

UDC 616-006(05)(497.1)

CODEN RDIUA 4

YU ISSN 0485-893X

# RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

**ANNO 22**

**1988**

**FASC. 1**

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGORUM  
IUGOSLAVIAE AC SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS IN FOEDERATIONE  
SOCIALISTICA REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA

Radiol. Iugosl. 22 (1) 1—120, January—March, 1988



**NYCOMED**  
Contrast Media

# Mijelografija

## OMNIPAQUE™

joheksol

neionsko kontrastno  
sredstvo  
gotovo za upotrebu

GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA  
U MIJELOGRAFIJI

- vrlo niska neurotoksičnost
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na EEG, kardiovaskularne parametre i rezultate laboratorijskih pretraga cerebrospinalnog likvora
- vrlo mala učestalost i slab intenzitet subjektivnih reakcija bolesnika
- odsustvo neočekivanih ili ireverzibilnih reakcija
- vrlo mala vjerojatnost kasnih upalnih reakcija (arahnoiditis)
- visokokvalitetni mijelogrami

**IZ NYEGAARDA - INOVATORA U  
PODRUČJU KONTRASTNIH  
SREDSTAVA**

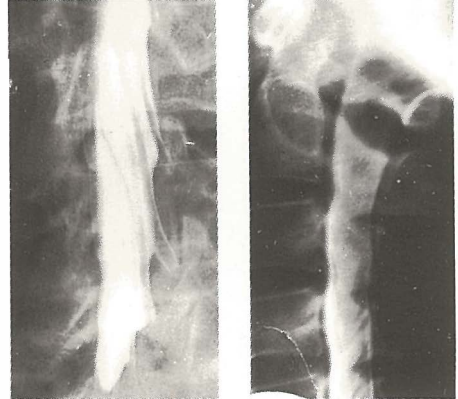
Omnipaque je zaštićeno ime.

**SIGURNIJE KONTRASTNO  
SREDSTVO U RADIOLOŠKOJ  
DIJAGNOSTICI**

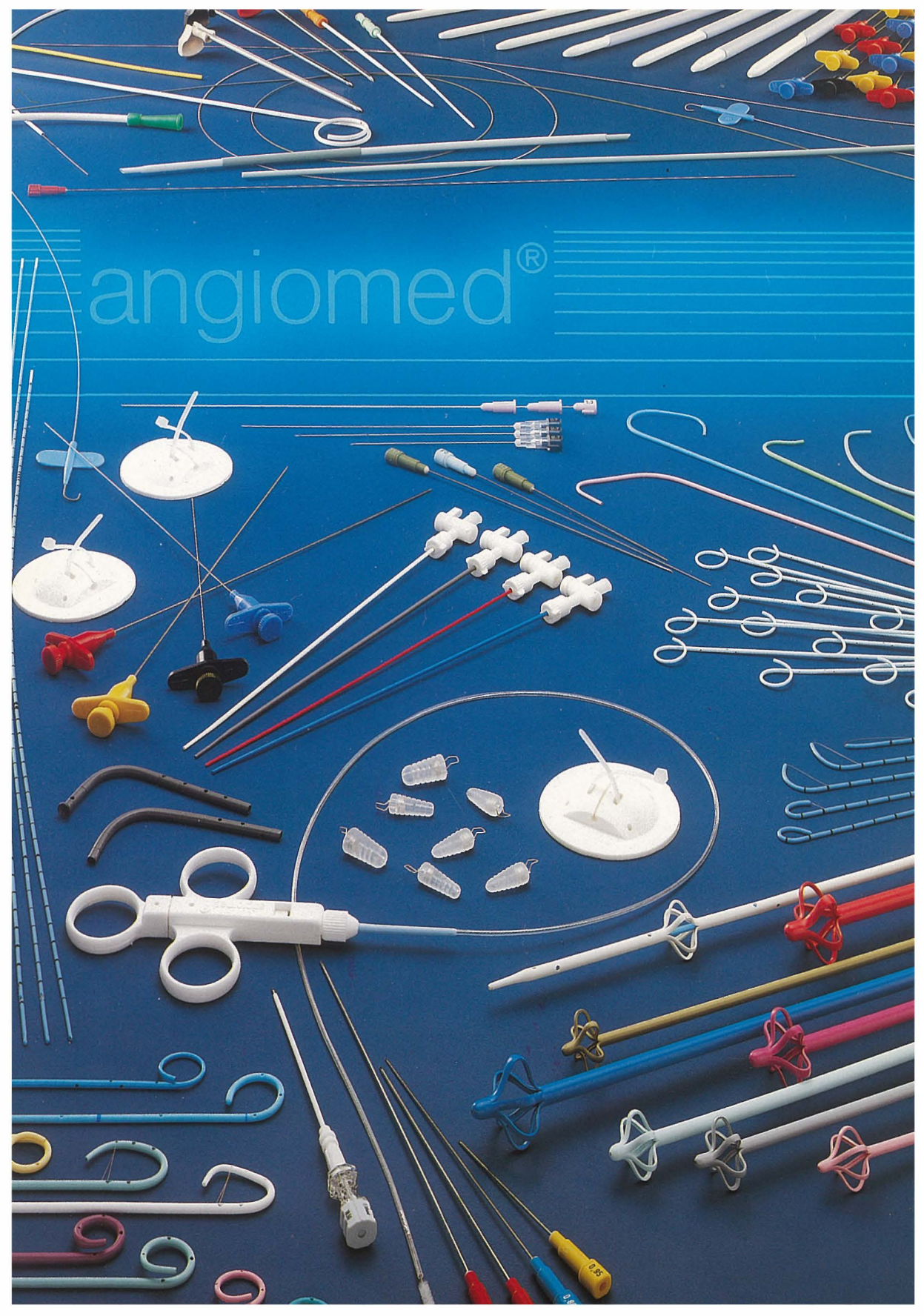
Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

Isključiva prava prodaje u Jugoslaviji ima firma  
M. R. LECLERC & CO. iz Schaffhausen/Švicarska.

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:  
REPLEK-MAKEDONIJA,  
91000 Skopje, Jurij Gagarin b.b., 091/237-266, 237-272.



angiomed®





# RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGORUM  
IUGOSLAVIAE AC SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS IN FOEDERATIONE  
SOCIALISTICA REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA

---

ANNO 22

1988

FASC. 1

---

Redakcijski odbor — Editorial Board:

Bajraktari Xh., Priština — Benulič T., Ljubljana — Bičaku E., Priština — Borota R., Novi Sad — Brzaković P., Beograd — Fazarinc F., Celje — Granič K., Beograd — Grivčeva-Janošević N., Skopje — Ivančević D., Zagreb — Jevtić V., Ljubljana — Karanfilski B., Skopje — Kičevac-Miljković A., Beograd — Kostić K., Beograd — Leković A., Rijeka — Lovrenčić M., Zagreb — Mirić S., Sarajevo — Mušanović M., Sarajevo — Nastić Z., Novi Sad — Obrez I., Ljubljana — Odavić M., Beograd — Plesničar S., Ljubljana — Popović L., Novi Sad — Popović S., Zagreb — Škrk J., Ljubljana — Spaventi Š., Zagreb — Tabor L., Ljubljana — Varl B., Ljubljana — Velkov K., Skopje

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

Benulič T., Ljubljana

Tehnički urednik — Technical Editor:

Serša G., Ljubljana

Urednici — Editorial Staff:

Guna F., Ljubljana — Pavčnik D., Ljubljana — Plesničar S., Ljubljana —  
Rudolf Z., Ljubljana — Snoj M., Ljubljana

## RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

Revija za rendgenijagnostiku, radioterapiju, onkologiju, nuklearnu medicinu, radiofiziku, radiobiologiju i zaštitu od ionizantnog zračenja — The review for radiology, radiotherapy, oncology, nuclear medicine, radiophysics, radiobiology and radiation protection.

Izdavači — Publishers:

Udruženje za radiologiju Jugoslavije i/and Udruženje za nuklearnu medicinu Jugoslavije

Izdavački savet — Advisory Board:

Lovrinčević A., Sarajevo (predsednik / president) — Čatić Dž., Sarajevo — Dedić M., Novi Sad — Dujmović M., Rijeka — Grunevski M., Skopje — Guna F., Ljubljana — Ivković T., Niš — Jašović M., Beograd — Kocić D., Sarajevo — Kovečević D., Zagreb — Ledić S., Beograd — Lovasić I., Rijeka — Milutinović P., Beograd — Mitrović N., Beograd — Obrez I., Ljubljana — Plesničar S., Ljubljana — Pocajt M., Maribor — Porenta M., Ljubljana — Radojević M., Skopje — Radović M., Titograd — Rudolf Z., Ljubljana — Stanković R., Priština — Šimonović I., Zagreb — Šimunić S., Zagreb — Tadžer I., Skopje

Lektor za engleski jezik — Reader for English language:

Shrestha Olga

UDC i/and Key words:

mag. dr. Klemenčič Eva, Institut za biomedicinsko informatiku, Medicinska fakulteta, Univerza Edvarda Kardelja v Ljubljani

Tajnica redakcije — Secretary:

Harisch Milica, Ljubljana

Adresa redakcije — Address of Editorial Board:

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 61000 Ljubljana  
Telefon: 061/327 955 — Phone: 061/327 955

Izlazi četiri puta godišnje — Published quarterly

Pretplata — za ustanove 100.000 din, za pojedince 10.000 din.

Subscription rate — for institutions 80 US\$, individual 40 US\$.

Primerak — za ustanove 25.000 din, za pojedince 5.000 din.

Single issue — for institutions 30 US\$, individual 20 US\$.

Broj čekovnog računa — Bank account number: 50101-678-48454

Broj deviznog računa — Foreign currency account number: 50100-620-010-257300-5130/6

LB — Gospodarska banka — Ljubljana

Reviju indeksiraju i/ili abstrahiraju — Indexed and/or abstracted by:

**BIOMEDICINA IUGOSLAVICA, CHEMICAL ABSTRACTS, EXCERPTA MEDICA, MEDICO INFORMATIONSDIENSTE GmbH, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY**

Tisk — Printed by:

Kočevski tisk, Kočevje

# RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 22

1988

FASC. 1

## SADRŽAJ/CONTENTS

### Rendgenska dijagnostika — Diagnostic radiology

- Kontrastna sredstva u radiologiji — Današnje stanje, komplikacije i preventiva  
 Contrast media in radiology — current status, complications and prevention (review paper)  
 Ledić S. 7
- Bronhografska revija bronhopulmonalnih abnormalnosti kod dece  
 Bronchographic study of bronchopulmonary malformation in childhood (profess. paper)  
 Grivčeva-Janošević N. 21
- Radiološka dijagnostika angiomiolipoma bubrega  
 Radiologic diagnosis of renal angiomyolipoma (profess. paper)  
 Prpić-Vučković R., Agbaba M., Katušić M., Kunštek N., Radanović B., Padovan-Štern R.,  
 Miškić H., Boršo G. 27
- Slijepi završetak uretera opserviran kao kronični pijelonefritis  
 Blind-ending ureter observed as a chronic pyelonephritis (case report)  
 Sarajlić M., Durst-Živković B., Pongrac F., Lazić M. 33
- Renalna osteodistrofija u bolesnika liječenih kroničnom intermitentnom hemodijalizom  
 Renal osteodystrophy in patients treated by regular hemodialysis (orig. sci. paper)  
 Polović A., Pavan G., Vitas B., Bobić Ž., Bobić G. 37
- Prva iskustva primjene JOHEKSOL-a kod histerosalpingografije  
 The first experiences with JOHEKSOL in hysterosalpingography (profess. paper)  
 Mates I. 41
- Ekonomski aspekt u liječenju kronične stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta —  
 usporedba kirurških zahvata i perkutane transluminalne angioplastike  
 The economic aspect of treating chronic stenotic occlusion of the lower extremities — Compa-  
 rison of surgery and percutaneous transluminal angioplasty (orig. sci. paper)  
 Mašković J., Simunić S., Boschi S., Lahman M., Kuštera S. 45

### Kompjuterizovana tomografija i ultrazvuk — — Computerized tomography and ultrasound

- Korelacija nalaza konvencionalnih radioloških metoda ultrazvuka i kompjuterizirane tomogra-  
 fije u dijagnostici bilio-intestinalnih fistula  
 Correlation of conventional radiological studies, ultrasound and computed tomography in the  
 diagnostic of bilio-intestinal fistulas (profess. paper)  
 Čatić Dž., Lovrinčević A., Radnić D., Čengić F., Lincender L., Stević N., Pamučina P.,  
 Dervišević I., Milošević S. 51

### Nuklearna medicina — Nuclear medicine

- Iztisni delež levega prekata med submaksimalno izometrično in dinamično obremenitvijo pri  
 bolnikih po srčnem infarktu  
 Left ventricular ejection fraction during submaximal isometric and dynamic exercise in patients  
 after myocardial infarction (orig. sci. paper)  
 Keber I., Fettich J., Keber D. 57
- Promjene bilijarne kinetike nakon zračenja jetre gama-zrakama  
 Biliary alterations after gamma-irradiation of the liver (orig. sci. paper)  
 Duraković A., Duraković Z. 61
- Računarska obrada i interpretacija statičkog scintigrama bubrega  
 Computer processing and interpretation of the static kidney scintigram (orig. sci. paper)  
 Pješivac Z., Kamenjicki E., Stefanović Lj. 73
- Syngeneic lymphoma in mice C3Hf/Bu does not metastasize into the brain (orig. sci. paper)  
 Huljev D., Graf D., Rajković-Huljev Z. 77

Hemijske i biološke osobine <sup>99m</sup> Tc-dikarboksipropandifosfonata (DPD). III. Upoređenje biomedicinskih osobina kitova različitog sastava Chemical and biological properties of <sup>99m</sup> Tc-dicarboxypropane diphosphonate (DPD). III. Comparison of biomedical characteristics of kits with different composition (orig. sci. paper) Vanlić-Razumenić N., Rastovac M., Erdeljan D., Tajfel D.	81
The serum level of parathyroid hormone in chronic renal failure (profess. paper) Lečić N., Grubor-Lajšić G., Stefanović V.	89
<b>Radiofizika — Radiophysics</b>	
Fast preparation of thermoluminescent LiF dosimeters for the use (orig. sci. paper) Umek B.	93
<b>Epidemiologija — Epidemiology</b>	
Študije primerov s kontrolami v onkološki epidemiologiji Case-control studies in oncologic epidemiology (orig. sci. paper) Primic-Žakelj M.	99
Plućna tuberkuloza u autohtonog i ekonomsko-migracionog stanovništva na otoku Krku Pulmonary tuberculosis at the autochthones and economic-migration population on the island of Krk (profess. paper) Radić M., Oršić I., Juranić F., Bunić J.	105
<b>Varia</b>	
Indeks autora, author's index, 1987 Stvarni indeks, subject index, 1987	109



V letošnjem predgovoru ne bomo obravnavali finančnih problemov revije, ker so vsem, ki se zanje zanimajo, dobro znani. Bralci so z njimi seznanjeni iz letnih finančnih poročil kot tudi iz zaključkov mnogih strokovnih in organizacijskih sestankov. Ker denarni problemi v tem letu niso nič manjši kot v preteklih, pogledjmo, kako bi lahko avtorji vplivali na znižanje stroškov poslovanja redakcije.

V zadnjih letih smo prejeli za objavo le nekaj člankov, ki so bili napisani brezhibno in za katere recenzenti niso imeli pripomb. Večino člankov moramo vrniti avtorjem v popravo in to zaradi vsebinskih kot tudi oblikovnih pomanjkljivosti. Še vedno prejemamo rokopise, v katerih je precej črkovnih in številčnih napak in jih avtorji pred oddajo zagotovo niso prebrali.

Opozoriti velja na dva skoraj večna problema prejetih rokopisov: slaba angleščina in slabo izpisana (citirana) literatura. Ne bi bilo odveč, če bi avtorji, ki ne obvladajo angleščine, dali angleške tekste v prevod oz. pregled lingvistu. Kasneje je v članku veliko težje popravljati ter predstavljati besede in ali cele stavke. V večini člankov je literatura slabo izpisana, tako v tekstu kot tudi v poglavju »Literatura«. Dobro citirana literatura omogoča bralcu ločitev med že znanimi dejstvi in avtorjevimi prispevkom. Z brezhibno navedbo literature omogoča avtor bralcu preverjanje že znanega in s tem oceno njegovega dela.

Obe omenjeni pomanjkljivosti obremenjujejo urednike, lektorja, recenzente, zaradi potrebnih popravkov prične tak članek svojo pot po Jugoslaviji. Od redakcije do avtorja, nazaj redakciji, recenzentom, spet v popravo avtorju in če je avtor dojemljiv za pripombe, vztrajen, in če med potovanjem članka ne mine več let, je lahko tak članek tudi objavljen.

Upamo, da bomo v tem letu prejeli v tisk boljše rokopise kot v preteklih letih. Vsebinsko in oblikovno urejeni članki po nepotrebnem ne obremenjujejo urednikov in zmanjšujejo pošne stroške. Od avtorjev pričakujemo torej članke, v katerih bodo natančno upoštevali navodila avtorjem, ki jih bomo lahko tiskali in manj popravljali.

Bralcem in sodelavcem želimo pri delu veliko uspehov z željo po nadaljnjem sodelovanju.

*Novo antiulkusno zdravilo iz skupine blokatorjev H<sub>2</sub>-receptorjev*

# ULFAMID<sup>®</sup> (famotidin)

tablete 40 mg  
tablete 20 mg

- visoko učinkovit samo z eno tableto po 40 mg dnevno pred spanjem v akutni fazi bolezni
- preprečuje recidiv samo z eno tableto po 20 mg dnevno pred spanjem
- doslej niso ugotovili medsebojnega delovanja z nekaterimi zdravili (propranololom, diazepamom, varfarinom...)

Zdravilo, ki so ga bolniki zelo dobro sprejeli, ker je pokazalo:

- učinkovitost v zdravljenju
- hitro odpravo bolečine
- dobro prenašanje
- preprosto doziranje

## Indikacije

Duodenalni ulkus, želodčni ulkus, Zollinger-Ellisonov sindrom, reflukсни ezofagitis in druga stanja, pri katerih je hiperacidnost huda motnja za bolnika.

## Doziranje

### Duodenalni in želodčni ulkus:

1 tableta po 40 mg dnevno pred spanjem, največ 8 tednov; zdravljenje prekinemo takoj, ko endoskopsko dokažemo, da se je ulkus zacelil.

### Preprečevanje recidiva duodenalnega ulkusa:

1 tableta po 20 mg dnevno pred spanjem.

### Zollinger-Ellisonov sindrom:

Začetna doza je 1 tableta po 20 mg vsakih 6 ur; doziranje prilagajamo resnosti klinične slike in količini hipersekrecije kisline.

Kadar je klirens kreatinina manjši od 30 ml/min ali so vrednosti serumskega kreatinina večje od 3 mg/100 ml, je treba dnevno dozo famotidina znižati na 20 mg.

## Kontraindikacije

Preobčutljivost za famotidin.

## Oprema

10 tablet po 40 in 20 mg

*Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.*



**Krka, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto**

**KONTRASTNA SREDSTVA U RADIOLOGIJI  
DANAŠNJE STANJE, KOMPLIKACIJE I PREVENTIVA**

CONTRAST MEDIA IN RADIOLOGY  
CURRENT STATUS, COMPLICATIONS AND PREVENTION

Ledić S.

**Abstract** — General review about physical and chemical particularity of contrast media, adverse anaphylactoid and chemotoxic reactions, their frequency and prophylaxis has been performed. The data has been based upon own experience and those of the other authors.

**UDC:** 616-073.755.4

**Key words:** radiography, contrast media

**Review paper**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 7—18, 1988

**Uvod** — Cilj ovog rada je da upozna lekare opšte prakse, lekare drugih specijalnosti i radiologe sa današnjim stanjem i perspektivom u razvoju kontrastnih sredstava (ks), savremenim shvatanjem patogeneze neželjenih pojava od ks, koje mogu biti teške i fatalne, te sa prevencijom tih pojava.

Kontrastna sredstva su hemijske supstance koje na bazi apsorpcije rendgenskih zraka omogućavaju uvid u morfologiju vaskularnog i limfnog sistema, te indirektno pojedinih organa. Savremeni napredak radiodijagnostike može se zahvaliti razvoju i usavršavanju ks. Prošlo je 80 godina od prve upotrebe bizmut nitrata za pregled digestivnog trakta od Riedera 1905. godine i u celom tom periodu bila su prisutna stremljenja u hemijsko-farmaceutskoj industriji zajedno sa radiolozima kako sintetizovati bolja i manje toksična ks. Istorijat je drug da bi se pokazalo sve što je učinjeno u toj oblasti i sa kakvim su se sve teškoćama borili radiolozi u periodu između dva svetska rata radeći sa toksičnim anorganskim solima halogenida (SrBr, Srl, Nal). Jonska monojodna i dijodna monomerna i monoacidna jedinjenja organskih kiselina (uroselektan i uroselektan B) početkom četrdesetih godina su već značila veliki napredak, ali još uvek nedovoljan

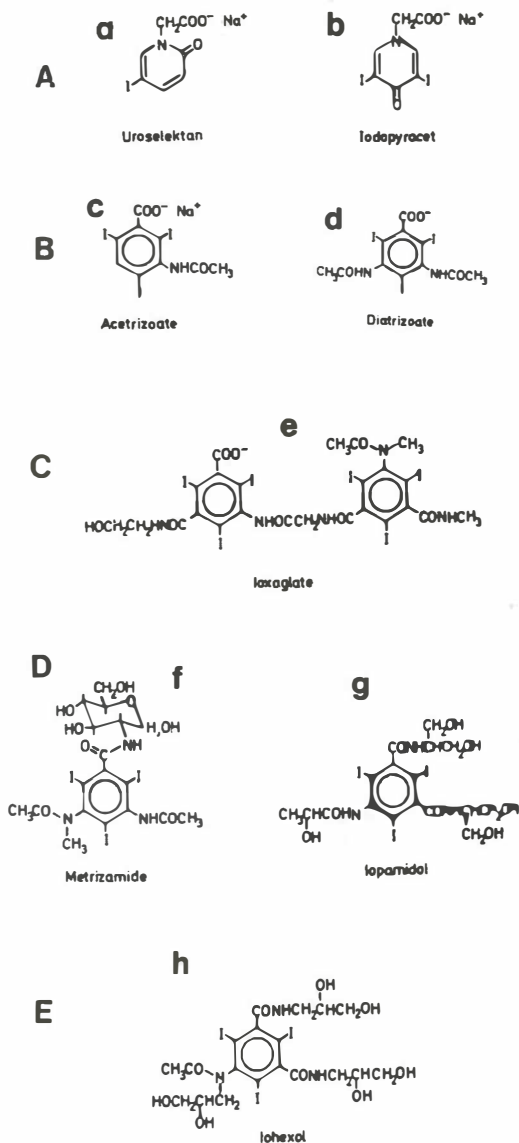
do 1954. godine kada je sintetizovano prvo jonsko trijodno monomerno ks na bazi benzojeve kiseline — diatrizoat sa dve acetilaminske grupe (Urografin) kao uroangiografsko ks, a nekako u isto vreme sličan trijodni benzoat-iodipamide (Biligrafin) kao biligrafik za parenteralnu upotrebu. Posle toga sledi desetogodišnji period u produkciji velikog broja sličnih jonskih ks kao derivata benzojeve kiseline — jodamidi, jotalamati, metrizoati, jokarmati, joksitalamati i dr. Sva ova ks imaju tri atoma joda čvrsto vezana u molekuli benzolovog prstena i oni su nosioci kontrastnosti. Glavna karakteristika svih ovih jonskih ks jeste da se jonizuju u rastvoru na katijon soli i anijon ostatka molekule kontrastne substance. Budući da zbog toga jonska ks imaju veliku osmolarnost (5—7 puta veću od osmolarnosti krvi), sintetizovano je jonsko dimerno monoacidno ks sa dva postranično vezana molekula, koje u rastvoru ima dva puta manji broj čestica, pa mu je i osmolarnost smanjena na polovinu. Tako je sintetizovan ioxaglate (Hexabrix) kao prelazni produkt ka nejonskim ks.

Najznačajniji datum u proizvodnji ks je 1969. godina kada je Almén (1) prvi put objavio sintezu prvog nejonskog ks — metrizamide (Amipaque),

čija je osmolarnost najmanje dva puta manja nego u jonskih ks da bi ista mala norveška firma Nyegaard iz Osla 1982. godine proizvela i drugu generaciju nejonskog ks — iohexol (Omnipaque) (slika 1).

**Fizičko-hemijske osobine kontrastnih sredstava** — Fizičko-hemijske osobine ks su osnovni faktori koji odlučuju o njihovoj podnošljivosti u organizmu. Njihova specifična težina i pH se uglavnom podudaraju sa ovima u krvi. Viskoznost na temperaturi od 20 °C može biti 3—4 puta veća nego viskoznost krvi, ali zagrejana na temperaturi od 37 °C može se dvostruko smanjiti. Uglavnom ks srednje koncentracije zagrejana na telesnu temperaturu približno se po viskoznosti izjednačavaju sa ovom u krvi. Što god je koncentracija ks veća viskoznost se proporcionalno povećava, a to znači slabije mešanje sa krvlju i duži kontakt ks sa endotelom krvnog suda. Iako su ks u pomenutim parametrima približno kompatibilna sa krvlju, to se ne može reći za osmolarnost i izotoničnost. Osmolarnost krvi iznosi 300 mOsmol/l, a jonskih ks 1000—2000 mOsmol/l, tj. 3—7 puta je veća nego krvi. Savremena nejonska ks se razlikuju od jonskih po smanjenoj osmolarnosti koja je u primjenjivim koncentracijama veća najviše do jedne trećine od osmolarnosti krvi. Osmolarnosti se pridaje najveći značaj kao glavnom faktoru hemotoksičnosti ks. Ks se daju u velikim koncentracijama od 30 do 90 % i možemo slobodno reći da ne postoji danas ni jedan lek koji se parenteralno daje u tako visokim koncentracijama kao hipertonični rastvor.

Hemijska struktura ks ima odlučujući uticaj na njegovu biološku aktivnost i podnošljivost. Hidrofilna ks su mnogo bolje podnošljiva od lipofilnih. Acetizoatna ks sa jednim acetilaminskim radikalom i jednim slobodnim mestom na benzolovom prstenu bila su toksična i izbačena su iz



Slika 1 — Prikaz razvoja uroangiografskih kontrastnih sredstava (ks):

- A. Jonska ks: natrijum monojodni Uroselektan (a), natrijum diiodni iodopyracet (Urolektan B) (b).  
 B. Trijodni monomerni natrijum acetrizoat (Urocon) (c) sa jednom acetilaminskom grupom i trijodni monomerni diatrizoat (Urografin) sa dve acetilaminske grupe

- (d).  
 C. Jonska ks sa niskom osmolarnošću (prelaz ka nejonskim ks): heksajodni dimerni monoacidni ioxaglat (Hexabrix) (e).  
 D. Nejonska ks: monomerni neacidni metrizamid (Amipaque) (f) i monomerni neacidni iopamidol (Niopam) (g) prve generacije.  
 E. Druga generacija nejonskog monomernog neacidnog iohexola (Omnipaque) sa tri hidroksilne grupe (h).  
 Fig. 1 — Progress of uroangiographic contrast media  
 A. Ionic contrast media: sodium monoiodine Uroselektan (a), sodium diiodine iodopyracet (Uroselektan B) (b).  
 B. Three iodine monomeric sodium acetrizoate (Urocon) (c) with one acethylamine group and three iodine monomeric diatrizoate (Urografin) with two acethylamine groups (d)  
 C. Ionic contrast media with low osmolality (crossing to nonionic contrast media): hexaiodine dimeric monoacidic ioxaglate (Hexabrix) (e).  
 D. Nonionic contrast media: monomeric nonacidic metrizamide (Amipaque) (f) and monomeric nonacidic iopamidol (Niopam) (g) of first generation.  
 E. The second generation of nonionic monomeric nonacidic iohexol (Omnipaque) with three hydroxylic groups (h).

upotrebe, a samo dodatkom još jedne acetilaminske grupe u diatrizoata znatno se smanjila toksičnost. Isto tako su natrijumske soli diatrizoata bile teže podnošljive naročito za kardiovaskularni i centralni nervni sistem, pa su danas najviše zastupljene mešane natrijumske i metilglukaminske (megluminske) soli, ali je i ovde važan odnos mešavine ove dve soli, naročito kod koronarografskih pregleda. Na kraju se došlo do saznanja da su čiste megluminske soli najpodnošljivije za krvne sudove, naročito vitalnih organa. Smanjenje toksičnosti savremenih nejonskih ks, koje nemaju funkciju soli, postignuto je dodatkom hidroksilnih grupa i povećanjem molekule. Ks ne metabolišu u organizmu, cirkulišu vaskularnim odnosno limfovaskularnim sistemom. Natrijumske soli ks delimično ulaze i u intercelularne prostore, a megluminske soli vrlo malo. Dokazano je in vitro ali ne i in vivo da ks imaju bakteriostatsku odnosno baktericidnu moć, kako na grampozitivne, tako i gramnegativne bakterije. Uroangiografska ks su renotropna i eliminišu se iz organizma uglavnom glomerularnom filtracijom. Vrlo malo se vežu za serumske albumine i tada se eliminišu tubularnom sekrecijom. Tako, na primer, joksaglati se vežu 7,6%, jodamidi 5%, a nejonska ks 1,5—4,3%. Biligradska ks se uvek vežu za serumske albumine i kao makromolekule se ne mogu eliminisati preko bubrega. Ona su hepatotropna i iz krvi prelaze u hepatocite vežući se za dva jetrena citoplazmatska transmissiona proteina — Y i Z, a dalje iz jetre, oslobađajući se ovih proteina i vežući se za glukonsku kiselinu u prisustvu glukuroniltransferaze, secerniraju u žučne puteve. Isti je slučaj i sa peroralnim i parenteralnim biligradicima. U slučaju bubrežne odnosno hepatične insuficijencije uroangiografici i biligradici imaju sposobnost inverzne eliminacije preko jetre, odnosno bubrega vežući se za serumske albumine ili oslobađajući se od njih.

**Neželjene pojave i njihova patogeneza** — Popratne neželjene pojave (nuzpojave) prilikom upotrebe ks mogu se manifestovati na mestu aplikacije, u toku farmakokinetike na tkivima i organima sa kojima su u kontaktu, kao i farmakodinamski na organima preko kojih se eliminišu iz organizma. Tu u prvom redu dolazi endotel krvnih sudova, eritrociti, hemodinamika, pluća, srce, hemotoencefalna barijera i mozak, meninge i na kraju jetra i bubrezi. Iako danas raspoložemo sa manje toksičnim ks, ne možemo još govoriti o idealnom ks koje bi biološki bilo potpuno kompatibilno i neškodljivo za organizam. Broj komplikacija se nije bitno smanjio u poslednjih 20 godina. Postoji veliki broj istraživa-

vača, radiologa i biohemičara, koji pokušavaju da, na animalnim modelima kao i na ljudima in vitro i in vivo, objasne patofiziološki mehanizam delovanja ks na imuni sistem i organske strukture. Među njima su najistaknutiji Lasser, Dawson, Lalli, Ansell, Amiel, Shehadi i dr. Tako su poslednjih godina održana dva velika internacionalna simpozijuma u Colorado Springsu 1977. i Lyonu 1981. godine, na kojima su najveći eksperti iz ove oblasti izneli rezultate svojih eksperimentalnih istraživanja.

Ks daju dve glavne grupe neželjenih popratnih pojava: jedne koje su bliske imunološkim alergijskim pojavama i druge toksične prirode. Nekada se ove pojave potpuno poklapaju sa onima koje vidimo kod anafilaksije, tj. ranog tipa alergijskih pojava i nekoliko su puta češće u osoba sa alergijskom dijatezom ili bolestima, a drugi put su citotoksične prirode sa težim funkcionalnim i organskim oštećenjem pojedinih organa. Sve bi to govorilo da se radi o senzibilizaciji organizma na ranije primljena ks sa stvaranjem IgE antitela, tj. da su ks antigeni koji sa antitelom aktiviraju encimske procese na membrani mastocita i bazofila uz prisustvo kalcijuma, pri čemu se oslobađa histamin. Međutim, ks ne mogu biti antigeni zbog male molekulske težine (najviše do 2000 daltona), ali vezani za serumske albumine mogu postati poluantigeni ili hapteni. Videli smo da biligradska ks mogu biti hapteni jer se vežu za belančevine, a uroangiografska ks se vežu samo u malom procentu. Jedan broj autora negira postojanje antitela na haptene ks (2, 3), ali Brash (4, 5) je dokazao njihovo postojanje, i to IgE i IgG na životinjskom modelu a IgE u ljudi koji su doživeli teže reakcije tipa anafilaksije. Antigenost ks nije potpuno dokazana, a ni potpuno odbačena. Smatra se da posle ponovljenog primanja ks neke kožne reakcije mogu biti prave alergijske prirode. Ipak, protiv ove teorije o patogenezi ovih pojava govori što se te pojave nalaze kod osoba koje prvi put dobiju ks. Brash to objašnjava ukrštenom reakcijom sa već stvorenim specifičnim antitelima na antigene sa istim determinantnim grupama i istim položajem u strukturnoj formuli različitih antigena. Zapravo radi se o već ranije poznatoj teoriji paralogije odnosno metalergije po Urbachu, kada haptenu, koji ne može stvarati antitela, reaguje sa specifičnim antitelima i sa istom alergijskom manifestacijom koju daje specifični antigen. Ovakve pojave se mogu potvrditi i u našoj praksi kada bolesnik, koji boluje od bronhijalne astme, reaguje na ks astmatičnim napadom.

Druga teorija govori o direktnem oslobađanju histamina iz endotela venskih sudova i pluća, tj.

ks su direktni liberatori histamina. U endotelu venskih sudova i pluća ima najviše histamina, pa se ove reakcije najviše javljaju posle endovenske aplikacije ks a veoma retko posle intraarterijska aplikacije, pošto endotel kapilara i arterija ne sadrži histamin. Ovu teoriju sa njenom nadgradnjom zastupa Lasser koji se već 15 godina posvetio izučavanju patogeneze delovanja ks. Ova teorija je danas u svetu prihvaćena i priznata i ima najviše pristalica o direktnom kontaktnom delovanju ks na endotel venskih sudova.

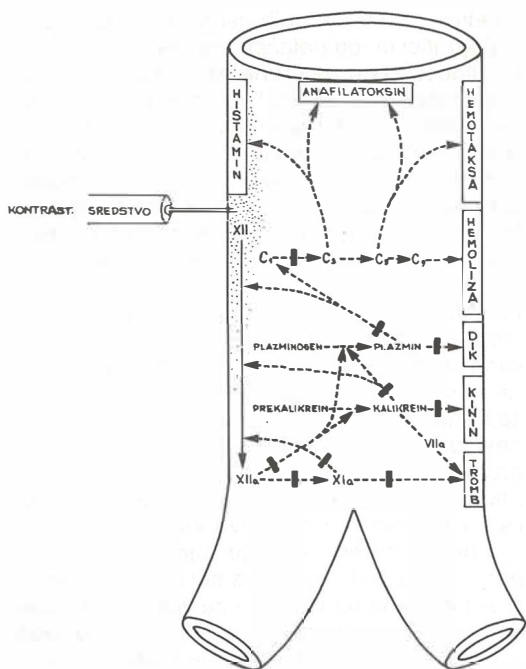
Više autora je dokazalo oslobađanje histamina posle ks u osoba koje nisu reagovala, a količina oslobođenog histamina nije zavisila od osmolarnosti ks nego od hemijske strukture ks (6, 7). Pri istoj koncentraciji joksaglat je, na primer, oslobodio deset puta više histamina od nejonskog ks lohexola, iako praktično imaju istu osmolarnost. Lasser (8) je dokazao da je oslobađanje histamina proporcionalno dužini aplikacije ks i da su megluminske soli bile bolji liberatori histamina od mešanih. Littner sa sar. (9) je dokazao za vreme aplikacije ks kod i. v. urografije smanjenu plućnu funkciju u svih bolesnika, a naročito u onih sa alergijskom diatezom kao posledica lakog bronhospazma, što nije bio slučaj posle aplikacije 5% glukoze ili fiziološkog rastvora. Znači da, iako nije došlo do vidnih manifestacija, postoje subklinički znaci oslobađanja medijatora histaminske aktivnosti. Sve su ovo dokazi da oslobađanje histamina zavisi od hemijske strukture i alergijske dispozicije. Smatra se da delovanje histaminaze na razgrađivanje histamina i histaminopeptična sposobnost organizma da serum veže slobodni histamin zavisi i od kongenitalne dispozicije (10).

Pored direktnog oslobađanja histamina, Lasser (11, 12, 13, 14, 15, 16) je dokazao da u slučaju teških reakcija može doći i do aktiviranja koagulacionog, fibrinolitičkog i kininskog sistema kao i indirektno aktivacije komplemenata. Lasser in Lang sa sar. (13, 17, 18) su prvi dokazali da ks mogu aktivirati komplementni sistem in vitro i in vivo klasičnim putem aktivacijom antigen-antitelo kompleksa ili usled dejstva plazmina. Do sličnih rezultata su došli i drugi autori (19, 20). Prema Lasseru najveću ulogu ima faktor XII (Hageman). Ovaj faktor je nađen u povećanim količinama u životinjskom i ljudskom eksperimentu posle teških reakcija od ks. Faktor XII je pod kontrolom holinesteraze, jedne frakcije alfa 2 serumskog globulina, pa je i smanjena količina holinesteraze, inhibitora faktora XII, nađena osoba koje su doživele teške reakcije u odnosu na nereaktore. Nedostatak holinesteraze mogao bi objasniti i neke promene nastale zbog holi-

nergičnog delovanja, ali Lasser (21) smatra da su sve te teške reakcije posledica pretvaranja prekalkireina u kalikrein posredovanjem faktora XII. Sledeći produkt kalikreina je bradikinin koji ima petnaest puta jači efekat na glatke mišiće uterusa i bronha, te krvnih sudova od histamina. Ovaj faktor može imati i posrednu ulogu u oslobađanju medijatora u drugim sistemima kao, na primer, vazoaktivnih prostaglandina i leukotrina (SRS-A supstanca). Dokazao je da direktnim aktiviranjem komponente komplemента C<sub>3</sub> dolazi do stvaranja anafilaktoksina (22), a Dawson sa sar. (23) je mogao dobiti anafilaktoksin in vitro u serumu inkubiranom jonskim i nejonskim ks. Anafilaktoksin, kao jedan od indirektnih medijatora, ima dejstvo na kontrakcije glatkih mišića i na povećan permeabilitet krvnih sudova.

Lasser (14, 22) je na eksperimentalnom životinjskom modelu vršio premedikaciju kortikosteroidima i dokazao zaštitnu funkciju prema letalnim dozama ks. U tom slučaju je vrednost holinesteraze bila dvostruko veća u odnosu na netretirane životinje kortikosteroidima. Smatra da holinesteraza inhibira stvaranje faktora XII na koji način se prevenira ceo opisani lanac aktiviranja komplemента. Njegovo je mišljenje da deficit holinesteraze može biti kongenitalan. Prema tome, teške anafilaktoidne reakcije i anafilaktični šok mogu se prevenirati kortikosteroidima, i to sa 64 mg metilprednizolona premediciranim 12 sati pre upotrebe ks. Ceo ovaj lanac oslobađanja histamina i aktiviranja koagulacionog i komplementnog sistem prikazan je šematski na slici 2.

Teorija koju je inaugurirao Lalli 1980. godine (24) objašnjava patogenezu teških reakcija od ks anksioznošću bolesnika (teorija straha) i ceo lanac promena je preko centralnog nervnog sistema. Ks uvek prolazi u maloj količini hematoencefalnu barijeru, jer ona nije anatomski potpuno očuvana. Prisutan strah i ks aktivira preko limbicne regije frontalnog lobusa (to je tzv. visceralni mozak odgovoran za sve emocionalne reakcije) ceo lanac neurogenih podražaja preko hipotalamusa, respiratornog i vazomotornog centra, retikularne formacije medule i ventralnog i lateralnog funikulusa medule spinalis do ganglion stellare tako da postoje sve mogućnosti neželjenih pojava predstavljenih šematski na slici 3. Prema Lalli-u preventiva je u eliminaciji straha sediranjem Valiumom, a u starijih hipertoničara, dijaberičara, gojaznih i sa koronarnom bolešću premedikacijom beta-blokatora. Kortikosteroidi kao profilaktika nemaju većeg zaštitnog efekta osim na hematoencefalnu barijeru. Prema pregledu literature ova teorija je ostala usamljena. Lasser (14), osvrćući se na ovu teoriju, misli da uticaj straha može da ima ulogu

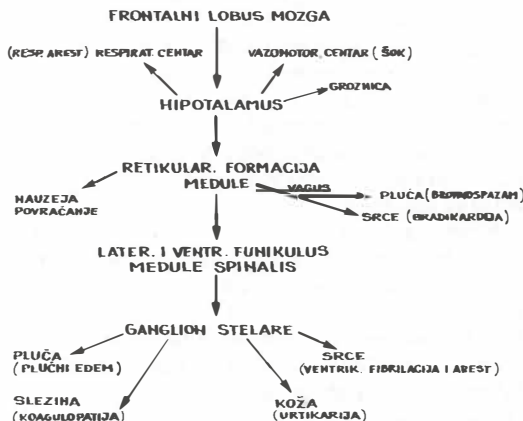


Slika 2 — Lasser-ov šematski prikaz dejstva ks (kontrastna sredstva) nakon endovenske aplikacije: liberator histamina i aktivator koagulacionog sistema (faktor XII) i komplementa (14).  
 Fig. 2 — Schematic presentation by Lasser of contrast media activity after intravenous application: liberator of histamin and activator of coagulation system (factor XII) and complement (14).

utoliko što izazivanjem vagovagalnog refleksa produžuje kontakt ks sa endotelom krvnog suda. Strah kao faktor treba imati u vidu, ali ne kao etiološki faktor teških pa i fatalnih reakcija.

Druga grupa neželjenih pojava toksične prirode zavisi od hemijske strukture ks koja uslovljava sve njihove fiziko-hemijske osobine o kojima smo već govorili. Ako se ks daje u standardnim koncentracijama, ređe dolazi do hemotoksičnosti ks. Toksične neželjene pojave su češće prisutne posle intraarterijskih aplikacija ks u velikim koncentracijama i količinama, naročito pri selektivnim pregledima krvnih sudova vitalnih organa. Treba još jedanput naglasiti da se, povećanjem koncentracije i količine ks, povećava viskoznost i osmolarnost ks. To je naročito važno kod jonskih ks, ali i savremena nejonska ks sa manjom hemotoksičnošću, povećanjem koncentracije i količine mogu dovesti do sličnih toksičnih pojava. Hemotoksičnost ks se može najbolje videti iz eksperimenta Mützela (25) koji je miševima aplicirao intravenoski razna jonska monomerna, dimerna i nejonska ks. LD<sub>50</sub> za jonska monomerna i dimerna je iznosila od

8,41 do 8,72 g joda/kg mase, a za nejonska monomerna 12—13 g/kg, dok za najnovija nejonska dimerna 16,05 g/kg, što znači da je hemotoksičnost nejonskih ks za 50—100% manja od jonskih ks. Almén je na sličan način još ubedljivije pokazao veću toksičnost jonskih ks. (1). Lund sa sar. (26) je na animalnom eksperimentu vršio okluziju renalne arterije balon kateterom u trajanju od 15 min i davao visoke doze jonskih i nejonskih ks, kao i hiperonični rastvor NaCl. Po red okluzije arterije i intraarterijske aplikacije hiperoničnog NaCl i nejonskih ks, u žrtvovanih



Slika 3 — Lalli-ov šematski prikaz patomehanizma nastanka neželjenih pojava od ks preko centralnog nervnog sistema i medule (24).  
 Fig. 3 — Schematic presentation by Lalli about the origin of pathomechanism of contrast media reactions across central nervous system and medula (24).

životinja nije došlo do morfoloških mikroskopskih promena na bubregu, dok su sva jonska ks manje ili više dovela do tubularne nekroze sa sekundarnom nefrosklerozom bubrega. Obrez i Abrams (27) su pokazali da je bubrežni izdržati ishemiju u 45 min bez oštećenja. Znači da je hemotoksičnost ks najviše zavisila od hemijske strukture ks.

Sva ks, pa i izomolarna, utiču na filtrabilnost i morfologiju eritrocita. Dawson sa sar. (6, 28) je dokazao da najveće promene na eritrocitima daju biligradska ks pripisujući to njihovom vezanju za serumske albumine. Dolazi do deformacije eritrocita zbog njihove dehidracije i na taj način do fragilnosti i slabije filtrabilnosti te usporjenja krvotoka, naročito u mikrocirkulaciji. To dejstvo na eritrocite je najmanje izraženo kod nejonskih ks. Ova hematološka hemotoksičnost je važna jer može dovesti do plućne rezistencije sa hipertenzijom, kao i do oštećenja renalne funkcije. Zbog toga se preporučuje da se pul-

monalne angiografije rade nejonskim ks. Grejanti i Flowers (29) opisuju dva slučaja plućnog edema kod mladih i kardiološki zdravih žena nakon aplikacije jonskog jotalamata i infuzije 300 ml 30% megluminskog diatrizoata kod kompjuter-tomografskog pregleda glave. Smatraju da jonska ks sa osmolarnom aktivnošću 1500 mOsmol/l mogu izazvati plućni edem, a ta osmolarnost je uglavnom i zastupljena kod jonskih ks. Ks mogu, vežući se za belančevine, inhibirati koagulacioni sistem, produžujući vreme koagulacije sa smanjenjem protrombinskog efekta. Lasser i Lang (30) smatraju da ks mogu blokirati i do 50% enzimске aktivnosti, a Dawson i Edgerton (31) su dokazali da najjaču moć inhibicije holinesteraze imaju biligradska ks, pa zatim ostala uroangiografska jonska ks a najmanje nejonska ks. Koncentracije ks, koje inaktiviraju 50% encima, upravo su proporcionalne sa LD<sub>50</sub>. Veće koncentracije ks povećavaju moć vezanja za serumske albumine.

Kardiovaskularni sistem i hemodinamika mogu biti jače ugroženi direktnim delovanjem medijatora sa nastankom cirkulatornog kolapsa i anafilaktičnog šoka, a, s druge strane, toksičnim delovanjem na miokard i provodni sistem srca. U normalnim uslovima ks deluju vazodilatatorno i dovode do lakšeg pada krvnog pritiska. Dokazano je i da hiperosmolarna ks dovode do povećanog volumena plazme zbog transfera tečnosti iz intersticiuma u intravaskularne prostore (32). Jonska ks sa mešanim natrijumskim i megluminskim solima moraju imati povoljan međusobni odnos, naročito natrijumске soli. U praksi smo videli da se dva jonska ks sa različitim odnosima mešavine ove dve soli nejednako ponašaju. Sadržaj natrijuma ne sme mnogo odstupati od koncentracije u krvi. Jonska ks dovode do većih elektrokardiografskih promena nego nejonska. Ona utiču na kontraktilnost miokarda i na provodni sistem. Dizbalans natrijumskih i kalcijumskih jona u ekstracelularnoj i intracelularnoj tečnosti dovodi do depresije i slabije kontraktilnosti sa hipotenzijom, što je naročito izraženo kod biligradskih ks. Sve ove promene su naročito potencirane kod koronarografskih pregleda. Kardiogeni efekti ks su uopšte mnogo manji pri upotrebi nejonskih ks i glavnu ulogu ima osmolarnost ks.

Nefrotoksičnost je najčešće zastupljena, kako kod intravenske, tako i intraarterijske primene. Masivna i tranzitorna proteinurija se opisuju posle angiografije. Smatra se da nije posledica glomerularne lezije nego povećane vaskularne permeabilnosti (33, 34). Akutna renalna insuficijencija je najčešće posledica preegzistirajućeg renalnog oboljenja. Češće se javlja u starijih di-

jabetičara i dehidriranih osoba. Peroralni holecistografijski mogu pojačati ekskreciju mokraćne kiseline i izazvati hiperurikozuriju sa precipitacijom kristala u tubulima. Tubularna opstrukciona nefropatija se ređe opisuje precipitacijom ks sa bubrežnim Tamm-Horsfall-ovim glikoproteinom u Henlejevoj petlji. Dawson sa sar. (35) je mogao dokazati ovu precipitaciju samo posle upotrebe biligradskih ks. Jonska i nejonska ks mogu izazvati tzv. osmotsku nefrozu koju karakteriše reverzibilna vakuolizacija citoplazme proksimalnih tubula sa suženjem lumena. Najčešće se sreće kod azotemičnih bolesnika tretiranih visokim dozama ks (33). Dehidracija povećava nefrotoksičnost, naročito kod starijih ljudi i dece. To se naročito odnosi na bolesnike sa paraproteinemijom kod plazmocitoma. Paraproteini iz grupe IgG su male molekule filtrabilne u glomerulumima i kao Bence-Joncs-ovi proteini koaguliraju u tubulima uz prisustvo ks, što dovodi do akutne bubrežne insuficijencije sa vrlo lošom prognozom. Nekada je ova bolest predstavljala apsolutnu kontraindikaciju za upotrebu ks. Danas se smatra da se pregledi ks mogu izvoditi pod uslovom dobre hidratacije i male koncentracije ks, te kod strogo indikovanih slučajeva.

Ukoliko nije u pitanju opstruktivna nefropatija, kod hroničnih bubrežnih oboljenja sa insuficijencijom nema potrebe raditi urografije i treba koristiti druge funkcionalne i neinvazivne metode pregleda (radiorenografiju, ultrazvuk). Ukoliko se ipak ovaj pregled radi, bolesnik ne sme biti dehidriran a upotrebiće se infuzioni rastvor razređenog ks. Naročito treba voditi računa o koncentraciji ks i u tim slučajevima nikada ne upotrebljavati visoke doze ks (High dose urography), kao i kod dijabetičke nefropatije, solitarnog bubrega, dehidriranog bolesnika i multiplog mijeloma. Mützel (25) smatra da visoke doze koncentrovanog ks ne bi trebalo upotrebiti kod takvih bubrežnih oboljenja u kojih je vrednost ureje veća od 25 mmol/l i/ili kreatinina od 398  $\mu$ mol/l (4,5 mg%). Prema tome, ordinirajući lekar je dužan da označi radiologu na uputnici vrednost ovih parametara kako bi se izvršio pravi izbor metode urografskog pregleda. Na žalost, ambulantni bolesnici se još uvek upućuju na urografske preglede bez prethodnog uvida u laboratorijske rezultate.

Neurotoksičnost ks je odavno poznata, kako prilikom intravaskularne, tako i intratekalne aplikacije. Intrakarotidnom aplikacijom pojačava se permeabilnost cerebralnih kapilara. Hiperosmolarnost i hemotoksičnost ks su odgovorni za oštećenje hematoencefalne barijere delujući direktno na membranu ćelije endotela, kao i na dezmozome i otvarajući prostore između njih.



Wilcox i Sage (37) su na animalnom eksperimentu pokazali i uticaj viskoznosti na endotel krvnih sudova mozga. Aplicirajući nezagrejana i zagrejana ks našli su veća oštećenja hematoencefalne barijere posle nezagrejanih ks kada im je viskoznost veća. Ks pojačavaju cerebralnu cirkulaciju i najvećim delom prelaze iz arteriola u venule sa smanjenom cirkulacijom u kapilarama. Lezije hematoencefalne barijere su pretežno lokalizovane na arteriolama (60%), zatim na venulama (25%) a najmanje na kapilarama (12%). Sve preegzistencijalne lezije hematoencefalne barijere (karniocerebralne traume, edem mozga, maligni tumori i druga vaskularna oštećenja) pogoršavaju se posle intraarterijske primene ks, manje posle upotrebe megluminskih soli ili nejonskih ks. Dokazano je da posle kontuzionog cerebralnog edema nejonska ks prolaze u moždano tkivo, ali ne pojačavaju eden (36).

O intratekalnoj hemotoksičnosti ks govorićemo nešto kasnije

**Učestalost neželjenih pojava** — Velika neudržanost u registrovanju neželjenih pojava od ks zbog toga što neki autori statistički prikazuju sve promene, bile one posledica hiperosmolarnosti, toksičnosti ili imunološke prirode. S druge strane, neki autori uključuju u svoje statistike samo neke metode pregleda kao, na primer, i.v. urografije (38, 39), a drugi sve intravaskularne metode pregleda (40, 41).

Incidencija neželjenih pojava kreće se od 1,72% (42) do 8,5% (39) i 8,53% (43) kod i.v. urografija. Shehadi (40), predsednik komisije za ks Internacionalnog društva radiologa, prikupio je podatke iz SAD, Kanade, Australije, nekih evropskih zemalja i najveću evropsku statistiku iz Italije sa ukupno 302.083 izvršena pregleda. Njegova statistika je najpouzdanija pošto obuhvata sve intravaskularne preglede ks. Prema ovoj statistici incidencija neželjenih pojava iznosi 4,73%.

U našoj ustanovi za petogodišnji period broj neželjenih pojava kod i.v. urografije i i.v. holangiolecistografije iznosi 0,3%. Shehadi (40) deli sve neželjene pojave na: lake, srednje teške, teške i fatalne. Lake ne zahtevaju nikakvo lečenje, srednje teške se leče na rendgenološkom odeljenju a teške stacionarno u odeljenju za intenzivnu negu. Među lake reakcije on ubraja: nauzeju, povraćanje, blagu urtikariju i laki bronhospazam; među srednje teške pojave ubraja: difuznu urtikariju, bronhospazam, hipotenziju, angioneurotski edem a među teške: prolongirana hipotenzija i prolongirani bronhospazam, cirkulatorni kolaps, anginozni bolovi sa infarktom miokarda, fibrilacija komora i one mogu

preći u najteži anafilaktični šok sa kardiorespiratornim aretom, te fatalnim svršetkom. Većina neželjenih pojava ne zahtevaju nikakav tretman. Tretman na rendgenološkom odeljenju je zahtevalo 30,8% bolesnika posle i.v. urografije, a 36,2% posle i.v. holangiolecistografije. Hospitalizacija je bila potrebna kod 0,61% bolesnika posle i.v. urografije a 2,3% posle i.v. holangiolecistografije (40). Ako se sve neželjene pojave podele po metodama pregleda, njihova učestalost izgleda ovako: prilikom i.v. urografije 4,80%, i.v. holangiolecistografije 8%, cerebralne angiografije 2,06%, angiokardiografije 2,26%, aortografije 2,67% i ostalih arteriografija 3,58% (40). Prema istoj statistici učestalost lakih reakcija uopšte je 1:30, srednje teških 1:73 a teških 1:1398. Najveći broj teških reakcija je registrovano posle aortografskih pregleda 1:144, zatim angiokardiografskih 1:340, holangio-grafskih 1:754 i urografskih 1:2019. U našoj ustanovi smo u petogodišnjem periodu registrovali teških reakcija posle i.v. urografija 1:3500, a posle i.v. holangiolecistografija 1:1000 i bez smrtnih slučajeva. Naše teške reakcije su najčešće bile praćene cirkulatornim kolapsom, bronhospazmom i angioneurotskim edemom. Najteže kardiovaskularne promene od cirkulatornog kolapsa do asistolije su u 90% slučajeva počele sa nauzejom, a u 40% slučajeva povraćanjem (41). Taj podatak je vrlo značajan pošto se i najlakše minorne reakcije najčešće završavaju ovim pojavama. Promene na kardiovaskularnom sistemu su praćene i drugim teškim respiratornim promenama, što nije i obrnut slučaj kada su inicijalne promene na respiratornom sistemu (41). Shehadi je statistički izračunao i međuzavisnost raznih neželjenih pojava. Tako je svaki bolesnik imao 1,6 raznih manifestacija na pojedinim organima, a najčešće su bile udružene sledeće pojave: nauzeja i povraćanje, urtikarija i Quincke-ov edem, dispneja i Quincke-ov edem, nauzeja i urtikarija, hipotenzija i dispneja, urtikarija i hipotenzija, urtikarija i bronhospazam, dispneja i edem larinksa, urtikarija i edem larinksa itd. (40).

Fatalne reakcije sa letalnim svršetkom u dužem vremenskom periodu a prema raznim autorima su bile zastupljene u sledećim odnosima: 1:40.000 (Ansell — 1970. god.) (39), 1:33.000 (Witten — 1973. god.) (42) i 1:17.000 (Shehadi — 1980. god.) (40, 44). Prve dve statistike se odnose samo na i. v. urografije, a treća na sve intravaskularne kontrastne metode pregleda, pa je ova poslednja statistika najmerodavnija a temelji se na velikom broju bolesnika. Fatalne reakcije su se najčešće javljale posle angiokardiografije (1:3.955), cerebralne angio-

grafije (1:12.771), i.v. holangioholecistografije (1:16.889) i i.v. urografije (1:17.835).

Shehadi navodi da je samo 16,07 % bolesnika reagovalo pri ponovljenom istom pregledu (imali su reakciju i prilikom prethodnog pregleda), a 16,40 % prilikom druge metode pregled ks. Autor ne navodi da li je prošli pregled bio i prvi pregled (41). Witten (42) navodi da su neželjene pojave bile dva puta veće u bolesnika koji anamnestički daju podatke o alergijskoj dijatezi ili bolesti. Tako prilikom urografskog pregleda 64 % bolesnika je reagovalo neželjenim pojavama, a među njima 20 % koji su prethodno reagovali na urografsko ks, 13 % osetljivih na jod i 2 % osetljivih na razne druge lekove. Svi autori se slažu da su osobe sa alergijskom dijatezom i alergijskom bolešću dva i više puta sklone reagovanju posle upotrebe ks. Podaci iz naše ustanove govore obrnuto, tj. registrovali smo više neželjenih pojava kod bolesnika u kojih nismo anamnestički ustanovili alergijsku dijatezu, što ćemo kasnije objasniti.

Podaci o neželjenim pojavama u našoj zemlji su vrlo oskudni. Naime, postoji zakonska obaveza prijavljivanja neželjenih pojava, ali je to zanemareno kao uostalom i u JNA. Do sada su objavljena u našoj stručnoj literaturi tri smrtna slučaja. U jedne tridesetogodišnje bolesnice (1963. god.), u koje je i.v. test bio negativan, posle i.v. holangiografije 30 % Biligrafinom došlo je do letalnog ishoda zbog edema pluća i larinksa. Drugi pedesetogodišnji bolesnik (1963. god.) je prilikom urografskog pregleda 45 % Perabrodilom dobro podneo pregled, a tek posle 1,5 sata upao u cirkulatorni kolaps sa asistolijom. I kod njega je i.v. test bio negativan. Inače je bio hronični srčani bolesnik (45). U trećem slučaju se radilo o troipogodišnjem detetu koje je umrlo 30 min. posle i.v. aplikacije 2 ml urografskog ks Urotrast 60 % od edema pluća i mozga (46). Četvrti slučaj nam je poznat iz usmene komunikacije i sudske ekspertize, a radi se o starijem bolesniku koji je umro od anafilaktičnog šoka desetak minuta posle i.v. aplikacije standardne doze urografskog ks Urotrast 60 %.

**Prevenција neželjenih pojava** — Glavni parametri o kojima treba voditi računa prilikom radiodijagnostičkih metoda ks su: sklonost bolesnika alergijskom reagovanju i njegovo opšte stanje, kao i pojedinih organa. Prema našim sadašnjim kriterijumima apsolutne kontraindikacije za primenu ks su: a. preživljen anafilaktični šok ili druge teške reakcije na kardiovaskularnom i respiratornom sistemu prilikom upotrebe drugih lekova, naročito antibiotika ili posle primene i pregleda ks b. istovremeno teško oboljenje bubrega i jetre (hepatorenalni kompleks),

c. teška oboljenja miokarda sa dekompenzacijom i/ili sa teškim oštećenjima provodnog sistema srca i d. stare osobe, dijabetičari (inzulin zavisni), aterosklerotičari sa oboljenjem više vitalnih organa.

Najveću moralnu odgovornost snosi ordinirajući lekar za pravilno indikovani pregled ks. Treba da proceni sve relevantne parametre koje nose rizik, a s druge strane da valorizuje korist jednog takvog pregleda u odnosu na rizik i da li bi se korisna informacija mogla dobiti nekim drugim manje rizičnim metodama. Radiolog nije također bez odgovornosti i predstavlja poslednju barijeru kroz koju ne bi smeo proći ni jedan rizičan bolesnik s tim da od ordinirajućeg lekara dobije sve relevantne podatke na uputnici ili najbolje u priloženoj istoriji bolesti. Njegov zadatak je da uzme ciljanu anamnezu kao jednu od važnih preventivnih mera. U rizičnih bolesnika je najbolje uspostaviti direktan kontakt sa ordinirajućim lekarom i odlučiti o odustajanju od pregleda ili o načinu pripreme bolesnika.

