2013; 41: 1-19.
31. Sigrist RMS, Liao J, El Kaffas A, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* 2017; 7(5): 1303-1329. doi: 10.7150/thno.18650.
32. Grenier N. Imaging and renal failure: from inflammation to fibrosis. *J Radiol* 2011;92:323–35.
33. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q* 2007;23:255–68.
34. Hu Q, Wang XY, He HG, Wei HM, Kang LK, Qin GC. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Non-Invasive Assessment of Renal Histopathology in Chronic Kidney Disease. *Plos one* | doi:10.1371/journal.pone.0115051 december 29, 2014.
35. Duymuş M, Menzilioğlu MS, Gök M, Avcu S. Kidney Ultrasound Elastography: Review. *Kafkas J Med Sci* 2016; 6(2):121–129 • doi: 10.5505/kjms.2016.60490.
36. Wagner M., Pellot-Barakat C., Raslan S. A., Huynh I., Egels S., Frouin F., Lucidarme O. US elastography : where do we stand? DOI: 10.1594/ecr2014/C-1857.

37. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239:341-350.
38. Li Y, Snedeker JG. Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons. *Skeletal Radiol.* 2011; 40(4):389-97.
39. Barr RG. Sonographic breast elastography: a primer. *J Ultrasound Med.* 2012;31(5):773-83.
40. Franchi-Abellaa S, Elie C., Correasb J.M. Ultrasound elastography: Advantages, limitations and artefacts of the different techniques from a study on a phantom. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94, 497—501.
41. Gennisson JL, Grenier N, Combe C, Tauter M. Supersonic shear wave elastography of in vivo pig kidney: influence of blood pressure, urinary pressure and tissue anisotropy. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38(9):1559-1567.
42. Bob F, Bota S, Sporea I, Sirli R, Petrica L, Schiller A. Kidney Shear Wave Speed Values in Subjects with and without Renal Pathology and Inter-Operator Reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) - Preliminary Results. *Plos One.* 2014; 9(11): e113761.
43. Streitberger KJ, Guo J, Tzschatzsch H, et al. High-resolution mechanical imaging of the kidney. *J Biomech* 2014;47:639–44.
44. Samir AE, Allegretti AS, Zhu Q, et al. Shear wave elastography in chronic kidney disease: a pilot experience in native kidneys. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 119.
45. Hu Q, Wang XY, He HG, Wei HM, Kang LK, Qin GC. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Non-Invasive Assessment of Renal Histopathology in Chronic Kidney Disease. *Plos one.* Doi:10.1371/journal.pone.0115051 December 29, 2014.
46. Cui G, Yang Z, Zhang W, Li B, Sun F, Xu C, Wang K. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for the clinicopathological typing of renal fibrosis. *Experimental And Therapeutic Medicine* 2014;7: 233-235.
47. Gao J, Min R, Hamilton J, et al. Corticomedullary strain ratio: a quantitative marker for assessment of renal allograft cortical fibrosis. *J Ultrasound Med* 2013;32:1769–75.

48. Tan S, Ozcan MF, Tezcan F, et al. Real-time elastography for distinguishing angiomyolipoma from renal cell carcinoma: preliminary observations. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:W369–75.
49. Topham PS, Chen Y. Renal biopsy. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J (editors). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th Ed. St. Louise, Missouri, USA: Saunders Elsevier 2010: 75-82.
50. Peng L, Zhong T, Fan Q, Liu Y, Wang X. Correlation analysis of renal ultrasound elastography and clinical and pathological changes in patients with chronic kidney disease *Lining Clinical Nephrology*, 2017;87:293 - 300.
51. Ozkan F, Yavuz YC, Inci MF, et al. Interobserver variability of ultrasound elastography in transplant kidneys: correlations with clinical-Doppler parameters. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:4–9.
52. Keskin S., Keskun Z, Ozbiner H., Poyraz N, Kerimoglu U. Strain elastography in the characterization of renal masses preliminary results. DOI: 10.1594/ecr2014/C-0465.
53. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A et al. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol*. 2012; 47(4):461-9.
54. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version) Dietrich CF et al. EFSUMB Guidelines and...DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-103952> Published online: 2017 | *Ultraschall in Med*.
55. Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair. *The Journal of clinical investigation* 2008;118:3522–30.
56. Bhowmik DM , Dinda AK , Mahanta P , Agarwal SK. The evolution of the Banff classification schema for diagnosing renal allograft rejection and its implications for clinicians. *Indian J Nephrol*. 2010 ; 20(1): 2–8. doi: 10.4103/0971-4065.62086.
57. Stajic S., Novakovic R., Bosnjakovic V. An expert system approach for the objective interpretation of serum tumour marker levels. *Nuclear Medicine Communications* 1994;15:298-304.

