

# Doprinos diuretske dinamičke scintigrafije s $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 u praćenju djece s prenatalno otkrivenom dilatacijom odvodnog sustava bubrega

---

**Giroto, Neva**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2011**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:434421>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-06**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

Neva Girotto

DOPRINOS DIURETSKE DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE S  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3  
U PRAĆENJU DJECE S PRENATALNO OTKRIVENOM DILATACIJOM  
ODVODNOG SUSTAVA BUBREGA

Doktorski rad

Rijeka, 2011.

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Dinamička scintigrafija bubrega s tehnecijem obilježenim merkaptoacetiltriglicinom ( $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ ) je neinvazivna dijagnostička metoda kojom se odmah po intravenoznoj aplikaciji radiofarmaka može pratiti njegova akumulacija u bubrežnom parenhimu, drenaža kroz odvodni sustav te dobiti podatak o diferencijalnoj funkciji bubrega. Aplikacija diuretika pomaže da se razluči organski od funkcijskog tipa opstrukcije. Radijacijsko opterećenje je i do deset puta manje nego kod radioloških metoda (IVU, MCUG) koje se u obradi koriste, pa je pretraga posebno pogodna za ispitivanje bubrežnih bolesti u dječjoj dobi, posebno dilatacija odvodnog sustava. Imajući u vidu navedene prednosti ovog dijagnostičkog postupka, osnovni cilj ovog rada bio je dati doprinos racionalnom pristupu obradi i praćenju djece s prenatalno utvrđenom dilatacijom odvodnog sustava bubrega, uključivanjem dinamičke diuretske scintigrafije u ranu fazu obrade.

**Ispitanici i metode:** U prvom dijelu istraživanja praćeno je 33 djece, a ukupno 78 scintigrafskih nalaza zdravih bubrežnih jedinica djece koja su imala lakšu unilateralnu bolest bubrega. Ustanovljene su normalne scintigrafske vrijednosti dimenzija bubrega za pojedine dobne skupine i uspoređene s dimenzijama mjerenim ultrazvučnim pregledom, te normalne vrijednosti parametara  $T_{\max}$  i  $T_{1/2\max}$ . U drugoj, radnoj skupini, koja je obuhvatila scintigrafske nalaze 30-tero djece s unilateralnom dilatacijom odvodnog sustava bubrega različitog stupnja, ukupno 94 nalaza, osim navedenih parametara duljine bubrega,  $T_{\max}$  i  $T_{1/2\max}$ , nalaz scintigrafije je uspoređen s nalazom IVU. Praćena je diferencijalna funkcija (DF) bubrega, bez korekcije za osnovnu aktivnost i uz korekciju, potom evaluiran diuretski odgovor, a učinjena je i usporedba da se vidi postoji li povezanost između vrijednosti DF i diuretskog odgovora, odnosno drenaže. Parametar P 20-30 koji je pokazatelj tijeka renografske krivulje između 20-te i 30-te minute studije, uveden je da se pokaže prednost

kasnije aplikacije diuretika, u 30-toj minuti, duljim praćenja spontanog drenažnog obrasca. Smatrali smo da je značajan u slučaju kada zakaže aplikacija diuretika, što iz tehničkih razloga nije rijetkost kod male djece.

Prilikom drugog scintigrafskog ispitivanja već je petnaest ispitanika (ukupno 19) bilo operirano, tako da su svi ispitivani parametri praćeni odvojeno u podskupinama neoperirane i operirane djece, u posljednjoj uz usporedbu vrijednosti parametara prije i poslije korektivnog operativnog zahvata.

**Rezultati** su pokazali da je nema značajnih razlika između dimenzija bubrega mjerenih scintigrafskom i ultrazvučnom metodom. Utvrđene su i normalne vrijednosti parametara  $T_{max}$  i  $T_{1/2max}$  koje su pokazale veliku varijabilnost u novorođenačkoj i ranoj dječjoj dobi od tri godine života. U radnoj skupini hidronefrotičnih jedinica ustanovljeno je da je nalaz IVU u značajno većem broju ispitanika bio lažno pozitivan u smislu opstrukcije. Parametri  $T_{max}$  i  $T_{1/2max}$  bili su značajno dulji nego u kontrolnoj skupini zdravih ispitanika. Nađene su značajno niže vrijednosti DF nakon korekcije za osnovnu aktivnost, a pokazalo se i da su diuretski odgovor i DF međusobno povezani; što je lošija drenaža, vrijednost DF je manja. U podskupini neoperirane djece na drugoj scintigrafiji bilo je vidljivo spontano poboljšanje svih ispitivanih parametara. U podskupini operiranih, ustanovljene su statistički značajne razlike između vrijednosti parametara  $T_{max}$ ,  $T_{1/2max}$  i korigiranih vrijednosti DF prije i nakon operativnog zahvata u smislu poboljšanja.

**Zaključeno** je da se rast zdravih i hidronefrotičnih bubrega može vjerodostojno pratiti scintigrafijom. Zbog izrazite varijabilnosti parametara  $T_{max}$  i  $T_{1/2max}$  već kod zdravih bubrega novorođenačke i rane dječje dobi do 3. godine života, zaključeno je da se ti parametri ne mogu smatrati pouzdanim u procjeni drenažnih smetnji niti kod hidronefrotičnih bubrega.

Ustanovljeno je i da vrijednost diferencijalne funkcije bubrega ima ključnu ulogu u praćenju učinka dilatacije odvodnog sustava na sam bubreg, pri čemu je potrebno dobiveni

postotak uvijek korigirati za osnovnu aktivnost jer je korigirana vrijednost realnija, a korekciju uvijek izvoditi na isti način. Pri interpretaciji nalaza diuretske dinamičke scintigrafije sve parametre koji opisuju karakteristike renografske krivulje ( $T_{max}$ ,  $T_{1/2max}$  i diuretski odgovor) treba uvijek procjenjivati zajedno s podacima o diferencijalnoj funkciji i rastu bubrega. Pri donošenju odluke o operativnom zahvatu kod unilateralne hidronefroze najpouzdaniji parametar je upravo vrijednost diferencijalne funkcije bubrega korigirana za osnovnu aktivnost.

Prema tome, dinamička diuretska scintigrafija bubrega s  $^{99m}Tc$ -MAG3 je dijagnostička metoda kojom se uspješno može promatrati tijek hidronefroze praćenjem rasta, funkcijske sposobnosti parenhima i drenaže kroz odvodni sustav u čemu je i značajno osjetljivija od IVU.

Konačno, predložen je algoritam pretraga koji uključuje diuretsku dinamičku scintigrafiju bubrega s  $^{99m}Tc$ -MAG3 u ranoj fazi obrade novorođenčeta ili dojenčeta kod kojeg se prenatalno ustanovi unilateralna dilatacija odvodnog sustava bubrega.

## SUMMARY

### THE CONTRIBUTION OF $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 DIURETIC SCINTIGRAPHY TO THE FOLLOW UP OF CHILDREN WITH PRENATALLY DETECTED HYDRONEPHROSIS

**The aim of study:** dynamic scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 is a non-invasive diagnostic tool which enables insight into the renal parenchyma, differential function and drainage through the collecting system after single intravenous injection of the radiopharmaceutical. The application of diuretic enables to discern between obstructed or passively dilated urinary system. Radiation burden is almost tenfold less than in IVU and MICU, still frequently used in the workup of children with urinary tract abnormalities, especially childhood hydronephroses, which makes it preferable over the respective radiological procedures. Therefore, the main goal of this work was to give a contribution to the rational approach to the follow up of children with prenatally detected hydronephroses, including diuretic MAG3 scintigraphy in the early phase of the workup.

**Patients and Methods.** The first part of the study included a follow up of 33 children, newborns and infants up to three years of age (a total of 78 dynamic scintigraphies) with mild unilateral kidney disorder. Only contralateral, healthy renal units were included. The dimensions of kidneys were determined for different age groups and compared with ultrasound values. Renographic curve parameters, Tmax and T1/2max were also determined for the respective age groups. In the second part, the workup of 30 children with unilateral hydronephrosis of different grade (altogether 94 scintigraphies), was carried out. besides determining kidney dimensions and renographic curve parameters Tmax and T1/2max, the diuretic response was evaluated and compared with the finding on IVU. Also, a differential kidney function (DF) with and without background subtraction was estimated and correlation between DF and drainage/diuretic response examined. The parameter P 20-30, which is the

indicator of the renographic curve trend between 20 and 30. minute of study, was introduced to show the advantage of the later diuretic application, in the 30<sup>th</sup> minute, also predicting the spontaneous drainage pattern. It was considered important in case should the diuretic application be missed or problematic, which is not uncommon situation in small children.

At the second scintigraphy, already fifteen children were operated on (19 altogether), therefore in due course all parameters were followed separately for the subgroups of operated and unoperated children. In the subgroup of operated children, the values of all parameters after the surgery were compared with the previous ones.

The **Results** showed that there were no statistically significant differences between kidney dimensions determined on scintigraphy and ultrasound. Also, normal values for Tmax and T1/2max were established and they showed great variability for the newborn and infant age. In the group of unilateral hydronephrosis, IVU was false positive for obstruction in significant number of units. Parameters Tmax i T1/2max were significantly prolonged compared to the group of healthy renal units. Significantly reduced DF values after background subtraction were found in comparison with healthy renal units. Positive correlation between diuretic response and DF was also found, meaning that the worse the drainage, the less DF value.

In the subgroup of unoperated children at the second scintigraphy, the spontaneous improvement of all parameters were found. In the subgroup of children who underwent surgery, the statistically significant difference in parameters Tmax, T1/2max, DF and diuretic response before and after the surgery was found, suggesting recovery.

It has been **Concluded** that growth of healthy and hydronephrotic renal units can be monitored with scintigraphy. Because of the great variability of parameters Tmax and T1/2max in newborn and infant age up to three years, these cannot be used in evaluation of the drainage disturbances of hydronephrotic kidneys. It has also been found that differential

kidney function has the key role in assessment of effect of the dilation on the parenchymal function, but always using background corrected values, since these are more reliable. The background correction should always be performed using the same method, especially in the follow up. When interpreting dynamic scintigraphy with diuretic application, all renographic curve parameters ( $T_{max}$ ,  $T_{1/2max}$  and diuretic response) should be evaluated having insight in differential function values and kidney growth

When surgery is considered with unilateral hydronephrosis, the most robust parameter in decision making is differential kidney function corrected for background.

Therefore, diuretic dynamic scintigraphy with MAG3 is a diagnostic tool which enables close follow up of the evolution of hydronephrosis by monitoring kidney growth, parenchymal function and drainage, in the latter being more specific than IVU.

Finally, a diagnostic algorithm has been proposed, which includes diuretic scintigraphy with MAG3 in the early phase of workup of children with prenatally detected unilateral hydronephrosis.



SAŽETAK

SUMMARY

SADRŽAJ:

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....  | 11 |
| 3. ISPITANICI .....  | 14 |
| 3.1. KONTROLNA SKUPINA .....   | 15 |
| 3.2. RADNA SKUPINA .....   | 17 |
| 3.3. DOBNA RASPODJELA ISPITANIKA U VRIJEME<br>PRVE DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE .....                       | 18 |
| 3.4. RASPODJELA ISPITANIKA PREMA SPOLU .....   | 20 |
| 3.5. POSTUPAK S ISPITANICIMA RADNE SKUPINE .....   | 20 |
| 4. METODE .....  | 22 |
| 4.1. IZVOĐENJE DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE BUBREGA S <sup>99m</sup> Tc-MAG3<br>UZ PRIMJENU DIURETIKA ..... | 23 |
| 4.2. ANALIZA DIURETSKE DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE BUBREGA .....   | 24 |
| 4.2.1. PARAMETAR 20-30 (P 20-30) .....   | 27 |
| 4.2.2. DIURETSKI ODGOVOR .....   | 28 |
| 4.3. DODATNI POSTUPCI KOD KONTROLNE SKUPINE .....  | 29 |
| 4.4. KONTROLNE DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE U RADNOJ SKUPINI .....  | 29 |
| 4.5. OSTALE METODE .....   | 29 |
| 4.6. STATISTIČKE METODE .....  | 30 |
| 5. REZULTATI .....   | 31 |
| 5.1. KONTROLNA SKUPINA .....   | 32 |
| 5.1.1. DULJINA BUBREGA NA SCINTIGRAFIJI I DOB .....  | 32 |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 5.1.2.   | USPOREDBA DULJINE BUBREGA NA<br>SCINTIGRAFIJI I ULTRAZVUKU .....                   | 33 |
| 5.1.3.   | VRIJEME DO MAKSIMUMA RENOGRAFSKE<br>KRIVULJE (T <sub>max</sub> ) I DOB .....       | 34 |
| 5.1.4.   | POLUVRIJEME ELIMINACIJE (T <sub>1/2max</sub> ) I DOB .....                         | 36 |
| 5.2.     | RADNA SKUPINA – PRVA SCINTIGRAFIJA .....   | 39 |
| 5.2.1.   | PROCJENA DULJINE HIDRONEFROTIČNIH<br>JEDINICA SCINTIGRAFIJOM .....                 | 39 |
| 5.2.2.   | USPOREDBA NALAZA DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE<br>S NALAZOM INTRAVENSKE UROGRAFIJE ..... | 40 |
| 5.2.3.   | ANALIZA RENOGRAFSKE KRIVULJE .....   | 42 |
| 5.2.3.1. | VRIJEME MAKSIMUMA RENOGRAFSKE<br>KRIVULJE (T <sub>max</sub> ) .....                | 42 |
| 5.2.3.2. | POLUVRIJEME ELIMINACIJE (T <sub>1/2max</sub> ) .....                               | 44 |
| 5.2.3.3. | ODGOVOR NA DIURETIK .....  | 44 |
| 5.2.3.4. | PARAMETAR P 20-30 .....  | 45 |
| 5.2.3.5. | ODGOVOR NA DIURETIK I P 20-30 .....  | 47 |
| 5.2.4.   | DIFERENCIJALNA FUNKCIJA BUBREGA, DFB .....   | 49 |
| 5.2.5.   | DIFERENCIJALNA FUNKCIJA BUBREGA I ODGOVOR<br>NA DIURETIK .....                     | 51 |
| 5.3.     | RADNA SKUPINA - DRUGA SCINTIGRAFIJA .....  | 52 |
| 5.3.1.   | ANALIZA RENOGRAFSKE KRIVULJE .....   | 52 |
| 5.3.1.1. | PARAMETAR T <sub>max</sub> .....   | 52 |
| 5.3.1.2. | PARAMETAR T <sub>1/2max</sub> .....  | 55 |
| 5.3.1.3. | ODGOVOR NA DIURETIK .....  | 55 |
| 5.3.1.4. | PARAMETAR 20-30 .....  | 56 |
| 5.3.1.5. | ODGOVOR NA DIURETIK I P 20-30 .....  | 58 |

|   |    |
|---|----|
| 5.3.2. DIFERENCIJALNA FUNKCIJA BUBREGA (DFB) .....                    | 59 |
| 5.3.3. DIFERENCIJALNA FUNKCIJA BUBREGA I<br>ODGOVOR NA DIURETIK ..... | 60 |
| 5.4. RADNA SKUPINA – OPERIRANA DJECA .....                            | 60 |
| 6. RASPRAVA .....   | 63 |
| 7. ZAKLJUČCI .....  | 74 |
| 8. LITERATURA .....   | 77 |
| 9. POPIS SKRAĆENICA .....   | 85 |
| 10. PRILOZI .....   | 87 |
| 11. ŽIVOTOPIS .....   | 89 |

## 1. UVOD

Zahvaljujući ultrazvučnoj dijagnostici, prirodene anomalije se mogu otkriti već u fetalnoj dobi. Najučestalije su anomalije mokraćnog sustava, a gotovo polovicu čine dilatacije odvodnog sustava bubrega i uretera koje su prisutne u 0,6–4,5% novorođenčadi (1, 2). Obično se pronalaze rutinskim ultrazvučnim pregledima između 18 i 20. tjedna trudnoće. Međutim, njihove posljedice na daljnji postnatalni razvoj mokraćnog sustava nisu posve razjašnjene i još uvijek se istražuje na koji način bi se mogle predvidjeti.

Kada se opisuje dilatacija, odnosno proširenje bubrežne nakapnice, čašica i uretera, u praksi pa i u znanstvenoj literaturi često se koriste pojmovi hidronefroza ili ureterohidronefroza (iz grčkog jezika: Hydor-voda, Nephros-bubreg, Osis-stanje). Postoje preporuke da bi navedene termine trebalo izbjegavati jer se nehotično povezuju s opstrukcijom, koja ne mora biti prisutna (1, 3). Stoga se u ovom radu koristi termin dilatacija koji se definira kao proširenje odvodnog sustava bubrega pri čemu se ne prejudicira uzrok.

Smetnje protoka urina koje se već prenatalno mogu prepoznati najčešće su prolazne, no mogu biti i trajne. Prolazne, tzv. fiziološke dilatacije dojenčadi i manje djece javljaju se u približno 60% slučajeva. Dokazano je da su, u odsustvu bilo kakvog poremećaja, fiziološke dimenzije odvodnog sustava bubrega u fetalnoj dobi same po sebi vrlo varijabilne (4), vezane uz stanje hidracije majke (5). Nadalje, poremećaji u embrionalnom razvoju, primjerice zakašnjelo dozrijevanje i kanaliziranje odvodnog sustava mogu biti uzrokom prolaznih drenažnih smetnji. Tek krajem trudnoće, odnosno fetalnog razvoja dolazi do potpune kanalizacije uretera, a dozrijevanje njegovih stijenki se nastavlja i nakon rođenja (6, 7). Prolazne, ali i trajne smetnje protoka urina mogu nastati na mjestima gdje dolazi do spajanja ili razdvajanja embrijskih struktura, uslijed njihove odložene ili nedovršene maturacije. Ta su mjesta pijeloureterični, ureterovezikalni i vezikouretralni spoj (8). Na pijeloureteričnom ušću poznata su tri tipa anomalija: ekstraparijetalne (aberantna krvna žila, priraslice, presavinuća), intraparijetalne (nabor sluznice, valvula) ili parijetalne, koje nastaju uslijed poremećaja

strukture vezivnog tkiva ili defekata u glatkoj mišićnoj stijenci (8). Posljednji mogu dovesti do smetnji drenaže i drugdje u odvodnom sustavu zbog odsustva normalne peristaltike (Prune belly sindrom, poremećaji građe kolagena i dr) (9). Prave opstrukcije pijeloureteričnog ušća se javljaju u 10%, a ureterovezikalnog spoja u 4% slučajeva. U približno 2 – 4% dilatacija prisutni su stražnji zalisci uretre, multicistični displastični bubreg ili ureterocele (3).

Druge anomalije, primjerice podvostručenja uretera također mogu biti praćene proširenjem odvodnog sustava bubrega, kao i vezikoureteralni refluks. Međutim, učestalost dilatacija kod refluksa se procjenjuje vrlo različito, između 10 – 30% (6, 10, 11).

Prema tome dilatacije su uvjetovane:

a) pasivnim proširenjem kanalnog sustava, odnosno otežanim protokom urina u odsustvu prave mehaničke prepreke ili

b) nekom mehaničkom preprekom koja dovodi do djelomičnog ili gotovo potpunog prekida protoka urina, odnosno stenoze ili opstrukcije. Kod toga se bubreg može i značajno uvećati, a njegov funkcionalni parenhim se stanjuje i funkcija slabi.

Opstrukcija je pojam koji nije jednostavno definirati pa se najčešće koristi opis koji su dali S. Koff i C. Peters. Prema njima, opstrukcija u mokraćnom sustavu je prisutna kada poremećaji protoka urina dovode do oštećenja tkiva bubrega (12), odnosno ograničavaju razvojni potencijal njihove funkcije (13).

Većina slučajeva prenatano otkrivenih dilatacija, prema nekim autorima čak do 80%, ima tendenciju spontanog oporavka (14, 15, 10). Prognoza je obično direktno povezana sa stupnjem proširenja. Međutim, to nije uvijek slučaj. Moguće je da se blaža dilatacija s vremenom pogorša, a ozbiljna smanji, što upućuje na zaključak da se radi o dinamičkom procesu kojeg treba promatrati u vremenskom okviru, a u prognozi se ne možemo služiti isključivo anatomskim kriterijima (8).

Učestalo mišljenje da je dilatacija štetna za parenhim bubrega te da je, naročito u ranoj dječjoj dobi, potrebna brza kirurška intervencija ima i svoj antipod u teoriji da je to kompenzatorni mehanizam koji štiti parenhim bubrega od oštećenja uslijed visokog tlaka unutar pijelona, naročito značajan kod djece u koje je pijelon po prirodi rastezljiv i prilagodljiv (16).

Unatoč saznanjima o ishodu i posljedicama prenatalne hidronefroze sakupljenim u posljednjih dvadesetak godina, postnatalni postupak nije definiran i još uvijek je vrlo kontroverzna tema. Istraživanja su usmjerena na otkrivanje prognostičkih faktora i dijagnostičkih metoda koji bi mogli dati odgovor na pitanje kome će biti potreban operativni zahvat i kada će mu trebati pristupiti.

Zbog etiologije dilatacije koja može biti različita, dijagnostički postupak nakon rođenja djeteta obično uključuje veći broj pretraga mokraćnog sustava: ultrazvučni pregled, diuretsku dinamičku scintigrafiju, statičku scintigrafiju bubrega, mikcijsku cistouretrografiju (MCUG) te intravensku urografiju (IVU). U posljednje vrijeme sve se više koristi i magnetna rezonancija (MR), a istražuje se i niz biljega koji se mogu koristiti u predviđanju razvoja hidronefroze, a identificiraju se u urinu (17, 18).

Kako za sada ne postoji jedinstvena preporuka, odabir i redosljed pretraga u obradi ovisi o tome koje su dijagnostičke metode kliničaru dostupne te o njegovom osobnom znanju i iskustvu.

Već prenatalnim **ultrazvučnim pregledom (UZ)** može se procijeniti ozbiljnost, odnosno stupanj proširenja odvodnog sustava. U tu svrhu kliničari se služe anteroposteriornim promjerom nakapnice, a postoji i standardna klasifikacija u pet stupnjeva koja osim proširenja čašica uključuje i debljinu parenhima bubrega (19). Prvi postnatalni postupak je ultrazvučni pregled bubrega koji se obično učini u prvom tjednu života. Metoda je neinvazivna, ali je subjektivna i ovisi o iskustvu ispitivača. Mjerenja dimenzija bubrega i odvodnog sustava nisu

sasvim pouzdana, a pregledom se dobiva uvid u trenutno stanje odvodnog sustava o kojem se može steći kriva slika, primjerice u slučaju intermitentnih smetnji. Osim toga, uslijed blaže fiziološke dehidracije novorođenčeta u prvim satima života, dilatacija pa i eventualna opstrukcija dilatiranog odvodnog sustava se mogu podcijeniti (1, 3).

U nuklearnoj medicini postoji konsenzus koji, nakon prvog ultrazvučnog pregleda novorođenčeta, daje prednost primjeni **dinamičke scintigrafije bubrega s tehnecijem obilježenim merkptoacetyltriglicinom ( $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ ) uz aplikaciju diuretika**, već u ranoj fazi praćenja (20, 21). Metastabilni izotop tehnecija ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ima vrlo povoljne fizikalne osobine: kratko vrijeme poluraspada od 6 sati i energiju od 140 keV, optimalnu za detekciju gama kamerom. Ekstrakcijska frakcija merkptoacetyltriglicina je visoka, a izlučuje se tubulskom sekrecijom. U početku ispitivanja u visokoj koncentraciji se zadržava u stanicama tubula bubrega pa je moguća procjena morfologije parenhima (22, 23, 24), a potom se može pratiti njegov prolaz kroz odvodni sustav. Dinamička scintigrafija bubrega s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  omogućuje, dakle, dobar prikaz parenhima, odvodnog sustava i jedinstvenu mogućnost procjene diferencijalne funkcije bubrega. Osim toga, kod djece koja surađuju, ovom se pretragom mogu ustanoviti i viši stupnjevi refluksa (indirektna radionuklidna cistouretrografija). Unatoč mišljenju da je ovu pretragu u novorođenačkoj dobi prerano izvoditi zbog nezrelosti bubrega, iskustvo je pokazalo da je prikaz parenhima zadovoljavajući već sedmi dan po rođenju, te da se može postići primjeren diuretski odgovor, što se obično može procijeniti usporedbom s kontralateralnim, zdravim bubregom (22, 25). Pri tome, pozitivni diuretski odgovor u potpunosti isključuje nalaz opstrukcije pa je tako ova pretraga postala i zlatni standard u procjeni ozbiljnosti drenažnih smetnji (26).

Kod novorođenčadi i dojenčadi još uvijek se ponegdje koristi **dietiltriainopenta - octena kiselina obilježena tehnecijem ( $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ )** (27), koja se izlučuje glomerularnom filtracijom i ima znatno nižu ekstrakcijsku frakciju, zbog čega je prikaz parenhima bubrega



slabije kvalitete, a odvodni sustav se ne može adekvatno prikazati. **Hipuran obilježen jodom 123 (<sup>123</sup>I-OIH)** se također koristi za dinamičku scintigrafiju bubrega, vrlo je dobrih fizikalnih karakteristika, no radi ciklotronske proizvodnje i skupoće nije dostupan u široj kliničkoj primjeni.