Jedna od najstarijih preventivnih mera bila je testiranje bolesnika epikutanim ili intrakutanim, odnosno provokacionim i.v. testom malom količinom ks. Prema jednoj anketi jugoslovenskih radiologa iz 1972. godine (47) testiranje je vršilo 84,8 % anketiranih radiologa, a na pitanje o njegovoj vrednosti 79,1 % je odgovorilo da je testiranje nepouzđano, ali je 30 % ipak mišljenja da bi testiranje trebalo i dalje provoditi. Neki su zadržali testiranje samo u selekcioniranih bolesnika, tj. onih koji imaju pozitivnu alergijsku dijatezu. Mi smo ranije bili skloni ovakvom selekcioniranom testiranju, ali smo odustali zbog nesigurnih i nepouzđanih podataka. O nepouzđanosti testiranja rekli su svoj sud i drugi autori, a testiranje može biti i opasno (38, 44, 48). Lalli (24) navodi u retrospektivnoj analizi smrtnih slučajeva od ks iz tri velike ustanove u SAD za desetogodišnji period da je od 15 bolesnika, umrlih posle i.v. holangiografije, 5 bolesnika negativno odgovorilo na i.v. test. Isto tako od 140 bolesnika umrlih posle i.v. urografije, 32 bolesnika je testirano i.v. sa 1 ml ks, od kojih je 28 negativno odgovorilo, a 3 bolesnika su umrla posle samog testiranja. Witten (42) je kod 32.964 urografski pregledana bolesnika sve bolesnike testirao sa 1 ml i.v. ks. Od toga je imao 669 teških reakcija a samo 9 bolesnika je imalo pozitivan test, dok je jedan bolesnik umro od testiranja. Smatra se da oni koji su skloni testiranju čine to još zbog mediko-legalnog razloga. Međutim, eksperti Evropske radiološke asocijacije su 1967. godine zaključili da ne postoji ni jedan laboratorijski ili klinički test kojim bi se mogle predvideti teške, i fatalne reakcije na ks. Svi se slažu da nepouz-

dano testiranje može predstavljati lažnu sigurnost za radiologa i ono je danas u većini ustanova eliminisano.

U daljnje mere prevencije spada svakako najvažnija medikamentozna priprema bolesnika. Tu su također mišljenja podeljena sa dve krajnosti — od onih koji ne vrše nikakvu pripremu (42) do onih koji to ne obavljaju rutinski nego samo u rizičnih bolesnika sa alergijskom dijatezom (38) ili su ranije reagovali na ks (41), odnosno rutinskom pripremom svakog bolesnika (22). Treba da kažemo da se sve ove premedikacije odnose na antihistaminike i kortikosteroide. Drugi autori vrše pripremu na jednoj drugoj osnovi, smatrajući strah i neurovegetativnu disfunkciju glavnim uzrokom, pa preporučuju beta-blokatore, sedative i dr. (24). Kada se radi o antihistaminicima i kortikosteroidima najviše je pristalica njihove kombinovane primene različitim načinom i vremenom aplikacije. Oni koji veruju u efikasnost antihistaminika smatraju da njihovo dejstvo prevenira manje reakcije (povraćanje, reakcije na koži kao urtikariju i eritem, dispneju), a da ne mogu uticati na teške reakcije. Treba podsetiti da je takvih minornih i srednje teških reakcija najviše i one čine 80 % svih neželjenih pojava (41). Poznato je da je kompetetivna efikasnost antihistaminika veća od kurativne. Antihistaminici smanjuju permeabilnost kapilara i sprečavaju pad krvnog pritiska. Smatra se da je mehanizam njihovog dejstva u vezanju za receptore endotela krvnih sudova i čelija glatke muskulature onemogućujući dejstvo histamina (10). Pretpostavke da mogu sprečiti stvaranje histamina ili da pomažu njegovu razgradnju nisu dokazane. Međutim, iz prakse je poznato i dokazano i njihovo kurativno dejstvo zaustavljajući lanac produžene histaminske aktivnosti. Lasser (22), kao najveći pobornik kortikosteroidne premedikacije, smatra da su antihistaminici efikasni u svih onih neželjenih pojava koje su posledica samo histaminskog dejstva. Podaci iz naše ustanove pokazuju da su među neželjenim pojavama dominantne promene na koži koje čine 44 % svih pojava, 18 % se odnose na digestivni trakt a posledica su histaminskog dejstva. Znači da se najveći broj neželjenih pojava može sprečiti antihistaminicima. Naša iskustva govore da je prilikom intravenskih pregleda ks u bolesnika sa alergijskom dijatezom došlo do znatnog smanjenja ovih pojava posle premedikacije antihistaminicima. Tako, na primer, na 6000 pregleda u petogodišnjem periodu imali smo samo 0,3 % neželjenih pojava. Među pregledanim bolesnicima i.v. urografijom i i.v. holoangiografijom bilo je 20 % bolesnika sa alergijskom dijatezom na različite antigene, kao i ranije primljena ks. Svi

su pripremani antihistaminicima. Registrovali smo samo u 1 % bolesnika reakcije na ks i sve su bile minorne prirode, a samo u jednog bolesnika sa jačom hipotenzijom. U prilog vrednosti zaštite antihistaminicima govore ovi naši podaci, pošto smo selektivno pripremali bolesnike. Zbog toga je kod nas bilo dva puta više reagovanja na ks u bolesnika koji nisu pripremani zbog anamneze koja isključuje alergijsku dijatezu, nego u onih koji su pripremani.

Lasser (14, 15, 16, 22) smatra da efikasnu zaštitu od teških i fatalnih reakcija mogu pružiti samo kortikosteroide, a o njihovom mehanizmu delovanja već smo govorili. On smatra da doza od 64 mg metilprednizolona aplicirana 12 sati pre pregleda može sprečiti takve reakcije, što nije slučaj sa dvostruko manjom dozom apliciranom 2 sata pre pregleda. Naša dosadašnja iskustva govore da u rizičnih bolesnika sa težom prethodnom reakcijom na ks i lekove ili sa alergijskom bolešću nisu dovoljni samo antihistaminici. Mi vršimo selektivnu pripremu, kako u odnosu na anamnezu tako i u odnosu na lekove. Logično da je tu važna precizna ciljana anamneza. Najveći broj je onih koji su doživeli samo minorne reakcije. Dosadašnja iskustva govore da se pri ponovljenim reakcijama manje-više javlja isti tip pojava i da nisu nikada jačeg intenziteta u odnosu na prethodne. Nepravilno je svrstavanje minornih reakcija u vidu nauzeje ili povraćanja, crvenila u licu ili metalnog okusa u ustima u prave reakcije, pošto se one obično javljaju u samom početku endovenske aplikacije ks kao posledica hipertoničnosti ks i intenzivnije su u slučaju većih koncentracija i brzog injiciranja. Znači da je u oku dve trećine bolesnika dovoljna priprema samo antihistaminicima. Premediciramo dva antihistaminika 3 dana, obično difenhidramin (Dimidril tabl. 25 mg × 3) i hlorpiramin (Synopen draž. 25 mg × 2). Umesto Synopena može se dati antihistaminik sa produženim delovanjem (Tavegyl tabl. 1 mg × 2, odnosno Lentostamin kaps. × 2 na 12 sati). Bolesnike koji su doživeli teže reakcije sa hipotenzijom, bronhospazmom i angioneurotskim edemom obavezno pripremamo i sa kortikosteroidima pored antihistaminika. Ista priprema je i kod bolesnika koji boluju od neke alergijske bolesti (alergijski rinitis, peludna kijavica, bronhijalna astma). Budući da je delovanje kortikosteroida odgođeno sa latencijom 2—4 sata, najbolje je dati metilprednizolon (Urbason 40 mg) i.m. 12 sati pre i istu dozu i.v. 4 sata pre pregleda. U bolesnika sa hipotenzijom ili reakcijom na ranije primljena biligradska ks dajemo neposredno pre pregleda Dimidril-Calcium ili Sandosten-Calcium 10 ml i.v. (0,5 ml/kg za decu). Ovu dozu

možemo dati neposredno pre početka pregleda i bolesnicima koji nisu izvršili peroralnu pripremu ili nismo sigurni da su se sistematski pripremili antihistaminicima. O medikamentoznoj pripremi treba da vodi računa ordinirajući lekar kada se radi o stacionarnim bolesnicima ili lekar opšte prakse za ambulatne bolesnike, što treba da registruju na uputnici za pregled.

Medikamentozna priprema se vrši različito u raznim, pa i u istoj ustanovi i treba je unificirati. Smatramo da je nepotrebna rutinska priprema svakog bolesnika predviđenog za pregled ks, kao ni kompleksna priprema antihistaminicima i kortikosteroidima, pored ostalog i iz ekonomskih razloga. Računica pokazuje da je priprema kortikosteroidima pored antihistaminika skuplja 4—7 puta. Ne možemo se složiti sa nihilističkim stavovima pojedinih autora u pogledu medikamentozne pripreme. Dijagnostička procedura ne bi smela oštetiti ili ugroziti život bolesnika, a dobra priprema ih može poštediti teških incidenata ili onemogućiti teže i fatalne reakcije.

Kada govorimo o prevenciji toksičnog delovanja ks, to su u prvom redu koncentracija i količina ks. Prema Theveninu (36) svaka doza preko 0,8 g l/kg mase, odnosno prema Daviesu i sar. (38) preko 0,6 g l/kg je potencijalna toksična doza. Kada se to preračuna praktično, to su doze koncentracije 60% sa 300 mg l/ml u količini 140 ml. To se odnosi na neselektivne intravenske i intraarterijske aplikacije u velike krvne sudove (aorta, vena kava, srčane komore) i bez ponavljanja ovih doza. To je maksimalno dozvoljena doza i iznosi 2 ml/kg mase. Nakon pregleda maksimalno dozvoljenim dozama sledeći pregled ks ne bi trebalo ponavljati pre 48 sati intervala. U rutinskoj praksi ove doze treba da budu dva puta manje, tj. 1 ml/kg mase. Pri svakom povećanju ove doze treba voditi računa o opštem stanju bolesnika. Prilikom pregleda perifernih vena preporučuje se dvostruko manja koncentracija i količina (30—40 ml 30% koncentracije). Sasvim je druga situacija pri izvođenju selektivnih angiografija, naročito vitalnih organa. U tom slučaju maksimalne koncentracije su 60—65%, a količina 5—10 ml (cerebralna i renalna angiografija) preferirajući megluminske soli ks. Ove doze se mogu više puta ponoviti, ali sa intervalima. Kod holangiografskih pregleda koncentracije se kreću od 30 do 50% sa 150—180 mg l/ml u količini od 20 do 30 ml ili 0,5 ml/kg mase. Svako udvajanje ove doze može biti opasno. Da bi se povećao transportni maksimum i zaštitili hepatociti kodolestaza ili hepatične funkcionalne odnosno organske lezije, obavezno se upotrebljava infuzija koja može dati pozitivan dijagnostički rezultat ako su vrednosti

bilirubina do 68  $\mu$ mol/l ili su jetrene transaminaze samo umereno povećane. Sa ovim vrednostima treba radiolog uvek da bude upoznat. Nikada ne treba udvajati doze peroralnih holecistografika, niti istog dana, posle negativne peroralne holecistografije, izvoditi i.v. holangioloecistografiju. Potreban je interval najmanje 48 sati (44). Infuzione metode treba preferirati u svim slučajevima hepatične lezije, slično kao i kod renalne insuficijencije. Na taj način ovi organi dobiju u jedinici vremena male doze, pa ih mogu bez napora dalje transportovati ili eliminisati.

Naročito je važna koncentracija i količina mijelografika kod mijelografskih, a naročito radikulografskih pregleda. Prilikom ranije upotrebe jonskih mijelografika, hidrosolubilnih i liposolubilnih, dokazana su teška ireverzibilna oštećenja meninga u smislu arahnoiditisa. Tako učestalost ove komplikacije posle pregleda sa Conray 60 iznosila je 18—47%, posle pregleda sa Dimer X 20—36,5% a samo povećanjem količine za 3 ml iznosila je 50—60% (50). Ta komplikacija se ne pojavljuje otkada se upotrebljavaju nejonska ks koncentracije 170—200 mg l/ml u količini do 10 ml kod radikulografija. Povećanjem koncentracije i količine i nejonskih ks dolazi do arahnoiditisa stimulacijom aktivnosti fibroblasta (51). Svako prekoračenje ovih doza i količina kod radiokulografije smatra se vitium artis (52). Kod mijelografije koncentracije su veće i kreću se od 200 do 300 mg l/ml zavisno od dužine segmenta spinalnog kanala i mesta aplikacije.

Značajna je i uloga brzine aplikacije ks. Prilikom endovenske aplikacije uroangiografika bolje je vršiti aplikaciju većom brzinom ne duže od 1—2 min. Usporena aplikacija produžava kontakt ks sa endotelom krvnog suda, a brža pospešuje bolje mešanje sa krvlju smanjujući viskoznost (36), a kontrastnost i kvalitet slike je bolji. Naročito brza bolus injekcija ispod 30 s je potrebna kod funkcionalne urografije i nefrotomografije. Pri upotrebi bolusa koncentracije 60% dozvoljena doza je 20 g joda ili 1 ml/kg mase. Kod endovenske aplikacije biligrfskog ks injiciranje treba da bude sporo 5—10 min, pošto je dvostruko veći broj neželjenih pojava posle brze aplikacije, a transportni maksimum preko jetre je slabiji (44). Prilikom endovenske aplikacije koncentrovanog ks vreme aplikacije se također produžuje na 10 min (brza infuzija), a kod infuzionih rastvora ks još više produžuje na 30—60 min, i to duže kod biligrfških ks. Intraarterijska aplikacija se uvek vrši bolusom za aortu i srce putem automatskog injektora, dok za manje arterije ručno. Mützel (25) smatra da bolus injekcije moraju imati limit brzine koji ne bi trebalo da

bude veći od 10 do 12 ml/s za 60—80 % koncentraciju.

U preventivi neželjenih pojava treba spomenuti i druge mere. U prvom redu je važna dijetalna priprema. Dugo gladovanje i dehidracija bolesnika mogu biti vrlo opasni, o čemu smo već govorili. Gladovanje dovodi do hipoglikemije koja može biti vrlo neugodna na rendgenskom stolu. Druga i jaka kompresija uretera za vreme i.v. urografije može dovesti do vago-vagalnog refleksa i pada krvnog pritiska, pa se može steći utisak da se radi o neželjenoj pojavi od ks.

Strah kao stresno stanje može drugim mehanizmom doprineti pojačanju hemotoksičnosti ks, pa profesionalno osoblje treba da deluje sugestivnom komunikacijom na otklanjanju straha.

Jedna od vrlo važnih preventivnih mera je upotreba nejonskih ks u rizičnih bolesnika, pošto još nismo u mogućnosti da izbacimo jonska ks iz upotrebe zbog visoke cene nejonskih ks (a to nisu u stanju ni razvijenije zemlje od nas). Drugim rečima, kod bolesnika sklonih anafilaktoidnim teškim incidentima, kod onih sa oštećenom hemato-encefalnom barijerom, kod plumoangiografskih pregleda, težih vaskularnih oštećenja srca i provodnog sistema treba koristiti nejonska ks, a obavezno kod mijelografije. Smatra se da je, i pored upotrebe nejonskih ks, potrebna medikamentozna priprema bolesnika.

Na kraju, posle upoznavanja sa mehanizmom anafilaktoidnog i toksičnog dejstva ks želimo da za sve lekare, a posebno radiologe, istaknemo jedan memento: u prvom redu postaviti pravilnu indikaciju za ove preglede, isključujući rizične bolesnike i uzimajući u obzir stanje bolesnika u celini, a naročito vitalnih i ekskretornih organa za ks, izvršiti selektivno-medikamentoznu pripremu bolesnika i upotrebiti uvek što manju koncentraciju i količinu zagrejanog ks.

U perspektivi sigurno možemo očekivati još bolja i manje toksična ks, čija će se osmolarnost približiti fiziološkoj granici. U tom pravcu se već radi i već su sintetizovana nejonska dimerna ks i jonska sa jednim katijonom, zamenjujući natrijumski i megluminski katijon. Smanjivanjem cene koštanja ovih ks i njihovom upotrebom kod svih kontrastnih radiodijagnostičkih pregleda dobićemo u budućnosti veći stepen sigurnosti, što još uvek ne znači da ćemo potupuno eliminirati neželjene pojave.

## Sažetak

U radu se daje opšti pregled o fiziko-kemijskim osobinama kontrastnih sredstava, nepoželjnim anafilaktoidnim i kemotoksičnim reakcijama, te njihovoj učestalosti i prevenciji. Podaci baziraju na vlastitom iskustvu kao i drugih autora.

## Literatura

1. Almén T.: Contrast agent design. Some aspect of the synthesis of water soluble contrast agent of low osmolality. *J. Theor Biol*, 24: 216—26, 1969.
2. Dunn C. R., Lasser E. G. et al.: Failure to induce hypersensitivity reactions to opaque contrast media allergens in guinea pigs. *Invest Radiol*, 10: 4, 317—22, 1975.
3. Carr D. H., Walker A. C.: Contrast media reactions: experimental evidence against the allergy theory. *Br J. Radiol*, 57: 678, 469—73, 1984.
4. Brasch R. C.: Allergic reactions to contrast media: accumulated evidence. *AJR*, 134: 4, 797—801, 1980.
5. Brasch R. C.: Evidence supporting an antibody mediation of contrast media reaction. *Invest Radiol*, 15: Suppl., 29—31, 1980.
6. Dawson P.: Chemotoxicity of contrast media and clinical adverse effects: a review. *Invest Radiol*, 20: Suppl., 84—91, 1985.
7. Assem E. S. K., Bray K. et al.: The release of histamine from human basophils by radiological contrast agents. *Br J. Radiol*, 56: 669, 647—52, 1983.
8. Lasser E. C., Walters A. J. et al.: An experimental basis for histamine release in contrast material reactions. *Radiology*, 110: 1, 49—59, 1974.
9. Littner M. R., Rosenfield A. T. et al.: Evaluation of bronchospasm during excretory urography. *Radiology*, 124: 1, 17—21, 1977.
10. Spužić V., Danilović V.: Alergija i alergijske bolesti. 3. izd., Beograd, Med. knjiga, 1972, 27—33.
11. Lasser E. C.: Basic mechanism of contrast media reactions: theoretical and experimental considerations. *Radiology*, 91: 1, 63—5, 1968.
12. Lasser E. C., Slivka J. et al.: Complement or coagulation: causative considerations in contrast catastrophes. *AJR*, 132: 2, 171—6, 1979.
13. Lasser E. C., Lang J. H. et al.: Changes in complement and coagulation factors in a patient suffering a severe anaphylactoid reaction to injected contrast material: some considerations of pathogenesis. *Invest Radiol*, 15: 6 Suppl., 6—12, 1980.
14. Lasser E. C.: New Aspects of contrast media reactions: considerations, etiology and prophylaxis. In: *Contrast Media in Computer Tomography. International Workshop (Berlin, 1981)*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, pp. 33—7.
15. Lasser E. C., Lang J. H. et al.: The development of an in vitro assay to screen potential contrast media reactors. In: *Proceedings of the XVth International congress of radiology (Brussels, 1981)*. Luxembourg, Interimages, 1982, pp. 25—6.
16. Lasser E. C., Lang J. H. et al.: Glucocorticoid-induced elevations of Cl-esterase inhibitor: a mechanism for protection against lethal dose range contrast challenge in rabbits. *Invest Radiol*, 16: 1, 20—3, 1981.
17. Lang J. H., Lasser E. C. et al.: Activation of serum complement by x-ray contrast media. *Invest Radiol*, 11: 4, 303—8, 1976.
18. Lasser E. C., Sovak M. et al.: Development of contrast media idiosyncrasy in the dog. *Radiology*, 119: 1, 91—5, 1976.

19. Gospos C., Freudenberg N. et al.: The effect of contrast media on the aortic endothelium of rats. *Radiology*, 147: 3, 685—8, 1983.
20. Laerum F.: Acute damage to human endothelial cells by brief exposure to contrast media in vitro. *Radiology*, 147: 3, 681—4, 1983.
21. Lasser E. C., Lang J. H. et al.: Prekallikrein-kallikrein conversion: rate as a predictor for contrast material catastrophes. *Radiology*, 140: 1, 11—5, 1981.
22. Lasser E. C.: Etiology of anaphylactoid responses. The promise of nonionics. *Invest Radiol*, 20: Suppl., 78—81, 1985.
23. Dawson P., Turner M. W. et al.: Complement activation and generation of C<sub>3a</sub> anaphylatoxin by radiological contrast agents. *Br J Radiol*, 56: 667, 447—8, 1983.
24. Lalli A. F.: Contrast media reactions: data analysis and hypothesis. *Radiology*, 134: 1, 1—12, 1980.
25. Mützel W.: Properties of conventional contrast media. In: *Contrast Media in Computer Tomography. International Workshop* (Berlin, 1981). Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, pp. 19—26.
26. Lund G., Rusavy J. et al.: Nephrotoxicity of contrast media assessed by occlusion arteriography. *Radiology*, 152: 3, 615—9, 1984.
27. Obrez I., Abrams H. L.: Temporary occlusion of the renal artery: effects and significance. *Radiology*, 104: 3, 545—56, 1972.
28. Dawson P., Harrison J. G. et al.: Effect of contrast media in red cell filtrability and morphology. *Br J Radiol*, 56: 670, 707—10, 1983.
29. Grejanti M. A., Flowers W. M. Jr.: Acute pulmonary edem after the intravenous administration of contrast media. *Radiology*, 132: 3, 583—5, 1979.
30. Lasser E. C., Lang J. H.: Contrast-protein interactions. *Invest Radiol*, 5: 6, 446—57, 1970.
31. Dawson P., Edgerton D.: Contrast media and enzyme inhibition. I. Cholinesterase. *Br J Radiol*, 56: 669, 653—6, 1983.
32. Huet J., Wirquin E. et al.: Effect of contrast material on blood volume. In: *Contrast media in radiology, First European Workshop proceedings* (Lyon, 1981). Berlin, Springer Verlag, 1981, pp. 79—82.
33. Moreau J. F.: Nephrotoxicity of uroangiographic contrast media. In: *Contrast media in radiology, First European Workshop proceedings* (Lyon, 1981). Berlin, Springer Verlag, 1981, pp. 51—6.
34. Pinet A., Vincent C. et al.: Nephrotoxicity of iodinated contrast media: a preliminary report of five compounds used for urography. In: *Contrast media in radiology, First European Workshop proceedings* (Lyon, 1981). Berlin, Springer Verlag, 1981, pp. 67—70.
35. Dawson P., Freedman D. B. et al.: Contrast-medium-induced acute renal failure and Tamm-Horsfall proteinuria. *Br J Radiol*, 57: 679, 577—9, 1984.
36. Thevenin P.: First European Seminar: Contrast media in radiology. Evaluation and perspective — A Review. *Neuroradiology*, 24: 3, 133—7, 1983.
37. Wilcox J., Sage M. R.: Is viscosity important in the production of blood-brain barrier disruption by intracarotid contrast media? *Neuroradiology*, 26: 6, 511—3, 1984.
38. Davies P., Roberts M. B. et al.: Acute reactions to urographic contrast media. *Br Med J*, 2: 5968, 434—7, 1975.
39. Ansell G.: Adverse reaction to contrast agents. Scope of problem. *Invest Radiol*, 5: 5, 347—9, 1970.
40. Shehadi W. H., Toniolo G.: Adverse reactions to contrast media. *Radiology*, 137: 2, 299—302, 1980.
41. Shehadi W. H.: Contrast media adverse reactions: occurrence, recurrences, and distribution patterns. *Radiology*, 143: 1, 11—7, 1982.
42. Witten D. M., Hirsch F. D. et al.: Acute reactions to urographic contrast medium. Incidence, clinical characteristics and relationship to history of hypersensitivity states. *AJR*, 119: 4, 832—40, 1973.
43. Ochsner S. F., Little E. et al.: Untoward reactions observed in 10 000 consecutive excretory urographies. *J La State Med Soc*, 114: 3, 150—5, 1962.
44. Shehadi W. H.: The risks involved in the use of contrast media in cholecystocholangiography. In: *Neue Aspekte des Kontrastmittel-Zwischenfalls, Symposium*, (Berlin, 1977) Berlin, Bergkamen, Schering AG, 1977, pp. 91—102.
45. Novak J., Tevčev D.: Komplikacije i smrtni slučajevi kod primene jednih kontrasta i bronhografije. *Radiol Jugosl*, 1: 2, 24—30, 1965.
46. Bicaku E., Nenezic U. i dr.: Prvi smrtni slučaj od kontrastnog sredstva na Kosovu. *Radiol Jugosl*, 16: 1, 73—7, 1982.
47. Obrez I., Gvozdanović V. i dr.: Rezultati ankete o kontrastnim sredstvima. *Radiol Jugosl*, 6: 3, 297—311, 1972.
48. Siegle R. L., Liberman Ph.: A review of untoward reactions to iodinated contrast material. *J Urol*, 119: 5, 581—7, 1978.
49. Schatz M., Patterson R. et al.: The administration of radiographic contrast media to patients with a history of a previous reaction. *J Allergy Clin Immunol*, 55: 5, 358—66, 1975.
50. Hansen E. B., Fahrenkrug A. et al.: Late meningeal effects of myelographic contrast media with special reference to metrizamide. *Br J Radiol*, 51: 605, 321—27, 1978.
51. Haughton V. M., Khang-Cheng Ho et al.: Experimental production of arachnoiditis with watersoluble myelographic media. *Radiology*, 123, 681—5, 1977.
52. Ledić S.: Problem izbora kontrastnog sredstva i njegov uticaj na kvalitet i komplikacije u mijelioradiografiji. *Radiol Jugosl*, 14: 4, 505—14, 1980.

Adresa autora: Prof. dr Stanko Ledić, Beograd, Partizanska 20

**UDRUŽENJE ZA NUKLEARNU MEDICINU JUGOSLAVIJE**

# **XXII Jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu**

**22—26. Juni 1988**

## **Prvo saopštenje**

Mesto održavanja sastanka:

Mavrovsko jezero, s. Leunovo, hotel »Radika«.

Stručni program sastanka:

uvodna izlaganja, tematska područja, slobodne teme, diskusije za okruglim stolom, poster.

Zvanični jezici:

jezici naroda i narodnosti SFRJ

Rok za prijavljivanje radova:

31. januar 1988. godine.

Rok za dostavu rezimea:

31. mart 1988. godine.

Izložbe:

Predviđa se izložba opreme i proizvoda od interesa za nuklearnu medicinu. Zainteresirani treba da se obrate što pre Organizacionom odboru.

Sastanak medicinskih tehničara:

paralelno sa održavanjem Sastanka održaće se i Sastanak nuklearno-medicinskih tehničara Jugoslavije.

Smeštaj učesnika:

učesnici će biti smešteni u hotelu »Radika«. Rezervacija hotela vršiće se sa posebnim karticama koje će biti priložene uz drugo saopštenje za sastanak.

Adresa organizatora:

Institut za patofiziologiju i nuklearnu medicinu (za Organizacioni odbor XXII Jugoslovenskog sastanka za nuklearnu medicinu), Medicinski fakultet, Vodnjanska 17, 91000 Skopje. Telefon (091) 235-142.

**Molimo sve zainteresirane za sastanak da se jave i pošalju svoje adrese Organizacionom odboru da bi im slali dalje informacije za sastanak.**



# SALUS

DELOVNA ORGANIZACIJA ZA PROMET  
S FARMACEVTSKIMI, MEDICINSKIMI,  
VETERINARSKIMI IN DRUGIMI PROIZVODI

Sedež: Ljubljana, Mašera-Spasiča 10  
v novih prostorih poslujemo od 7. 12. 1987

Osnovna dejavnost »SALUSA« je:

oskrba lekarn, bolnišnic, zdravstvenih domov  
in drugih delovnih organizacij s farmacevtskimi,  
medicinskimi, veterinarskimi in drugimi proizvodi  
tako domačih kot tujih proizvajalcev.

Prodajna in dostavna služba posluje vsak dan neprekinjeno  
od 7. do 16. ure razen sobote.

P.O.B.  
01-278

TELEGRAM:  
SALUS—LJUBLJANA

TELEFON:  
(061) 371-744, 371-568, 474-809,  
374-981, 372-219, 374-436

TELEX: 31-336 YU SALUS

TEKOČI RAČUN PRI SDK LJUBLJANA  
50102-601-20860



## BRONHOGRAFSKA REVIJA BRONHOPULMONALNIH ABNORMALNOSTI KOD DECE

### BRONCHOGRAPHIC STUDY OF BRONCHOPULMONARY MALFORMATION IN CHILDHOOD

Grivčeva-Janošević N.

**Abstract** — Problem of respiratory infection in childhood is very urgent. Definitive diagnostics is possible by bronchography.

A review of 14 bronchography examinations in a group of 500 bronchographies is presented. Rare forms of congenital malformation of the trachea, bronchi and lung in our group is described.

**UDC:** 616.23/.24-007-073.96-053.2

**Key words:** bronchi-abnormalities, lung-abnormalities, bronchography, child

**Profess. paper**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 21—25, 1988

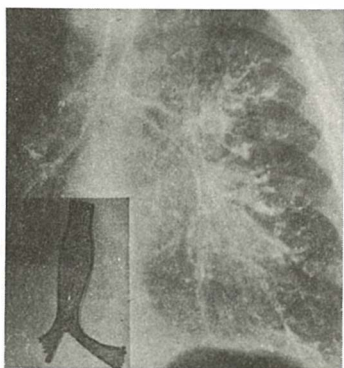
**Uvod** — U grupi recidivnih bronho-pulmonalnih afekcija dece, radiološkim metodama, najčešće bronhografijom možemo izdiferencirati različite kongenitalne anomalije na traheji i bronhima. Klinička simptomatologija je praćena dispnojom, bogatim auskultatornim nalazom na plućima, interkostalnim retrakcijama, kašljom (1).

**Materijal i metod rada** — U toku petogodišnjeg rada pedijatrijske dijagnostike (1972—1977) Radiološkog instituta u Skopju, obavljeno je 500 bronhografija u lokalnoj anesteziji sa posebnom modifikacijom ove, kao i 100 bronhografija u opštoj (totalnoj) anesteziji. Najmlađi pacijent je beba stara 6 meseca a najstariji dečak sa 15 god. Indikacije za bronhografiju bile su postavljene od kliničara dečjeg pulmologa, kao i dečjeg radiologa. Kriterijumi su bili veoma decidni: neefikasnost dugotrajne antibiotske terapije, perzistiranje pulmonalnog nalaza, recidivnosti i eventualno mogućnost predstojeće hirurške terapije.

Kod naših ispitanika nije vršena prethodna priprema. Insistirano je, da se detetu (veće dete) objasni tok cele procedure, kako bi dete bilo pripremljeno psihički za intervenciju, da bi nam i ono saradivalo. Dan pre bronhografije dete je obično drenirano u »à la vache« poziciji. Bronhoskopiju nismo koristili kao pomoćni metod za

bronhografiju. Dan kada bi se bronhografija izvodila anestezija bila bi započeta sa 2% ksilokain u spreju. Nakon male pauze uveden je transnazalno Metresov kateter, prema starosti bolesnika. Cela se priprema pravi u malim pauzama, na slepo, bez dijaskopije. Sa ovom odpočinjemo čim dobijemo zvuk »stranog tela, sa šuštanjem« koji je uvek označavao da je kateter u traheji ili bronhu. Tada dodajemo selektivni bronhodilatator, Brikaniol pola ampule, pa produžavamo sa ksilokainom. Time se ograničava mogućnost bronhospazma. Kontrast u diluiranim proporcijama je Hidrast. Time je ventilacija neometana. Posle završene bronhografije kontrast je uvek aspiriran. Takvim radom postižemo da je postbronhografski stres reduciran na minimum (3, 4).

**Rezultati** — Analizom bronhograma naše bolesne dece uspeali smo da selektiramo patologiju po grupama. Tako smo odvojili 14 dece sa kongenitalnim anomalijama traheje i bronha. Čini se da je po redosledu pojavljivanja na prvom mestu anomalije traheje. Tako je kod dečaka, starog 3,5 god. m.b. 4638/70, sa dugotrajnim kašljem, čestim apnojom, na bronhogramu potvrdilo postojanje parcijalne stenozе, iznad same karine (slika 1).



Slika 1 — Parcijalna stenozna traheje — bronhogram  
Fig. 1 — Partial tracheal stenosis — bronchography

Inače pulmonalne anomalije važe za retke kongenitalne bolesti. Prema lokalizaciji promena podelili smo ih, didaktički u nekoliko grupa.

Najteža i najretka od pulmonalnih abnormalnosti je pulmonalna aplazija. Ova je verifikovana posle poroda. To je devojčica stara 6 m., gemelus. Od poroda često boluje, slabo napreduje, sa čestim recidivnim pulmonalnim atakama, levo. Desno tmulost. Radiogram prve nedelje posle rađanja pokazao je homogeni senku desnog hemitoraksa. Parenhim se sa te strane ne prikazuje. Levo uvećana transparentcija (hiperinflacija). Mediastinum pomeren udesno (slika 2).

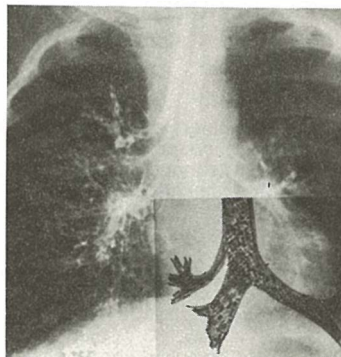


Slika 2 — Pregledni radiogram pluća (A) i bronhografija (B) pokazuje pulmonalnu aplaziju desno  
Fig. 2 — Plain chest film (A) and bronchography (B) show aplasia on the right

Bronhogram u lokalnoj anesteziji — pokazao je postojanje aplazije glavnog bronha desno, do same karine, gde se konično sužava i nestaje. Levo uredni bronhogram. Devojčica je nešto slabija nego druga blizankinja.

Trahealni bronh — U ređe abnormalnosti ubraja se i trahealni bronh, separacija bronha. Prikazujemo tri slučaja. Najubedljivija je istorija bolesti dečka starog 2,5 god., dete intelektualaca, sa dobrom negom i čestim recidivnim

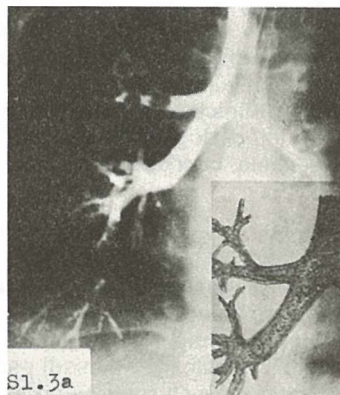
bronhopulmonalnim afekcijama, desno u gornjem režnju. Tomogram — prisutna atelektaza desno gornjeg režnja, bronhiektazije prisutne (slika 3).



Slika 3 — Bronhogram: trahealni (prekobrojni) bronh  
Fig. 3 — Bronchography: tracheal (supranumeral) bronch (on the right)

Bronhogram daje sliku pravog trahealnog bronha sa vidljivim separiranim granama, dvojnog gornjeg režnja. Medialno, na mestu trahealnog bronha, oformljene bronhiektatične lezije.

Kod drugog bolesnika stanje je slično prethodnom (slika 3a).



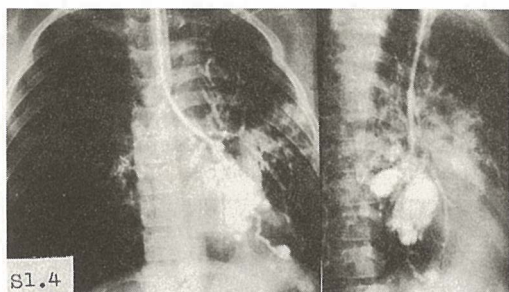
Slika 3a — Slična situacija kao i ranije. Separacija bronha, desno bronhogram

Fig. 3a — Similar situation. Bronchography-separation of the right bronch

Separiranje gornje grane je posle račve, što je nešto blaže kondicije nego prethodno viđene.

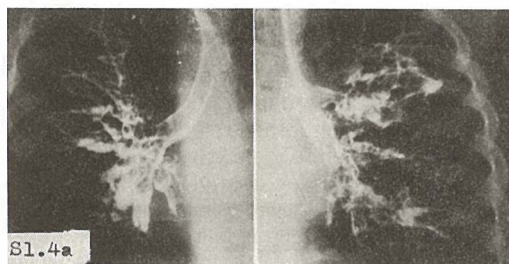
Treće je devojčica, sa sličnim nalazom kao i drugi bolesnik.

Hipoplazija (izolirana) primarnih lobarnih režnja je daleko češća. To je grupa od 8-ro dece, sa različitim hipoplazijama. Ipak najčešće je desno srednji režanj, a levo lingula i donji režanj. Opisujemo dva pacijenta (slika 4).



Slika 4 — Bronhogram-hipoplazija lingule, bronhiektazije donjeg reznja levo  
 Fig. 4 — Bronchography — hypoplasia of the lingula with bronchiectasis in the lower left lobe

Devojčicu staru 4 god., asteničnu, sa statoponderalnim deficitom. Auskultatorno bazalno hropci, vlažni. Radiološki promene u linguli sa pomakom medijastinuma ka levo. Bronhogram: hipoplazija lingule (šema) (slika 4 a).

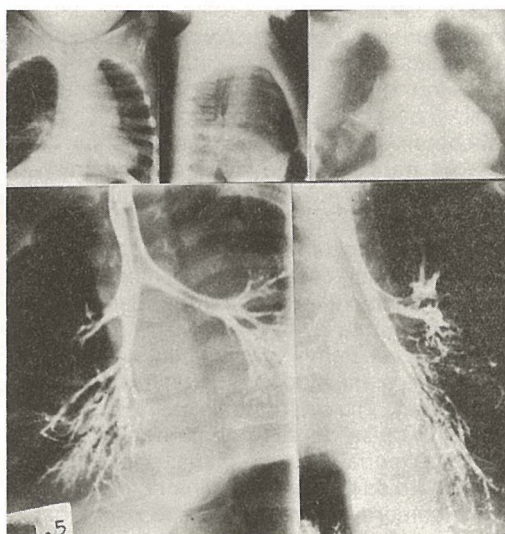


Slika 4 a — Bronhografija (fotomontaža) bill. kong. bronh.  
 Fig. 4 a — Bronchography: bill. cong. bronchiectasi

Kod drugog bolesnika, dečaka, starog 5 god. m.b. 4322/75 anamnestički recidivne atake samo desno. Nalaz se sporo povlači posle antibiotske terapije. Stanje sada i klinički i radiološki identično. Bronhogram — hipoplazija donjeg reznja. Pored opisanih anomalija postoji i primarna slabost bronhalnog zida — to su primarne bronhiektazije. Prikazujemo radiološki status bilateralnog bronhograma, sa fotomontažom u dva akta bronhogram sa bilateralnim cilindričnim bronhiektazijama. Ovde se hirurški sigurno ne bi moglo mnogo pomoći.

U ovoj grupi treba dodati posebnu kondiciju, to je lobarni emfizem (slika 5).

Dečak star godinu dana, m.b. 2214/76, sa bronhalnom opstrukcijom od poroda. Teško napreduje. Četvrta hospitalizacija u prvoj godini života. Recidivni nalaz desno. Radiogram pokazuje teški emfizem desno, sa širokim retrosternalnim prostorom. Desno bazalno bronhalna



Slika 5 — Pregledni snimak pluća, tomogram, bronhogram: lobarni emfizem, desno  
 Fig. 5 — Plain chest film, tomography and bronchography: congenital emphysema of the upper lobe on the right

struktura se prepoznaje, dok u proksimalnim partijama intersticijum je grub. Hilus kondenziran. Tomogram i bronhogram pokazuju hipoplaziju gornjeg reznja desno, zbog emfizema, dok se donje grane intermedijarnog bronha dobro vizualiziraju.

**Diskusija** — U velikoj grupi naših dečjih bronhografija u lokalnoj anesteziji, sa specijalnim pristupom, bez uporedne bronhoskopije, dobili smo veoma široku patologiju bronha i traheje kod naših bolesnika.

Problem primarne pulmonalne hipoplazije (P. H.) je veoma aktuelan u pedijatrijskoj radiologiji. Langer i Kaufman (10) opisuju grupu od 43 ispitanika. Dijagnoza je decidna radiološki kod sedmoro dece, dok su ostali bolesnici verifikirani klinički, radiološki pa i autopsijom. Autori se slažu da je primarna pulmonalna (izolirana) hipoplazija veoma retka. Prema izlaganju autora ova je mana uslovljena razvojnog fazom toraksa, dijafragme, kao i zrelosti plućnog parenhima. Oni povezuju i fazu gestacijske starosti. Tako prisutni Potter-ov sindrom, pulmonalne hipoplazije se kombinuju. Tipični znaci kliničke primarne P. H. čine ran respiratorni distres, sa tahipnojom, cijazom i interkostalnim retrakcijama. Nozdrvo lepršanje je evidentno. Prvi opis ove kondicije, radiološki, dao je Swischuk objavljajući svoja 8 posmatranja (11, 12).

Duža istraživanja ove retke bolesti dala su nove elemente. Kod te novorođene dece prisutan je oligo ili anhidroamnion. Prenatalne anomalije kao i anecefalus su češće opisivane anomalije u ovoj grupi abnormalnosti.

Benson i sar. (2) ukazuju na mogućnost kombinacija traheozofagealnih i pulmonalnih abnormalnosti, praćena visokim letalitetom. U ovom članku posmatramo sedmoro dece sa ezofagealnom atrezijom i traheozofagealnom fistulom. Kod jednog deteta bila je pulmonalna hipoplazija i agenezija. Pored ovoga, Benson kao i Kirkpatric (6) sa ovim malformacijama opisuju prisutnost i skeletnih promena, kao hemovertebre, pedes plani, hipoplaziju dugih kostiju i dr.

Lam i sar. (7) u svojoj studiji od 33 kliničko-radioloških opisa dece sa primarnom nerazvijenosti pulmonalnog parenhima. U toj grupi bilo je devetoro sa primarnom pulmonalnom aplazijom a osmoro sa Scimitar sindromom. Obično, dodaje autor, ova bolest ide sa velikom dijafragmalnom hernijom (embriološki defekt) i pulmonalnom hipoplazijom.

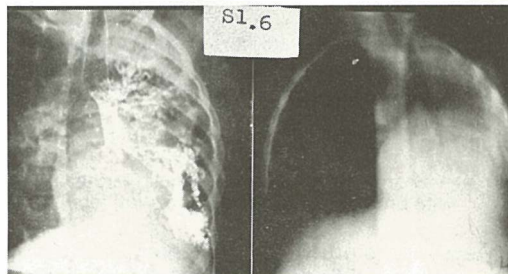
Jannaccone (5) u svom članku opisuje perzistiranje dvojnog trahealnog bronha (kazuistički prikaz) kod dvanaestomesečne bebe. Radiološki desni apeks je homogeno zasenčen. Klinički prisutnost dugotrajnog kašlja i kombiniranost ovog sa srčanom manom (D.S.V.). Dijagnoza je postavljena tomografskim i bronhografskim metodama. Inače, definicija Trahealni Bronh (T.B.) je pojam za bronh koji se odvaja sa lateralne strane traheje na nekoliko sm nad karine. Relativno je redak u ljudskoj medicini. Čini kratak bronh sa kompletnom arborizacijom. Predstavlja stalni fokus reinfekcija, praćen kašljem i krkljanjem. Kod dece je izuzetno redak. Referirano je kod 10 slučajeva.

Prema Teybi (14) separacija gornjeg bronha može se podeliti u 4 grupe: 1. Proksimalna transpozicija apikalnog segmenta, koji se odvaja neposredno sa lateralnog zida traheje. 2. Separacija jedne od grana gornjeg reznja, neposredno od traheje. 3. Pravi prekobrojni (supranumerarni) bronh sa svim trim granama gornjeg bronha, iznad regularnog gornjeg reznja, koji se odvaja direktno sa traheje. Izuzetno redak. Interesantno je, da se u našem materijalu mogu videti sve tri kombinacije ovog trahealnog bronha, zajedno sa najređom. Ova mana povlači sa sobom i trahealnu hipoplaziju. Ponekad može biti prisutan i lobarni emfizem.

Lugomskij (9) o abnormalnostima traheje piše da su izuzetno retke. Prema Holingeru (citira Lugomskij) čestoća ove je do 0.00013 %. Postoje tri tipa. Primarna i kompletna stenozna traheje, koja je raritetna, zatim konično suženje traheje i ste-

notični, parcijalni segment traheje iznad bifurkacije. Suženje je u dužini od 1,5—2 cm. Takav tip je stenozna našeg ispitivanog dečaka.

Pored opisanih i diskutiranih traheo-bronhalnih abnormalnosti verifikirani bronhografijom, treba dodati i stanje poznato u literaturi kao Kartagener sindrom (12), (slika 6).



Slika 6 — Tomografija i bronhogram levo: Promena pozicije intermedijarnog bronha levo. Želudac je desno a hepar levo, Kartagener sindrom.

Fig. 6 — Tomography and bronchography: changed position of the lung. The intermedial bronch is on the left. Dextrocardia and sinusitis are presented. Transposition of the liver and stomach is evident.

Kod devojčice stare 2,5 god., m.b. 2957 sa recidivnim respiratornim tegobama potvrdili smo tomografski i bronhografski sledeće: Situs viscerum inversus — srce je sa vrhom prema desno. Hepar je levo, želudac desno. Bronhogram pokazuje malrotaciju intermedijarnog bronha levo. Bronhiektazije evidentne cilindrične i ireparabilne u donjem reznju. Pansinuzit potvrđen. Ova kondicija često je povezana anomalijom paranasalnih sinusa koji mogu biti hipo ili aplastični.

Predisponirane partije pluća ka bronhiektazijama su obično donji reznjevi i akcesorne grane. Nisu retkost ni generalizirane bronhiektazije obostrano.

O važnosti bronhografije u bronhološkoj dijagnostici rane uzrasti, specijalno o malformativnim promenama, pišu Leković i sar. (8). Oni sa pravom smatraju da u svetlu današnjih dostignuća pulmonalnih oboljenja dečje dobi, bronhografija daje zaključnu i konačnu analizu morfologije traheobronhalnog stabla.

**Zaključak** — Determinirana je grupa dece sa kongenitalnim anomalijama traheobronhalnog stabla pomoću bronhografije rađene u lokalnoj anesteziji, sa posebnom modifikacijom ove. Široka simptomatologija, recidivne pulmonalne afekcije, neefikasnost antibiotske terapije, traže primenu ove metode koja vodi ka definitivnoj dijagnozi. Dat je uvid brojnih malformacija bronha, traheje, čiji procenat je visok u odnosu na ostala oboljenja u ispitivanoj grupi.

Ova dijagnostika pruža mogućnost oslobađanja deteta dugotrajnih infekcija, bržeg dijagnosticiranja i uspešnost hirurške intervencije.

### Sažetak

Problem respiratorne infekcije kod dece je veoma aktuelan. Definitivna dijagnoza moguća je upotrebom bronhografije.

Dat je prikaz 14 bronhografskih ispitivanja iz naše grupe od 500 bronhografija.

Opisane su ređe forme kongenitalnih anomalija, traheje, bronha i pluća kod naših ispitanika.

### Literatura

1. Adamczak J.: A case of pulmonary aplasia in a neonate. Polish review of radiology and nuclear medicine, 13: 236, 1969.

2. Benson J. E. et al.: A spectrum of bronchopulmonary anomalies associated with tracheoesophageal malformations. Pediatric Radiol. 15: 377, 1985.

3. Grivčeva-Janošević N.: Modificirana bronhografija so lokalna anestezija kaj decata so osoben osvrt na ranodetskata vozrast. Doktorska teza, Skopje, 1978.

4. Grivčeva-Janošević i sar.: Radiološke pre i post-operativne promene kot atrezije ezofagusa novorođenih beba. Submitted for publication.

5. Jannaccone G.: Double right tracheal bronch. A case report in an infant. Pediatric Radiology 13: 156, 1983.

6. Kirkpatrick J.: A complex of anomalies associated with tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. Amer. J. of Roentg. 95: 202, 1965.

7. Lam H. et al.: Causes of congenital pulmonary hypoplasia Pediatric Radiol. 15: 50, 1985.

8. Leković A. i sar.: Uloga bronhografije u bronhološkoj diagnostici neonatalne i dojenačke dobi. Radiol. Jugosl., 16: 4, 1982.

9. Lugomskij S.: Bronhologija, Moskva, p. 33, 1973.

10. Langer R.: Primary (isolated) pulmonary hypoplasia: A comparative study of radiological findings and autopsy results. Pediatric Radiol., 16: 175, 1986.

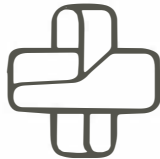
11. Swischuk L.: Radiology of newborn and newborn infant. Second ed., Williams and Wilkins, Baltimore, London, 1983.

12. Swischuk L.: Emergency radiology of the acutely ill or injured child. Second ed. Williams and Wilkins, Baltimore, p. 68, 1985.

13. Sutton D.: Textbook of radiology, Williams and Wilkins, Baltimore, London, p. 301, 1969.

14. Teybi H.: Congenital malformations of the larynx, trachea, bronchi and lung Progress in Pediatrics, Radiology, Karger, Basel, p. 231, 1967.

Adresa autora: Prof. dr Nada Grivčeva-Janošević, Institut za radiologija, Medicinski fakultet, Vodnjanska 17, 91000 Skopje



# TOSAMA

### Proizvaja in nudi kvalitetne izdelke:

Kompresse vseh vrst

Gazo sterilno in nesterilno

Elastične ovoje

Virfix mrežo

Micropore obliže

Obliže vseh vrst

Gypsona in mavčene ovoje

Sanitetno vato PhJ III

Zdravniške maske in kape

Sanitetne torbice in omarice

Avtomobilske apoteke



# Byk Gulden Pharmazeutika Konstanz/SR Nemačka

RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA:

## HEXABRIX

— kontrastno sredstvo niskog osmolaliteta, smanjene toksičnosti i gotovo bezbolan u primeni.

### INDIKACIJE:

Sva arteriografska ispitivanja, zatim cerebralna angiografija, i flebografija, kao i selektivna koronarografija.

### PAKOVANJA:

Hexabrix amp. (5 amp. × 10 ml)

Hexabrix amp. (20 amp. × 20 ml)

Hexabrix boč. (2 boč. × 50 ml)

Hexabrix boč. (1 boč. × 100 ml)

Hexabrix inf. (1 boč. × 200 ml bez pribora za infuziju)

## DIMER X ampule 5 × 5 ml

— kontrast za lumbosakralnu mielografiju

## TELEBRIX

— kontrast za urografije, angiografije, periferne i selektivne arteriografije.

### PAKOVANJA:

Telebrix 300 amp. (20 amp. × 30 ml sa špricom)

Telebrix 300 amp. (20 amp. × 30 ml bez šprica)

Telebrix 380 amp. (20 amp. × 30 ml sa špricom)

Telebrix 380 amp. (20 amp. × 30 ml bez šprica)

Telebrix 380 za inf. (2 boč. × 50 ml)

Telebrix 300 za inf. (2 boč. × 50 ml)

Telebrix 30 za inf. (1 boca × 100 ml)

Telebrix 45 za inf. (1 boca × 250 ml)



Byk Gulden  
Pharmazeutika  
Konstanz/SR Nemačka



FABEG  
Inostrana zastupstva  
Beograd Kosovska 17/VI  
telefoni: 321-440 i 321-791

Predstavništvo:  
Zagreb, Savska cesta 41/VI  
telefoni: 539-355 i 539-476

## RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA ANGIOMIOLIPOMA BUBREGA

### RADIOLOGIC DIAGNOSIS OF RENAL ANGIOMYOLIPOMA

Prpić-Vučković R., Agbaba M., Katušić M., Kunštek N., Radanović B., Padovan-Štern R., Miškić H., Boršo G.

**Abstract** — Angiomyolipoma is a rare benign renal tumour with neovascularity and is often misinterpreted for other malignant renal tumours.

In the period from 1980 until 1986 in the Department of Radiology, University of Zagreb 11 patients with angiomyolipoma were elaborated (admitted for diagnosis).

In 6 patients the correct radiologic diagnosis of angiomyolipoma was made. In remaining 5 patients radiologic methods did not show the tumour, but pathohistologic diagnosis was angiomyolipoma.

The authors report their experience with radiologic diagnosis of this tumour.

The correct preoperative diagnosis is of great importance for the therapeutic plan and appropriate surgical treatment which should save functioning renal parenchyma as much as possible.

**UDC:** 616.61-006.326-073.76

**Key words:** kidney neoplasms-radiography, angioliipoma

**Profess. paper**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 27—31, 1988

**Uvod** — Angiomiolipom je hamatom. To je rijedak benigni tumor bubrega mezenhimalnog porijekla (5). Građen je iz krvnih žila, glatkog mišićja i masnog tkiva (6).

U literaturi se još uvijek iznose poteškoće u radiološkoj dijagnostici angiomiolipoma (1, 10, 13), pa smo u retrospektivnoj studiji analizirali radiološku sliku na ekskretornoj urografiji, ehosonografiji, kompjutoriziranoj tomografiji i selektivnoj renalnoj angiografiji u 11 bolesnika sa angiomiolipomom bubrega.

**Bolesnici i metode** — Od 1980. do 1986. godine radiološki je obrađeno 11 bolesnika sa angiomiolipomom bubrega. Prema spolu bilo je 8 žena i 3 muškarca u dobi od 22 do 75 godina (tabela 1). Klinički simptomi u naših bolesnika bili su: abdominalna bol (3 bolesnika), bol u lumbalnoj regiji (6 bolesnika), hemoragični šok (1 bolesnica), te bol u lumbalnoj regiji i povišena tjelesna temperatura sa zimicom i tresavicom (1 bolesnik). Kod 1 bolesnika nađeni su i simptomi tuberozne skleroze.

U radiološkoj obradi primjenili smo ekskretornu urografiju u 10 bolesnika, a ekskretornu urografiju sa nefrotomografijom izveli smo u 3 bolesnika. Ehosonografiju izveli smo u 7 boles-

nika, kompjutoriziranu tomografiju u 11 bolesnika i selektivnu renalnu angiografiju u 6 bolesnika (tabela 1). Kod ekskretorne urografije i.v. smo injicirali 250 ml 30% urotropnog kontrastnog sredstva. Snimke su učinjene u uobičajenim vremenskim intervalima, i to 5, 15, 30, 45 i 60 minuta iza injekcije kontrasta. Po potrebi izvodili smo i kose snimke.

Kod nefrotomografije izvodili smo frontalne slojeve na dubini od 5, 7, 9 ili 11 cm ovisno o debljini bolesnika. Za ehosonografski pregled bubrega koristili smo Siemensov uređaj Sonoline SL 2 sa linearnim i sektorskim sondama od 3,5 mHza. Udaljenost između pojedinih presjeka u uzdužnom, poprečnom i kosom smjeru iznosila je 1 cm. Kompjutoriziranu tomografiju izvodili smo na CT uređaju 2. generacije (Delta Scan Fast 50) i 3. generacije (Somatom 2). Vrijeme snimanja po sloju iznosilo je 18 odnosno 4 sekunde, a debljina sloja 13 odnosno 8 mm.

Kod svih bolesnika nakon učinjenih nativnih slojeva i.v. smo injicirali urotropno kontrastno sredstvo u količini od 30—60 ml i koncentraciji 22—76%, ili u infuziji 250 ml i koncentraciji 30%.

Angiografiju renalnih arterija izvodili smo transfemoralnim pristupom. Nakon pregledne aortografije izvodili smo i selektivne renalne angiografije.

Bolesnici Patients	Radiološke pretrage Radiologic methods						Preop. radiološka dijagnoza Preop. radiologic diagnosis
	Redni br. Patient' No.	Dob Age	Spol Sex	I.V.U	ECHO	CT	
1	61	Ž F	—	—	+	+	H
2	60	M M	+	—	+	—	P
3	44	Ž F	+	+	+	—	AML
4	45	M M	+	+	+	+	AML
5	50	Ž F	+	—	+	+	EIN
6	42	Ž F	+	+	+	+	AML
7	36	Ž F	+	—	+	+	EIN
8	58	Ž F	+	+	+	—	AML
9	22	M M	+	+	+	+	EIN
10	45	Ž F	+	+	+	—	AML
11	75	Ž F	+	+	+	—	AML

H — retroperitonealni hematoma  
retroperitoneal haematoma

AML — angiomiolipom  
angiomyolipoma

Tabela 1 — Bolesnici razvrstani prema dobi, spolu, izvršenim radiološkim pretragama i preoperativnoj radiološkoj dijagnozi.

Table 1 — Patients classified according to age, sex, performed radiologic methods and preoperative radiologic diagnosis.

**Rezultati** — Radiološka dijagnoza angiomiolipoma postavljena je u 6 bolesnika.

U 5 bolesnika već na nativnoj snimci urotakta uočena je deformirana, zdepasta sjena bubrega s polukuglasto izbočenom konturom, pa je postavljena sumnja na ekspanzivni proces bubrega.

U svih ovih bolesnika ekskretorna urografija ukazivala je na ekspanzivni proces bubrega uz tipičnu dislokaciju kanalnog sustava.

U 1 bolesnice na ekskretornoj urografiji nije uočen patološki proces.

Ehsonografskim pregledom bubrega u 4 bolesnika nađeni su ekspanzivni procesi sa jednoličnim intenzivnim odjecima uvjetovanim masnim tkivom. Opisane tvorbe oštro su ograničene prema okolnom bubrežnom parenhimu (slika 1). U 2 bolesnika odjeci su bili nejednolični, poput onih u centralnog ehokompleksa bubrega, što je ukazivalo na inhomogenu strukturu tumora.

Kompjutoriziranom tomografijom u svih 6 bolesnika nađeni su oštro ograničeni ekspanzivni procesi s pretežno inhomogenom strukturom.

Unutar tumora u svih bolesnika uočena su hipodenzna područja s negativnim koeficijent-



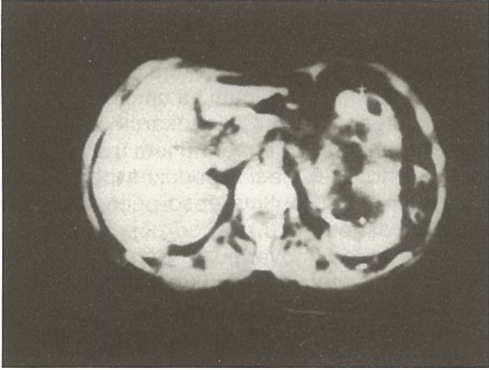
Slika 1 — Ehsonogram lijevog bubrega. Angiomiolipom s intenzivnim odjecima (++).

Fig. 1 — Left renal echosonography. Angiomyolipoma with high echo levels (++).

tima apsorpcije koja odgovaraju masnom tkivu (-5-14H.j.). Osim ovih hipodenznih postoje i područja sa apsorpcijskim vrijednostima koja odgovaraju parenhimnim organima (40-55H.j.). To su dijelovi tumora građeni iz mišićnog tkiva i krvnih žila. Granica tumora postala je uočljiva nakon i.v. injekcije urotropnog kontrastnog



sredstva. Tumori se dobro, ali inhomogeno prožimlju kontrastom (slika 2).

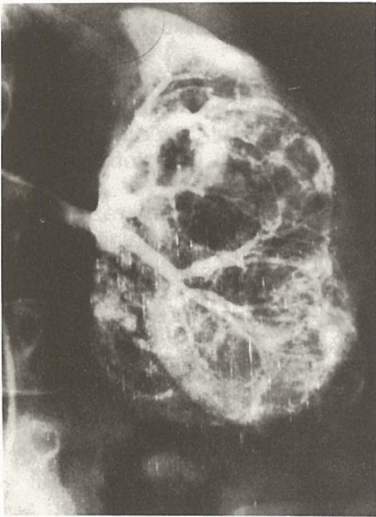


Slika 2 — Kompjutorizirana tomografija bubrega. Angiomiolipom lijevog bubrega. Hipodenzna područja unutar tumora odgovaraju masnom tkivu (++)

Fig. 2 — Computerized tomography of the kidney. Left renal angiomyolipoma. Low density areas in tumour respond to fat (++)

Aortografija i selektivna renalna angiografija izvedene su kod 2 bolesnika iz ove grupe.

U 1 bolesnice angiografski nalaz ukazivao je na angiomiolipom bubrega, jer su u području tumora uz patološku vaskularizaciju s nepravilnim, tortuoznim, atipičnim krvnim žilama, nađene i mnogobrojne sakularne aneurizme (slika 3).



Slika 3 — Selektivna angiografija lijevog bubrega. Angiomiolipom uz patološku vaskularizaciju ima i mnogobrojne sakularne aneurizme.