58. Kahn J, Slowinski T, Thomas A, Filimonow S, Fischer T. TSI ultrasound elastography for the diagnosis of chronic allograft nephropathy in kidney transplanted patients. *Journal of Ultrasonography* 2013; 13: 253–262.
59. Lukenda V, Mikolasevic I, Racki S, et al. Transient elastography: a new noninvasive diagnostic tool for assessment of chronic allograft nephropathy. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1435–40.
60. Grenier N, Gennisson JL, Cornelis F, Le Bras Y, Couzi L. Renal ultrasound elastography. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94: 545—550.
61. Goya C, Daggulli M, Hamidi C, et al. The role of quantitative measurement by acoustic radiation force impulse imaging in differentiating benign renal lesions from malignant renal tumours. *Radiol Med* 2015;120:296–303.
62. Lin HYH, Lee YL, Lin KD, Chiu YW, Shin SJ, Hwang SJ, Chen HC, Hung CC. Association of Renal Elasticity and Renal Function Progression in Patients with Chronic Kidney Disease Evaluated by Real-Time Ultrasound Elastography. *Scientific Reports* 2017| 7:43303 | DOI: 10.1038/srep43303.
63. Baghani A, Eskandari H, Wang W, et al. Real-time quantitative elasticity imaging of deep tissue using free-hand conventional ultrasound. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2012;15:617–24.
64. Yamashita SR, von Atzingen AC, Iared W, Bezerra ASA, Ammirati AL, Canziani MEF, D'Ippolito G. Value of renal cortical thickness as a predictor of renal function impairment in chronic renal disease patients. *Radiol Bras.* 2015;1:12–16.
65. Hassan K, Loberant N, Abbas N, Fadi H, Shadia H, Khazim K. Shear wave elastography imaging for assessing the chronic pathologic changes in advanced diabetic kidney disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016;12 1615–1622.
66. Onur MR, Göya C. Ultrason Elastografi: Abdominal Uygulamalar. *Türkiye Klinikleri Journal of Radiology Special Topics* 2013;6:59–69.
67. Grenier N, Gennisson JL, Cornelis F, et al. Renal ultrasound elastography. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:545–50.

68. Chatziantoniou C, Boffa JJ, Tharaux PL, et al. Progression and regression in renal vascular and glomerular fibrosis. *International journal of experimental pathology* 2004;85:1–11.
69. Menzilcioglu MS, Duymus M, Citil S, et al. Strain wave elastography for evaluation of renal parenchyma in chronic kidney disease. *Br J Radiol* 2015;88:20140714.
70. Moghazi S, Jones E, Schroepple J, Arya K, McClellan W, Hennigar R, O'Neill W. C. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney International* 2005;67:1515–1520.
71. Goya C, Hamidi C, Ece A, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for detection of renal damage in children. *Pediatr Radiol* 2015;45:55-61.
72. Shioji S., Arita M., Akasaka T. Clinical application of real-time elastography for evaluation of renal function in patients with hypertension. spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=54&fp=P5703
73. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169–84.
74. Dillman JR, Smith EA, Davenport MS, et al. Can Shear-Wave Elastography be Used to Discriminate Obstructive Hydronephrosis from Nonobstructive Hydronephrosis in Children? *Radiology* 2015;142884.
75. Tian F, Wang ZB, Meng DM, et al. Preliminary study on the role of virtual touch tissue quantification combined with a urinary beta2-microglobulin test on the early diagnosis of gouty kidney damage. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:1394–9.
76. (68) Gao J, Weitzel W, Rubin J M, Hamilton J, Lee J. Renal Transplant Elasticity Ultrasound Imaging: Correlation Between Normalized Strain and Renal Cortical Fibrosis. *Min Ultrasound in Medicine and Biology* 2013; 39:5S.
77. Asano K, Ogata A, Tanaka K, et al. Acoustic radiation force impulse elastography of the kidneys: is shear wave velocity affected by tissue fibrosis or renal blood flow? *J Ultrasound Med* 2014;33:793–801.