Zbog utvrđivanja eventualnih parenhimskih lezija može se učiniti **statička scintigrafija bubrega s tehnejem obilježenom dimerkaptojantarnom kiselinom (<sup>99m</sup>Tc-DMSA)**. Međutim, u odsustvu infekcije, parenhimska oštećenja i ne treba očekivati, pa se dijete nepotrebno izlaže zračenju, a ukoliko su prisutne, mogu se detektirati i dinamičkom scintigrafijom bubrega s <sup>99m</sup>Tc-MAG3 (23, 24).

Prema nekim autorima, rutinski postupak obično uključuje izvođenje **mikcijske cistouretrografije (MCUG)** koji smatraju da bi ovu pretragu trebalo učiniti već krajem prvog mjeseca života, bez obzira da li je nalaz urina uredan i neovisno o tome da li se ultrazvukom pronašlo proširenje uretera ili nije (1, 28, 27, 29). Rutinsko izvođenje MCUG kod svakog djeteta sa hidronefrozom u 4. - 6. tjednu života pomoći će ranom otkrivanju refluksa, ali je pitanje što se time dobiva jer je upitno da li profilaksu treba uvoditi ukoliko nema infekcije, pogotovo u blažim slučajevima (30). Osim toga, MCUG je relativno invazivan zahvat s rizikom unošenja infekcije jer je za izvođenje potrebna kateterizacija mokraćnog mjehura, a novorođenče se izlaže i značajnom ozračenju, koje ovisi o broju ekspozicija. Obzirom na nove, rigoroznije stavove o operativnoj korekciji refluksa (31), ova bi se pretraga mogla odgoditi ili barem raditi samo kod one novorođenčadi kod koje je dokazano proširenje uretera.

Ukoliko se mikcijskom cistouretrografijom ne dokaže postojanje vezikoureteralnog refluksa, još uvijek se nažalost često susreće preporuka da se u svrhu daljnje procjene hidronefroze učini **intravenska urografija (IVU)**, odnosno da se odabere između ove pretrage i **diuretske dinamičke scintigrafije bubrega** (27). Intravenska urografija nudi mogućnost

bolje procjene morfologije odvodnog sustava, primjerice anomalija uretera, a dinamička scintigrafija bolji uvid u funkcijske parametre, ali također može dobro prikazati morfologiju bubrežnog parenhima. Kod IVU apsorbirana doza zračenja je proporcionalna broju ekspozicija, dok kod dinamičke scintigrafije bubrega ovisi samo o apliciranoj aktivnosti, koja je kod djece znatno manja nego kod odraslih jer ovisi o tjelesnoj težini. Snimanje može trajati koliko je potrebno, a ozračenje može biti i do pet puta manje u odnosu na IVU (32). U posljednjih nekoliko godina **magnetna rezonancija (MR)** sve je više prihvaćena u evaluaciji mokraćnog sustava kod djece, no o procjeni drenažnih smetnji i diferencijalne funkcije bubrega još nedostaju kliničke studije. Glavni su nedostaci nedostupnost, odnosno skupoća uređaja i pretrage te potreba za sedacijom tijekom snimanja (33).

Razvija se i proteomska analiza za identifikaciju biljega koji pomažu u utvrđivanju i procjeni stadija nekih bolesti. Urin je potencijalni izvor biljega kod bubrežnih bolesti. Vrijednost biljega u diferenciranju djece s opstrukcijom na pijeloureteričnom ušću kod koje je potreban hitan operativni zahvat još je u fazi istraživanja i nedostaju kliničke studije koje bi potvrdile njihovu korisnost. Najčešće se iz uzorka urina određuju transformirajući faktor rasta (TGF- $\beta$ 1), monocitni kemotaktični protein 1 (MCP-1), endotelin-1, N-acetil-  $\beta$ -D-glukozaminidaza (NAG), čije su vrijednosti u urinu povišene kada je prisutna opstrukcija. Suprotno tome, vrijednost epidermalnog faktora rasta (EGF) je u prisustvu opstrukcije snižena. Nedavno je identificiran novi biljeg, proprotein konvertaza subtilisin/kexin tip1 (proSAAS) koji će, čini se, dati novo objašnjenje patofiziologije opstrukcije pijeloureteričnog ušća (17, 18).

Obzirom da dugotrajna opstrukcija može dovesti do oštećenja bubrežnog parenhima, važno je što ranije otkriti da li je dilatacija posljedica nekog oblika opstrukcije i gdje se ona nalazi. Potrebno je procijeniti da li je potreban operativni zahvat i kada mu treba pristupiti, no do danas o indikacijama za operativni zahvat nema jedinstvenog mišljenja. Kriteriji kojih se

kliničari najčešće pridržavaju su: opstruktivni tip renografske krivulje na diuretskom dinamičkom scintigramu bubrega, odnosno odsustvo diuretskog odgovora; učešće bubrega u ukupnoj funkciji manje od 40% ili slabljenje diferencijalne funkcije za više od 5% u odnosu na prethodan nalaz; perzistiranje ili pogoršavanje hidronefroze, prisustvo infekcije, izrazita obostrana ili unilateralna hidronefroza te ozbiljna hidronefroza solitarnog bubrega (29).

Prema ovim indikacijama za operativni zahvat, dinamička scintigrafija bubrega s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  jest vrlo važna dijagnostička metoda u praćenju djeteta s unilateralnom hidronefrozom, jer omogućuje uvid u gotovo sve gore navedene parametre.

Pri interpretaciji nalaza dinamičke scintigrafije novorođenčadi i mlađe dojenčadi treba uzeti u obzir specifičnosti fiziologije rane dobi koja može imati utjecaj na prikaz parenhima bubrega i dinamiku pražnjenja odvodnog sustava. Prema našem dosadašnjem iskustvu kvantitativni parametri i izgled renografske krivulje zdravih bubrega u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi vrlo su varijabilni i promjenjivi s rastom djeteta, a tipičan izgled renografska krivulja uglavnom se postiže do treće godine života (34). Međutim, o izgledu renografskih krivulja zdravih bubrega novorođenčadi te njihovoj evoluciji s rastom nema objavljenih znanstvenih radova.

Saznanje o varijabilnosti navedenih parametara u ranoj dobi upućuje na oprez pri interpretaciji renografske krivulje i diuretskog odgovora kod hidronefroze te nameće zaključak da ih ne treba promatrati odvojeno od ostalih - izgleda parenhima i vrijednosti diferencijalne funkcije bubrega.

Stoga je cilj bio ustanoviti kojim se parametrima treba služiti i kako ih interpretirati u praćenju hidronefroze novorođenčadi i dojenčadi. Naime, čak i uz opstruktivni tip renografske krivulje te izostanak diuretskog odgovora, prije pristupanja operativnom zahvatu bilo bi poželjno učiniti još jednu kontrolnu scintigrafiju ako je diferencijalna funkcija bubrega uredna. Ukoliko je nalaz scintigrafije u smislu opstrukcije dvojben, pacijenta treba pratiti

sukcesivnim diuretskim scintigrafijama u vremenskim razmacima od nekoliko mjeseci, a ako opstrukcije nema, dovoljne su kontrole ultrazvučnim pregledima bubrega i rjeđim scintigrafijama, obično jednom godišnje uz praćenje diferencijalne funkcije bubrega, što se ne može odrediti drugim metodama.

Ako se pristupi operativnom zahvatu, treba procijeniti njegovu uspješnost, no niti u tome, nažalost, ne postoji dogovor, odnosno opće prihvaćen stav kako to treba učiniti pa se najčešće postupa prema postojećem individualnom iskustvu. Klinički relevantan odgovor i ovdje nedvojbeno može dati kontrolna dinamička scintigrafija. Tako se jednom pretragom, uz minimalno izlaganje zračenju, može ustanoviti da li su drenažne smetnje nestale i da li je došlo do oporavka diferencijalne funkcije bubrega.

U našem Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu dinamička scintigrafija bubrega s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  se izvodi od 1987. godine, od uvođenja tog radiofarmaka u kliničku praksu, posebno u dijagnostici i praćenju različitih poremećaja mokraćnog sustava u djece i novorođenčadi. Pretraga se izvodi uz aplikaciju diuretika da bi se bolusom urina pospješio prolazak kroz odvodni sustav. U smjernicama za izvođenje diuretske dinamičke scintigrafije kod djece koje je objavilo Europsko udruženje za nuklearnu medicinu, preporuča se da se diuretik primjeni u 20-toj minuti studije (F+20), ili istovremeno s radiofarmakom (F+0) (20, 21). Međutim, od pretrage prvenstveno očekujemo uvid u stanje bubrežne funkcije i drenaže u fiziološkim uvjetima, a tek ukoliko je drenaža otežana, uz farmakološki pojačanu diurezu. Naš je stav stoga, da diuretik treba aplicirati u 30-toj minuti (F+30), jer se takvim protokolom dobiva objektivian uvid u nativno stanje odvodnog sustava, odnosno drenažu. Naime, u novorođenačkoj dobi ona može i fiziološki biti sporija, a nakon aplikacije u 30-toj minuti preostaje dovoljno vremena da se evaluiira diuretski odgovor. Pri tome treba naglasiti, da se za razliku od radioloških pretraga, produživanjem studije ne povećava ozračenje djeteta.

Možemo zaključiti da je u postnatalnom praćenju djece s prenatalno utvrđenom hidronefrozom prisutno mnoštvo različitih mišljenja i preporuka, najčešće zasnovanih na ranijim iskustvima i dostupnoj, ponekad već i zastarjeloj metodologiji, zbog čega se velik broj djece podvrgava dijagnostičkim postupcima koji ih izlažu nepotrebnom ozračenju.

Rezultati naših dosadašnjih istraživanja (34, 35), ali i drugih autora (25, 36) potvrđuju vrijednost i osjetljivost rane diuretske dinamičke scintigrafije s MAG3 u praćenju prenatalno ustanovljenih dilatacija odvodnog sustava bubrega, a čijom se primjenom omogućuje da se izbjegnu ili reduciraju drugi radiološki postupci kao i korištenje drugih radiofarmaka.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj rada jest dati prilog racionalnom pristupu u obradi i praćenju djeteta sa prenatalno utvrđenom dilatacijom odvodnog sustava bubrega kojim će se omogućiti optimalni probir pacijenata za operativni zahvat.

Specifični ciljevi su:

1. ustanoviti semikvantitativne parametre renografske krivulje zdravih bubrega novorođenčadi i dojenčadi te njihovu evoluciju s rastom djeteta.
2. evaluirati iste parametre kod djece s unilateralno dilatiranim odvodnim sustavom i usporediti ih s vrijednostima zdravih jedinica.
3. usporediti nalaz prenatalnog i prvog postnatalnog ultrazvučnog pregleda bubrega, s prvim nalazom dinamičke scintigrafije s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  te s nalazom IVU.
4. pratiti nalaze kontrolnih scintigrafija da se ustanovi perzistiranje, smanjenje ili eventualno pogoršanje hidronefroze, a posebno diuretski odgovor i vrijednosti diferencijalne funkcije bubrega;
5. pokazati važnost određivanja diferencijalne funkcije bubrega uz korekciju osnovne aktivnosti, budući da u dječjoj dobi ona ima veći utjecaj na taj parametar, nego kod odraslih ispitanika;
6. usporediti nalaz kontrolne scintigrafije s preoperativnom kod skupine djece kod koje je učinjen operativni zahvat;
7. pokazati prednost primjene diuretika u 30-toj minuti studije (F+30) u potvrđivanju ili isključivanju drenažnih smetnji u odnosu na standard, F+20;
8. na temelju rezultata pokazati da se diuretskom dinamičkom scintigrafijom bubrega s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  može potvrditi postojanje hidronefroze i opstrukcije već u prvim tjednima života te pouzdano pratiti bolest.

9. na osnovu navedenog cilj je dokazati da je praćenjem prirodnog tijeka hidronefroze sukcesivnim diuretskim dinamičkim scintigrafijama, pomoću funkcionalnih parametara moguće pravovremeno ukazati na potrebu za operativnim liječenjem, s ciljem da se ono odgodi koliko je to racionalno moguće te predložiti algoritam dijagnostičkih postupaka.



### 3. ISPITANICI

Ispitanici su novorođenčad i dojenčad upućena na prvu dinamičku scintigrafiju s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  u Klinički zavod za nuklearnu medicinu u dobi od 7 do 100 dana, te na kontrolne scintigrafije prema indikaciji nadležnog liječnika specijaliste, u razdoblju od 2000. do 2009. god. Prije svake pretrage djeca su bila hospitalizirana, većina samo zbog izvođenja scintigrafije pa su tom prilikom roditelji potpisivali standardnu Suglasnost za izvođenje pretrage u cilju očuvanja zdravlja svog djeteta. Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Rijeci.

Djeca su bila uključena u ispitivanje prema slijedećim općim kriterijima:

1. prva dinamička scintigrafija je učinjena u dobi do navršena 3 mjeseca života
2. u času prve dinamičke scintigrafije, kao i kontrolnih, nije bilo znakova aktivne mokraćne infekcije (uredni laboratorijski parametri i nalazi urina),
3. u parenhimskoj fazi scintigrafije s MAG3 i na UZ, na ispitivanim bubrežnim jedinicama nisu nađene fokalne parenhimske lezije,
4. globalna funkcija bubrega bila je očuvana.

Formirane su dvije skupine ispitanika.

### **3.1. KONTROLNA SKUPINA**

Prva, kontrolna skupina (N=33), formirana je s ciljem da se ustanove vrijednosti parametara kao što su dimenzije, dinamika rasta i karakteristike renografske krivulje zdravih bubrega, kako bi se mogla vjerodostojno procijeniti eventualna odstupanja istih parametara kod bubrega s dilatacijom odvodnog sustava u radnoj skupini.

Budući da iz etičkih razloga nije primjereno zdravoj novorođenčadi i dojenčadi raditi scintigrafiju, za analizu navedenih parametara su bila uključena djeca s blažom unilateralnom bolesti bubrega (Tablica 1). Ispitivane su samo zdrave bubrežne jedinice, za koje je, osim već navedenih općih kriterija za uključenje, glavni dodatni kriterij bio uredan UZ nalaz dotičnog

bubrega. Isključeni su oni pacijenti koji su na oboljelom bubregu imali hidronefrozu III ili IV stupnja, zbog mogućeg utjecaja otežane drenaže na zdravi bubreg (37).

*Tablica 1. Uputne dijagnoze (bolesti) bubrežnih jedinica radi kojih je učinjena dinamička scintigrafija s <sup>99m</sup>Tc-MAG3.*

| Bolest | Unilateralno proširenje pijelona (I i II st) | Unilateralno proširenje pijelona i uretera (I i II st) | Podvostručenje odvodnog sustava | Ostalo | Ukupno |
|--------|--|--|---------------------------------|--------|--------|
| N      | 8  | 15   | 7                               | 3      | 33     |

Kako je većina djece dolazila na kontrolne dinamičke scintigrafije više puta (do 6 scintigrafija, prosječno 2.4 scintigrafije po djetetu), ukupno je analizirano 78 dinamičkih studija zdravih bubrežnih jedinica (Tablica 2). Prosječna starost djece kod prve scintigrafije (N=33), bila je 28 dana.

*Tablica 2. Kontrolna skupina; broj ispitanika kod svake dinamičke scintigrafije*

| DINAMIČKA SCINTIGRAFIJA S <sup>99m</sup> Tc-MAG3 |      |       |       |         |      |       |          |
|--|------|-------|-------|---------|------|-------|----------|
|  | prva | druga | treća | četvrta | peta | šesta | Ukupno N |
| Broj djece N – bubrežnih jedinica (BJ)           | 33   | 24    | 13    | 5       | 2    | 1     | 78       |

Radi praćenja promjena parametara s dobi, učinjena je podjela u 6 dobnih podskupina (Tablica 3).

Tablica 3. Kontrolna skupina zdravih bubrežnih jedinica (N = 33); broj učinjenih dinamičkih studija u odnosu na dob ispitanika

| Dob        | Broj dinamičkih studija | Broj djece kod prve scintigrafije |
|------------|-------------------------|-----------------------------------|
| 0-28 dana  | 20                      | 20                                |
| 2. mjesec  | 13                      | 13                                |
| 3 - 12 mj  | 17                      |                                   |
| 13 – 24 mj | 11                      |                                   |
| 25 – 36 mj | 11                      |                                   |
| 37 – 72 mj | 6                       |                                   |
| ukupno     | 78                      | 33                                |

### 3.2. RADNA SKUPINA

Druga, radna skupina je formirana od ispitanika s unilateralnom hidronefrozom, koja je definirana kao dilatacija bubrežne nakapnice i čašica, ili ureterohidronefrozom, definiranom kao dilatacija nakapnice, čašica i uretera, koja je prvi put ustanovljena u 18 – 20 tjednu gestacije (N=30). Dilatacija je kod svih ispitanika potvrđena UZ pretragom u prvim danima života te klasificirana prema standardnoj klasifikaciji Društva za fetalnu urologiju (SFU; Society of Fetal Urology) (19). Kod petero djece radilo se o hidronefrozi I i II stupnja, kod devetero hidronefroza je bila II/III, a kod ostalih, N= 15, IV stupnja. Podatak o stupnju hidronefroze prema SFU klasifikaciji za jedno dijete nije bio dostupan.

Na prvu dinamičku scintigrafiju s  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 djeca su bila upućena od pedijatrijskog nefrologa ili pedijatrijskog kirurga. Osim već navedenih općih kriterija za uključenje u studiju, dodatni kriteriji su bili:

1. barem jedna kontrolna dinamička scintigrafija unutar prve godine života kod neoperirane djece

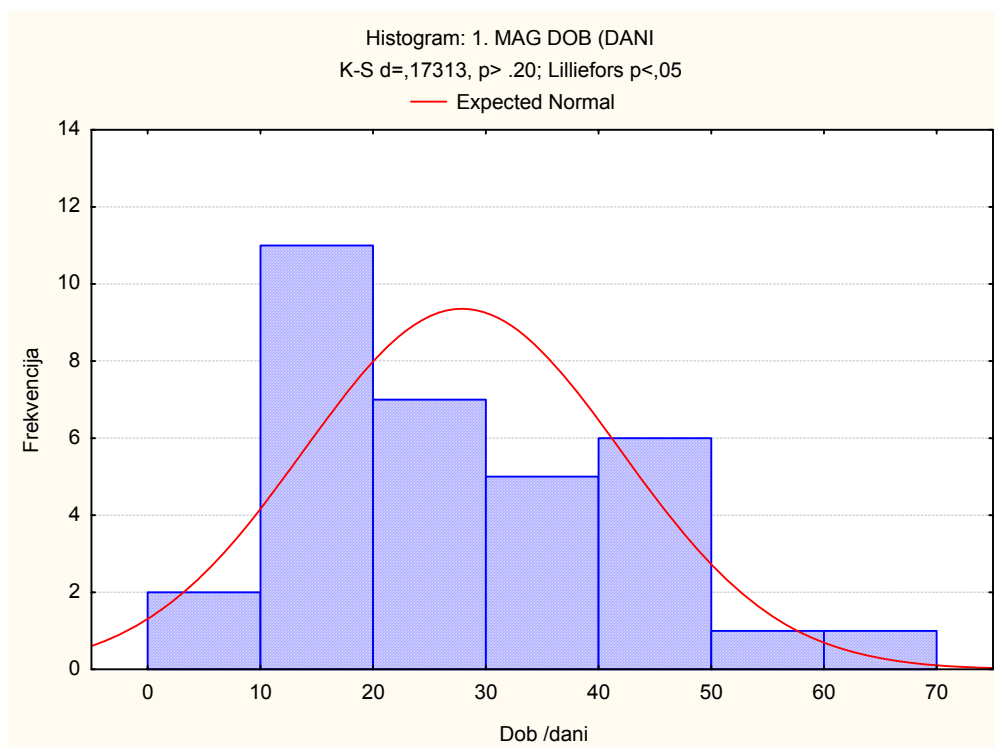
2. barem jedna kontrolna dinamička scintigrafija nakon operativnog zahvata kod operirane djece.

Iz istraživanja su isključeni pacijenti sa izrazitijim stanjenjem parenhima bubrega čije je učešće u ukupnoj funkciji manje od 20%, što se smatra granicom afunkcije bubrega.

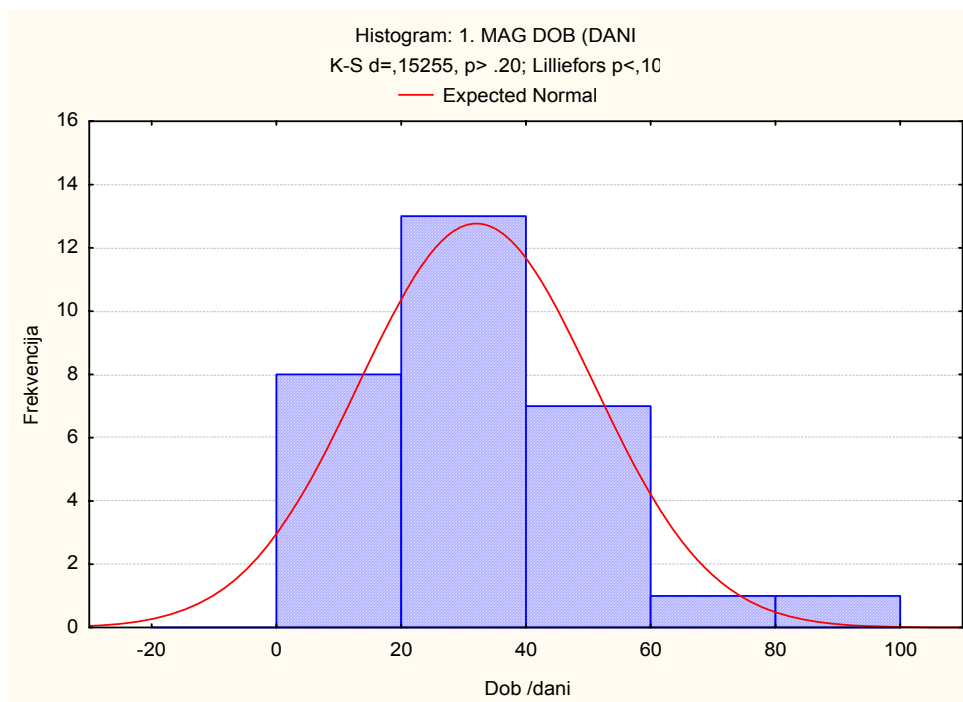
Formirane su podskupine hidronefrotičnih (N=30) i kontralateralnih bubrežnih jedinica (N=30), a evaluirani su parametri duljine bubrega, diferencijalne funkcije i karakteristika renografske krivulje.

### 3.3. DOBNA RASPODJELA ISPITANIKA U VRIJEME PRVE DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE

Dobna raspodjela ispitanika kontrolne skupine (N=33) i radne skupine (N=30), je normalna ( $P > 0.20$ ), (Slike 1. i 2.).



Slika 1. Dobna raspodjela ispitanika iz kontrolne skupine zdravih bubrežnih jedinica u vrijeme prve dinamičke scintigrafije s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  (N=33).



Slika 2. Dobna raspodjela ispitanika iz radne skupine u vrijeme prve dinamičke scintigrafije s  $^{99m}\text{Tc-MAG}$  ( $N=30$ ).

U Tablici 4. su prikazane vrijednosti aritmetičke sredine te medijani dobi obje skupine djece u vrijeme prve dinamičke scintigrafije s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ . Statistička analiza (One-way ANOVA i Man Whitneyev test) je pokazala da razlika u dobi između skupina nije značajna ( $P=0,099$  i  $P=0,103$ ).

Tablica 4. Dobna raspodjela ispitanika u vrijeme prve scintigrafije

| Skupina   | N  | Životna dob /dani |         |  |        |   |
|-----------|----|-------------------|---------|--|--------|---|
|           |    | Mean $\pm$ SD     | 95 % CI | Medijan ( $5^{\text{ta}}$ - $95^{\text{ta}}$ ) | Raspon | Statistika  |
| Kontrolna | 33 | 28 $\pm$ 14       | 23 - 33 | 25 (7 - 53)                                    | 7 - 62 | Oneway ANOVA<br>$P=0,266$<br>Mann-Whitneyev<br>test $P=0,314$ |
| Radna     | 30 | 32 $\pm$ 18       | 25 - 39 | 27 (13 - 67)                                   | 7 -100 |   |
| Svi       | 63 | 30 $\pm$ 16       | 26-34   | 26 (13-53)                                     | 7-100  |   |

### 3.4. RASPODJELA ISPITANIKA PREMA SPOLU

Raspodjela prema spolu je prikazana u Tablici 5.

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema spolu

| Skupina   | Spol   |       | Statistika              |
|-----------|--------|-------|-------------------------|
|           | ženski | muški |                         |
| Kontrolna | 9      | 24    | $\chi^2 = 0,27$ P=0,600 |
| Radna     | 10     | 20    |                         |
| Svi       | 19     | 44    | 0,011*                  |

\*označava statističku značajnost

Uočava se ukupno značajno veći broj muške djece ( $\chi^2=9,14$ ; P=0,011). Pritom je broj muške i ženske djece podjednako raspodijeljen u obje skupine ( $\chi^2 = 0,27$ ; P=0,600), odnosno raspodjela s obzirom na spol je podjednaka u kontrolnoj skupini i kod djece s hidronefrozom.