Fig. 3 — Left renal angiography. Angiomyolipoma with neovascularity and multiple terminal aneurysms.

Kod drugog bolesnika angiografski nalaz ukazivao je na neoplastični proces sa patološkom vaskularizacijom, oštro ograničen od okoline.

Četiri bolesnika iz skupine gdje je postavljena dijagnoza angiomiolipoma, su operirana i patohistološki nalaz je bio angiomiolipom.

Dva bolesnika iz ove grupe nisu operirana. Ponašanje neoplazmi na radiološkim kontrolama (ehosonografija i kompjutorizirana tomografija) ukazivalo je da su tvorbe vjerojatno dobroćudne, jer im se struktura u periodu od 3 odnosno 1,5 godine ne mijenja, a i oštro su ograničene i ne rastu.

Kod preostalih 5 bolesnika radiološki nalazi nisu ukazivali na angiomiolipom, ali je dijagnoza postavljena operativnim zahvatom i patohistološki.

Jedan bolesnik iz ove skupine imao je simptome tuberozne skleroze. Ekskretorna urografija u ovog bolesnika ukazivala je na ekspanzivne procese oba bubrega. Ehosonografijom nađene su bilateralne, inhomogene ekspanzivne tvorbe sa brojnim odjecima.

Budući da su bile nejasno ograničene prema okolnom parenhimu postavljena je sumnja na bilateralni maligni ekspanzivnoinfiltrativni proces bubrega.

Na kompjutoriziranoj tomografiji u ovog bolesnika također su nađene bilateralne neoplastične tvorbe, građene od solidnog tkiva, inhomogene strukture, od okolnog parenhima nešto ograničene.

Angiografski nalaz ukazivao je na bilateralne neoplastične procese bubrega s patološkom vaskularizacijom. Radiološki nalazi ukazivali su prema tome u ovog bolesnika na bilateralne maligne ekspanzivne procese, bez znakova karakterističnih za angiomiolipom. Učinjena je nefrektomija, jer su intaoperacijski nađeni multipli tumorski čvorovi, koji su zahvatili cijeli bubrež.

U bolesnice sa simptomima hemoragičnog šoka kompjutoriziranom tomografijom i aortografijom postavljena je dijagnoza retroperitonealnog krvarenja. Učinjena je parcijalna resekcija zdepastog gornjeg pola bubrega iz kojeg je bolesnica krvarila. Patohistološka analiza je pokazala da se radi o angiomiolipomu bubrega, koji je vjerojatno bio uzrok krvarenju.

U jednog bolesnika na ekskretornoj urografiji nađena je afunkcija bubrega. Kompjutorizirana tomografija ukazivala je na ekspanzivni proces bubrega sa hipodenznim područjima u kojima su apsorpcijske vrijednosti bile od područja gušće tekućine do nekrotičnog tkiva. Postavljena je sumnja na ekspanzivni proces upalne etiologije. Bolesnik je operiran i radilo se o pio-

nefrozi. Kod preostala 2 bolesnika ekskretorna urografija ukazivala je na postojanje ekspanzivnog procesa bubrega. Kompjutoriziranom tomografijom nisu uočeni elementi masnog tkiva. Apsorpcijske vrijednosti tumora bile su iste kao u parenhimnih organa (35-55H.j.), te su proglašeni neoplastičnim malignim tvorbama.

Selektivnom renalnom angiografijom nađen je tumorski proces sa patološkom vaskularizacijom, pa je izražena sumnja na maligni proces bubrega.

Svih ovih 5 bolesnika kod kojih nije postavljena radiološka dijagnoza angiomiolipoma je operirano, a patohistološka analiza je pokazala da se radi o angiomiolipomima.

**Diskusija** — Angiomiolipomi predstavljaju 0,5—3% svih tumora bubrega (12). Poznata su dva morfološki različita tipa angiomiolipoma, s patohistološki jednakom slikom (7): 1) mali, multilokularni tumori koji ne pričinjavaju kliničke poteškoće i zahvaćaju oba bubrega, a javljaju se kod bolesnika sa tuberoznom sklerozom (8) i 2) veći, solitarni unilateralni tumori koji nisu udruženi sa tuberoznom sklerozom, a javljaju se prvenstveno kod žena između 60 i 70 godina (8).

U bolesnika sa tuberoznom sklerozom češće se nailazi na angiomiolipom bubrega (i do 80%) (70).

Međutim većina bolesnika sa ovim znacima nema kliničke smetnje u području urotakta.

U našoj grupi od 11 bolesnika samo je jedan imao znakove tuberozne skleroze.

Angiomiolipom bubrega najčešće se manifestira nekarakterističnim simptomima, kao što su abdominalna bol ili bol u području lumbalne regije (13).

I 9 naših bolesnika imalo je ove simptome.

Kao komplikacija angiomiolipoma može se javiti opstrukcija kanalnog sustava bubrega, upala mokraćnih putova, nefrolitijaza, te krvarenje unutar tumora ili retroperitonealnog prostora (12).

U jedne naše bolesnice kao komplikacija angiomiolipoma nađeno je retroperitonealno krvarenje. U iste bolesnice kompjutoriziranom tomografijom angiomiolipom nije uočen, jer se unutar krvarenja nije uočio neoplastični proces. Preoperativnu dijagnozu angiomiolipoma nije uvijek moguće postaviti, pa se u većini slučajeva dijagnoza postavlja patohistološkim pregledom operativno odstranjenog tumora (9, 11).

Ekskretorna urografija obično ukazuje na ekspanzivni proces bubrega sa tipičnom dislokacijom kanalnog sustava. Diferencijalno dijagnostički angiomiolipome je teže razlikovati od policistoze bubrega (2) ili adenokarcinoma (13).

Ehosonografska karakteristika angiomiolipoma su napadno intenzivni odjeci u strukturi tumora. Istu takvu ehosonografsku sliku pokazuju i lipomi, pa se pretpostavlja da je ona uzrokovana masnim tkivom. Masno tkivo međutim na ehosonografiji ponekad uzrokuje izrazito slabe odjeke (3), što moramo imati na umu pri diferencijalnoj dijagnozi prema adenokarcinomu (10).

Kompjutoriziranom tomografijom u angiomiolipomima mogu se naći hipodezna područja s negativnim koeficijentima apsorpcije, koja odgovaraju masnom tkivu, ali i područja čiji koeficijenti apsorpcije odgovaraju parenhimnim organima, a uvjetovana su mišićnim tkivom ili krvnim žilama (15). Ako je angiomiolipom građen većim dijelom iz mišićja dijagnoza na kompjutoriziranoj tomografiji je nesigurna (15).

Selektivnom renalnom angiografijom angiomiolipomi se prikazuju kao hipervaskularizirani tumori s tortuoznim krvnim žilama i mnogobrojnim malim aneurizmama, i za razliku od karcinoma nemaju arteriovenskih fistula (16). Međutim selektivnom renalnom angiografijom nije uvijek moguće razlikovati angiomiolipom od adenokarcinoma bubrega (4, 13, 17).

Najveći problem u dijagnostici angiomiolipoma predstavljaju bolesnici koji ne boluju od tuberozne skleroze, a imaju ekspanzivni neoplastični proces bubrega. U njih se rijetko pomišlja na angiomiolipom (13).

Kombiniranom primjenom ekskretorne urografije, ehosonografije, kompjutorizirane tomografije i selektivne renalne angiografije povećava se točnost radiološke dijagnostike angiomiolipoma.

Točna preoperativna dijagnoza od osobite je važnosti za plan terapije i vrstu operativnog zahvata, budući se kod angiomiolipoma nastoji maksimalno sačuvati funkcionirajući bubrežni parenhim.

**Zaključak** — S obzirom na različitu zatupljenost masnog tkiva, mišićja, krvnih žila i mogućih komplikacija, prije svega krvarenja unutar tumora, pouzdana radiološka dijagnoza angiomiolipoma nije moguća.

Radiološka slika karakterističnija je u slučajevima kada na kompjutoriziranoj tomografiji unutar tumora koji je izrazito inhomogene strukture nađemo područja građena od masnog tkiva ili područja koja po koeficijentima apsorpcije odgovaraju parenhimnim organima ili krvnim žilama. Na ehosonografiji ovi tumori pokazuju sličnu ehosonografiju kao što ima masno tkivo sinusa bubrega. Na renalnoj angiografiji uz patološku vaskularizaciju mogu se naći aneurizmatička proširenja krvnih žila. U ovim slučajevima možemo sa određenom sigurnošću izraziti

sumnju na angiomiolipom bubrega. U svim ostalim slučajevima kada su npr. apsorpcijske vrijednosti na kompjutoriziranoj tomografiji iste kao one u parenhimnim organima, a angiografski nalaz pokazuje patološku vaskularizaciju sličnu onoj u adenokarcinoma dijagnoza je nepouzdana, i u pravilu se angiomiolipomi proglašavaju malignim tumorima.

Mišljenja smo da u radiološkoj dijagnostici ovih tumora valja koristiti sve navedene radiološke metode, jer se one međusobno nadopunjuju.

### Sažetak

Angiomiolipom je rijedak benigni tumor bubrega koji ima patološku vaskularizaciju, pa se često zamjenjuje drugim malignim tumorima bubrega.

U periodu od 1980 do 1986 godine na Zavodu za radiologiju KBC Rebro u Zagrebu, obrađeno je 11 bolesnika s angiomiolipomom bubrega.

U 6 bolesnika postavljena je ispravna preoperativna radiološka dijagnoza angiomiolipoma.

U preostalih 5 bolesnika radiološki nalazi nisu ukazivali na ovaj tumor, ali je nakon operativnog zahvata patohistološki nalaz pokazao da se radi o angiomiolipomu. Autori iznose svoja iskustva u radiološkoj dijagnostici angiomiolipoma i ukazuju na važnost preoperativne dijagnostike, jer o njoj ovisi plan terapije i vrsta operativnog zahvata koji bi trebao maksimalno sačuvati funkcionirajući bubrežni parenhim.

### Literatura

1. Apitsch D. E., Wegener O. H., Khalil M., Sorensen R.: Advances in the diagnosis of renal angiomyolipoma. *Acta Radiologica Diagnosis* 20, Fasc. IA: 105—110, 1979.
2. Bagley D., Appell R., Pingoud E., McGuire E.: Renal Angiomyolipoma. *Diagnosis and Management*. *Urology* 15 (1): 1—5, 1980.
3. Behan M., Kazaru E.: The Echographic Characteristics of Fatty Tissues and Tumors. *Radiology* 129: 143—151, 1978.
4. Bush W. H., Freeny P. C., Orme B. M.: Angiomyolipoma. Characteristic Images by Ultrasound and Computerized Tomography. *Urology* XIV (5): 531—535, 1979.
5. Ecke M., Kaiper G., Freitag J., Spormann H.: Die Generalisierte Angiomyolipomatosis im Rahmen des Morbus Bouneville-Pringle-Urologische Aspekte. *Z. Urol. u Nephrol.* 77: 285—293, 1984.
6. Emmet J. L., Witten D. M.: Tumors of the Genitourinary Tract. In: *Clinical Urography*, W. B. Saunders Company, Philadelphia—London—Toronto, (1050—1051), 1971.
7. Farrow G. M., Harrison E. G., Utz D. C., Jones D. R.: Renal Angiomyolipoma. *Cancer* 22: 564—570, 1968.
8. Goldner B., Panić J.: Tumori urinarnog sistema. U: *Klinička rentgenologija urinarnog sistema*, Medicinska knjiga, Beograd—Zagreb, (399—399), 1985.
9. Hantelman W., Rost A., Wegener O. H., Loy I.: Diagnostic de Angiomyolipoms mit besonderer Hinsicht auf die Computertomographie. *Hely. Chir. Acta* 48: 359—364, 1981.

10. Hartman D. S., Comdr Mc, Usnr, Goldman S., Fiedman A. C., Davis C, Madewell J. E., Sherman J. L.: Angiomyolipoma: Ultrasonic-Pathologic Correlation. *Radiology* 139: 451—458, 1981.

11. Hoel R., Tollefsen I.: Renal Angiomyolipoma (hamartoma). *Scand. J. Urol. Nephrol.* 10: 165—169, 1976.

12. Jardin A., Richard F., Leduc A., Chatelain C., Le Guilou M., Fourcade R., Camey M., Küss R.: Diagnosis and Treatment of renal Angiomyolipoma (based on 15 cases). Arguments in favor of conservative surgery (bases on 8 cases). *Eur. Urol.* 6: 69—82, 1980.

13. Pode D., Meretik S., Shapiro A., Caine M.: Diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *Urology* 25 (5): 461—467, 1985.

14. Sherman J. L., Hartmen D. S., Friedman A. C., Madewell J. E., Davis C. J., Goldman S. M.: Angiomyolipoma: Computed Tomographic-Pathologic Correlation of 17 Cases. *AJR* 137: 1221—1226, 1981.

15. Walker D. E., Barry J. M., Hodges C. V.: Angiomyolipoma: diagnosis and treatment. *Journal of Urology* 116: 712—714, 1976.

16. Wong A. L., Mc George A., Clark A. H.: Renal Angiomyolipoma: Review of the Literature and a Report of 4 Cases. *British Journal of Urology* 53: 406—411, 1981.

Adresa autora: Dr Prpić-Vučković Renata, KBC Zagreb, Zavod za radiologiju Medicinskog fakulteta, 41000 Zagreb

Citozin-Arabinozin (Citarabin, INN)  
Antimetabolit za cistostatsku terapiju  
hemoblastoza i malignih limfoma

# Alexan<sup>®</sup>

## Indikacije

Akutne nelimfoblastične i limfoblastične leukemije,  
akutne egzacerbacije kronične leukemije;  
maligni limfomi tipa nehodgkinog limfoma.

Na zahtjev šaljemo literaturu.

Potpune informacije sadržava stručni prospekt



Heinrich Mack Nachf.  
Chem.-pharm. Fabrik  
7918 Illertissen/Bayern  
B. R. Deutschland

**SLIJEPI ZAVRŠETAK URETERA OPSERVIRAN  
KAO KRONIČNI PIJELONEFRITIS**

**BLIND-ENDING URETER OBSERVED AS  
A CHRONIC PYELONEPHRITIS**

Sarajlić M., Durst-Živković B., Pongrac F., Lazić M.

**Abstract** — The author presents a case of anomaly of a blind branch of the proximal part of the ureter. Embryogenesis and clinical picture with pathophysiology of a blind-ending ureter in its proximal segment is discussed and compared with similar cases described in literature.

**UDC:** 616.617-007-073.75

**Key words:** ureter-abnormalities, pyelonephritis

**Case report**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 33—35, 1988

**Uvod** — Ureter sa slijepim ogrankom rijedak je oblik parcijalne duplikacije uretera (1). Za dokazivanje slijepog završetka uretera neophodan je radiološki prikaz slijepog ogranka uretera. Ekskretorna urografija i retrogradna ureteropijelografija od velikog su značaja za izučavanje ovih anomalija. Kod ekskretorne urografije kontrastno lučenje je normalno, s izuzetkom anomalije, i može se, mada ne uvijek, retrogradno ispuniti kontrastom i prikazati slijepi završetak ureteroureteralnim refluksom i često je slučajan nalaz. Budući da se kod ekskretorne urografije slijepi završetak u većini slučajeva retrogradno puni slučajno, anomalija često ostaje neapažena odnosno neprepoznata.

**Embriogeneza** — Anomalije odvodnih kanala bubrega posljedica su poremećaja razvitka mokraćovodnog pupoljka i njegovih ogranka. U četvrtom tjednu embrionalnog razvitka čovjeka pojavljuje se na Wolfovom kanalu, neposredno pred njegovim ulazom u kloaku, divertikuloidno izbočenje, koje se rastući usmjerava dorzokranijalno prema metanefrogenom tkivu. Proksimalni cjevasti dio ove šuplje tvorbe predstavlja osnovu mokraćovoda. Distalni ampularni dio proširen je i spljošten. Njegovim grananjem nastaje sustav odvodnih kanala sve do nefrona. Pod induktivnim djelovanjem ampularnog dijela

izdvajaju se nefroni iz metanefrogenog tkiva. Ovo je djelovanje recipročno te istovremeno izaziva karakteristično grananje mokraćovodnog pupoljka.

Iako je grananje ampule uvijek dihotomično, dvije se novonastale grane mogu u daljnjem razvitku ponašati različito. One u pravilu napreduju jednako, tvoreći ogranke slične duljine. Može se dogoditi da se samo jedna od prvih grana mokraćovodnog pupoljka dijeli dalje, a druga, bez obzira na to da li još raste u duljinu ili ne, više se ne dijeli. U tom slučaju ovakva grana ne dosegne metanefrogeno tkivo te završava slijepo, a izgleda kao postranični ogranak glavnog debla (diverticulum ureteris) (9, 3).

**Prikaz bolesnika te metoda i rezultati pretraga** — Pedesetogodišnji pacijent primljen na obradu zbog ponovne ocjene sposobnosti za aktivnu vojnu službu. Zbog kroničnog pijelonefritisa ocjenjen je kao ograničeno sposoban za aktivnu vojnu službu 1978 (slika 1).

Sadašnji anamnestički podaci — Tegoba s osnovnom dijagnostičiranom bolesti nema. Povremeno osjeća tupe boli u lumbalnoj regiji, jače desno. Tada ima kod mokrenja napetost kao da ne izmokri do kraja. Rijetko osjeća pečenje kod mokrenja. Prije šest godina zadnji put je uči-

njena ekskretorna urografija. Ne donosi nikakvu medicinsku dokumentaciju osim snimaka ekskretorne urografije iz 1978 (slika 1).



Slika 1 — Nalaz ekskretorne urografije opisan kao kronično upalne promjene 1978

Fig. 1. — Excretory urography finding revealed chronic inflammatory changes 1978.

Laboratorijski nalazi — SE 5/17 mm/h, E  $4,7 \times 10^{12}$ /L, Hgb 143 g/L, hematokrit 0,45, L  $7,8 \times 10^9$ /L, (seg. 0,65 %, eo. 0,02 %. ly. 0,35 %, mo. 0,07 %). Urin — spec. težina 1016, bjelancevine negativne, u sedimentu po koji L. U kasnijim kontrolama bio je nalaz uredan, a urino kulture sterilne. Urea N 5,6 mmol/L, bjelancevine u 24-satnom urinu (dU) 0,17 g/L, a totalni proteini 72,0 g/L.

Ehosonografski nalaz žučnog mjehura, jetre i bubrega b. o. Na ekskretornoj urografiji su položaj, veličina i oblik bubrega normalni. Lučenje na vrijeme obostrano je u dobroj koncentraciji. Desno se vidi atipičan oblik kanalnog sistema s poput peteljke oblikovanom i odvojenom formacijom slobodnog izdanka uretera koji se nije spojio s bubrežnim parenhimom i završava kao slijepi ogranak (slika 2).

**Diskusija** — Kongenitalne anomalije urogenitalnog trakta su česte. U 14 % ljudi moguće je naći neku od urogenitalnih anomalija. Obuhvaćaju 35—40 % svih kongenitalnih anomalija (11). Ovu činjenicu možemo objasniti naročito složenim procesom razvitka bubrega. Od posebnog je značaja za postanak anomalija također i putovanje bubrega iz pelvinog predjela u gornji lumbalni predio. Poremećaji rotacije bu-



Slika 2 — Kod ekskretorne urografije prikazana poput peteljke oblikovana i izdvojena formacija slobodnog izdanka uretera u visini pijeloureteričnog prelaza nije spojena s bubrežnim parenhimom.

Fig. 2. — Excretory urogram shows a separated formation of a free ureteral branch in the form of petiole. The separated formation is on the height of pieloureteric passage and is not connected with kidney parenchyma.

brega oko osovine te poremećaji u razvitku mokraćovodnog pupoljka uzrokuju niz anomalija. Kongenitalne anomalije uretera su izrazito rjeđe od drugih anomalija urogenitalnog trakta. Ogranak uretera sa slijepim završetkom, nazvan ureteralni divertikulum, vrlo je rijetka anomalija uretera. Prvi puta ju je opisao Herbert 1904. Po kriterijima Culpa ustanovljena su do 1972 samo 24 slučaja kongenitalnog divertikuluma uretera (11). Culp je odvojio kongenitalni divertikulum uretera od slijepog završetka rascijepljenog uretera. Iznosi da divertikulum predstavlja ovalno ili okruglo proširenje odvojeno od uretera vratom divertikuluma, koji sadrži sve slojeve stijenke uretera a komunicira s lumenom uretera kroz vidljiv otvor (2).

Slijepi završetak najčešće je smješten u srednjem i donjem dijelu uretera i ima zajedničku ovojnju (1). Youngen i Persky su opisali slijepi završetak rascijepljenog pijelona (12), dok je Kretschmer opisao slučaj s bilateralno prisutnim slijepim ograncima uretera kod nedonošenog djeteta s traheoesofagealnom fistulom (6).

Charles i suradnici navode manje od 100 slučajeva uretera sa slijepim završetkom opisanih u literaturi do 1982. (4), dok Kersschot i suradnici (5), citirajući Merimskog (8), spominju oko 60 slučajeva opisanih u literaturi. Taenzer i

suradnici navode da ogranak slijepog završetka uretera može biti dugačak od 4 do 22 cm (10). Lanaghan je detaljno proučio funkciju rascijepljenog uretera (7). Peristaltički valovi imaju brzinu 2—3 cm u sekundi, izgledaju kao vretnasta proširenja i usmjereni su često iz jednog kraka uretera u drugi, koji slijepo završava, umjesto u distalni dio uretera. Refluks kontrasta iz jednog kraka u drugi može se tumačiti i nekim oblicima njihovog spajanja, a javlja se samo ako je ta veza ekstra vezikalna.

Ekskretorna urografija i retrogradna ureteropijelografija su od posebnog značaja u dijagnostiranju ove anomalije. Grananje uretera je kod našeg pacijenta pri ekskretornoj urografiji bilo jasno prikazano. Uslijed peristaltičkih valova usmjerenih iz jednog kraka uretera u drugi došlo je do spontanog prikaza slijepog završetka ureteroureteralnim refluksom kontrasta. Ovaj nalaz visokoga slijepog završetka uretera ranije se opisivao kao kronični pijelonefritis, iako je sadašnji nalaz potpuno identičan nalazu ekskretorne urografije iz 1978.

Naš je slučaj vrlo rijetka lokalizacija visoko ispod pijeloureteričnog segmenta, gdje ureteralni pupoljak (normalan ili atipičan) nije dosegao bubrežni mezenhim već je završio slijepo.

Tupi bol u lumbalnoj regiji tumačimo kao izraz abnormalne peristaltike i posljedica refluksa nastale distenzije slijepog segmenta.

**Zaključak** — Atipična simptomatologija i manjak simptoma s normalnim nalazima urina te slučajni nalaz kod ekskretorne urografije ureteroureteralnog refluksa navodi na to da se ureter sa slijepim završetkom nalazi u većem postotku kod šire populacije nego što se mislilo ranije. U 10 godišnjem analiziranom materijalu na našem odjeljenju je dijagnosticirano kod 5 bolesnika slijepi završetak — divertikulum uretera bilo kao slučajan nalaz kod ekskretorne urografije ili kod retrogradne ureteropijelografije. Ukazujemo na opservirani i liječeni slijepi završetak uretera kao kronični pijelonefritis te na mogućnost pogrešne ocjene o ograničenoj sposobnosti za aktivnu vojnu službu.

Da bi se izbjegla pogrešna interpretacija u smislu deformacije ili amputacije zajedničkog vrata kaliksa, mora se kosim snimkama kod ekskretorne urografije slijepi završetak prikazati odvojeno od parenhima bubrega.

## Sažetak

Prikazan je slučaj anomalije slijepog završetka ogranaka proksimalnog dijela uretera. Razmatra se embriogeneza i klinička slika s patofiziologijom slijepog završetka uretera u proksimalnom segmentu i uspoređuje sa sličnim iz literature.

## Literatura

1. Albers D. D., James R. Geyer and Shelby E. Barnes.: Blind-ending branch of bifid ureter: Report of 3 cases. *J. Urol.* 99: 160—164, 1968.
2. Culp O. S.: Ureteral diverticulum: Classification of the literature and report of an authentic case. *J. Urol.* 58: 309—321, 1947.
3. Duančić Vj.: Osnove embriologije. Medicinska knjiga. Beograd—Zagreb, 1985
4. Finder C. A., Leon Love., Rich J. I.: Blind-ending ureters — clinical significance? *Urol. Radiol.* 4: 235—238, 1982.
5. Kerschot E., De Schepper and Verstraeten.: Rudimentary branched ureter with blind-ending. *J. Belge Radiol.* 66: 47—49, 1983.
6. Kretschmer H. L.: Duplication of the ureters at their distal ends one pair ending blindly. *J. Urol.* 30: 61—63, 1933.
7. Lenaghan D.: Bifid ureters in children: An anatomical physiological and clinical study. *J. Urol.* 87: 808—817, 1962.
8. Merimsky E.: Blind-ending branch of bifid ureter. *J. Urol. Nephrol.* 86: 257—259, 1980.
9. Potter E. L.: Normal and abnormal development of the kidney. Year book medical publishers. INC. Chicago, 1972.
10. Taenzer V., Hagen B., Riedel B.: Blind oder pseudoblind endender Ureter? *Forscht. Röntgenstr.* 122 (1): 82—84, 1975.
11. Vučković I., Matulić S., Würth B.: Rijetke kongenitalne anomalije uretera. *Vojnosanit Pregl.* 32 (2): 177—180, 1975.
12. Youngen R., Persky L.: Diverticulum of the renal pelvis. *J. Urol.* 94: 40—42, 1965.

Adresa autora: Mr. sci. Sarajlić dr Muhamed, Odjeljenje za radiologiju, Vojna bolnica Zagreb, 41000 Zagreb

Trijodno kontrastno sredstvo za urografije, angiografije  
i druge pretrage

**UROTRAST® 60%** (diatrizoat)

**UROTRAST® 75%** (diatrizoat)

ampule, boce

---

- **odlična kontrastnost**
- **niska viskoznost**
- **optimalno podnošenje**
- **brzo izlučivanje preko bubrega**
- **vlastita sinteza Krke**

#### **Indikacije**

UROTRAST 60 %: intravenska urografija i retrogradna pijelografija, selektivne angiografije, za prikaz šupljina i šupljih organa

UROTRAST 75 %: intravenska urografija, angiokardiografije; artrografije, splenoportografije i aortografije

#### **Kontraindikacije**

Preosetljivost na Urotrast, teška oštećenja bubrega, jetre i srčanog mišića; mb. Basedow.

Potreban je oprez kod bolesnika sa visokom hipertenzijom.

#### **Pakovanje**

5 ampula od 20 ml Urotrasta 60 %

1 boca od 100 ml Urotrasta 60 %

5 ampula od 20 ml Urotrasta 75 %

1 boca od 100 ml Urotrasta 75 %

Za detaljnije informacije i literaturu obratite se proizvođaču.

---



**Krka, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto**



**RENALNA OSTEODISTROFIJA U BOLESNIKA LIJEČENIH  
KRONIČNOM INTERMITENTNOM HEMODIJALIZOM**

**RENAL OSTEODYSTROPHY IN PATIENTS TREATED BY  
REGULAR HEMODIALYSIS**

Polović A., Pavan G., Vitas B., Bobić Ž., Bobić G.

**Abstract** — In our 40 patients on permanent hemodialysis, radiological, biochemical and clinical signs of renal osteodystrophy were examined. The paper discusses the analysis of radiological examinations from hand photographs with regard to the age of patients, the duration of dialysis and the activity of alkaline phosphatase as biological parameter. Determined radiological signs are: contractions of small ankles (100%), demineralization (75%), subperiosteal resorption of corticalis (75%), endosteal resorption (pseudocysts) (52%), stick — formed small tubular bones (50%), acroosteolysis (12%), periarticular lime deposition (10%) and aseptic osteonecrosis (2%).

**UDC:** 616.61 : 616.71-007.17

**Key words:** hemodialysis, renal osteodystrophy

**Orig. sci. paper**

**Radiol. lugsosl.** 22 (1) 37—39, 1988

**Uvod** — U našoj bolnici je prije dvije i pol godine otvoren centar za dijalizu u kojem se liječi oko 40-tak bolesnika. Radi se o teškim bolesnicima kod kojih u sklopu kronične uremije često dolazi i do oboljenja drugih organa i organskih sustava. Promjene na kostima zacijelo spadaju među najčešće i najvažnije patološke promjene koje se susreću kod ovih bolesnika.

U patogenezi koštanih promjena, koje nazivamo renalna ili uremična osteodistrofija (1), najvažniji su: razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma i manjak 1, 25(OH)2 D3 (kalcitriol), najaktivnijeg oblika vitamina D, koji se sintetizira u bubrezima, a kojeg bolesni bubrezi ne stvaraju u dovoljnoj količini.

Sekundarni hiperparatiroidizam je patofiziološka reakcija na najčešće prisutnu hiperfosfatemiju i hipokalcemiju, što predstavlja podražaj za paratiroidne žlijezde, koje pojačano izlučuju parathormon i koje hipertrofiraju. Povišena koncentracija parathormona dovodi do promjena na kostima.

Pod osteodistrofijom podrazumijevamo poremećenu strukturu kosti, koja nije niti atrofija niti hipertrofija, već se dobiva slika takozvane hipertrofične atrofije. Resorbirana trabekularna građa se ne može regenerirati, a spongioza kroz pojačano odlaganje vapna zadeblja.

U naših 40 bolesnika na trajnoj dijalizi ispitivani su radiološki, biokemijski i klinički znaci renalne osteodistrofije. U provođenju programa dijalize vrlo je važan status skeleta i praćenje promjena na njemu, što omogućuje adekvatno provođenje terapije kojoj je cilj sprečavanje, odnosno usporavanje patološkog procesa skeleta.

Najvažnije konzervativne terapijske mjere u takovih bolesnika su: vremenski zadovoljavajuće trajanje dijalize po seansi, uzimanje lijekova koji djeluju na metabolizam kalcija i fosfora (AIOH), uzimanje kalcitriola i odgovarajuća dijetna ishrana. Progresija rentgenoloških promjena je indikacija za paratiroidektomiju.

**Bolesnici i metode** — Ispitana je grupa od 40 bolesnika s kroničnom uremijom, koji se nalaze na terapiji trajnom dijalizom. U studiju su uključeni ispitanici oba spola: 24 muškarca i 16 žena. Raspon dobi skupine bio je od 24 do 68 godina. Promatrani su radiološki simptomi renalne osteodistrofije samo sa snimaka šaka, što nam omogućuje uvid u stanje cijelog skeleta. Kompletni status skeleta samo se iznimno preporučuje.

Samo u dva bolesnika imali smo kliničke simptome renalne osteodistrofije s bolovima u kostima, slabošću mišića i tada smo pristupili sni-

manju drugih kostiju. No, treba istaknuti da su klinički simptomi renalne osteodistrofije kasni znak ovog poremećaja kada su koštane promjene već prilično uznapredovale i liječenje ovih promjena u tom stadiju daje slabije rezultate.

Rentgenološke morfološke promjene koje se najčešće susreću su: intrakortikalna resorpcija, subperiostalna resorpcija kortikalisa (najpoznatiji je primjer nazubljenosti radijalne strane

srednjih falangi prstiju), zatim endostalna resorpcija malih cjevastih kostiju, pseudocistične lezije, periartikularna odlaganja vapna i akroosteoliza.

U radu smo pokušali procijeniti odnos radioloških simptoma sa snimaka šaka, s obzirom na dob pacijenta, trajanje dijalize i u odnosu na trajni aktivitet alkalne fosfataze kao biokemijskog parametra.

Znak Sign	Varijabla Variable
V1	Spol
V1	Sex
V2	Dob
V2	Age
V3	Trajanje dijalize
V3	Duration of dialysis
V4	Biokemijski parametar: Alkalna fosfataza
V4	Biological parameter: Alkaline phosphatase
V5	Radiološki znaci: Suženja interfalangealnih zglobova i metakarpofalangealnih zglobova
V5	Radiological signs: Contraction of interphalangeal and metacarpophalangeal ankles
V6	Radiološki znaci: Demineralizacija
V6	Radiological signs: Demineralization
V7	Radiološki znaci: Subperiostalna resorpcija kortikalisa
V7	Radiological signs: Subperiosteal resorption of corticalis
V8	Radiološki znaci: Endostalna resorpcija (pseudociste)
V8	Radiological signs: Endosteal resorption (pseudocysts)
V9	Radiološki znaci: Kijačasto oblikovanje metakarpalne kosti i falange
V9	Radiological signs: Stick-formed small tubular bones
V10	Radiološki znaci: Osteosklerotična žarišća
V10	Radiological signs: Osteosclerotic focuses
V11	Radiološki znaci: Akroosteoliza
V11	Radiological signs: Acroosteolise
V12	Radiološki znaci: Periartikularna odlaganja vapna
V12	Radiological signs: Periarticular lime deposition
V13	Radiološki znaci: Aseptička osteonekroza
V13	Radiological signs: Aseptic osteonecrosis

Tabela 1 — Legenda  
Table 1 — Legend

Varijabla Variable	Broj ispitanika Number of examines	Aritmetička sredina Arithmetic mean	Standardna devijacija Standard deviation	%	Učestalost simptoma Symptoms frequency
V1	40	0,60	0,25	60	40
V2	40	46,47	12,58		
V3	40	4,47	3,73		
V4	40	0,12	0,33	12	5
V5	40	1,00	0,00	100	40
V6	40	0,75	0,44	75	30
V7	40	0,75	0,44	75	30
V8	40	0,52	0,51	52	21
V9	40	0,50	0,51	50	20
V10	40	0,50	0,51	50	20
V11	40	0,12	0,33	12	5
V12	40	0,10	0,30	10	4
V13	40	0,02	0,16	2	1

Tabela 2 — Deskriptivna statistika  
Table 2 — Descriptive statistic

**Rezultati**— Dobiveni rezultati prikazani su tabelarno. Tabela 1 prikazuje koje su varijable uzete u razmatranje.

Tabela 2 prikazuje sljedeće nađene radiološke znakove sa snimaka šaka: suženje malih zglobova (100%), demineralizaciju (75%), subperiostalnu resorpciju kortikalisa (75%), endostalnu resorpciju (pseudociste) (52%), kijačasto oblikovane male cjevaste kosti (50%), akroosteolizu (12%), periartikularna odlaganja vapna (10%) i aseptičku osteonekrozu (2%). Prosječna dob pacijenata bila je 45,5 godina, a prosječno trajanje dijalize 4,5 godine.

Tabela 3 prikazuje značajne korelacije između varijabli. Varijable 1, 5, 12 i 13 nisu ni u kakvoj povezanosti s ostalim varijablama, kao ni međusobno. Varijable 8, 9 i 10 imaju visoku proporciju zajedničkog faktora — prosječno oko 50%. Duljina trajanja dijalize je značajno povezana s povećanim aktivitetom alkalne fosfataze i s varijablama 8, 9, 10 i 11. Aktivitet alkalne fosfataze ima pozitivnu korelaciju s trajanjem dijalize i radiološkim znacima koji su definirani kao varijable 8, 9 i 10.

V1 —
V2 — <b>V6, V7</b>
V3 — <b>V4, V8, V9, V10, V11</b>
V4 — <b>V3, V8, V9, V10</b>
V5 —
V6 — <b>V2, V7, V8, V9, V10</b>
V7 — <b>V2, V6, V8, V9, V10</b>
V8 — <b>V3, V4, V6, V7, V9, V10, V11</b>
V9 — <b>V3, V4, V6, V7, V8, V10, V11</b>
V10 — <b>V3, V4, V6, V7, V8, V9, V11</b>
V11 — <b>V3, V8, V9, V10</b>
V12 —
V13

normalna slova — nivo značajnosti 5 %  
normal fonts — significancy level 5 %

podebljana slova — nivo značajnosti 1 %  
bold fonts — significancy level 1 %

Tabela 3 — Značajne korelacije između varijabli  
Table 3 — Significant correlations between variables

**Rasprava i zaključak** — Prikazani rezultati pokazuju učestalu prisutnost renalne osteodistrofije u bolesnika liječenih trajnom hemodijalizom. Uzeti su u obzir trajanje liječenja dijalizom, dob i spol bolesnika, ali se nisu mogli uzeti u obzir i neki drugi činioci koji mogu imati udjela u nastanku koštanih promjena kao što su: pridržavanje dijetalnih mjera, uzimanje lijekova koji djeluju na metabolizam kalcija i fosfora (aluminijev hidroksid, kalcitriol) i vrenski zadovoljavajuće trajanje dijalize po seansi. Postoji i mogućnost superpozicije drugih metaboličkih osteopatija

(sindrom malnutricije, alkoholizam, fiziološke involucije).

Iz prikazanih rezultata vidljivo je da postoji korelacija između kliničkih, biokemijskih i radioloških znakova sekundarnog hiperparatireoidizma. Razni autori (2) i centri registriraju raznu učestalost znakova renalne osteodistrofije. U naših bolesnika samo dvoje je imalo kliničke znakove renalne osteodistrofije. Adekvatna dijagnostika i terapija moguća je samo timskim radom, što je preduvjet za što bolju medicinsku i radnu rehabilitaciju ovih teških bolesnika.

Ovim dijagnostičkim postupcima u našim uvjetima možemo rano uočiti znakove renalne osteodistrofije, a liječenjem djelovati na koštane promjene uzrokovane renalnom osteodistrofijom i sekundarnim hiperparatireoidizmom. Od ostalih biokemijskih parametara koji nas informiraju o stanju kostiju, rade se redovite kontrole kalcija i fosfora u serumu.

Po potrebi upućujemo bolesnika na scintigrafiju kosti, određivanje parathormona (3) u serumu i ultrazvučni pregled paratireoidea. U ovom trenutku postoji u jednog pacijenta indikacija za paratireoidektomiju.

## Sažetak

U naših 40 bolesnika na trajnoj dijalizi ispitivani su radiološki, biokemijski i klinički znaci renalne osteodistrofije. U radu se raspravlja o analizi radioloških ispitivanja sa snimaka šaka s obzirom na dob pacijenta, trajanje dijaliziranja i u odnosu na aktivitet alkalne fosfataze kao biokemijskog parametra. Nađeni su sljedeći radiološki znaci: suženja malih zglobova (100%), demineralizacija (75%), subperiostalna resorpcija kortikalisa (75%), endostalna resorpcija (pseudociste) (52%), kijačasto oblikovane male cjevaste kosti (50%), osteosklerotična žarišta (50%), akroosteoliza (12%), periartikularna odlaganja vapna (10%) i aseptička osteonekroza (2%).

## Literatura

1. Coburn J. W., Llach F.: Renal osteodystrophy and maintenance dialysis. U: Drukker W., Parsons F. M., Maher J. F.: Replacement of renal function by dialysis. (679—711), 1983.
2. Molnar V. i sur.: Ispitivanje promjena i nalaza biopsije kosti u bolesnika liječenih primjenom kronične intermitentne hemodijalize. Zbornik radova, Simpozij o renalnoj osteodistrofiji. Dubrovnik, (7), 1984.
3. Slatopolsky E. et al.: Parathyroid hormone: alterations in renal failure. U: Robinskon R.R.: Nephrology. Springer Verlag, Stuttgart (1292), 1984.

Adresa autora: Dr Ante Polović, Medicinski centar »dr Dragomir Drakulić-Puba« Karlovac, Služba za radiologiju, Švarča BB, 47000 Karlovac.

Novo neionsko kontrastno sredstvo

# IOPAMIDOL

injekcije

---

**za mijelografiju, angiografiju, urografiju, CT i DSA**

- odlična radiološka kontrastnost
- niska osmolalnost i viskoznost
- neznatni utjecaj na srce i krvožilni sustav
- minimalna opća toksičnost i neurotoksičnost
- blage, rijetke i prolazne nuspojave od strane centralnog živčanog sustava
- odlična sistemska i lokalna podnošljivost
- otopina pripravljena za intravaskularnu i intratekalnu primjenu

## Indikacije

Neuroradiologija (mijeloradikulografija, cisternografija, ventrikulografija), angiografija (cerebralna i kćronarna arteriografija, torakalna i abdominalna aortografija, angiokardiografija, selektivna visceralna arteriografija, periferna arteriografija, venografija), urografija (intravenska urografija), CT, DSA, artrografiija, fistulografija.

## Oprema

- 1 ampula od 10 ml lopamidola 200
- 5 ampula po 10 ml lopamidola 200
- 1 ampula od 10 ml lopamidola 300
- 5 ampula po 10 ml lopamidola 300
- 1 boćica od 50 ml lopamidola 300
- 1 boćica od 50 ml lopamidola 370

Za detaljne informacije i literaturu obratite se proizvođaću.

---



**Krka, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto**  
u suradnji s Braccom, Milano

**PRVA ISKUSTVA PRIMJENE JOHEKSOL-a  
KOD HISTEROSALPINGOGRAFIJE**

THE FIRST EXPERIENCES WITH JOHEKSOL IN  
HYSTEROSALPINGOGRAPHY

Mates I.

**Abstract** — The positive contrast medium »Joheksol<sup>R</sup>« 240 mg/ml was applied in 97 hysterosalpingographies. The importance of the positive diagnostic contrast medium quality in radiology is well-known, exceedingly in the internal portions of the female genital tract radiology. »Joheksol<sup>R</sup>« non-ionic, low osmolar, positive contrast medium proved to be reliable and fully harmless. The excellent image quality makes possible the proper analysis of the cervix, uterine cavity and tubes mucosa and the exact diagnosis of the possible patomorphologic changes. There have been observed no reactions similar in nature to those following the use of ionic media when »Joheksol<sup>R</sup>« had been applied.

**UDC:** 618.12/.14-073.96

**Key words:** hysterosalpingography-methods, iodized oils

**Profess. paper**

**Radiol. lugosl.** 22 (1) 41—43, 1988

**Uvod** — Poznata je činjenica velikog značenja dobrog pozitivnog kontrasta kod radioloških pretraga kao i zahtjevi koji moraju biti ispunjeni da bi se jedan pozitivni kontrast mogao koristiti (1, 2, 6). Histerosalpingografija (HSG) zahtjeva možda još veću kvalitetu kontrasta jer se moraju u prvom redu prikazati nježna sluznica jajovoda, te sluznica maternice i njenog vrata kao i kontrastom potpuno ispunjeni svi spomenuti djelovi unutrašnjih genitalnih organa žene.

Prvu HSG učinio je Nemenov, doduše na ekstirpiranoj maternici, još 1909 godine sa lugolom. Činjenica da je moralo proći mnogo vremena da bi se HSG počela koristiti kao svakodnevna radiološka pretraga, najbolje govori o značenju i važnosti kontrasta. Početkom primjene vodotopivih pozitivnih kontrasta, ova se metoda sve više koristi kao dijagnostička, ali i terapijska (3). Povremeno je na tržištu bilo veoma dobrih pozitivnih kontrasta kao JODURON US i SALPINX, koji se više ne proizvode, te ISTEROPAC kojega se ne može uvoziti. U tome vremenu koriste se drugi, renotropni pozitivni radiološki kontrasti sa manje ili više uspjeha. Nakon osjetne praznine specifičnih kontrasta dolazi OMNIPAUQUE<sub>TM</sub> (joheksol) koji se razvio nakon iskustva sa njegovim prethodnikom AMIPAUQUE<sub>TM</sub> (metrizamid).

Joheksol je neionsko kontrastno sredstvo, topivo u vodi, niske osmolalnosti, niske kemotoksičnosti, sa veoma rijetkim popratnim pojavama. Koristi se za urografiju, angiografiju, mijelografiju, CT, DSA i HSG. Izlučuje se iz organizma veoma brzo preko bubrega. Dobro prianja uz sluznicu što rezultira kontrastnim rentgenogramima i dozvoljava dobru analizu. Kontraindikacije za primjenu joheksola nema, a svi eksperimenti u toku istraživanja pokazali su da joheksol zadovoljava sve uvjete koji se traže i koji moraju biti udovoljeni za dozvolu korištenja pozitivnog radiološkog kontrasta.

Kontrast se isporučuje gotov za upotrebu, a iz niza koncentracija i količina za HSG koristimo bočice OMNIPAUQUE 240 u količini od 20 ml.

**Materijal i metode pregleda** — U vremenu od dvanaest mjeseci radili smo HSG isključivo sa pozitivnim radiološkim kontrastom OMNIPAUQUE 240 u količini do 15 ml, što smatramo dovoljnim za prikaz unutrašnjih genitalnih organa žene. U tome vremenskom periodu učinili smo 97 HSG u žena od 18 do 67 godina starosti. Najveći broj pregledanih žena bio je iz antisterilne ambulante a pretraga je rađena zbog primarnog ili sekundarnog steriliteta. Jedan manji dio pregledanih bolesnica otpada na gineko-

loške, kod kojih je ova pretraga rađena radi sumnje na tumorozni proces ili dugotrajne metroragije nepoznate geneze. Sve bolesnice bile su hospitalizirane na dan pretrage, nakon temeljite ambulantne obrade prema postulatima anti-sterilitetne ambulante. Bolesnice su bile natašte a prije same pretrage učinjena je evakuacija sadržaja rektuma i mokraćnog mjehura. Nakon toga se bolesnica opere kao za operativni zahvat, dobija sterilnu kompresu i tako pripremljena dolazi na odjel za radiologiju.

HSG radili smo na dijaskopskom rentgen aparatu Siemens — Klinograph sa TV monitorom. Histerosalpingograf po Schultze-u fiksiran je na samom rentgenskom stolu kako bi se izbjegle, odnosno svele na minimum moguće povrede porcije sa oštrim hvataljkama. Kontrast se prije upotrebe ugrije na temperaturu tijela. U toku pretrage učinimo 5—6 rentgenograma, od prikaza sluznice pojedinih dijelova do potpuno ispunjenih unutrašnjih genitalnih organa, kao i praćenja prolaza kontrasta u slobodnu trebušnu šupljinu i njegovo razlijevanja po istoj. Jedan rentgenogram se uvijek načini u polukosom položaju ili u profilu. U prvih dvadesetak pretraga OMNIPAUQUE-om radili smo rentgenograme i nakon 2 sata radi kontrole resorpcije kontrasta. Kako istoga u tome vremenskom razmaku nismo više nalazili, odustali smo takove kontrole. Bolesnice su zadržane na odjelu 24 sata. Prva ambulantna kontrola bila je nakon 7 dana.

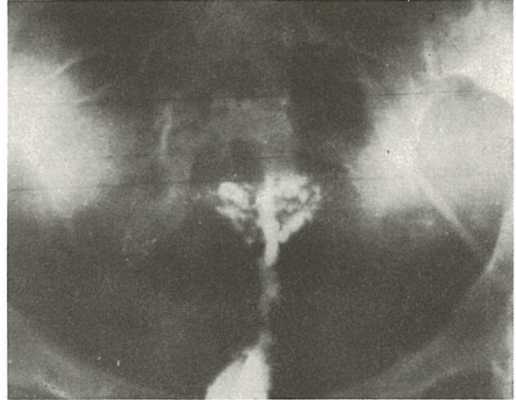
**Rezultat** — Učinjeni rentgenogrami bili su veoma kontrastni tako da je bila moguća vrlo dobra interpretacija kako prikazane sluznice, tako i potpuno ispunjenih unutrašnjih genitalnih organa žene.



Slika 1 — Miomatozni uterus  
Fig. 1 — Uterus myomatosus

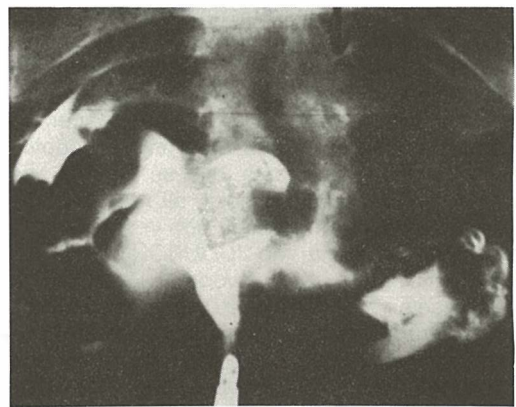
Bolesnica, stara 32 godine, primljena na ginekološki odjel radi dugotrajnih metroragija. Uobičajeni pregledi nisu zadovoljili te se učini HSG (slika 1). Nešto uvećana maternica sa multiplim submukoznim, glatko ograničenim defektima u smislu multiplih mioma. Slučaj je operativno verificiran.

Bolesnica 45 godina stara, primljena na ginekološki odjel zbog dugotrajnih krvarenja bez poznatog uzroka (slika 2). Učini se HSG sa radiološkim nalazom: »endometritis vilosa«. Materijalom kiretaže naša dijagnoza je potvrđena.



Slika 2 — Endometritis  
Fig. 2 — Endometritis

Bolesnica stara 27 godina, liječi se zbog primarnog steriliteta 5 godina. Na učinjenoj HSG (slika 3), vidi se segmentaciju lijeve tube sa zadebljanom sluznicom kao i fenomen vate. Tuba nije prohodna. Desno je postignuta prohodnost uz istovjetne promijene znatno manje izražene.



Slika 3 — Salpingitis tuberculosa  
Fig. 3 — Salpingitis tuberculosa

Postavlja se dijagnoza tuberkulozne upale i za-počne sa liječenjem koje do sada nije dalo rezul-tata.

Bolesnica antisterilitetne ambulante, 24 go-dine stara. Stanje nakon dva provocirana abor-tusa. Nakon obrade učini se HSG (slika 4), uz prikaz nježnih defekata u području unutrašnjeg ušća te obostranog sactosalpinxa bez prohod-nosti. Bolesnica je podvrgnuta operativnoj tera-piji koje je potvrdila naš nalaz.



Slika 4 — Miom uterusa. Bilateralni salpingitis. Opera-tivno verificiran nalaz.

Fig. 4 — Myoma uteri. Salpingitis billateralis. Confir-med by surgery.



Slika 5 — Kongenitalna malformacija uterus unicolis bicornis. Operativno verificiran nalaz.

Fig. 5 — Congenital malformation uterus unicolis bicor-nis. Confirmed by surgery.

Bolesnica 25 godina stara, sekundarni sterilitet nakon dva spontana pobačaja. HSG (slika 5), prikazala je kongenitalnu anomaliju uterus unicolis bicornis, sa nešto većim desnim rogom unutar kojega se vide i nježne adhezije kao posli-jedica trudnoće. Bolesnica podvrgnuta opera-tivnoj korekturi te je radiološki nalaz potvrđen.

**Diskusija** — Primjenom novog pozitivnog ra-diološkog kontrasta OMNIPAQUE™ 240 kod

HSG upotpunili smo prazninu koja se pojavila nakon prestanka proizvodnje nekih specifičnih kontrasta za tu radiološku pretragu. U toku prim-jene OMNIPAQUA nije bilo znakova komplik-a-cija koje se mogu pojaviti u toku aplikacije po-zitivnog kontrasta kao: alergijska reakcija na jod u kontrastu, mehaničke komplikacije, kemijska upala potrbušnice, upala kao posljedica nester-ilnih uvjeta rada, zračna embolija, smrt, intrava-zat i bol. Moramo naglasiti da nakon dugogo-dišnjeg iskustva smatramo da dvije zadnje po-jave ne smatramo komplikacijom (5). Prekratak je period da se govori o mogućnosti oštećenja reproduktivne funkcije jajnika.

Resorpcija kontrasta iz područja aplikacije bila je veoma brza, tako da 2 sata nakon pretrage istog više u području unutrašnjih genitalnih or-gana ili u slobodnoj trbušnoj šupljini nema.

**Zaključak** — Iako je OMNIPAQUE™ pozitivni radiološki kontrast korišten za HSG kod rela-tivno malenog broja bolesnica, svega 97, možemo tvrditi na temelju iskustva da ovaj kon-trast potpuno zadovoljava i ispunjava sve zaht-jeve koji se postavljaju kao uvijet za primjenu jednog pozitivnog radiološkog kontrasta.

#### Sažetak

pozitivni kontrast JOHEKSOL 240 mg/ml primjenjen je u 97 HSG. Poznat je značaj kvalitete pozitivnog radiološkog dijagnostičkog kontrasta uopće, a osobito kontrasta za pregled unutrašnjih genitalnih organa žene. JOHEKSOL neionsko, nisko osmolarni pozitivni radiološki kontrast pokazao se kao pouzdan i potpuno bezopasan. Rentgenogrami su veoma kvalitetni, kon-trastni, te dozvoljavaju dobru analizu sluznice vrata i šupljine maternice kao i jajovoda i time točnu inter-pretaciju mogućih patomorfoloških promjena. U toku korištenja JOHEKSOL-a nije bilo znakova nepodnošlj-ivosti ili drugih negativnih posljedica koje se mogu uočiti kod primjene drugih pozitivnih radioloških dija-gnostičkih kontrasta.

#### Literatura

1. Brasch R. C.: Allergic reactions to contrast media: accumulated evidence, *Am. J. Roentgenol.* 134: 797—801, 1980.
2. Fochem K.: Einführung in die geburtshifliche und gynekologische Röntgendiagnostik. Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1967.
3. Mates I., Kekić M.: Terapeutski efekt HSG u li-ječenju ženskog steriliteta. IX. kongres radiologa Ju-goslavije, Ljubljana, 1974.
4. Mates I., Kekić M., Tuškan E.: Učestalost kompli-kacija kod naših histerosalpingografija, X. kongres ra-diologa Jugoslavije, 1976.
5. Mates I., Kekić M.: Nova zapažanja pojave intra-vazata u toku histerosalpingografije, VI. znanstveni skup radiologa SR Hrvatske, Karlovac, 1986.
6. Smokvina M.: Histerosalpingografija, Rad, 1935.

Adresa autora: Prim. Mates Dr. Ivo, radiolog, 47000 Karlovac, Medicinski centar »Dr. Dragomir Drakulić-Puba«.



**NYCOMED**  
Contrast Media

# Periferna i visceralna arteriografija

## **OMNIPAQUE™**

joheksol

neionsko kontrastno  
sredstvo  
gotovo za upotrebu

**GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA  
U PERIFERNOJ I VISCERALNOJ  
ARTERIOGRAFIJI**

dobra opća podnošljivost

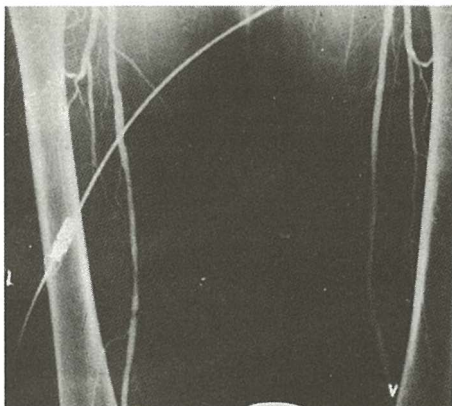
nikakvi ili klinički beznačajni učinci na  
hemodinamičke i kardiovaskularne  
parametre

značajno smanjena učestalost i težina  
subjektivnih reakcija bolesnika u  
usporedbi s konvencionalnim ionskim  
kontrastnim sredstvima

nikakav učinak na enzime jetre i  
gušterače

izuzetno rijetka pojava  
alergijskih reakcija

visokokvalitetni angiogrami



**IZ NYEGAARDA - INOVATORA U  
PODRUČJU KONTRASTNIH  
SREDSTAVA**

Omnipaque je zaštićeno ime.

## **SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U RADIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI**

**Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška**

**Isključiva prava prodaje u Jugoslaviji ima firma  
M. R. LECLERC & CO. Schaffhausen/Švicarska.**

**Zastupstvo za Jugoslaviju ima:**

**REPLEK-MAKEDONIJA,  
91000 Skopje, Jurij Gagarin b.b., 091/237-266, 237-272.**



**EKONOMSKI ASPEKT U LIJEČENJU KRONIČNE  
STENOTIČNO-OKLUZIVNE BOLESTI DONJIH EKSTREMITETA  
USPOREDBA KIRURŠKIH ZAHVATA I PERKUTANE  
TRANSLUMINALNE ANGIOPLASTIKE**

**THE ECONOMIC ASPECT OF TREATING CHRONIC STENOTIC  
OCCLUSION OF THE LOWER EXTREMITIES — COMPARISON OF  
SURGERY AND PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY**

Mašković J., Šimunić S., Boschi S., Lahman M., Kuštera S.

**Abstract** — The authors analysed and compared the cost of hospitalization in patients with stenotic occlusion of the arteries of the lower extremities treated by vascular surgery or PTA. With surgical treatment the hospitalization is four times longer and the cost is three times higher than in PTA treated patients. The data indicates that PTA lowers the costs. The advantages of PTA can also be evaluated by lower mortality and morbidity. Positive financial savings for individuals and society can be significant. PTA results from medical and cost points of view represent, in the indicated cases, the method of choice in the therapy of ischemic conditions of the lower extremities.

**UDC:** 616.137.8-007.271-089

**Key words:** arterial occlusive diseases, vascular surgery, angioplasty transluminal, leg

**Orig. sci. paper**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 45—49, 1988

**Uvod** — Bolonski kateter uveden je 1974. godine u terapiju stenoza i okluzija arterija donjih ekstremiteta (1). Nakon inicijalnog uspjeha početkom osamdesetih godina dolazi do široke primjene ove tehnike diljem svijeta. Nove tehnike uglavnom su skuplje od starih terapijskih intervencija, međutim, perkutana transluminalna angioplastika (PTA) predstavlja izuzetak. To je metoda pri kojoj su manji mortalitet i morbiditet, a materijalni troškovi bitno su sniženi u odnosu na ranije korištene kirurške intervencije (1). Analiza financijskih troškova terapijskih zahvata kod aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta rezultira novim podacima koji zahtijevaju promjenu načina terapije sa svrhom uvođenja novih, jednako efikasnih, ali zato znatno jeftinijih terapijskih metoda (2).

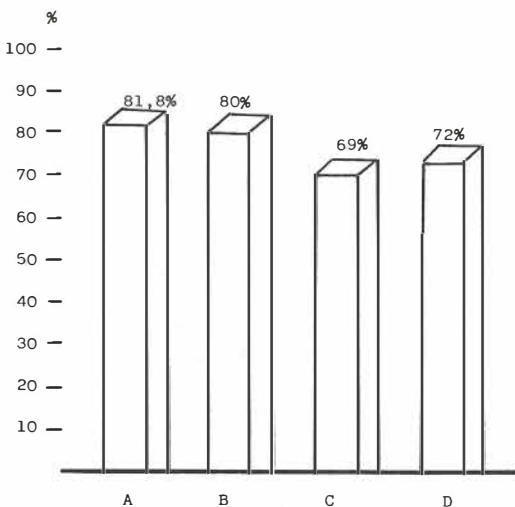
**Materijal i metode** — U ovom su radu uspoređivani rezultati liječenja periferne vaskularne bolesti tretirane kirurškim zahvatom i PTA. Između bolesnika nije bilo signifikantne razlike ni u spolu, ni u starosti. Analizirana je učestalost komplikacija, postotak reokluzija u trogodišnjem razdoblju, kao i novčana sredstva utrošena kod pojedinih terapijskih metoda. U terapiji kronične stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta kod kirurških zahvata korišteni su aortoilijakalni,

aortofemoralni i femoropoplitealni bypass, kao i endarterektomija. Trogodišnji uspjeh PTA pratili smo u 100 bolesnika u kojih je dilatirano 119 arterija. Rezultati kirurških intervencija u istom razdoblju praćeni su u 40 bolesnika. Endarterektomija je napravljena u 12 bolesnika (30%), aortoilijakalni bypass u 4 (10%), a aortofemoralni u 9 (22,5%) i femoropoplitealni bypass u 15 bolesnika (37,5%). Femoropoplitealni je bypass rađen autolognom protezom u 9 bolesnika (60%), dok je u šest bolesnika (40%), kao i u bolesnika s aortoilijakalnim i aortofemoralnim bypassom korištena sintetska proteza.

Opće je poznato da uspjeh kirurške intervencije i PTA direktno ovisi o širini krvne žile. Radi boljeg uvida u uspješnost obje metode bolesnike smo podijelili u dvije skupine: proksimalne i distalne intervencije. Bolesnici sa PTA ilijakalnih arterija, endarterektomijom ilijakalnih arterija, aortoilijakalnim i aortofemoralnim bypassom svrstani su u proksimalne intervencije, dok su bolesnici sa PTA femoropoplitealnih arterija, endarterektomijom femoralnih arterija i femoropoplitealnim bypassom svrstani u distalne intervencije. PTA je provedena na 22 ilijakalnih (18,5%) i 97 femoropoplitealnih (81,5%) arterija. Proksimalne kirurške intervencije provedene su u 8 (20%), a distalne u 32 bolesnika (80%).

Financijski trošak izračunavali smo kao zbroj troškova uvjetovanih vremenom hospitalizacije, utroška materijala, te angažiranjem medicinske ekipe za vrijeme intervencije i u post intervensijskoj skrbi.