78. Korsmo MJ, Ebrahimi B, Eirin A, et al. Magnetic resonance elastography noninvasively detects in vivo renal medullary fibrosis secondary to swine renal artery stenosis. *Invest Radiol* 2013;48:61–8.
79. Song P, Urban MW, Manduca A, et al. Comb-push ultrasound shear elastography (CUSE) with various ultrasound push beams. *IEEE Trans Med Imaging* 2013;32:1435–47.
80. Ozkan F, Yavuz YC, Inci MF, Altunoluk B, Ozcan N, Yuksel M, Sayarlioglu H, Dogan E. Interobserver variability of ultrasound elastography in transplant kidneys: correlations with clinical-doppler parameters. *Ultrasound in med. & biol.* 2013; 39: 4–9.
81. Jing G. Comparison of Ultrasound Corticomedullary Strain with Doppler Parameters in Assessment of Renal Allograft Interstitial Fibrosis/Tubular Atrophy. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2015; 41,10, 2631–2639.
82. Cho N, Jang M, Lyou CY, et al. Distinguishing benign from malignant masses at breast US: combined US elastography and color doppler US-influence on radiologist accuracy. *Radiology* 2012; 262: 80-90.
83. Guo LH, Liu,BJ, Xu HX, et al. Acoustic radiation force impulse elastography in differentiating renal solid masses: a preliminary experience. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(11): 7469–7476.
84. Januszewicz M., Rowinski O., Wieliczko M., Filipowicz E. Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI) in assessment of renal stiffness in patients with chronic kidney. 10.1594/ecr2013/C-2134.
85. Guo LH, Xu HX, Fu HJ, Peng A, Zhang YF, Liu LN. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings. *Plos One.* 2013;8(7):e68925. doi: 10.1371/journal.pone.0068925.
86. (80) Correas JM, Anglicheauafg D, Gennissoncde JL Tantercde M. Élastographie rénaleRenal elastography..*Néphrologie & Thérapeutique* Volume 12, Supplement 1 2016:S25-S34.
87. Wang Y, Feng Y, Yang X, Zhang L, Zhang T and Wang W. Clinical Values of Studying Kidney Elasticity with Virtual Touch Quantification in Gestational Hypertension Patients. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 403–407.

88. Ebrahimi B, Textor SC, Lerman LO. Renal relevant radiology: renal functional magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:395–405.
89. Rouviere O, Souchon R, Pagnoux G, et al. Magnetic resonance elastography of the kidneys: feasibility and reproducibility in young healthy adults. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:880–6.
90. Warner L, Yin M, Glaser KJ, et al. Noninvasive In vivo assessment of renal tissue elasticity during graded renal ischemia using MR elastography. *Invest Radiol* 2011;46:50.

SPISAK SKRAĆENICA

HBB - Hronična bolest bubrega

HBI - hronično otkazivanje (insuficijencija) bubrega

NKF - Nacionalno udruženje Sjedinjenih Američkih Država za bubreg

GFR - brzina glomerularne filtracije

PTH- parathormon

CT - kompjuterizovana tomografija

MR - magnetna rezonanca

SE - elastografija naprezanja (strain elastography)

SWE - elastografija smicanja ili klizanja talasa (shear wave elastography)

ARFI - impuls sile ultrazvučnog zračenja (acoustic radio force impuls)

SWS - brzina smicanja talasa

TE – prolazna elastografija (transition elastography).

ROI - region of interest

p-SWE - elastografija talasa smicanja ili klizanja

FOV - field of view

2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija talasima smicanja

3D-SWE – trodimenzionalna elastografija talasima smicanja

WFUMB - Svetska federacija za ultrazvuk u medicini i biologiji

RI – resistance index (indeks otpora)

RA- renalna arterija

IL – interlobarna arterija

PSV – peak systolic velocity

EDV – end-diastolic velocity

ROC – receiver operating characteristic

BIOGRAFIJA

Mr sci.med dr Sava Stajić je rođen 04.septembra 1955., Beogradu. Osnovnu školu i Gimnaziju „Uroš Predić“ završio je u Pančevu, a Medicinski fakultet u Beogradu, 1983.g., sa prosečnom ocenom 8,06.