### 3.5. POSTUPAK S ISPITANICIMA RADNE SKUPINE

Jedan do tri dana prije prve scintigrafije svakom je djetetu iz radne skupine bio učinjen prvi postnatalni pregled bubrega ultrazvukom da se potvrdi unilateralna dilatacija bubrega.

Kod 22 djece je prije prve dinamičke scintigrafije bila učinjena i IVU, a kod 27 i MCUG, ali je samo kod 5 ispitanika pronađen VUR (18,5%).

Kod svih ispitanika (N=30) bila je učinjena barem jedna kontrolna dinamička scintigrafija; 16 ih je došlo ukupno tri puta, 8 četiri puta, kod 6 je bilo učinjeno pet, a kod 4 ukupno šest scintigrafija u periodu praćenja od 8 godina. Tako su sakupljeni podaci od ukupno 94 dinamičkih studija bubrega, koji su obrađeni zasebno za svaku podskupinu, odnosno odvojeno za hidronefrotične i kontralateralne jedinice.

Kod devetnaestero djece (19/30, 63,3%) je u periodu praćenja bio učinjen operativni zahvat na hidronefrotičnom bubregu i nakon toga barem jedna kontrolna scintigrafija.



## 4. METODE

#### **4. 1. IZVOĐENJE DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE BUBREGA S <sup>99m</sup>Tc-MAG3 UZ PRIMJENU DIURETIKA**

Diuretska dinamička scintigrafija bubrega s <sup>99m</sup>Tc-MAG3 u našoj ustanovi se izvodi od 1987. god prema modificiranom standardnom protokolu, odnosno smjernicama Europskog udruženja za nuklearnu medicinu (European Society of Nuclear Medicine, EANM) (20, 21), uz primjenu diuretika u tridesetoj minuti studije.

Djeca su na pretragu dolazila u pratnji roditelja ili osoblja s bolničkog odjela najčešće s prethodno postavljenim venskim putem (venski kateter) kako bi tijekom pretrage bila što mirnija. Roditeljima koji su bili u pratnji djeteta prije početka snimanja je ukratko opisan postupak izvođenja.

Nastojalo se da djeca budu dobro peroralno hidrirana (unos tekućine barem 10 - 15 ml/kg tjelesne težine), a novorođenčad i dojenčad nahranjena neposredno prije snimanja. Dobra priprema i suradnja s roditeljima omogućili su da se pretraga izvodi bez korištenja sedacije.

Aktivnost radiofarmaka koju treba aplicirati pojedinom djetetu bila je izračunata prema tjelesnoj težini pomoću tablica Pedijatrijske sekcije Europskog udruženja nuklearne medicine (38, 39). Radiofarmak je apliciran u prethodno postavljen venski put ili pomoću jednokratnog sistema za injiciranje (tzv. butterfly).

Studije su snimane u ležećem položaju, u stražnjoj projekciji, s detektorom ispod djeteta, na Siemens Orbiter Digitrac 3700 i/ili Siemens Diacam gama kamerama priključenim na računalo s ICON<sup>®</sup> programskim paketom za obradu scintigrafskih studija.

Novorođenčad i dojenčad do 6 kg tjelesne težine polegnuta su izravno na detektor kamere, uz uvećanje (zoom 1,5 ili 2). Snimanje je započelo istovremeno s aplikacijom radiofarmaka i ukupno trajalo 45 minuta, odnosno 90 sličica po 30 sekundi. Podaci su pohranjeni u računalo u matrici 128 x 128 x 8.

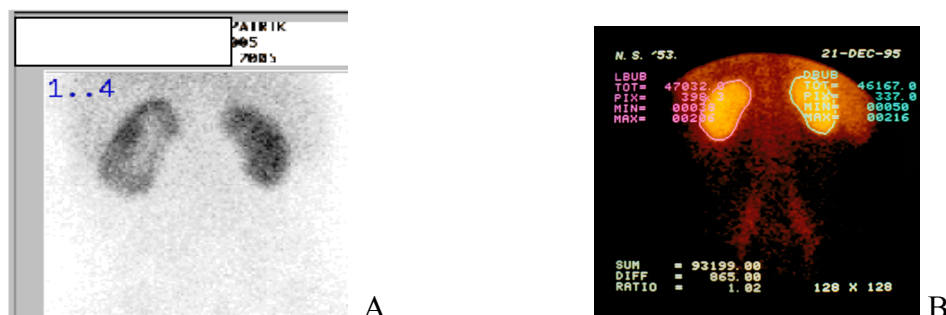
U tridesetoj minuti je intravenski apliciran diuretik furosemid (Lasix<sup>®</sup>, 1 mg/kg tjelesne težine, maksimalno do 20 mg) tijekom 60 sekundi.

Ukoliko su nakon aplikacije diuretika perzistirali znakovi zadržavanja aktivnosti u dilatiranom segmentu odvodnog sustava, a nije nastupilo mokrenje, snimljeni su dodatni scintigrami nakon mokrenja. Ova, tzv. postmikcijska dinamika traje još pet minuta, odnosno deset sličica. Ukoliko je reakcija na diuretik i nakon toga izostala, snimanje je nastavljeno u potrbušnom položaju, u anteriornoj projekciji.

Ako se već prije početka snimanja moglo predvidjeti značajnije drenažne smetnje, dijete je postavljeno na detektor nagnut za 5 – 10°, tako da gornji dio tijela bude povišen u odnosu na donji, kako bi se drenaža potakla gravitacijom.

#### 4.2. ANALIZA DIURETSKE DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE BUBREGA

Po završetku snimanja napravljena je analiza pohranjenih scintigrama pomoću programa za obradu. Na početku, formirana je slika inicijalne, tzv. parenhimske faze, zbrajanjem slika prve 1,5 – 2 minute studije, kada još nije došlo do sekrecije u odvodni sustav (Slika 3.A). Ova se slika vizualno analizirala zbog procjene eventualnih parenhimskih lezija, a izmjerene su i dimenzije bubrega pomoću kalibracijskog faktora.



Slika 3. Parenhimska faza dinamičke scintigrafije s MAG3 (A). Ocrtane regije interesa bubrega s registriranim brojem impulsa unutar njih (B).

Kalibracijski faktor je numerička vrijednost koja omogućuje izračunavanje udaljenosti između dvije točke na zaslonu računala u pikselima u realnu udaljenost u standardnim SI jedinicama, a ovisi o karakteristikama kamere i korištenoj matrici. Primjerice, za studiju snimljenu na Siemens Diacam kameri u matrici 128 x 128 x 8 uz korištenje uvećanja (zoom) 1.45, realna udaljenost od gornjeg do donjeg pola bubrega koja na zaslonu iznosi N piksela, računa se prema formuli (Formula 1.):

$$\text{Duljina bubrega (cm)} = N \times 4.79 : 1.45 \quad (1)$$

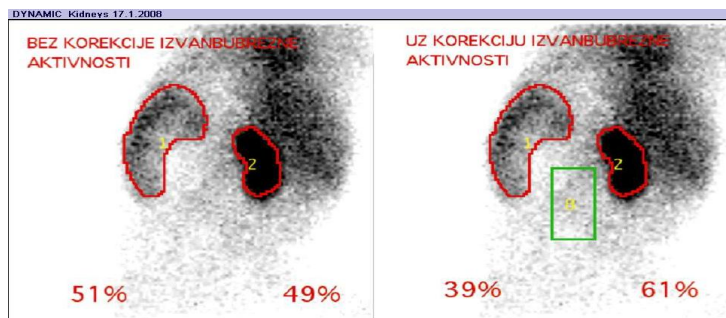
*Formula 1. Određivanje duljine bubrega na Siemens Diacam kameri uz zoom 1.45 i matricu 128 x 128 pomoću kalibracijskog faktora*

Nakon mjerenja dimenzija, ocrtane su regije interesa oko kontura bubrega (eng. Regions of interest, ROIs, Slika 3.B), a na temelju broja sakupljenih impulsa unutar njih, izračunata je diferencijalna funkcija (DFB), odnosno doprinos pojedinog bubrega u ukupnoj funkciji. Normalnom vrijednošću diferencijalne funkcije smatrala se vrijednost između 45 i 55% (40, 41). Za određivanje je korištena je metoda omjera broja impulsa (engl. Uptake ratio method; Formula 2).

$$\text{DFB (\%)} = \frac{\text{Imp ROI lijevog bubrega}}{\text{Imp ROI lijevog + Imp ROI desnog bubrega}} \times 100 \quad (2)$$

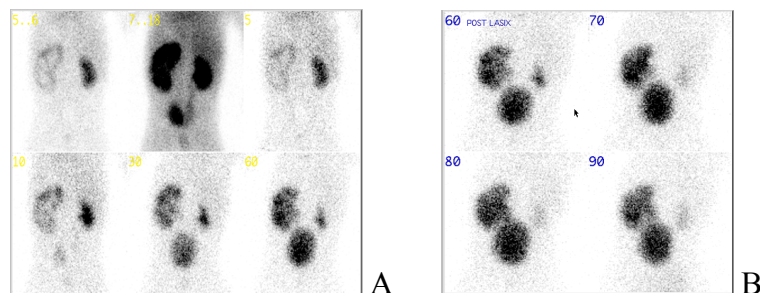
*Formula 2. Određivanje DFB metodom omjera broja impulsa kod dinamičke scintigrafije*

S obzirom da na aktivnost unutar regija interesa bubrega utječe i aktivnost iz susjednih organa koji se sa bubrezima djelomično preklapaju, diferencijalna funkcija je određivana i uz korekciju za osnovnu aktivnost (OA), (Slika 4).



Slika 4. Parenhimska faza dinamičke scintigrafije s MAG3 s ocrtanim regijama interesa bubrega. (A) DFB bez korekcije za osnovnu aktivnost. (B) DFB uz korekciju osnovne aktivnosti. Vidljiva je razlika u diferencijalnoj funkciji prije i nakon korekcije (%).

Nakon analize parenhimske faze, vizualno se procjenjivao daljnji tijek studije (Slika 5), odnosno prolaz radiofarmaka kroz odvodni sustav. Korištenjem navedenih regija interesa, generirane su krivulje aktivnosti u vremenu nad bubrezima, tzv. renografske krivulje.



Slika 5. Sličice pojedinih faza studije do aplikacije diuretika (A); nakon aplikacije diuretika (B)

Svakom pacijentu je učinjena standardna obrada dinamičke scintigrafije bubrega koja je uključivala vizualnu procjenu parenhima uz opis eventualnih parenhimskih lezija, određivanje diferencijalne funkcija bubrega (sa i bez korekcije za osnovnu aktivnost), vizualnu procjenu odvodnog sustava bubrega, odnosno drenaže te semikvantitativnu analizu renografskih krivulja, a posebno nakon aplikacije diuretika.

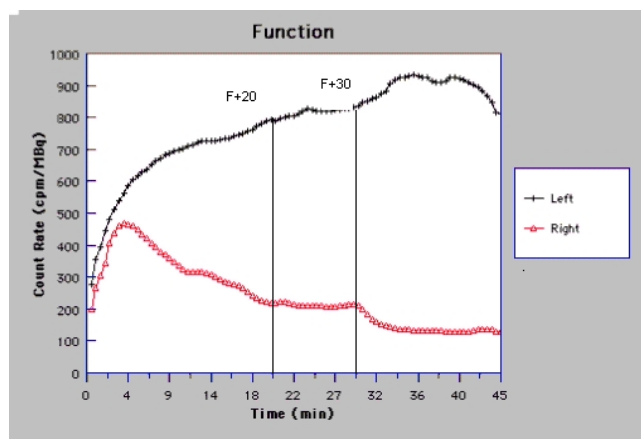
Definirani su parametri renografske krivulje Tmax, kao vrijeme postizanja maksimalnog broja impulsa u regiji bubrega te poluvrijeme eliminacije T1/2max, kao vrijeme

koje je bilo potrebno da od časa  $T_{max}$  broj impulsa padne na polovicu maksimalne vrijednosti. Uveden je i novi parametar kako bi se preciznije ispitala drenaža, P 20-30.

U obradi podataka je korišten pojam bubrežna jedinica (BJ), jer su se uspoređivale promjene na pojedinom bubregu, a ne na pojedinom pacijentu.

#### 4.2.1. PARAMETAR 20-30 (P 20-30)

Prema preporukama EANM, diuretik se može aplicirati u 20. toj minuti studije (F+20), uz radiofarmak (F+0) ili petnaest minuta prije aplikacije radiofarmaka (F-15). Ranije aplikacije diuretika mogu značajno skratiti vrijeme snimanja čime se skraćuje i parenhimska faza studije, što može utjecati na izračunavanje DFB, posebno ukoliko se diuretik aplicira prije radiofarmaka (F-15) (42). Aplikacija u 20-toj minuti je s te strane prihvatljiva, ali je kod novorođenčadi i dojenčadi koja često nisu optimalno hidrirana, moguć sporiji tranzit radiofarmaka kroz parenhim i odvodni sustav, naročito kada je prisutna hidronefroza. Stoga je naš stav koji je odraz dugogodišnjeg iskustva da je bolje aplicirati diuretik kasnije, da bi prikaz parenhimske faze bolje odražavao native uvjete (43), te da se uoči spontani početak eliminacije prije aplikacije diuretika. Da bi se potvrdila hipoteza prednosti kasnije aplikacije, učinjena je evaluacija nagiba renografske krivulje između 20-te i 30-te minute, odnosno u periodu između trenutka standardne primjene diuretika (F+20) i naše metode F+30. To je učinjeno uspoređivanjem broja impulsa na krivulji u regiji bubrega u 20-toj i 30-toj minuti i procjenom da li u tom periodu dolazi do daljnjeg rasta ili spuštanja renografske krivulje i za koliko (Slika 6). Broj impulsa u 20-toj minuti nužno je veći u odnosu na broj u tridesetoj ukoliko postoji spontana tendencija pražnjenja odvodnog sustava pa je pretpostavka da će reakcija na diuretik u tom slučaju biti pozitivna. Ukoliko je u tom periodu krivulja uzlaznog tijeka, to bi predskazivalo negativnu reakciju na diuretik.



Slika 6. Razlika u visini renografske krivulje između 20-te i 30-te minute studije.

#### 4.2.2. DIURETSKI ODGOVOR

Nakon aplikacije diuretika u 30-toj minuti definiran je i diuretski odgovor kao pozitivan, negativan (odsutan) ili dvojben. Pozitivnim odgovorom se smatrao svaki silazni tijek krivulje iza 30-te minute. Negativnim se smatrao daljnji porast ili ravna krivulja, a dvojbenim naznačeno silazni tijek krivulje koji ne mijenja nagib nakon aplikacije diuretika. U nekim procjenama, da bi se rezultati interpretirali prema strožijim kriterijima, negativan i dvojben odgovor promatrali su se jedinstveno, kao odsustvo reakcije na diuretik. Da bi se pokazalo da u interpretaciji nalaza odgovor na diuretik ne treba promatrati odvojeno od funkcije bubrežnog parenhima, vrijednosti diferencijalne funkcije bubrega su uspoređene s diuretskim odgovorom, da se uoči da li je odsustvo reakcije na diuretik vezano sa smanjenjem DFB. Ispitano je u koliko ispitanika je odsutan ili dvojben diuretski odgovor prisutan uz nižu vrijednost DFB i obrnuto, u koliko je slučajeva pozitivan odgovor povezan s urednom vrijednošću DFB.

#### **4.3. DODATNI POSTUPCI KOD KONTROLNE SKUPINE**

U kontrolnoj skupini u kojoj su evaluirane zdrave bubrežne jedinice, Tmax i T1/2max određivani su da bi se utvrdile normalne vrijednosti za pojedine dobne skupine djece.

Dodatno je učinjena usporedba duljine bubrega određene dinamičkom scintigrafijom i na ultrazvučnom pregledu, kako bi se procijenilo da li se i ovom scintigrafskom metodom može pouzdano pratiti rast bubrega. Taj bi podatak veličine, odnosno mogućnost praćenja rasta bubrega u skladu s rastom djeteta, uz ostale navedene parametre, bitno olakšao interpretaciju nalaza dinamičke scintigrafije u slučaju patološkog nalaza renografske krivulje i diuretskog odgovora.

#### **4.4. KONTROLNE DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE U RADNOJ SKUPINI**

Nalazi kontrolnih dinamičkih scintigrafija su obrađeni po svim navedenim parametrima (praćenje rasta, izgled parenhima, diferencijalna funkcija, analiza renografskih krivulja i evaluacija diuretskog odgovora), u svrhu detekcije eventualne progresije dilatacije odvodnog sustava i praćenja kontralateralnih, nedilatiranih bubrega.

Ukupno su na taj način obrađene 94 diuretske dinamičke studije.

Posebno su uspoređeni i svi elementi scintigrafskog nalaza (Tmax, T1/2max, DFB) kod djece (N=19) prije i poslije operativnog zahvata.

#### **4.5. OSTALE METODE**

Svakom ispitaniku radne skupine uključenom u ovu studiju već je prenatalno ultrazvučnim pregledom majke, najčešće između 18 i 20 tjedna trudnoće, postavljena sumnja na unilateralnu dilataciju odvodnog sustava samog bubrega ili bubrega i uretera, koja je potvrđena ultrazvučnim pregledom nakon rođenja.



Prije dolaska u Klinički zavod kod većine ispitanika (N= 22) je već bila učinjena intravenska urografija, pa je nalaz uspoređen s nalazom scintigrafije. Nalaz MCUG, koja je učinjena također kod većine ispitanika (N= 27), korišten je da se utvrdi da li je kod jedinica s dilatacijom bio prisutan VUR.

#### 4.6. STATISTIČKE METODE

Statistička obrada podataka je provedena uz pomoć statističkog programa *Statistica* 8.1 (StatSoft Inc., Tulsa, SAD) i *MedCalca* 11.2.0.0 (MedCalc Inc., Maruakerke, Belgium).

Normalnosti raspodjele za kontinuirane varijable: dob, Tmax, T1/2max i diferencijalnu funkciju bubrega, ispitane su s pomoću Kolmogorov-Smirinavljevog testa. Kada je utvrđena normalnost raspodjele podataka, za prikaz rezultata je korištena aritmetička sredina i standardna devijacija, a kada nije, medijan i 5<sup>ta</sup> - 95<sup>ta</sup> percentila. Analiza razlika tih varijabli između skupina utvrđena je pomoću jednosmjerne analize varijanci (*one-way ANOVA* testom), ili Kruskal-Wallisovim testom, a kao *post-hoc* test korišten je Tukeys' test ili Mann-Whitneyev test. Za usporedbu parametara Tmax, T1/2max i diferencijalne funkcije bubrega prije i poslije operacije korištena je ANOVA za ponavljana mjerenja (*Repeated measures ANOVA*). Analize razlika kategorijskih varijabli, kao što su odgovor na diuretik i učestalosti javljanja promjena u broju impulsa između 20-te i 30-te minute između skupina ili unutar skupine, učinjene su Chi kvadrat ( $\chi^2$ ) ili Fischer egzaktnim testovima, a za *post-hoc* analize je korišten *t*-test razlike proporcija. Korelacijske analize između dobi i parametara Tmax i T1/2max učinjene su s pomoću Pearsonovog koeficijenta korelacije.

U svim testovima rezultati su smatrani statistički značajnima na razini  $P \leq 0,05$ .

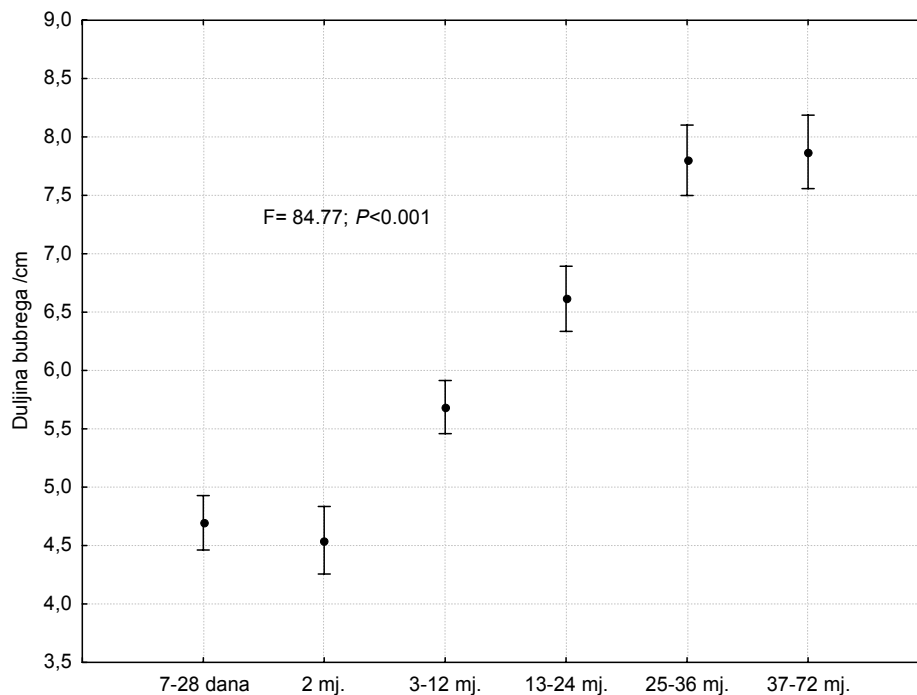
## 5. RESULTATI

## 5.1. KONTROLNA SKUPINA

U ovoj skupini je kroz 78 scintigrafskih studija zdravih bubrežnih jedinica praćen rast bubrega i uspoređen s dimenzijama na ultrazvuku. Za usporedbu su bili dostupni podaci iz 54 nalaza UZ bubrega, međutim kako u većini nije bilo podataka o širini bubrega, koja je i od manjeg fiziološkog značenja, uspoređivane su samo vrijednosti duljine bubrega. Praćeni su i parametri renografske krivulje Tmax i T1/2max, kako bi se ustanovilo koje vrijednosti odgovaraju određenim dobnim skupinama djece.

### 5.1.1. DULJINA BUBREGA NA SCINTIGRAFIJI I DOB

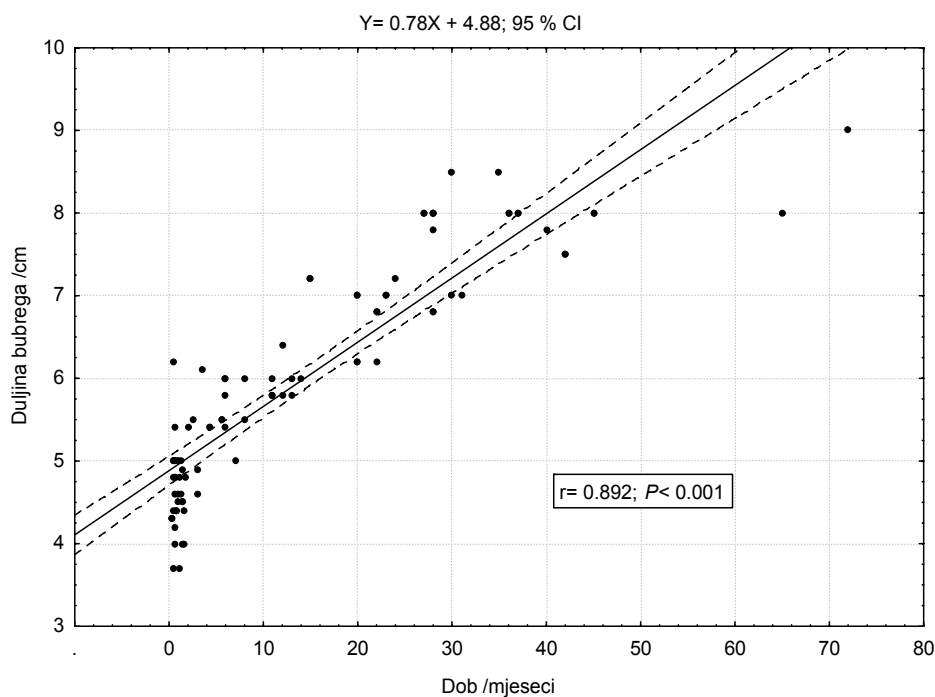
Prosječna vrijednost duljine bubrega izmjerena u parenhimskoj fazi dinamičke scintigrafije se ne mijenja značajno između prvog i drugog mjeseca života ( $P = 0,971$ ). Međutim, statistička značajnost postoji među svim dobnim grupama od drugog mjeseca do treće godine života ( $P < 0,001$ ) (Slika 7).



Slika 7. Duljina bubrega određena na scintigrafiji i dob (srednja vrijednost  $\pm$  SD)

Na Slici 8. je prikazana pozitivna korelacija ( $r = 0,892$ ) između duljine bubrega i dobi.

Očekivana duljina bubrega za određenu dob se može izračunati pomoću jednadžbe pravca linearne regresije:  $y = 0,78 X + 4,88$  (Slika 8). Tako je, primjerice za dvomjesečno dojenče očekivana scintigrafski izmjerena duljina bubrega  $0,78 \times 2 + 4,88 = 6,4$  cm.