**Rezultati** — Pri PTA trogodišnji uspjeh postignut je na 85 arterija (71,4%) dok je kirurškim intervencijama taj uspjeh postignut na 30 arterija (75%). PTA je provedena na 22 ilijakalne arterije i trogodišnji uspjeh postignut je na 18 arterija (81,8%). Proksimalne kirurške intervencije provedene su u 15 bolesnika i trogodišnji uspjeh postignut je na 12 arterija (80%). Kod dilatacije femoropoplitalnih arterija trogodišnji uspjeh postignut je na 67 arterija (69%). Distalne kirurške intervencije provedene su na 25 arterija, a trogodišnji uspjeh postignut je u 18 slučajeva (72%) (slika 1).

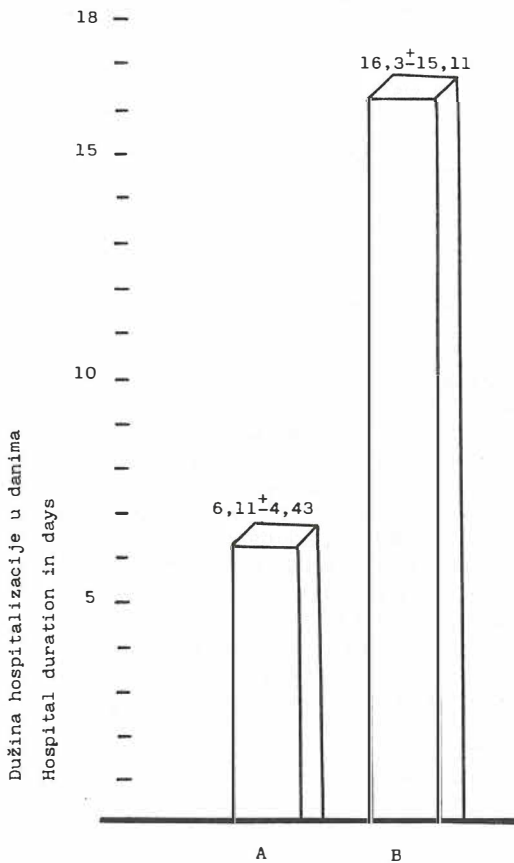


- A. Trogodišnji uspjeh PTA na ilijakalnim arterijama  
Tree-year results of PTA on iliac arteries
- B. Trogodišnji uspjeh proksimalnih kirurških intervencija  
Tree-year study of proximal surgical interventions
- C. Trogodišnji uspjeh PTA na femoropoplitalnim arterijama  
Tree-year study of PTA on femoropopliteal arteries
- D. Trogodišnji uspjeh distalnih kirurških intervencija  
Tree-year study of distal surgical interventions

Slika 1 — Trogodišnji uspjeh PTA i kirurških intervencija kod stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta

Fig. 1 — Three-year study of PTA and surgical intervention in patients with stenotic occlusive disease of the lower extremities

U bolesnika tretiranih sa PTA prosječna hospitalizacija iznosila je  $6,11 \pm 4,43$  dana, a u bolesnika tretiranih vaskularnim kirurškim zahvatom  $16,3 \pm 15,11$  dana. Uspoređujući vrijeme trajanja hospitalizacije bolesnika tretiranih sa PTA i kirurškim zahvatom vidimo da  $X^2$  test pri četiri stupnja slobode iznosi 40,46, a to je znatno veće od 0,05 i govori u prilog statistički signifikantnog dužeg trajanja hospitalizacije u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu. Najkraća hospitalizacija pri kirurškoj intervenciji bila je kod endarterektomije i iznosila je u prosjeku 10,6 dana, a najduža je bila kod aortofemoralnog bypassa i iznosila je u prosjeku 28 dana (slika 2).



$X^2_{(4)} = 40,46 > 0,05$

- A. Dužina hospitalizacije kod PTA  
Hospital stay duration with PTA
- B. Dužina hospitalizacije kod kirurških intervencija  
Hospital stay duration with surgery

Slika 2 — Dužina hospitalizacije bolesnika tretiranih s PTA i kirurškim zahvatom

Fig. 2 — Duration of hospitalization of patients treated by PTA and surgery

U (tabeli 1) prikazani su troškovi PTA i kirurških zahvata kod periferne vaskularne bolesti (napomena: troškovi su računati na osnovi cijene iz veljače 1987. godine). Srednji troškovi PTA iznosili su 578.279 din a pri aortofemoralnom bypassu 1,765.514 din. Uspoređujući vidimo da je cijena PTA za 20—67% manja od pojedinih operacijskih zahvata, čiju cijenu znatno povećava upotreba sintetskih proteza koje u pojedinim slučajevima koštaju čak 521.900 din (900 \$). U komparaciji sa endarterektomijom i autolognim femoropoplitalnim bypassom razlike u cijeni znatno su manje i iznose do 25%.

Srednji troškovi operacijskih zahvata iznosili su 1,224.523 dinara (od toga su bolničke usluge 35%, ili 428.583 din, potrošni materijal 45%, ili 551.035 din, dok su usluge osoblja 20% ukupne cijene ili 244.905 din). Pri PTA bolničke su usluge iznosile 23% financijskog izdatka, ili 133.004 din, potrošni materijal 56% ili 323.823 din, a usluge osoblja 21% ili 121.439 din (slika 3).

Komplikacije su bile češće u bolesnika u kojih je provedena kirurška terapija. U 5 bolesnika (12,5%) javile su se teže komplikacije koje su zahtijevale kiruršku reintervenciju, ili pak dužu intenzivnu skrb, kao i produženu hospitalizaciju.

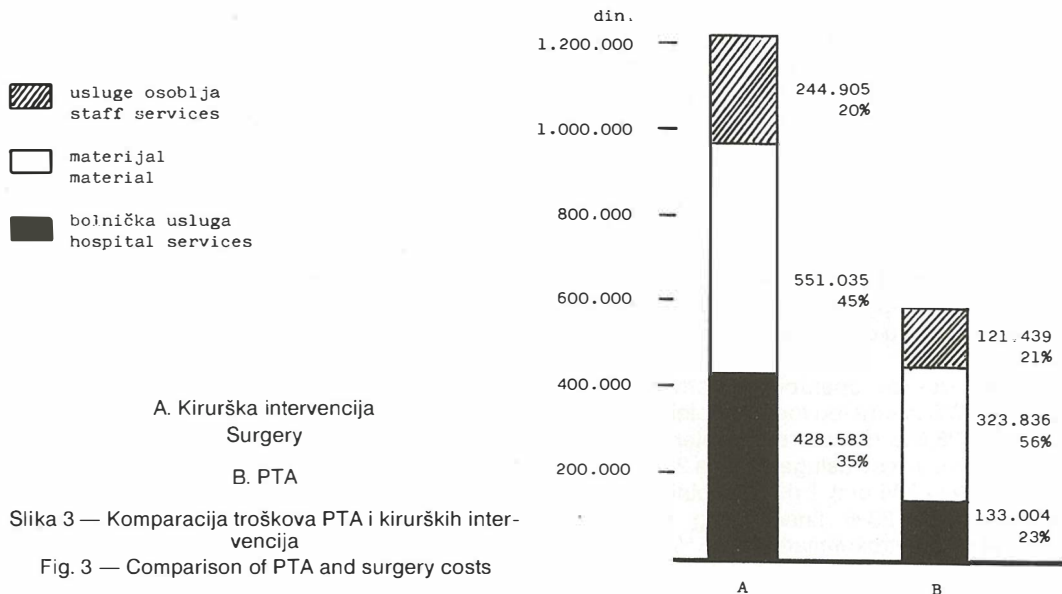
Jedan bolesnik je umro, tako je mortalitet iznosio 2,5%. Pri PTA samo na jednoj (0,8%) od 119 dilatiranih arterija bila je potrebna kirurška intervencija. U 10 bolesnika (8,4%) javile su se lakše komplikacije koje nisu zahtijevale dodatnu intervenciju, osim što je hospitalizacija produžena za 1—5 dana (tabela 2).

**Diskusija** — Smanjeni mortalitet, morbiditet, te skraćeno vrijeme hospitalizacije u bolesnika s pravilno postavljenom indikacijom predstavlja glavnu prednost PTA pred kirurškim zahvatom. Doubilet (1), Kinnison (6), Freiman (3) i Jeans (5) navode znatno manji financijski trošak pri PTA nego što je to kod rekonstruktivnog kirurškog zahvata. U naših bolesnika razlika troškova većim je dijelom prouzročena trajanjem hospitalizacije koja je, ovisno o tipu kirurškog zahvata, bila duža a s tim i skuplja za 2—4,4 puta nego što je to pri PTA. Ako se tome pribroje troškovi opće anestezije, intenzivne skrbi, nadoknade krvi, što pri PTA nije potrebno, a kod kirurškog zahvata je obligatno, vidi se da je ukupna cijena pojedinih vaskularnih intervencija i do tri puta veća nego je to pri PTA. Posebno treba naglasiti novčanu uštedu u slučajevima kod angioplastike predstavlja nastavak dijagnostičkog postupka. Kao

	PTA	Enda	F-P a	F-P s	A-I	A-F
Preintervencijska obrada Preinterventional examinations	12.018	22.018	22.018	22.018	22.018	22.018
Angiografija + materijal Angiography + material	172.923	172.923	172.923	172.923	172.923	172.923
PTA + materijal PTA + material	308.725	—	—	—	—	—
Operacijski zahvat + materijal Surgery + material	—	384.017	409.605	757.005	761.906	930.705
Anestezija Anesthesia	—	17.567	35.135	17.568	26.352	30.744
Nadoknada krvi Transfusion	—	8.700	8.700	8.700	26.100	34.800
Intenzivna skrb Intensive care	—	—	64.180	64.180	128.380	192.570
Hospitalizacija Hospitalization	84.612	169.224	169.224	211.530	310.244	380.754
Ukupno Total	578.279	774.449	881.795	1.253.924	1.447.923	1.764.514

PTA — perkutana transluminalna angioplastika; Enda — endarterektomija; F-P a — femoropoplitalni autologni bypass; F-P s — femoropoplitalni sintetski bypass; A-I — aortoilijačni bypass; A-F — aortofemoralni bypass  
PTA — percutaneous transluminal angioplasty; Enda — Endarterectomy; F-P a — femoropopliteal autologous bypass; F-P s — femoropopliteal synthetic bypass; A-I — aortoiliac bypass; A-F — aortofemoral bypass

Tabela 1 — Troškovi PTA i kirurške intervencije  
Table 1 — Costs of PTA and surgery



	Kirurški zahvati Surgical interventions		PTA	
Mortalitet Mortality	1	2,5 %	—	—
Teške komplikacije Critical complications	5	12,5 %	1	0,8 %
Lake komplikacije Mild complications	—	—	10	8,4 %
<b>Ukupno Total</b>	<b>6</b>	<b>15 %</b>	<b>11</b>	<b>9,2 %</b>

Tabela 2 — Komplikacije PTA i kirurških zahvata  
Table 2 — Complications with PTA and surgery

prednost PTA pred femoropoplitealnim autoložnim bypassom, jednim od najjeftinijih i najefikasnijih kirurških zahvata, naglašavam uštedu vene safene koja može biti upotrebljena za drugu intervenciju kad zbog prirode bolesti PTA nije indicirana. Ovome treba pridodati troškove prouzročene dužom rehabilitacijom bolesnika tretiranih kirurškim zahvatom. Bolesnik 48 sati nakon PTA može započeti sa svakodnevnom aktivnošću, dok rehabilitacija nakon kirurškog zahvata iznosi i do 60 dana. Sve ovo još više pridonosi financijskim uštedama pri upotrebi PTA.

Analizom financijskih izdataka vidimo da u naših bolesnika najveći postotak otpada na potrošni materijal. Kod kirurških intervencija to iznosi 45 %, a pri PTA čak 56 % ukupne cijene. Troškovi usluga osoblja znatno su niži i iznosili su 20 % kod kirurških zahvata i 21 % kod PTA. Po podacima iz literature (6) vidimo da je u zem-

ljama Zapadne Evrope taj odnos obrnut: kod kirurških zahvata potrošni materijal iznosi 20 %, a usluge osoblja 40 % ukupne cijene; pri PTA udio troškova materijala iznosi 45 % a usluge osoblja 31 %.

Freiman (3), uzimajući u obzir sve prednosti PTA, postavlja pitanje: zašto u svijetu biološke i novčane uštede (kao rezultat uvođenja PTA u tretman periferne vaskularne bolesti) ne postoji šira primjena ove metode? Mogući odgovor na to pitanje, te na još uvijek prisutan otpor pojedinih vaskularnih kirurga Doubilet (1) vidi u načinu trijaže bolesnika — većina je bolesnika s perifernom vaskularnom bolesti kanalizirana vaskularnom kirurgu. Brojni faktori čine kirurga pristranim u donošenju odluke o zahvatu. Oni su dobro upućeni u vlastite metode i svjesni u njihove efikasnosti, a često postoji i otpor prema promjenama pod geslom »ako je stara metoda dobra, zašto je mijenjati«. Jedan od razloga nepri-

hvaćanja novih metoda leži u nedostatku informacija (6). Iskustvo i izvježbanost kirurga također mogu biti kočnica shvaćanju da se i drugim metodama može postići isti efekt. Doubilot (1) naglašava da malo kliničara prilazi medicinskom problemu kvalitativnom analizom prednosti rizika i troškova dostupnih terapijskih metoda i smatra da propust u prihvaćanju PTA može prouzročiti štetu kako na zdravlje tako i na financije.

**Zaključak** — Prikazani podaci ukazuju da je uspjeh PTA u terapiji okluzivno-stenotičke bolesti donjih ekstremiteta u indiciranim slučajevima, približno jednak rezultatima postignutim kirurškom intervencijom. Prednosti PTA pred kirurškim zahvatom su: bitno manje komplikacije, ušteda biološkog materijala i znatno smanjeni troškovi. Obaveza je medicinske profesije osigurati visoko kvalitetnu brigu o bolesniku. Pravilnom upotrebom relativno neinvazivne tehnike, kao što je to PTA, postižu se dobri rezultati uz znatnu novčanu uštedu. Sve ovo je razlogom sve šire primjene PTA u terapiji aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta.

#### Sažetak

U referatu autori analiziraju i uspoređuju cijene koštanja i trajanja hospitalizacije u bolesnika sa stenotično-okluzivnom bolešću arterija donjih ekstremiteta tretiranih vaskularnim kirurškim zahvatima ili s PTA. Liječenje u prosjeku jest četiri puta duže i tri puta

skuplje u bolesnika liječenih kirurškim zahvatima. Prikazani podaci upućuju da ne prihvaćanje PTA uvjetuje povećanje troškova. Prednosti PTA mjerene smanjenim mortalitetom i morbiditetom, urednim nalazom na interventiranom ekstremitetu, te sačuvanim biološkim i financijskim sredstvima — kao pojedinca tako i društva mogu biti znatna. Iz ovoga proizlazi da PTA sa medicinskog i troškovnog gledišta predstavlja u medicinskim indiciranim slučajevima metodu izbora u terapiji ishemične bolesti donjih ekstremiteta.

#### Literatura

1. Doubilot P., Abrams H. L.: The cost of underutilisation. Peripherat transluminal angioplasty for peripheral vascular disease. *N Eng J of Med* 310: 95, 1984.
2. Drummond M. F., Mooney G. H.: Assessing the costs and benefits of treatment alternatives. Part V *Br. Med. J.* 285: 1561, 1982.
3. Freiman D. B., Freiman M. P., Spence R. K., McLean G. K., Berkowitz H. D.: Economic impact of transluminal angioplasty. *Angiology* 36: 772, 1985.
4. Grüntzig A., Hoff H.: Perkutane Rekanalisation Chronischer arterieller Verschlüsse mit einem Dilationskatheter. *DMW* 99: 2502, 1974.
5. Jeans W. D., Denton R. M., Baird N., Horrocks M.: A comparison of the costs of vascular surgery and ballon dilation in lower limb ischaemic disease. *Br J Radiol* 59: 453, 1986.
6. Kinnison M. L., White R. I. Jr., Bowers W. P., Dunlop E. D.: Cost incentives for peripheral angioplasty. *AJR* 145: 1241, 1985.

Adresa autora: Mr. sci. dr Josip Mašković, Zavod za radiologiju, KBC »Firule«, Split, Spincičeva 1, 58000 Split

○ knjigotisk ○ ofset ○ knjigoveznica

**kočevski tisk**  
**kočevje**



**RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE  
»BORIS KIDRIČ«, VINČA  
OOUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«**

11001 Beograd, p. p. 522  
Telefon: (011) 438-134  
Telex: YU 11563  
Telegram: VINČA INSTITUT

Uz našu redovnu proizvodnju i snabdevanje korisnika pribora za in vitro ispitivanja:

**T3 — RIA  
T4 — RIA  
Insulin — RIA  
HR — RIA**

u 1988. godini pustili smo u redovan promet:

**ACTH — RIA**

Služi za određivanje hipofunkcije adrenalnih žlezda (primarna i sekundarna) i hiperfunkcije adrenalnog korteksa (Conn-ov, Cushing-ov i adrenogenitalni sindrom).

U toku 1988. godine planiramo puštanje u promet novog preparata za in vitro ispitivanje

**CEA — RIA**

Pribor za određivanje karcinoembrionalnog antigena (CEA) u serumu metodom radioimunološke analize.

## KORELACIJA NALAZA KONVENCIONALNIH RADIOLOŠKIH METODA ULTRAZVUKA I KOMPJUTERIZIRANE TOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI BILIO-INTESTINALNIH FISTULA

CORRELATION OF CONVENTIONAL RADIOLOGICAL STUDIES, ULTRASOUND AND  
COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSTICS OF BILIO-INTESTINAL FISTULAS

Čatić Dž., Lovrinčević A., Radnić D., Čengić F., Lincender L., Stević N., Pamučina P., Dervišević I.,  
Milošević S.

**Abstract** — In the 4,5-year period (from January 1982 until June 1986) we identified 9 cases of biliointestinal fistulas among 12576 conventional radiologic gastrointestinal studies. These patients were examined by ultrasonography and computed tomography (CT). Comparing the results obtained by these three methods we have concluded that conventional radiological methods with use of contrast media are the most reliable modality in such patients.

CT is useful in cases of aerobilia which can be an indirect sign of biliointestinal communication as well as of abscess collection in the subhepatic space.

Ultrasound may be of help in the evaluation of indirect signs of gallstones, as well as of abscess collection in the subhepatic area.

**UDC:** 616.361 : 616.34-007.253-073.75

**Key words:** biliointestinal fistula, ultrasonic diagnosis, tomography x-ray computed

**Profess. paper**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 51—55, 1988

**Uvod** — Spontana komunikacija između bili-jarnog i intestinalnog trakta javlja se u oko 12 % slučajeva kao komplikacija holecistitisa (5). Bilio-intestinalna fistula je najčešća sa duodenumom, zatim kolonom i želucem (4).

Holecisto-duodenalna fistula čini oko 90 % bilio-intestinalnih fistula i uzrokovana je uglavnom žučnim kamencima, odnosno holecistitisom, a znatno rjeđe duodenalnim ulkusom, malignim tumorom i regionalnim anteritisom (1, 2).

Holedoho-duodenalna fistula je izrazito rijetka vrsta spontane bilio-intestinalne komunikacije i u oko 80 % slučajeva je uzrokovana perforacijom duodenalnog ulkusa u holedohus (2).

Holecisto-količna fistula je također izrazito rijetka i uglavnom je posljedica kalkuloze, odnosno upalnog procesa žučnog mjehura, dok izrazito rijetko je uzrokovana malignim tumorom (3).

**Materijal i metode** — Od januara 1982. do juna 1986. godine pregledali smo 12576 pacijenata sa abdominalnim tegobama. Svi pacijenti su pregledani konvencionalnim radiološkim metodama ispitivanja gastrointestinalnog trakta sa kontrastom (7).

Kod 9 pacijenata je verificirana bilio-intestinalna fistula i kod njih su napravljeni još slijedeći pregledi: ultrazvuk žučnog mjehura i žučnih vo-

dova, CT gornjeg abdomena. Pacijente sa bilio-intestinalnim fistulama su predstavljali 2 muškarca i 7 žena. Starosna zastupljenost kod žena je bila od 20 do 78 godina, a prosječna starost je iznosila 54 godine. Starosna zastupljenost kod muškaraca je bila 65 i 73 godine.

**Rezultati** — Na 12576 pregledanih pacijenata našli smo 9 slučajeva sa bilio-intestinalnom fistulom. U 6 slučajeva radilo se o holecisto-duodenalnoj fistuli, u 2 slučaja o holecisto-količnoj fistuli i imali smo jedan slučaj holedoho-duodenalne fistule (tabela 1). Holecisto-duodenalne fistule su bile uzrokovane holecistitisom u tri

Lokalizacija fistule Localisation of fistula	Broj slučajeva Number of cases
Holecisto-duodenalna Cholecystoduodenal	6
Holecisto-količna Cholecystocolic	2
Holedoho-duodenal Choledochoduodenal	1
Ukupno Total	9

Tabela 1 — Distribucija slučajeva prema lokalizaciji fistule  
Table 1 — Distribution of cases according to localisation of fistula

Lokalizacija fistule	Cholecystitis	Cholelithiasis	Perforacija Ulceris duod.
Localisation of fistula	Cholecystitis	Gallstones	Perforation of duodenal ulcer
Holecisto-duodenalna Cholecystoduodenal	3	2	1
Holecisto-količna Cholecystocolic	1	1	
Holedoho-duodenalna Choledochoduodenal			1

Tabela 2 — Distribucija slučajeva prema uzroku nastanka fistule  
Table 2 — Distribution of cases according to cause of fistula

slučaja, holecilitijazom u dva slučaja i perforacijom duodenalnog ulkusa u holecistu u jednom slučaju. Holecisto-količna fistula je bila uzrokovana holecilitijazom, odnosno holecistitisom. Holedoho-duodenalna fistula je bila uzrokovana perforacijom duodenalnog ulkusa u holedohus.

Kod muškaraca je bila: holedoho-duodenalna fistula uzrokovana perforacijom peptičkog duodenalnog ulkusa u holedohus, a drugi slučaj je bio holecisto-duodenalna fistula uzrokovana holecistitisom, dok ostale lokalizacije i patologija su bili kod ženskih pacijenata (6). Najmlađa pacijentica (20 godina) imala je perforaciju duodenalnog ulkusa u holecistu sa gastrektazijom. Dva slučaja holecisto-količnih fistula su bili kod starijih pacijenata (preko 65 godina), dok ostalih 5 pacijenata sa holecisto-duodenalnim fistulama su bile u dobi od 50 do 55 godina (tabela 2).

Operativni nalaz — Operirano je 6 pacijenata, dok 3 starija pacijenta su odbila operativni zahvat (2 sa holecisto-količnom i 1 sa holedoho-duodenalnom fistulom). Operativno u 2 slučaja su nađeni još zaostali veći konkrementi u holecistu koji nisu mogli pasirati kroz fistulozni otvor. U 3 slučaja je nađen holecistitis, ali konkremenata u holecistu nije bilo. U jednom slučaju se radilo o perforaciji duodenalnog ulkusa u holecistu sa pilorostenozom i subhepatičnom abscesnom kolekcijom.

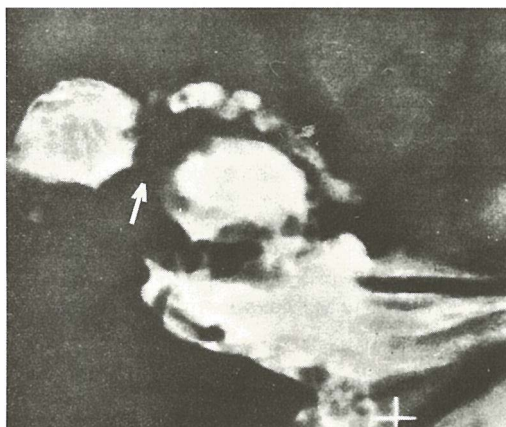
**Diskusija** — Na našem materijalu 2/3 bilio-intestinalnih fistula pripadalo je holecistoduodenalnim fistulama, što se slaže sa podacima iz literature (4). Uglavnom su bile uzrokovane patologijom holeciste (holecistitis i kalkuloza), što je najčešći uzrok (2). Zatim slijede holecisto-količne i holedoho-duodenalne fistule. Svi slučajevi su isključivo dijagnosticirani u toku radiološkog pregleda gastrointestinalnog trakta.

U toku pregleda gastroduodenum kontrastom se punio i žučni mjehur, a kod pregleda u supinacionom i bočnom položaju kontrast je prodirao u ductus cysticus, a zatim u ekstrahepatalne i intrahepatalne žučne vodove, koji su bili uglav-

nom dilatirani i neravnih kontura (slika 1a — c). U jednom slučaju smo u žučnom mjehuru ispunjenom kontrastom imali defekte karakteristične za organsku kalkulozu (slika 2a — c). Ni u jednom slučaju nismo imali prodor kontrasta u peritonealni prostor (8).

Kod irigografije kontrast je iz kolon transversuma prodirao u divertikuliformnu šupljinu i tek nakon prodora kontrasta u žučne vodove zaključili smo da se radi o holecisto-količnoj fistuli.

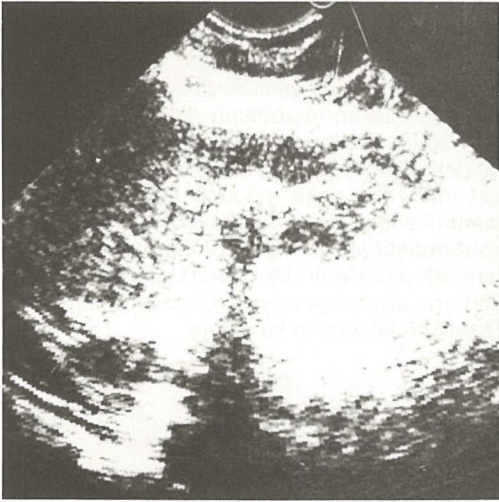
Kod CT pregleda našli smo zrak u intrahepatalnim i ekstrahepatalnim žučnim vodovima u 6 slučajeva, što je bio indirektni znak bilio-intestinalne komunikacije, međutim holecistu nismo mogli izdiferencirati ni u jednom slučaju. U dva slučaja smo evidentirali subhepatalno manju kolekciju gustog tečnog sadržaja koja je odgovarala periholecističnom abscesu. Ultrazvukom nismo ni u jednom slučaju uspjeli u potpunosti vizualizirati holecistu zbog aerobilije. U 4 slučaja



Slika 1a — U toku pregleda gastroduodenuma, kontrastom se puni holecista i ductus cysticus. Vidi se fistulozni kanal ispunjen kontrastom

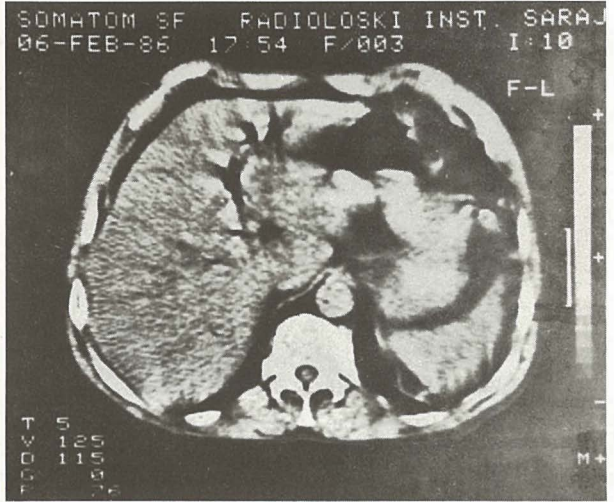
Fig. 1a — During the upper gastrointestinal study, the gall bladder and cystic duct were filled with contrast medium. An arrow indicates a fistulous channel filled with contrast medium.





Slika 1b — Ultrazvukom holecista se nije mogla izdiferencirati. Akustična sjena u projekciji holeciste upućuje se na moguću kalkulozu žučnog mjehura.

Fig. 1b — The gallbladder couldn't be differentiated by ultrasound examination. Acoustic shadow in gallbladder projection may indicate a possible gallstone.



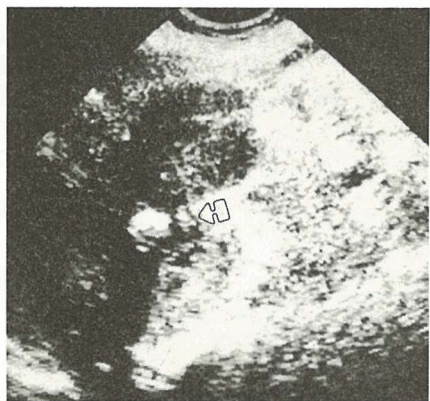
Slika 1c — Kod CT-a jetre prisustvo zraka u intrahepatnim žučnim vodovima upućuje na bilio-intestinalnu komunikaciju, dok se nije mogla izdiferencirati holecista.

Fig. 1c — With CT the presence of air in the intrahepatic bile ducts was found; it indicates a biliointestinal communication, while the gallbladder couldn't be differentiated.



Slika 2a — Kod pregleda gastroduodenuma kontrastom se puni holecista, ekstrahepatalni i intrahepatalni žučni vodovi. U holecisti se vide defekti karakteristični za organsku kalkulozu.

Fig. 2a — During the barium study, the gallbladder, extra- and intrahepatic bile ducts have been filled with contrast medium. The gallbladder shows a filling defect pathognomonic for organic gallstones.



Slika 2b — Ultrazvukom holecista se djelimično diferencira sa ehogenom sjenom karakterističnom za kalkulozu. Uz donji rub lijevog režnja vidi se abscesne kolekcije.

Fig. 2b — By ultrasound the gallbladder is partly differentiated; it shows an echogenic shadow of a gallstone. An abscess collection near the lower edge of the left liver lobe was found.

smo imali indirektno znake kalkuloze žučnog mjehura i u dva slučaja periholecistične abscesne kolekcije.

**Zaključak** — Komparacijom nalaza konvencionalnih radioloških metoda pregleda gastroin-

testinalnog trakta sa nalazima CT-a i ultrazvuka došli smo do slijedećih zaključaka:

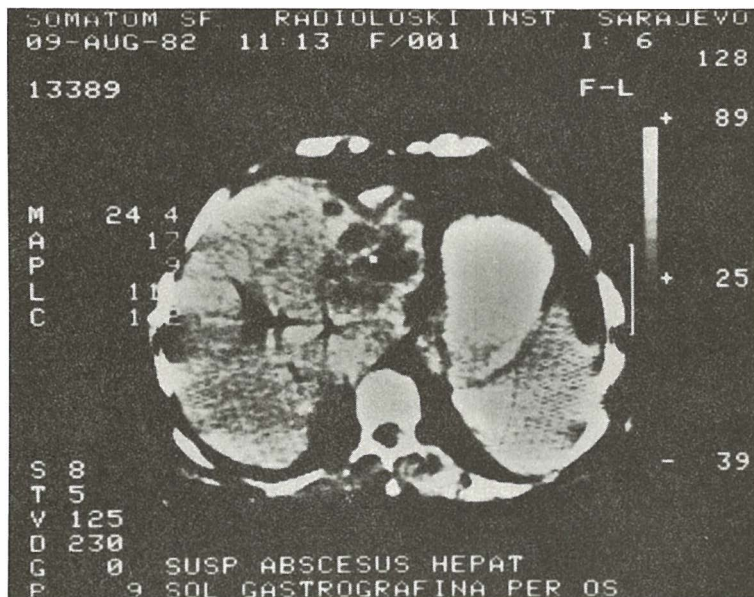
Bilio-intestinalne fistule dijagnostički se mogu najpouzdanije identificirati samo konvencionalnim radiološkim metodama pregleda gastrointestinalnog trakta sa kontrastom. CT-om se može demonstrirati aerobilija, ako je prisutna, kao indirektni znak moguće bilio-intestinalne komunikacije, te eventualne abscesne kolekcije u subhepatičnoj loži. Ultrazvukom se mogu evidentirati samo indirektni znaci kalkuloze žučnog mjehura, ukoliko je prisutna, te eventualne subhepatične abscesne kolekcije.

**Sažetak**

U periodu od 4,5 godine (januar 1982 do juni 1986) na 12576 izvršenih konvencionalnih radioloških pregleda gastrointestinalnog trakta u 9 slučajeva su verifirane bilio-intestinalne fistule. Kod ovih pacijenata je izvršen još pregled ultrazvukom i kompjuteriziranom tomografijom (CT). Komparacijom dobivenih rezultata zaključeno je da bilio-intestinalne fistule dijagnostički se mogu najpouzdanije identificirati samo konvencionalnim radiološkim metodama pregleda gastrointestinalnog trakta sa kontrastom.

CT-om se može identificirati aerobilija, ako je prisutna, kao mogući indirektni znak bilio-intestinalne komunikacije, te eventualne abscesne kolekcije u subhepatičnoj loži.

Ultrazvukom se mogu evidentirati samo indirektni znaci kalkuloze, ukoliko je prisutna, te eventualne subhepatične abscesne kolekcije.



Slika 2c — Na CT-u vidi se izražena aerobilija sa dilataranim žučnim vodovima i abscesne kolekcije u projekciji holeciste.

Fig. 2c — With CT an important aerobilia with dilated bile ducts, as well as abscess collection in projection of the gallbladder was found.

## Literatura

1. Dormal NM, Estacio R., Sherman H.: Cholecysto-duodenocolic fistula with gallstone ileus. Dis. Colon Rectum 18: 702—704, 1975.
2. Feller E. R., Warshaw A. L., Schapiro R. H.: Observations on management of choledochoduodenal fistula due to penetrating peptic ulcer. Gastroenterology 78: 126—131, 1980.
3. Ghahremani G. G., Meyers M. A.: The cholecystocolic relationships. Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy Nuclear Med. 125 (1): 21—34, 1975.
4. Morris S. J., Greenwald R. A., Barkin J. S., Tedesco F. J., Snyder R.: Cholecysto-duodenocolic fistula secondary to carcinoma of the gallbladder. Dig. Dis. 23: 849-852, 1978.
5. Rau W. S., Matern S., Gerok W., Wenz W.: Spontaneous cholecystocolonic fistula: a Model Situation for

- Bile Acid Diarrhea and Fatty Acid Diarrhea as a Consequence of a Disturbed Enterohepatic Circulation of Bile Acids. Hepatogastroenterology 27: 231—237, 1980.
6. Piedad O. H., Wels P. B.: Spontaneous internal biliary fistula: Obstructive and nonobstructive types: 20 years review of 55 cases. Ann. Surg, 175: 75—80, 1972.
  7. Shehadi W. H.: Roentgenologic observations in cases of fistulas of the biliary tract. JAMA 174: 2204—2208, 1980.
  8. Wagner G. R., Passaro E.: Choledochoduodenal fistula secondary to duodenal ulcer. Arch. Surg. 103: 21—24, 1971.

Adresa autora: Dr sci. dr. Džemila Čatić, Institut za radiologiju i onkologiju UMC-a Sarajevo, Moše Pijade 25, 71000 Sarajevo.



**KOMPAS**  
JUGOSLAVIJA



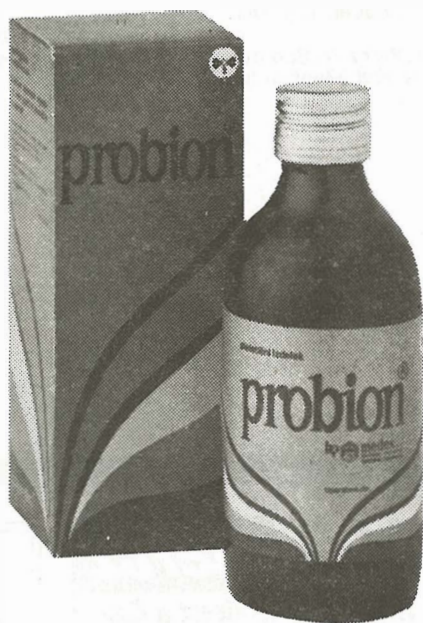
Znanstveniki, strokovnjaki,  
zakaj bi vas skrbelo,  
kako organizirati kongres,  
simpozij, seminar ...

**KOMPAS JUGOSLAVIJA  
KONGRESNI ODDELEK  
bo mislil namesto vas!**

**S SKUPNIMI MOČMI  
DO POPOLNEGA USPEHA!**

KOMPAS JUGOSLAVIJA / KONGRESNI ODDELEK,  
Pražakova 4, 61000 LJUBLJANA,  
tel. 061/319-445, tlx: 31-209, 31-290

**S probionom MOČNEJŠI OD  
TEŽAV, KI JIM KDAJ PA KDAJ  
NIHČE NE MORE UITI**



*V spopadu z utrujenostjo, brezvoljnostjo, pomanjkanjem apetita in podobnimi tegobami je **PROBION** zaveznik, ki spoštuje pravila igre. **PROBION** je pripravljen iz medenega sirupa, obogatenega s čebeljimi pridelki. Posebnost tega novega **MEDEXOVEGA** izdelka je, da vsebuje olje pšeničnih kalčkov.*

***PROBION je namenjen vsem generacijam za premagovanje težav našega vsakdanjika.***

**hp medex** p.o.  
ljubljana, jugoslavija

## IZTISNI DELEŽ LEVEGA PREKATA MED SUBMAKSIMALNO IZOMETRIČNO IN DINAMIČNO OBREMITVIJO PRI BOLNIKI PO SRČNEM INFARKTU

### LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION DURING SUBMAXIMAL ISOMETRIC AND DYNAMIC EXERCISE IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Keber I., Fettich J., Keber D.

**Abstract** — Left ventricular ejection fraction response during submaximal isometric and dynamic exercise determined by radionuclide ventriculography was investigated in 18 patients after myocardial infarction. According to exercise-limiting symptoms during treadmill stress testing the patients were divided into the group with angina pectoris and the group without it. A different response of ejection fraction during isometric and dynamic exercise was found in the whole group: ejection fraction did not change during isometric exercise, while it increased during dynamic exercise. The group with angina pectoris and the group without it had a different response of ejection fraction during isometric exercise: ejection fraction decreased in the group with angina pectoris and did not change in the group without it. There were no differences in ejection fraction response during dynamic exercise: it increased significantly in both groups. It is concluded that the determination of ejection fraction during submaximal dynamic exercise is unsatisfactory method for the detection of residual coronary insufficiency in patients after myocardial infarction. In this regard radionuclide ventriculography during isometric exercise seems somewhat better.

**UDC:** 616.127-005.8-073:539.163

**Key words:** myocardial infarction, exertion, heart-radionuclide imaging

**Orig. sci. paper**

**Radiol. lugosl.** 22 (1) 57—60, 1988

**Uvod** — Radioizotopska ventrikulografija omogoča neinvazivno ocenjevanje funkcije levega prekata v mirovanju in med različnimi oblikami obremenitve. Najbolj je uveljavljena dinamična obremenitev na cikloergometru, ki naj bi bila senzitivna in specifična metoda za odkrivanje bolnikov s koronarno insuficienco (2). Poleg dinamične se uporablja tudi izometrična obremenitev s stiskanjem dlani, ki ima prednost pred cikloergometrično, ker je enostavna in je ob njej tehnično manj zapleteno opraviti preiskavo. Nekateri menijo, da je enako senzitivna in specifična kot radioizotopska ventrikulografija med cikloergometrijo (1). Drugi pa jo zavračajo kot relativno podobno kot pri izometrični obremenitvi le submaksimalno. Zato smo želeli primerjati obnašanje funkcije levega prekata pri taki obremenitvi z obema metodama pri bolnikih, ki smo jih s pomočjo predhodnega obremenitvenega testiranja na tekočem traku lahko razdelili v skupino z zelo verjetno preostalo koronarno insuficienco po prebolelem srčnem infarktu in v skupino brez nje.

Ko smo v našem radioizotopskem laboratoriju uvedli radioizotopsko ventrikulografijo med cikloergometrično obremenitvijo, bolnikov nismo obremenjevali do nastopa simptomov, temveč podobno kot pri izometrični obremenitvi le submaksimalno. Zato smo želeli primerjati obnašanje funkcije levega prekata pri taki obremenitvi z obema metodama pri bolnikih, ki smo jih s pomočjo predhodnega obremenitvenega testiranja na tekočem traku lahko razdelili v skupino z zelo verjetno preostalo koronarno insuficienco po prebolelem srčnem infarktu in v skupino brez nje.

**Material in metode** — Preiskovanci: V raziskavo smo vključili 18 bolnikov s prebolelim srčnim infarktom, starih od 28 do 72 let ( $x = 57$ ). Večina bolnikov je v času raziskave jemala različna zdravila (beta-blokatorje, antagonist kalcija, dolgodelujoče nitate). Pred preiskavami zdravil nismo ukinjali. Obremenitveno testiranje na tekočem traku smo opravili v obdobju od 5 do 24 tednov (mediana 10,5 tedna), radioizotopsko ventrikulografijo pa v obdobju od 4 do 24 tednov (mediana 8,2 tedna) po nastanku infarkta.

Obremenitveno testiranje: Uporabili smo večstopenski diskontinuirni test na tekočem traku po Balkejevem protokolu (5). Bolnike smo obremenjevali do simptomatske omejitvene zmogljivosti; kriterija za prekinitve testiranja sta bila angina pectoris zmerne stopnje ali dispnoja. Pri 9 bolnikih je bil vzrok prekinitve testiranja angina pectoris (skupina AP), pri 9 pa dispnoja ali utrujenost (skupina brez AP).

Radioizotopska ventrikulografija (RV): Opravili smo proženo ravnovesno radioizotopsko ventrikulografijo (7) za določitev iztisnega deleža levega prekata (ID). Preiskovanec je med preiskavami ležal na preiskovalni mizi, nagnjeni od podlage pod kotom 30 stopinj. Preiskavo smo najprej opravili v mirovanju, nato med izome-

trično obremenitvijo in nazadnje med cikloergometrijo. Izometrično obremenitev so preiskovanci izvajali s stiskanjem dlani. Zvito manšeto sfigmomanometra, napihjeno z zrakom do 30 mm Hg, so stiskali 3 minute s polovično močjo maksimalnega stiska. Snemanje scintigrama srca smo začeli 30 sekund po začetku stiskanja, trajalo je 2 minuti in pol.

Pri cikloergometriji smo uporabili kontinuirno večstopenjsko obremenitev, ki smo jo začeli s 25 W in jo stopnjevali za 25 W vsake 3 minute. Preiskovance smo obremenjevali submaksimalno, kriterij za prekinitev testiranja je bil doseg 75 % predvidene maksimalne srčne frekvenca ali pojav dispnoje ali angine pectoris. Pri zadnji stopnji obremenitve smo začeli z zbiranjem impulzov. Zbrali smo vsaj 200, po možnosti pa 400 ciklov. Zbiranje je trajalo 1,5 do 3,5 minute.

Spremembo ID med obema obremenitvama ( $\Delta$ ID) smo izračunali iz razlike med ID obremenitvijo in ID v mirovanju.

Statistična analiza: Za vse merjene parametre smo izračunali aritmetično sredino in standardno deviacijo. Za testiranje razlik med posameznimi parametri smo uporabili Studentov test t za parne in neparne vzorce.

**Rezultati** — Prikazuje jih tabela 1. Spremembe ID med obremenitvijo glede na vrednosti v mirovanju ( $\Delta$ ID) pri posameznih preiskovancih prikazuje slika 1.

**Razprava** — Naša raziskava je pokazala, da se pri bolnikih z nedavno prebolelim srčnim infarktom ID levega prekata obnaša različno med

Parameter	Enota	Celotna skupina Whole group N = 18	skupina z angino pectoris Patients with angina N = 9	Skupina brez angine pectoris Patients without angina N = 9
izliski delež (ID) v mirovanju ejection fraction (EF) at rest	1	0,41 $\pm$ 0,13	0,42 $\pm$ 0,13	0,40 $\pm$ 0,13
ID med izometrično obremenitvijo EF during isometric exercise	1	0,40 $\pm$ 0,12	0,39 $\pm$ 0,11*	0,40 $\pm$ 0,13
$\Delta$ ID izometrična obremenitev $\Delta$ EF isometric exercise	1	-0,02 $\pm$ 0,05	-0,03 $\pm$ 0,04	-0,00 $\pm$ 0,06
ID med cikloergometrijo EF during cycloergometry	1	0,47 $\pm$ 0,15**	0,50 $\pm$ 0,17**	0,45 $\pm$ 0,13**
$\Delta$ ID cikloergometrija $\Delta$ EF cycloergometry	1	0,06 $\pm$ 0,07***	0,07 $\pm$ 0,09***	0,05 $\pm$ 0,06

ID = izliski delež

EF = ejection fraction

$\Delta$ ID = ID obremenitev — ID mirovanje

$\Delta$ EF = EF exercise — EF rest

\* = pomembno manjši ID med izometrično obremenitvijo kot ID v mirovanju pri skupini z angino pectoris ( $p < 0,05$ )

\* = significantly lower EF during isometric exercise than EF at rest in patients with angina ( $p < 0,05$ )

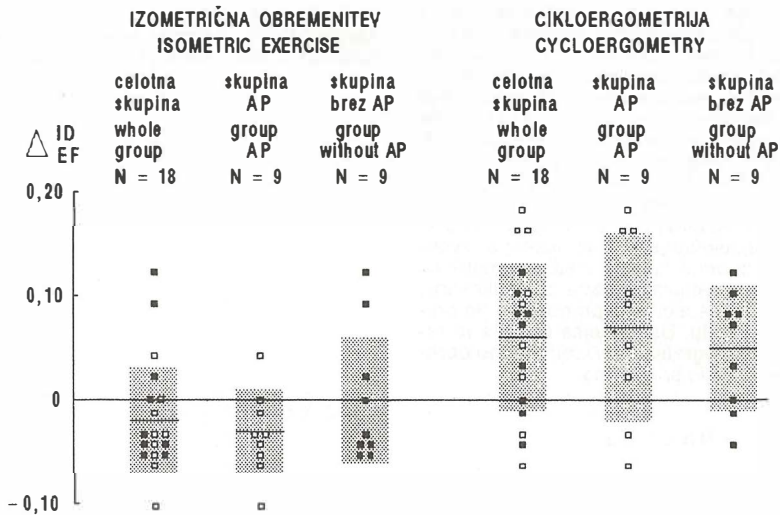
\*\* = pomembno večji ID med cikloergometrijo kot ID v mirovanju pri celotni skupini ( $p < 0,005$ ), pri skupinah z angino pectoris in brez nje ( $p < 0,05$ ) in kot ID med izometrično obremenitvijo pri celotni skupini ( $p < 0,001$ ) in pri skupini z angino pectoris ( $p < 0,01$ )

\*\* = significantly higher EF during cycloergometry than EF at rest in whole group ( $p < 0,005$ ), in patients with and without angina ( $p < 0,05$ ), and than EF during isometric exercise in whole group ( $p < 0,001$ ) and in patients with angina ( $p < 0,01$ )

\*\*\* = pomembna razlika med  $\Delta$ ID med cikloergometrijo in  $\Delta$ ID med izometrično obremenitvijo pri celotni skupini ( $p < 0,001$ ) in pri skupini z angino pectoris ( $p < 0,01$ )

\*\*\* = significant difference between  $\Delta$ EF during cycloergometry and  $\Delta$ EF during isometric exercise in whole group ( $p < 0,001$ ) and in patients with angina ( $p < 0,01$ )

Tabela 1 — Rezultati izotopske ventrikulografije ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 — Results of radionuclide ventriculography ( $\bar{x} \pm s$ )



Slika 1 — Spremembe iztisnega deleža ( $\Delta$ ID) med izometrično obremenitvijo in med cikloergometrijo glede na vrednosti ID v mirovanju pri posameznih preiskovanih celotne skupine, skupine z angino pektoris (AP) in brez nje.  $\Delta$ ID med cikloergometrijo se je pomembno razlikoval od  $\Delta$ ID med izometrično obremenitvijo pri vseh skupinah.

Fig. 1 — The changes of ejection fraction ( $\Delta$ EF) during isometric and cycloergometric exercise in individual patients from the whole group and the groups with and without angina pectoris (AP).  $\Delta$ EF during cycloergometric exercise was significantly different from  $\Delta$ EF during isometric exercise in all groups.

submaksimalno izometrično in dinamično obremenitvijo. Pri izometrični obremenitvi se ID pri celotni skupini ni pomembno spremenil, pri dinamični cikloergometrični obremenitvi pa se je povečal. Zanimivo je opažanje, da se po obnašanju ID med cikloergometrijo skupina z angino pektoris ni razlikovala od skupine brez angine pektoris, medtem ko sta se skupini razlikovali po obnašanju ID med izometrično obremenitvijo: pri skupini z angino pektoris se je ID zmanjšal, pri skupini brez angine pektoris pa se ni spremenil.

Naši rezultati kažejo, da je radioizotopska ventrikulografija med izometrično obremenitvijo boljše metoda za skupinsko odkrivanje bolnikov s koronarno insuficienco po prebolelem srčnem infarktu kot ta preiskava med submaksimalno cikloergometrično obremenitvijo. Ker pa je zmanjšanje ID med izometrično obremenitvijo pri skupini bolnikov z angino pektoris majhno, poleg tega pa tudi nastopa pri bolnikih brez angine pektoris, ima metoda le omejeno vrednost za potrditev koronarne insuficiencie. Ob majhni specifičnosti pa se nakazuje boljše občutljivost metode: porast ID med izometrično obremenitvijo s precejšnjo verjetnostjo izključuje koronarno insuficienco pri bolnikih s prebolelim srčnim infarktom. Za razliko od naše študije poročajo nekateri avtorji o prednostih radioizotopske ventrikulografije med cikloer-

gometrijo pri odkrivanju koronarne insuficiencie: pri bolnikih s koronarografsko potrjeno koronarno boleznijo so našli padeč ID, medtem ko je pri zdravih preiskovanih ID porasel (2, 12, 13). Vsi omenjeni avtorji pa so preiskovance obremenjevali do nastopa simptomov in znakov koronarne bolezni ali do izčrpanja. V teh pogojih testiranja je imela radioizotopska ventrikulografija med cikloergometrijo večjo diagnostično vrednost kot izometrična obremenitev (10, 4, 6, 9, 11, 13). Če so bolnike obremenili submaksimalno, se je diagnostična vrednost testa bistveno zmanjšala (3, 8).

**Sklep** — Zaključujemo, da je določanje ID z radioizotopsko ventrikulografijo med submaksimalno cikloergometrično obremenitvijo nezadovoljiva metoda za odkrivanje preostale koronarne insuficiencie pri bolnikih s prebolelim srčnim infarktom. Potrebno je simptomatsko omejitveno testiranje. Če sploh uporabimo submaksimalno obremenitev, je primernejša izometrična obremenitev.

**Izveleček**

Pri 18 bolnikih s prebolelim srčnim infarktom smo proučevali obnašanje iztisnega deleža levega prekata (ID), določenega z radioizotopsko ventrikulografijo med submaksimalno izometrično in dinamično obremenitvijo. Glede na omejitveni simptom pri obremenitvi

na tekočem traku smo bolnike razdelili v skupino z angino pectoris in skupino brez nje. Zasedili smo različno obnašanje ID med izometrično in dinamično obremenitvijo pri celotni skupini: med izometrično obremenitvijo se ID ni spremenil, med cikloergometrijo pa se je zvečal. Skupina z angino pectoris in skupina brez angine pectoris sta se razlikovali po obnašanju ID med izometrično obremenitvijo: pri skupini z angino pectoris se je ID znižal, pri skupini brez angine pectoris pa se ni spremenil. Obnašanje ID med cikloergometrično obremenitvijo je bilo pri obeh skupinah enako. Zaključujemo, da je določanje ID z radioizotopsko ventrikulografijo med submaksimalno cikloergometrično obremenitvijo nezadovoljiva metoda za odkrivanje preostale koronarne insuficience pri bolnikih po prebolelem srčnem infarktu. Ustreznejša metoda je radioizotopska ventrikulografija med izometrično obremenitvijo, ki pa je le malo specifična.

13. Peter C. A., Jones R. H.: Effects of isometric handgrip and dynamic exercise on left-ventricular function. *J. Nucl. Med.* 21: 1131—1138, 1980.

### Literatura

1. Bodenheimer M. M., Borka V. S. et al.: Detection of coronary heart disease using radionuclide determined regional ejection fraction at rest and during handgrip exercise: correlation with coronary angiography. *Circulation* 58: 640—648, 1978.
2. Borer J. S., Bacharach S. L. et al.: Real-time radionuclide cineangiography in the noninvasive evaluation of global and regional left ventricular function at rest and during exercise in patients with coronary-artery disease. *N. Engl. J. Med.* 296: 839—844, 1977.
3. Brady T. J., Thrall J. H. et al.: The importance of adequate exercise in the detection of coronary heart disease by radionuclide ventriculography. *J. Nucl. Med.* 21: 1125—1130, 1980.
4. De Busk R. F., Valdez R. et al.: Cardiovascular responses to dynamic and static effort soon after myocardial infarction: application to occupational work assessment. *Circulation* 58: 368—375, 1978.
5. Ellestad M. H., Blomquist C. G. et al.: AHA Committee Report. Standard for adult exercise testing laboratories. *Circulation* 59: 421A-430A, 1979.
6. Ferguson R. J., Cott P. et al.: Coronary blood flow during isometric and dynamic exercise in angina pectoris patients. *J. Cardiac. Rehab.* 21: 21—27, 1981.
7. Fettich J., Fidler V. et al.: Kvantifikacija regionalne funkcije levega prekata pri ishemični bolezni srca. *Radiol. lugsosl.* 18: 349—353, 1984.
8. Gibbons R. J., Lee K. L. et al.: Ejection fraction response to exercise in patients with chest pain, coronary artery disease and normal resting ventricular function. *Circulation* 66: 643—648, 1982.
9. Haissly J. C., Messin R. et al. Denolin H.: Comparative response to isometric (static) and dynamic exercise in coronary disease. *Am. J. Cardiol.* 33: 791—796, 1974.
10. Helfant R. H., Banka V. S. et al.: Use of bicycle ergometry and sustained handgrip in the diagnosis of presence and extent of coronary heart disease. *Br. Heart J.* 35: 1321—1325, 1973.
11. Kerber R. E., Miller R. A. et al.: Myocardial ischemic effects of isometric, dynamic and combined exercise in coronary artery disease. *Chest* 67: 388—394, 1975.
12. Morris D. D., Rozanski A. et al.: Noninvasive prediction of the angiographic extent of coronary artery disease after myocardial infarction. Comparison of clinical, bicycle exercise electrocardiographic and ventriculographic parameters. *Circulation* 70: 192—201, 1984.

Naslov avtorja: Keber Irena, Inštitut za gerontologijo — Interna klinika Trnovo, Riharjeva 24, 61000 Ljubljana



## PROMJENE BILIJARNE KINETIKE NAKON ZRAČENJA JETRE GAMA-ZRAKAMA

### BILIARY ALTERATIONS AFTER GAMMA-IRRADIATION OF THE LIVER

Duraković A., Duraković Z.

**Abstract** — The purpose of this study was to investigate the effect of a single partial-body gamma irradiation on the hepatobiliary kinetics of Tc-99m-DISIDA in the early and late postirradiation intervals. Three groups of six male Beagle dogs were irradiated with 4, 8, and 12 Gy Cobalt-60 (Co-60) photons, confined to the hepatic region. Tc-99m-DISIDA hepatobiliary studies were performed in the early (1, 3, 6, and 8 days) and late (30, 50, 60, 70, 80 and 90 days) time intervals after irradiation. The parameters studied were: 1) peak activity of the liver and gallbladder, 2) half-time of Tc-99m-DISIDA in the liver, and 3) gallbladder and intestinal visualization. The results are expressed as mean values of the time with a standard error of the mean. Statistical significance was determined by paired t-test. Local irradiation of the hepatic region produced no significant changes in Tc-99m-DISIDA intrahepatic transit time in either early or late postirradiation intervals. Intestinal visualization occurred significantly earlier in 8 and 12 Gy irradiated animals ( $p > 0.01$ ), in the early (1—8 days), but not in later (30—90 days) postirradiation intervals. These results demonstrate that a single partial-body irradiation facilitates gallbladder emptying in the early postirradiation intervals without affecting intrahepatic biliary pathways. This effect is likely to be associated with radiation induced alterations of neurohumoral mechanism of gallbladder contractility.

**UDC:** 616.36-001.26-092.9

**Key words:** liver-radiation effects, bile ducts, technetium

**Orig. sci. paper**

**Radiol. lugosl.** 22 (1) 61—72, 1988

**Uvod** — Već je opaženo da akutno izlaganje cijelotijela gama zračenju ubrzava ekstrahepatalni bilijarni protok, a bez promjena intrahepatalne kinetike žuči (14). Iako su istraživanja promjena jetre zbog ionizirajućeg zračenja opisana još 1924. godine, s opisom upalnih promjena epitela žučnih puteva (7), studije bilijarne kinetike u ozračenih životinja opisane su znatno kasnije. Obično se smatra da je jetra rezistentna prema zračenju (39). Nekroze parenhima jetre opisane su 1955, nakon zračenja jetre s 50 Gy (6). Manje doze zračenja (20 do 37,5 Gy) jetre pri radijacijskom liječenju metastaza malignog tumora dovele su do radijacijskih oštećenja u veoma malog broja bolesnika, i nije postojala povezanost između patohistoloških i kliničkih manifestacija oštećenja jetre zbog zračenja (29). Klinička istraživanja radijacijskog hepatitisa omogućila su bolje poznavanje povezanosti između doze zračenja i incidencije patoloških promjena jetre, iz čega je slijedio zaključak da frakcionirane doze od 30 do 35 Gy relativno su neškodljive za normalni jetreni parenhim (18). Zračenje tehnikom pomicanja pojasa (engl. »moving strip«) ukazala su na oštećenja jetre pri dozama od 24,5 do 29,2 Gy, a čija je posljedica atrofija jetrenog parenhima, kongestija sinusoida, kao i subintimalne fibrozne promjene centralnih vena u ranom periodu nakon zračenja,

što je dovelo do fibroznih okluzija u kasnom periodu nakon zračenja (41). Patogeneze venskih okluzija jetre nakon zračenja jetre, još uvijek nije dovoljno objašnjena. Premda se smatra da je glavna morfološka promjena venookluzivne bolesti jetre tromboza centralnih vena, nema pokazatelja za trombe u venama nakon zračenja (15) bilo u ljudi ili u pokusnih životinja.

Hepatobilijarne i promjene tankog crijeva po zračenju, od interesa su za razumijevanje mehanizma i patogeneze mučnine i povraćanja nakon zračenja i enterogastričnog refleksa žuči u akutnom radijacijskom sindromu. Crijevne manifestacije akutnog radijacijskog sindroma smatraju se ranije, posljedicom teške dehidracije (19), i smetnjama apsorpcije tekućine i elektrolita zbog promjena sluznice tankog crijeva po zračenju (8). Dehidracija se pogoršava gubitkom tekućine i elektrolita kroz lumen crijeva (18). U kliničkoj slici te faze akutnog radijacijskog sindroma dominira proljev, mučnina i povraćanje. Rezultat toga je hipovolemija i arterijska hipotenzija, što dovodi do aktivacije tlačnih i volumnih receptora, oslobađanja cirkulirajućih cateholamina, hormona nadbubrežne žlijezde, renina i angiotenzina II što dovodi do lokalne ishemije, acidoze, hiperviskoznosti i kompromitira mikrocirkulaciju. Ako se ne liječi na vrijeme i adekvatno, progresivna hipovole-

mija zatvara krug i dovodi do letalnog završetka (2).

Uloga žučnih soli i tekućina u patogenezi akutnog radijacijskog sindroma ispitivana je u novije vrijeme u pokusima na štakorima. Primjećeno je da proljev uzrokovan zračenjem, ne nastaje ako se bilijarni protok zaustavi podvezivanjem glavnog bilijarnog kanala (34). Taj je učinak povezan s porastom osjetljivosti stanica koje proizvode sluz, na žučne soli nakon zračenja, ili s porastom količine površinski aktivnih tvari u lumenu crijeva. Smanjenje apsorpcije žučnih soli nakon zračenja u tankom crijevu, uzrokuje proljev (35). Opažanje da gama-zračenje (10 Gy) dovodi do proljeva mehanizmom pojačanog lučenja sluzi iz epitela tankog crijeva u štakora (36) stimulirano žuči, potkrijepljuje naše ranije opažanje (14) da zračenje stimulira ekstrahepatalni protok žuči u ozračenih pasa.

Iako su ispitivanja bilijarne kinetike nakon zračenja, opisana prije gotovo trideset godina (20), neinvazivni način analize bilijarne kinetike radi se odnedavno, pomoću tehnecija-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) vezanog na analoge iminodiotene kiseline (IDA) i studija dinamične scintigrafije, intrahepatalne i ekstrahepatalne (23). Ta skupina radiofarmaka u prednosti je u dijagnostici hepatobilijarnog sustava, kad se uspoređi s drugim metodama. Intravenska kolangiografija ograničena je primjene pri hiperbilirubinemiji (31); oralna kolecistografija zahtijeva odviše vremena (3) i loše se njome prikazuje bilijarno stablo u upalnim bolestima, a osim toga posjeduje nefrotoksična i urikozna svojstva (26). Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (4) i transhepatalna kolangiografija tankom iglom (28) mogu rezultirati sa septičnim komplikacijama. Transhepatalna kolangiografija nerijetko rezultira s pneumotoraksom (16).