Godine 1991. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sa uspehom je odbranio magistarski rad pod naslovom „Radioimunološko određivanje alfa-fetoproteina i karcinoembrionskog antigena kod karcinoma debelog creva sa i bez metastaza u jetri“ i stekao zvanje magistra medicinskih nauka. U zvanje istraživača Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu izabran je 1994.g. Specijalistički ispit iz radiologije položio je 1994. Usmeni subspecijalistički ispit iz Ultrazvuka u kliničkoj medicini položio je 1997.

Vezano za naučno istraživački rad, dr Sava Stajić je od 1986 – 1991 saradjivao u naučno-istraživačkom projektu Medicinskog fakulteta u Beogradu, čiji je nosilac bio Prof. dr Ljubiša Glišić, i učestvovao, kao autor i koautor u 17 radova štampanih u formi abstrakta. Od 1991. do 1996., kao istraživač je učestvovao u naučno istraživačkom projektu Medicinskog fakulteta u Beogradu, čiji je nosilac bila VNS dr sci. med Radoslava Novaković i pri tom učestvovao kao autor i koautor u 23 rada štampana u celini i u formi abstrakta. Godine 1994. publikovan mu je originalan autorski članak u Britanskom časopisu “Nuclear Medicine Communications” (Vol 15, No 4, April 1994), “An expert system approach for the objective interpretation of serum tumour marker levels”, u kome obrađuje svoj originalan pristup ROC statističkom paketu za obradu serumskih nivoa tumorskih markera. Od 1996. do 2016. autor je ili koautor 11 radova štampanih u celini, odn preko 20 abstrakata na različitim kongresima i međunarodnim skupovima. Autor je poglavlja u udžbeniku Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, “Kompjuterizovana tomografija abdomena i karlice“, urednice Sanje Stojanović, pod naslovom “Pertonealni prostor”, 2016. godine (179-202). Koautor je monografije „Fibroadenomi i ciste dojke“, publikovane 2018.godine u izdanju Naučne knjige.

U stručnom radu značajno je pomenuti da je 2013. godine bio autor i kordinator projekta pod naslovom: „Nove tehnike u korist života“ – rano otkrivanje karcinoma dojke novim

ultrazvučnim tehnikama visoke rezolucije (majkropjur i elastografije)“, koji je podržao Sekretarijat za zdravlje Grada Beograda, u okviru tematske oblasti: „Unapredjenje i očuvanje javnog zdravlja na teritoriji Grada Beograda“.

Od 2009. do 2018. učestvovao je u transferu znanja, bilo kao autor i rukovodilac stručnog programa kursa ili kao predavač, u preko 30 radioloških kurseva, odnosno bio je edukator i mentor više od 100 specijalista, lekara na specijalizaciji i lekara opšte prakse iz oblasti ultrazvučne i ostale radiološke dijagnostike. Mentor je lekara na specijalizaciji iz Radiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

U radnom iskustvu mora se naglasiti raznovrsnost u obavljanju poslova. Radnu karijeru 1984. godine kao lekar opšte prakse započinje u Domu starih Gerontološke ustanove „Beograd“, kada istovremeno započinje i istraživački rad u okviru posle diplomskih studija na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Radno iskustvo stiče i kao lekar opšte prakse u naseljenim mestima Banatski Brestovac, Ivanovo i Omoljica, u periodu od 1985. do 1990., što se pokazalo kao izuzetno značajno u kasnijem radu i svestranosti u pristupu pacijentima, kao i razumevanju funkcionisanja i organizacije zdravstvene službe. Od 1994. radi kao lekar specijalista radiolog u Domu zdravlja Pančevo i ubrzo nakon toga u Opštoj bolnici Pančevo, gde napreduje u organizacionoj strukturi na mesto koridnatora ultrazvučne dijagnostike i načelnika Odeljenja radiološke dijagnostike. Nakon jednogodišnjeg radnog iskustva u BIH, Republici Srpskoj, 1999-2000. godine, vraća se u Pančevo, na mesto direktora Zdravstvenog centra „Južni Banat“ u Pančevu, od 2000. do 2003. godine, gde se uspešno dokazuje u organizaciji rada zdravstvene službe. Godine 2003. prelazi u privatni zdravstveni sektor, kao lekar specijalista radiolog - dijagnostičar, prvenstveno u radu na ultrazvučnoj , KT i mamografskoj dijagnostici. 2009. godine vraća se u državnu zdravstvenu ustanovu, u KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, gde i sada radi na mestu specijaliste radiologa, šefa mamografske dijagnostike i koordinatora skrining programa u okviru ove ustanove, a od 2017. i kao koordinator u oblasti skrininga raka dojke na republičkom nivou. Značajno je pomenuti da je u profesionalnom dijagnostičkom radu očitao preko 10.000 mamografija, više od 5.000 CT nalaza svih regija, učinio više od 40.000 ultrazvučnih pregleda (uključujući i vaskularne preglede, kao i preko 2000 elastografskih testiranja tkiva i organa), i dao preko 60.000 radiografskih nalaza.