Slika 8. Korelacija između duljine bubrega na scintigrafiji (cm) i dobi (u mjesecima)

### 5.1.2. USPOREDBA DULJINE BUBREGA NA SCINTIGRAFIJI I ULTRAZVUKU

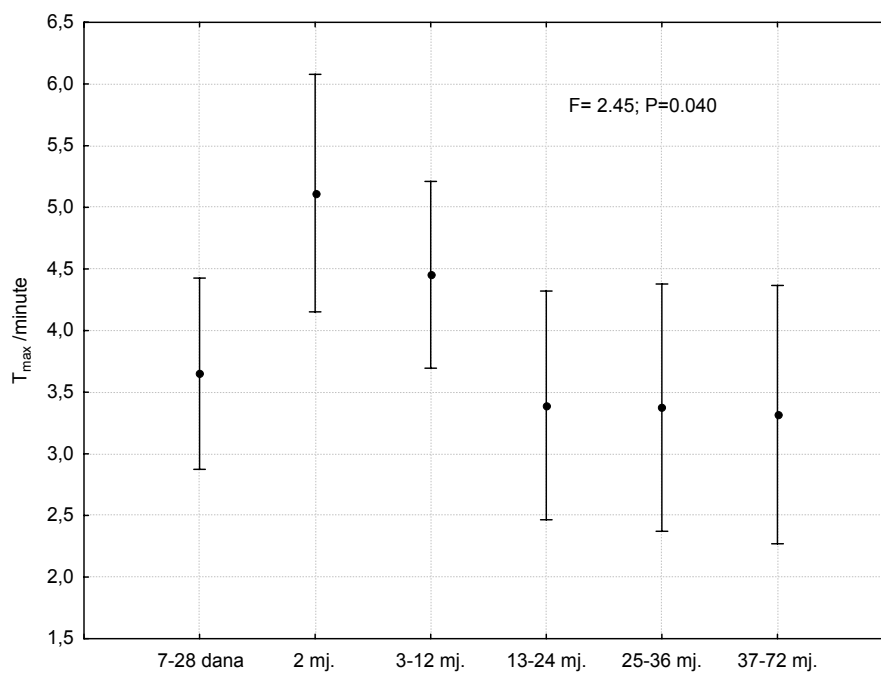
Podaci za duljinu bubrega izmjerenu pomoću ultrazvuka nisu bili dostupni za sve ispitanike, tako da su za usporedbu korišteni podaci za 54 jedinice. Rezultati su pokazali da duljina bubrega na scintigrafiji značajno korelira s duljinom mjerenom ultrazvučnom metodom. Između duljine izmjerene na scintigrafiji i ultrazvukom nisu nađene statistički značajne razlike niti u jednoj dobnoj skupini (sve  $P > 0,05$ ). (Tablica 6).

Tablica 6. Usporedba duljine bubrega izmjerene na scintigrafiji i ultrazvučnom metodom

| DOB             | Scintigrafija (cm)<br>N = 78 |           | Ultrazvuk (cm)<br>N = 54 |           | Statistika<br><i>P</i> |
|-----------------|------------------------------|-----------|--------------------------|-----------|------------------------|
|                 | N                            | Mean ± SD | N                        | Mean ± SD |                        |
| 7-28 dana       | 20                           | 4,7 ± 0,5 | 12                       | 4,6 ± 0,7 | 0,999                  |
| 2. mjesec       | 13                           | 4,6 ± 0,5 | 9                        | 5,1 ± 0,5 | 0,734                  |
| 3 - 12 mjeseci  | 17                           | 5,7 ± 0,5 | 12                       | 5,9 ± 0,4 | 0,932                  |
| 13 – 24 mjeseci | 11                           | 6,5 ± 0,6 | 9                        | 6,3 ± 0,5 | 0,969                  |
| 25 – 36 mjeseci | 8                            | 7,8 ± 0,6 | 6                        | 7,4 ± 0,6 | 0,851                  |
| 37 – 72 mjeseca | 9                            | 7,9 ± 0,5 | 6                        | 7,4 ± 0,5 | 0,726                  |

### 5.1.3. VRIJEME DO MAKSIMUMA RENOGRAFSKE KRIVULJE (Tmax) I DOB

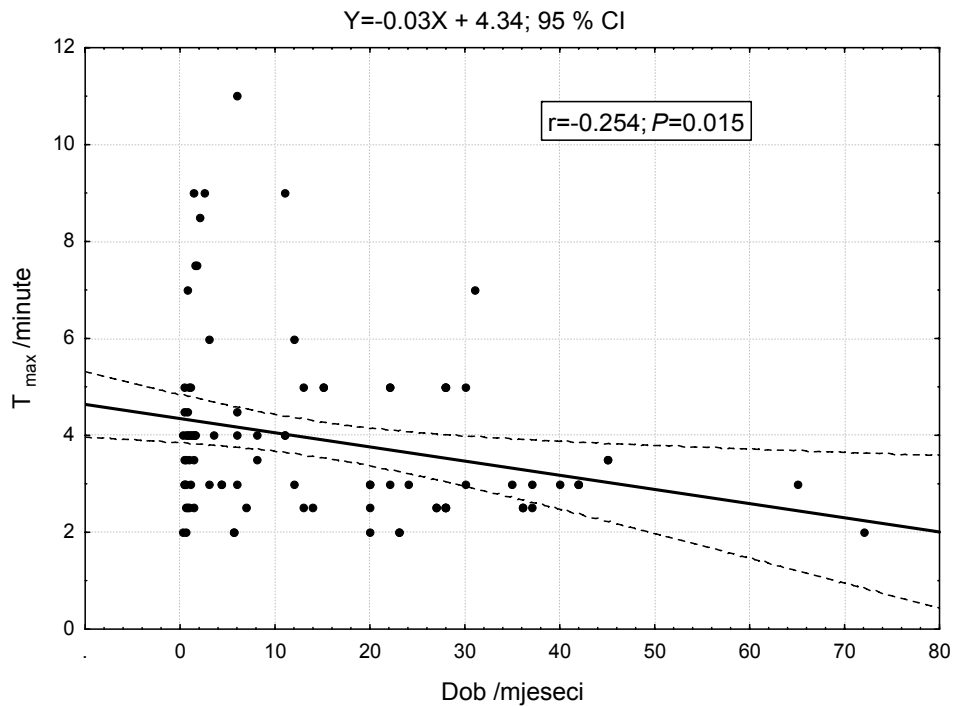
Srednje vrijednosti Tmax su statistički značajno različite između svih dobnih skupina ( $P = 0,040$ ) (Slika 9).



Slika 9. Vrijednosti Tmax (min) u različitim dobnim skupinama (srednja vrijednost ±SD)

Kod novorođenčadi Tmax iznosi  $3,65 \pm 1,2$  min i značajno je kraće ( $P=0,026$ ) nego u drugom mjesecu života ( $5,12 \pm 2,2$  min). U starijim dobnim skupinama (do kraja prve, druge godine i nakon toga) prosječna vrijednost Tmax se značajno skraćuje u odnosu na drugi mjesec života (sve  $P<0,05$ ).

Na Slici 10. je prikazana korelacija između Tmax i dobi djeteta.



Slika 10. Korelacija između Tmax i dobi

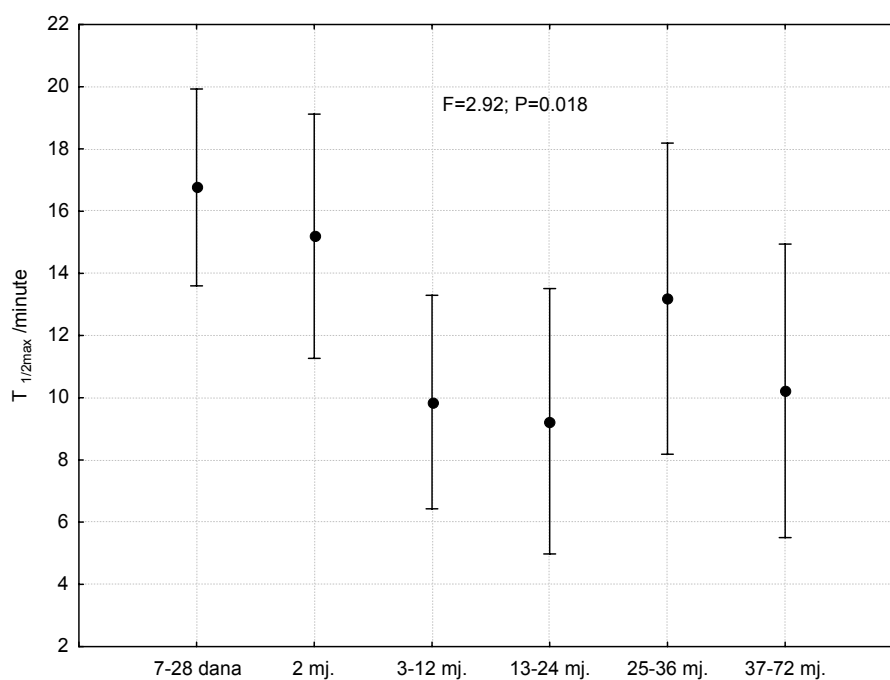
Korelacijski koeficijent je negativan što znači da se vrijeme Tmax s dobi statistički značajno skraćuje ( $r = -0,254; P = 0,015$ ). Vrijednosti Tmax primjerene određenoj dobi djeteta mogu se izračunati iz grafikona, koristeći jednadžbu pravca linearne regresije,  $y = 0,03X + 4,34$  (Slika 10). Primjerice, za dvomjesečno dojenče očekivana vrijednost Tmax je  $0,03 \times 2 + 4,34 = 4,4$  min, no može biti do 5,3 min.

#### 5.1.4. POLUVRIJEME ELIMINACIJE (T1/2max) I DOB

Za svaku dobnu skupinu je izračunata prosječna vrijednost T1/2max. Kod novorođenčadi prosječno vrijeme T1/2max iznosi  $16,7 \pm 8,2$  min, što je značajno dulje nego u slijedeće tri dobne skupine ( $15,2 \pm 6,7$ ,  $9,9 \pm 5,5$ ,  $9,2 \pm 4,8$  min) (Tablica 7, Slika 11).

Tablica 7. Vrijednosti T1/2max u pojedinim dobnim skupinama

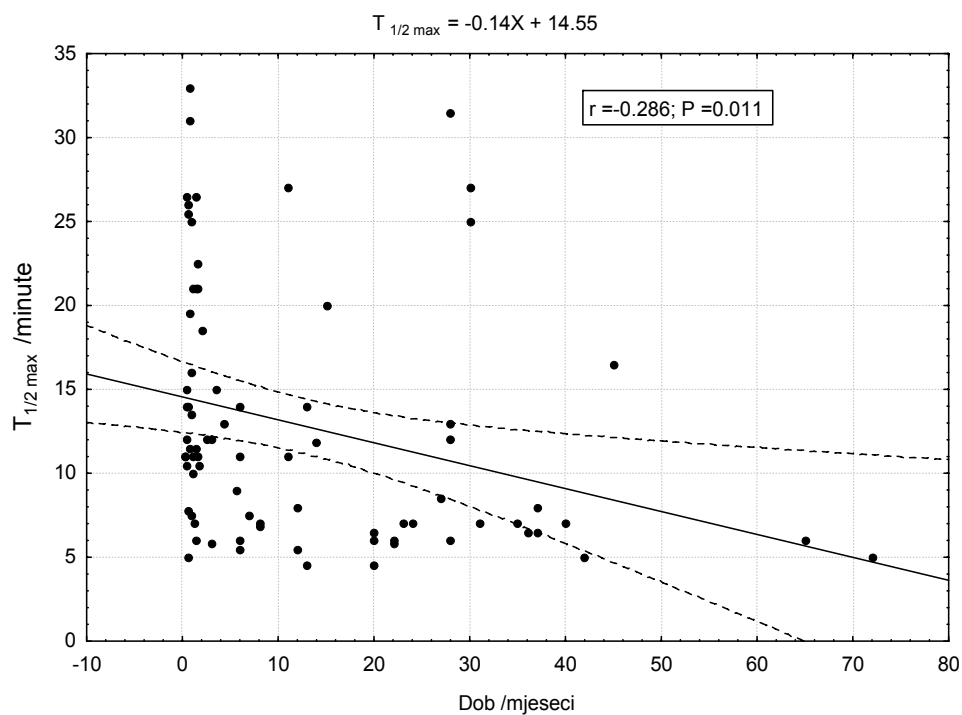
|                | Dobna skupina     |                   |                  |                  |                    |                    | Statistika |
|----------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------|
|                | 7-28 dana         | 2. mjesec         | 3-12 mj          | 13- 24 mj        | 25 – 36 mj         | 37 – 72 mj         | P          |
| <b>T1/2max</b> | <b>16,7 ± 8,2</b> | <b>15,2 ± 6,7</b> | <b>9,9 ± 5,5</b> | <b>9,2 ± 4,8</b> | <b>13,2 ± 10,2</b> | <b>10,2 ± 6,82</b> | 0,019*     |



Slika 11. Vrijednosti T1/2max (min) kod različitih dobnih skupina (srednja vrijednost  $\pm$ SD)

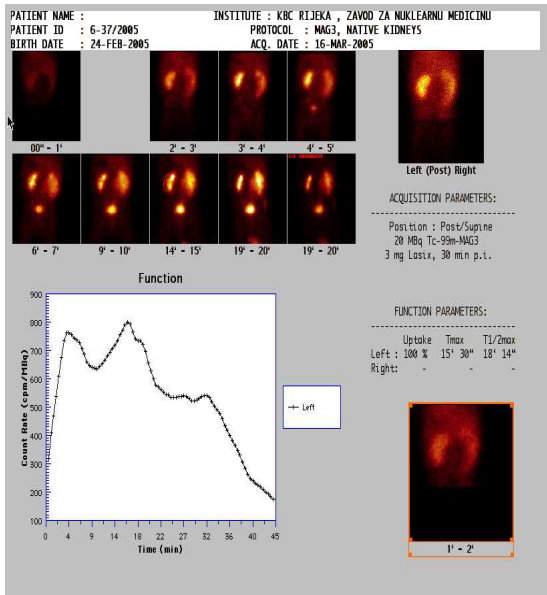
Na Slici 12. je prikazana korelacija između poluvremena eliminacije (T1/2max) i dobi.

Koeficijent korelacije je negativan, što znači da se  $T_{1/2max}$  s dobi skraćuje ( $r = -0,286$ ;  $P = 0,011$ ). Očekivana srednja vrijednost  $T_{1/2max}$  za dijete određene dobi se može izračunati iz grafikona pomoću jednadžbe pravca linearne regresije. Primjerice, za dvomjesečno dojenče očekivano vrijeme  $T_{1/2max}$  bi bilo  $-0,14 \times 2 + 14,55 = 14,3$  min.

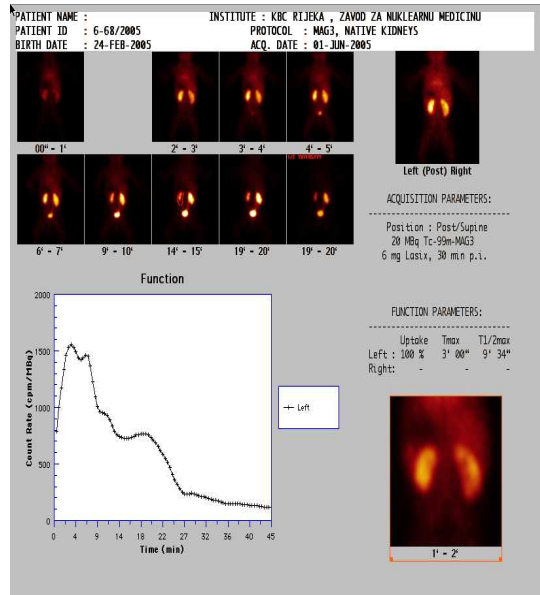


Slika 12. Korelacija između prosječne vrijednosti  $T_{1/2max}$  i dobi

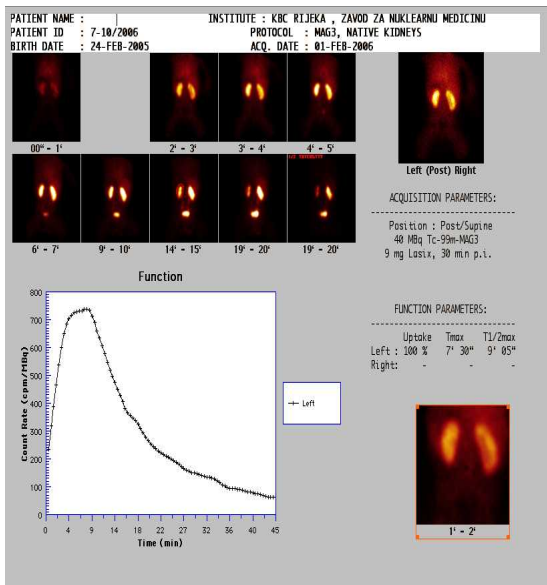




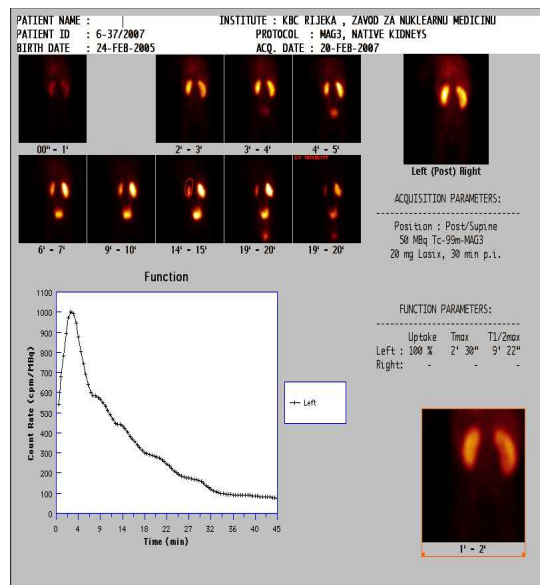
I



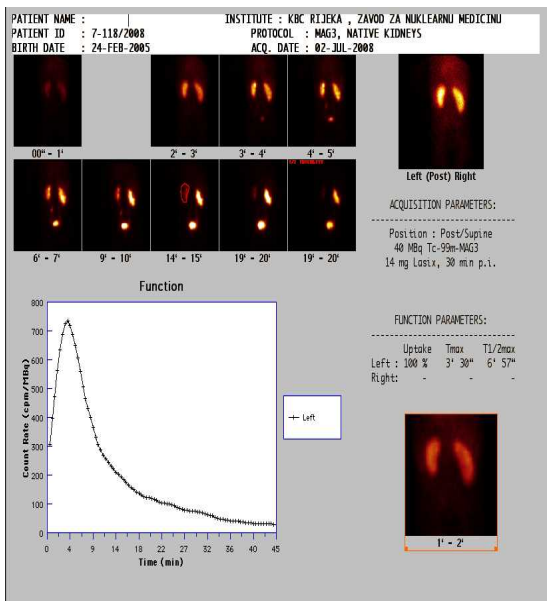
II



III



IV



V

Slika 13 (I-V). Primjer evolucije renografske krivulje zdravog lijevog bubrega s dobi:

- (I) dinamička scintigrafija s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  u novorođenačkoj dobi,
- (II) u dobi od 3 mjeseca,
- (III) 11 mjeseci,
- (IV) 2 godine,
- (V) 3 godine i 4 mjeseca

Na primjeru sa Slike 13. možemo pratiti razvoj renografske krivulje s dobi. Uočava se formiranje tipičnog oblika krivulje, naročito eliminacijskog segmenta do dobi od tri godine.

## 5.2. RADNA SKUPINA – PRVA SCINTIGRAFIJA

### 5.2.1. PROCJENA DULJINE HIDRONEFROTIČNIH JEDINICA SCINTIGRAFIJOM

Duljina dilatiranih bubrežnih jedinica je određena na prvoj scintigrafiji i na kontrolama, a Tablica 8. prikazuje srednje vrijednosti u dobnim skupinama, na isti način kako su prethodno prikazani rezultati kontrolnih jedinica.

*Tablica 8. Duljina hidronefrotičnih bubrežnih jedinica (N=58) određena scintigrafijom*

| DOB             | Duljina određena scintigrafijom (cm) |           |
|-----------------|--------------------------------------|-----------|
|                 | N                                    | Mean ± SD |
| 7-28 dana       | 17                                   | 5,2 ± 1,4 |
| 2. mjesec       | 11                                   | 5,2 ± 0,9 |
| 3-12 mjeseci    | 9                                    | 6,1 ± 1,9 |
| 13 – 24 mjeseci | 8                                    | 7,1 ± 0,3 |
| 25 – 36 mjeseci | 6                                    | 7,7 ± 0,6 |
| 37 – 72 mjeseca | 7                                    | 7,5 ± 1,7 |

Uspoređene su vrijednosti duljine bubrežnih jedinica s dilatiranim odvodnim sustavom s vrijednostima duljine iz kontrolne skupine zdravih, u djece do godine dana (Tablica 9).

Tablica 9. Usporedba duljine bubrega u pojedinim dobnim skupinama između zdravih i hidronefrotičnih jedinica

| Dobna skupina | Kontrolna skupine (cm) |           | Hidronefrotične jedinice (cm) |           | Statistika P |
|---------------|------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|--------------|
|               | N                      | Mean ± SD | N                             | Mean ± SD |              |
| 7-28 dana     | 20                     | 4,7 ± 0,5 | 17                            | 5,2 ± 1,4 | 0,145        |
| 2.mjesec      | 13                     | 4,6 ± 0,5 | 11                            | 5,2 ± 0,9 | 0,051        |
| 2-12 mjeseci  | 17                     | 5,7 ± 0,5 | 9                             | 6,1 ± 1,9 | 0,435        |

Iz Tablice 9. je vidljivo da su kod dilatiranih jedinica vrijednosti duljine bubrega nešto veće, ali nema statistički značajne razlike između duljine bubrega određene scintigrafijom kod zdravih i dilatiranih jedinica ( $P > 0,05$ ).

#### 5.2.2. USPOREDBA NALAZA DINAMIČKE SCINTIGRAFIJE S NALAZOM INTRAVENSKE UROGRAFIJE

Kod 23 od ukupno 30 ispitanika s dilatiranim bubrežnim jedinicama, prije dinamičke scintigrafije je bila učinjena IVU. Učinjena je usporedba sa scintigrafijom s obzirom na nalaz opstrukcije, a rezultati su prikazani u Tablici 10.

Tablica 10. Usporedba nalaza opstrukcije na IVU i scintigrafiji

| Nalaz scintigrafije |                  |                  |             |        |                                 |
|---------------------|------------------|------------------|-------------|--------|---------------------------------|
|                     |                  | Nema opstrukcije | Opstrukcija | Ukupno | Statistika                      |
| IVU nalaz           | Nema opstrukcije | 4                | 0           | 4      | $\chi^2 = 0,736$<br>$P = 0,391$ |
|                     | Ima opstrukciju  | 12               | 7           | 19     |                                 |
|                     | Ukupno           | 16               | 7           | 23     |                                 |

Nalaz IVU i dinamičke scintigrafije s MAG3 bio je sukladan samo u 11/23 dilatiranih bubrežnih jedinica; u 4 jedinice bez i 7 jedinica s opstrukcijom. Međutim, u 12 dilatiranih jedinica opstrukcija prisutna na IVU nije bila potvrđena u nalazu dinamičke scintigrafije, gdje je isključena pozitivnim diuretskim odgovorom. Stoga se nalaz opstrukcije kod tih 12 jedinica na IVU može smatrati lažno pozitivnim.

Prema rezultatima u Tablici 10, može se odrediti senzitivnost i specifičnost IVU za opstrukciju na našoj populaciji, ukoliko se nalaz diuretske scintigrafije smatra zlatnim standardom.

*Tablica 10.A: Usporedba nalaza opstrukcije na IVU i scintigrafiji \* TP=točno pozitivni, LP=lažno pozitivni, TN=točno negativni, LN=lažno negativni*

|                  | SCINTIGRAFIJA |                  |        |
|------------------|---------------|------------------|--------|
| IVU              | OPSTRUKCIJA   | NEMA OPSTRUKCIJE | UKUPNO |
| OPSTRUKCIJA      | 7 TP*         | 12 LP*           | 19     |
| NEMA OPSTRUKCIJE | 0 LN*         | 4 TN*            | 4      |
| UKUPNO           | 7             | 16               | 23     |

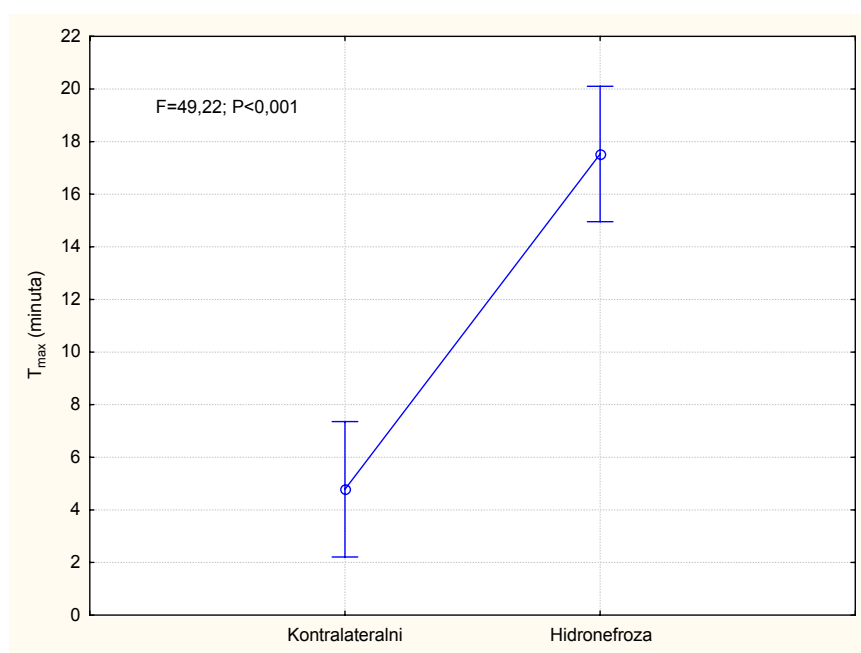
Uzevši u izračun vrijednosti iz gornje tablice, senzitivnost IVU za otkrivanje opstrukcije iznosi 100%, ali je specifičnost vrlo niska, svega 25% zbog velikog broja lažno pozitivnih nalaza. Shodno tome, točnost ovog testa u utvrđivanju opstrukcije je niska, iznosi svega 47%. Pozitivna prediktivna vrijednost, odnosno broj detektiranih „pravih“ opstrukcija iznosi svega 36%, a negativna prediktivna vrijednost, jest 100% što znači da negativan nalaz na IVU sa sigurnošću isključuje opstrukciju (Tablica 10.A).