Radionuklidne studije bilijarnog sustava manje su pogodne od ultrazvučnih metoda u dijagnostici kalkuloze žučnog mjehura kao i u ocjeni dilatacije bilijarnog sustava (10). Pomoću ultrazvučne pretrage kao i kompjutorizirane tomografije, bolje se može diferencirati vrsta žutice: parenhimatozna ili opstruktivna, prikazati distalni dio zajedničkog bilijarnog kanala, neoplastička bolest i druge prostorne lezije (27). Međutim, scintigrafske metode pomoću analoga iminodiotene kiseline (IDA) u prednosti su u funkcionalnom prikazu bilijarnog stabla, metoda je izbora u dijagnostici akutnog kolecistitisa, kolangiolitisa, bilijarnog protoka, kirurških resekcija, i kroničnih upalnih bolesti bilijarnog sustava (40).

Teški proljev u akutnom radijacijskom sindromu dovodi do gubitka tekućine i elektrolita

(11) i do letalnog događaja (9), a mehanizam toga nije jasan. Teški gubitak natrija u periodu nakon zračenja vjerojatno je rezultat velikih promjena apsorpcije crijevne površine, zbog promjena sluznice crijeva zbog zračenja (5). Smanjena apsorpcija natrija i hiponatremija povezana je sa sadržajem natrija u žuči, koja sadrži 15% od ukupnog natrija u tijelu štakora (33). Dnevne sekrecija žuči u pasa iznosi do 12 ml, dok u ljudi iznosi 16 ml na kg tjelesne težine u 24 sata (32). Ta znatna količina tjelesnog natrija sadržana u žuči, ne resorbira se pri lediranoj sluznici tankog crijeva ozračenih životinja i može dovesti do teških promjena u hemostazi vode i elektrolita, što može rezultirati ireverzibilnim procesima i letalnim događajem u intestinalnoj formi akutnog radijacijskog sindroma, ako se adekvatno ne liječi intenzivnim liječenjem (9). U pokusima s podvezivanjem bilijarnog trakta u štakora nakon zračenja gama zrakama (15 Gy), postradijacijsko vrijeme preživljenja poraste do 70% (20), što je u korelaciji s gubitkom natrija iz organizma nakon zračenja.

Proljev uvjetovan zračenjem može nastati u životinja kojima je podvezan žučni vod, i u tim slučajevima liječenje hiponatremije i elektrolitske neravnoteže i vode, može produžiti preživljenje (19). Te činjenice treba imati na umu u liječenju akutnog radijacijskog sindroma u ljudi zbog manjeg udjela sekrecije žuči u gubitku natrija u ljudi, nego u štakora, u kojih studije podvezivanja žučnog puta opisane su kao mjere koje produžuju preživljenje. Međutim, čak i u pogledu količine gubitka natrija putem žuči u različitim vrstama, taj gubitak ostaje manje važan činitelj u pogledu razloga koji dovode do letalnog ishoda u akutnom radijacijskom sindromu.

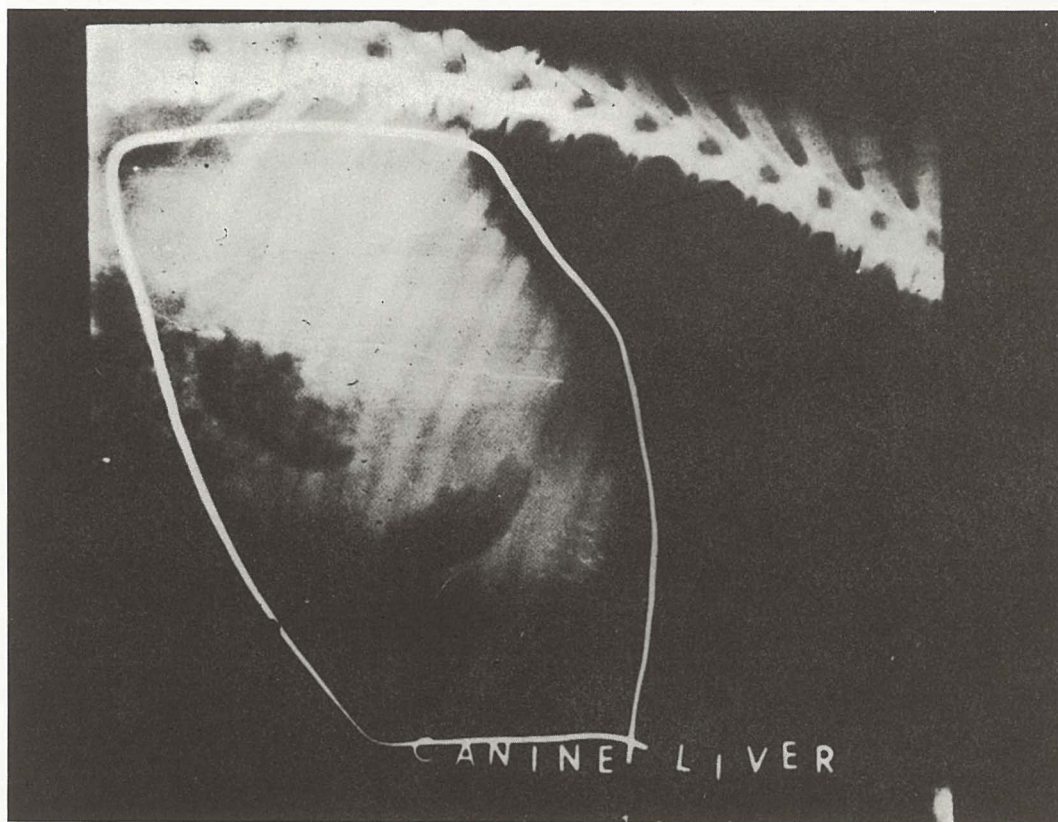
Opažanje promijenjene bilijarne dinamike u akutnom radijacijskom sindromu uglavnom je bazirano na podvezivanju žučnog voda i pokusima kanulacije žučnog voda. Pokazano je da apsorpcijski defekti zbog zračenja rezultiraju s porastom izlučivanja žučnih soli, a bez promjena bilijarne sekrecije jetre (35). U normalnih, neozračenih životinja-štakora, izlučivanje žučnih soli (10 mg/100 g tjelesne težine) nakon sekrecije u tankom crijevu, reapsorbira se i ponovo izlučuje putem jetre. Rezultat enterohepatične cirkulacije je dnevni gubitak od samo 2,5 mg žučnih soli putem stolice (22). U ozračenih životinja, međutim, nađeno je da nekonjugirane žučne soli koje ometaju apsorpciju glukoze iz tankog crijeva, nedostaju nakon izlaganja zračenju, dok se apsorpcija glukoze smanjuje. To je vjerojatno učinak zračenja na mikrofloru crijeva koji pospješuje normalnu dekonjugaciju žučnih soli (13). Kinetika žučnih soli sa strane seroze zida crijeva

nije promijenjena zračenjem (35). Stupanj oštećenja apsorpcije žučnih soli ovisi o dozi zračenja. Opaženo je da supraletalna doza zračenja od 15 Gy rezultira s oštećenjem funkcije jetre. U našim pokusima nije bilo promjena intrahepatalnog protoka žuči pri trima dozama zračenja: 6, 8 i 12 Gy, što je važno saznanje u svjetlu činjenica da je protok žuči u pasa proporcionalan sekreciji žučnih soli (30).

**Materijal i metode** — Svi su pokusi provedeni na brakirac psima mužjacima, koji su dobivali standardnu hranu i vodu od libitum. Učinci zračenja jetre na intra i ekstrahepatalni protok žuči studirani su neinvazivnim načinom pomoću Tc-99m-DISIDA metoda. Sve su životinje gladovale noć prije pokusa. Bazalne vrijednosti i vrijednosti poslije zračenja određene su za slijedeće parametre: 1) najvišu aktivnost jetre, 2) poluživot za Tc-99m-DISIDA u jetri, 3) vizualizaciju žučnog mjehura, 4) najvišu aktivnost žučnog mjehura, i 5) vizualni prikaz tankog crijeva pomoću Tc-99m-DISIDA. Svako je životinji primi-

jenjeno intravenskim putem (poplitealna vena) 4 mCi Tc-99m-DISIDA na dan zračenja i u različito rano i kasno vrijeme nakon zračenja. U studijama ranih učinaka zračenja, hepatobilijarna scintigrafija učinjena je na dan zračenja (1 sat po izlaganju), 1, 3, 6 i 8- i dan nakon zračenja. U pokusima kasnih učinaka zračenja, studije scintigrafije učinjene su 30, 50, 60, 70, 80 i 90-og dana nakon zračenja. Svaka je životinja istovremeno poslužila kao vlastita kontrola. Svi su pokusi učinjeni pomoću anestezije pentobarbitalom (25 mg/kg/iv.). Snimanje je učinjeno na anteriornom položaju gama kamerom i kolimatorom za više namjena (maksimum za Tc-99m  $\pm$  20%) uz A<sup>3</sup> elektroničko računalo MDS-Medical Data System, Ann Arbor, Michigan. Nakon primjene radiofarmaka, snimanje je učinjeno svake minute tijekom 60 minuta, nakon čega je snimanje učinjeno svakih 15 minuta dok se nije vizualno prikazalo tanko crijevo.

Nakon što su određene bazalne vrijednosti, svaka je životinja izložena snopu Kobalta-

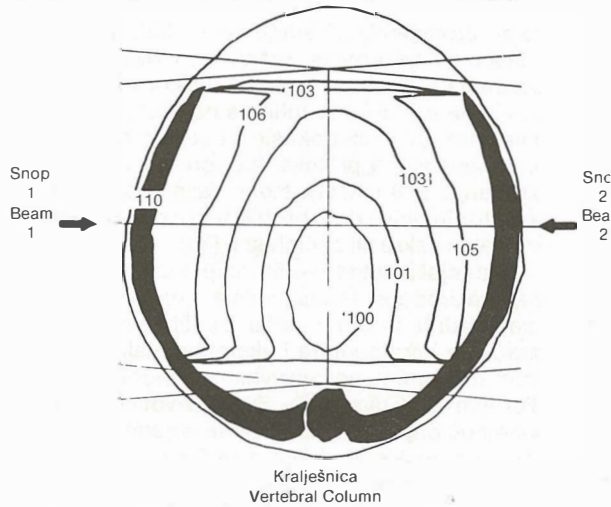


Slika 1 — Rendgenska slika omeđenog polja regije jetre u psa, desnostrano prije zračenja s gama zrakama Co-60

Fig. 1 — Radiographic image of the liver margins by the use of lead solder wire on the right side before Co-60 gamma irradiation

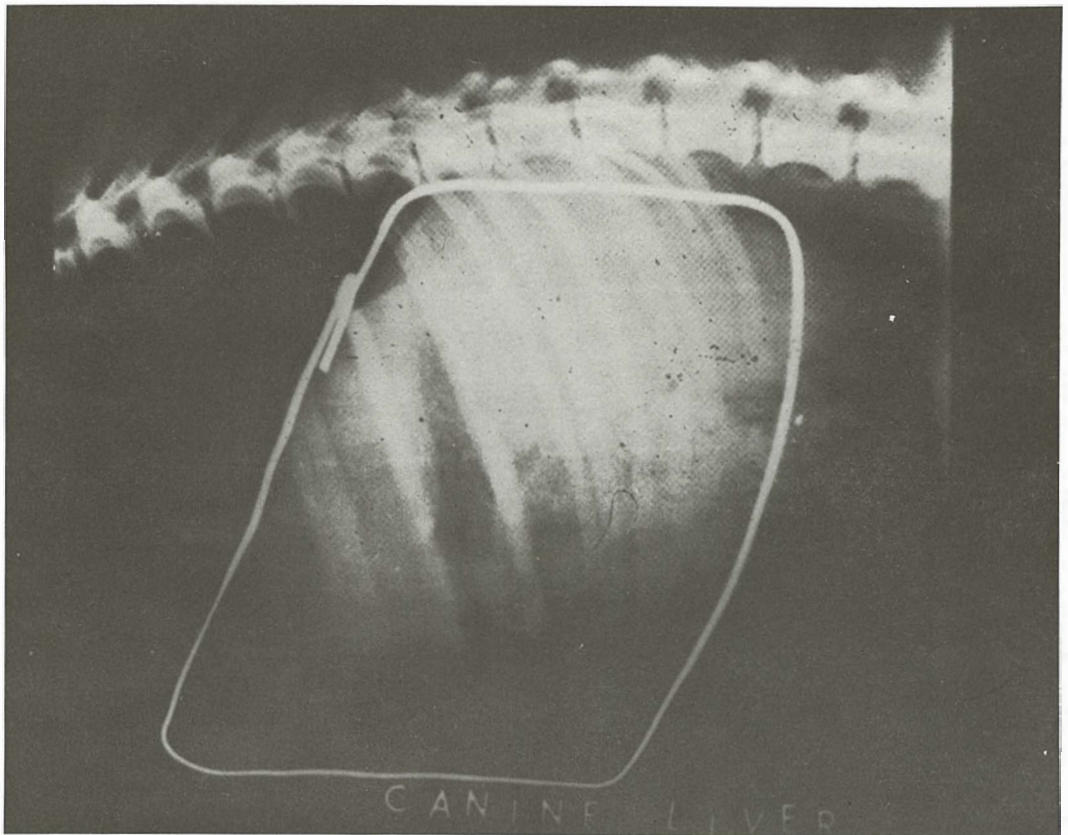
<sup>60</sup>(Co-<sup>60</sup>) ograničenog na regiju jetre. Opisano je da zaštićeni dvanaesnik i tanko crijevo pri zračenju, rezultiraju sa smanjenjem letaliteta u akutnom radijacijskom sindromu (37). Nakon učinjenog radiografskog prikaza torako-abdominalnih regija, rubovi su jetre označeni olovnom žicom, kako je prikazano na slici 1 i 2, lijevostrano i desnostrano, tako da se snop Co-60 mogao usmjeriti na regiju jetre. Presjek jetre učinjen je pomoću komputora za terapijsko planiranje u Medicinskom centru v Bethesda, Maryland, za širinu polja i ležeći položaj, kako je prikazano na slici 3.

Izodozne linije su računate do 100% ka središtu abdomena. Sve su životinje bile u dobrom zdravstvenom stanju na početku i tijekom ispitivanja. Rezultati hepatobilijarnih istraživanja izraženi su srednja vrijednost vremena vizualnog prikaza Tc-99m-DISIDA u minutama  $\pm$  jedna standardna pogreška aritmetičke sredine. Statistička značajnost razlike ocijenjena je pomoću t-testa.



Slika 3 — Obostrani prikaz izodoznih linija ozračene jetre psa

Fig. 3 — Canine liver cross — section bilateral exposure

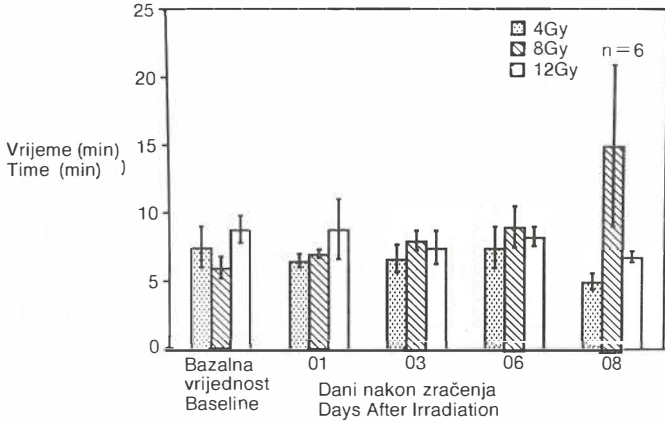


Slika 2 — Rendgenska slika omeđenog polja regije jetre u psa, lijevostrano prije zračenja s gamma zrakama Co—60

Fig. 2 — Radiographic image of the liver margins by the use of lead solder wire on the left side before Co—60 gamma irradiation

**Rezultati** — U ranom periodu nakon lokalnog zračenja područja jetre pomoću Co-60, nije bilo

značajnih razlika u hepatalnoj bilijarnoj kinetici. Najviša aktivnost jetre (prikazana na slici 4a.) nije



Slika 4a — Jednokratno zračenje (rana faza)  
Najviša aktivnost jetre

Fig. 4a — 1<sup>st</sup> irradiation (early phase)  
Liver peak activity (mean  $\bar{X} \pm SE$ )

bila promijenjena u nijednom od pet promatranih vremena (0-8-og dana) pri bilo kojoj od doza: 4, 8 i 12 Gy. Vrijeme poluživota Tc-99m-DISIDA u jetri bilo je slično u svim vremenskim intervalima nakon zračenja, što je prikazano na slici 4b.

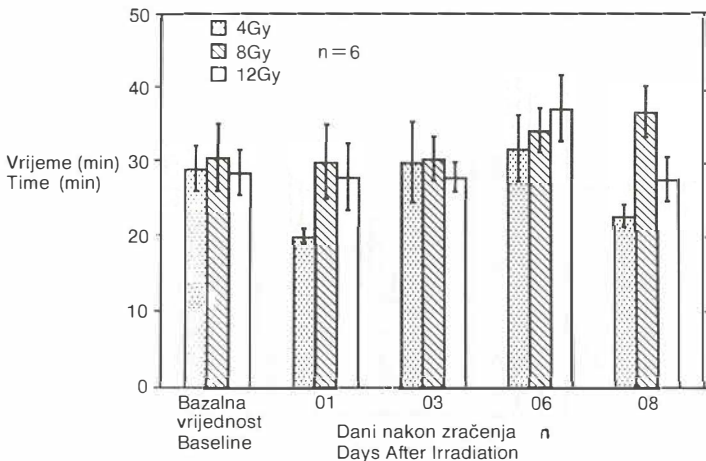
Ekstrahepatalna bilijarna kinetika nije bila promijenjena nakon zračenja s Co-60 u svim vremenima promatranja, a to se odnosi i na vizualni prikaz žučnog mjehura i na najvišu aktivnost žučnog mjehura, što je oboje prikazano na slikama 4c i 4d.

U suprotnosti s time, vizualni prikaz radiofarmaka u tankom crijevu statistički značajno brže je uslijedio nakon zračenja Co-60 od 8 Gy prvog i osmog dana, no međutim bio je neovisan o bilo

kojoj dozi zračenja u svim drugim pokusima, što je prikazano na slici 4e.

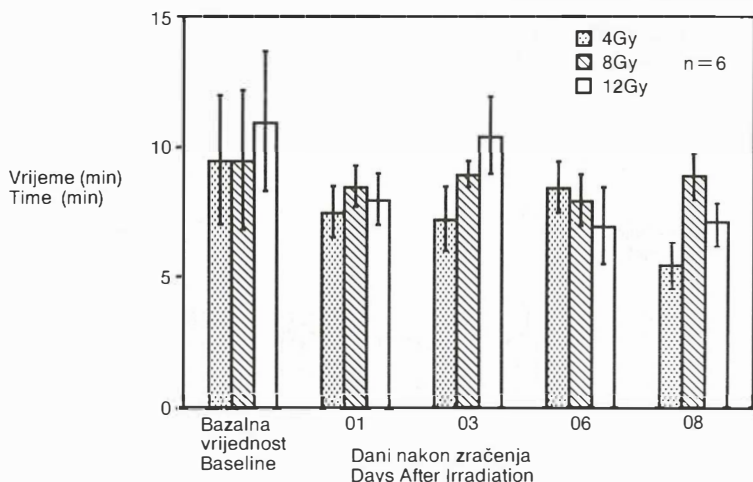
No međutim, značajno brže pristigao je radiofarmak u tanko crijevo u svim vremenskim promatranim intervalima nakon zračenja s Co-60 dozom od 12 Gy ( $p > 0,05$ ).

Laboratorijska analiza enzima u serumu, nije pokazala promjenu koncentracije alkalne fosfataze u ranom postradijacijskom razdoblju (1-8-i dan) za sve doze zračenja. Transaminaze nisu bile promijenjene koncentracije nakon zračenja od 4 Gy. No međutim, AST pokazivao je sniženje vrijednosti u životinja ozračenih s 8 i 12 Gy, 3—8-og dana po zračenju. Ukupni bilirubin i kreatinin u serumu nisu bili promijenjenih vrijednosti, pos-



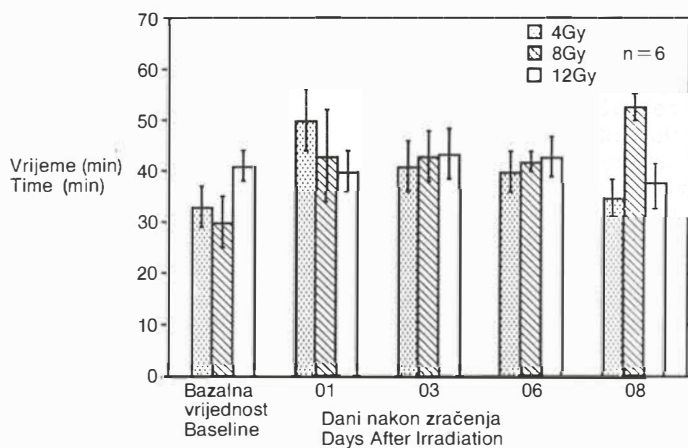
Slika 4b — T 1/2 T-99mm-DISIDA u jetri

Fig. 4b — T 1/2 of Tc-99m-DISIDA in the liver  
(mean  $\bar{X} \pm SE$ )



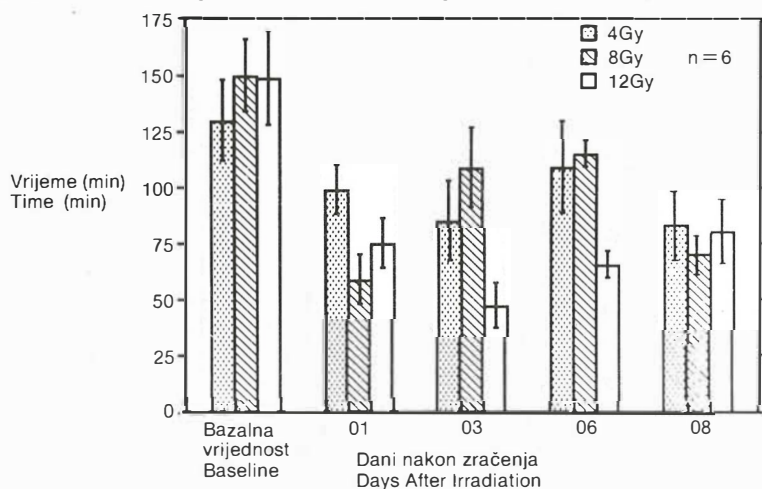
Slika 4c — Vizualni prikaz žučnog mjehura

Fig. 4c — Gall bladder visualization (mean  $\bar{X} \pm SE$ )



Slika 4d — Najviša aktivnost žučnog mjehura

Fig. 4d — Gall bladder peak activity (mean  $\bar{X} \pm SE$ )



Slika 4e — Vizualni prikaz tankog crijeva

Fig. 4e — Intestinal visualization (mean  $\bar{X} \pm SE$ )

lije bilo koje radijacijske doze, kao ni CPK. Bazalne vrijednosti LDH nisu bile određene u životinja ozračenih s 8 Gy, iz tehničkih razloga. Kon-

centracija LDH bila je značajno niža 3-eg dana nakon zračenja od 4 i 12 Gy ( $p < 0,05$ ), što je prikazano u tabelama 1, 2 i 3.

Parametri u serumu	The serum values	Dani Days			
		bazalno baseline	1	3	6
alkalna fosfataza U/L	alkaline phosphatase	36,3 ± 9,5	34,5 ± 6,2	29,5 ± 6,9	43,3 ± 18,5
LDH U/L	LDH	115,8 ± 18,1	90,5 ± 13,8	49,5 ± 2,3	107,0 ± 24,5
CPK U/L	CPK	120,3 ± 18,6	87,5 ± 9,4	76,5 ± 6,6	108,3 ± 19,5
AST U/L	SGOT	30,5 ± 2,1	28,5 ± 1,5	25,3 ± 1,7	30,3 ± 2,5
ALT U/L	SGPT	36,3 ± 4,0	32,5 ± 2,4	36,8 ± 2,7	32,0 ± 1,6
BUN mmol/L	BUN	4,3 ± 0,4	5,0 ± 0,8	4,3 ± 0,5	7,1 ± 1,4
kreatinin $\mu\text{mol/L}$	creatinine	61,0 ± 2,2	26,2 ± 7,3	50,9 ± 7,3	61,0 ± 5,8
ukupni bilirubin $\mu\text{mol/L}$	total bilirubin values	3,4 ± 0,5	5,1 ± 0,7	3,4 ± 0,3	5,1 ± 0,7

Tabela 1 — Biokemijske vrijednosti u serumu pasa u bazalnim uvjetima i nakon zračenja regije jetre s dozom od 4 Gy Co-60 ( $\bar{X} \pm \text{SE}$ )

Table 1 — Some biochemical parameters in dogs at the basal level and after 4 Gy Co-60 gamma irradiation ( $\bar{X} \pm \text{SE}$ ) of the liver's region

Parametri u serumu	The serum values	Dani Days			
		bazalno baseline	1	3	6
alkalna fosfataza U/L	alkaline phosphatase	45,8 ± 6,3	43,0 ± 7,4	42,5 ± 6,6	52,3 ± 20,2
LDH U/L	LDH	—	146,5 ± 6,6	128,5 ± 29,4	81,5 ± 5,2
CPK U/L	CPK	151,3 ± 36,2	229,3 ± 55,1	114,8 ± 13,1	80,0 ± 9,4
AST U/L	SGOT	36,0 ± 2,5	36,5 ± 2,6	24,5 ± 0,9	25,5 ± 1,0
ALT U/L	SGPT	44,5 ± 6,8	34,8 ± 3,9	40,0 ± 4,6	30,0 ± 2,8
BUN mmol/L	BUN	4,7 ± 0,2	5,5 ± 0,5	5,0 ± 0,4	6,1 ± 0,7
kreatinin $\mu\text{mol/L}$	creatinine	61,0 ± 3,8	30,5 ± 7,6	38,1 ± 7,6	53,4 ± 4,6
ukupni bilirubin $\mu\text{mol/L}$	total bilirubin values	3,4 ± 0,3	47,9 ± 35,9	5,1 ± 1,7	5,1 ± 0,5

Tabela 2 — Biokemijske vrijednosti u serumu pasa u bazalnim uvjetima i nakon zračenja regije jetre s dozom od 8 Gy Co-60 ( $\bar{X} \pm \text{SE}$ )

Table 2 — Some serum biochemical parameters in dogs at the basal level and after 8 Gy Co-60 gamma irradiation of the liver's region ( $\bar{X} \pm \text{SE}$ )

Parametri u serumu	The serum values	Dani Days			
		bazalno baseline	1	3	6
alkalna fosfataza U/L	alkaline phosphatase	28,5 ± 4,2	48,0 ± 13,9	33,5 ± 4,9	36,8 ± 12,0
LDH U/L	LDH	108,5 ± 13,6	164,8 ± 48,7	62,8 ± 5,8	132,3 ± 31,8
CPK U/L	CPK	98,5 ± 21,7	130,5 ± 14,5	112,3 ± 39,6	81,8 ± 15,1
AST U/L	SGOT	32,8 ± 2,4	36,5 ± 1,8	22,3 ± 0,9	31,3 ± 0,4
ALT U/L	SGPT	34,5 ± 3,4	34,3 ± 4,6	30,5 ± 3,2	31,0 ± 3,3
BUN mmol/L	BUN	3,9 ± 0,4	4,4 ± 0,5	4,0 ± 0,2	6,7 ± 0,9
kreatinin $\mu\text{mol/L}$	creatinine	61,0 ± 0,8	53,4 ± 7,6	53,4 ± 3,1	61,0 ± 6,1
ukupni bilirubin $\mu\text{mol/L}$	total bilirubin values	3,4 ± 0,5	6,8 ± 1,7	5,1 ± 0,5	5,1 ± 0,7

Tabela 3 — Biokemijske vrijednosti u serumu pasa u bazalnim uvjetima i nakon zračenja regije jetre s dozom od 12 Gy Co-60 ( $\bar{X} \pm \text{SE}$ )

Table 3 — Some serum biochemical parameters in dogs at the basal level and after 12 Gy Co-60 gamma irradiation of the liver's region ( $\bar{X} \pm \text{SE}$ )

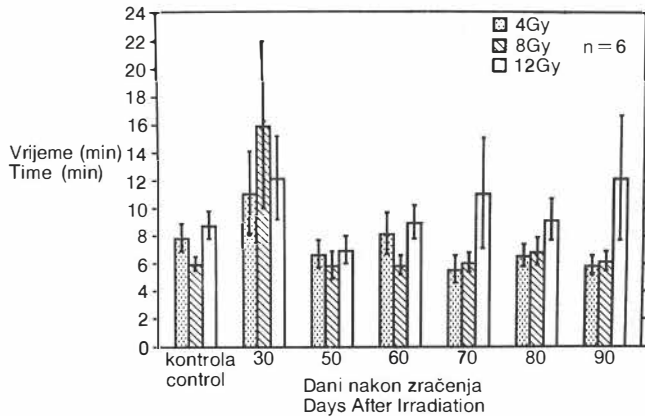
Najviša aktivnost Tc-99m-DISIDA u jetri nije bila pod utjecajem bilo koje od triju radijacijskih doza: 4, 8 i 12 Gy, ni u ranom (1-8 dana), ni u kasnom periodu nakon zračenja (30-90 dana), što je prikazano u slikama 4a, 5a.

Poluživot radiofarmaka u jetri, prikazan slikama 4b i 5b, nije bio promijenjen ni u ranoj ni u kasnoj fazi po zračenju, pri bilo kojoj od tri radijacijske doze. Slično tome, vizualni prikaz žučnog mjehura ili najviša aktivnost Tc-99m-DISIDA u žučnom mjehuru nije pokazivala razliku u ranom (slike 4c i 4d) i kasnom periodu nakon zračenja (slike 5c i 5d).

U suprotnosti s time, vizualni prikaz tankog crijeva dogodio se značajno ranije u životinja koje su ozračene s 8 Gy, i to prvog i osmog dana ( $p < 0,01$ ), kao i u pokusnih životinja ozračenih s 12 Gy i to 1, 3, 6 i 8-og dana nakon zračenja

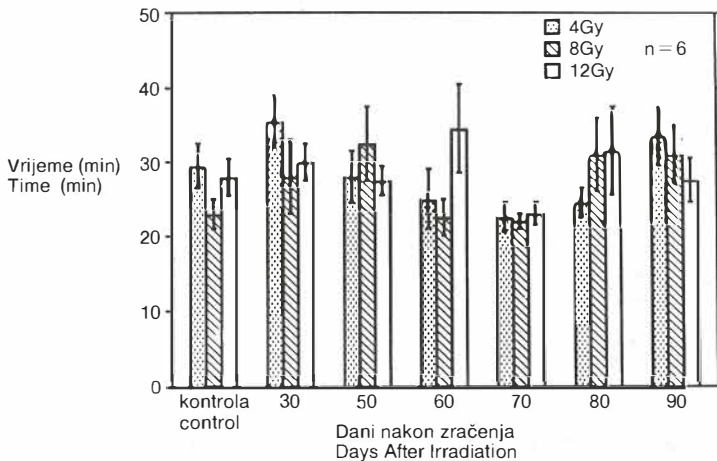
( $p < 0,01$ ). Doza od 4 Gy nije imala učinka na vizualni prikaz tankog crijeva pomoću Tc-99m-DISIDA. To potvrđuje naše ranije opažanje (14) o ubrzanom vizualnom prikazu tankog crijeva pomoću radiofarmaka nakon zračenja cijelog tijela dozom od 8 Gy, a ne i s dozom od 4 Gy Co-60 fotonima.

**Rasprava** — Najnovija istraživanja pokazuju da bilijarna kinetika ubrzava se u ekstrahepatalnom dijelu, a ne u intrahepatalnoj fazi, nakon zračenja cijelog tijela s gama zrakama (14). U izvještajima o posljedicama zračenja jetre, govori se o njenoj umjerenjoj ili teškoj leziji, s hepatomegalijom, žuticom, ascitesom, s malo promjenom LDH i AST, i upućuju na ovisnost tih promjena o dozi zračenja, čiji je prag za oštećenje 35 Gy (18). Raniji su podaci ukazivali na dvije



Slika 5a — Jednokratno zračenje (kasna faza)  
Najviša aktivnost jetre

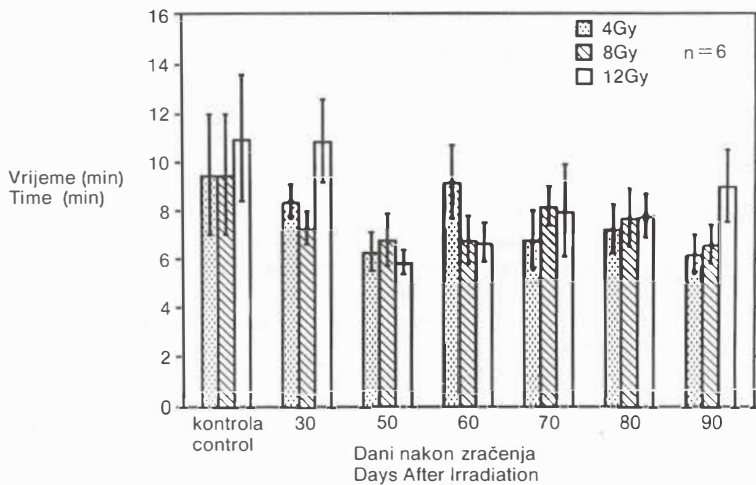
Fig. 5a — 1<sup>st</sup> irradiation (late phase)  
Liver peak activity (mean  $\bar{X} \pm SE$ )



Slika 5b — T 1/2 Tc — 99mm DISIDA u jetri

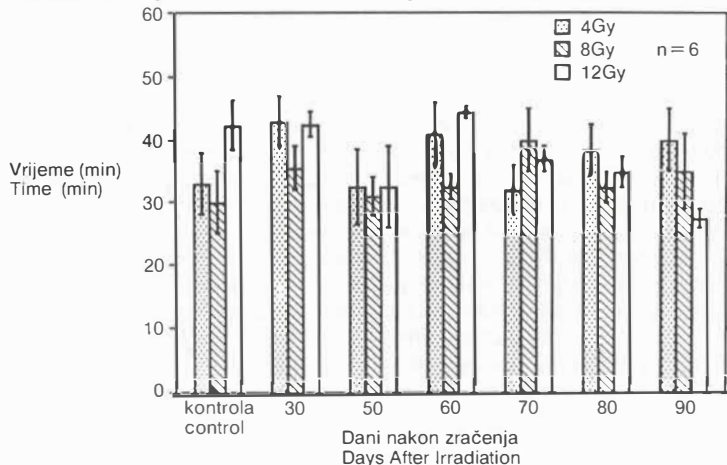
Fig. 5b — T 1/2 of Tc-99m-DISIDA in the liver  
(mean  $\bar{X} \pm SE$ )





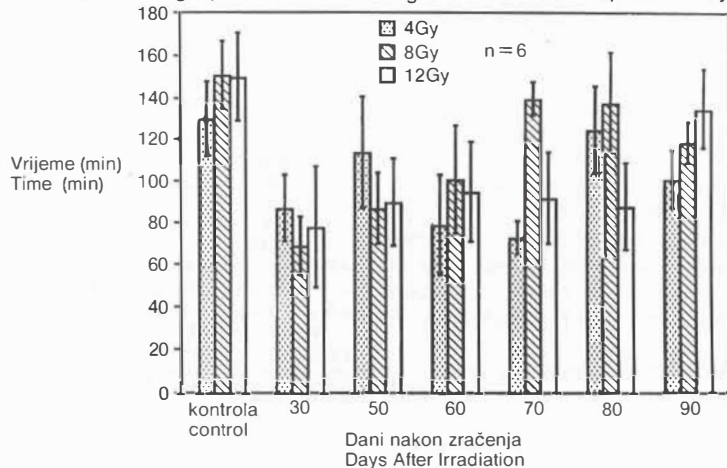
Slika 5c — Vizualni prikaz žučnog mjehura

Fig. 5c — Gall bladder visualization (mean  $\bar{X} \pm SE$ )



Slika 5d — Najviša aktivnost žučnog mjehura

Fig. 5d — Gall bladder peak activity (mean  $\bar{X} \pm SE$ )



Slika 5e — Vizualni prikaz tankog crijeva

Fig. 5e — Intestinal visualization of Tc-99m DISIDA (mean  $\bar{X} \pm SE$ )

faze učinka zračenja na jetru: akutnu i kroničnu, a zbivala se reverzibilna panlobularna kongestija i nepravilna panlobularna hemoragična nekroza u akutnoj fazi. To je pokazivalo progresiju do kasne faze smanjivanja kongestije, ožiljnih promjena i izliječenja, ako doza zračenja nije dostizala 35 Gy. Ako je doza prelazila 35 Gy, nastajala je difuzna fibroza jetre (38). Istraživanja kasnih promjena nakon lokalnog zračenja jetre s brzim neutronima (0-22,5 Gy) ili s gama zrakama (0-90 Gy) pokazivala su smanjenje funkcije jetre ovisno o dozi (17). Manje doze gama zraka (10 Gy) usmjerene na jetru, dovodile su do vakuolarne degeneracije mitohondrija u hepatocitima miševa (24).

Istraživanja proljeva uzrokovanih zračenjem, nakon zračenja trbuha s 10 Gy, ukazivala su na prisutnost žuči u crijevu, što je smatrano glavnim činiteljem proljeva nakon zračenja trbuha u štakora (34). Primijećeno je da se proljev ne zbiva kada se bilijarni protok zaustavi podvezivanjem žučnog voda, ili kad se učini kanulacija glavnog žučnog voda (20). Ti rezultati nude dokaz da proljev uvjetovan zračenjem ne nastaje jedino zbog gubitka epitelnih stanica u kriptama tankog crijeva. Oštećenje apsorpcije u tankom crijevu štakora smatra se da nastaje zbog porasta izlučivanja žučnih soli, a ne zbog učinka na intrahepatalne bilijarne puteve (35). Porast koncentracije žuči u lumenu tankog crijeva smatralo se da je rezultat smanjene apsorpcije žučnih soli u tankom crijevu kao posljedice zračenja gama zrakama od preko 10 Gy. Razvoj proljeva nakon zračenja može biti posljedica učinka žučnih soli na otklanjanje sluzi iz crijeva, a također mogu biti povišene senzitivnosti stanica koje proizvode sluz, na žučne soli nakon zračenja (34, 35), rezultat čega je gubitak sluzne zaštite koja služi sprječavanju gubitka vode i elektrolita iz lumena crijeva (36).

U prikazanom radu pomoću Tc-99m-DISIDA prikazano je da izlaganje regije jetre zračenju Co-60, rezultira s ubrzanjem ekstrahepatalne bilijarne kinetike pri 8 i 12 Gy, no ne pri dozi od 4 Gy gama zračenja. To upućuje na postojanje prag doze za aktivnost žučnog mjehura na ionizirajuće zračenje. To se opaža i nakon zračenja cijelog tijela gama zrakama, kao i dijela tijela, u prvom tjednu po izlaganju zračenju, a bez učinka na parametre intrahepatalne bilijarne kinetike.

Čini se vjerojatnim da odgovor na zračenje, koji se vidi u ranoj postradijacijskoj fazi, kao posljedicu početnog oštećenja baziran je na neurohumoralnom mehanizmu. Rane promjene ekstrahepatalne bilijarne kinetike reverzibilne su, a ne ubrzava se pražnjenje žuči ni

u jednom od kasnih perioda po zračenju (30—90 dana) (slika 5e).

Promjene jetre nakon jedne doze zračenja od 3 Gy usmjereno na jetru kunića, rezultiraju s edemom jetre, osobito izraženom u centrolobularnim dijelovima, u blizini centralne vene i proksimalnim dijelovima velikih krvnih žila, što je osobito izraženo 3 dana i potpuno nestaje 7 dana po zračenju (1). Značajno sniženje LDH primijećeno je 3 dana nakon zračenja jetre ( $p < 0,01$ ), sa kasnijim poboljšanjem tog parametra, što odgovara morfološkim promjenama koje se opisuju kao najizraženije 3 dana po izlaganju zračenju od 3 Gy gama zraka. Isto tako se smanjuje koncentracija AST značajno, 3 dana po zračenju s 8 i 12 Gy Co-60 ( $p < 0,01$ ). No ti nalazi sami po sebi ne upućuju na nesumnjivo oštećenje jetre, jer globalno, oni predstavljaju samo granična odstupanja od normalnih vrijednosti (38).

Funkcionalne promjene bilijarnog trakta prethode morfološkim promjenama (25). Prikazani rezultati potvrđuju prethodno opažanje pri zračenju cijelog tijela u pasa, da se ekstrahepatalna bilijarna kinetika ubrzava nakon zračenja jetre. Ta je promjena reverzibilna i ne opaža se u kasnom periodu poslije zračenja. Izgleda da je povezana s dozom čiji je prag 8 Gy, pri kojoj to nastaje znatno ranije nego morfološke promjene, koje se opisuju pri dozi od 35 Gy (21). Objašnjenje za te nalaze možda leži u oslobađanju neurohumoralnih tvari induciranih zračenjem, a koje djeluju na žučni mjehur, i dovode do reverzibilnih promjena ekstrahepatalne bilijarne kinetike u ranom periodu vremena poslije zračenja.

### Sažetak

Svrha istraživanja bila je analizirati učinak jednokratnog zračenja na hepatobilijarnu kinetiku određenu pomoću Tc-99m-DISIDA u ranom i kasnom periodu vremena nakon zračenja.

U trima skupinama od po šest brakirac pasa ozračena je jetrena regija, s 4, 8 i 12 Gy kobalta-60. Hepatobilijarno istraživanje pomoću Tc-99m-DISIDA učinjeno je u ranoj fazi: 1, 3, 6 i 8-og dana, i u kasnoj fazi: 30, 50, 60, 80 i 90-og dana po zračenju. Analizirani su slijedeći parametri: 1) najviša aktivnost jetre i žučnog mjehura 2) poluživot Tc-99m-DISIDA u jetri, i 3) vizualni prikaz žučnog mjehura i jetre. Rezultati su izraženi kao srednje vrijednosti analiziranog vremena, i standardna pogreška aritmetičke sredine. Statistička je analiza učinjena pomoću t-testa.

Lokalno zračenje jetrenog područja, nije dovelo do značajnih promjena u vremenu prolaza Tc-99m-DISIDA kroz jetru, niti u ranom ni u kasnom vremenu nakon zračenja. Prikaz tankog crijeva uslijedio je značajno ranije u životinja koje su ozračene s 8 i 12 Gy ( $p < 0,01$ ), u ranoj fazi poslije zračenja (1—8-og dana), ali ne i u kasnom postradijacijskom vremenu (30—90 dana). Navedeni rezultati upućuju na činjenicu da jednokratno zračenje područje jetre dovodi do bržeg praž-

njenja žučnog mjehura u ranom periodu nakon zračenja, a bez djelovanja na intrahepatalne bilijarne puteve. Taj se učinak najvjerojatnije događa zbog promjena neurohumoralnih mehanizama koji utječu na kontraktilnost žučnog mjehura, a u povezanosti sa zračenjem područja jetre.

### Literatura

1. Ariel I. M.: The effect of single massive doses of roentgen radiation upon the liver. *Radiology* 57: 561—575, 1951.
2. Austin M. K., Miller M., Quastler H.: The nature of intestinal radiation death. *Radiat. Res.* 4: 303—320, 1956.
3. Berk N. R., Loeb P. M.: Pharmacology and physiology of the biliary radiographic contrast materials. *Seminars in Roentgenology*, XI. No. 3, 1976: p. 147.
4. Bilbao M. K., Dotter C. T., Lee T. G., Katon R. M.: Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) — a study of 10 000 cases. *Gastroenterology* 70: 314—320, 1976.
5. Brecher G., Cronkite E. P., Conard R. A., Smith W. W.: Gastric lesions in experimental animals following single exposures to ionizing radiation. *Am. J. Pathol.* 34: 105—119, 1958.
6. Brick I. B.: Gastrointestinal tract. *A.M.A. Arch. Inst. Med.* 96: 26—31, 1955.
7. Case J. T., Wartin A. S.: Occurrence of hepatic lesions in patients treated by intensive deep roentgen irradiation. *Am. J. Roentgenol.* 12: 27—46, 1924.
8. Caster W. O., Armstrong W. D.: Electrolyte metabolism after total-body x-irradiation. *Radiat. Res.* 5: 189—204, 1956.
9. Conard R. A., Cronkite E. P., Brencher G., Strome C. P. A.: Experimental therapy of gastrointestinal syndrome produced by lethal doses of ionizing radiation. *J. Appl. Physiol.* 9: 227—233, 1956.
10. Cooperberg P. L., Burhenne H. J.: Real-time ultrasound: diagnostic technique of choice in calculous gallbladder disease. *N. Engl. J. Med.* 302: 1277—1279, 1920.
11. Cronkite E. P., Brecher G.: Effects of whole-body irradiation. *Ann. Rev. Med.* 3: 193—214, 1952.
12. Curran P. F., Webster E. W., Housepian J. A.: The effect of x-irradiation on sodium and water transport in rat ileum. *Radiat. Res.* 13: 369—380, 1960.
13. Dawson A. M., Isselbacher K. J.: Studies on lipid metabolism in the small intestine with observations of the role of bile salts. *J. Clin. Invest.* 39: 730—740, 1960.
14. Duraković A., Duraković Z.: Hepatobilijarna kinetika u pasa nakon zračenja cijelog tijela gama-zrakama. *Medicina* 22: 123—125, 1986.
15. Fajardo L. F., Colby T. V.: Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 584—588, 1980.
16. Flemma R. J., Capp M. P., Shingleton W. W.: Percutaneous transhepatic cholangiography. *Arch. Surg.* 90, No. 5, 1974; p. 578.
17. Geraci J. P., Jackson K. L., Thrower P. D., Mariano M. S.: Relative biological effectiveness of cyclotron fast neutrons for late hepatic injury in rats. *Radiat. Res.* 82: 570—578, 1980.
18. Ingold J. A., Reed G. B., Kaplan H. S., Bagshaw M. A.: Radiation hepatitis. *Am. J. Roentgenol.* 93: 200—208, 1965.
19. Jaskson K. L., Entenman C., Rhodes R.: Electrolyte excretion in the rat after severe intestinal damage by x-irradiation. *Radiat. Res.* 8: 361—373, 1958.
20. Jackson K. L., Entenman C.: The role of bile secretion in the gastrointestinal radiation syndrome. *Radiat. Res.* 10: 67—79, 1959.
21. Kurohara S. S., Swenson N. L., Usselman J. A., George F. W.: Response and recovery of liver to radiation, as demonstrated by photoscans. *Radiology* 89: 129—135, 1967.
22. Lack L., Weiner I. M.: In vitro absorption of bile salts by small intestine of rats and guinea pigs. *Am. J. Physiol.* 200: 313—317, 1961.
23. Loberg M. D., Cooper M., Harvey E., Callery P., Faith W.: Development of new radiopharmaceuticals based on n-substitution of iminodiacetic acid. *J. Nucl. Med.* 17: 633—638, 1976.
24. McCardle R. C., Congdon C. C.: Mitochondrial changes in hepatic cells of x-irradiated mice. *Am. J. Path.* 31: 725—732, 1955.
25. Meyer P. D., Gurli N., Den Besten L.: A role for gallbladder stasis in gallstone formation. *Clin. Res.* 25: 315 A, 1977.
26. Mudge G. H.: Urisosuric action of cholecystographic agents: a possible factor in nephrotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 385: 929, 1971.
27. Pedrosa C. S.: Computed tomography in obstructive jaundice. II. The cause of obstruction. *Radiology* 139: 635—645, 1981.
28. Pereiras R. jr., Chiprut R. O., Greenwald R. A., Schiff E. R.: Percutaneous transhepatic cholangiography with the »skinny needle«, a rapid, simple and accurate method in the diagnosis of cholestasis. *Ann. Int. Med.* 85: 562—568, 1977.
29. Phillips R., Karnofsky D. A., Hamilton L. D., Nickson J. J.: Roentgen therapy of hepatic metastases. *Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med.* 71: 826—834, 1954.
30. Preisig R., Cooper H. L., Wheeler H. O.: The relationship between taurocholate secretion rate and bile production in the unanesthetized dog during cholinergic blockade and during secretion administration. *J. Clin. Invest.* 41: 1152—1162, 1962.
31. Scholz F. J., Larsen C. R., Wise M. D.: Intravenous cholangiography: recurring concepts. *Seminars in Roentgenology*, XI. No. 3, 1976; p. 197.
32. Schmidt C. E., Ivy A. C.: The general function of the gallbladder do species lacking gallbladder possess its functional equivalent? The bile and pigment output of various species of animals. *J. Cellular Comp. Physiol.* 10: 365—383, 1937.
33. Sorotka H.: Physiological chemistry of the bile. William & Wilkins Co., Baltimore, MD, 1937.
34. Sullivan M. F.: Dependence of radiation diarrhea on the presence of bile in the intestine. *Nature* 22: 1217—1218, 1962.
35. Sullivan M. F.: Bile salt absorption in the irradiated rat. *Am. J. Physiol.* 209: 158—164, 1965.
36. Sullivan M. F., Hulse E. V., Mole R. H.: The mucus-depleting action of the bile in the small intestine of the irradiated rat. *Brit. J. Exptl. Pathol.* 46: 235—244, 1965.
37. Swift M. N., Taketa S. T., Bond V. P.: Effects of partial shielding of rat intestine during x-irradiation. *Federation Proc.* 13: 523—530, 1954.
38. Tefft M., Mitus L. D., Vawter G. F., Filler R. M.: Irradiation of the liver in children: review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. *Am. J. Roentgenol.* 108: 365—385, 1970.
39. Waren S.: Effects of radiation on normal tissues. IV. Effects of radiation on gastrointestinal tract, including salivary glands, liver and pancreas. *Arch. Pathol.* 34: 749—787, 1942.

40. Weissmann H., Freeman L. M.: The biliary tract. U: Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging, 3—2 izdanje. Vol. 2: 879—1049, 1984.

41. Wharton T. J., Deiclos L., Gallagher S., Smith J. P.: Radiation hepatitis induced by abdominal irradiation with the cobalt—60 moving strip technique. Am. J. Roentgenol. 117: 73—80, 1973.

Adresa autora: Dr. Asaf Duraković, profesor radiologije i nuklearne medicine, OAK Ridge udruženi univerziteti, OAK RIDGE, TN i Washington, DC, USA.

# XIII KONGRES RADIOLOGA JUGOSLAVIJE

održaće se oktobra 1988. godine  
na Ohridskom jezeru

## TEME KONGRESA:

- A. Radiodijagnostika:
  - Interventna radiologija
  - Ultrazvučna dijagnostika
  - Neuroradiologija
  - Pedijatrijska radiologija
  - Profesionalna obolenja
  - Slobodne teme
- B. Radioterapija:
  - Mesto i uloga radioterapije u lečenju malignoma genitalnih organa
  - Planiranje, kontrola i efekti radiološke terapije pomoću savremenih metoda
  - Problematika terapije malignih obolenja u pedijatriji
  - Slobodne teme
- C. Radiobiologija, radiofizika i radiološka zaštita (tematika po slobodnom izboru)

PREDSEDNIK ORGANIZACIONOG ODBORA  
Doc. Dr Boris Jamakoski, s. r.

Adresa: Udruženje radiologa Jugoslavije  
(organizacioni odbor)  
Poštanski fah 703, 91000 Skopje

**RAČUNARSKA OBRADA I INTERPRETACIJA STATIČKOG SCINTIGRAMA BUBREGA**

**COMPUTER PROCESSING AND INTERPRETATION OF THE STATIC KIDNEY SCINTIGRAM**

Pješivac Z., Kamenjicki E., Stefanović Lj.

**Abstract** — By GAMMA-11 MACRO and FORTRAN-4 programmes, designed in our Department, the left and right kidney diameters, the difference in the height of the upper poles and the difference in accumulated radioactivity in one versus the other kidney were determined. In the defined phase of processing, on the colour monitor, the tables of the described characteristics of the kidney scintigram were displayed. By giving the parameters of the scintigraphic characteristics, the »image« of the recorded report was generated in the computer's memory, which after the processing had been terminated and was printed on the printer by subsequent referring. This report is issued together with the scintigram obtained on the photosensitive paper. Uniformity of the processing and the procedure of issuing the report considerably accelerates the flow of patients for this diagnostic procedure.

**UDC:** 616.61-073:539.163

**Key words:** Kidney-radionuclide imaging, computers

**Orig. sci. paper**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 73—76, 1988

**Uvod** — U nameri da se, koliko je to moguće, poveća stepen objektivnosti, tačnosti i ažurnosti u obradi statičkih scintigrama, izrađena je aplikacija pomoću koje se obrađuje statički scintigram bubrega kao ulazni podatak. Na taj način se u kraćem vremenu dobija pisani računarski izveštaj sa obrađenim podacima koji se koriste za interpretaciju nalaza. Sistematizovanjem i prenošenjem problema na računar eliminišu se u velikoj meri višestruka kruženja dokumentacije od prijemnog osoblja do tehničara ka lekaru i obratno, a u potpunosti vreme koje se provede u daktilo kucanju nalaza.

**Materijal i metode** — Za scintigrafska ispitivanja bubrega korištena je LFOV Searle GAMMA kamera, a scintigrami su obrađeni na računaru DEC PDP 11/34 F/B sa Software-om GAMMA-11 V3.0 (tabela 1). Za scintigrafiju bubrega se upotrebljava  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS. Apliciranje 74 MBq ovog radiofarmaka vrši se 1,5 h pre početka snimanja koje se obavlja u sedećem položaju posteriorno, a po potrebi i u ležećoj posteriornoj projekciji. Akvizicija se obavlja u matrici  $64 \times 64$  (word) koja daje mogućnost pos-

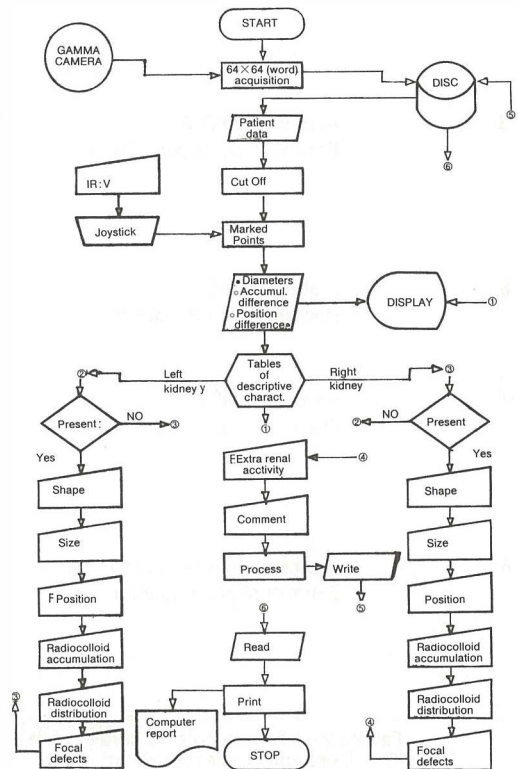


Tabela 1 — Makro dijagram toka  
 Fig. 1 — Macro Flow Chart

tavljanja iregularnih regija od interesa. Obrada statičkog scintigrama bubrega započinje pozivom GAMMA-11 MACRO programa koji uz smutiranje i interpolaciju vrši smeštanje posteriornog scintigrama u SAVE zonu (1).

Zatim, pozivaju se FORTRAN-ski programi čiji je zadatak da odstrane jedan deo aktivnosti tj. da urade Cut Off (3). Cut Off u ovom slučaju predstavlja 25% vrednosti od ćelije sa maksimalnim brojem impulsa. Sve one ćelije čija je vrednost

R. br. tabele No. table	Opis Description	Parametri Parameters
1	Da li se bubreg prikazuje Present	1.1 Da Yes 1.2 Ne No
2	Oblik Shape	2.1 Pravilan Normal 2.2 Nepravilan Abnormal
3	Veličina Size	3.1 Smanjen Decreased 3.2 Obično velik Normal 3.3 Povećan Enlarged
4	Položaj Position	4.1 Uobičajen Normal 4.2 Niži — pomičan Low — mobile 4.3 Niži — nije pomičan Low — not mobile 4.4 Viši High
5	Akumulacija R. A. Radiocolloid accumulation	5.1 Obilna Profuse 5.2 Manje od uobičajenog Low than normal 5.3 Oskudna Poor
6	Distribucija R. A. Radiocolloid distribution	6.1 Ravnomerna Uniform 6.2 Neravnomerna Non uniform
7	Fokalni defekti Focal defects	7.1 Nema Absent 7.2 Jedan defekt One defect 7.3 Više defekata Several defects
8	Ekstrarenalna radioaktivnost Extrarenal accumulation	8.1 Uobičajena Normal 8.2 Povećana Enlarged 8.3 Izrazito povećana Expressive enlarged

Tabela 2 — Tabele opisnih karakteristika scintigrama sa parametrima scintigrafske slike  
Table 2 — Descriptive characteristics of the kidney scan with the parameters of visual presentation

manja i jednaka izračunatom Cut Off-u postavljaju se na nulu. Autori su eksperimentalnim putem utvrdili veličinu od 25 %. U sledećem koraku pomoću komandi IR i V obeležavaju se spoljne ivice oba bubrega. Tako obeležen scintigram, naredni fortranski programi koriste za izračunavanje dijametara, razlike u visini gornjih polova, kao i razlike u nakupljenoj aktivnosti jednog u odnosu na drugi bubreg. Prilikom smeštanja iregularnih regija u SAVE zonu, njihove koordinate se zapisuju u SAVE Area Descriptor Block, Index-i od 131 do 134 i od 135 do 138 (2). Ovi indeksi služe za označavanje proksimalnog, distalnog, medijalnog i lateralnog markera oba bubrega. Za izračunavanje uzdužnog dijametra jednog bubrega koriste se proksimalni i distalni marker, a poprečnog medijalni i lateralni marker. Kod izračunavanja dijametara primenjena je formula za dijagonalnu udaljenost između dve

tačke:  $d = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} \times$  faktor transformacije. Ovaj faktor se izračunava kao odnos prečnika vidnog polja GAMMA kamere i dimenzije matrice u kojoj se vrši akvizicija.

Prečnik vidnog polja kamere iznosi 38,7 cm (4). Iz toga sledi da dužini prečnika vidnog polja  $R = 38,7$  cm odgovara 64 piksela, odnosno 0,604 cm jednom pikselu. Razlika u visini gornjih polova bubrega izračunava se iz pozicije oba proksimalna markera. Značajnom razlikom se smatra razlika veća od 4 cm. Za izračunavanje razlike u nakupljenoj aktivnosti jednog bubrega u odnosu na drugi koriste se indeksi 202 i 203. Bubreg sa većom aktivnošću uzima se za veličinu 100 % i stavlja u odnos sa drugim bubregom primenom procentnog računa. Naredni fortranski programi omogućuju pojavljivanje tabela opisnih karakteristika scintigrama bubrega, pomoću kojih se izborom parametara scintigrafске

Medicinski fakultet, Novi Sad  
Medical faculty, Novi Sad  
Institut za Onkologiju  
Institute of Oncology  
Zavod za Nuklearnu medicinu  
Department of Nuclear medicine  
Sremska Kamenica

PREGLED: Scintigrafija bubrega, 99M-TC-DMS, 74 MBq  
TEST: Renal scintigraphy,

PREZIME I IME: P... M... /86, bubreg, S, 11-9-86  
SURNAME AND NAME: kidney,

LEVI LEFT	(DIMENZIJE) (DIMENSIONS)	DESNI RIGHT	ODNOS RADIOAKTIVNOSTI RADIOACCUMULATION RELATION
— PD = 6. cm — UD = 12. cm		— PD = 8. cm — UD = 11. cm	LEVI 46 % Left DESNI 54 % Right
LEVI LEFT		DESNI RIGHT	
Bubreg je pravilnog oblika. Normal shape. Obično je velik. Normal size. Uobičajenog je položaja. Normal position. Akumulira radioizotop obilno. Profuse radiocolloid accumulation. Distribucija radioaktivnosti je ravnomerna. Uniform radiocolloid distribution. Fokalni defekti se ne prikazuju. No focal defects.		Bubreg je pravilnog oblika. Normal shape. Obično je velik. Normal size. Uobičajenog je položaja. Normal position. Akumulira radioizotop obilno. Profuse radiocolloid accumulation. Distribucija radioaktivnosti je ravnomerna. Uniform radiocolloid distribution. Fokalni defekti se ne prikazuju. No focal defects. Ekstrarenalna aktivnost je uobičajena. Extrarenal accumulation is normal.	