Značajno je pomenuti i proces stručnog osposobljavanja, koji započinje 1989.g kada prisustvuje prvom međunarodnom kongresu - Evropskom Kongresu Nuklearne medicine u Beču, gde prezentuje svoj apstrakt i stiče nova saznanja iz ove oblasti, preko brojnih kongresa nuklearne medicine i kasnije radiologije (posebno naglašavamo aktivna učešća sa prezentacijom radova i sticanjem znanja na Evropskim Kongresima Radiologije u Beču, tokom proteklih 20 godina). Značajno je pomenuti i učešće na prvim Školama kompjuterizovane tomografije u organizaciji Medicinskog fakulteta u Novom Sadu i kasnije u Beogradu, 2003. i 2006., kao i kursevima u okviru Evropske škole radiologije 2007, a od 2013. na ESOR Galenovim naprednim kursevima iz oblasti dijagnostike dojki, uz kontinuiranu edukaciju od 2011.g. na kursevima dijagnostike i skrininga Prof. Lasla Tabara, što ga čini jednim od najedukovanijih lekara dijagnostičara u oblasti mamografske dijagnostike i mamografskog skrininga raka dojke u nas. Na kraju posebno pominjemo da je rukovodilac prvih kurseva iz oblasti ultrazvučne elastografije u našoj zemlji, tokom protekle tri godine.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора САВА СТАЈИЋ

Број индекса/ одобрења: 61206-1589/2-16

Изјављујем

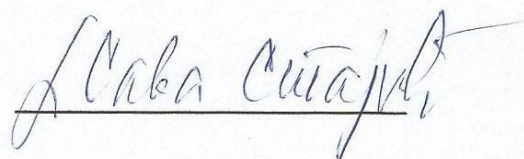
да је докторска дисертација под насловом

**ЗНАЧАЈ УЛТРАЗВУЧНЕ ЕЛАСТОГРАФИЈЕ У РЕАЛНОМ ВРЕМЕНУ У ПРОЦЕНИ
МОРФОЛОШКЕ ИЗМЕЊЕНОСТИ ПАРЕНХИМА БУБРЕГА ПАЦИЈЕНАТА СА
ХРОНИЧНИМ БОЛЕСТИМА 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 ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, Мај 2018.

Потпис аутора



Образац 6.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора **САВА СТАЈИЋ**

Број индекса/одобрења: 61206-1589/2-16

Студијски програм МЕДИЦИНА, РАДИОЛОГИЈА

Наслов рада

**ЗНАЧАЈ УЛТРАЗВУЧНЕ ЕЛАСТОГРАФИЈЕ У РЕАЛНОМ ВРЕМЕНУ У ПРОЦЕНИ
МОРФОЛОШКЕ ИЗМЕЊЕНОСТИ ПАРЕНХИМА БУБРЕГА ПАЦИЈЕНАТА СА
ХРОНИЧНИМ БОЛЕСТИМА БУБРЕГА**

Ментор **ПРОФ. ДР ЖЕЉКО МАРКОВИЋ**

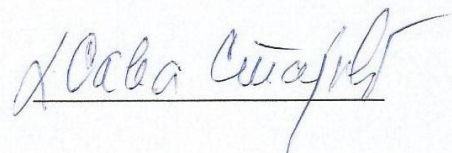
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

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, Мај 2018.

Потпис аутора



Изјава о коришћењу

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

ЗНАЧАЈ УЛТРАЗВУЧНЕ ЕЛАСТОГРАФИЈЕ У РЕАЛНОМ ВРЕМЕНУ У ПРОЦЕНИ МОРФОЛОШКЕ ИЗМЕЊЕНОСТИ ПАРЕНХИМА БУБРЕГА ПАЦИЈЕНАТА СА ХРОНИЧНИМ БОЛЕСТИМА 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).

У Београду, Мај 2018.

Потпис аутора