### 5.2.3. ANALIZA RENOGRAFSKE KRIVULJE

U analizu renografske krivulje je uključeno određivanje vremena  $T_{max}$ , definiranog kao vrijeme potrebno da se dosegne maksimalni broj impulsa na krivulji, vrijeme polueliminacije  $T_{1/2max}$ , od  $T_{max}$  do časa kad broj impulsa padne na polovicu, diuretski odgovor, te određivanje parametra P 20-30 koji pokazuje kako se mijenja nagib na renografskoj krivulji, između 20-te i 30-te minute. Učinjena je i usporedba diuretskog odgovora s P 20-30.

#### 5.2.3.1. VRIJEME MAKSIMUMA RENOGRAFSKE KRIVULJE ( $T_{max}$ )

Na Slici 14. prikazane su prosječne vrijednosti  $T_{max}$  kod prve scintigrafije u podskupinama hidronefrotičnih i kontralateralnih bubrežnih jedinica.



*Slika 14. Prosječne vrijednosti  $T_{max}$  određene kod prve scintigrafije (Mean  $\pm$  2 SD) u podskupinama hidronefrotičnih i kontralateralnih bubrežnih jedinica*

Prosječne vrijednosti  $T_{max}$  u podskupinama hidronefrotičnih i kontralateralnih jedinica brojčano su prikazane u Tablici 11.

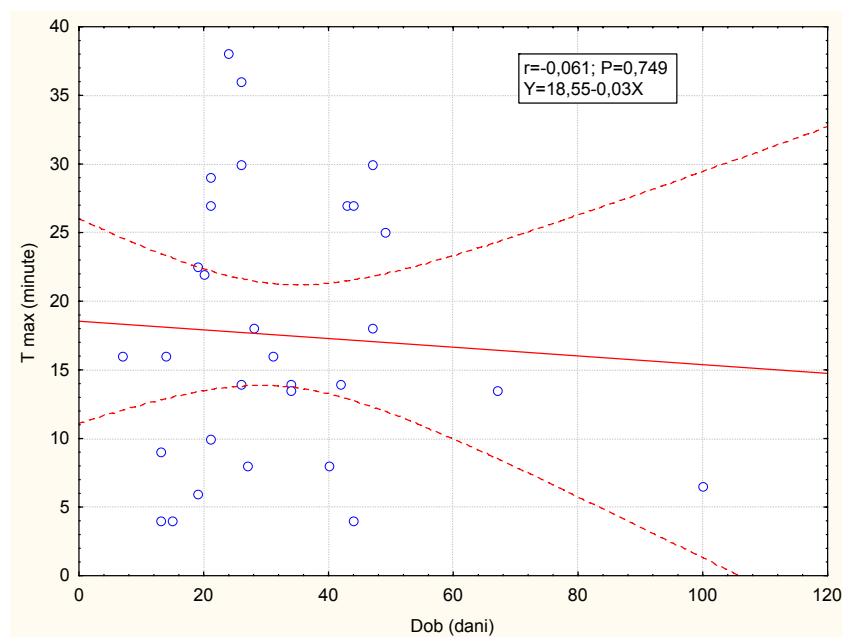
Tablica 11. Prosječne vrijednosti Tmax kod prve scintigrafije po podskupinama

| Podskupina      | T <sub>max</sub> (minute) |            | Statistika          |
|-----------------|---------------------------|------------|---------------------|
|                 | N                         | Mean ± SD  |                     |
| Kontralateralni | 30                        | 4,8 ± 1,9  | F=49,22<br>P<0,001* |
| Hidronefrotični | 30                        | 17,5 ± 9,8 |                     |

\* označava statističku značajnost

Iz Tablice 11. je vidljivo da je prosječno vrijeme Tmax kod hidronefrotičnih bubrežnih jedinica značajno dulje od prosječnog vremena Tmax kontralateralnih jedinica (P<0,001) (Slika 14, Tablica 11).

Na Slici 15. prikazane su vrijednosti Tmax hidronefrotičnih bubrežnih jedinica kod prve scintigrafije ovisno o dobi djece. Medijan dobi na prvoj scintigrafiji bio je 26,5 dana (raspon 13 – 100 dana).



Slika 15. Tmax i dob u podskupini dilatiranih bubrežnih jedinica kod prve scintigrafije.

U podskupini hidronefrotičnih jedinica početna vrijednost  $T_{max}$  je značajno viša od  $T_{max}$  iz podskupine kontralateralnih, međutim, iako se uočava trend skraćivanja  $T_{max}$  već do kraja trećeg mjeseca života, statistički nije značajan ( $r = -0,061$ ,  $P = 0,749$ ) (Slika 15.).

Razlika izračunatih koeficijenata korelacije između  $T_{max}$  i dobi kod kontralateralnih i hidronefrotičnih jedinica nije značajna ( $r = 0,334$  vs.  $r = -0,061$ ;  $P = 0,297$ ).

Prema tome, u prva tri mjeseca života dob djece nije značajnije utjecala na vrijednost  $T_{max}$ , zbog dobne homogenosti skupine.

### 5.2.3.2. POLUVRIJEME ELIMINACIJE ( $T_{1/2max}$ )

Kod svake scintigrafije je određeno i vrijeme polueliminacije, parametar  $T_{1/2max}$ , jednako kao u poglavlju 5.2.3., po podskupinama (Tablica 12).

Tablica 12. Prosječne vrijednosti vremena  $T_{1/2max}$  kod prve scintigrafije

| Podskupina      | $T_{1/2max}$ (minute) |                | Statistika         |
|-----------------|-----------------------|----------------|--------------------|
|                 | N                     | Mean $\pm$ SD  |                    |
| Kontralateralni | 30                    | 17,6 $\pm$ 9,1 | F=2,18<br>P=0,002* |
| Hidronefrotični | 30                    | 21,2 $\pm$ 7,9 |                    |

\* označava statističku značajnost

Iz Tablice 12. je vidljivo da je prosječna vrijednost vremena  $T_{1/2max}$  kontralateralnih bubrežnih jedinica značajno manja od  $T_{1/2max}$  dilatiranih jedinica ( $P = 0,002$ ). To znači da je pad krivulje bio značajno sporiji kod hidronefrotičnih bubrega, što opisuje njihovu glavnu patofiziološku karakteristiku, a to je usporena drenaža tj. usporeni prolaz urina kroz odvodni sustav.

### 5.2.3.3. ODGOVOR NA DIURETIK

Odgovor na diuretik kod kontralateralnih i hidronefrotičnih bubrežnih jedinica prikazan je u Tablici 13. Pozitivnim odgovorom, kako je već navedeno u poglavlju Metode, smatrao se jasan silazni tijek krivulje nakon aplikacije diuretika u 30-toj minuti, a negativnim daljnji rast ili plato. Dvojbeni je odgovor definiran kao blagi pad krivulje koji ne mijenja nagib nakon aplikacije diuretika.

Tablica 13. Odgovor na diuretik po podskupinama kod prve scintigrafije

| Podskupina<br>N=30 | Odgovor na diuretik |    |       | Statistika |
|--------------------|---------------------|----|-------|------------|
|                    | DA                  | NE | DA/NE |            |
| Kontralateralni    | 30                  | 0  | 0     | P=0,001*   |
| Hidronefrotični    | 14                  | 7  | 9     |            |
| Ukupno             | 44                  | 7  | 9     |            |

\*označava statističku značajnost

Kako je i očekivano, odgovor na diuretik je bio pozitivan kod svih kontralateralnih jedinica i samo u polovici hidronefrotičnih, što je statistički značajno manje ( $P=0,005$ ; post hoc analiza, nije prikazano u tablici). U približno trećine ispitanika odgovor na diuretik kod hidronefrotičnih jedinica je bio dvojben.

### 5.2.3.4. PARAMETAR P 20-30

Kako je navedeno u poglavlju o metodama, ovaj parametar bi trebao biti prediktivni faktor diuretskog odgovora. Ukoliko je broj impulsa u regiji bubrega u dvadesetoj minuti studije veći u odnosu na broj u tridesetoj, izražen kao postotak maksimalnog broja impulsa, očekuje se pozitivan odgovor na diuretik. Povećanje tog postotka u tridesetoj minuti, ili



vrijednost koja se između 20-te i 30-te minute ne mijenja, upućivale bi na izostali ili dvojbenu diuretski odgovor.

U Tablici 14. prikazano je kako se mijenja postotak impulsa na renografskoj krivulji u odnosu na Tmax, između 20-te i 30-te minute.

Tablica 14. Promjena broja impulsa između 20. i 30. minute kod radnih podskupina BJ

| Podskupina<br>N=30 | P 20-30 |      |      | Statistika                |
|--------------------|---------|------|------|---------------------------|
|                    | Pad     | Isti | Rast |                           |
| Kontralateralni    | 16      | 14   | 0    | $\chi^2=14,5$<br>P<0,001* |
| Hidronefrotični    | 13      | 6    | 11   |                           |

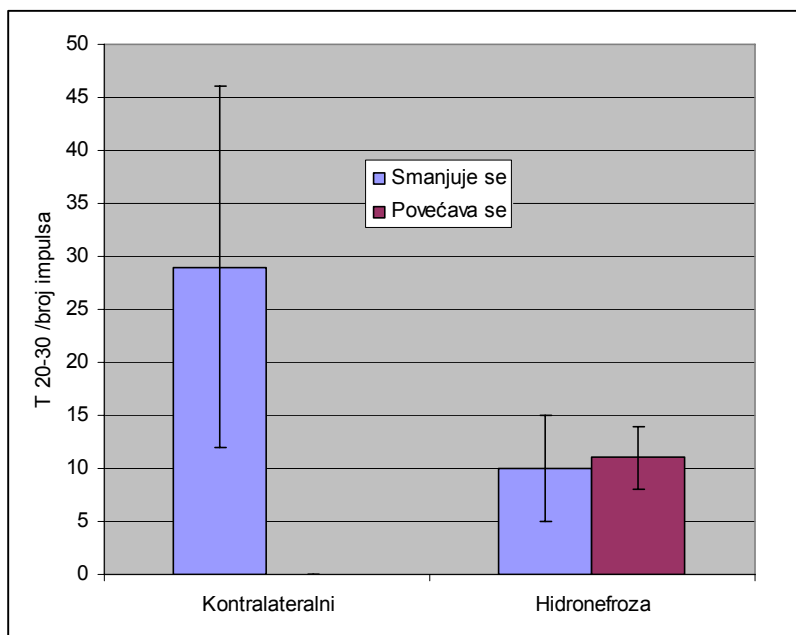
\* označava statističku značajnost

Vidljivo je da kod hidronefrotičnih bubrega P 20-30 u čak trećine slučajeva (11/30) raste, a kod kontralateralnih nikada (P<0,001). Ukupno u 17/30 hidronefrotičnih bubrežnih jedinica krivulja ne opada, što bi upućivalo da se kod tih jedinica može očekivati slab ili odsutan odgovor na diuretik. Postotne prosječne vrijednosti promjene broja impulsa između 20-te i 30-te minute prikazane su u Tablici 15. te grafički prikazane na Slici 17.

Tablica 15. Postotne prosječne vrijednosti promjene P 20-30 po podskupinama

| Podskupina<br>N=30 | P 20-30              |                       |
|--------------------|----------------------|-----------------------|
|                    | Pad<br>(Mean ± SD) % | Rast<br>(Mean ± SD) % |
| Kontralateralni    | 29 ± 17              | 0                     |
| Hidronefrotični    | 10 ± 5               | 11 ± 3                |
| Statistika         | P<0,001*             |                       |

\* označava statističku značajnost



*Slika 17. Grafički prikaz postotnih prosječnih vrijednosti smanjenja tj. povećanja P 20-30 Kod kontralateralnih i dilatiranih jedinica*

Prosječni pad broja impulsa u bubregu od 20-te – 30-te min kod kontralateralnih bubrežnih jedinica iznosi oko 30% i značajno je izraženiji no kod hidronefrotičnih, kod kojih iznosi tek oko 10% ( $29 \pm 17\%$  vs.  $10 \pm 5\%$ ;  $P < 0,001$ ). Povećanje, odnosno rast krivulje nađeno je samo kod dilatiranih jedinica i to kod trećine (11/30, Tablica 14.) i iznosi prosječno oko 11%. Dakle, osim što se rast krivulje u tom periodu javlja samo kod hidronefrotičnih jedinica, kod onih gdje i postoji pad (13/30), on je značajno slabije izražen nego kontralateralno ili krivulja stagnira bez pada (6/30).

#### 5.2.3.5. ODGOVOR NA DIURETIK I P 20-30

Da bi se pokazalo je li povezano kretanje krivulje od 20.– 30. minute i odgovor na diuretik, napravljena je usporedba koja je prikazana u Tablici 16. Da bi eventualna povezanost bila jasnije vidljiva, slučajevi kada se parametar 20-30 nije mijenjao ili se povećavao, dodani

su u one s povećanjem (rastom krivulje), jer se oba slučaja mogu smatrati prediktorima loše reakcije na diuretik.

Radi toga je i nalaz 14 kontralateralnih jedinica kod kojih se krivulja nije mijenjala (Tablica 14), kategoriziran kao “rast“. Međutim, kod svih tih jedinica odgovor na diuretik bio je prisutan, a prosječno kod je kod tih zdravih, kontralateralnih jedinica već za 20 minuta bio postignut značajan pad u odnosu na Tmax (Tablica 12). To isključuje opstrukciju i prije primjene diuretika, a period 20-30 postaje irelevantan, odnosno može se zanemariti (npr. studija se može prekinuti) kao i P 20-30.

Ovakav horizontalni tijek krivulje kod nedilatiranih jedinica, u odsustvu poznatog patološkog nalaza na bubregu, mora biti posljedica ekstrarenalnog uzroka, primjerice nedovoljne hidracije djeteta.

Ovaj parametar stoga ima važniju ulogu kod dilatiranih bubrežnih jedinica i kod njih je značajan prediktor, odnosno “zamjena“ za diuretski odgovor; kada raste implicira akumulacijsku (opstrukcijsku) krivulju, odnosno negativan odgovor na diuretik, a kada pada – odsustvo opstrukcije, odnosno efikasno pražnjenje odvodnog sustava nakon stimulacije diuretikom. S druge strane, kako je već navedeno, taj parametar gubi značenje kod nedilatiranog odvodnog sustava, jer do 20-te minute krivulja već ima niske vrijednosti tj. pada praktički do nule, stoga nema niti razlike do 30-te minute, ni indikacije za primjenu diuretika. Kod dilatiranih jedinica, za razliku od nedilatiranih, apsolutni broj impulsa u 20-toj minuti renograma je znatno viši pa i horizontalni tijek krivulje u tom razdoblju (20 – 30), odnosno plato, ima drukčije, patološko značenje.

Tablica 16. Odgovor na diuretik po podskupinama u odnosu na promjenu P 20-30

| P 20-30    | Odgovor na diuretik        |            |            |                          |        |            |
|------------|----------------------------|------------|------------|--------------------------|--------|------------|
|            | Hidronefrotični            |            | Statistika | Kontralateralni          |        | Statistika |
|            | DA                         | NE         |            | DA                       | NE     |            |
| Pada       | 9 (30%)                    | 4 (13,3%)  | P=0,109    | 16 (53,3%)               | 0 (0%) | P<0,001*   |
| Raste      | 5 (16,7%)                  | 12 (40%)   | P=0,048*   | 14(46,7%)                | 0 (0%) | P<0,001*   |
| Ukupno     | 14 (46,7%)                 | 16 (53,3%) | P=0,642    | 30 (100%)                | 0 (0%) | P<0,001*   |
| Statistika | $\chi^2 =46,67$ ; P=0,030* |            |            | $\chi^2 =0,74$ ; P=0,909 |        |            |

\*označava statističku značajnost

Iz Tablice 16. je vidljivo da u skupini dilatiranih jedinica kod 9 jedinica kod kojih postoji odgovor na diuretik dolazi i do smanjivanja parametra 20-30. Kod 12 jedinica kod kojih je odgovor negativan, parametar 20-30 se povećava. Kod 17/30 hidronefrotičnih bubrežnih jedinica sa rastom P 20-30, značajno se češće uočava odsutan odgovorom na diuretik (40%) nego prisutan (16,7%; P= 0,048).

Prema tome, u 21 od 30 jedinica (70%) parametar 20-30 prati odgovor na diuretik, kakav god on bio, što je i statistički značajno različito u odnosu na reakciju kod preostalih 9 jedinica u kojih se ne uočava sukladnost odgovora na diuretik i P 20-30 (P = 0,002; post-hoc analiza, nije prikazano u Tablici 16). To potvrđuje patofiziološku povezanost ovog parametra i reakcije na diuretik kod hidronefrotičnih bubrežnih jedinica.

#### 5.2.4. DIFERENCIJALNA FUNKCIJA BUBREGA, DFB

Na svim pregledima bila je određena i diferencijalna funkcija bubrega u svrhu procjene stanja parenhima bubrega te mogućnosti registriranja eventualne promjene tijekom praćenja pacijenta budući da je kontralateralni bubreg služio kao „kontrola“. Iako je korekcija za osnovnu aktivnost (eng. background) bila učinjena u svakoj analizi, za pet pacijenata

podaci nisu mogli biti korišteni, jer su bili dobiveni računanjem pomoću različitog programa za obradu renograma.

Prosječne vrijednosti diferencijalne funkcije bubrega bez korekcije i s korekcijom za izvanbubrežnu aktivnost prikazane su u Tablici 17.

*Tablica 17. Prosječne vrijednosti diferencijalne funkcije bubrega po podskupinama bez korekcije i s korekcijom za osnovnu aktivnost*

| Podskupina      | DFB bez korekcije |             | DFB s korekcijom za osnovnu aktivnost |             | Statistika P |
|-----------------|-------------------|-------------|---------------------------------------|-------------|--------------|
|                 | N                 | Mean ± SD   | N                                     | Mean ± SD   |              |
| Kontralateralni | 30                | 55,3 ± 10,2 | 25                                    | 58,7 ± 10,9 | 0,238        |
| Dilatirani      | 30                | 45,4 ± 9,4  | 25                                    | 41,3 ± 10,9 | 0,140        |
| Statistika P    | <0,001*           |             | <0,001*                               |             |              |

\*označava statističku značajnost

Iz Tablice 17. je vidljivo je da je diferencijalna funkcija kontralateralnog bubrega značajno veća u odnosu na diferencijalnu funkciju kod dilatiranog bubrega ( $P < 0,001$ ). Ta se razlika još više povećava kada se učešće korigira za osnovnu aktivnost ( $P < 0,001$ ). Iako je vidljivo da su vrijednosti DFB u podskupini dilatiranih jedinica nakon korekcije prosječno za gotovo 4% manje, nije dosegnuta statistički značajna razlika ( $P = 0,140$ ). Između korigiranih i nekorigiranih vrijednosti diferencijalne funkcije kontralateralnih bubrega, očekivano nema statistički značajne razlike ( $P = 0,238$ ).

Taj rezultat potvrđuje već ranije saznanje da je utjecaj osnovne aktivnosti na vrijednost DFB značajniji tek kada je ona manja od 45% (39), ali korekcija omogućuje određivanje realnog učešća dilatirane bubrežne jedinice. Naime, iz ovih rezultata se vidi da se i kod ovako minimalno funkcijski oštećenih (hidronefrotičnih) bubrega, realnije separatno učešće u ukupnoj funkciji dobiva nakon što se učini korekcija. Dakle, prosječno realno učešće

hidronefrotičnih bubrežnih jedinica je 41, a ne 45%. Također se može konstatirati da je razlog smanjenja DFB kod ovih bubrežnih jedinica upravo hidronefroza.

#### 5.2.5. DIFERENCIJALNA FUNKCIJA BUBREGA I ODGOVOR NA DIURETIK

Kako bi pokazali postoji li povezanost funkcije bubrega osim sa stanjenjem parenhima i sa drenažnim parametrima, učinjena je kod svih ispitanika usporedba vrijednosti DFB i diuretskog odgovora (Tablica 18). Pretpostavka je bila da će lošiji diuretski odgovor biti povezan s nižom vrijednošću diferencijalne funkcije bubrega.

*Tablica 18. Prosječne vrijednosti korigirane diferencijalne funkcije bubrega po podskupinama s obzirom na diuretski odgovor*

| Podskupina      | DFB s korekcijom za osnovnu aktivnost |             |                        |             | Statistika P |
|-----------------|---------------------------------------|-------------|------------------------|-------------|--------------|
|                 | Odgovor na diuretik DA                |             | Odgovor na diuretik NE |             |              |
|                 | N                                     | Mean ± SD   | N                      | Mean ± SD   |              |
| Kontralateralni | 30                                    | 55,3 ± 10,2 |                        |             |              |
| Hidronefrotični | 14                                    | 46,0 ± 6,0  | 16                     | 37,0 ± 12,8 | 0,037*       |
| Statistika      | F=5,80; P=0,021*                      |             |                        |             |              |

*\*označava statističku značajnost*

Iz Tablice 18. je vidljivo da su vrijednosti diferencijalne funkcije bubrega korigirane za osnovnu aktivnost statistički značajno niže u hidronefrotičnih jedinica u odnosu na kontralateralne (P = 0,021), iako su još unutar granica normale. U podskupini hidronefrotičnih jedinica s odsutnim diuretskim odgovorom vrijednosti su značajno niže nego u podskupini s prisutnim odgovorom (P = 0,037). Prema tome, odsustvo diuretskog odgovora je nedvojbeno povezano s pogoršanjem diferencijalne funkcije bubrega i obrnuto, a funkcija je očuvana kada je prisutan pozitivan odgovor. Može se reći da je diferencijalna funkcija hidronefrotičnog bubrega rezultat

stanjenja samog parenhima, koje je pak posljedica trenutne funkcionalnosti, odnosno prohodnosti drenažnog sustava.

Pritom je važno naglasiti da kontralateralne jedinice uvijek imaju pozitivan odgovor na diuretik, što dokazuje da je zadovoljavajuća drenaža uvjet za očuvanje funkcije bubrega.

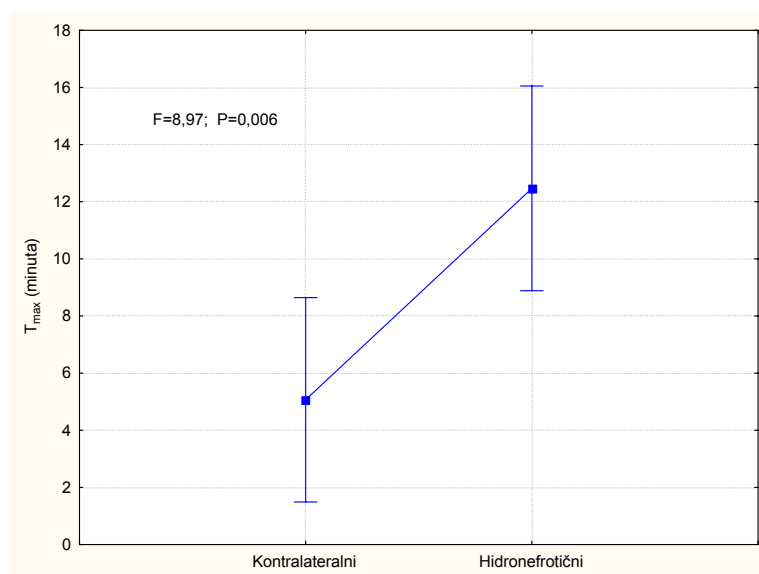
### 5.3. RADNA SKUPINA - DRUGA SCINTIGRAFIJA

Drugoj scintigrafiji pristupili su svi ispitanici (N=30). Nakon prve scintigrafije kod polovice pacijenata je bio učinjen operativni zahvat, stoga su ovdje prikazane samo neoperirani pacijenti (N=15). Operirani su obrađeni u zasebnom poglavlju.

#### 5.3.1. ANALIZA RENOGRAFSKE KRIVULJE

##### 5.3.1.1. PARAMETAR $T_{max}$

Vrijednosti  $T_{max}$  određene kod druge scintigrafije prikazane su na Slici 19. Kako vrijednosti  $T_{max}$  slijede normalnu raspodjelu, podaci su prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a u statističkoj analizi korišten je one-way ANOVA test.