#### MIŠLJENJE CONCLUSSION

Uredan scintigram oba bubrega.  
Normal scintigraphy of both kidney.

Tabela 3 — Kompjuterski izvještaj nastao na osnovu izabranih parametara iz tabela  
Table 3 — A computer report based on the parameters chosen from the tables

Dijametri Diameters	Organ Organ	p	r	
	Levi bubreg Left kidney			
	Film Film		Računar Computer	
	x ± SD		x ± SD	
Poprečni Horizontal	5,62 ± 0,58	6,12 ± 0,82	0,001	0,85
Uzdužni Vertical	10,27 ± 1,04	10,75 ± 1,12	0,001	0,93
	Desni bubreg Right kidney			
Poprečni Horizontal	5,42 ± 0,80	5,82 ± 1,03	0,001	0,87
Uzdužni Vertical	10,07 ± 1,22	10,97 ± 1,49	0,001	0,94

Tabela 4 — Komparacija dijametara organa merenih na filmu i računaru  
Table 4 — Comparison of the organ diameters as measured on the film and on the computer

slike obavlja analiza scintigrama iz koje proizlaze opis i konačno mišljenje o scintigrafskim karakteristikama bubrega.

**Rezultati** — Kod ocenjivanja upotrebljivosti metoda računarskog izračunavanja dijametara bubrega autori su uzeli kao referencu dijametre bubrega izračunate sa Micro Dot filma (tabela 2 i 3). Merenja su izvršena kod 40 pacijenata, a komparacija dobijenih rezultata prikazana je u tabeli 4.

**Diskusija** — U dosadašnjem načinu rada posle pozivanja slike organa na ekran i njenog kopiranja na fotosenzitivni papir morale su se odrediti dimenzije bubrega, proceniti nakupljanje aktivnosti, utvrditi razlika u visini, oblik itd., i izdati nalaz. Ovo je obavljeno direktno od strane lekara pisanjem na mašini ili diktiranjem u diktafon i naknadnim prekucavanjem od strane daktilografa. Egzaktnost određivanja dijametara bubrega računarskim putem, prikazana u rezultatima, omogućila je izradu računarske aplikacije koja znatno pojednostavljuje rad. Posle pozivanja slike organa i zadavanja parametara odgovarajućim šiframa zadaju se instrukcije na osnovu kojih računar formira konačnu sliku na monitoru i odštampa nalaz.

**Zaključak** — Programi za računarsku obradu statičkog scintigrama bubrega značajno ubrzavaju analizu scintigrama bubrega, vrlo egzaktno određuju dijametre organa, razliku u nakupljenoj aktivnosti, razliku u visini gornjih polova, te ubrzavaju i pojednostavljuju izdavanje pisanih izveštaja o scintigrafskom nalazu. U praktičnom radu se otklanja potreba za daktilografisanjem, a

ubrzani rad na obradi i izdavanju nalaza omogućuje veći protok pacijenata predviđenih za ovu vrstu pregleda.

#### Sažetak

Pomoću GAMMA-11 MACRO i FORTRAN-4 programa, izrađenih u našem zavodu, određuju se dijametri levog i desnog bubrega, razlika u visini gornjih polova kao i razlika nakupljene radioaktivnosti jednog u odnosu na drugi bubreg. U određenoj fazi obrade, na kolor monitoru, prikazuju se tabele opisnih karakteristika scintigrama bubrega. Zadavanjem parametara scintigrafskih karakteristika, u memoriji računara formira se »slika« pisanog izveštaja, koji se po završenoj obradi naknadnim pozivanjem štampa na štampaču. Ovaj se izveštaj izdaje zajedno sa scintigramom koji je dobijen na fotosenzitivnom papiru. Jednoobraznost procesa obrade i postupka izdavanja izveštaja umnogome ubrzava protok ispitanika za ovu vrstu pregleda.

#### Literatura

1. Digital Equipment Corporation.: General Data Analysis Commands. Gamma 11 Operator's Guide 5: 1—91, 1981.
2. Digital Equipment Corporation.: Save Area Subroutines. Gamma 11 System Reference Manual 3.1.3: 6—11, 1981.
3. Digital Equipment Corporation.: FORTRAN-4 Language Reference Manual, 1979.
4. Searle Diagnostics.: Specifications. PHO / GAMMA LFOV Scintillation Camera System 4:1—1, 1977.

Adresa autora: Zdravko Pješivac, Institut za onkologiju, Zavod za nuklearnu medicinu, 21204 Sremska Kamenica.



## SYNGENEIC LYMPHOMA IN MICE C3Hf/Bu DOES NOT METASTASIZE INTO THE BRAIN

Huljev D., Graf D., \*Rajković-Huljev Z.

**Abstract** — Highly sensitive, nondestructive neutron activation analysis was applied to assess differences in concentration of trace elements in the brain tissue of normal and syngeneic lymphoma bearing C3Hf/Bu mice. Means of trace element concentrations in brain tissues of 10 control and 60 lymphoma bearing mice were compared statistically. It is considered that syngeneic lymphoma in C3Hf/Bu mice does not metastasize in the brain. This has been established by cytological and pathohistological studies. The present study was intended to verify this fact. The study attempted to determine the marker (metal, metals) in the brain of lymphoma bearing mice. The method did not detect substantial metal content changes in the brain of such mice—as compared to normal mice— and the experiment can therefore be used to support the already established claim, i.e., that no metastases develop in brain tissue during lymphoma proliferation in mice. This can be assumed because earlier experiments established that any metastases result in the accumulation of metals in the metastasis-involved tissue, or in the release of metals from such tissue. In view of the obtained results, no marker of this tumorous process for murine brain tissue could have been detected.

**UDC:** 616.42-006.441 : 616.831-074

**Key words:** lymphoma, trace elements, activation analysis, brain-analysis, neoplasm metastasis

**Orig. sci. paper**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 77—79, 1988

**Introduction** — Neutron activation analysis is one of the most sensitive analytical methods for the determination of trace metals in biological samples (2, 3, 6, 9, 14, 15). It is well known that lymphoma in mice metastasizes into the lymph nodes, spleen, liver and lungs (2, 4, 5, 8). No metastases have been detected in the brain (12). Interestingly enough, metal accumulation is observed in some tumors, and a reduced concentration in others (2, 10). Small experimental animals do not easily lend themselves to establishing the topography of trace metal distribution in the brain; in this case, however, this was not required because no major changes were observed during the pilot test. Nevertheless, we expected that the very sensitive analytical method used in our case would detect some metal concentration differences in brains of mice with and without tumorous processes in the body. None were found. As reported, malignant tumors affecting some organs are distinguished by high copper concentrations; for example, it is possible to follow the course of Hodgkin's disease by monitoring serum copper levels (1, 13). Thus, serum copper has become a marker for malignant lymphoma in humans. A substantially higher cobalt level has been established in female breast cancer (2). In case of lymphoma in mice we have not detected a significant difference

between the metal levels in the brain tissue of affected and healthy mice. We have only succeeded in demonstrating that our results fit in with the pathohistological studies of the brain in mice, which show that lymphoma produces no brain metastases in mice, i.e., the tumorous process which develops in the experimental animal produces no major changes.

**Material and methods** — Male mice of highly involved C3Hf/Bu strains were used. The mice were obtained from Department of Experimental Radiotherapy, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas, USA, and have since been bred by incest mating in the laboratory animal breed of the »Rudjer Bošković« Institute. At the beginning of the test the animals weighed 20 to 30 g, while their age was 12 to 15 weeks. The lymphoma used in the experiments developed spontaneously in the thymus of a C3Hf/Bu mouse in a laboratory animal breed in Houston. Subsequently the tumor was transplanted by intramuscular injections of tumor cell suspensions into the leg. Following the injection of  $10^6$  tumor cells into the rear right leg the tumor became palpable in 12 to 14 days. The tumor grew continuously, and the animals died 55 to 60 days following tumor cell injection.

Metastases developed in regional lymph nodes as early as 20 days following tumor cell injection. After 40 days they could be found in distant lymph nodes and, somewhat later, in the spleen and liver. Seventy male animals were used in the experiment and  $10^6$  live tumor cells were injected into 60 animals. The remaining 10 mice were used as controls. The control group was divided into three subgroups.

The healthy mice group was sacrificed at the beginning (day 5), in the middle (day 35) and at the end (day 55—60) of the experiment. Groups of infected animals were sacrificed 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 and 60 days after tumor transplantation. The entire brain of affected and healthy mice was removed: the mice were benumbed with ether, killed by breaking the cervical spine and soaked in an asepsol solution: an incision was then made on the skin, the skull was opened and the brain removed. Each brain was placed into a clear quartz bottle. The samples were weighed and dried at  $110^\circ\text{C}$  (383 K) in a drier. The samples were then placed into polyethylene vessels and irradiated in a nuclear reactor. Irradiation was completed for 120 hours at neutron flux  $1.8 \times 10^{12} \text{ n cm}^{-2} \text{ sec}^{-1}$ , and the temperature of  $50^\circ\text{C}$  (323 K). After irradiation, samples were cooled for various periods until the decay of short-lived isotopes. This was necessary since some isotopes ( $^{24}\text{Na}$ ) emit similar gamma rays as the isotopes of metals which we wanted to determine. The polyethylene ampoules were then decontaminated because of possible contamination with fingers before irradiation. The measurements were carried out with a Ge/Li detector, Canberra 7229 (resolution 2.3 KeV at the 1332.5 KeV, gamma peak of  $^{60}\text{Co}$ , efficiency

14 %), connected to a 4096 channel pulse height analyzer (Canberra 8100). The quantitative content of elements in a measured samples was calculated with the activation analysis formula.

**Results** — The results of our experiments showed the claim that lymphoma does not metastasize into the brain of experimental C3Hf/Bu mice to be close to the truth. Table 1 reviews experimental data showing that the brain is a rather closed system and that major changes occurring in the body do not manifest themselves in the brain. Of course, in the present case this applies only to the concentrations of the measured metals. Quartz and polyethylene vessels and accessories were used in order to avoid tissue contamination. No chemical was used to treat the tissue. Following tissue irradiation, the elements were not chemically separated because this was not necessary as the analysis was focused on metals whose photo-peaks do not overlap (in the method under consideration) and can therefore be determined simultaneously.

**Discussion and conclusion** — The results show relatively very small differences of trace elements concentrations in healthy brain tissues. The differences were not statistically significant, which is probably also due to the use of genetically identical C3Hf/Bu mice. Furthermore, the mice live in the same environment, eat the same food, drink the same water, and are of the same age and sex (male). Metal content in the brains of infected mice also differed very little, and the same goes for the difference between brain tissues of lymphomatous and healthy mice. This shows that no changes influencing metal

Element	Fe	Co	Zn	Se	Sr	Sb	Cs
Lymphoma bearing mice (60 samples)							
X <sub>1</sub> -arithmetic mean	304.0	0.5	200.0	2.0	0.3	0.8	0.02
Range	150—400	0.3—1.0	100—250	1.3—3.0	0.1—0.4	0.3—1.0	0.01—0.04
Sd <sub>1</sub> -standard deviation	98.76	0.2	56.4	0.83	0.095	0.19	0.007
Control mice (10 samples)							
X <sub>2</sub> -arithmetic mean	300.0	0.47	216.7	1.5	0.23	0.7	0.03
Range	250—350	0.4—0.5	150—250	1.2—2.0	0.15—0.25	0.3—0.8	0.02—0.05
Sd <sub>2</sub> -standard deviation	50.0	1.06	28.87	0.5	0.058	0.1	0.02
t	0.1	0.45	0.7	1.3	1.6	1.2	1.0

p > 0.1; non significant (Student's t-test)

Table 1 — Trace element's in brain tissues of lymphoma bearing C3Hf/Bu mice (60) and control mice (10). The concentrations of elements expressed in  $\mu\text{g}$  of an element per gram of dry tissue ( $\mu\text{g/g} = \text{ppm}$ )

content occurred in the brain tissue of lymphoma-infected mice (11). Neutron activation analysis (NAA) proved to be a very good method for the early detection of metal content changes because of its very high sensitivity. Whereas pathohistological tests have shown metastases to develop 20 days after the mice were infected (rear right leg) with lymphoma, NAA data indicated changes in metal concentrations as early as after 10 days (7). This is precisely why NAA was used to determine some metals in brain tissue, because we expected that this highly sensitive method would detect very subtle metal content changes in mouse brain cells. The experiment showed, however, no metal concentration changes during tumor development. As reported, syngeneic lymphoma in mice brings about major changes in lymph node structure and metal content (4, 5, 12). Metals, particularly iron and strontium, are mainly released from the lymph node system (7). Nonessential metals mainly present a high instability, and their concentration alternately increases and decreases during the development of the tumor. The concentrations of essential metals in the blood serum of mice can increase as the lymphoma progresses; however, as the disease advances further the content drops to normal (iron). In this case cobalt concentrations decrease continuously, whereas the blood serum zinc level remains constant until the death of the animal (7). It has been shown that tumor growth and metastasizing in human as well as in experimental animals are followed by trace metals imbalance (2, 3, 7). Our results showed complete absence of any significant differences in metal concentrations between brain tissues of normal and lymphoma bearing mice proving though that this type of experimental tumor in C3Hf/Bu mice doesn't metastasize into brain.

### Sažetak

Singeni limfom u miša C3Hf/Bu ne metastazira u mozak

Vrlo osjetljiva nedestruktivna neutronska aktivacijska analiza je upotrebljena za utvrđivanje razlike u koncentracijama tragova elemenata u tkivu mozga zdravih i singenim limfomom inficiranih miševa soja C3Hf/Bu. Srednje koncentracije tragova elemenata u tkivu mozga 10 zdravih i 60 limfatičnih miševa su statistički komparirani. Smatra se da singeni limfom u miša C3Hf/Bu ne metastazira u mozak. To je utvrđeno citološkim i patohistološkim istraživanjima. Svrha rada je bila da se ta činjenica provjeri. Cilj istraživanja je bio da se pokuša odrediti marker (metal, metal) u mozgu limfatičnih miševa. Budući da niti ovom osjetljivom metodom nismo mogli utvrditi značajnije promjene u sadržaju metala u mozgu limfatičnih prema zdravim

miševima, može se ovim eksperimentima dati podrška već utvrđenom, da tijekom bujanja limfoma u miša ne dolazi do metastaza u tkivu mozga. To se može pretpostaviti zato, jer je ranijim eksperimentima utvrđeno da svako metastaziranje ima za posljedicu nakupljanje ili otpuštanje metala iz metastazom zahvaćenog tkiva. Zbog tako dobivenih rezultata, marker ovog tumorskog procesa za tkivo mozga u miša nije mogao biti otkriven.

### References

- Hrgovčević M., Tessmer C. S., Thomas F. B., Ong P. S., Gamble J. F., Shulienberger C. C.: Serum copper observation in patients with malignant lymphoma. *Cancer* 32: 1512—1524, 1973.
  - Huljev D., Maričić Ž., Graf D.: Determination of trace elements in oncology by neutron activation analysis. *Libri oncol.* 4: 387—393, 1981.
  - Huljev D.: Metals — markers of tumor growth. *Radiol. Jugosl.* 20: 177—180, 1986.
  - Jurin M.: Dynamic of immunological reaction of mouse syngeneic lymphoma determined in vivo and in vitro. *Period. biol.* 75: 245—249, 1973.
  - Kruger G.: Morphologic studies of lymphoid tissues during the growth of an isotransplanted mouse tumor. *J. Natl. Cancer Inst.* 39: 1—15, 1967.
  - Mantel M.: Limits of detection of trace elements in biological materials analysed by instrumental neutron activation analysis using X-ray spectrometry and magnetic deflection of  $\beta$ -rays. *Analyst* 108: 1190—1194, 1983.
  - Maričić Ž.: Komparaciona istraživanja oligoelemenata u tumorskim i normalnim limfnim žljezdama glave i vrata. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Disertacija, 1976.
  - Martiner-Ramon A., Renau-Piqueras J., Cervera J.: Ultrastructural and morphological surface characteristics of lymphoblasts from Burkitt's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia in tissue culture. *J. Submicr. Cytol.* 11: 395—407, 1979.
  - Miller D. A., Guinn V. P.: Precision high-speed neutron activation analysis via very short-lived activities. *J. Radioanal. Chem.* 32: 179—188, 1976.
  - Mulay I. L., Roy R., Knox B. E., Suhr N. H., Delaney W. E.: Trace metal analysis of cancerous and noncancerous human tissues. *J. Natl. Cancer Inst.* 47: 1—13, 1971.
  - Plavšić B.: Promjene imunološke reaktivnosti miševa sa singenim limfomom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Magistarski rad. 1974.
  - Plavšić B., Jurin M.: Immunological changes in mice with syngeneic lymphoma changes in the weight and morphology of lymphoid organs. *Period. biol.* 77: 97—105, 1975.
  - Roguljić A., Mikac-Dević D., Krušić J.: Copper, zinc and magnesium levels in healthy tissue and benign and malignant tumors of the uterus. *Period. biol.* 82: 213—216, 1980.
  - Schmidt P. E., McMillan D. J.: Neutron activation analysis program for multielement trace analysis with absolute counting. *Anal. Chem.* 48: 1962—1969, 1976.
  - Shinogi M., Fukuda K., Nakazawa M., Mori I.: The study of elements in organisms by neutron activation analysis. III. The distribution of trace elements in various organs of normal rat and in cell fractions of rat liver. *Chem. Pharm. Bull.* 28: 2094—2100, 1980.
- Adresa autora: Dr D. Huljev, dipl. inž., viši znan. suradnik, Središnji institut za tumore i slične bolesti, Laboratorij za eksperimentalnu kancerologiju, Ilica 197, 41000 Zagreb

# Ranital®

tablete 300 mg

(ranitidin)

za zdravljenje akutnega peptičnega  
ulkusa na duodenumu  
in želodcu



- ena tableta zvečer
- enostavno doziranje, pri bolnikih je boljše sprejet
- med podaljšanim zdravljenjem dajemo zaradi zaščite pred ponovitvijo ulkusa Ranitala zvečer v dozi 150 mg

 lek tovarna farmaceutskih in  
kemičnih izdelkov, n.s.o.,  
Ljubljana

**HEMIJSKE I BIOLOŠKE OSOBINE  $^{99m}\text{Tc}$ -DIKARBOKSIPROPANDIFOSFONATA (DPD).  
III. UPOREĐENJE BIOMEDICINSKIH OSOBINA KITOVA RAZLIČITOG SASTAVA**

CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF  $^{99m}\text{Tc}$ -DICARBOXYPROPANE  
DIPHOSPHONATE (DPD). III. COMPARISON OF BIOMEDICAL CHARACTERISTICS  
OF KITS WITH DIFFERENT COMPOSITION

Vanlič-Razumenić N., Rastovac M., Erdeljan D., Tajfel D.

**Abstract** — A series of freeze-dried Sn-DPD kits for preparation of  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD with different compositions was checked by use of biological experiments in two kinds of experimental animals (rats and dogs) in order to provide the best quality for scintigraphic purpose. Kits with the best biologic selectivity were applied in a subsequent clinical trial. Furthermore, the influence of light on bench-life of DPD kits was examined.

**UDC:** 539.163

**Key words:** radionuclide imaging, technetium, dicarboxypropane diphosphonate

**Orig. sci. paper**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 81—88, 1988

**Uvod** — Na osnovu ranijih hemijskih i bioloških ispitivanja obeleženih rastvora  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD i optimizacije uslova za pripremu liofilizovanog kompleksa Sn-DPD (12, 13), nastavljeni su radovi koji su tema ovoga članka i čiji je cilj provera i obezbeđenje visokog kvaliteta liofilizovane neaktivne komponente za obeležavanje tehnećijumom-99m i dobijanje osteotropnog reagensa velike biološke selektivnosti.

Kod preparata na bazi fosfonata javljaju se izvesni karakteristični problemi, kao osetljivost na uticaj svetlosti (6), uticaj radiolize u kombinaciji sa delovanjem vazdušnog kiseonika (1, 2), pojava više kompleksa u obeleženim rastvorima (4, 14), uticaj električnog naboja kompleksa (3), kao i nemogućnost da se injekcioni rastvori namenjeni nuklearnoj medicini primene u biološkim eksperimentima na oglednim životinjama zbog koncentracije supstance (9). Naime, prilikom određivanja biološke raspodele na oglednim životinjama u cilju kontrole preparata za humanu primenu, pokazuje se anomalija u odnosu na suviše visok procenat akumulacije u jetri. Pojava povećanog nakupljanja  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD u jetri kod primenjenih visokih koncentracija supstance je ustanovljena kod mnogih fosfatnih jedinjenja i objašnjava se koloidnim taloženjem supstance u vrlo uskim kapilarnim krvnim sudo-

vima eksperimentalnih životinja usled vezivanja kalcijuma. Usled toga dolazi do filtracije stvorenog koloida kroz RES jetre. Da bi se izbegli pogrešni rezultati, obeleženi rastvor kalajnog DPD kompleksa namenjen dijagnostici, razblažuje se pre davanja pacovima do koncentracije koja daje dozu 1—10  $\mu\text{g}$  fosfonata po oglednoj životinji (pacovu) da bi doza supstance bila usaglašena sa telesnom težinom (0,01—0,10 mg po kilogramu telesne težine).

Pošto je prethodno izvršena optimizacija uslova reakcije obeležavanja Sn-DPD tehnećijumom-99m na osnovu ispitivanja niza injekcionih rastvora (12, 13), pripremljeni su probni »kitovi« različitog sastava i sa različitim aditivima i izvršena su ispitivanja na dvema životinjskim vrstama (pacovima i psima) vodeći računa o koncentracijama fosfonata koje su podešene tako da budu srazmerne telesnoj težini.

Takođe su u saradnji sa Odsekom za nuklearnu medicinu VMA izvršena prva klinička ispitivanja  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD.

Eksperimenti primene  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD radi scintigrafije pasa su urađeni u saradnji sa Institutom za eksperimentalnu medicinu VMA.

Takođe je ispitan uticaj svetlosti na in vitro stabilnost injekcionih rastvora  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD.

**Materijal i metode** — Napravljen je niz liofilizovanih preparata Sn-DPD radi ispitivanja radiohemijskim i biološkim metodama (određivanjem biodistribucije i skenovanjem pacova, a zatim skenovanjem pasa). Radiohemijska čistoća rastvora <sup>99m</sup>Tc-DPD proveravana je primenom tankoslojne hromatografije (ploče silika-gela u vodi kao mobilnoj fazi) i instant tankoslojnom hromatografijom na trakama SG firme Gelman sa uzastopnim razvijanjem hromatograma u dva rastvarača (1 metiletiketon; 2. acetatni pufer 1 mol/l, ph 4,75).

Za pripremu liofilizovanih preparata korišćene su hemikalije hemijske čistoće pro analysi: stanothlorid dihidrat, hlorovodonična kiselina, natrijumthlorid, askorbinska kiselina, p-aminobenzojeva kiselina i natrijumpirofosfat firme Merck, Darmstadt; metilendifosfonska kiselina i N-(p-aminobenzoil)-L-glutaminska kiselina firme Sigma, St. Louis, S.A.D.; 2,3-dikarboksipropandifosfonska kiselina je sintetizovana u našoj laboratoriji i proverena nizom savremenih fizičko-hemijskih metoda (11).

Pomenuta ispitivanja su vršena u poređenju sa uvoznim preparatom firme Hoechst, Marburg, SR Nemačka (»Teceos«).

Biološka raspodela i scintigrafija posle primene obeležanih preparata <sup>99m</sup>Tc-DPD su vršena na pacovima Wistar soja, težine 80—150 g, a zatim su samo oni preparati koji su pokazali najbolje karakteristike ispitani takođe na još jednoj vrsti životinja — na psima soja Beagle, težine 12—17 kg. Kod pasa je u venu safenu prethodno ubrizgana injekcija barbiturata, a zatim doza od 0,5 ml preparata obeležene sa 260—300 MBq (7—8 mCi) Tc-99m i sa sadržajem supstance 1,5—1,8 mg. Posle 2 časa vršeno je snimanje pasa pomoću Gama-kamere.

Scintigrafija pasa je vršena pomoću gama-kamere isto kao i scintigrafija pacijenata. Korišćena je gama-kamera firme Philips, velikog vidnog polja sa nisko-energetskim paralelnim kolimatorom opšte namene, spregnute sa kompjuterom PDP-11 u matrici 180×180.

U toku bioloških ispitivanja na pacovima, »kitovi« su obeležavani eluatom <sup>99m</sup>Tc-generatora, pa je vršeno razblaženje dodatkom fiziološkog rastvora u cilju postizanja doze supstance 5 μg/0,2 ml uz dozu radioaktivnosti 18 KBq (0,5 μCi)/0,2 ml. Pacovi su žrtvovani asfiksijom u etru 2 časa p.i., posle resekcije uzimani su uzorci po 1 ml krvi, organi od značaja (jetra, bubrezi i slezina), butna kost kao predstavnik skeleta i mišićno tkivo sa butne kosti u cilju određivanja količnika radioaktivnosti butna kost/meko tkivo. Radioaktivnost uzoraka je merena u gama-scintilacionom brojaču u poređenju sa standardom.

Scintigrafija pacova je vršena 2 časa posle intravenskog ubrizgavanja 15—19 MBq (400—500 μCi)/0,2 ml preparata u dorsalnu repnu venu na scintigrafu za životinje firme Berthold, NDR.

Sastav »kitova« serije A bio je sledeći:

A1	11,0 mg DPD; 0,336 mg SnCl <sub>2</sub> ; 40 mg NaCl
A2	22,0 mg DPD; 0,672 mg SnCl <sub>2</sub> ; 40 mg NaCl
A3	11,0 mg DPD; 0,336 mg SnCl <sub>2</sub> ; 4 mg askorbinske kiseline; 40 mg NaCl
A4	11,0 mg DPD; 0,504 mg SnCl <sub>2</sub> ; 2,0 mg metilendifosfonske kiseline; 40 mg NaCl
A5	11,0 mg DPD; 0,924 mg SnCl <sub>2</sub> ; 6,6 mg natrijumpirofosfata; 40 mg NaCl
A6	11,0 mg DPD; 0,504 mg SnCl <sub>2</sub> ; 2,0 mg metilendifosfonske kiseline; 4,0 mg askorbinske kiseline; 40 mg NaCl
A7	11,0 mg DPD; 0,504 mg SnCl <sub>2</sub> ; 2,0 mg metilendifosfonske kiseline; 3,0 mg p-aminobenzojeve kiseline; 40 mg NaCl
TECEOS	13,0 mg tetranatrijumove soli DPD; 0,23 mg SnO; 1,0 mg N-(4-aminobenzoil)-L-glutaminata natrijuma

Sastav »kitova« serije B bio je sledeći:

B1	11,0 mg DPD; 0,336 mg SnCl <sub>2</sub> ; 40 mg NaCl
B2	11,0 mg DPD; 0,336 mg SnCl <sub>2</sub> ; 4 mg askorbinske kiseline; 40 mg NaCl
B3	11,0 mg DPD; 0,504 mg SnCl <sub>2</sub> ; 2,0 mg metilendifosfonske kiseline; 4 mg askorbinske kiseline, 40 mg NaCl
B4	11,0 mg DPD; 0,504 mg SnCl <sub>2</sub> ; 2,0 mg metilendifosfonske kiseline; 2,0 mg N-(4-aminobenzoil)-L-glutaminske kiseline; 40 mg NaCl

**Rezultati** — Rezultati prve serije ispitivanja preparata dati su u tabeli 1, dok je sastav probnih uzoraka liofilizovanog preparata dat u poglavlju Materijali i metode. Odatle su odabrani preparati A1, A3, A6 i A7 za ispitivanje na većim oglednim životinjama (psima), ponovno su pripremljeni i liovilizovani i tako je pripremljena serija B. Sastav kitova serije B je detaljno dat u poglavlju Materijali i metode.

Budući da se preparati A6 i A7 razlikuju samo u aditivima, preparati B3 i B4 su napravljeni po ugledu na taj sastav uz dodatak istog aditiva (B3) i uz dodatak aditiva koji preporučuje firma Hoechst (B4), dok su B1 i B2 napravljeni po ugledu na A1 i A3, respektivno. Sa serijom B su

BIODISTRIBUCIJA: % Tc-99m 2 ČASA p.i. (n = 5) BIODISTRIBUTION: % Tc-99m 2 hr. p.i.										SKENOVANI SCANS PACOV RAT (n = 3)	PACIJENTI PATIENTS (n = 6)
OZNAKA PREPARATA THE KIT CODE	KRV (ml) BLOOD (ml)	MIŠIĆNO TKIVO (g) SOFT TISSUE (g)	JETRA LIVER	BUBREZI KIDNEYS	FEMUR (g) FEMUR (g)	KOLIČNICI RATIOS ak1	b <sub>k2</sub>	OPIS DESCRIP- TION	KOLIČNIK C <sub>k3</sub> RATIO C <sub>k3</sub>	PAS DOG dk4	
A <sub>1</sub>	0,06 ± 0,02	0,036 ± 0,010	0,59 ± 0,21	0,75 ± 0,50	5,93 ± 1,27	98,8	167,0	VRLO DOBAR VERY GOOD	2,31	—	
A <sub>2</sub>	0,04 ± 0,01	0,023 ± 0,011	1,10 ± 0,29	1,05 ± 0,87	3,43 ± 0,59	85,75	148,0	DOBAR GOOD	—	—	
A <sub>3</sub>	0,02 ± 0,01	0,045 ± 0,020	0,62 ± 0,25	0,96 ± 0,72	8,74 ± 1,98	437,0	192,0	ODLIČAN EXCELLENT	2,02	3,32 ± 0,99	
A <sub>4</sub>	0,05 ± 0,02	0,028 ± 0,023	1,10 ± 0,31	1,20 ± 0,93	4,35 ± 1,87	87,0	153,0	DOBAR GOOD	—	—	
A <sub>5</sub>	0,15 ± 0,03	0,025 ± 0,008	0,97 ± 0,21	1,30 ± 0,95	4,10 ± 1,21	27,3	161,0	DOBAR GOOD	—	—	
A <sub>6</sub>	0,03 ± 0,02	0,030 ± 0,009	0,57 ± 0,19	0,87 ± 0,63	7,82 ± 1,11	260,7	230,0	ODLIČAN EXCELLENT	2,71	—	
A <sub>7</sub>	0,04 ± 0,01	0,040 ± 0,011	0,71 ± 0,23	0,95 ± 0,57	7,59 ± 1,92	190,0	228,0	ODLIČAN EXCELLENT	1,94	—	
TECEOS	0,025 ± 0,01	0,030 ± 0,010	0,89 ± 0,25	1,20 ± 0,83	6,24 ± 0,69	250,0	210,0	ODLIČAN EXCELLENT	2,00	3,74 ± 1,09	

a) K<sub>1</sub> =  $\frac{\% \text{ doze/g femura}}{\% \text{ doze/ml krvi}}$  =  $\frac{\% \text{ doze/g femura}}{\% \text{ doze/ml of blood}}$  ; b) K<sub>2</sub> =  $\frac{\% \text{ doze/gr femura}}{\% \text{ doze/gr mišićnog tkiva}}$  =  $\frac{\% \text{ dose/gr of femur}}{\% \text{ dose/gr of muscle}}$

c) K<sub>3</sub> =  $\frac{\text{broj impulsa u vratnoj kosti}}{\text{broj impulsa u okolnom mekom tkivu}}$  =  $\frac{\text{counts in neck bones}}{\text{counts in the surrounding soft tissue}}$  ; d) K<sub>4</sub> =  $\frac{\text{counts in one femur}}{\text{counts in the surrounding soft tissue}}$

Tabela 1 — Pregled bioloških i medicinskih karakteristika prvih probnih liofilizovanih preparata Sn-DPD  
Table 1 — Review of biological and medical characteristics of the first test series of freeze-dried Sn-DPD kits

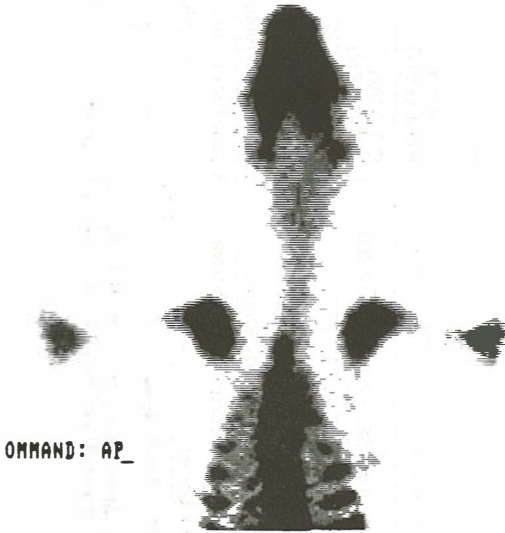
ponovljena radiohemijska ispitivanja i biološka ispitivanja na pacovima a zatim su ponovljena ispitivanja na psima. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 2.

Kod preračuna radioaktivnosti deponovane u butnu kost pacova u odnosu na ceo skelet, smatrano je da skelet iznosi 5% od celokupne mase pacova (9).

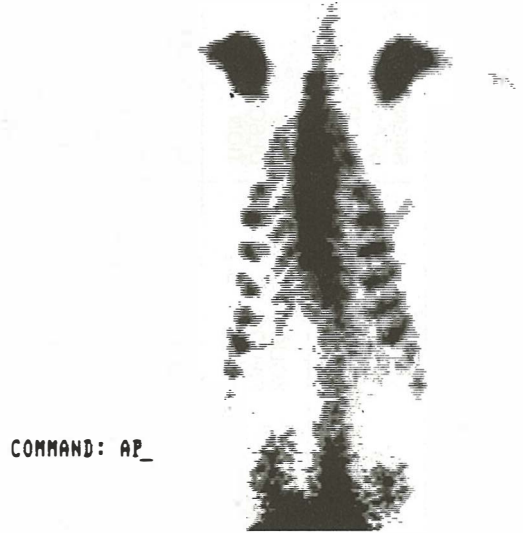
Na slici 1 su prikazani skenovi pasa posle primene  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD radiofarmaceutika, a na slikama 2 i 3 su prikazani scintigrami pacijenata.

Rezultati ispitivanja postojanosti injekcionih rastvora in vitro, urađeni uporedo za rastvore koji su bili zaštićeni od svetlosti, kao i pod dejstvom svetlosti, prikazani su u tabeli 3.

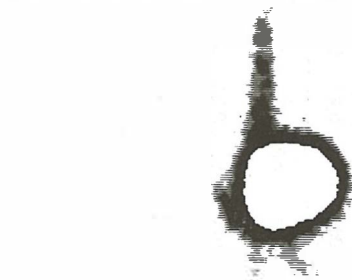
AS,DPD, 6, KOSTI, S, 10-12-85



AS,DPD, 6, KOSTI, S, 10-12-85



AS,DPD, 6, KOSTI, S, 10-12-85

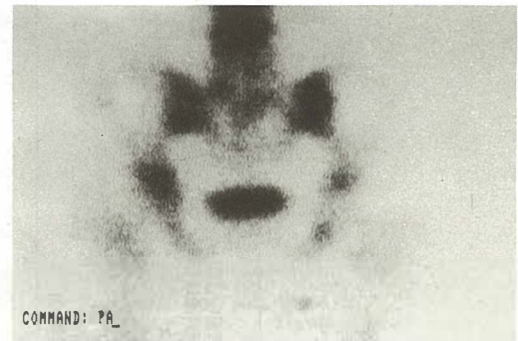
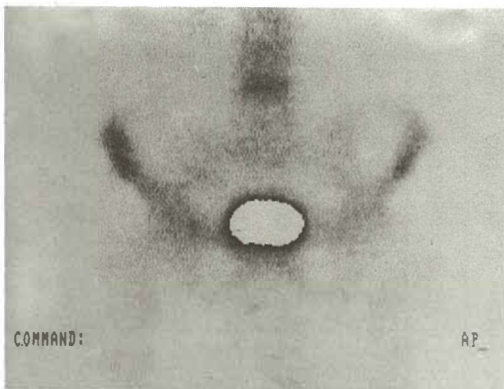
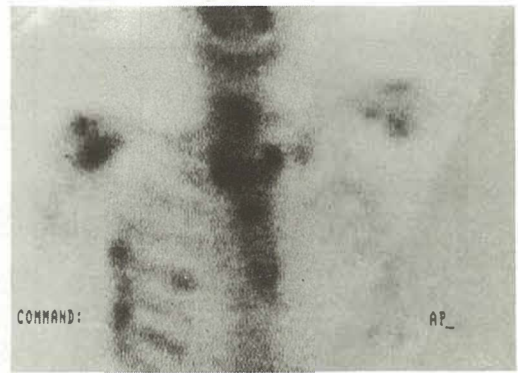
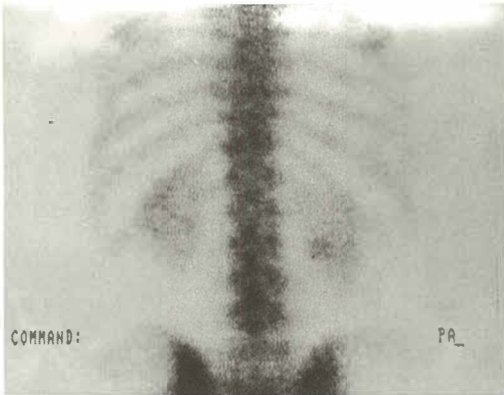
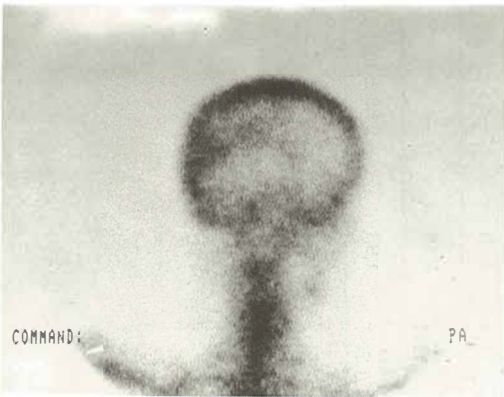


COMMAND: AP\_

Slika 1 — Skenovi psa 2 časa p.i.  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD (8mCi) snimljeni u AP i PA poziciji. 1a — glava i deo trupa; 1b — ceo trup sa jasno izraženim rebrima; 1c — deo kičme i mokraćna bešika.

Fig. 1 — Dog scans 2 hours after administration of 8 mCi of  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD in anterior and posterior positions. 1a — the head and a part of trunk; 2a — the whole trunk with clearly delineated ribs; 1c — a part of the vertebral column and urinary bladder.





Slika 2 — Scintigrami normalnog ispitanika 2h p.i. 15 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD, dobijeni u AP i PA poziciji. 2a — glava; 2b — toraks; 2c — karlica.

Fig. 2 — Scintigram of a normal volunteer 2 hours p.i. of 15 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD in AP and PA position. 2a — head; 2b — thorax; 2c — pelvis.

Slika 3 — Scintigrami kostnog sistema 50-godišnje pacijentkinje snimljeni 2 časa posle aplikacije 15 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD. Uočavaju se intenzivna nakupljanja radiofarmaceutika na mestima metastaza (u lobanji, rebrima, torakalnim i lumbalnim pršljenovima, kao i sakroilijačnim zglobovima). U pacijentkinje je ranije utvrđen karcinom dojke i u stanju je post mammectomiam dex.

Fig. 3 — Skeletal scintigram of 50-year old female patient with known Ca. mammae (postoperation mammectomia dex). Fifteen mCi of  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD was administered 2 hours before scintigraphy. High concentration of the radiopharmaceutical can be noticed at metastatic locations: in the skull, ribs, thoracic and lumbar vertebrae, as well as in the sacroiliac joints.

OZNAKA PREPARATA THE KIT CODE	BIODISTRIBUCIJA: % Tc-99m 2 ČASA p.i. (n = 5) BIODISTRIBUTION: % Tc-99m 2 hr. p.i.						KOLIČNICI RATIOS K <sub>1</sub> K <sub>2</sub>	KOLIČNIK RATIO K <sub>3</sub> K <sub>4</sub>
	KRV (ml) BLOOD (ml)	MIŠIČNO TKIVO (g) SOFT TISSUE (g)	JETRA LIVER	BUBREZI KIDNEYS	FEMUR (g) FEMUR (g)	FEMUR (g) FEMUR (g)		
B <sub>1</sub>	0,049 ± 0,002	0,054 ± 0,002	1,01 ± 0,92	3,01 ± 1,20	5,88 ± 0,93	110	120	VRLO DOBAR VERY GOOD 1,72 —
B <sub>2</sub>	0,059 ± 0,001	0,064 ± 0,003	1,10 ± 0,88	2,25 ± 1,30	7,66 ± 0,87	120	130	ODLIČAN EXCELLENT 1,76 —
B <sub>3</sub>	0,032 ± 0,003	0,042 ± 0,004	0,68 ± 0,72	1,09 ± 1,27	7,99 ± 0,98	190	250	ODLIČAN EXCELLENT 2,16 —
B <sub>4</sub>	0,033 ± 0,002	0,044 ± 0,003	0,58 ± 0,65	0,57 ± 1,42	9,17 ± 1,01	210	280	ODLIČAN EXCELLENT 1,93 3,58 ± 1,61

Koeficijent K<sub>1</sub> do K<sub>4</sub> su istog značenja kao u tabeli 1.  
The coefficients K<sub>1</sub>—K<sub>4</sub> have the same meaning as in table 1.

Tabela 2 — Pregled bioloških i medicinskih karakteristika probnih liofilizovanih preparata Sn-DPD odabranih na osnovu tabele 1  
Table 2 — Review of biological and medical characteristics of kits selected on the basis of table 1 data

a) ČUVANI U MRAKU a) IN DARKNESS		% Tc-99m 2 ČASA p.i. (n = 5) % Tc-99m 2 hr. p.i.					KOLIČNICI RATIOS	
VREME POSLE OBELEŽAVANJA, (CASOVI) TIME AFTER LABELLING, (HOURS)	KRV (ml) BLOOD (ml)	MIŠIČNO TKIVO (g) SOFT TISSUE (g)	JETRA LIVER	BUBREZI KIDNEYS	FEMUR (g) FEMUR (g)	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	
0,5	0,0523 ± 0,0027	0,0607 ± 0,0102	0,23 ± 0,10	0,62 ± 0,37	6,27 ± 1,10	120	90	
1	0,0392 ± 0,0018	0,0851 ± 0,0205	0,20 ± 0,09	0,99 ± 0,42	7,83 ± 1,20	200	92	
2	0,0426 ± 0,0045	0,0955 ± 0,0307	0,21 ± 0,11	0,90 ± 0,39	8,98 ± 1,27	211	94	
4	0,0377 ± 0,0092	0,0879 ± 0,0301	0,19 ± 0,12	1,9 ± 0,43	7,65 ± 1,38	203	87	
6	0,0375 ± 0,0101	0,0926 ± 0,0362	0,19 ± 0,13	1,97 ± 0,35	7,13 ± 1,40	190	77	
b) NA SVETLOSTI b) IN LIGHT								
0,5	0,0570 ± 0,0075	0,0765 ± 0,0204	0,92 ± 0,21	2,37 ± 0,89	6,73 ± 1,37	118	88	
1	0,0520 ± 0,0070	0,0715 ± 0,0201	1,0 ± 0,19	2,13 ± 0,81	5,72 ± 1,28	110	80	
2	0,0496 ± 0,0058	0,0720 ± 0,0307	1,01 ± 0,22	2,05 ± 0,78	5,11 ± 1,75	103	71	
4	0,0668 ± 0,0090	0,0819 ± 0,0368	1,32 ± 0,53	2,07 ± 0,91	5,08 ± 1,62	76	62	
6	0,1006 ± 0,0105	0,0847 ± 0,0401	1,75 ± 0,71	2,11 ± 0,86	4,83 ± 1,19	48	57	

Koeficijenti K<sub>1</sub> i K<sub>2</sub> imaju isto značenje kao u tabelama 1 i 2.

Coefficients K<sub>1</sub> and K<sub>2</sub> have the same meaning as in table 1 and table 2.

Tabela 3 — Postojanost <sup>99m</sup>Tc-DPD preparata utvrđena određivanjem biodistribucije na pacovima

Table 3 — Bench-life of <sup>99m</sup>Tc-DPD preparations checked by biodistribution in rats

**Diskusija i zaključak** — Počev od 1973, kad je Subramanian (10) uveo Tc-difosfonate u dijagnostiku skeleta, odnosno  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, predloženo je niz difosfonatnih derivata za scintigrafiju skeleta. Danas su u rutinskoj kliničkoj upotrebi tri takva preparata:  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP i  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD. Niz svetskih radiofarmaceutskih centara se bavi proizvodnjom ovih »kitova« i kod svih preparata se ukazala potreba za dodatkom antioksidantnih aditiva (askorbinske kiseline, dihidroksibenzojeve, p-aminobenzojeve kiseline, p-aminoglutaminske kiseline) u cilju postizanja konstantnog kvaliteta preparata.

Stoga je u ovom radu, osim uticaja standardnih hemijskih faktora na reakciju obeležavanja, ispitan uticaj aditiva i ponovo hemijskog sastava, i to u liofilizovanom preparatu, osim što je vršena optimizacija hemijskih faktora kod raznih rastvora Sn-DPD.

Na osnovu rezultata prikazanih u tabeli 1 i tabeli 2 odabran je optimalan sastav neaktivne liofilizovane komponente za dobijanje  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD. Uz pomoć većih oglednih životinja omogućeno je kompjutersko izračunavanje preciznijih količnika radioaktivnosti kost/meko tkivo kao kvantitativne mere za kvalitet proizvoda.

Dok se pri upoređenju procenata akumulacije  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD u kostnom tkivu pacova u tabeli 3a i tabeli 3b dolazi do zaključka da je približno jednak prihvata (»uptake«) bez obzira na dejstvo svetlosti, tek upoređenjem količnika  $K_1$  i  $K_2$  u pomenutim tabelama primećuje se štetno dejstvo svetlosti. Stoga se preporučuje čuvanje injekcionih rastvora u mraku od trenutka obeležavanja do upotrebe.

Tako je na osnovu niza laboratorijskih i kliničkih ispitivanja odabran najpovoljniji sastav preparata za kliničko obeležavanje tehnecijumom-99m namenjenog scintigrafiji skeleta.

### Sažetak

U cilju provere i obezbeđenja visokog kvaliteta liofilizovane neaktivne komponente Sn-DPD za dobijanje  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD za scintigrafiju skeleta, izvršena su probna biološka ispitivanja na oglednim životinjama (pacovima i psima) na nizu »kitova« različitog sastava. »Kitovi« koji su pokazali najveću biološku selektivnost provereni su u prvoj kliničkoj primeni. Takođe je ispitan uticaj svetlosti na postojanost injekcionih rastvora.

### Literatura

1. Billingham M., Rempel S., Westendorf B.: Radiation Decomposition of Tc-99m Radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.* 20: 138—143, 1979.
2. Coupal J., Kim E., de Land F.: Effects of Dissolved Oxygen on  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. *J. Nucl. Med.* 22: 153—156, 1981.
3. Gouillardou D., Conti M.: The Influence of the Charge and the Tin-Ligand Ratio on Bone Uptake of

$^{99m}\text{Tc}$ -labelled Osteotropic Radiopharmaceuticals. *Appl. Radiat. Isot.* 38: 103—106, 1987.

4. Inoue O., Yamaguchi T., Ikeda I.: In vitro and in vivo Behaviour of Four Different  $^{99m}\text{Tc}$ -HEDP Complexes. *Nucl. Med.* 21: 227—231, 1982.

5. Kishore R.: Radiation and Decomposition of Tc-99m Radiopharmaceuticals (Letter to the Editor). *J. Nucl. Med.* 20: 999—1000, 1979.

6. de Liverant J., Wolf W.: Effect of Light on Solutions of Reduced Technetium-99m. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 36: 249—250, 1985.

7. Pauwels E., Feitsma R.: In vitro Stability of  $^{99m}\text{Tc}$ -bone Scan Preparations from Different Manufacturers Measured by Various Radiopharmaceutical Parameters. *Nucl. Med. Commun.* 5: 467—472, 1984.

8. Schümichen C., Körfgin T., Hoffman G.: Relationship between Complex Stability and Biokinetics of  $^{99m}\text{Tc}$ -Phosphate Compounds. *Nucl. Med.* 19: 7—10, 1980.

9. Schwarz A.: Distribution Studies with 3,3-Diphosphono-1,2-propanedicarboxylic Acid in Animals. *Teceos — Scientific Information on the Labelling Unit  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD.* Behringwerke, Marburg, 1985, p. 13.

10. Subramanian G., Blair R. J., Kallfelz F. A.:  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP: a superior Agent for Skeletal Imaging. *J. Nucl. Med.* 14: 640, 1973.

11. Vanlić-Razumenić N., Vukičević N.: The Synthesis and Physicochemical Properties of 2,3-Dicarboxypropane-1,1-diphosphonic Acid — a Ligand for Preparing the  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled Skeletal Imaging Agent. *J. Serb. Chem. Soc.* 51: 63—66, 1986.

12. Vanlić-Razumenić N.: Hemijske i biološke osobine  $^{99m}\text{Tc}$ -Dikarboksi-propanodifosfonata (DPD). I. Hemijska i radiohemijska ispitivanja  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD i  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD. *Radiol. Jugosl.* 20: 375—379, 1986.

13. Vanlić-Razumenić N.: Hemijske i biološke osobine  $^{99m}\text{Tc}$ -Dikarboksi-propanodifosfonata. II. Optimizacija  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD biološkim metodama. *Radiol. Jugosl.* 20: 381—384, 1986.

14. Vanlić-Razumenić N., Nikolić V., Veseljinović D.: A Spectrophotometric Study of Formation of  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD Complexes. *Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine II.* Raven Press, New York 1986, (51—56).

15. Vorne M., Vähätalo S., Lantto T.: A Clinical Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD and Two  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP Agents. *Eur. J. Nucl. Med.* 8: 395—397, 1983.

Adresa autora: Vanlić-Razumenić Nadežda, dr. sci., RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča, OOUR Institut za radioizotope »RI«, p.p. 522, 11001 Beograd.

## THE SERUM LEVEL OF PARATHYROID HORMONE IN CHRONIC RENAL FAILURE

Lečić N., Grubor-Lajšić G., Stefanović V.

**Abstract** — The serum level of parathyroid hormone (PTH) was determined in 12 patients with advanced chronic renal failure and 12 end-stage kidney disease patients on maintenance hemodialysis. Three commercial radioimmunoassays (RIA) were used, measuring C-terminal or midregion portion of the PTH molecule. The serum level of PTH in patients on maintenance hemodialysis was up to 18.6-fold higher than in the control group of 10 healthy persons. In chronic renal failure patients a positive significant correlation ( $p < 0.05$ ) between plasma creatinine and serum C-terminal and midregion PTH level was obtained. However, in hemodialysis patients a statistically significant correlation was obtained only with the midregion PTH assay. The use of both, C-terminal and midregion immunoreactive PTH assays was found useful for the evaluation of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure.

**UDC:** 616.61-008.64:612.447.018

**Key words:** kidney failure chronic, parathyroid hormone-blood

**Profess. paper**

**Radiol. Iugosl.** 22 (1) 89—92, 1988

**Introduction** — Hyperparathyroidism is a common finding of chronic renal failure and PTH assay is needed for its demonstration (13). Measurement of PTH by an immunoassay was described in 1963 by Berson et al. (3). Previous studies have demonstrated increased levels of immunoreactive PTH in renal failure (5, 13, 14). PTH was demonstrated to circulate in heterogeneous molecular forms, especially in renal failure (1, 2, 4).

The aim of this study was to compare three commercial PTH RIA in chronic renal failure patients. Two groups of patients were studied, with advanced renal failure before dialysis and end-stage kidney disease patients on maintenance hemodialysis.

**Materials and methods** — In this study 24 patients in different stages of chronic renal failure and 10 healthy controls were studied. Twelve patients had advanced chronic renal insufficiency with serum creatinine from 166—1116, mean  $434 \pm 102 \mu\text{mol/l}$ . Another group of 12 patients on maintenance hemodialysis from 13—52 months, mean  $37 \pm 5$ , was also studied. Serum creatinine in the latter group was from 555—1317, mean  $708 \pm 83 \mu\text{mol/l}$ . Blood was drawn before hemodialysis from 7—8 a.m. Se-

rum was obtained from blood having clotted for 1/2 hour at room temperature and centrifuged at 3000 g at 4 °C. Serum was frozen in separate aliquots at — 20 °C until use. Creatinine was determined by an autoanalyzer method of ASTRA 4.

Serum immunoreactive PTH was estimated by three commercial radioimmunoassays, from IRE (PTH-IRE) and from Mallinckrodt (PTH RIA-mat and PTH RIA-mat MM). PTH-IRE is a double antibody C-terminal PTH RIA. The first antibody was produced in rabbit. A fixed amount of standard (bovine PTH calibrated against the reference standard MRC 71/324) or serum PTH compete with the  $^{125}\text{I}$ -PTH for a limited number of binding sites. The antigen-antibody complex was precipitated with anti-gamma globulin antibody fixed on cellulose. PTH RIA-mat is also a double antibody C-terminal PTH RIA. PTH antiserum was raised in chicken and is specific for the 65—84 amino acid sequence of hPTH but it also recognizes intact hPTH<sup>1-84</sup>. After a preincubation of serum or standard with antiserum, the antigen antibody complex was precipitated with rabbit-anti-chicken gamma globulin/PEG. PTH RIA-mat MM is a midregion PTH RIA. The PTH in the patient sample and  $^{125}\text{I}$ -PTH<sup>44-68</sup> compete for the binding sites of a specific antibody raised in the guinea pig. With the aid of a second antibody

(goat anti-quinea pig gamma globulin) and PEG, the PTH bound by the first antibody is precipitated. Synthetic PTH<sup>44-68</sup> was used as standard.

All samples were analyzed at the same time. The intraassay coefficient of variation was 6.3, 9.2 and 9.7 in the PTH IRE, PTH RIA-mat and PTH RIA-mat MM determination, respectively. Mean values  $\pm$  S.E.M. are given. Statistical significance was estimated by the Student's t-test. Correlation analysis was performed by a least square regression analysis.

**Results** — Serum PTH level in chronic renal failure patients and in healthy persons is presented in table 1. The control values of PTH determined by IRE PTH, RIA-mat PTH and RIA-mat MM were  $2.40 \pm 0.25$  mIU/l,  $0.40 \pm 0.07$  ng/ml and  $54 \pm 19$  pmol/l respectively. The serum level of PTH in chronic renal failure patients was  $6.48 \pm 0.99$  mIU/l,  $3.99 \pm 0.84$  ng/ml and  $628 \pm 121$  pmol/l, respectively, i.e. it was 2.4, 6.5 or 6.3 fold higher than in the control group. Serum PTH level in hemodialysis patients was markedly

Group Grupa	n	PTH-IRE (mIU/l)	PTH RIA-mat (ng/ml)	PTH RIA-mat MM (pmol/l)
Controla Kontrola	10	$2,40 \pm 0,25$	$0,40 \pm 0,07$	$54 \pm 19$
Chronic renal failure Hronična bubrežna insuficijencija	12	$6,48 \pm 0,99^*$	$3,89 \pm 0,84^*$	$628 \pm 121^{**}$
Hemodialysis Hemodijaliza	12	$16,58 \pm 2,94^{***}$	$11,16 \pm 3,29^{***}$	$1340 \pm 212^{***}$

\* vs. control  $p < 0,02$   
 \*\* vs. control  $p < 0,01$   
 \*\*\* vs. control  $p < 0,001$

Tabela 1 — Nivo PTH u serumu bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom  
 Table 1 — Serum PTH level in chronic renal failure patients

	Chronic renal failure Hronična bubrežna slabost	Hemodialysis Hemodijaliza
PTH IRE		
PTH RIA-mat	$0,517^*$	$0,891^{**}$
PTH RIA-mat MM		
PTH IRE	$0,829^{**}$	$0,636^*$
PTH RIA-mat		
PTH RIA-mat MM	$0,586^*$	$0,650^*$

\*  $p < 0,05$   
 \*\*  $p < 0,001$

Tabela 2 — Korelacija (r-vrednosti) između tri RIA kompleta određivanje imunoreaktivnog PTH  
 Table 2 — Correlation (r-values) between the three RIA kits for immunoreactive PTH determination

	Chronic renal failure Hronična bubrežna slabost	Hemodialysis Hemodijaliza
PTH IRE	$0,618^*$	$0,089$
PTH RIA-mat	$0,627^*$	$0,077$
PTH RIA-mat MM	$0,597^*$	$0,503^*$

\*  $p < 0,05$

Tabela 3 — Korelacija (r-vrednosti) serumskog imunoreaktivnog PTH sa nivoom serumskog kreatinina  
 Table 3 — Correlation (r-values) of serum immunoreactive PTH with serum creatinine level

increased to  $16.58 \pm 2.94$  mIU,  $11.16 \pm 3.29$  ng/ml and  $1340 \pm 212$  pmol/l, respectively. The serum level of PTH in patients on maintenance hemodialysis was up to 18.6 fold higher (C-terminal PTH RIA-mat assay) than in the control group.

A correlation analysis between the three RIA kits used in this study is presented in table 2. A fairly good correlation was obtained in both chronic renal failure and hemodialysis patients. However, the best correlation in hemodialysis patients was obtained between the two C-terminal assays (IRE and RIA-mat).

We attempted to correlate the serum level of PTH with the creatinine level (table 3). In chronic renal failure patients a positive and statistically significant correlation ( $p < 0.05$ ) was obtained with the three RIA assays studied. However, in hemodialysis patients a statistically significant correlation was obtained only with the midregion PTH assay (RIA-mat MM).

**Discussion and conclusion** — The normal serum level of PTH and the serum level in chronic renal failure patients are presented. The results obtained are in agreement with the previous findings on the secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure (8, 13, 14). The factors that may contribute to hypocalcemia and to the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure include: phosphate retention, disorders of vitamin D metabolism, skeletal resistance to the calcemic action of PTH and impaired degradation of PTH (13). Kidney plays a major role in PTH catabolism. The half-life of C-terminal PTH was found prolonged in dogs with chronic renal failure (7). The degradation of C-terminal fragment is dependent exclusively on glomerular filtration and tubular reabsorption (11). Kidney play also a role in the metabolism of the biologically active PTH. A peritubular uptake was demonstrated in dog for intact 1-84 or synthetic bPTH 1-34 (11). The liver plays a role in the degradation of intact 1-84 PTH but does not remove either C-terminal or N-terminal fragments from the circulation (10). The studies in dog suggest that bone plays a major role in the metabolism of N-terminal fragment of PTH (9).

Since kidney plays a major role in the metabolism of C-terminal fragment of PTH, this fragment accumulates in severe renal failure. We have shown that the serum level of C-terminal immunoreactive PTH in hemodialysis patients was up to 18.6 times higher than in control group. The increased secretion and decreased elimination of the C-terminal fragment are both responsible for the increased PTH level here observed. The relative contribution of the each of these factors

is difficult to determine and the question arises about the usefulness of this assay. We have found that in chronic renal failure patients the serum level of C-terminal PTH correlates with the serum creatinine level, a rough indicator of residual kidney function. In hemodialysis patients the serum midregion PTH level was found to correlate with the creatinine level.

The RIA for midregion PTH was introduced by Marx et al. in 1981 (12). In patients with serum creatinine over  $440 \mu\text{mol/l}$  midregion PTH was 3—4 fold above normal (8). In patients just beginning dialysis values were 5—36 fold above normal and 60—600 fold elevated in those with severe osteitis fibrosa. The distribution of PTH in hypercalcemic chronic hemodialysis patients was bimodal; values were about 600 fold elevated in those with hypercalcemia responded to parathyroidectomy (tertiary hyperparathyroidism), but only 2-to 20-fold increased in those with non parathyroid hypercalcemias.

The relation of immunoreactive and bioactive hormone is important and a recent study in dog demonstrates a rise in both bioactive and immunoreactive PTH in plasma as renal failure progresses, which is accentuated in the most advanced stage (6).

Previous studies have established the importance of C-terminal PTH RIAs for the evaluation of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure (13). However, the recently introduced midregion PTH assay was found to bring even more information on parathyroid function in renal failure (8, 12). In this study we compared three commercial radioimmunoassays, measuring C-terminal or midregion portion of the PTH molecule. With progression of renal failure the serum levels of C-terminal and midregion iPTH gradually increased. In end-stage kidney disease patients on maintenance hemodialysis the midregion PTH assay was found equal or even superior to the C-terminal assays.

Our results favors the use of both C-terminal and midregion immunoreactive PTH assay for the evaluation of patients in different stages of chronic renal failure.