Slika 19. Prosječne vrijednosti  $T_{max}$  određene kod druge scintigrafije (Mean  $\pm$  2 SD) u podskupinama hidronefrotičnih neoperiranih i kontralateralnih bubrežnih jedinica

Uočava se da je prosječna vrijednost T<sub>max</sub> kontralateralnih bubrega značajno niža od vrijednosti T<sub>max</sub> hidronefrotičnih jedinica (P = 0,006) (Slika 19, Tablica 19.) i gotovo jednaka kao na prvoj scintigrafiji (5,1 ± 2,9 min).

Tablica 19. Prosječne vrijednosti T<sub>max</sub> kod druge scintigrafije po podskupinama

| Podskupina      | T <sub>max</sub> (minute) |            | Statistika         |
|-----------------|---------------------------|------------|--------------------|
|                 | N                         | Mean ± SD  |                    |
| Kontralateralni | 15                        | 5,1 ± 2,9  | F=8,97<br>P=0,006* |
| Hidronefrotični | 15                        | 12,5 ± 9,1 |                    |

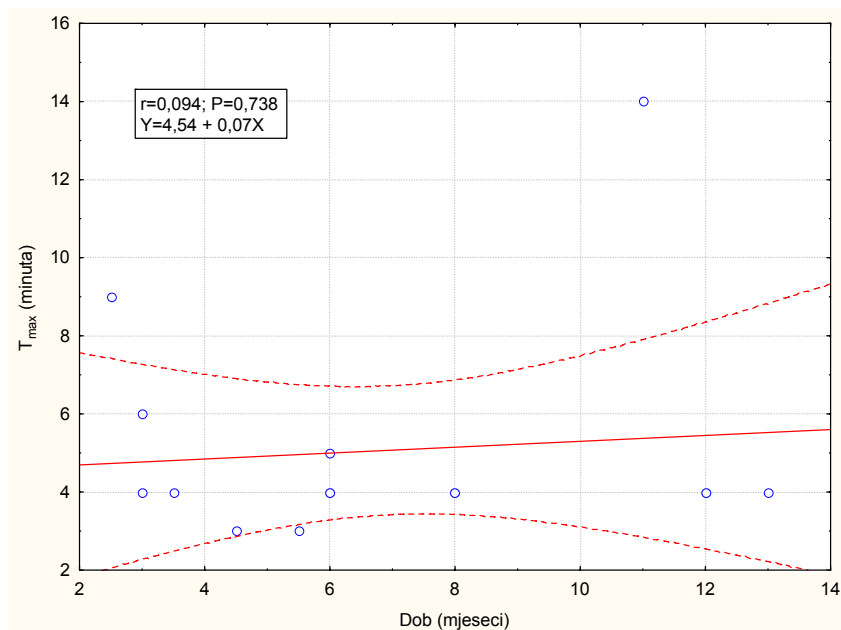
\* označava statističku značajnost

Uočava se da je maksimum renografske krivulje postignut kod hidronefrotičnih bubrega značajno kasnije nego kod kontralateralnih, zdravih jedinica (12,5 ± 9,1 vs. 5,1 ± 2,9 min; P = 0,006). Razlika je, međutim, manje izražena nego na prvoj scintigrafiji (17,5 min), što se može tumačiti razvojem hidronefrotičnog bubrega i izdvajanjem „lošijih“ bubrežnih jedinica koje su operirane.

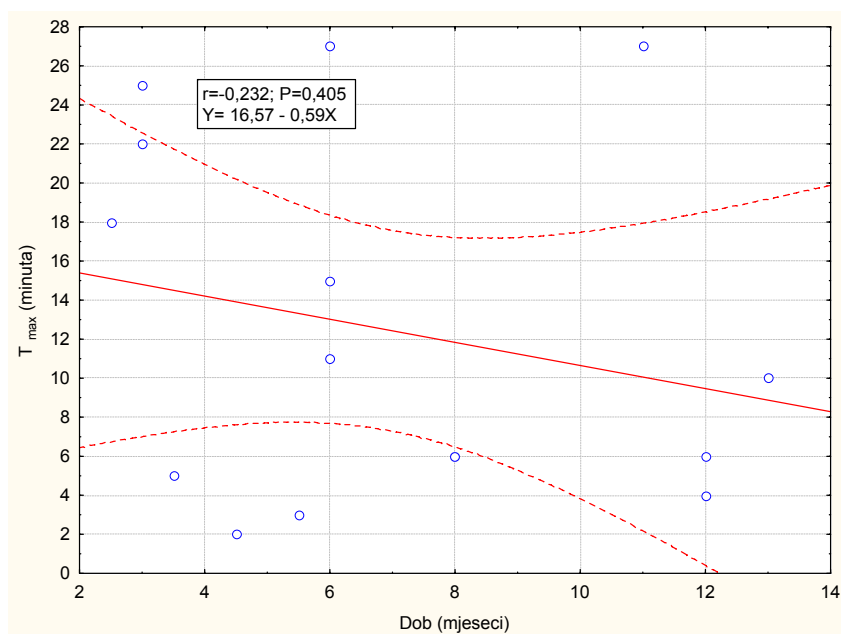
Kada se T<sub>max</sub> promatra u odnosu na dob djeteta, u podskupini kontralateralnih jedinica, uočava se negativna korelacija, odnosno skraćivanje T<sub>max</sub> s dobi, kao i u prvoj scintigrafiji i također nije statistički značajna (r = -0,094, P = 0,738; Slika 20).

Taj bi rezultat upućivao na zaključak da dob djeteta ne utječe značajno na parametar T<sub>max</sub> nedilatiranih bubrega.





Slika 20. Povezanost između  $T_{max}$  i dobi djeteta u podskupini kontralateralnih jedinica na drugoj scintigrafiji



Slika 21. Povezanost između  $T_{max}$  i dobi djeteta u podskupini dilatiranih jedinica na drugoj scintigrafiji

Kod hidronefrotičnih jedinica  $T_{max}$  pokazuje tendenciju skraćivanja, međutim također ne doseže statističku značajnost, tako da se može zaključiti da kod hidronefrotičnih i kontralateralnih jedinica vrijednosti  $T_{max}$  nisu ovisile o dobi.

### 5.3.1.2. PARAMETAR T1/2max

Poluvrijeme eliminacije kod hidronefrotičnih jedinica je i na drugoj scintigrafiji značajno dulje nego kod kontralateralnih (Tablica 20; P = 0,001).

Tablica 20. Prosječne vrijednosti T1/2max kod druge scintigrafije po podskupinama

| Podskupina      | T1/2 <sub>max</sub> (minute) |            | Statistika         |
|-----------------|------------------------------|------------|--------------------|
|                 | N                            | Mean ± SD  |                    |
| Kontralateralni | 15                           | 10,4 ± 5,7 | F=7,95<br>P=0,009* |
| Hidronefrotični | 15                           | 16,2 ± 4,7 |                    |

\*označava statističku značajnost

Kod hidronefrotičnih jedinica se uočava skraćenje vremena T1/2max na drugoj scintigrafiji u odnosu na prvu (21,2 ± 7,9 vs 16,2 ± 4,7 min). Isto vrijedi i za zdrave jedinice (17,6 ± 9,1 vs 10,4 ± 5,7 min). Zaključno, u odnosu na prvu scintigrafiju, razlika između T1/2max hidronefrotičnih i kontralateralnih jedinica je veća, sada iznosi 5,8 minuta (kod prve scintigrafije 3,6 min), prvenstveno na račun izraženijeg skraćivanja T1/2max kontralateralnih, zdravih bubrega.

### 5.3.1.3. ODGOVOR NA DIURETIK

Odgovor na diuretik kod kontralateralnih i dilatiranih jedinica prikazan je u Tablici 21.

Tablica 21. Odgovor na diuretik po podskupinama na drugoj scintigrafiji

| Podskupina<br>N=15 | Odgovor na diuretik |    |       | Statistika                |
|--------------------|---------------------|----|-------|---------------------------|
|                    | DA                  | NE | DA/NE |                           |
| Kontralateralni    | 15                  | 0  | 0     | $\chi^2=6,00$<br>P=0,048* |
| Hidronefrotični    | 10                  | 4  | 1     |                           |
| Ukupno             | 25                  | 4  | 1     |                           |

\*označava statističku značajnost

Iz tablice je vidljivo da se kod hidronefrotičnih jedinica uočava značajno učestalije prisustvo pozitivnog u odnosu na negativni ili dvojbenu odgovor na diuretik ( $P = 0,047$ , post-hoc analiza, nije prikazano u Tablici 21).

Iako je sada broj ispitanika dvostruko manji nego na prvoj scintigrafiji, može se reći da se bitno smanjio broj nejasnih diuretskih odgovora (s 9 na 1).

Kao i na prvoj scintigrafiji, svi kontralateralni bubrezi imaju pozitivan diuretski odgovor.

#### 5.3.1.4. PARAMETAR 20-30

U Tablici 23. je prikazano što se događa u periodu između 20-te i 30-te minute s brojem impulsa u regiji bubrega u odnosu na maksimalnu vrijednost T u obje radne podskupine; da li renografska krivulja u tom razdoblju raste ili pada.

*Tablica 22. Učestalost promjene broja impulsa u periodu između 20 i 30 minute po podskupinama kod druge scintigrafije*

| Podskupina<br>N=15 | P 20-30 |      |      | Statistika                     |
|--------------------|---------|------|------|--------------------------------|
|                    | Pad     | Isti | Rast |                                |
| Kontralateralni    | 9       | 6    | 0    | $\chi^2 = 3,05$<br>$P = 0,217$ |
| Hidronefrotični    | 10      | 3    | 2    |                                |

Iz Tablice 22. je vidljivo da se kod kontralateralnih jedinica češće javlja pad krivulje između 20-te i 30-te minute nego rast, do kojega ne dolazi u niti u jednom slučaju. Pad krivulje između 20-te i 30-te minute se registrira i kod većeg broja hidronefrotičnih jedinica nego povećanje (10 vs. 2), što je statistički značajno ( $P = 0,015$ ; post – hoc analiza, nije prikazano u tablici).

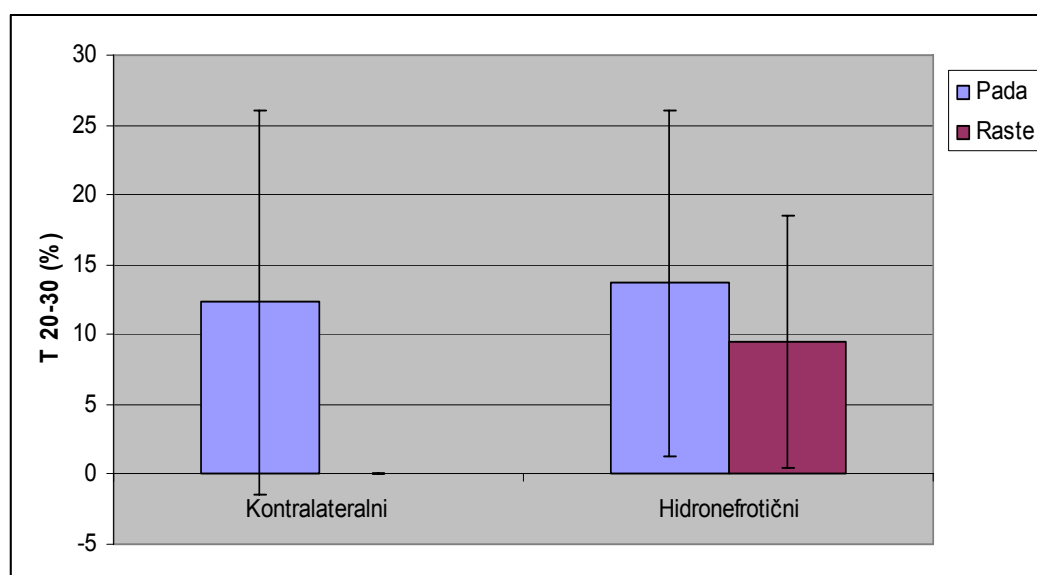
Prosječni postotak, odnosno koliko iznosi porast ili pad krivulje između 20-te i 30-te minute, prikazano je na Tablici 23. i na Slici 22.

Tablica 23. Postotne vrijednosti promjene od 20-te – 30-te min.

| Podskupina      | P 20-30              |                       |
|-----------------|----------------------|-----------------------|
|                 | Pad<br>(Mean ± SD) % | Rast<br>(Mean ± SD) % |
| Kontralateralni | 12,3 ± 13,7          | 0                     |
| Hidronefrotični | 13,7 ± 12,4          | 9,5 ± 9,0             |
| Statistika      | P=0,780              | P<0,001*              |

\* označava statističku značajnost

Uočava se da je smanjenje približno podjednake veličine (za 12,3 odnosno 13,7% od broja impulsa u času Tmax) kod kontralateralnih i hidronefrotičnih jedinica (P = 0,780; Tablica 23). Kod kontralateralnih jedinica se rast krivulje očekivano ne uočava, a kod hidronefrotičnih je za trećinu slabije izražen nego pad.



Slika 22. Grafički prikaz postotnih prosječnih vrijednosti promjene P 20-30 kod kontralateralnih i dilatiranih jedinica na drugoj scintigrafiji

### 5.3.1.5. ODGOVOR NA DIURETIK I P 20-30

Da li smanjenje P 20-30 i na drugoj scintigrafiji prethodi pozitivnom odgovoru na diuretik prikazano je u Tablici 24.

Tablica 24. Odgovor na diuretik po podskupinama u odnosu na promjenu P 20-30

| P 20-30    | Odgovor na diuretik        |           |            |                           |    |            |
|------------|----------------------------|-----------|------------|---------------------------|----|------------|
|            | Hidronefrotični            |           | Statistika | Kontralateralni           |    | Statistika |
|            | DA                         | NE        |            | DA                        | NE |            |
| Isti       | 2 (13,3%)                  | 1 (6,7%)  | P=0,584    | 6 (40%)                   | 0  | P<0,001*   |
| Pad        | 8 (53,4%)                  | 2 (13,4%) | P=0,041*   | 9 (60%)                   | 0  | P<0,001*   |
| Rast       | 0                          | 2 (13,4%) | P<0,001*   | 0                         | 0  |            |
| Ukupno     | 10 (66,7%)                 | 5 (33,3%) | P=0,102    |                           |    |            |
| Statistika | $\chi^2 = 7,23$ ; P=0,125* |           |            | $\chi^2 = 0,07$ ; P=0,787 |    |            |

\* označava statističku značajnost

U podskupini hidronefrotičnih jedinica značajno je veći broj slučajeva kod kojih postoji sukladnost između pozitivnog diuretskog odgovora i pada krivulje između 20-te i 30-te minute (P = 0,041). To govori u prilog tvrdnji da se kasnijom aplikacijom diuretika (u 30-toj minuti, a ne u 20-toj) dobivaju podaci o tendenciji spontane drenaže kod dilatiranog odvodnog sustava, a u slučaju da iz nekog razloga izostane aplikacija diuretika (venski put, nemir djeteta), može se prepostaviti kakav bi odgovor trebao biti.

### 5.3.2. DIFERENCIJALNA FUNKCIJA BUBREGA (DFB)

Prosječne vrijednosti diferencijalne funkcije bubrega bez korekcije za osnovnu aktivnost i uz korekciju prikazane su u Tablici 25.

Tablica 25. Prosječne vrijednosti diferencijalne funkcije bez korekcije i s korekcijom za osnovnu aktivnost kod druge scintigrafije

| Podskupina      | DFB bez korekcije |             | DFB s korekcijom za osnovnu aktivnost |             | Statistika P |
|-----------------|-------------------|-------------|---------------------------------------|-------------|--------------|
|                 | N                 | Mean ± SD   | N                                     | Mean ± SD   |              |
| Kontralateralni | 15                | 53,7 ± 10,9 | 15                                    | 57,4 ± 13,5 | 0,416        |
| Hidronefrotični | 15                | 46,3 ± 10,9 | 15                                    | 42,6 ± 13,5 | 0,422        |
| Statistika P    | 0,075             |             | 0,008*                                |             |              |

\*označava statističku značajnost

Iz Tablice 25. vidljivo je da prosječna vrijednost diferencijalne funkcije kontralateralnih bubrega nije značajno veća u odnosu na diferencijalnu funkciju hidronefrotičnih ( $P = 0,075$ ). Međutim, razlika postaje značajna kada se učešće korigira za osnovnu aktivnost ( $P = 0,008$ ). Također je vidljivo da su vrijednosti DFB u podskupini hidronefrotičnih jedinica nakon korekcije prosječno za gotovo 4% manje, ali razlika nije statistički značajna ( $P = 0,422$ ), kao niti razlika između korigiranih i nekorigiranih vrijednosti kontralateralnih bubrega ( $P = 0,416$ ).

Kao i na prvoj scintigrafiji, rezultat potvrđuje već ranije saznanje da je utjecaj osnovne aktivnosti značajniji kada je DFB manja od 45% (39). Vidljivo je da se i kod ovako minimalno funkcijski oštećenih (hidronefrotičnih) bubrega, realnije separatno učešće u ukupnoj funkciji dobiva nakon što se učini korekcija. Dakle, prosječno realno učešće hidronefrotičnih bubrežnih jedinica je 42,6, a ne 46,3%. Također se može konstatirati da je razlog smanjenja DFB kod ovih bubrežnih jedinica upravo hidronefroza.

### 5.3.3. DIFERENCIJALNA FUNKCIJA BUBREGA I ODGOVOR NA DIURETIK

Kao i u poglavlju o prvoj scintigrafiji, učinjena je usporedba vrijednosti DFB i diuretskog odgovora, kako bi ustanovili postoji li povezanost funkcije bubrega osim sa stanjenjem parenhima i sa drenažnim parametrima, uz pretpostavku da će lošiji diuretski odgovor biti povezan s nižom vrijednošću diferencijalne funkcije bubrega.

Tablica 26. Prosječne vrijednosti korigirane diferencijalne funkcije bubrega po podskupinama s obzirom na diuretski odgovor

| Podskupina      | DFB s korekcijom za osnovnu aktivnost |             |                        |             | Statistika P |
|-----------------|---------------------------------------|-------------|------------------------|-------------|--------------|
|                 | Odgovor na diuretik DA                |             | Odgovor na diuretik NE |             |              |
|                 | N                                     | Mean ± SD   | N                      | Mean ± SD   |              |
| Kontralateralni | 15                                    | 57,4 ± 13,5 |                        |             |              |
| Hidronefrotični | 10                                    | 44,3 ± 13,5 | 5                      | 39,6 ± 14,7 | 0,535        |
| Statistika      | P=0,026*                              |             |                        |             |              |

\* označava statističku značajnost

Iz Tablice 26. je vidljivo da je vrijednost diferencijalne funkcije bubrega u podskupini dilatiranih jedinica s odsutnim diuretskim odgovorom prosječno niža za 4,7% u odnosu na podskupinu s prisutnim odgovorom, što se pokazalo i statistički značajno (P = 0,026).

### 5.4. RADNA SKUPINA – OPERIRANA DJECA

Nakon prve scintigrafije učinjen je korektivni operativni zahvat kod 15-tero djece na dilatiranim bubrežnim jedinicama, a nakon druge scintigrafije još kod jednog djeteta. Nakon treće scintigrafije operacija je učinjena na još dvije bubrežne jedinice, a nakon četvrte na još jednoj jedinici, ukupno kod 19 jedinica.

Tablica 27. Parametri funkcije bubrega prije i nakon operativnog zahvata (N=19)

|                           | Prije operacije | Poslije operacije | Statistika P |
|---------------------------|-----------------|-------------------|--------------|
| T <sub>max</sub> (min)    | 17,3±11,4       | 9,3±8,3           | 0,036        |
| T <sub>1/2max</sub> (min) | 65,4±41,2       | 15,6±8,9          | <0,001       |
| DF (%)                    | 45,9±7,3        | 44,4±10,9         | 0,427        |
| DF-OA (%)                 | 41,8±7,5        | 46,1±6,8          | 0,036        |

Iz Tablice 27. je vidljivo da se pojedini parametri bubrežne funkcije značajno razlikuju prije i nakon operativnog zahvata. T<sub>max</sub> se nakon operacije značajno skratio (P=0,036), međutim vrijednost nakon zahvata još ne doseže vrijednosti normalne za dob do godine dana; najviša normalna vrijednost je 5,12 ± 2,2 min (odgovara dvomjesečnom dojenčetu; Slika 10). Poluvrijeme eliminacije, T<sub>1/2max</sub> je nakon operacije također značajno kraće.

Vrijednost nekorigirane diferencijalne funkcije bubrega prije i poslije operacije ostaje nepromijenjena (P=0,427), međutim usporedbom realnijih vrijednosti, korigiranih za osnovnu aktivnost, statistička razlika je evidentna i upućuje na značajno poboljšanje funkcije bubrega nakon operativnog zahvata (P=0,036). Ovaj podatak može se smatrati pouzdanim, jer je kontralateralni bubreg ostao zdrav, dakle uredne funkcije.

Uzevši u obzir da vrijednosti T<sub>max</sub> i T<sub>1/2max</sub> u dojenačkoj dobi mogu biti varijabilne i produljene i u odsustvu smetnji drenaže, dakle i u zdravih bubrega (Vidjeti poglavlje 5.1. Kontrolna skupina – normale), diferencijalna funkcija bubrega korigirana za osnovnu aktivnost kao i njene promjene, u odsustvu druge patologije parenhima, su jedini pouzdani faktor na koji se uvijek može računati u procjeni potrebe za operativnim zahvatom.

Taj podatak ponovno upućuje na važnost praćenja diferencijalne funkcije bubrega pri svakoj kontrolnoj scintigrafiji, koju je nužno korigirati za osnovnu aktivnost.



U Tablici 28. prikazano je kakav je odgovor na diuretik prije i poslije operativnog zahvata kod jedinica kod kojih je učinjen korektivni operativni zahvat.

*Tablica 28. Odgovor na diuretik prije i poslije operacije kod jedinica kod kojih je učinjen korektivni operativni zahvat*

| Odgovor na diuretik | Prije operacije (N=19) | Poslije operacije (N = 19) | Statistika P |
|---------------------|------------------------|----------------------------|--------------|
| <b>DA</b>           | 5                      | 17                         | 0,001        |
| <b>NE</b>           | 6                      | 0                          | 0,011        |
| <b>DA/NE</b>        | 8                      | 2                          | 0,037        |

Uočava se poboljšanje odgovora na diuretik nakon operativnog zahvata, odnosno poboljšanje drenaže kod svih osim jedne bubrežne jedinice, gdje je odgovor ostao dvojben, međutim u kasnijem praćenju je došlo do poboljšanja drenaže i na toj jedinici. Kod svih 6 jedinica s odsutnim diuretskim odgovorom došlo je do poboljšanja, pri čemu je samo kod jedne odgovor s kategorije „NE“ prešao u kategoriju dvojbenog odgovora „DA/NE“. Sve ostale jedinice s dvojbenim odgovorom nakon zahvata su prešle u kategoriju s primjerenim odgovorom „DA“. Treba primjetiti da se operativnom zahvatu pristupilo i kod 5 bubrežnih jedinica koje su već prije operativnog zahvata pokazale zadovoljavajući diuretski odgovor, što upućuje na zaključak da se pri donošenju odluke o zahvatu uzelo u obzir i druge parametre, prvenstveno diferencijalnu funkciju bubrega.

## 6. R A S P R A V A

Prenatalno uočena unilateralna dilatacija odvodnog sustava bubrega, dokazana na ultrazvučnom pregledu novorođenčeta, potvrđena je nalazom diuretske dinamičke scintigrafije s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  kod svih ispitanika. Međutim, scintigrafija osim potvrde nalaza dilatacije, pruža i mogućnost uvida u funkcijsku sposobnost parenhima bubrega i dinamiku drenaže kroz čitav odvodni sustav, što ultrazvučnom metodom, koja je prvenstveno morfološka, nije moguće.

Pri tome se dinamička scintigrafija često koristi za dobivanje raznih kvantitativnih parametara i indeksa koji kliničarima služe kao pokazatelji za praćenje bolesti bubrega (42, 44). Primjerice, kada su parametri drenaže dulji od neke dozvoljene granične vrijednosti, npr  $T_{1/2\text{max}}$  dulje od 20 min nakon aplikacije diuretika, nalaz se često interpretira kao opstruktivan i implicira kirurški pristup. Pozitivan odgovor na diuretsku stimulaciju isključuje opstrukciju.

Tako je, kod 12/23 slučajeva unilateralne dilatacije bubrega kod naših ispitanika, diuretska dinamička scintigrafija u novorođenačkoj dobi isključila opstrukciju koja je bila dijagnosticirana intravenskom urografijom. Iako vrijednost IVU kao morfološke dijagnostičke pretrage nije sporna, kod dilatacije odvodnog sustava bubrega ne može dati odgovor o ozbiljnosti drenažnih smetnji. Tehnički nije moguće kontinuirano pratiti proces prolaza kontrasta kroz odvodni sustav bubrega, a ne izvodi se uz aplikaciju diuretika. Pri tome treba naglasiti i značajno veće radijacijsko opterećenje u odnosu na scintigrafiju koje treba izbjegavati, naročito u ranoj dječjoj dobi (5 vs 0,5 mSv) (45, 46). Prema tome, podaci dobiveni dinamičkom scintigrafijom su pouzdaniji, a postižu se uz značajno manje radijacijsko opterećenje. Visoka rezolucija slike na IVU ima prednost kada je bitan detaljniji uvid u (pato)anatomske strukture odvodnog sustava, primjerice prije operativnog zahvata.

MCUG u ranoj fazi obrade djeteta s hidronefrozom isključio je VUR kao mogući uzrok dilatacije u većini slučajeva (81,5%). Izlaganje razmjerno visokoj dozi zračenja koju

podrazumijeva i ova pretraga, trebalo bi izbjegavati u ranom djetinjstvu, a naročito u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi. Podatak o postojanju ili isključenju VUR-a u odsustvu infekcije mokraćnog sustava neće značajno doprinijeti liječenju i daljnjem usmjeravanju dijagnostičkih postupaka, stoga bi MCUG u tim situacijama trebalo izbjegavati (47). Pitanje je što se tim podatkom dobiva i u slučaju prisustva mokraćne infekcije, ukoliko VUR nije visokog stupnja pa se neće pristupiti korektivnom zahvatu (48, 49).

Dinamička scintigrafija s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  na osnovu diuretskog odgovora omogućuje diferenciranje patofiziološki značajne od djelomične opstrukcije ili pasivne dilatacije odvodnog sustava bubrega kod koje opstrukcije nema. Iako su prednosti ove metode već odavno poznate (44, 50), mjesto dinamičke scintigrafije u ranoj fazi obrade djeteta s hidronefrozom još nije šire prihvaćeno i definirano. To je vidljivo i iz mnogobrojnih dijagnostičkih algoritama koji su predloženi čak i u novijim radovima iz područja nuklearne nefrologije dječje dobi (27, 28, 29). Naime, neki od njih dinamičku scintigrafiju uopće ne navode kao poželjan dijagnostički postupak u obradi, bez obzira na dob djeteta (27, 28).

Naše dosadašnje iskustvo je pokazalo da je diuretska dinamička scintigrafija s MAG3 vrlo vrijedna u praćenju djece s hidronefrozom. Neinvazivnim postupkom i uz značajno manje radijacijsko opterećenje u usporedbi s radiološkim metodama, moguće je dobiti uvid u stanje parenhima, diferencijalnu funkciju i drenažu. Pri tome treba imati u vidu neke posebnosti ove pretrage koje su povezane s dobi. Naime, renografske krivulje zdravih bubrega novorođenačke i rane dojenačke dobi mogu biti vrlo varijabilne, što smo u ovom radu i dokazali. Na 78 scintigrafskih studija djece različite dobi (N=30), uključujući dvadesetero novorođenčadi, prosječne vrijednosti  $T_{max}$ , a naročito  $T_{1/2max}$ , pokazale su izrazitu varijabilnost, a time i različite, očigledno fiziološke oblike renografske krivulje u ranoj dobi. Tipičan izgled krivulje zdravog bubrega uglavnom se postiže do navršene treće godine života. Vrijeme do maksimuma krivulje,  $T_{max}$ , koje je relativno kratko u novorođenačkoj dobi i

slično vrijednosti u odraslih, kratkotrajno se nakon toga produlji, a vrijednosti karakteristične za odraslu dob ponovno dosegne do treće godine života. Oblik krivulje i poluvrijeme eliminacije su podložniji još većim varijacijama, međutim od kraja druge godine života uglavnom se više ne uočavaju drugačiji obrasci osim tipičnih. Naime, u ranijoj dobi već je poznat utjecaj hidracije djeteta na drenažni obrazac, a uzroci varijabilnosti mogu biti i drugi, kao što je nezrelost bubrega ili nerazvijena prohodnost odvodnog sustava (4-7).

Pouzdanost u tipičan izgled krivulje i semikvantitativne parametre drenaže kod interpretacije scintigrafskog nalaza u male djece dakle nije velika, međutim o toj temi gotovo i nema objavljenih radova. Jedini dostupan rad u kojem su autori ispitivali zdrave bubrežne jedinice, kontralateralne od jedinica s opstrukcijom pijeloureteričnog ušća, upućuje na zaključak o značajnoj varijabilnosti renografske krivulje u prvih 6 tjedana života (51), što je u skladu našim rezultatima. Iako je u spomenutu studiju uključen razmjerno velik broj scintigrafija, čak 274, prigovor bi se mogao naći u tome što su bolesne jedinice uključivale i one s opstrukcijom, dakle višim stupnjem hidronefroze. Naime, postoje mišljenja da opstrukcija ili značajno otežana drenaža može refleksno utjecati na funkciju i drenažu zdrave kontralateralne jedinice (52). Stoga je u našem radu grupa kontrolnih ispitanika (zdravih bubrežnih jedinica) uključivala samo one s kontralateralno nižim stupnjem hidronefroze ili drugom neopstruktivnom patologijom odvodnog sustava.

Praćenje djece iz radne grupe kontrolnim scintigrafijama pokazalo je da se evolucija hidronefroze može vjerodostojno pratiti dinamičkom scintigrafijom s MAG3 jer se, zahvaljujući povoljnim karakteristikama ovog radiofarmaka, jednom pretragom mogu dobiti podaci o izgledu parenhima, diferencijalnoj funkciji i drenaži s naglaskom na diuretski odgovor. Međutim, iako diuretski renogram egzistira već više od pola stoljeća, najpovoljniji čas aplikacije diuretika još uvijek je predmet rasprave (42).

Od uvođenja ove metode pa do danas mijenjali su se stavovi o tome kada i na koji način treba pretragu izvoditi, kako interpretirati nalaz, a naročito odgovor na diuretik, o čemu često ovisi procjena potrebe za operativnim zahvatom. Iskustva su pokazala da se diuretskom dinamičkom scintigrafijom mogu pouzdano otkrivati i pratiti različite bolesti mokraćnog sustava kojima je glavna karakteristika poremećaj drenaže urina. Uglavnom je prihvaćeno da se diuretik aplicira u 20. toj minuti dinamičke scintigrafije (20, 21, 26), ali se time, prema našem mišljenju, ne daje dovoljno vremena odvodnom sustavu malog djeteta, posebno novorođenčeta koje je često slabije hidrirano, da pokaže spontanu dinamiku drenaže. Kada se bolusom urina drenaža prospješi nakon trideset minuta, još preostaje dovoljno vremena da se interpretira diuretski odgovor.

U ovom radu smo analizirali tijek drenaže između 20. i 30. minute studije, da se vidi da li se u tom periodu može uočiti tendencija rasta ili spuštanja krivulje i tako pretpostaviti kakav bi bio diuretski odgovor. Kako su rezultati dokazali povezanost tog perioda i diuretskog odgovora, štoviše ona se može pratiti i na dilatiranim i kontralateralnim jedinicama, naš je stav da je bolje aplicirati diuretik kasnije, u 30. minuti studije. Činjenica da spuštanje krivulje u vremenu između 20-te i 30-te minute predviđa pozitivan diuretski odgovor, može se koristiti kada npr. ne uspije aplikacija diuretika ili je dijete u to vrijeme suviše nemirno. Krivulja koja se ne mijenja ili raste u navedenom periodu, uvijek je povezana s dvojbim ili izostalim diuretskim odgovorom.

U odrasloj i kasnijoj dječjoj dobi iza treće godine života odgovor na diuretik se može preciznije interpretirati, reakcija na diuretik je pouzdanija jer je mokraćni sustav u potpunosti razvijen, stanje hidracije se može lakše kontrolirati pa parametar P 20-30 vjerojatno gubi svoje značenje.

Diferencijalna funkcija, koja je odraz funkcijskog stanja bubrega, izuzetno je važan parametar u praćenju bolesti bubrega ukoliko je kontralateralni bubreg normalan, kao u našoj

studiji. U ovom je radu kod svakog djeteta iz radne skupine i na svakoj kontrolnoj scintigrafiji izračunata diferencijalna funkcija bubrega metodom omjera broja impulsa, te korigirana za osnovnu aktivnost, odnosno impulse koji potječu od aktivnosti susjednih organa, a dijelom se preklapaju s aktivnošću unutar regije bubrega. Korištena je integralna metoda za omjer, te jedna veća pravokutna regija između regija bubrega za osnovnu aktivnost, jer računalnim programom nije bilo moguće pozicionirati više regija te modificirati njihov oblik. Kako je u kontrolnim ispitivanjima kontralateralni bubreg uvijek bio zdrav, dakle nositelj barem polovice ukupne bubrežne funkcije, promjene DF na bolesnom bubregu omogućavale su praćenje njegovog patofiziološkog statusa.

Ova relativno pouzdana mjera bubrežne funkcije već je dugo predmet rasprava u nuklearnoj medicini. Broj i oblik regija za korekciju, kao i mjesto gdje ih valja postaviti na slici parenhimske faze dinamičke scintigrafije nije standardiziran, a postoje različite preporuke (42, 53, 54, 55). Metoda korekcije osnovne aktivnosti bi idealno trebala uključivati i korekciju za aktivnost unutar vaskularnih prostora (tzv. Rutland Patlak plot), međutim standardizirani program za takvu analizu renograma je dostupan tek unatrag 6 mjeseci (56), a zahtijeva pozicioniranje srca u vidno polje kamere. Kod veće djece to može biti problem ukoliko u vidnom polju želimo imati čitave uretere i mokraćni mjehur, što je svakako pooželjno pri procjeni drenaže. Donedavno se moglo takvu metodu koristiti tek ukoliko je bila uključena u standardnu računalnu opremu za obradu renograma.

Međutim, unatoč različitim postojećim metodama određivanja diferencijalne funkcije bubrega, kao i različitim metodama korekcije za osnovnu aktivnost, već smo ranije pokazali da je najvažnije ovaj parametar određivati svaki puta istom metodom i na isti način u praćenju pojedinog pacijenta i pri tome zabilježiti obje vrijednosti (57). To je naročito važno kod male djece gdje je utjecaj osnovne aktivnosti proporcionalno veći nego kod odraslih i promjenljiv s dobi (58). Za razliku od nekih navoda iz literature, našom metodom niti kod jedne dilatirane

jedinice nakon korekcije za osnovnu aktivnost nije registrirana tzv. supranormalna funkcija bolesnog bubrega, koja se definira kao nerealna separata funkcija dilatiranog bubrega, veća od 55% (52,59-61). Razlozi ove precijenjene vrijednosti koja čini vrijednost diferencijalne funkcije nepouzdanom, nisu posve objašnjeni, no postoje mišljenja da je posrijedi tehnička manjkavost metode, npr. ukoliko se korekcija za osnovnu aktivnost ne radi na odgovarajući način, ali noviji radovi upućuju i da bi uzrok mogla biti neprepoznata granično slabija funkcija zdravog bubrega (52). Stoga smatramo da je određivanje diferencijalne funkcije bubrega uz korekciju za osnovnu aktivnost nužno u obradi dinamičkih studija u male djece, a naša metoda pouzdana.

Kako se smatra da je drenaža, odnosno diuretski odgovor, važan parametar za procjenu rizika oštećenja bubrega, zanimalo nas je postoji li korelacija s vrijednošću diferencijalne funkcije bubrega. Pokazalo da je vrijednost diferencijalne funkcije bubrega značajno niža u jedinicama s lošijom drenažom odnosno s odsutnim odgovorom na diuretik, poglavito nakon korekcije za osnovnu aktivnost. Prema tome, diferencijalna funkcija je zasigurno u vezi i tako indirektan pokazatelj stanja odvodnog sustava, odnosno drenaže. Ozbiljno pogoršanje drenaže praćeno je i pogoršanjem funkcije bubrega. Ukoliko je na ponovljenim kontrolnim scintigrafijama vrijednost diferencijalne funkcije unutar normalnih granica i ne opada, drenažne smetnje treba oprezno interpretirati, jer smo pokazali da u ranijoj, a naročito novorođenačkoj i dojenačkoj dobi renografske krivulje mogu i u odsustvu drenažnih smetnji imati varijabilan oblik. Pri interpretaciji nalaza, oba parametra, i diferencijalnu funkciju i diuretski odgovor, odnosno drenažu, treba promatrati kao ravnopravne čimbenike, i uzimati ih zajedno u obzir jer su podjednako važni. Naime i jedan i drugi opisuju funkcionalno stanje bubrega koje je najbitnije za odluku o liječenju.

Interpretaciji ove pretrage treba pridodati i treći faktor, a to je rast bubrega. Naime, u praćenju bubrežne bolesti kod djeteta važno je i da li bubreg raste i razvija se unatoč



patologiji. Također, važno je razlučiti da li je registrirani porast bubrega odraz povećanja parenhimske mase ili je posljedica napredovanja hidronefroze. Stoga je ispitano da li su dimenzije bubrega na scintigrafiji sukladne ultrazvučnim mjerenjima, kojima se njihov rast standardno prati. Usporedili smo duljine bubrega izmjerene na scintigrafiji s duljinom dobivenom ultrazvučnim pregledima. U kontrolnoj skupini zdravih jedinica dobivena je potpuna sukladnost nalaza duljine bubrega izmjerene na scintigrafiji i na ultrazvuku, što znači da se rast bubrega vjerodostojno može pratiti i scintigrafski. To je u skladu i s rezultatima drugih autora (62). Time se ne umanjuje potreba korištenja UZ u praćenju pacijenata, ali u kontrolnim studijama je bitno uspoređivati podatke dobivene istom metodom. Tako, scintigrafski registriran napredak u rastu bubrega s dilatacijom uz održanu diferencijalnu funkciju, unatoč lošijoj drenaži može koristiti kao prediktivni faktor povoljnog ishoda hidronefroze. Pri tome se duljina dilatiranih jedinica nije pokazala značajno različitom od duljine kontralateralnih, pa se može zaključiti da se praćenjem duljine bubrega ne može pogriješiti, odnosno zamijeniti napredovanje hidronefroze s rastom. Širina bubrega u ovom radu nije ispitivana zbog nedostatnih podataka, no zbog često ekstrarenalno proširenih pijelona može se pretpostaviti da je prosječno veća kod dilatiranih jedinica nego kontralateralnih pa je time mjerenje duljine bubrega vjerojatno pouzdaniji parametar u procjeni rasta bubrega od širine. U inicijalnoj fazi scintigrafije s MAG3 u procjeni rasta pomaže i kvalitetan prikaz parenhima bubrega, iako analiza parenhima nije obuhvaćena ovom studijom.

Poznato je da je postnatalni klinički tijek hidronefroza I i II stupnja blag, one se uglavnom ne pogoršavaju, a u velikom postotku i spontano nestaju. Kod hidronefroza III i IV stupnja, do stabilizacije ili oporavka dolazi približno u polovice slučajeva (63). Većina autora smatra da kliničko značenje imaju samo hidronefroze III i IV stupnja, odnosno one kod kojih je pri kraju trudnoće anteroposteriorni promjer bubrežne zdjelice veći od 6 mm (64).

Međutim, važno je da li je hidronefroza uzrokovana nekim opstruirajućim faktorom, npr. aberantnom krvnom žilom, pri čemu treba imati na umu da je prava opstrukcija kod djece rijetkost. Ono s čime se najčešće u praksi susrećemo je kronična parcijalna opstrukcija, koja je započela još u intrauterinom periodu (65).

Određivanjem parametara  $T_{max}$  i  $T_{1/2max}$  u kontrolnoj grupi djece sa zdravim bubrezima pokazali smo da ove vrijednosti mogu u ranoj, a posebno novorođenačkoj dobi, biti produljene i značajno varijabilne te da se izgled krivulje i vrijednosti uobičajene za odraslu populaciju dostižu tek krajem druge ili tijekom treće godine života. Drugim riječima, praćenjem isključivo ovih dviju varijabli renografske krivulje ne možemo zaključivati o patofiziologiji drenaže hidronefrotičnog bubrega. Te vrijednosti, dakle, nisu dostatne da bi se na temelju njihovog praćenja moglo zaključiti da je došlo do pogoršanja drenažnih smetnji. U obzir treba uzeti i druge parametre na koje može utjecati bolest bubrega, prvenstveno rast te diferencijalnu funkciju kada se radi o unilateralnoj bolesti. Rast bubrega se može primjereno i pouzdano pratiti scintigrafskim mjerenjima dimenzija, što smo pokazali usporedbama s ultrazvučnim mjerenjima. Diferencijalna funkcija bubrega je parametar koji se može odrediti samo scintigrafskim metodama, a važna je u praćenju funkcije hidronefrotičnog bubrega, odnosno njezinog eventualnog pogoršanja. Pri tome je bitno provesti korekciju za osnovnu aktivnost, a već smo ranije pokazali da nije presudna vrsta metode koju smo odabrali, već reproducibilnost, odnosno izvođenje korekcije uvijek istim načinom (65). Pri interpretaciji diuretskog odgovora treba, osim izgleda krivulje hidronefrotičnog bubrega promatrati i ponašanje kontralateralnog, zdravog bubrega, a na kontrolnim scintigrafijama uklopiti u zaključak i podatak o rastu i razvoju bubrega.

Cilj ovog rada bio je i pokazati da li se dinamičkom scintigrafijom s  $^{99m}Tc$ -MAG3 može pratiti utjecaj hidronefroze na pojedine parametre funkcije bubrega i tako omogućiti pravovremeno donošenje odluke o operativnom zahvatu.

Prema rezultatima dobivenim na 19 operiranih bubrežnih jedinica pokazali smo da se diuretskom dinamičkom scintigrafijom moglo efikasno pratiti prethodno navedene parametre funkcije bubrega prije i nakon zahvata. Nakon operacije došlo je do poboljšanja diferencijalne funkcije i drenaže kod svih jedinica, što upućuje na zaključak da je procjena povoljnog trenutka za operaciju bila ispravna. Odluka je bila temeljena prvenstveno na vrijednosti DF bubrega. Diuretski odgovor bio je također vrlo bitan, tako da je kod 14 djece zahvat učinjen jer je odgovor bio odsutan (6) ili dvojben (8). Međutim, kod petero djece je operativni zahvat bio učinjen unatoč prisutnom diuretskom odgovoru, zbog pogoršane diferencijalne funkcije. Kod svih ispitanika prije zahvata prosječna vrijednost DFB bila je za gotovo 3,2% ispod donje granice normale, a nakon zahvata je došlo do prosječnog porasta za 4,3%, odnosno normalizacije prosječne DFB (46,1%).

Prema rezultatima ovog ispitivanja na trideset novorođenčadi i dojenčadi s prenatalno utvrđenom hidronefrozom, može se zaključiti da je diuretska dinamička scintigrafija s  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 potrebna već u najranijoj dobi, jer njome se može sa velikom sigurnošću potvrditi postojanje hidronefroze i ustanoviti da li je uzrok postojanje organske prepreke ili je sustav samo pasivno dilatiran.

Dodatno, dinamičkom scintigrafijom se hidronefroza može i isključiti, primjerice u slučaju suspektne cistične bolesti bubrega na UZ, koja se bez mogućnosti dinamičkog prikaza odvodnog sustava ponekad ne može razlikovati od hidronefroze.

Nadalje, ukoliko se obrada scintigrama provede na odgovarajući način, odnosno uz pažljivo određivanje diferencijalne funkcije, ova metoda omogućuje neinvazivno praćenje stanja djeteta i funkcije bubrega. Kod interpretacije nalaza, posebno odgovora na diuretik, potrebno je uzeti u obzir dinamiku drenaže zdravog, kontralateralnog bubrega, jer je to indirektni pokazatelj mogućeg utjecaja ekstrarenalnih faktora, odnosno onih koji bi mogli

podjednako djelovati na oba bubrega, a imaju upliv na tijek studije i izgled renografskih krivulja (npr. hidracija).

Na kontrolnim scintigrafijama bitno je u mišljenje uključiti i podatak o rastu i razvoju bubrega.

Kao zaključak ovog rada predlažemo smjernice, odnosno algoritam pretraga u postupku kod novorođenčeta s prenatalno ustanovljenom dilatacijom odvodnog sustava bubrega (Prilog 1).

## 7. ZAKLJUČCI

1. Ustanovljene su normalne scintigrafske vrijednosti dimenzija bubrega, Tmax i T1/2max za novorođenačku, dojenačku dob te dob do 3. godine života.
2. Rast zdravih i hidronefrotičnih bubrega se može vjerodostojno pratiti scintigrafijom.
3. Izrazita varijabilnost parametara Tmax i T1/2max i kod zdravih bubrega novorođenačke i rane dječje dobi do 3. godine života, upućuje na zaključak da se ti parametri ne mogu smatrati pouzdanim u procjeni drenažnih smetnji niti kod hidronefrotičnih bubrega.
4. Uveden je parametar P 20-30, koji omogućuje praćenje spontane drenaže i daje korisnu informaciju za interpretaciju eliminacijske faze renograma; obzirom da je sukladan diuretskom odgovoru; bitan je za interpretaciju drenaže ukoliko ne uspije aplikacija diuretika.
5. Kod unilateralne hidronefroze vrijednost diferencijalne funkcije bubrega ima ključnu ulogu u praćenju učinka dilatacije odvodnog sustava na sam bubreg, pri čemu je potrebno dobiveni postotak korigirati za osnovnu aktivnost jer je korigirana vrijednost realnija. Pri tome korekciju treba uvijek izvoditi na isti način.
6. Pri interpretaciji nalaza diuretske scintigrafije sve parametre koji opisuju karakteristike renografske krivulje (Tmax, T1/2max i diuretski odgovor) treba uvijek procjenjivati zajedno s diferencijalnom funkcijom i podatkom o rastu bubrega.
7. Dinamička diuretska scintigrafija bubrega s <sup>99m</sup>Tc-MAG3 je dijagnostička metoda kojom se uspješno može promatrati tijekom hidronefroze praćenjem rasta, funkcijske sposobnosti parenhima i drenaže kroz odvodni sustav.
8. Pri donošenju odluke o operativnom zahvatu kod unilateralne hidronefroze najpouzdaniji parametar je upravo vrijednost diferencijalne funkcije bubrega korigirana za osnovnu aktivnost. Ukoliko je ta vrijednost uredna, ili se praćenjem ne pogoršava, bez obzira na diuretski odgovor i parametre renografske krivulje, operativni zahvat se može odgoditi.

9. Diuretska dinamička scintigrafija bubrega s  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  je značajno osjetljivija od IVU u detekciji i praćenju drenažnih smetnji, odnosno diferencijalnoj dijagnostici opstrukcije. Stoga, imajući u vidu značajno radijacijsko opterećenje kod radiološke pretrage, smatramo da IVU nije indicirana u ranoj fazi obrade djeteta s hidronefrozom da bi se isključila ili potvrdila opstrukcija.
10. U ranoj fazi obrade novorođenčeta ili dojenčeta s dilatacijom odvodnog sustava bubrega kod kojeg ne postoji sumnja na proširenje uretera i/ili infekciju mokraćnog sustava, trebalo bi izbjegavati MCUG koji je u 82% ispitanika negativan, zbog invazivnosti i značajnog radijacijskog opterećenja koje pretraga podrazumijeva.
11. Predložen je algoritam pretraga koje bi trebalo učiniti kod novorođenčeta ili dojenčeta kod kojeg se prenatalno ustanovi dilatacija odvodnog sustava bubrega (Prilog1).

## 8. LITERATURA



1. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002; 89: 149 – 56.
2. Ismaili K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeulen D, Avni FE. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 242-6.
3. Belarmino JM, Kogan BA. Management of neonatal hydronephrosis. *Earl Hum Dev* 2006; 82: 9-14.
4. Persutte WH, Hussey M, Chyu J, Hobbins JC. Striking findings concerning the variability in the measurement of the fetal renal collecting system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 186 - 90.
5. Robinson JN, Tice K, Kolm P, Abuhamad AZ. Effect of maternal hydration on fetal renal pyelectasis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 137 – 41.
6. Mouriquand PDE, Whitten M, Pracros JP. Pathophysiology, diagnosis and management of prenatal upper tract dilatation. *Prenat Diagn* 2000; 2: 942 - 51.
7. Ruano-Gil D, Coca-Payeras A, Tejedó-Mateu A. Obstruction and normal recanalisation of the ureter in the human embryo: its relation to congenital ureteric obstruction. *Eur Urol* 1975; 287 – 93.
8. Batinica S, Bogović M. Hidronefroza. *Paediatr croat* 2006; 50 (Supl 1): 295 – 98.
9. Mendelsohn C. Going in circles: conserved mechanisms control radial patterning in the urinary and digestive tracts. *The Journal of Clinical Investigation* 2006 (116) 3:635-7.
10. Ismaili K, Avni FE, Wissing KM, Hall M. Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephrouropathies. *J Pediatr* 2004; 144: 759 – 65.