### Sažetak

Serumski nivo paratireoidnog hormona u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji

Nivo parathormona (PTH) određen je u serumu 12 bolesnika sa uznapredovalom hroničnom bubrežnom insuficijencijom i 12 bolesnika sa terminalnom hroničnom bubrežnom insuficijencijom na trajnoj hemodijalizi. Korišćena su tri komercijalna radioimunoeseja za određivanje C-terminalnog i srednjeg dela molekula PTH. Nivo PTH u serumu bolesnika na trajnoj hemodi-

jalizi bio je 18,6 puta viši nego li u kontrolnoj grupi od 10 zdravih osoba. U bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom nađena je pozitivna statistički značajna ( $p < 0,05$ ) korelacija između nivoa kreatinina plazme i nivoa PTH (C-terminalni i srednji region) u serumu. Međutim u pacijenata na hemodijalizi statistički značajna korelacija dobivena je samo sa PTH određenim metodom srednjeg regiona. Za procenu sekundarnog hiperparatireoidizma u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji nađena je korisnom upotreba obeju metoda za određivanja PTH (C-terminalnog i srednjeg regiona).

14. Stefanović V., Ivić M., Strahinjić S., Kostić S.: Immunoreactive parathyroid hormone and serum insulin levels in patients on maintenance hemodialysis. *Acta med. iug.* 40: 275—284, 1986.

**Acknowledgement** — This work was supported by a grant from RZN of Serbia.

## References

1. Arnaud C. D., Goldsmith R. S., Bordier P. J., Sizemore G. W., Larsen J. A., Gilkinson J.: Influence of immunoheterogeneity of circulating parathyroid hormone on results of radioimmunoassays of serum in man. *Am. J. Med.* 56: 785-793, 1974.
2. Berson C. A., Yalow R. S.: Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28: 1037—1047, 1986.
3. Berson C. A., Yalow R. S., Aurbach G. F., Potts J. T.: Immunoassay of bovine and human parathyroid hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 49: 613—617, 1963.
4. Canterbury J. M., Reiss E.: Multiple immunoreactive molecular forms of parathyroid hormone in human serum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 140: 1393—1398, 1972.
5. Freitag J., Martin K. J., Hruska K. A., Anderson C., Conrades M., Ladenson J., Klahr S., Slatopolsky E.: Impaired parathyroid hormone metabolism in chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 298: 29—31, 1978.
6. Grunbaum D., Wexler M., Antos M., Gascon-Barre M., Goltzman D.: Bioactive parathyroid hormone in canine progressive insufficiency. *Am. J. Physiol.* 247: E422—E448, 1984.
7. Hruska K. A., Kopelman R., Rutherford W. E., Klahr S., Slatopolsky E.: Metabolism of the parathyroid hormone in the dog. The role of the kidney and the effect of chronic renal disease. *J. Clin. Invest.* 56: 39—48, 1975.
8. Mallette L. E., Tuma S. N., Berger R. E., Kirkland J. J.: Radioimmunoassay for the middle region of human parathyroid hormone using a homologous antiserum with a carboxy — terminal fragment of bovine parathyroid hormone as radiologand. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54: 1017—1024, 1982.
9. Martin K. J., Freitag J. J., Conrades M. B., Hruska K., Klahr S., Slatopolsky E.: Selective uptake of the synthetic amino terminal fragment of parathyroid hormone (syn b-PTH 1—34) by isolated perfused bone. *J. Clin. Invest.* 62: 256—261, 1978.
10. Martin K., Hruska K., Greenwalt A., Slatopolsky E.: Selective uptake of intact parathyroid hormone by the liver. Differences between hepatic and renal uptake. *J. Clin. Invest.* 58: 781—788, 1976.
11. Martin K. J., Hruska K. A., Lewis J., Anderson C., Slatopolsky E.: Renal handling of parathyroid hormone. Role of peritubular uptake and glomerular filtration. *J. Clin. Invest.* 60: 808—814, 1977.
12. Marx S. J., Sharp M. E., Krudy A., Rosenblatt M., Mallette L. E.: Radioimmunoassay for the middle region of human parathyroid hormone: Studies with radioiodinated synthetic peptide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53: 76—84, 1981.
13. Slatopolsky E., Martin K. J., Morrissey J. J., Hruska K. A.: Parathyroid hormone: alterations in chronic renal failure. In: *Nephrology vol. II* (Robinson R. R., ed.), Springer Verlag. New York, 1984 (1292—1304).

Author's adress: Nevenka Lečić, Institut za nefrologiju i hemodijalizu, 18000 Niš



FAST PREPARATION OF THERMOLUMINESCENT  
LiF DOSIMETERS FOR THE USE

Umek B.

**Abstract** — The author describes a technique of heating of thermoluminescent LiF dosimeters (TLD 100 rods) in a commercial reader without furnace annealing. The method is fast and simple and it renders these dosimeters more useful. The results of measurements with dosimeters heated by the method described are reproducible within 2—3%, which is sufficient for clinical use. Measured physical characteristics of dosimeters are presented in this article.

UDC: 535.37 : 536.51 : 539.12.08

**Key words:** thermoluminescent dosimetry

**Orig. sci. paper**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 93—97, 1988

**Introduction** — Thermoluminescent dosimeters (TLD's) are nowadays widely used in radiotherapy, diagnostic radiology and some other fields for dose measurements of different kinds of radiation (6, 8, 9).

Among TL materials, lithium fluoride (LiF) is the most extensively studied and frequently used in practice (1, 3, 4, 10, 11). The main disadvantage of LiF dosimeters is that they need a long thermal treatment prior to use (13). That could not be done in the TLD reader itself but in separate ovens. Only few authors (5) describe faster methods of annealing with respect to optimal results obtained by classical method of heating.

The aim of this work was to find out whether LiF dosimeters could be adequately heated in a conventional TLD reader without the need of furnace annealing and to simplify in this way the method of their preparation. We expected that the reproducibility of glowpeak areas would be worse than that obtained by furnace annealing, but still sufficient for clinical needs in radiotherapy.

**Materials and methods** — In our study LiF rods (6 mm dia. 1 mm. TLD 100, Harshaw co.) were used. TL signal from dosimeters was measured with Toledo 645 TLD reader (D. A. Pitman instr.)

with standard heating modul. The latter serves to match the heating cycle to different kinds of dosimeters by changing temperature and duration of each particular part of the cycle. We have selected the following cycle:

- 1) preheat — 16 s at 135<sup>0</sup> C
- 2) read — 16 s at 270<sup>0</sup> C
- 3) anneal — 16 s at 400<sup>0</sup> C (later 300<sup>0</sup> C)
- 4) cooling at natural cooling rate

The cycle lasts cca 80 seconds. After passing through it, the dosimeter is ready for next measurement. If the dosimeter had not been used soon after readout it passed the heating cycle prior to next use again. This was done to equalize its thermal history before each application. Because of considerable loss of sensitivity (see results) we have reduced the annealing temperature to 300<sup>0</sup> C. Samples were readout 30 min after exposure. Measuring procedure was finally the following:

- 1) readout of dosimeter prior to irradiation
- 2) exposure to radiation
- 3) readout 30 min after irradiation

Dosimeters were exposed to gamma rays from Co<sup>60</sup> unit, to 8 MeV x-rays and electrons with energies from 6 to 16 MeV from the linear accelerator (MEL SL 75/20).

Calibrations with gamma rays and x-rays were made in a water phantom measuring  $20 \times 20 \times 10$  cm with the opening for thimble chamber. During irradiation, LiF dosimeter was placed in the opening in a lucite capsule (fig. 2).

For exposure to high energy electrons and other measurements special phantom was constructed consisting of two lucite plates (fig. 1). In the surface of the lower plate 20 hollows

were drilled for placing dosimeters. This plate was covered with another one the height of which was equal to the depth of the peak dose of radiation selected. In this phantom more samples could be exposed to radiation simultaneously. They could also be stored in it and easily identified. In order to avoid mechanical influence, dosimeters were handled with a vacuum tweezer.

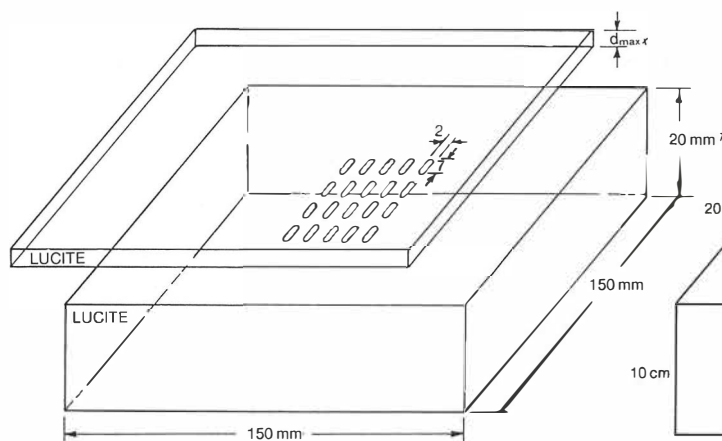


Fig. 1 — Lucite phantom for exposure and keeping of LiF dosimeters.

Dosimeters were first calibrated with  $\text{Co}^{60}$  gamma rays. They were irradiated to about 100 cGy in a water phantom at 5 cm depth (fig. 2). Measured TL signal  $S_{\text{Co}}$  was compared with the dose  $D_{\text{Co}}$ , determined with calibrated ionisation chamber which was exposed in the identical mode as TLD's. Using the ratio:

$$C = \frac{D_{\text{Co}}}{S_{\text{Co}}} \quad (1)$$

we could calculate the unknown absorbed dose  $D$  at the point of dosimeter, when irradiated:

$$D = \frac{C \cdot S}{f_s \cdot f_E} \quad (2)$$

where  $S$  is the height of TL signal from dosimeter, irradiated to unknown absorbed dose,  $f_s$  is the supralinearity factor (see fig. 5) and  $f_E$  is the factor responsible for the sensitivity of LiF dosimeter to radiations of various energies. Factor  $f_E$  was determined by comparing the response of TLD to the known amount of radiation selected ( $S_E$ ) with the response to the same amount of  $\text{Co}^{60}$  gamma rays:

$$f_E = \frac{S_E}{S_{\text{Co}}} \quad (3)$$

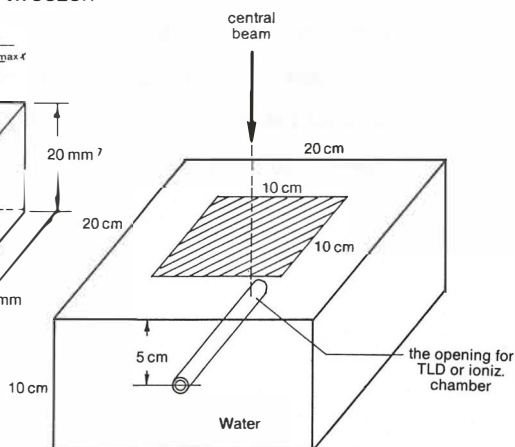


Fig. 2 — Exposure of TLD to  $\text{Co}^{60}$  gamma rays and 8 MeV x-rays in a water phantom.

Measurements were made for 8 MeV x-rays and 6 to 16 MeV electrons (table 1).

Energy	Relative TL signal
$\text{Co}^{60}$	1,0
8 MeV x-rays	0,97
electrons (MeV)	
6	0,89
8	0,90
10	0,90
12	0,91
14	0,92
16	0,94

Table 1 — Relative TL signal from LiF dosimeter for various radiations and energies relative to  $\text{Co}^{60}$  gamma rays

Irradiation of dosimeters with 8 MeV x-rays was done in a water phantom at 5 cm depth similarly as with  $\text{Co}^{60}$  rays. When using high energy electrons, the samples were placed in our lucite phantom at the depth of peak absorbed dose for energy selected. Absorbed dose at that point was determined by exposure of calibrated Farmer ionisation chamber at the same

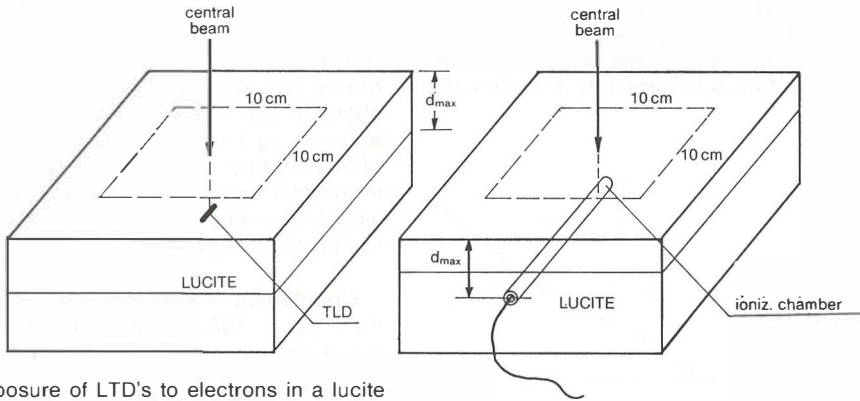


Fig. 3 — Exposure of LTD's to electrons in a lucite phantom (a). Determination of absorbed dose with Farmer ionization chamber.  $d_{max}$  is the depth of maximum absorbed dose for electrons with energy selected (b).

depth and exposure time in another lucite phantom (fig. 3). No conversion to absorbed dose in medium (7) has been applied to the absorbed dose determined with LiF dosimeter. Namely to the Burlin's cavity theory, the absorbed dose in the dosimeter  $D_{LiF}(E)$  is related to the absorbed dose in the surrounding medium (water, lucite)  $D_{med}(E)$  by:

$$D_{LiF}(E) = S_{med}^{LiF}(E) \cdot D_{med}(E) \quad (4)$$

$S_{med}^{LiF}(E)$  is the ratio of collisional stopping powers for LiF and medium. The ratio  $f_E$ , defined by:

$$f_E = S_{med}^{LiF}(E) / S_{med}^{LiF}(Co) \quad (5)$$

is almost equal for water (LiF/water) and for lucite (LiF/lucite). It differs from unity for less than 1% for all energies used (2). In that case, the above correction is not necessary.

**Results** — Table 1 shows the sensitivity of LiF dosimeters for radiation of various kinds and energies relative to  $Co^{60}$  gamma rays. We could notice a decrease of sensitivity to high energy radiation.

When measuring the decrease of sensitivity of TLD's with multiple use, ten dosimeters were repeatedly exposed to 50 cGy of  $Co^{60}$  rays and readout. The mean of all ten readings was taken as the result. Annealing temperature was first set to 400°C. After 40 successive exposures and readouts the sensitivity decreased for 16% i.e. 0.4% per cycle. Experiment was repeated by lowering the annealing temperature to 300°C. Here, the decrease of sensitivity amounted to 0.1% per cycle only.

The residual signal after readout of dosimeter was evaluated by two subsequent readouts of irradiated dosimeter. TLD's were first exposed to 100 cGy and then to 400 cGy, while the annea-

ling temperature was set to 400°C. The experiment was repeated at 300°C. At 400°C, the residue was only about 0.001% of the first reading which is almost equal to the amount of the dark current from PM tube of TLD reader. When heating dosimeters to 300°C, the residue increases but remains yet at a negligible level (table 2).

Annealing temperature	Exposure (cGy)	
	100	400
300°C	0.01 %	0.1 %
400°C	0.001 %	0.001 %

Table 2 — Effect of exposure and annealing temperature on the residual signal after readout of dosimeter

Fading effects were studied by varying the interval between exposure (50 cGy) and readout of dosimeter from 15 minutes to 100 hours. TL signal, surprisingly, increases during first hours and begins to fall about one day after exposure (fig. 4).

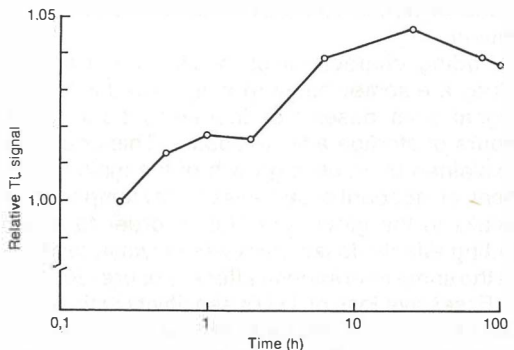


Fig. 4 — The effect of time elapsed from exposure to readout of dosimeter on relative TL signal normalized to unity after 15 minute interval.

Linearity of TL response and exposure was evaluated within 400 cGy interval. Dosimeters show linear response to exposures lower than 200 cGy. After that, supralinearity is evident (fig. 5).

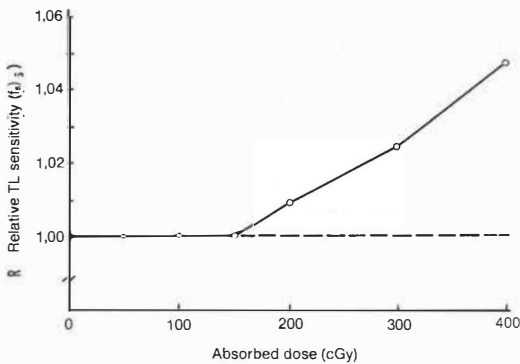


Fig. 5 — The effect of exposure on relative TL sensitivity ( $f_e$  in equation 2).

Reproducibility of glow-peak areas was tested with ten unused dosimeters which were 15 times successively exposed to 50 cGy and readout. The standard deviation of 15 readings was 2.3%. Measurements were repeated with other batches of dosimeters with similar findings. Results were reproducible within 2–3%.

**Discussion** — Avoiding the need of furnace annealing the usability of LiF dosimeters is essentially increased. Dosimeters heated by the method described, show satisfactory characteristics although the reproducibility of results is slightly worse of that obtained by standard heating method.

LiF dosimeters show decreased sensitivity to high energy beams with respect to gamma rays from  $Co^{60}$ . According to Paliwal and Almond (7) the amount of decrease for high energy electrons is about 10%. Our results confirm this theory.

Fading characteristics of LiF, found in our study are somewhat surprising because the TL signal from dosimeter increases during first hours of storage after exposure. This could be explained by relative growth of the main glow-peak on account of decrease of low temperature peaks in the glow-curve (3). In order to avoid fading effects dosimeters were always readout at the same time interval after exposure (30 min).

Excessive loss of TLD's sensitivity with multiple use at 400 °C led us to reduce the annealing temperature to 300 °C. As a consequence, the residual signal was essentially increased but remained at an acceptable level.

The fall of sensitivity is caused by influence of radiation and high temperature on LiF crystal. The amount of light collected by PM tube of the reader is limited by possible impurities and mechanical injuries on the surface of dosimeter and heating-tray that reduces the reproducibility of measurements. We have also noticed that after greater exposures (i.e. a few Gy) the sensitivity of dosimeter remains increased and falls to its standard value after read-cycle is repeated.

**Conclusion** — We have found that LiF dosimeters (TLD 100 rods) could be adequately heated in a commercial reader without furnace annealing. In this way we can avoid the major disadvantage of LiF dosimeters i.e. long preparation for their use. We have adjusted the heating cycle of our TLD reader so as to fit as much as possible to LiF dosimeters.

Energy dependance, supralinearity and the residual signal after readout of dosimeters, prepared in this way, are similar to those achieved with furnace annealing. Fading characteristics could be explained by corresponding theory. The reproducibility of the main glow-peak area is worse than that obtained by the standard method of heating. Evidently, with the in-reader heating LiF dosimeters could not be completely annealed.

The cleanliness of dosimeters and heating tray of the reader and their periodic change are of great importance for the stability of measurements.

The described method of heating of LiF dosimeters is fast and simple so that results are obtained soon after measurement. Dosimeters prepared in this way are used with a lot of success in our radiotherapy practice (12).

#### Sažetak

Brza priprema termoluminiscentnih LiF dozimetara za merenje doze

Autor opisuje metodu zagrevanja termoluminiscentnih LiF dozimetara (TLD 100) u TLD čitaču bez dodatnih peći. Metoda je brza i jednostavna što uvećava njihovu upotrebljivost. Rezultati merenja sa dozimetrima, pripremljenim po opisanom postupku, ponovljivi su u granicama 2–3%, što je dovoljno za kliničke potrebe. U članku su prikazani rezultati merenja fizikalnih osobina tih dozimetara.

#### References

1. Bagne F.: A comprehensive study of LiF TL response to high energy photons and electrons. *Radiology* 123: 753–760, 1977.
2. Bistović M. et al: The energy response of LiF, film and a chemical dosimeter to high energy photons and electrons. *Phys. Med. Biol.* 21: 414–421, 1976.

3. Booth L. F. et al: Lithium fluoride glow-peak growth due to annealing. *Health Phys.* 23: 137—142, 1972.

4. Dhar A. et al: Effects of annealing and cooling processes on thermoluminescence of LiF (TLD 100). *Health Phys.* 25: 427—433, 1973.

5. Ehrlich M.: The use of pressed LiF for thermoluminescent dosimetry without furnace annealing. *Phys. Med. Biol.* 19 (5): 725—731, 1974.

6. McKinlay A. F.: Thermoluminescence Dosimetry. Adam Hilger Ltd Bristol, 1981.

7. Paliwal B. R., Almond P. R.: Application of cavity theories for electrons to LiF dosimeters. *Phys. Med. Biol.* 20 (4) 54—558, 1975.

8. Pradhan A. S.: Thermoluminescence dosimetry and its application. *Rad. Protect. Dosim.* 1: 153—167, 1981.

9. Ruden B. I.: Evaluation of the clinical use of TLD. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 15 (3) 447—464, 1976.

10. Ruden B. I., Bengtsson L. G.: Accuracy of megavolt radiation dosimetry using thermoluminescent lithium fluoride. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 16 (2) 157—176, 1977.

11. Suntharalingam N. et al.: Fading characteristics of thermoluminescent lithium fluoride. *Phys. Med. Biol.* 13(j) 97—104, 1968.

12. Umek B.: Hitra priprava termoluminescentnih dozimetrov iz litijevega fluorida za klinično uporabo, Magistrsko delo. Univerza Edvarda Kardelja v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Ljubljana, 1987.

13. Zimmerman D. W. et al.: Thermal annealing effects on the thermoluminescence of LiF. *Health Phys.* 12: 525, 1968.

Author's adress: mag. Bogdan Umek, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

# SANOLABOR

Delovna organizacija za promet z medicinskimi instrumenti, aparati, opremo za bolnišnice, laboratorije in lekarne

**Ljubljana, Cigaletova 9; telefon 317-355;  
telex 31 668 Yu Sanlab**

Nudi široko izbiro blaga domačega in inozemskega izvora:

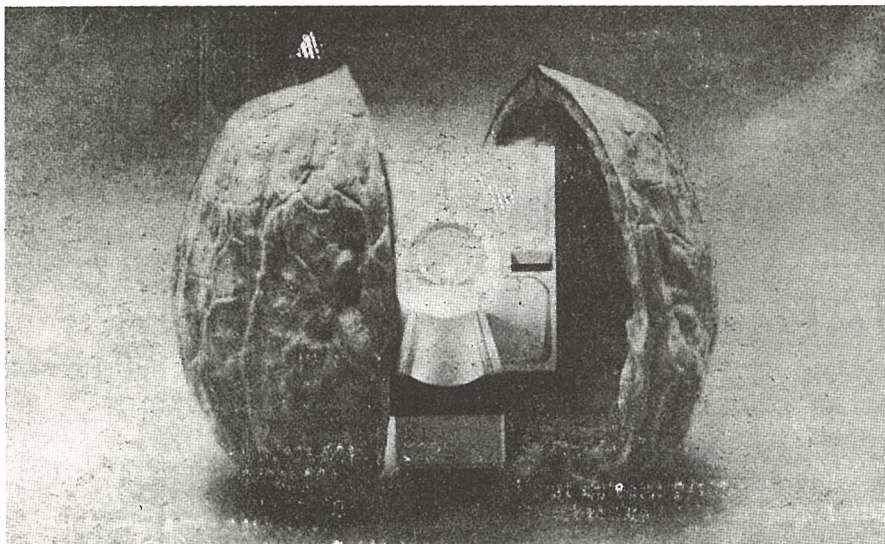
- medicinske, znanstvene, optične, farmacevtske in druge aparate ter opremo,
- medicinske instrumente in specialno medicinsko potrošno blago za enkratno uporabo,
- rentgen aparate, filme in kemikalije,
- bolniško opremo, tekstil, konfekcijo in obutev za potrebe bolnišnic in drugih ustanov,
- zobozdravstvene aparate, instrumente, potrošno blago,
- laboratorijske aparate, opremo, laboratorijsko steklo, reagente, kemikalije in pribor,
- aparate, instrumente za medicino dela in varstvo okolja,
- lekarniško opremo, embalažo, obvezilni material, sanitetno gumi blago,
- opremljamo zdravstvene in druge organizacije z najsodobnejšo medicinsko in drugo opremo,
- preko poslovne skupnosti IRIS uvažamo za lastno skladišče ter na željo in račun naših kupcev.
- blago dostavljamo kupcem na področju Slovenije z lastnimi prevoznimi sredstvi.

## Organizacija združenega dela s 35-letnimi izkušnjami!

**Članica:** Poslovna skupnost proizvodnih in blagovno prometnih delovnih organizacij, n. sol. o.  
**IRIS** Ljubljana, Cigaletova 9

**Članica:** Poslovne skupnosti proizvajalcev in prometa proizvodov za zdravstvo SFRJ, Beograd

# SIEMENS



Pružava vam jedinstvenu nezavisnost kod planiranja MR-uređaja . . .  
MAGNETOM-Siemens — sa sopstvenom zaštitom.

Rezultat ovih pionirskih istraživanja je novi Siemens-MR-sistem . . .  
MAGNETOM sa sopstvenom zaštitom.

Sada, prvi put, smanjuje Siemens-ova sopstvena zaštita kritično rastojanje između MR-sistema i drugim magnetno osetljivih dijagnostičkih uređaja za više od 50 %.

Kompletno, bez inače neophodne zaštite prostorija . . . vezane sa komplikovanim i skupim građevinskim radovima koji često vode do velikih troškova kod postavljanja MR-uređaja.

## **Siemens AG**

Medical Engineering Group  
Henkestraße 127,  
D-8520 Erlangen

## **Banex**

Trg Sportova 11, Poštanski fah 48  
YU-41000 Zagreb  
Tel. (041) 31 33 34  
Jurića Gagarina 216, Blok 61  
YU-11070 Beograd  
Tel. (011) 15 00 65

## **Banex-Meditehna**

Novi Skopski Sajam,  
Belasica bb, Rayon 40  
YU-91000 Skopje  
Tel. (091) 20 30 73

## ŠTUDIJE PRIMEROV S KONTROLAMI V ONKOLOŠKI EPIDEMIOLOGIJI

### CASE-CONTROL STUDIES IN ONCOLOGIC EPIDEMIOLOGY

Primic Žakelj M.

**Abstract** — Case-control studies are used in analytical epidemiology to assess association between several suspected risk factors and disease occurrence. Methods of design, conduct, and analysis of these studies are evolving in order to avoid all possible biases that can appear in all phases of this kind of research and can lead to spurious results.

In assessing association between study exposure and development of cancer, other risk factors should be considered possible confounding variables. Their influence can be partially avoided already at designing by matching controls to cases and in analysis by adjusting the crude association between risk factor and disease. For this purpose, classical methods with stratification and estimation of adjusted relative risk, mostly according to Mantel and Haenszel, and a special type of multivariate analysis, i.e. logistic regression are used.

Additional criteria are needed in epidemiologic research to evaluate causality as it cannot be proved by experiments.

**UDC:** 616-006.6-036.2

**Key words:** neoplasms, epidemiology, case-control studies

**Orig. sci. paper**

**Radiol. lugosl.** 22 (1) 99—104, 1988

**Uvod** — V analitični epidemiologiji poznamo dva osnovna pristopa k raziskovanju vzrokov bolezni. Razlikujeta se v opredelitvi proučevane populacije. Pri kohortnih raziskavah izhajamo, podobno kot pri eksperimentu, od vzroka k posledicam. Izberemo skupino oseb, kohorto, ki je bila izpostavljena domnevnemu dejavniku tveganja, in primerjalno neizpostavljeno skupino in v obeh ugotovljamo število novih bolnikov ali umrlih zaradi bolezni. V literaturi zasledimo zanje naziv tudi longitudinalne ali prospektivne raziskave. Lahko pa opazujemo tudi kohorte, ki so bile izpostavljene v preteklosti, in pri njih v sedanosti ugotovljamo obolevnost ali umrljivost. Te študije, ki se pogosto uporabljajo za ugotavljanje karcinogenov v delovnem okolju, imenujemo tudi historične ali retrospektivne kohortne raziskave (1). Njihova prednost je med drugim v tem, da omogočajo ugotavljanje incidence bolezni in natančnejše proučevanje njenega naravnega poteka. Zaradi dolge latenčne dobe pri raku so dolgotrajne, zaradi relativno nizke incidence morajo biti skupine velike. Njihova izvedba je zato draga in dolgotrajna.

Prav zato se na področju onkološke epidemiologije v večji meri uporablja druga vrsta analitičnih raziskav, študije primerov s kontrolami (ŠPK, case-control studies), pri katerih izhajamo od

posledic kvzroku. Z njimi ugotovljamo, v kolikšni meri so bile osebe izbrane zato, ker imajo določeno bolezen (primeri), in primerljive osebe, ki nimajo te bolezni (kontrole), izpostavljene predpostavljenim dejavnikom tveganja, da bi ocenili domnevo, ali je eden ali več od teh možen povzročitelj bolezni (3). Ker dobimo podatke o izpostavljenosti za preteklost, te raziskave imenujemo tudi retrospektivne (4).

Za prvo moderno, pravilno načrtovano in izvedeno ŠPK na področju onkološke epidemiologije štejejo raziskavo Lane-Clayton (12) o povezanosti reproduktivnih dejavnikov z rakom na prsni. Število tovrstnih raziskav je naraslo po drugi svetovni vojni. Odraža spremenjeno patologijo v razvitem svetu, saj so za proučevanje vedno pogostnejših kroničnih bolezni kohortne raziskave manj primerne. Po letu 1950 so se pojavile tudi razprave o metodologiji analize ŠPK. Cornfield (5) je pokazal, da lahko s pomočjo frekvenc izpostavljenih primerov in kontrol ocenimo relativno tveganje. Izrednega zgodovinskega pomena je članek Mantla in Haenszla (14) s prikazom ocene prilagojenega (adjusted) relativnega tveganja pri razslojenih (stratificiranih) podatkih in izračun testa hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) za oceno statistične značilnosti omenjene vrednosti. Z njim sta postavila temelj klasični metodi analize v

ŠPK. Sodobna stališča o značilnostih teh raziskav prikazuje Miettinen (17). Dosedanja dognanja s tega področja pa so zbrana v monografiji Ibrahima (8) ter knjigah Breslowa in Daya (3), Schlesselmana in Stolleya (21) in Kleinbauma, Kuppra in Morgensterna (10).

**Načrtovanje in izvedba študij primerov s kontrolami** — Opredelitev raziskovanega vprašanja: Osnova za pravilno izvedbo ŠPK je natančno opredeljena delovna hipoteza (21). Pri raziskovanju etiologije posameznih rakov nas lahko zanima zveza z vnaprej osumljenim dejavnikom, npr. povezanost raka na prsih z oralno hormonsko kontracepcijo. Poleg podatkov o izpostavljenosti, ki jo proučujemo, je potrebno zbrati informacije o vseh že znanih dejavnih tveganja, ki jih je treba upoštevati kot možne begave spremenljivke, da se izognemo napačni razlagi dobljene zveze.

Pri manj raziskanih rakah iščemo vse možne dejavnike tveganja. Tovrstne raziskave Angleži v žargonu imenujejo »fishing expedition«.

**Določitev in izbor primerov in kontrol:** Najprej je treba jasno opredeliti proučevano bolezen. Pri raku npr. lokalizacijo (organ ali organski sistem), histološki tip, starost bolnika, spol, raso ali druge značilnosti (3). S tem sicer zmanjšamo reprezentativnost primerov in možnost posploševanja, povečamo pa veljavnost (validity) rezultatov (4). Bolezen sama mora biti seveda ugotovljena po vnaprej določenih diagnostičnih kriterijih.

Včasih se zgodi, da bolnika zaradi kake posebne značilnosti ne smemo vključiti v raziskavo. Seveda pa mora isto veljati tudi za kontrolno skupino. Pri proučevanju zveze med uporabo kakega zdravila in rakom je primerno izključiti tiste primere in kontrole, ki zaradi svoje bolezni ali posebnosti niso smeli jemati proučevanega zdravila (9).

V raziskavo lahko vključimo vse novo odkrite bolnike (incidentne primere) ali pa tudi tiste, ki so bili odkriti v preteklosti (prevalentne primere), včasih celo že umrle, za katere dobimo podatke iz njihove dokumentacije. Poiščemo jih s pomočjo registrov raka, dokumentacije v ambulantah ali iz seznamov sprejemov v bolnišnicah, lahko tudi iz podatkov vitalne statistike.

Pravilna določitev kontrolne skupine je najpomembnejša, pa tudi najtežja naloga načrtovanja ŠPK. Namen kontrolne skupine je ocena deleža izpostavljenih, ki bi ga pričakovali v primeru, če ne bi bilo zveze med proučevanim dejavnikom in boleznijo (21). Zgodovinsko se po analogiji z eksperimentom ponavlja zahteva, naj

bi si bili primeri in kontrole podobni v vseh značilnostih, razen v tisti, ki jo proučujemo. Ta zahteva pa pri ŠPK lahko vodi v preveliko podobnost, prekomerno usklajenost (overmatching — 4). Populacijske kontrole izbiramo iz vsega prebivalstva z različnimi metodami vzorčenja, večinoma s pomočjo popisa prebivalstva. V ZDA in zahodni Evropi se uveljavlja metoda naključnega izbora telefonskih števil (random digit dialing). Tovrstne kontrole so sicer najbolj primerljive, njihovo iskanje pa je težavnejše in dražje, pa tudi sodelovanje je večinoma slabše.

Bolnišnične kontrole izbiramo v eni ali več bolnišnicah izmed bolnikov, sprejetih zaradi drugih bolezni, ki ne smejo imeti zveze s proučevanim dejavnikom tveganja. Po možnosti izberemo bolnike z različnimi boleznimi. Prednost takega izbora je v tem, da so bolniki lažje dosegljivi, imajo več časa in zato bolje sodelujejo, saj so zaradi hospitalizacije podobno duševno naravnani kot primeri. Še vedno pa ostaja na tem področju veliko odprtih vprašanj, zlasti o tem, ali upoštevati le bolezni, zaradi katerih so bolniki hospitalizirani, ali celotno zdravstveno zgodovino in na tej osnovi izključiti tudi primere. Pravilna odločitev je odvisna od vrste in poznavanja proučevane bolezni (21).

V nekaterih primerih so lahko kontrole tudi sorodniki, prijatelji ali sosedje primerov.

Velikost kontrolne skupine je odvisna od dostopnosti ljudi in cene zbiranja podatkov. Večinoma poiščemo vsakemu primeru po eno kontrolo, včasih tudi po več. Izbiramo jih z različnimi metodami vzorčenja (21).

V raziskavi lahko uporabimo tudi dve skupini kontrol, npr. populacijsko in bolnišnično. Pri analizi se odločimo, ali jih združimo ali pa rezultate prikažemo ločeno, odvisno od tega, če se izpostavljenost dejavniku tveganja pri obeh kontrolnih skupinah razlikuje (4). Posebna oblika izbora je usklajevanje kontrol s primeri (matching).

**Zbiranje podatkov:** Potrebne podatke lahko včasih dobimo iz že obstoječe dokumentacije, npr. popisov bolezni. Večinoma pa jih je treba dopolniti z neposrednim sodelovanjem primerov in kontrol osebno, po telefonu ali po pošti.

Kakovostne informacije zberemo s primerno sestavljenim vprašalnikom. Izpolnjujejo ga lahko proučevane osebe same, kar je ceneje, vendar pa tako zberemo manj podatkov, ki tudi niso vedno dovolj zanesljivi (21). Zato vsaj pri nekaterih raziskavah raje uporabljamo posebej usposobljene spraševalce (intervjuvarje, anketarje). Zahtevi, da le-ti ne bi vedeli, ali izprašujejo primer ali kontrolo, je v praksi skoraj nemogoče



ustreči. Če je potrebno, preverimo zanesljivost odgovorov s tem, da jih primerjamo s podatki iz medicinske dokumentacije ali iz drugih virov (7).

Pred dokončno izvedbo študije je potrebno načrt raziskave in vprašalnik preveriti s pilotno raziskavo na manjšem vzorcu.

Zavedati se je treba, da še tako natančna in poglobljena analiza malo pomeni, če so podatki nezanesljivi (10).

**Ocenjevanje zveze med dejavnikom tveganja in boleznijo** — Osnovni meri za ocenjevanje zveze: Zvezo med dejavnikom tveganja in boleznijo lahko opišemo z dvema matematičnima modeloma.

Multiplikativni model temelji na predpostavki, da proučevana izpostavljenost pomnoži osnovno incidenco za faktor, ki ga imenujemo relativno tveganje (RT, relative risk). Pomeni relativno spremembo tveganja glede na osnovno incidenco pri neizpostavljenih. V kohortnih raziskavah predstavlja razmerje med incidenco bolezni pri izpostavljeni in neizpostavljeni skupini. Če je relativno tveganje različno od 1, pomeni, da obstoji zveza med dejavnikom tveganja in boleznijo: če je večje od 1, pozitivna, če manjše, negativna (3).

V ŠPK deleža novih primerov med izpostavljenimi in neizpostavljenimi v vzorcu večinoma nista enaka incidenci v populaciji, zato v teh raziskavah incidenc ne moremo izračunati, s tem pa tudi ne RT. Ocenimo pa ga lahko z razmerjem verjetnosti (odds) izpostavljenosti pri primerih in kontrolah (21). Štiri možne kombinacije verjetnosti izpostavljenosti pri primerih in kontrolah si lahko predstavimo s tabelo  $2 \times 2$  (tabela 1).

	Primer Case	Kontrola Control	Skupaj Total
Izpostavljen Exposed	a	b	$n_1$
Neizpostavljen Unexposed	c	d	$n_0$
Skupaj Total	$m_1$	$m_0$	N

Tabela 1 — Porazdelitev primerov in kontrol glede na izpostavljenost dejavniku tveganja

Table 1 — Distribution of cases and controls by exposure to the risk factor

Razmerje izpostavljenosti pri primerih je  $a/c$ , pri kontrolah pa  $b/d$ . Njun kvocient,  $(a \times d) / (b \times c)$ , imenujemo kvocient verjetnosti (odds ratio) ali ocenjeno relativno tveganje in ga označujemo z grško črko psi ( $\psi$ ). Pri redkih boleznih, kot je rak, je ta kvocient praktično enak RT, kot ga izračunamo v kohortnih raziskavah (5).

Možni dejavniki tveganja pa se lahko pojavljajo v več oblikah in intenzivnostnih stopnjah,

zato jih je potrebno v analizi klasificirati, tj. urediti v ustrezne kategorije. Odvisno od proučevanega dejavnika je potrebno smiselno določiti, kaj predstavlja neizpostavljeno skupino.

Ker se v analizi večinoma srečujemo z več dejavniki tveganja, proučujemo tudi njihov skupni vpliv na tveganje zbolevanja. Najprej lahko ugotovljamo, kako drugi dejavniki spreminjajo (modificirajo) zvezo med proučevanim dejavnikom in boleznijo. Gre lahko za beganje ali pa za interakcijo. Proučujemo lahko tudi hkratno skupno delovanje različnih dejavnikov tveganja glede na neizpostavljene (3).

Drugi model, s katerim opisujemo zvezo med dejavnikom tveganja in boleznijo, je aditivni. Z njim izračunamo pripisljivo tveganje (attributive risk). Opredeljeno je kot razlika med incidencama v izpostavljeni in neizpostavljeni skupini (13). V razliko relativnemu tveganju ta označuje absolutno spremembo incidence zaradi izpostavljenosti dejavniku tveganja.

Pripisljivo tveganje lahko ocenimo s pomočjo kvocienta verjetnosti z enačbo:

$$I_n \times (\psi - 1)$$

kjer  $I_n$  pomeni incidenco pri neizpostavljenih in jo moramo ugotoviti s pomočjo drugih raziskav (21).

Begave spremenljivke in nadzor nad njimi: Beganje (confounding) pomeni pačenje zveze med proučevanim dejavnikom tveganja in boleznijo zaradi povezanosti drugih dejavnikov z boleznijo in proučevano izpostavljenostjo. Te druge dejavnike imenujemo begave spremenljivke (confounding variables). Po eni strani so begave spremenljivke torej dejavnik

tveganja za proučevano bolezen, po drugi strani pa so tudi povezane s proučevanim dejavnikom tveganja, z izpostavljenostjo, vendar ne kot njegova posledica. Njihova zveza z boleznijo je lahko vzročna ali pa nevzročna. Nevzročna je, če je v zvezi s kakim vzročnim dejavnikom. Za begave spremenljivke je značilno, da morajo biti povezane z boleznijo tudi v odstotnosti proučevane izpostavljenosti (15, 16).

Zaradi vpliva begavih spremenljivk je ugotovljena zveza s proučevanim dejavnikom tveganja lahko podcenjena (negativno beganje), precejnena (pozitivno beganje) ali pa je dejansko ni. Ni je le v primeru, če je begava spremenljivka najmanj tako velik dejavnik tveganja, kot naj bi bil proučevani dejavnik (20). V epidemioloških raziskavah so pogostne tovrstne spremenljivke: starost, spol, socialno-ekonomski položaj, kajenje ali kake druge škodljive navade.

Vplivu begavih spremenljivk se lahko delno izognemo že pri načrtovanju raziskave z usklajevanjem kontrol s primeri, v analizi pa s prilagajanjem osnovne, grobe ocene zveze med proučevanim dejavnikom tveganja in boleznijo (14).

Pri usklajevanju (matching) poiščemo vsakemu primeru eno ali več ustreznih kontrol, ki so mu podobne v izbranih značilnostih. Te morajo seveda biti povezane s proučevano izpostavljenostjo in boleznijo, torej zanje vnaprej vemo, da so begave spremenljivke. Na ta način dosežemo ravnotežje v številu primerov in kontrol po posameznih vrednostih begavih spremenljivk, s tem pa zmanjšamo varianco in povečamo natančnost ocene relativnega tveganja v zvezi s proučevano izpostavljenostjo (21). Tako načrtovani raziskavi pa mora slediti posebna metoda analize, prirejena usklajenosti primerov s kontrolami (11, 18). Če v analizi usklajenost zanemarimo, nepravilno povečamo delež kontrol, izpostavljenih proučevanemu dejavniku tveganja, s tem pa je relativno tveganje napačno podcejneno (23). Če lahko vrednosti begavih spremenljivk uredimo v razrede, lahko namesto usklajene analize uporabimo razslojevanje. Na tem tudi temeljijo metode vzorčenja, ki se uporabljajo namesto individualnega usklajevanja: stratificirani vzorci in usklajevanje po pogostnosti (21).

Prekomerna usklajenost (overmatching) zmanjšuje bodisi veljavnost raziskave ali statistično učinkovitost primerjave primerov s kontrolami. Izbrana značilnost je lahko le vmesni člen v vzročni zvezi med dejavnikom in boleznijo, zato je ocenjeno relativno tveganje manjše od dejanskega. Če pa je značilnost povezana le s proučevano izpostavljenostjo, ne pa z boleznijo, je ocena relativnega tveganja sicer pravilna, poveča pa se njena varianca. S prekomerno uskladitvijo namreč povečamo število skupin, ki imajo enako izpostavljenost proučevanemu dejavniku (konkordatni pari), teh pa pri usklajeni analizi ne upoštevamo (21).

Čeprav ima usklajen načrt raziskave številne prednosti, pa je treba upoštevati, da večinoma podaljša fazo zbiranja podatkov in poveča ceno raziskave.

S prilagajanjem (adjustment) ocenimo vpliv proučevane izpostavljenosti na tveganje zbolevanja ob upoštevanju različnih kombinacij kategorij možnih begavih spremenljivk (10).

Klasična metoda prilagajanja temelji na razslojevanju (stratification), tj. urejanju primerov in kontrol v podskupine (strata) glede na posamezne kategorije drugih značilnosti. V vsaki podskupini so si glede značilnosti enaki, razlikujejo pa se v izpostavljenosti domnevemu dejavniku tveganja. Na ta način pravzaprav v neeksperimentalnem smislu zagotovimo konstanten vpliv možne begave spremenljivke. Z različnimi matematičnimi metodami lahko izračunamo skupno prilagojeno oceno relativnega tveganja zbolevanja v zvezi s proučevanim dejavnikom tveganja, npr. po Wolfu (25), Gartu (6), Mantlu in Haenszlu (14). Največ se uporablja zadnja.

Klasična metoda z razslojevanjem je enostavna. Njena največja pomanjkljivost pa je, da postaja pri prilagajanju na več begavih spremenljivk hkrati število slojev vse večje, v njih je vedno manj podatkov ali pa jih sploh ni, zato je skupna ocena tveganja manj zanesljiva. Pri usklajenih ŠPK pri razslojevanju upoštevamo le tiste pare oz. skupine, kjer so si primeri in kontrole enaki (konkordatni) glede značilnosti, ki je možna begava spremenljivka. Vseh ostalih skupin ne upoštevamo, kar pa spet pomeni izgubo informacij (3).

Tem težavam se lahko izognemo z uporabo ene od oblik multiple regresije, ki s pomočjo matematičnega modela povezuje tveganje zbolevanja z raznimi kombinacijami možnih dejavnikov tveganja. Model nam omogoči poenostavljen kvantitativni opis glavnih značilnosti zveze med raznimi dejavniki tveganja in verjetnostjo zbolevanja in napoved tveganja tudi za tiste kategorije, za katere imamo premalo podatkov. V analizi epidemioloških raziskav se največ uporablja linearni logistični model. V njem enakovredno upoštevamo proučevano izpostavljenost in ostale dejavnike tveganja kot možne begave spremenljivke. Vrednosti parametrov, ki jih z modelom ocenimo, pomenijo tveganje, prilagojeno na vse ostale upoštevane dejavnike tveganja, če ne vključimo tudi možnih interakcij (21).

**I n t e r a k c i j a** — V epidemioloških raziskavah nas pogosto zanimajo posledice skupnega delovanja dveh dejavnikov tveganja na zbolevanje. Predvsem so pomembne tiste zveze, kjer je tveganje ob delovanju dveh dejavnikov večje, kot bi ga pričakovali na osnovi kombinacij posameznih vplivov. V tem primeru govorimo o interakciji ali modifikaciji učinka (15). Ocena interakcij je

odvisna od predpostavljenega modela, s katerim opisujemo biološki proces (24). Tako govorimo o interakciji ali sinergizmu pri aditivnem modelu, če je tveganje ob dveh dejavnikih večje od vsote tveganj zaradi enega ali drugega. Pri multiplikativnem modelu pa gre za interakcijo, če je tveganje večje od produkta posameznih tveganj (21). V ŠPK jo lahko ugotavljamo s pomočjo razslojevanja ali pa logistične regresije.

Ugotavljanje interakcij posameznih dejavnikov tveganja je pomembno tudi z javnozdravstvenega stališča, saj bi bilo mogoče že z zmanjšanjem enega dejavnika pomembno zmanjšati incidenco bolezni.

**Pristranosti:** Pristranost (bias) pomeni vsako sistematično napako pri načrtovanju, izvedbi ali analizi raziskave, ki ima za posledico zmotno oceno vpliva proučevane izpostavljenosti na tveganje zbolevanja. Sackett (19) navaja več kot 50 možnih napak, na splošno pa jih lahko razvrstimo v pristranost pri izboru (selection bias), pri zbiranju podatkov (information bias) in v analizi.

Pristranost pri izboru primerov je lahko posledica boljšega zdravstvenega nadzora (surveillance bias) in uporabe natančnejših diagnostičnih postopkov (diagnostic bias) pri izpostavljenih in zato večje možnosti, da se pri njih odkrije bolezen. Zaradi teh razlik je lahko ocenjeno relativno tveganje višje od dejanskega (22).

Berkson (2) je opisal posebno obliko pristranosti v ŠPK, kjer izbiramo primere in kontrole iz bolnišnic. Na sprejem v bolnišnico lahko poleg teže bolezni vpliva tudi poznavanje izpostavljenosti, zato take skupine niso vedno dovolj reprezentativne za splošno populacijo in je tveganje lahko pod- ali precenjeno.

Pristranost zaradi različnega preživetja (survival bias) je lahko posledica škodljivega ali zaščitnega vpliva proučevane izpostavljenosti na prognozo bolezni. Zato se pri izboru primerov raje odločamo za tiste, ki so zboleli na novo, kot tiste, pri katerih je bila bolezen odkrita v preteklosti (21).

V raziskavah, zlasti tistih, za katere izbiramo primere in kontrole iz splošne populacije, se srečujemo z določenim deležem oseb, ki ne želijo sodelovati. Če je delež izpostavljenih med nesodelujočima skupinama različen, je ocenjeno tveganje lahko napačno (nonrespondent bias — 21).

Številne napake se lahko pojavijo tudi v fazi zbiranja podatkov. Pristranost zaradi razlik v spominjanju (recall bias) je posledica večje pozornosti primerov na možno zvezo med proučevanim dejavnikom in njihovo boleznijo. Tudi anketarji so lahko bolj pozorni in natančni pri

izpraševanju primerov kot kontrol (interviewer bias).

Pristranost v analizi je lahko posledica izbora nepravilne metode. Če pri usklajenem načrtu raziskave to pri obdelavi zanemarimo, je ocenjeno tveganje napačno manjše (21). Tudi nezadostno upoštevanje begavih spremenljivk lahko uvrstimo med posebno obliko pristranosti (confounding bias — 10).

Poleg omenjenih najpogostejših napak se v ŠPK lahko pojavijo še številne druge. Nanje je potrebno misliti še pred začetkom raziskav in jih načrtovati tako, da so izsledki čim verodostojnejši.

**Vzročnost ugotovljene zveze** — Pri vrednotenju izsledkov analitičnih epidemioloških raziskav se moramo vprašati, ali je dobljena zveza med proučevanim dejavnikom tveganja in boleznijo, čeprav pozitivna in statistično značilna, tudi dejansko vzročna.

Vzročnost je na splošno mogoče neposredno potrditi samo s poskusom. V epidemioloških raziskavah pa moramo dobljeno zvezo ovrednotiti z dodatnimi kriteriji (3, 21):

- najprej je treba izključiti možnost, da je posledica pristranosti ali neupoštevanja begavih spremenljivk;

- čim večje je ocenjeno relativno tveganje, tem večja je možnost, da je povezava vzročna;

- isto velja tudi za specifičnost zveze, tj., v kolikšni meri je dejavnik tveganja povezan samo z določeno vrsto malignoma;

- prav gotovo mora bolezen slediti proučevanemu dejavniku, ne pa obratno. Zaradi dolge latenčne dobe in ker je težko ugotoviti, kdaj se je sprožil maligni proces, je včasih težko reči, ali je dejavnik vzrok ali posledica bolezni;

- ugotovljena zveza med dozo in učinkom, torej večanje tveganja z večanjem količinske ali časovne izpostavljenosti tudi kaže na vzročnost;

- za sprejem ali zavrnitev domneve o vzroku in posledici je pomembna tudi smiselnost zveze in poznavanje bioloških mehanizmov delovanja proučevanega dejavnika, pri čemer pomagajo izsledki bazičnih raziskav;

- vzročnost zveze se pokaže predvsem s ponavljanjem raziskav, izvedenih z različnimi metodami in v različnih populacijah. Večkratni enaki izsledki seveda močno podpro domnevo, da je zveza resnično vzročna.

**Zaključek** — Zdravniki onkologi pogosto opažajo, da so bili nekateri od bolnikov izpostavljeni istim, morda škodljivim dejavnikom iz okolja. Domneve o njihovi možni povezanosti z nastankom raka lahko ovrednotijo študije prime-

rov s kontrolami. Na področju onkološke epidemiologije postajajo vse pomembnejše za ocenjevanje tveganja zbolevanja v zvezi z različnimi dejavniki iz okolja. Zaradi številnih možnih pristranosti, ki se lahko pojavijo v vseh fazah raziskav, je tudi za klinike pomembno, da poznajo vsaj osnovne načrtovanja, izvedbe in analize študij primerov s kontrolami, da lahko lažje vrednotijo njihove izsledke.

### Povzetek

V analitični epidemiologiji uporabljamo študije primerov s kontrolami za ugotavljanje zveze med različnimi osumljenimi dejavniki tveganja iz okolja in vznikom bolezni. Metode načrtovanja, izvedbe in analize teh raziskav se vse bolj izpopolnjujejo, hoteč se izogniti številnim možnim pristranostim, ki se lahko pojavijo v vseh fazah takih raziskav in kaj lahko dajo zmotne izsledke.

Pri ocenjevanju zveze med proučevanim dejavnikom tveganja in zbolevanjem za rakom je potrebno upoštevati druge dejavnike tveganja kot možne begave spremenljivke. Njihovemu vplivu se je delno mogoče izogniti že pri načrtovanju raziskave z usklajevanjem kontrol s primeri, v analizi pa s prilagajanjem grobe ocene zveze med dejavnikom tveganja in zbolevanjem, za kar se uporablja ali klasična metoda z razslojevanjem in ocenjevanjem prilagojenega tveganja, najpogosteje po Mantlu in Haenzlu, ali posebna oblika multivariatne analize, logistična regresija.

Ker vzročnost neposredno lahko ocenjujemo le z eksperimentom, moramo pri njeni oceni v epidemioloških raziskavah upoštevati še dodatne kriterije.

### Literatura

1. Abramson J. H.: Survey methods in community medicine. An introduction to epidemiological and evaluative studies. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984 (5—22).
2. Berkson J.: Limitations of the application of four-fold table analysis to hospital data. *Biometrics Bull.* 2 47—53, 1946.
3. Breslow N. E., Day N. E.: The analysis of case-control studies. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980 (11—338).
4. Cole P.: The evolving case-control study. *J. Chronic Dis.* 32 15—27, 1979.
5. Cornfield J.: A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast, and cervix. *J. Natl. Cancer Inst.* 11 867—873, 1951.
6. Gart J. J.: Point and interval estimation of the common odds ratio in the combination of  $2 \times 2$  tables with fixed marginals. *Biometrika* 57 471—475, 1970.
7. Horwitz R. I.: Comparison of epidemiologic data from multiple sources. *J. Chronic Dis.* 39 889—896, 1986.
8. Ibrahim M. A.: The case-control study: consensus and controversy. *J. Chronic Dis.* 32 5—190, 1979.
9. Jick H., Vessey M.: Case-control studies in the evaluation of drug-induced illness. *Am. J. Epidemiol.* 107 1—7, 1978.
10. Kleinbaum D. G., Kupper L. L., Morgenstern H.: Epidemiologic research. Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1982 (1—529).

11. Kraus A. S.: Comparison of a group with a disease and a control group from the same families, in the search of the possible etiologic factors. *Am. J. Public Health* 50 303—313, 1960.

12. Lane-Clayton J. E.: A further report on cancer of the breast. Reports on public health and medical subjects 32. Min. of Hlth. H. M. S. O., London, 1926 (1—27).

13. MacMahon B., Pugh T. F., Ipsen J.: Epidemiološke metode. Naučna knjiga, Beograd, 1971 (173—174).

14. Mantel N., Haenszel W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 22 719—748, 1959.

15. Miettinen O. S.: Confounding and effect-modification. *Am. J. Epidemiol.* 100 350—353, 1974.

16. Miettinen O. S., Cook E. F.: Confounding: Essence and detection. *Am. J. Epidemiol.* 114 593—603, 1981.

17. Miettinen O. S.: Estimability and estimation in case referent studies. *Am. J. Epidemiol.* 103 226—235, 1976.

18. Miettinen O. S.: Estimation of relative risk from individually matched series. *Biometrics* 26 75—86, 1970.

19. Sackett D. L.: Bias in analytic research. *J. Chronic Dis.* 32 51—63, 1979.

20. Schlesselman J. J.: Assessing effects of confounding variables. *Am. J. Epidemiol.* 108 3—8, 1978.

21. Schlesselman J. J., Stolley P. D.: Case-control studies. Design, conduct, analysis. Oxford University press, New York, 1982 (7—354).

22. Schlesselman J. J.: The effect of errors of diagnosis and frequency of examination on reported rates of disease. *Biometrics* 33 635—642, 1977.

23. Smith P. G.: Issues in the design of case-control studies. Matching and interaction effects. *Tijdschr. Soc. Gezondheidszorg* 61 755—760, 1983.

24. Walter S. D., Holford T. R.: Additive, multiplicative, and other models for disease risk. *Am. J. Epidemiol.* 108 341—346, 1978.

25. Woolf B.: On estimating the relation between blood group and disease. *Ann. Hum. Genet.* 19 251—253, 1955.

Zahvala — Prof. dr. Boženi Ravnihar se najlepše zahvaljujem za številne koristne nasvete pri oblikovanju tega prispevka.

Naslov avtorja: mag. dr. Primic Žakelj Maja, Onkološki inštitut v Ljubljani, Epidemiološka enota, Zaloška c. 2, 61000 Ljubljana

**PLUĆNA TUBERKULOZA U AUTOHTONOG I EKONOMSKO-MIGRACIONOG  
STANOVNIŠTVA NA OTOKU KRKU**

**PULMONARY TUBERCULOSIS AT THE AUTOCHTHONES AND  
ECONOMIC-MIGRATION POPULATION ON THE ISLAND OF KRK**

Radić M., Oršić I., Juranić F., Bunić J.

**Abstract** — The data about pulmonary tuberculosis course on the island of Krk during last 25 years (1962—1986) were used. The analysis of the same in the sense of prevalence and incidence, last ten years especially, revealed negative trend, particularly in the migration part of the population seasonally employed in catering industry and tourism. Migration population was observed to be represented with 18.6% and 33.65% in the incidence. Radiologic pulmonary examination on admission to job is considered to be justified.

**UDC:** 616.24-002.5-039.1

**Key words:** tuberculosis pulmonary-occurrence, Krk

**Profess. paper**

**Radiol. Jugosl.** 22 (1) 105—107, 1988

**Uvod** — Sezonski karakter poslovanja ugostiteljsko-turističke privrede otoka Krka diktira zapošljavanje sezonske radne snage iz drugih područja Jugoslavije. Glavninu sezonskog osoblja čine nezaposleni, većim dijelom su to mlađe osobe i to žene. Ovaj profil kadrova (konobari, kuhari, sobarice) tzv. »živežari« podliježu i pod zdravstveni nadzor u skladu s našim pozitivnim zakonima i propisima, radi sprečavanja zaraznih bolesti. U Domu zdravlja Krk obavlja se snimanje pluća prilikom zapošljavanja sezonske radne snage.

Posljednjih godina evidentiran je na otoku porast oboljelih od plućne tuberkuloze među otočnim stanovnicima. Sezonska radna snaga, također, svojom migracijom doprinosi negativnom trendu i u znatnom postotku sudjeluje u nepovoljnom kretanju specifičnih plućnih bolesti.

Cilj je ovog rada analiza kretanja plućne tuberkuloze u autohtonog stanovništva i ekonomsko-migracionog stanovništva otoka Krka te ukazivanje na neophodnost pregleda pluća snimanjem prilikom zapošljavanja.

**Materijal i metode**— Izvršena je analiza incidencije i prevalencije plućne tuberkuloze na otoku Krku u razdoblju od godine 1962 do 1986. Posebno je analizirano razdoblje od posljednjih deset godina, od kako otok Krk prosječno ima

otprilike 14.000 stanovnika, stalno nastanjenih i od kako je na otoku prisutan velik broj sezonski zaposlene radne snage. U razdoblju od 1976 do 1986. obavljeno je 13.620 pregleda pluća prilikom zapošljavanja sezonske radne snage, raznih dobnih skupina. Prije se većim dijelom obavljala dijaskopija, a posljednjih nekoliko godina rendgenografija — snimanje pluća.

**Rezultati** — Prve evidencije o tuberkulozi pluća na otoku Krku imamo nakon prve fluorografske akcije krajem 1962/1963. Krajem 1968 i početkom 1969. godine obavila se druga fluorografska akcija otočkog stanovništva iznad 18 godina starosti (3). Prilikom prve fluorografske akcije uočen je velik broj novootkrivenih bolesnika s tuberkulozom pluća. Pravilnom terapijom, preventivnim mjerama i izolacijom spriječava se daljnji porast u otkrivanju novih žarišta. To pokazuje i grafikon o kretanju plućne tuberkuloze, na kojem se nakon nekoliko godina bilježi nagli pad. Prilikom druge fluorografske akcije primjećuje se na grafikonu povišen stupac novootkrivenih tuberkuloza pluća, ali tek za jednu trećinu u odnosu prema 1962/1963 (tabela 1 i 2).

**Rasprava** — Komparirajući nalaze prve i druge fluorografske akcije, s razmakom od šest godina, nalazimo pad prevalencije sa 134 obo-

Godište Year	Prevalencija Prevalence	Incidencija Incidence	Od toga »sezonzic« Of which seasonal workers
1962	134	48	—
1963	120	72	—
1964	118	8	—
1965	110	9	—
1966	65	12	—
1967	38	10	—
1968	44	15	—
1969	48	10	—
1970	25	7	—
1971	25	6	—
1972	17	5	2
1973	12	7	—
1974	11	2	—
1975	10	5	—
1976	11	5	1
1977	11	6	2
1978	13	6	—
1979	21	10	3
1980	13	8	4
1981	14	10	5
1982	10	5	—
1983	27	15	7
1984	20	8	3
1985	19	12	5
1986	29	19	5

Tabela 1 — Kretanje prevalencija i incidencije plućne tuberkuloze na području otoka Krka od 1962—1986. godine  
Table 1 — Prevalence and incidence rates of pulmonary tuberculosis on the island of Krk from 1962 to 1986.

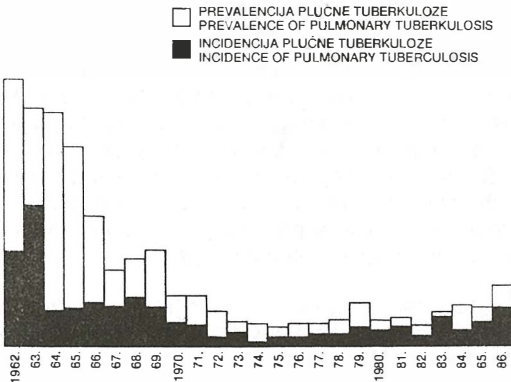


Tabela 2 — Kretanje prevalencije i incidencije plućne tuberkuloze na području otoka Krka od 1962—1986. godine

Table 2 — Prevalence and incidence rates of pulmonary tuberculosis on the island of Krk from 1962 to 1986.

ljela koncem 1962 na 25 koncem 1970. Registrira se također i pad incidencije od 48 oboljelih godine 1962 na 7 krajem 1970. godine.

Promatrajući tablicu kretanja plućne tuberkuloze s pokazateljima prevalencije i incidencije za to razdoblje uočavamo povoljan tok kretanja. Sličan povoljan tok prati se i do 1975. godine, do kada domicilno stanovništvo čini glavninu radne snage zaposlene u turizmu. Posljednjih deset

godina dolazi do većeg zapošljavanja izvanotočne radne snage tijekom turističke sezone i ona čini otprilike 50% ukupno zaposlenih u ugostiteljstvu i turizmu (u 1986. godini od 2.460 zaposlenih bilo je 1.430 ili 58% sezonzaca) (1,2).

U razdoblju od 1976 do 1986. krivulja prevalencije i incidencije pokazuje više-manje stagnaciju s izraženijim stupcima porasta u 1979. i 1986. godini.

Od 11 slučajeva prevalencije u 1976. uočava se porast na 29 u 1986. U incidenciji od 5 slučajeva u 1976. broj u 1986. godini raste na 19. Ekonomsko-migraciono stanovništvo zastupljeno je u tom razdoblju u prevalenciji plućne tuberkuloze s 18,6%, a u incidenciji s 33,65%. Primjećeno je da je plućna tuberkuloza najviše zastupljena u naseljima uz more, gdje je turizam i najviše razvijen.

Ako usporedimo pokazatelje za otok Krk s podacima za SR Hrvatsku i Rijeku izračunate u stopama na 100.000 stanovnika, vidima da je stanje incidencije i prevalencije na otoku Krku nešto povoljnije. Izuzetak je 1986. godina, kada su stope incidencije i prevalencije za otok Krk visoke (tabela 3 i 4).

Do 1966. godine otok Krk obrađivan je u sklopu ATD Rijeka, pa je za tu godinu izostavljen iz tabela.

Usporedimo li stope incidencije i prevalencije naše zemlje sa evropskim zemljama, Jugoslavija se nalazi pri dnu ljestvice.

Godište Year	SR Hrvatska SR Croatia	Rijeka Rijeka	Otok Krk The island of Krk
1966	155	143	—
1970	144	113	52
1980	87,2	84	60
1986	72	85	133

Tabela 3 — Incidencija plućne tuberkuloze u stopama na 100.000 stanovnika u SR Hrvatskoj, Rijeci i na otoku Krku

Table 3 — Incidence of pulmonary tuberculosis in feet on 100.000 inhabitants in SR Croatia, Rijeka and on the island of Krk

Godište Year	SR Hrvatska SR Croatia	Rijeka Rijeka	Otok Krk The island of Krk
1966	856	692	—
1970	666	360	187
1980	292	241	98
1986	185	174	203

Tabela 4 — Prevalencija plućne tuberkuloze u stopama na 100.000 stanovnika u SR Hrvatskoj, Rijeci i na otoku Krku

Table 4 — Prevalence of pulmonary tuberculosis in feet on 100.000 inhabitants in SR Croatia, Rijeka and on the island of Krk

Kod pregleda pluća sezonske radne snage, osim specifičnih plućnih bolesti, otkrivaju se i ostala plućna oboljenja, kao i promjene na kardiovaskularnom i koštanom sustavu.

**Zaključak**— Iz rezultata našeg istraživanja proizlazi da je u kretanju plućne tuberkuloze kod autohtonog stanovništva otoka Krka nakon povoljnog toka do 1970., ponovno došlo do nepovoljnog trenda.

Sezonsko zapošljavanje izvanotočne radne snage nepovoljno utječe na kretanje plućne tuberkuloze na otoku Krku, jer je u prevalenciji zastupljeno sa 18,6% a u incidenciji s 33,65%.

Na ovakvo kretanje tuberkuloze pluća utječe više faktora kao:

- pad općeg standarda stanovništva posljednjih godina,
- posljednjih petnaestak godina aktivno se ne ispituje teren u smislu otkrivanja novih tuberkuloznih bolesnika,
- tuberkuloza danas prestaje biti problem u terapijskom smislu, ona je više problem u epidemijsko-organizacijskom pogledu,
- migraciona kretanja radne snage dovode do veće mogućnosti zaraze bacilom tuberkuloze.

Potrebni su radiološki pregledi ekonomsko-migracionog stanovništva, koje se sezonski zapošljava u ugostiteljsko-turističkoj privredi.

plućne tuberkuloze pokazuje nepovoljno kretanje naročito u posljednjih deset godina, pogotovu kod migracionog dijela stanovništva koje se sezonski zapošljava u ugostiteljsko-turističkoj privredi. Primjećuje se da je migraciono stanovništvo zastupljeno s 18,6%, u prevalenciji, a u incidenciji s 33,65%.

Smatramo opravdanim radiološki pregled pluća prilikom zapošljavanja.

#### Literatura

1. Godišnji izvještaji ATD-a Doma zdravlja Krk.
2. Ekonomski institut Rijeka — Općinski zavod za zapošljavanje Rijeka: Sezonska zaposlenost u ugostiteljstvu i turizmu. Rijeka, 16—24, 1973.
3. Oršić I.: Kretanje plućne tuberkuloze i karcinoma pluća stanovništva otoka Krka, Medicina. Stručni časopis ZLH, 2—3: 792—804, 1971.
4. Oršić I.: Perspektivno kretanje tuberkuloze, Simpozij, Donja Stubica 1975.
5. Pirc B.: Prilog epidemiologiji tuberkuloze u FNRJ, Medicinska knjiga, Beograd — Zagreb, 1953.
6. Zavod za zaštitu zdravlja Rijeka: Podaci o zdravstvenom stanju stanovništva i radu zdravstvene djelatnosti na području subregije Rijeka za 1985. godinu. Rijeka, 25—40, 1986.

#### Sažetak

Korišteni su podaci o kretanju plućne tuberkuloze na otoku Krku tijekom posljednjih 25 godina (1962—1986). Analiza prevalencije i incidencije

Adresa autora: dr Milan Radić, Dom zdravlja Krk, Kabinet za radiologiju, 51500 Krk

# MIACALCIC<sup>®</sup>

(CALCITONIN-SANDOZ)

Calcitonin, hormon iz C-ćelija štitnjače, sprečava aktivnost osteoklasta, odgovornih ćelija za razgradnju kostiju. On izaziva smanjenje mobilizacije kalcijuma iz kostiju i time sniženje povišenog nivoa kalcijuma u krvi.

**Terapeutska primjena**  
**Miacalca-a zasniva se na njegova**  
**tri osnovna dejstva:**

- antiosteolitično dejstvo
- hipokalcemično dejstvo
- analgetično dejstvo

**Do sada su poznata klinička iskustva**  
**kod slijedećih oboljenja:**

- akutna hiperkalcemija
- Morbus Paget
- Morbus Sudeck (algodistrofija)
- metastaze u kostima, praćene bolovima u kostima i hiperkalcemijom
- osteoporoza naročito akutno liječenje kod fraktura

**Csobine Miacalcic-a:**

- potpuno sintetski:  
bez onečišćenja, konstantna aktivnost
- rastvor gotov za upotrebu
- za sva parenteralna davanja:  
i. m., s. c., i. v., i. v.-infuzija

**SANDOZ**



# RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGORUM  
IUGOSLAVIAE AC SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS IN FOEDERATIONE  
SOCIALISTICA REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA

---

ANNO 21

**INDEKS AUTORA (AUTHOR'S INDEX)**  
**STVARNI INDEKS (SUBJECT INDEX)**

1987

---

Redakcijski odbor — Editorial Board:

Bajraktari Xh., Priština — Benulič T., Ljubljana — Bičaku E., Priština — Borota R., Novi Sad — Brzaković P., Beograd — Fazarinc F., Celje — Granič K., Beograd — Grivčeva-Janošević N., Skopje — Ivančević D., Zagreb — Jevtić V., Ljubljana — Karanfilski B., Skopje — Kičevac-Miljković A., Beograd — Kostić K., Beograd — Leković A., Rijeka — Lovrenčić M., Zagreb — Mirić S., Sarajevo — Mušanović M., Sarajevo — Nastić Z., Novi Sad — Obrez I., Ljubljana — Odavić M., Beograd — Plesničar S., Ljubljana — Popović L., Novi Sad — Popović S., Zagreb — Škrk J., Ljubljana — Spaventi Š., Zagreb — Tabor L., Ljubljana — Varl B., Ljubljana — Velkov K., Skopje

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

Benulič T., Ljubljana

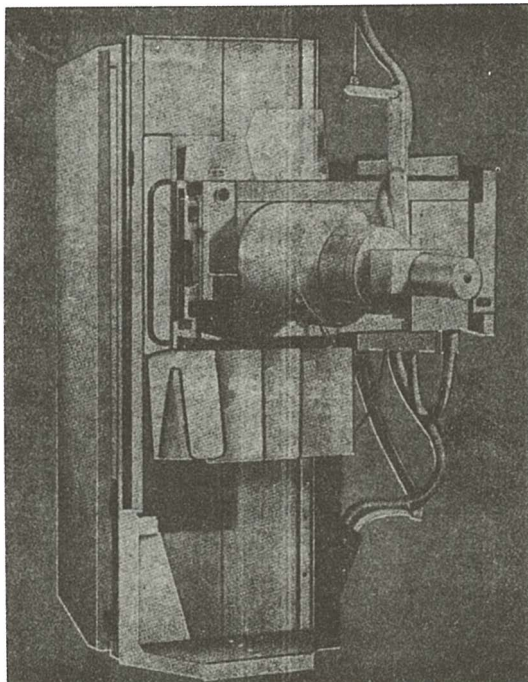
Tehnički urednik — Technical Editor:

Serša G., Ljubljana

Urednici — Editorial Staff:

Guna F., Ljubljana — Pavčnik D., Ljubljana — Plesničar S., Ljubljana —  
Rudolf Z., Ljubljana — Snoj M., Ljubljana

# DIJAGNOSTIČKI RENDGEN STATIV



## UNDISTAT 3

**UNDISTAT 3** sa automatskim uređajem za ciljano snimanje je ekonomičan dijagnostički rendgen uređaj sa mnogostranim mogućnostima primene. Undistat 3 je naročito pogodan za opremanje ordinacija radiologa i internista. Uređaj za ciljano snimanje može da bude po želji isporučen sa ekranom ili sa rendgenskim pojačavačem slike i TV lancem. Takođe je predviđena mogućnost montaže i korišćenja kamera pojačavača slike sistema SIRCAM 70 ili SIRCAM 100 za tehniku indirektnog snimanja. Mnogobrojne mogućnosti kombinacije i nadgradnje, kao npr. za tele-snimanja i snimanja iznad stola pomoću rastera, proširuje opseg primene ovog uređaja.

Pomoću motornog pogona, zadnji zid Undistata 3 može da se dovode u položaj do 15 stepeni trendelenburg. Pokretna ploča za pacijenta se, pomoću motornog pogona, može pokretati podužno za  $\pm 40$  cm i poprečno za  $\pm 10$  cm.

**UNDISTAT 3** se može isporučiti i kao tele-stativ sa jednim ili dva rendgen zračnika, sa stubnim ili plafonskim stativom za nošenje rendgen zračnika.

**ELEKTRONSKA INDUSTRIJA**  
**FABRIKA RENDGEN APARATA — NIŠ**  
**JUGOSLAVIJA**

INDEKS AUTORA  
(AUTHOR'S INDEX)

- Adašević V.: suppl. IV/89—91  
Agbaba M.: 4/431—435  
Andrašević Dj.: 4/319—322  
Andrejić B.: suppl. IV/89—91  
Andrić S.: **2/179—182, 2/183—187, 2/189—193, 3/267—270**  
Antić S.: **suppl. IV/157—159**  
Auersperg M.: **1/47—53**  
Avčin J.: suppl. IV/39—42
- Babić Lj.: **suppl. IV/67—71**  
Babović N.: 3/247—250  
Bajc M.: **suppl. IV/97—100**  
Banić D.: 4/339—343, 4/427—430, **4/441—444**  
Bašić M.: 2/121—124; suppl. IV/97—100  
Benda K.: **1/85—88, 1/97—99**  
Benulić T.: **1/7—7**  
Berger B.: suppl. IV/27—29  
Beslić Š.: 2/125—129  
Bianco F. Del: suppl. IV/19—22  
Bičaku E.: **1/67—69**  
Biočić M.: 4/397—400  
Biuković M.: 1/33—35; suppl. IV/31—33  
Blažević M.: 4/421—425  
Bobinac D.: **4/413—415, 4/457—461**  
Bogdanova V.: suppl. IV/123—126  
Bogičević M.: 1/37—41; suppl. IV/157—159  
Bonafačić B.: **4/409—412**  
Borota R.: suppl. IV/67—71  
Boschi S.: 4/375—378, **4/397—400, 4/401—404**  
Bosnar M.: 2/121—124  
Bošnjaković P.: **4/357—359, 4/417—420**  
Bošnjaković V.: **2/143—147; suppl. IV/127—129, suppl. IV/145—148, suppl. IV/153—156**  
Božinović Lj.: 2/143—147; suppl. IV/127—129  
Bradić I.: 4/367—370  
Brajša M.: **1/9—18; 4/445—448**  
Brenčić E.: **3/271—275, 3/277—280**  
Brunović P.: suppl. IV/23—25  
Brusić A.: 4/441—444  
Budihna M.: **2/159—162; 3/241—245**  
Budisavljević B.: 4/335—338  
Budiselić B.: 4/309—312, 4/313—317, 4/319—322, 4/323—327, 4/339—343, **4/345—350, 4/371—373, 4/393—396, 4/427—430, 4/441—444**  
Bumber Ž.: **3/211—214**  
Burić A.: 4/409—412
- Cambj Lj.: 4/375—378, 4/401—404  
Collard M.: 1/37—41  
Cvitković P.: 4/445—448
- Čabrijan T.: suppl. IV/31—33  
Čapkun V.: suppl. IV/135—138  
Čarapić A.: suppl. IV/81—84  
Čatić Dž.: **3/219—226, 3/227—230**  
Čavka K.: 4/367—370; 4/431—435, **4/437—440**  
Černak-Davidović I.: suppl. IV/145—148  
Čičin-Sain D.: 4/437—440  
Čohar F.: 4/329—333, 4/427—430  
Čurić N.: suppl. IV/67—71  
Čuruvija D.: 4/329—333
- Dalagija F.: **2/125—129**  
Davidović L.: suppl. IV/145—148  
Debegović Z.: suppl. IV/23—25  
Debevec M.: **2/163—168**  
Del Bianco F.: suppl. IV/19—22  
Demšar M.: **3/231—234**  
Dergachiov A.: 1/93—95  
Dervišević I.: 3/227—230  
Despot B.: 4/409—412  
Deura L.: suppl. IV/89—91  
Dimić D.: 4/329—333, 4/335—338  
Dimitrijević Lj.: suppl. IV/19—22  
Djokić D.: **suppl. IV/165—166**  
Djordjević M.: suppl. IV/73—76  
Djurica S.: **3/251—254**  
Djurović N.: **suppl. IV/57—58**  
Djusić Z.: 4/453—455  
Dodig D.: 2/153—157  
Dragičević E.: 2/143—147  
Dragović M.: suppl. IV/19—22  
Dražeta Z.: suppl. IV/57—58  
Drinković I.: **4/381—382, 4/449—450**  
Dugalić D.: suppl. IV/81—84  
Dujmović F.: **suppl. IV/93—95**  
Dujmović M.: **4/307—307, 4/309—312, 4/313—317, 4/323—327, 4/339—343, 4/345—350, 4/371—373, 4/393—396, 4/421—425, 4/427—430, 4/441—444, 4/457—460**
- Eterović D.: suppl. IV/135—138
- Franko A.: 4/421—425  
Fučar Ž.: 4/329—333  
Fučkar Ž.: suppl. IV/167—169  
Fužinac A.: 4/413—415
- Gabrić V.: 4/367—370  
Garačić E.: suppl. IV/43—45  
Gebauer E.: suppl. IV/115—118  
Gelić A.: **suppl. IV/135—138**  
Gerzić Z.: 3/227—230  
Gnjatović S.: **1/55—59**  
Goldner B.: 4/453—455  
Golubović N.: suppl. IV/31—33  
Golubović S.: suppl. IV/77—79  
Govedarović N.: 4/417—420  
Gozzi G.: 4/405—407  
Graciosi G.: suppl. IV/19—22  
Grgurević Z.: 4/319—322  
Grilec S.: 4/445—448  
Grivčeva-Janošević N.: **3/215—218**  
Grujić M.: suppl. IV/127—129  
Grzetić M.: 4/329—333
- Hajnšek S.: suppl. IV/97—100  
Halaji A.: 4/309—312, 4/313—317, **4/323—327, 4/339—343, 4/345—350, 4/371—373, 4/393—396, 4/421—425, 4/427—430, 4/441—444**  
Han R.: suppl. IV/43—45  
Haračić M.: 2/141—142  
Hasagić D.: 2/141—142  
Havličkova M.: 1/85—88  
Hebrang A.: **4/445—448**  
Herman O.: 4/413—415, 4/457—461  
Horvat J.: suppl. IV/153—156  
Hromadko M.: 4/449—450

- Hudolin V.: suppl. IV/59—61  
Huljev D.: **3/255—259**
- Ilić S.: suppl. IV/157—159  
Indeks avtorjev: 1/73—75  
Ivančević D.: suppl. IV/97—100  
Ivanović V.: 1/43—46, **suppl. IV/19—22**  
Ivković T.: 4/357—359, 4/417—420
- Janković B.: suppl. IV/153—156  
Janković Z.: **suppl. IV/85—87**  
Janošević S.: suppl. IV/81—84  
Jelić S.: **3/247—250**  
Jevtić V.: **1/19—23**  
Jojić D.: suppl. IV/67—71  
Jonjić N.: 4/413—415  
Juzbašić P.: 4/437—440
- Kalinić D.: 3/227—230  
Kamenjicki E.: **suppl. IV/35—37**,  
suppl. IV/101—103  
Kanjuh V.: suppl. IV/145—148  
Karanfiški B.: **1/29—31**,  
**suppl. IV/123—126**  
Karapandjić K.: suppl. IV/157—159  
Kardum I.: 4/381—382  
Kasal B.: suppl. IV/23—25,  
**suppl. IV/49—51**  
Kladnik S.: **suppl. IV/39—42**  
Klanke J.: **1/89—91**  
Klevišar M.: 2/163—168  
Kocić D.: 2/141—142, suppl. IV/57—58  
Kolarić K.: 2/169—177  
Korbelik M.: 1/61—66  
Kos N.: 4/381—382, **4/449—450**  
Kostić K.: suppl. IV/13—18,  
**suppl. IV/73—76**, suppl. IV/81—84  
Kostić S.: **1/37—41**  
Kovačić K.: **suppl. IV/119—121**  
Kovačina K.: 1/43—46; suppl. IV/19—22  
Kovčin V.: 3/247—250  
Kralj Z.: 3/235—239  
Kalauzov M.: suppl. IV/93—95  
Kusić Z.: 2/139—140; suppl. IV/17—18,  
**suppl. IV/47—48**, suppl. IV/59—61,  
suppl. IV/165—166  
Kuštera S.: 4/375—378, 4/397—400,  
**4/401—404**
- Labar Ž.: suppl. IV/47—48  
Lang B.: suppl. IV/59—61  
Lebloch D.: 1/85—88  
Ledić S.: 1/66—67  
Legac I.: 4/309—312, 4/323—327,  
4/345—350, 4/371—373, 4/393—396,  
4/421—425, 4/441—444  
Leković A.: **4/463—466**  
Lešničar H.: 2/159—162, **3/241—245**  
Lincender L.: **2/131—134**; **4/385—391**  
Lotina S.: suppl. IV/145—148  
Lovasić I.: **4/307—307**, **4/309—312**,  
4/313—317, 4/319—322, 4/323—327,  
4/329—333, 4/339—343, 4/345—350,  
4/371—373, 4/393—396, 4/421—425,  
4/427—430, 4/441—444, 4/457—461  
Lovrinčević A.: 2/125—129; 3/227—230;  
**4/353—355**, 4/385—391  
Lukač J.: **suppl. IV/109—113**  
Lukinac Lj.: 2/139—140; **suppl. IV/17—18**,  
suppl. IV/47—48, suppl. IV/59—61
- Malčić I.: **2/153—157**  
Malešević M.: **suppl. IV/27—29**
- Marjanović B.: **1/43—46**  
Marković Ž.: **4/453—455**  
Mašković J.: **4/375—378**; **4/397—400**,  
4/401—404  
Matić-Glažar Dj.: 4/313—317, 4/329—333,  
4/335—338  
Matić-Piantanida D.: suppl. IV/109—113  
Mendriła I.: 4/313—317, **4/319—322**,  
4/345—350  
Miceva-Ristevska S.: 1/29—31  
Mičić J.: suppl. IV/43—45  
Mihajlović B.: suppl. IV/131—133  
Mihaljev-Martinov J.: suppl. IV/115—118  
Mijalković D.: suppl. IV/63—65  
Mijatović Lj.: suppl. IV/13—18  
Miklavčić L.: **4/405—407**  
Milanović N.: 3/247—250  
Milatović S.: 4/357—359, 4/417—420  
Milavec V.: suppl. IV/105—107  
Miličević B.: suppl. IV/139—143  
Miličević M.: suppl. IV/81—84  
Miljković-Dobanovački Lj.:  
suppl. IV/101—103  
Milović V.: suppl. IV/73—76  
Milutinović S. P.: **suppl. IV/12—12**,  
**suppl. IV/43—45**, suppl. IV/89—91  
Mirić D.: suppl. IV/135—138  
Miškić H.: 4/367—370  
Mitrović S.: suppl. IV/73—76  
Mrazovac D.: 4/431—435  
Mrklič B.: 4/445—448  
Musafija A.: **2/141—142**; suppl. IV/57—58  
Mušički E.: suppl. IV/93—95
- Nastić-Mirić D.: suppl. IV/43—45,  
suppl. IV/153—156  
Nedeljković S.: suppl. IV/127—129  
Negrojević M.: suppl. IV/161—163  
Nikodijević B.: 2/149—152  
Nikolić I.: **suppl. IV/115—118**  
Nöthig-Hus D.: **2/139—140**  
Novaković I.: 3/251—254  
Novaković P.: 4/453—455  
Novaković R.: **suppl. IV/89—91**
- Obad M.: suppl. IV/149—152  
Obradović V.: **suppl. IV/12—12**,  
**suppl. IV/81—84**  
Obrez I.: 3/231—234; 4/361—364  
Odavić M.: suppl. IV/85—87  
Orlić P.: 4/309—312, 4/319—322,  
**4/329—333**, 4/335—338, 4/339—343  
Osmak M.: **1/61—66**; **4/473—475**  
Ostojić M.: 2/143—147; suppl. IV/127—129
- Pantelinac P.: suppl. IV/93—95  
Paunović R.: **suppl. IV/105—107**  
Pavčnik D.: **2/117—119**; 4/361—364  
Pavlinović Ž.: suppl. IV/49—51  
Pavlović N.: suppl. IV/43—45  
Pavlović S.: 2/143—147;  
**suppl. IV/127—129**, suppl. IV/145—148,  
suppl. IV/153—156  
Perić Lj.: **suppl. IV/63—65**  
Perić Z.: suppl. IV/131—133  
Peršić M.: 4/463—466  
Peterković V.: 4/329—333, 4/335—338  
Petkovska Lj.: 3/215—218  
Petrović Lj.: suppl. IV/89—91  
Petrović S.: 4/357—359, 4/417—420  
Petrović V.: suppl. IV/63—65  
Pichler E.: **3/235—239**  
Pisevska C.: suppl. IV/123—126

Popović D.: 3/251—254  
 Popović O.: suppl. IV/13—18,  
 suppl. IV/73—76  
 Popović S.: suppl. IV/27—29  
 Prokeš B.: 1/85—88  
 Prpić H.: suppl. IV/47—48,  
**suppl. IV/59—61**  
 Prvulović M.: suppl. IV/101—103,  
**suppl. IV/131—133**  
  
 Radanović B.: 4/367—370, **4/431—435**,  
 4/437—440  
 Radić M.: 4/345—350, 4/371—373,  
 4/393—396  
 Radić Z.: **suppl. IV/77—79**  
 Radiol. Iugosl.: 1/73—78  
 Radlović N.: suppl. IV/89—91  
 Radojević B.: suppl. IV/63—65  
 Radosavljević R.: suppl. IV/77—79  
 Radošević J.: 3/247—250  
 Radovanović N.: suppl. IV/131—133  
 Raičević R.: 4/357—359  
 Rajić M.: suppl. IV/157—159  
 Rastovac M.: suppl. IV/85—87  
 Ratković M.: suppl. IV/19—22,  
 suppl. IV/89—91  
 Richter D.: 2/153—157  
 Riman S.: 4/309—312, **4/313—317**,  
 4/323—327, 4/339—343, 4/345—350,  
 4/371—373, 4/393—396, 4/421—425,  
**4/427—430**, 4/441—444  
 Robida A.: **2/111—115**, 2/117—119;  
**3/207—210**  
 Rončević S.: suppl. IV/119—121  
 Roth A.: **2/169—177**  
 Rumboldt Z.: **2/195—199**  
  
 Salaj-Šmic E.: **3/281—285**  
 Savin B.: duppl. IV/93—95  
 Sedlak V.: suppl. IV/161—163  
 Segedi B.: suppl. IV/67—71  
 Selir Z.: suppl. IV/101—103  
 Semnić R.: suppl. IV/101—103  
 Serša G.: **3/261—266**  
 Skrobić M.: 1/33—35, **suppl. IV/31—33**  
 Smetiško Z.: suppl. IV/119—121  
 Smokvina A.: **suppl. IV/167—169**  
 Smolković J.: **2/121—124**  
 Sparavalo N.: 2/141—142  
 Spasić D.: 3/251—254  
 Spaventi Š.: 2/139—140: suppl. IV/17—18,  
 suppl. IV/47—48, suppl. IV/59—61,  
 suppl. IV/109—113, suppl. IV/165—166  
 Staničić A.: **suppl. IV/149—152**  
 Stanković P.: suppl. IV/23—25  
 Stefanović Lj.: suppl. IV/27—29,  
**suppl. IV/101—103**, suppl. IV/131—133  
 Stefanović V.: 1/37—41; suppl. IV/157—159  
 Sterio B.: suppl. IV/27—29  
 Sterio M.: suppl. IV/115—118  
 Stojanova D.: **2/149—152**  
 Stojanov D.: 4/457—461  
 Stojanović D.: 1/55—59  
 Stojanović J.: 4/431—435  
 Stosić Z.: **suppl. IV/161—163**  
 Strahinjčić S.: 4/357—359;  
 suppl. IV/157—159  
 Stričić V.: 4/335—338  
 Stvarni indeks: 1/76—78  
 Svoren E.: 3/211—214  
  
 Šepić A.: 4/329—333, 4/335—338  
 Šikić B.: suppl. IV/13—18  
 Šimonović I.: suppl. IV/49—51  
 Šimunić S.: **4/367—370**, 4/431—435,  
 4/437—440  
 Šimunjak K.: 2/153—157  
 Škrbić R.: 1/33—35  
 Škrk J.: 1/61—66  
 Škrobić M.: **suppl. IV/31—33**  
 Šljapić N.: suppl. IV/27—29  
 Štampalija J.: 4/319—322  
 Šubat-Dežulović M.: 4/463—466  
 Šurlan M.: **4/361—364**  
 Šušteršič J.: 4/361—364,  
**suppl. IV/171—172**  
 Švalba-Jurić D.: 4/329—333  
 Švarcer V.: 4/409—412  
  
 Tadžer I. S.: 2/149—152  
 Tambić L.: 2/153—157  
 Temerinac M.: suppl. IV/139—143  
 Temerinac S.: **suppl. IV/139—143**  
 Temmer B.: 2/121—124  
 Tomašić J.: suppl. IV/23—25  
 Tošić V.: suppl. IV/31—33  
 Tsyb A. F.: **1/93—95**  
 Tucaković G.: suppl. IV/145—148  
 Tukić A.: suppl. IV/149—152  
 Tvrtković R.: 2/125—129  
  
 Uravić M.: 4/335—338  
 Us J.: **1/25—28**, **1/81—84**, **1/97—99**  
 Us-Krašovec M.: 1/47—53  
  
 Valković-Mika A.: suppl. IV/97—100  
 Vanlić-Razumenić N.: **suppl. IV/13—18**  
 Vanovski B.: **2/199—199**  
 Vasović S.: 3/247—250  
 Velčić G.: 4/335—338  
 Veličić G.: 4/329—333  
 Vidaković Z.: 4/381—382, 4/445—448,  
 4/449—450  
 Vlaisavljević V.: **2/135—138**  
 Vraneš M.: suppl. IV/145—148  
 Vranešić B.: **suppl. IV/23—25**  
 Vraspir-Porenta O.: 1/47—53  
 Vučković S.: **suppl. IV/53—56**  
 Vuk F.: suppl. IV/131—133  
 Vukas D.: 4/329—333, **4/335—338**  
  
 Zdraveva M.: suppl. IV/123—126  
 Zdravković M.: 3/251—254  
 Zec J.: 4/309—312, 4/329—333  
 Zeidler J.: 4/309—312, 4/313—317,  
 4/323—327, **4/339—343**, 4/345—350,  
**4/371—373**, 4/393—396, 4/421—425,  
 4/427—430, 4/441—444  
 Zelić M.: 4/329—333, 4/335—338  
 Zlatic M.: suppl. IV/63—65  
 Zorc-Plewković R.: 1/47—53  
 Zubović I.: **1/33—35**; suppl. IV/31—33  
  
 Žanteva M.: suppl. IV/123—126  
 Žigić B.: suppl. IV/77—79  
 Živanović M.: suppl. IV/93—95  
 Živković S.: suppl. IV/53—56  
 Žuža B.: 4/323—327

**STVARNI INDEKS  
(SUBJECT INDEX)**

- Abdomen: 3/277—280  
Abdominal neoplasms: 4/385—391  
Accidents: suppl. IV/23—25  
Adenofibroma: 2/135—138  
Alcohol ethyl: suppl. IV/101—103  
Alpha fetoproteins: 3/247—250,  
suppl. IV/101—103  
Amiodarone: 3/251—254  
Anaplasia: suppl. IV/109—113  
Anatomy regional: 4/413—415  
Angiocardiology — adverse effects:  
2/111—115  
Angiography: 1/29—31; 4/313—317;  
4/345—350  
Angioplasty transluminal: 2/117—119  
Antibodies: suppl. IV/35—37  
— Antibodies monoclonal-biosynthesis:  
suppl. IV/19—22  
Aorta abdominal: 4/413—415  
Aorta — radiography: 4/437—440  
Aortic coarctation: 2/117—119  
Aortocoronary bypass: suppl. IV/131—133  
Arthrography: 1/19—23  
Autopsy: 4/457—461
- Bacteriuria: suppl. IV/161—163  
Balkan nephropathy: 4/357—359  
Beta 2 microglobulin: suppl. IV/101—105  
Bile acids and salts: suppl. IV/77—79  
Bile ducts: 1/9—18  
Biliary tract — radionuclide imaging:  
suppl. IV/81—84  
Biometry: 4/457—461  
Biopsy needle: 4/381—382, 4/385—391;  
suppl. IV/27—29  
Blood circulation peripheral:  
suppl. IV/139—143  
Blood flow velocity: suppl. IV/139—143  
Blood platelets: 2/149—152  
Bone diseases — radionuclide imaging:  
2/153—157  
Brachytherapy: 2/159—162  
Brain death: 4/319—323  
Breast neoplasms: 2/135—138;  
suppl. IV/101—103
- Calcitonin: suppl. IV/63—65  
Cancer: 3/227—230  
Carcinoembryonic antigen:  
suppl. IV/101—103  
Carcinoma: suppl. IV/109—113  
Cardiovascular diseases: 3/207—210  
Cerebral angiography: 4/319—322;  
suppl. IV/115—118  
Cerebrovascular circulation:  
suppl. IV/115—118  
Cerebrovascular disorders:  
suppl. IV/97—100  
Cesium radioisotopes: suppl. IV/23—25  
Chernobyl: suppl. IV/23—25  
Child: 2/111—115, 2/153—157;  
3/207—210; 4/463—466;  
suppl. IV/89—91  
Cholangiography: 1/9—18  
Cholecystectomy: suppl. IV/81—84  
Cholelithiasis — etiology: 1/9—18  
Colitis ulcerative — radionuclide imaging:  
suppl. IV/13—18  
Computed tomography: 3/227—230
- Computers: suppl. IV/127—129  
Congenital esophageal abnormalities:  
3/215—218  
Contrast media: 1/19—23, 1/25—28,  
1/93—95  
Coronary diseases: suppl. IV/127—129,  
suppl. IV/149—152  
Coronary vessels: suppl. IV/127—129  
— Coronary vessels — radionuclide  
imaging: suppl. IV/123—126  
Corticotropin — blood: 1/43—46  
Cysts: 2/135—138
- Deglutition: 3/211—214  
— Deglutition disorders-rehabilitation:  
3/211—214  
Diabetic nephropathies: suppl. IV/157—159  
Diagnostic use thyroid hormones:  
suppl. IV/59—61  
DNA: 1/47—53  
Dogs: suppl. IV/145—148  
Drug labeling: 3/255—259
- Echocardiography: suppl. IV/123—126  
Electrons: 2/179—182, 2/183—187,  
2/189—193  
Embolization therapeutic: 4/367—370,  
4/371—373  
— Embolization therapeutic — adverse  
effects: 4/397—400  
Erythrocytes: suppl. IV/85—87  
Esophageal diseases — radionuclide  
imaging: suppl. IV/93—95  
Esophagus: suppl. IV/93—95  
Exophthalmos: 2/141—142  
Extremities: 1/85—88
- Ferritin: suppl. IV/101—103,  
suppl. IV/109—113  
Ferrous-compounds: 3/155—159  
Fibrin: suppl. IV/153—156  
Fibromuscular dysplasia: 4/427—430  
Fluorouracil: 2/169—177  
Follow-up studies: suppl. IV/101—103,  
suppl. IV/131—133
- Gamma rays: 3/267—270  
Gastrointestinal diseases: 3/219—226;  
suppl. IV/89—91  
Giant cell tumors: 1/47—53  
Glomerular filtration rate: 1/33—35  
Goiter: suppl. IV/39—42  
Goiter-drug therapy: suppl. IV/168—166  
Graft rejection: suppl. IV/167—169  
Guinea pigs: suppl. IV/23—25
- Heart catheterization: suppl. IV/123—126  
Heart catheterization - adverse effects:  
2/111—113  
Heart-radionuclide: suppl. IV/135—138  
— Heart — radionuclide imaging:  
2/143—147; suppl. IV/127—129,  
suppl. IV/149—152  
Heart septal defects: suppl. IV/123—126  
— Heart septal defects atrial:  
suppl. IV/145—148  
Hemangioma: suppl. IV/85—87  
Hemodialysis: suppl. IV/53—56  
Hip joint: suppl. IV/63—65

- Hospital: 3/231—234  
Hybridomas: suppl. IV/19—22  
Hydatidiform mole gonadotropins chorionic: suppl. IV/105—107  
Hydronephrosis: 4/375—378, 4/401—404  
Hyperemia: suppl. IV/139—143  
Hypertension: 2/149—152  
Hypertension pulmonary — drug therapy: suppl. IV/145—148  
Hypertension renovascular: 4/417—420, 4/421—425  
Hyperthermia: 3/241—245  
Hyperthyroidism: 2/141—142; 3/251—254: suppl. IV/39—42, suppl. IV/47—48  
Hyperthyroidism — drug therapy: suppl. IV/35—37, suppl. IV/43—45  
Hypertrophy: 1/33—35
- IGM: suppl. IV/19—22  
Ileal diseases: suppl. IV/73—76, suppl. IV/77—79  
— bile acids and salts: suppl. IV/73—76  
— malabsorption syndromes: suppl. IV/73—76  
— radioisotopes: suppl. IV/73—76  
— selenium: suppl. IV/73—76  
Imaging: suppl. IV/135—138  
Induced: 3/241—245  
Infant: 2/111—115; suppl. IV/57—58  
Iodine radioisotopes: suppl. IV/23—25, suppl. IV/35—37, suppl. IV/49—51, suppl. IV/109—113, suppl. IV/157—159  
Iodohippuric acid: 4/409—412  
Iron radioisotopes: 3/255—259
- Kidney: 4/457—461  
Kidney calculi — surgery: 4/449—450  
Kidney cortex: 4/431—435  
Kidney cystic alcoholethyl — therapeutic use: 4/361—364  
Kidney diseases: 4/453—455  
— Kidney diseases — radionuclide imaging: 1/37—41  
Kidney failure acute: 1/37—41  
Kidney failure chronic: suppl. IV/53—56  
Kidney neoplasms: 4/367—370, 4/371—373, 4/381—382, 4/397—400, 4/437—440  
Kidney neoplasms — radiography: 4/431—435, 4/441—444,  
Kidney-radiography: 4/457—461  
Kidney-radionuclide imaging: suppl. IV/157—159, suppl. IV/161—163  
Kidney transplantation: 1/37—41; 4/309—312, 4/313—317, 4/323—327, 4/329—333, 4/335—338, 4/339—343, 4/345—350; suppl. IV/167—169  
Kidney tubular necrosis acute: suppl. IV/167—169
- Laryngectomy: 3/211—214  
Leg: suppl. IV/139—143  
Leukemia lymphoblastic: suppl. IV/115—118  
Lipodystrophy intestinal: 3/277—280  
Liver cirrhosis: suppl. IV/67—71  
Liver neoplasms-diagnosis: suppl. IV/85—87  
Liver-radionuclide imaging: suppl. IV/81—84, suppl. IV/85—87  
Lotasul: 1/93—95
- Lung neoplasms-radiotherapy: 2/163—168  
Lung neoplasms — surgery: 2/163—168  
Lymphatic system: 1/89—91  
Lymphedema — diagnosis: 1/85—88  
Lymph nodes: 3/235—239  
Lymphography: 1/85—88, 1/93—95  
— Lymphography — trends: 1/81—84
- Malabsorption syndromes: suppl. IV/77—79  
Marfan syndrome: 3/297—210  
Mediastinum: 3/277—280  
Medicine: 2/195—199  
Menopause: suppl. IV/63—65  
Metabolic clearance rate: 4/409—412  
Metals rare earth: 4/405—407  
Microcomputers: 4/409—412  
Microscopy electron scanning: 1/89—91  
Migraine: suppl. IV/115—118  
Mouth floor: 2/159—162  
Mouth neoplasms: 2/159—162  
Myocardial infarction: suppl. IV/135—138  
— Myocardial infarction — chemically induced: 2/149—152
- Necrosis factor: 3/261—266  
Neoplasms — drug therapy: 2/169—177  
Neoplasms metastasis: 3/235—239; suppl. IV/109—113  
Neoplasms seeding: 4/437—440  
Neoplasms — therapy: 3/241—245  
Nephrostomy percutaneous: 4/393—396, 4/401—404  
Newborn and young infant: 3/215—218  
Nuclear generators: 2/179—182  
Nuclear magnetic resonance: 4/353—355  
Nuclear medicine: 1/55—59
- Omnipaque: 1/19—23, 1/25—28  
Osteoarthritis: suppl. IV/63—65  
Osteoma osteoid: suppl. IV/119—121  
Osteomyelitis: 2/153—157  
Osteoporosis: suppl. IV/63—65
- Pancreatic diseases: 2/131—134  
Parathyroid hormones: suppl. IV/53—56, suppl. IV/63—65, suppl. IV/67—71  
Parathyroid neoplasms: 3/235—239  
Periodicals: 2/195—199  
Peristalsis: suppl. IV/93—95  
Personnel hospital: 1/55—59  
Pheochromocytoma: 4/441—444  
Phlebography: 4/445—448  
Photometry: 1/47—53  
Plasmapheresis: 2/141—142  
Postoperative complications: 3/215—218; 4/335—338  
Ptosis: suppl. IV/161—163  
Publishing: 2/195—199  
Punctures: 4/375—378
- Radiation effects: 1/55—59, suppl. IV/145—148  
Radiation ionizing: 1/55—59  
Radiography: 4/309—312, 4/323—327, 4/339—343  
Radioimmunoassay: 1/43—46; 2/139—140, 3/247—250, suppl. IV/39—42, suppl. IV/63—65, suppl. IV/101—103  
Radioisotopes: suppl. IV/77—79, suppl. IV/149—152, suppl. IV/167—169

- Radiology department: 3/231—234  
 Radiometry: 3/255—259;  
 suppl. IV/23—25, suppl. IV/49—51,  
 suppl. IV/139—143  
 Radionuclide imaging: 4/453—455;  
 suppl. IV/109—118  
 Radionuclide reactors: suppl. IV/23—25  
 Radiotherapy dosage: 2/179—182,  
 2/183—187, 2/189—193; 3/267—270  
 Radiotherapy methods: 3/267—270  
 Rats: suppl. IV/109—113  
 Receptors endogenous substances:  
 suppl. IV/47—48  
 Recurrence: 4/445—448  
 Renal artery: 4/345—350, 4/397—400,  
 4/413—415, 4/417—420  
 — Renal artery radiography: 4/421—425,  
 4/427—430  
 Renal veins: 4/445—448  
  
 Science: 2/195—199  
 Selenium: suppl. IV/77—79  
 Single kidney: 1/33—35  
 Skin: 1/89—91  
 Spermatic vein: 4/445—448  
 Stomach ulcer — radionuclide imaging:  
 suppl. IV/13—18  
 Stroke volume: suppl. IV/131—133  
 Strontium radioisotopes:  
 suppl. IV/145—148  
 Substance withdrawal syndrome:  
 suppl. IV/59—61  
  
 Technetium: 1/55—59; suppl. IV/13—18,  
 suppl. IV/85—87, suppl. IV/97—100,  
 suppl. IV/157—159  
 Testicular neoplasms: 3/247—250,  
 3/271—275  
 Tissue donors: 4/313—317  
 Thallium: 2/143—147, suppl. IV/149—152  
 Thorax: 2/125—129  
 Thrombosis: suppl. IV/153—156  
 Thyroglobulin: suppl. IV/31—33,  
 suppl. IV/35—37  
 Thyroid diseases: suppl. IV/47—48  
 Thyroid diseases — radionuclide imaging:  
 suppl. IV/49—51  
 Thyroiditis lymphomatous:  
 suppl. IV/31—33  
 Thyroid gland: suppl. IV/49—51  
 Thyroid gland — drug effects: 3/251—254  
 Thyroid hormones: suppl. IV/165—166  
 — Thyroid hormones blood:  
 suppl. IV/43—45  
  
 Thyroid neoplasms — drug therapy:  
 1/47—53  
 Thyroid neoplasms — pathology:  
 suppl. IV/27—29  
 Thyroid neoplasms — radionuclide  
 imaging: 1/29—31, suppl. IV/27—29  
 Thyrotropin: 2/139—140;  
 suppl. IV/47—48  
 Thyrotropin releasing hormone:  
 suppl. IV/59—61  
 Thyroxine: suppl. IV/43—45  
 — Thyroxine-blood: suppl. IV/57—58  
 — Tomography: 3/227—230  
 — Tomography emission computed:  
 suppl. IV/97—100  
 — Tomography x ray computed:  
 2/125—129, 2/131—134; 3/219—226,  
 3/271—275, 3/277—280; 4/357—359  
 Tongue neoplasms: 2/159—162  
 Triiodothyronine: suppl. IV/39—42  
 — Triiodothyronine-blood:  
 suppl. IV/57—58  
 Triplcation: 2/121—124  
 Tumor: 3/261—166  
  
 Ultrasonic diagnosis: 2/135—138;  
 3/231—234, 3/235—239; 4/381—382,  
 4/449—450; suppl. IV/165—166,  
 suppl. IV/167—169  
 Ultrasonic therapy: 3/231—234  
 Ureter-abnormalities: 2/121—124  
 Ureterocele drainage: 4/375—378  
 Urethra-radiography: 4/463—466  
 Urinary tract infections:  
 suppl. IV/161—163  
 Urination disorders: suppl. IV/161—163  
 Urography: 4/313—317, 4/453—455  
 — Urography methods: 1/25—28  
 Urologic diseases: 4/339—343,  
 4/405—407  
  
 Varicocele — etiology: 4/445—448  
 Vasoactive intestinal peptide:  
 suppl. IV/89—91  
 Veins: suppl. IV/153—156  
 Vena cava inferior — radiography:  
 4/437—440  
 Vitamin D: suppl. IV/67—71  
  
 Xenon radioisotopes: suppl. IV/139—143  
 X-ray intensifying screens: 4/405—407



## UPUTSTVA AUTORIMA

**Radiologia Iugoslavica** objavljuje originalne naučne radove, stručne radove, pregledne radove, prikaze slučajeva i varia (recenzije, saopštenja, stručne obavesti i drugo) sa područja rendgenologije, radioterapije, onkologije, nuklearne medicine, radiofizike, radiobiologije, zaštite od ionizirajućih zračenja i srodnih područja.

Radove upućivati redakciji preporučeno u 3 primeraka na naslov: Redakcija revije »Radiologia Iugoslavica«, Onkološki inštitut, Zaloška c. 2, 61000 Ljubljana. Radovi se objavljuju na jednom od jezika naroda i narodnosti SFRJ i engleskom jeziku.

Rukopisi, koji nisu napisani prema uputama biće odmah vraćeni autorima radi ispravke. Svi primljeni radovi šalju se na recenziju.

Redakcija si pridržava pravo, da traži od autora dopune i izmenu sadržaja, te jezične i stilske ispravke. Sve troškove dodatne obrade rada sa strane redakcije (prevođenje, lektorisanje, dodatna obrada grafičkog materijala, posebne želje autora) snosi autor rada.

Izbor i redosled objavljivanja su isključivo pravo redakcionog odbora uz suradnju izdavačkog saveta revije.

Autorima se preporučuje upotreba domaćih izraza, osim za pojmove koji su neprevodivi. Skraćene u tekstu nisu dozvoljene, ukoliko nisu zvanične i tekstem objašnjene. Svi tehnički podaci moraju biti navedeni prema SI sistemu.

Za sve navode u svojim radovima odgovaraju autori.

Radovi ne smeju biti duži od 8 mašinom pisanih stranica (ukupno sa grafičkim materijalom i literaturom), sa proredom broj 2, levi rub mora biti 40 mm, gornji i donji rubovi 40 mm, desni rub 25 mm. Sve strane moraju biti numerisane arapskim brojevima.

**Prva strana** rukopisa sadrži naziv ustanove i radne jedinice, naslov rada (i na engleskom jeziku), ime(na) autora, abstract (do 200 reči) i tekući naslov (running title). Redosled i oblik prve strane je prikazan na primeru:

UNIVERZITETSKO MEDICINSKI CENTAR  
SARAJEVO  
RO INSTITUT ZA RADIOLOGIJU  
I ONKOLOGIJU

### SEMINOMA — DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP

SEMINOMA — DIAGNOSTIC  
AND THERAPEUTIC MANAGEMENT

Kostić-Radović F., Karišik M., Đorđević J.

**Abstract** — U abstractu (na engleskom jeziku) moraju biti navedeni svi podaci, koji u dovoljnoj meri prikazuje glavne navode rada.

**Running title** (skraćeni naslov): Kostić-Radović F. et al.: Seminoma, dijagnostika, terapija.

**UDC i Key words:** određuje redakcija.

**Tekst** podeliti na: Uvod, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Sažetak, Literatura, Adresa autora.

**Grafički materijal** (slike, tabele, grafikoni) slati u 2 primerka. Slike moraju biti čiste i kontrastne, tekst u slikama mora biti vidljiv i razumljiv i kod smanjenja na polovinu veličine. Na poledini mora biti olovkom označen arapski broj, prezime prvog autora i prve dve reči naslova rada te strelicom označen gornji rub. Tabele obavezno kucati na mašini bez vertikalnih linija. Grafikone i crteže crtati na belom tehničkom papiru formata A<sub>4</sub> i jednako kao slike označiti na poledini. Na grafičkom materijalu nisu dozvoljene naknadne popravke. Tekst uz slike i grafički materijal pisati na posebnom listu dvojezično, na jeziku rada i na engleskom. Isto tako mora biti dvojezično ispisan i tekst u grafičkom materijalu. Tekst mora objasniti prikazane pojedinosti.

**Sažetak** — je identičan abstractu, napisan na jeziku članaka.

**Literaturu** otkucati na posebnom listu prema abecednom redu (prvog) autora. U tekstu citirati autore sa spiska literature sa arapskim brojem u zagradi.

— Za citat članaka iz revije:

1. Dent. R. G., Cole P.: In vitro maturation of monocytes in squamous carcinoma of the lung. Br. J. Cancer 43 (2) 486—495, 1981.

2. Bull J., McKissock W.: An atlas of positive contrast myelography. Grüne & Stratton, New York, 1962 (23—41).

— za citiranje poglavlja iz knjige:

3. Evans R., Alexander P.: Mechanisms of extracellular killing of nucleated mammalian cells by macrophages. U: Immunobiology of macrophage (Nelson D. S., ed.), Academic Press, New York, 1976 (45—74).

Referati se ne citiraju.

Iz radova koji se odnose na klinička istraživanja mora biti razvidno, da su se autori pridržavali Kodeksa etike zdravstvenih radnika SFRJ i Deklaracije Helsinki-Tokio.

Poslani radovi ne smeju biti publikovani ili u pripremi za tisk u bilo kojem drugom časopisu. Objavljeni radovi ili njihovi delovi mogu biti objavljeni u drugim revijama ili knjigama samo sa pismenom dozvolom redakcije.

Rukopisa i grafičkog materijala ne vraćamo.

Redakcija revije  
»RADIOLOGIA IUGOSLAVICA«

Izdavanje revije potpomaže Savez R/P SIZ za naučni rad u SFRJ i Raziskovalna skupnost Slovenije — The publication of the review is subsidized by the Assembly of the Self managing Communities for Research Work of the Republics and Provinces of Yugoslavia, and the Research Community of Slovenia.

Doprinosi ustanova na osnovu samoupravnih dogovora — Contribution on the basis of the self-managing agreements:

- Institut za radiologija i onkologija MF, Skopje
- Institut za rendgenologiju i onkologiju UMC-a Sarajevo
- Inštitut za rentgenologiju, UKC Ljubljana
- Klinički bolnički centar, Rijeka
- Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana
- Onkološki inštitut, Ljubljana
- Radiološka služba MC Mostar
- RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča
- RO za primenu nuklearne energije, Zemun
- Skupnost zavarovanja imovine in oseb »Croatia«, n. sol. o. Zagreb, poslovna enota v Novi Gorici
- Zavod za nuklearnu medicinu, KBC i MF u Zagrebu

Pomoć reviji i naručnici reklama — Donators and Advertisers:

- |  |  |
|--|--|
| — ANGIOMED, ZRN  | — MEDEX, Ljubljana                     |
| — BAYER PHARMA JUGOSLAVIJA, Ljubljana                    | — NYCOMED A/S Oslo, Norveška           |
| — BYK GULDEN, ZRN  | predstavništvo M. R. LECLERC & CO.     |
| predstavništvo FABEG, Beograd                            | Schaffhausen, Švicarska                |
| — ELEKTRONSKA INDUSTRIJA, Niš                            | zastupstvo za Jugoslaviju              |
| — FOTOKEMIKA, Zagreb                                     | REPLEK-MAKEDONIJA, Skopje              |
| — HEINRICH MACK NACHF., Illertissen, Büro Karlsruhe, ZRN | — SANDOZ AG, Basel                     |
| — RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, Vinča   | predstavništvo VELEBIT, Zagreb         |
| OOUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »Ri«, Vinča                | — SALUS, Ljubljana                     |
| — KRKA, Novo mesto                                       | — SANOLABOR, Ljubljana                 |
| — LEK, Ljubljana   | — SIEMENS, Erlangen, ZRN               |
| — MEBLO, Nova Gorica                                     | predstavništvo BANEX, Zagreb           |
|  | — TISKARNA »KOČEVSKI TISK«, Kočevje    |
|  | — TOSAMA, Domžale                      |
|  | — VEB FOTOCHEMISCHE WERKE, Berlin, DDR |
|  | predstavništvo INTERIMPEX, Skopje      |

Recenzenti u godini 1987/ Reviewers in 1987

Borota R., Novi Sad — Bosnar M., Zagreb — Bošnjaković V., Beograd — Brenčić E., Ljubljana — Budihna M., Ljubljana — Burić A., Rijeka — Cevc P., Ljubljana — Čengić F., Sarajevo — Červek J., Ljubljana — Demšar M., Ljubljana — Fettich J., Ljubljana — Fortič B., Golnik — Goldner B., Beograd — Hebrang A., Zagreb — Janež J., Ljubljana — Jereb M., Ljubljana — Jevtić V., Ljubljana — Karanfilić B., Skopje — Kladnik S., Ljubljana — Klanjšček G., Ljubljana — Kongresni odbor IV kongresa nuklearne medicine SFRJ (Beograd, Septembar 1986) — Latković I., Zagreb — Ledić S., Beograd — Lovasić I., Rijeka — Lovrinčević A., Sarajevo — Maričić Z., Zagreb — Mirić S., Sarajevo — Organizacijski odbor VII Znanstvenog skupa radiologa SR Hrvatske (Rijeka-Opatija, listopad 1987) — Pirc B., Ljubljana — Plesničar S., Ljubljana — Porenta M., Ljubljana — Pust B., Ljubljana — Ravnihar B., Ljubljana — Rubinić M., Rijeka — Spaventi Š., Zagreb — Štanovnik M., Ljubljana — Šebek Lj., Ljubljana — Škrk J., Ljubljana — Šurlan M., Ljubljana — Švarcer V., Rijeka — Tavčar B., Ljubljana — Us J., Ljubljana — Varl B., Ljubljana — Vlaisavljević V., Maribor.

Urednici zahvaljuju recenzentima na naporu, kojim su doprineli kvalitetu naše revije.

Editors greatly appreciate the work of the reviewers which significantly contributed to the improved quality of our journal.

# Pomembne lastnosti

- Velika učinkovitost na *pseudomonas*
- Minimalna preobremenitev z  $Na^+$
- Izrazit sinergizem v kombinaciji z aminoglikozidi

z upoštevanjem teh pomembnih razlogov se odločite za

# Securopen®



**Kontraindikacije:** Preobčutljivost za penicilin. Pri preobčutljivosti za druge beta-laktamske antibiotike, npr. cefalosporine, je treba paziti na možnost navzkrižne alergije.

**Omejitev pri uporabi:** Pri parenteralni uporabi je pri bolnikih z alergično diatezo potrebna previdnost. V zvezi s splošnimi smernicami za uporabo zdravil med nosečnostjo naj bi se zaradi previdnosti postavljala indikacija za uporabo Securopena zelo strogo, predvsem v prvi tretjini nosečnosti.

**Oprema:** Steklenička za injekcijo: 0,5 g 1 g, 2 g;  
steklenica za infuzijo: 5 g



Bayer AG Leverkusen  
Zastopstvo za SFRJ  
BAYER PHARMA JUGOSLAVIJA  
Ljubljana

® = zaš. ime  
Bayer Leverkusen



*Visoko učinkovit selektivni virostatik v obliki infekcij za infuzijo,  
mazila za oči in kreme*

## **VIROLEX<sup>®</sup>** (aciklovir)

---

za zdravljenje in preprečevanje infekcij, ki jih povzročajo virusi Herpes simplex tipa 1 in tipa 2 ter Varicella zoster

- **visoko selektivno deluje na viruse**
- **hitro zaustavi razmnoževanje virusov**
- **hitro odpravi simptome infekcije**
- **bolniki ga dobro prenašajo**

### **VIROLEX<sup>®</sup> — injekcije za infuzijo**

za zdravljenje

- infekcij s Herpesom simplexom pri bolnikih z oslabiljeno imunostjo
- hudih oblik primarnega genitalnega herpesa simplexa
- primarnih in rekurentnih infekcij z Varicello zoster pri osebah z normalno in oslabiljeno imunostjo
- herpes simplex encefalitisa (fokalnega in difuznega)
- za preporečevanje infekcij s Herpesom simplexom pri bolnikih z zelo oslabiljenim imunskim sistemom (transplantacije, zdravljenje s citostatiki)

### **VIROLEX<sup>®</sup> — mazilo za oči**

za zdravljenje

- keratitisa, ki ga povzroča Herpes simplex

### **VIROLEX<sup>®</sup> — krema**

za zdravljenje

- infekcij s Herpesom simplex na koži in sluznicah

*Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.*

---



**KRKA, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto**

Za potrebe medicinskih snimanja proizvodimo:

- medicinski rendgen film »SANIX RF-90«, za brzu strojnu obradu
- medicinski rendgen film »HS-90-2«, za brzu strojnu i ručnu obradu
- medicinski rendgen film za mamografiju »SANIX M«, za strojnu i ručnu obradu
- medicinski rendgen film — zubni »SANIX DENT«
- medicinski rendgen film za panoramska snimanja čeljusti »STATUS«
- film za koronarografiju
- EFKE FNM-1 za sve metode snimanja kod kojih se slika dobiva optičkim preslikavanjem sa katodne cijevi

Za potrebe fotomikrografiranja:

- mikrofilm NF sa kemikalijama za obradu, podesan za razne sisteme

Kemikalije za ručnu i strojnu obradu medicinskih filmova u prašku i tekućinski koncentri

Za potrebe fotolaboratorija:

- za snimanja u crno-bijeloj tehnici KB filmove osjetljivosti 14, 17 i 21 DIN
- za izradu crno-bijelih fotografija fotografske papire EFKEBROM, EMAKS i EMAKS PE
- za snimanje u kolor tehnici kolor-negativ film ARSCOLOR i diapozitiv film ARSCHROME

*Za sve detaljne obavijesti i primjenu na raspolaganju vam stoje naši stručnjaci*

**fotokemika<sup>®</sup>**

Radna organizacija za proizvodnju  
fotografskih materijala i opreme,  
video audio traka s p. o.  
ZAGREB, Hondlova 2



# OR WO

## Röntgenfilm HS 90

---

Standardni rentgen film za medicinsku rentgen dijagnostiku.

Razvija se zajedno sa folijom za pojačanje.

Prilagođen za brzu obradu kao i za sporiju obradu

u automatima za razvijanje rentgen filmova

i za ručnu obradu.



Visoki sjaj

Optimalni sadržaj informacije

Konstantni parametri kvaliteta

### Rentgen filmovi iz Nemačke Demokratske Republike

Generalni zastupnik za SFRJ Interimpex-promet, Skopje

Za vreme Lajpciškog sajma (prolećnog i jesenjeg) posetite nas u sajamskoj zgradi »Bugra«-Gutenbergplatz  
gde ćete dobiti kompletne informacije.

VEB FOTOCHEMISCHE WERKE BERLIN  
Preduzeće u VEB  
Fotohemijskom kombinatu Wolfen

# OR WO

ORWO-EXPORT-IMPORT  
Narodno preduzeće za spoljnu trgovinu  
Nemačke Demokratske Republike