11. Marra G, Barbieri G, Moioli C, Assael BM, Grumieri G, Caccamo ML. Mild fetal hydronephrosis indicating vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1994; 70: F147 – 50.
12. Koff SA. Problematic UPJ obstruction. *J Urol* 1987; 138: 390.
13. Peters CA. Urinary tract obstruction in children. *J Urol* 1995; 154: 1874-84.
14. Persutte WH, Koyle M, Lenke RR, Klas J, Ryan C, Hobbins JC. Mild pyelectasis ascertained with prenatal ultrasonography is pediatrically significant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 12-8.
15. Dudley JA, Haworth JM, McGraw ME, Frank JD, Tizzard EJ. Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis. *Arch Dis Child* 1997; 76: F31-4.
16. Koff SA. The beneficial and protective effects of hydronephrosis. *APMIS Suppl* 109 2003; 111: 7-12.
17. Lee RS. Biomarkers for pediatric urological disease. *Curr Opin Urol* 2009; 19:397-401.
18. Wasilewska A, Taranta – Janusz K, Debek W, Zoch – Zwierz W, Kuroczycka – Saniutycz E. KIM -1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* (2011) 26: 579 – 86.
19. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society of Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993; 23(6):478 – 80.
20. Gordon I, Colarinha P, Fettich J et al. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. Under the Auspices of the Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: BP 21
21. Gordon I, Piepsz A, Sixt R. Guidelines for standard and diuretic renogram in children; updated by Gordon I, Piepsz A, Sixt R. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 38; *in press*

22. Gordon I. Pediatric aspects of radionuclides in nephrourology. U: Murray IPC, Ell P. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Churchill Livingstone, 1998; str 278.
23. Sfakianakis G, Zilleruelo G, Cavagnaro F et al. A prospective comparative DMSA and MAG3 study in acute pyelonephritis. In: Radionuclides in Nephrology. Taylor A, Thompsen H, Nally J (eds). DNLM/DLC for library of Congress 1997; 182-4.
24. Grbac-Ivanković S, Smokvina A, Giroto N, Licul V. Initial presentation of scintigraphic changes during the first episode of acute pyelonephritis in children. Simultaneous evaluation with MAG3 and DMSA. Nuklearmedizin 2007; 46: 129-34.
25. Wong JCH, Rossleigh MA, Farnsworth RH. Utility of Technetium-99m-MAG3 Diuretic Renography in the neonatal period. J Nucl Med 1995; 36: 2214-9.
26. Conway JJ, Maizels M. The “well“ tempered diuretic renogram: a standard method to examine the asymptomatic neonate with hydronephrosis or hydroureteronephrosis. A report from the combined meetings of the Society for Fetal Urology and members of the Pediatric Nuclear Medicine Council – the Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 1992; 33: 2047 – 51,.
27. Aksu N, Yavascan O, Kangin M i sur. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1253-9.
28. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Alexander M, Schulman C, Avni FE. Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with renal pelvis dilatation. Eur Urol 2005; 48: 207-14.
29. Riccabona M. Assessment and management of newborn hydronephrosis. World J Urol 2004; 22: 73-8.
30. Garin EH, Olavarria F, Nieto VG, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after

- acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117(3): 626–32.
31. Herndon CD. Antenatal hydronephrosis: differential diagnosis, evaluation, and treatment options. *Scientific WorldJournal* 2006; 6: 2345-65.
32. Smith T, Gordon I, Kelly J. Comparison of radiation dose from intravenous urography and  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA scintigraphy in children. *Br J Radiol* 1998; 71: 314-9.
33. Piepsz A. Antenatally detected hydronephrosis. *Semin Nucl Med* 2007;37:249-60.
34. Giroto N, Grbac-Ivanković S, Smokvina A. The evolvement of MAG3 scintigraphic pattern of normal kidneys during the first three years of life. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 (36) Suppl 2 OP 180, S191.
35. Grbac-Ivanković S, Giroto N, Smokvina A. MAG3 diuretic scintigraphy (f+30) in evaluation of prenatally diagnosed dilated upper urinary tract in newborns. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2006. Athens, Greece. P-585. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: S 343.
36. Orellana P, Baquedano P, Cavagnaro F, Lagomarsino E, Garcia C, Carreno JE, Meneses L. Newborn hydronephrosis: dynamic renal scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 in the first month of life. *Rev Med Chil* 2003; 131(3):251-8.
37. Eskild-Jensen A, Thomsen K, Rungø C i sur. Glomerular and tubular function during AT1 receptor blockade in pigs with neonatal induced partial ureteropelvic obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Mar;292(3):F921-9.
38. Piepsz A, Hahn K, Roca I et al. A radiopharmaceutical schedule for imaging in pediatrics. *Eur J Nucl Med* 1990; 17: 127 – 9.
39. Dosimetry Committee EANM. Pediatric dosimetry card - version 1.5.2008. <https://www.eanm.org/committees/dosimetry/dosagecard.pdf>

40. Pringent A, Cosgriff P, Gates GF et al. Consensus report on quality control of quantitative measurements of renal function obtained from the renogram: International consensus committee from the Scientific committee of radionuclides in nephrology. *Semin Nucl Med* 1999; 29:146–59.
41. Piepsz A, Blaufox MD, Gordon I et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 160-74.
42. Piepsz A. Antenatal detection of pelviureteric junction stenosis: main controversies. *Semin Nucl Med* 2011; 41:11-19
43. Grbac – Ivanković S., Giroto N., Smokvina A., MAG3 diuretic scintigraphy (F+30) in evaluation of prenatally detected hydronephrosis. 6th European Symposium on Paediatric Nuclear Medicine, Platja d Aro (Girona), Spain, 2008.
44. Conway JJ. "Well-tempered" diuresis renography: its historical development, physiological and technical pitfalls, and standardized technique protocol. *Semin Nucl Med*. 1992 Apr; 22(2):74-84.
45. Smith T, Gordon I, Kelly JP. Comparison of radiation dose from intravenous urography and Tc-99m DMSA scintigraphy in children. *Br J Radiol* 1998; 71: 314-19.
46. Almen A, Mattsson S. The radiation dose to children from X-ray examinations of the pelvis and the urinary tract. *Br J Radiol* 1995; 68: 604-13.
47. Toiviainen-Salo S, Garel L, Grignon A et al. Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? *Pediatr Radiol* 2004; 34(7): 519-29.
48. Lidfelt KJ, Herthelius M. Antenatal hydronephrosis: infants with minor postnatal dilatation do not need prophylaxis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2021-24.
49. Marks SD, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 9 – 17.

50. Pringent A, Cosgriff P, Gates GF et al. Consensus report on quality control of quantitative measurements of renal function obtained from the renogram: International consensus committee from the Scientific committee of radionuclides in nephrourology. *Semin Nucl Med* 1999; 29:146–59.
51. Beetz R, Bartenstein P, Stein R. Age dependency of isotope drainage in diuretic renograms. *Klin Padiatr.* 2002 May ' JUN; 214(3):104-8.
52. Maenhout A, Ham H, Ismaili K, Hall M, Dierckx RA, Piepsz A. Supranormal renal function in unilateral hydronephrosis: does it represent true hyperfunction? *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1762–65.
53. Taylor A, Thakore K, Folks R, Halkar R, Manatunga A. Background subtraction in technetium-99m-MAG3 renography. *J Nucl Med* 1997; 38: 74-79.
54. Nguyen HT, Gluckman GR, Kogan BA. Changing the technique of background subtraction alters calculated renal function on pediatric mercaptoacetyl triglycine renography. *J Urol* 1997; 158: 1252-56.
55. Inoue Y, Machida K, Honda N, Takahashi T, Mamiya T. Background correction in estimating initial renal uptake. Comparison between Tc-99m MAG3 and Tc-99m DTPA. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 1049-54.
56. Zaknun JJ, Rajabi H, Piepsz A, Roca I, Dondi M. The International Atomic Energy Agency Software Package for the Analysis of Scintigraphic Renal Dynamic Studies: A Tool for the Clinician, Teacher, and Researcher. *Semin Nucl Med* 2011; 41 (1): 73-80.
57. Giroto N, Smokvina A, Grbac-Ivanković S, Licul V. Effects of background subtraction on differential kidney function measured by static scintigraphy with DMSA and dynamic scintigraphy with MAG3. *Nuklearmedizin* 2008; 47: 43-47.

58. Bajc M, Wallin L. Tc-99m DMSA renal scintigraphy during kidney maturation. *Clin Nucl Med* 1995; 20: 211-14.
59. Ozcan Z, Anderson PJ, Gordon I. Robustness of estimation of differential renal function in infants and children with unilateral prenatal diagnosis of a hydronephrotic kidney on dynamic renography: How real is the supranormal kidney? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:738–44.
60. Ham WS, Jeong HJ, Han SW, Hwan J, Kim JH, Kim DK. Increased nephron volume is not a cause of supranormal renographic differential renal function in patients with ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*. 2004; 172(3):1108-10
61. Inanir S, Biyikli N, Noshari O et al. Contradictory supranormal function in hydronephrotic kidneys: fact or artifact on pediatric MAG-3 renal scans? *Clin Nucl Med*. 2005; 30(2):91-6.
62. Rossleigh MA, Farnsworth RH, Leighton DM, Yong JLC, Rose M, Christian CL. Technetium-99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy studies of renal cortical scarring and renal length. *J Nucl Med* 1998; 39(7):1280-5.
63. Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(2): 218 – 24.
64. Odibo AO, Raab E, Elovitz M, Merrill JD, Macones GA. Prenatal mild pyelectasis: evaluating the thresholds of renal pelvic diameter associated with normal postnatal renal function. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 513-7.
65. Piepsz A. The predictive value of the renogram. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1661-64.

## 9. POPIS SKRAĆENICA

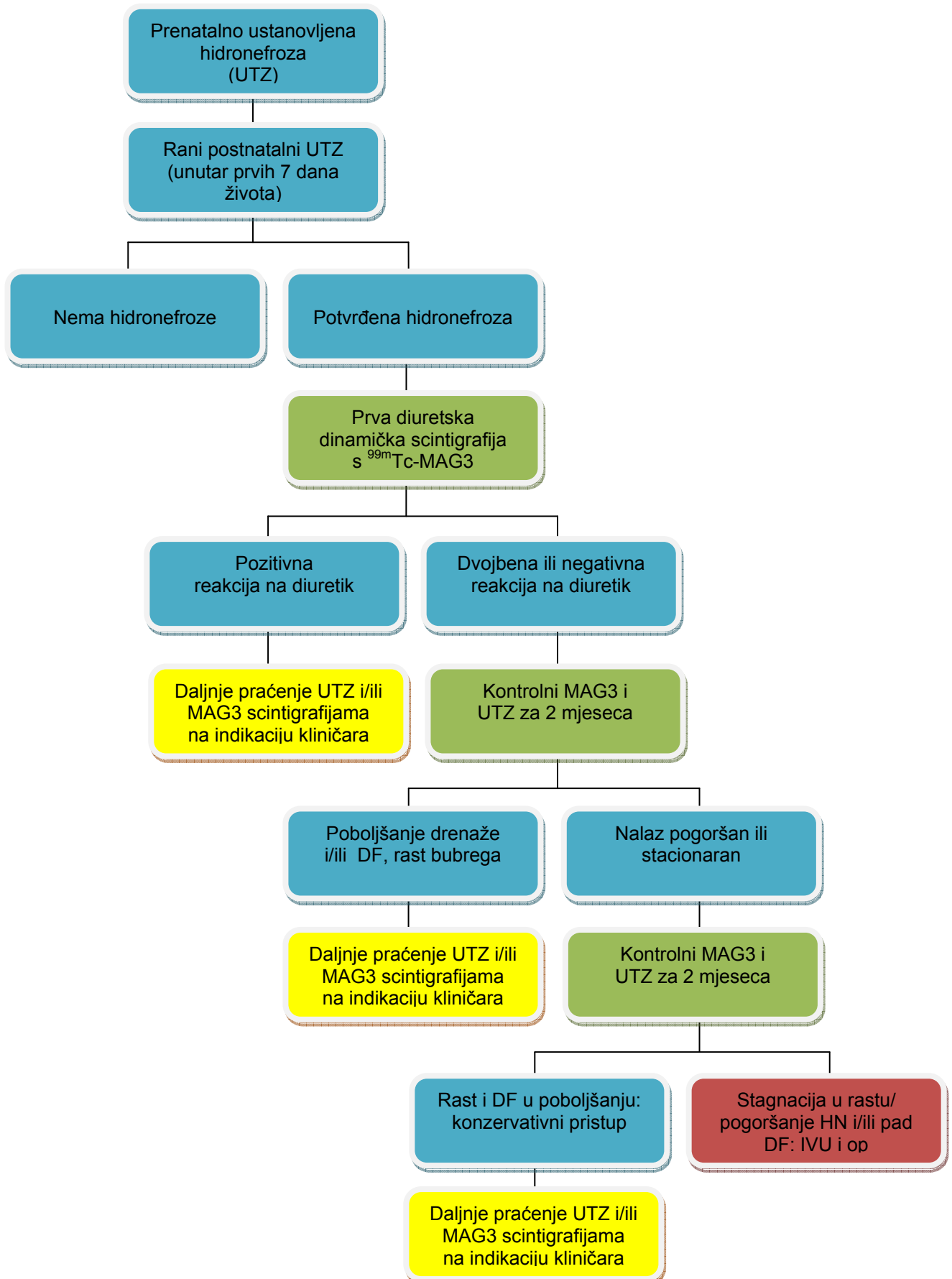


Popis skraćenica:

|                         |  |
|-------------------------|--|
| ANOVA .....             | analiza varijance (eng. analysis of variance)  |
| CT .....                | kompjutorizirana tomografija   |
| DFB .....               | diferencijalna funkcija bubrega  |
| DMSA .....              | dimerkaptosukcinična kiselina  |
| DTPA .....              | dietiltri amino pentaoktana kiselina   |
| EANM .....              | europsko udruženje za nuklearnu medicinu (eng. European Association of Nuclear Medicine)         |
| IVU .....               | intravenska urografija   |
| keV .....               | kiloelektronvolt   |
| MAG3.....               | merkaptacetil triglicin  |
| MBq .....               | megabekerel (Becquerel), jedinica za radioaktivnost, iznosi $10^6$ raspada u sekundi             |
| MCUG .....              | mikcijska cistouretrografija   |
| ROI .....               | regija interesa (eng. Region of interest)  |
| Sv .....                | sivert (Sievert), jedinica ekvivalentne doze, mjera za biološki učinak različitih vrsta zračenja |
| mSv.....                | milisivert, iznosi $10^{-3}$ siverta   |
| TAC .....               | krivulja vrijeme – aktivnost (engl. Time – activity curve)                                       |
| $^{99m}\text{Tc}$ ..... | radioaktivni metastabilni izotop tehnecija   |
| UZ .....                | ultrazvuk  |
| VUR .....               | vezikoureteralni refluks   |

## 10. PRILOZI

Prilog 1. Prijedlog algoritma dijagnostičkih postupaka kod djeteta s prenatalno ustanovljenom unilateralnom dilatacijom odvodnog sustava bubrega



## 11. ŽIVOTOPIS

**Opći podaci:**

Neva Giroto, rođena Maričić, 20.01.1965 u Rijeci.

V. Bratonja 23, 51000 Rijeka; tel.051 262238

e-mail: [neva.giroto@ri.t-com.hr](mailto:neva.giroto@ri.t-com.hr) [neva.giroto@medri.hr](mailto:neva.giroto@medri.hr)

**Zaposlenja:**

- 1990 liječnik na radu u Zavodu za mikrobiologiju sa parazitologijom, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, vođenje vježbi iz predmeta Mikrobiologija s parazitologijom studentima II godine studija opće medicine (ljetni semestar)
- 1990 – 91 pripravnički staž, Klinički bolnički centar Rijeka
- 1991 – 93 boravak u Velikoj Britaniji (u sklopu boravka, mjesec dana prakse u Mayday General Hospital, Croydon)
- 1993 liječnik opće medicine, Ustanova za hitnu medicinsku pomoć (4 mjeseca)
- 1993 – 95 liječnik opće medicine, Hitna medicinska služba
- 1995 – 00 specijalizant nuklearne medicine, Zavod za nuklearnu medicinu KBC Rijeka
- 2000 - specijalist nuklearne medicine na istom radnom mjestu
- 2003 - 04 vanjski suradnik u nastavi iz predmeta Nuklearna medicina, Medicinski fakultet, Rijeka
- 2005 - asistent na Katedri za nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Rijeka

**Školovanje:**

- 1983 završena srednja škola, CUO za kadrove u obrazovanju i kulturi, suradnik u nastavi, smjer biologija – kemija
- 1989 završen Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, smjer Opća medicina

- 1990 – 91 upisan poslijediplomski studij iz Turističke, pomorske i tropske medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci
- 1993 položen stručni ispit pri Ministarstvu zdravstva, Zagreb
- 1995 – 00 specijalizacija iz nuklearne medicine, KBC Rijeka, KBC Zagreb-Rebro, KB Sestre milosrdnice, Zagreb
- 1995 – 97 Poslijediplomski stručni studij iz nuklearne medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 1998 Europska škola nuklearne medicine – trajna edukacija (u sklopu Svjetskog kongresa nuklearne medicine, rujan, Berlin)
- 1998 Europska škola nuklearne medicine, 9. seminar – trajna edukacija sa pismenom provjerom znanja, listopad, Brdo kod Kranja, Slovenija
- 1999 Europska škola nuklearne medicine, 12. seminar – trajna edukacija sa pismenom provjerom znanja, svibanj, Opatija
- 2000 Europska škola nuklearne medicine, 16. seminar – trajna edukacija sa pismenom provjerom znanja, listopad, Brdo kod Kranja, Slovenija
- 2001 Europska škola nuklearne medicine, 19. seminar – trajna edukacija sa pismenom provjerom znanja, svibanj, Opatija
- 2001 – 02 Poslijediplomski znanstveni studij Medicinske znanosti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 2003 Europska škola nuklearne medicine, 24. seminar – trajna edukacija sa pismenom provjerom znanja, svibanj, Opatija
- 2003 Europska škola nuklearne medicine, 26. seminar – trajna edukacija sa pismenom provjerom znanja, listopad, Budimpešta
- 2005 EANM Neuroimaging course - ožujak, Beč, Austrija
- 2006 EANM Cardiovascular learning course - studeni, Beč, Austrija

- 2008 IAEA/EANM PET/CT in oncology tečaj – travanj, Beč, Austrija
- 2009 IAEA PET/CT in oncology tečaj - listopad, Limassol, Cipar
- 2010 IAEA tečaj Nuklearne nefrologije u sklopu ISCORN simpozija - svibanj, Mikulov, Češka

**Znanje stranih jezika:**

Engleski aktivno, talijanski pasivno

**Akademski naslovi:**

1989 - Doktor medicine

2004 - Magistar medicinskih znanosti

**Članstva:**

Hrvatska liječnička komora

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo za nuklearnu medicinu

Europsko društvo za nuklearnu medicinu (član, 2009. i 2010. zamjenik Nacionalnog delegata, od 12.2010. u funkciji Nacionalnog delegata Hrvatske)

Hrvatsko društvo za primjenu ultrazvuka u nuklearnoj medicini

Hrvatsko društvo za štitnjaču

**Popis radova:**

1. kvalifikacijski radovi

Utjecaj izvanbubrežne aktivnosti radiofarmaka na procjenu diferencijalne funkcije bubrega.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2004. (Magistarski rad)

2. znanstveni radovi

a) izvorni znanstveni radovi

1. Smokvina A., Grbac – Ivanković S., Giroto N., Dežulović MŠ., Šaina G., Barković MM. The renal parenchyma evaluation: MAG3 vs. DMSA. Coll Antropol. 2005 Dec; 29 (2):649-54.
2. Grbac – Ivanković S., Smokvina A., Giroto N., Licul V. The initial presentation and the outcome of the scintigraphic changes in the first episode of acute pyelonephritis in children – simultaneous evaluation with MAG3 and DMSA. *Nuklearmedizin.* 2007 Aug; 46 (4): 129-34.
3. Giroto N., Smokvina A., Grbac – Ivanković S., Licul V. Effects of background subtraction on differential kidney function measured by static scintigraphy with DMSA and dynamic scintigraphy with MAG3. *Nuklearmedizin* 2008 Jan; 47(1): *Nuklearmedizin.* 2008;47(1): 43-47.

b) kratka znanstvena priopćenja

1. Smokvina A., Giroto N., Grbac – Ivanković S. The renal parenchyma evaluation: any advantage of MAG3 scan? Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 1998. **Berlin**, Germany. OS 367. *European Journal of Nuclear Medicine* 1998; 25(8): S 928.
2. Smokvina A., Grbac – Ivanković S., Giroto N. Renal cortical scintigraphy in children: estimation of differential function with MAG3 and DMSA. Abstracts of the 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, **Prague**, 2 – 5 September 1999. P- 85. Offprint of *Pediatr Nephrol* 13: C15 – C98.
3. Smokvina A., Giroto N., Grbac – Ivanković S. Renal cortical scintigraphy with MAG3 and DMSA: is there any difference in parenchymal uptake? Book of abstracts



of the Third International Congress of the Croatian Society of Nuclear medicine, **Opatija**, Croatia, 1999; O-19.

4. Smokvina A., Grbac – Ivanković S., Girotto N. Investigation of ureter morphology and function (peristaltics) with MAG3 dynamic tracer. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 1999. **Barcelona**, Spain. OS 277. European Journal of Nuclear Medicine 1999; 26: S1030.
5. Girotto N., Diklić Ž., Vučemilović A., Grbac – Ivanković S. LVEF measured by gated SPECT, contrast ventriculography and echocardiography: a comparison. Book of abstracts of the Fourth International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, **Opatija**, Croatia, 2002; O-2.
6. Girotto N., Grbac- Ivanković S., Vučemilović A. Post stress and rest LVEF measured by gated myocardial perfusion SPECT. Book of abstracts of the Fourth International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, **Opatija**, Croatia, 2002; P-1.
7. Grbac – Ivanković S., Smokvina A., Girotto N. The initial presentation and the outcome of the scintigraphic changes in the first episode of acute pyelonephritis in children – simultaneous evaluation with MAG3 and DMSA. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2004. **Helsinki**, Finland. OS 277. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2004; 31(8): S270.
8. Girotto N., Smokvina A., Grbac – Ivanković S. Effects of background correction on the estimation of differential kidney function. Book of abstracts of the Fifth International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, **Opatija**, Croatia, 2005; P-17.
9. Grbac – Ivanković S., Smokvina A., Girotto N. MAG3 diuretic scintigraphy (f+30) in evaluation of prenatally diagnosed dilated upper urinary tract in newborns. Congress of

- the European Association of Nuclear Medicine, 2006. **Athens**, Greece. P- 585.  
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2006; 33: S 343.
10. Rac S., Girotto N., Radić M. Comparison of two quantification programs for gated SPECT: how has DICOM helped us? Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2007. **Kopenhagen**, Denmark. TP2. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2007; 34: S398.
  11. Grbac – Ivanković S., Girotto N., Smokvina A., MAG3 diuretic scintigraphy (f+30) in evaluation of prenatally detected hydronephrosis. 6th European Symposium on Paediatric Nuclear Medicine, **Platja d Aro** (Girona), Spain, 2008.
  12. Grbac – Ivanković S., Girotto N., Smokvina A. MAG3 diuretic scintigraphy (f+30) in evaluation of prenatally detected hydronephrosis. Book of abstracts of the Sixth International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, **Opatija**, Croatia, 2008; O-36.
  13. Rac S., Girotto N., Avdić A., Smokvina A. Normal LVEF values on planar radionuclide ventriculography are different from tomography and depend on the framing rate. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2008. **Munich**, Germany. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2008; 35:
  14. Girotto N., Grbac – Ivanković S., Smokvina A. Evolvement of MAG3 scintigraphic pattern of normal kidneys during the first three years of life. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2009. **Barcelona**, Spain. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2009; 36:
  15. Girotto N. Grbac – Ivanković S. Smokvina A. Prenatally detected hydronephrosis: what happens to the contralateral kidney? 14th International Symposium on Radionuclides in Nephrourology (ISCORN) Mikulov, Czech Republic. Abstract book; P 7: 94.

16. Girotto N., Grbac – Ivanković S., Smokvina A. Prenatally detected hydronephrosys: what happens to the contralateral kidney? P- 14th International Symposium on Radionuclides in Nephrourology (ISCORN) Mikulov, Czech Republic, May 2010.
17. Girotto N., Grbac – Ivanković S., Smokvina A. The evolvement of the renographic curve pattern in early childhood. O-36. Sixth International Congress of Croatian Society of Nuclear Medicine, Opatija, May 2011. Nuklearmedizin 2011; 50: A143.
18. Grbac – Ivanković S., Girotto N., Kukić E., Smokvina A, Balenović A. FDG PET/CT in gynecological malignancies – preliminary report. O-1. Sixth International Congress of Croatian Society of Nuclear Medicine, Opatija, May 2011. Nuklearmedizin 2011; 50: A146.
19. Girotto N., Grbac – Ivanković S., Vučemilović A. A case of inadvertent <sup>99m</sup>TcHDP intraarterial injection. 7<sup>th</sup> European Symposium on Paediatric Nuclear Medicine Platja d'Aro, Girona, Spain, May 2011. Book of abstracts A-16.
20. Girotto N., Grbac – Ivanković S. "The beneficial effects of hydronephrosis?" – a case report. 7<sup>th</sup> European Symposium on Paediatric Nuclear Medicine. Platja d'Aro, Girona, Spain, May 2011. Book of abstracts A-17.
21. Girotto N., Grbac – Ivanković S., Smokvina A. Prenatally detected hydronephrosis: what happens to the contralateral kidney? 7<sup>th</sup> European Symposium on Paediatric Nuclear Medicine. Platja d'Aro, Girona, Spain, May 2011. Book of abstracts A-15.