

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 17

1983

FASC. 3

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGIAE ET
MEDICINAE NUCLEARIS INVESTIGANDAE ET SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS
INVESTIGANDAE SOCIALISTICAE FOEDERATIVE REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA

UDC 616-073.75+615.849+616-006-07/-08:621.039.8(05) (497.1)

Radiol. iugosl.

CODEN: RDIUA 4

YU ISSN 0485-893X

KemoSerwis-fotomaterial p. o.

LJUBLJANA, TRG OSVOBODITVE 2

Telefon: n. c. 214 451, 214 500, 214 504

Žiro račun: 50100-601-10500

Telex: 31240 YU KEFO

p. p.: 270

delovna organizacija za promet s fotografskim in laboratorijskim blagom s prodajalnami:

Cankarjeva 7, tel. 210 060

Gradišče 4, tel. 221 981

Titova 40 — Atrij, tel. 315 981

Trg osvoboditve 2, tel. 214 471

nudi iz širokega asortimana blaga domačega, inozemskega porekla za laboratorije v bolnišnicah, ostalih zdravstvenih ustanovah in inštitutih po blagovnih skupinah:

- kemikalije vseh čistoč, reagensi in radiofarmaceutiki domačih in tujih proizvajalcev,
- laboratorijska oprema in pohištvo,
- laboratorijsko steklo, plastika, porcelan,
- filter papir in ves laboratorijski pribor, ki se uporablja v laboratorijih,
- blago za fotografijo,
- proizvodnja blaga v sodelovanju z malim gospodarstvom za laboratorije, medicino in fotografijo,
- prek poslovne skupnosti »IRIS« posredovanje zunanjetrgovinskih storitev.

Dostava blaga kupcem na področju Slovenije z lastnimi prevoznimi sredstvi.

NOVO

ARX

RENTGEN

MEDICINSKI

sigurnosni

FILM



Proizvodi ALKALOID SKOPJE

U SARADNJI SA FUJI PHOTO FILM CO., LTD., TOKYO JAPAN

13x18cm
18x24cm
24x30cm

15x40cm
30x40cm
35,6x35,6cm

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGIAE ET
MEDICINAE NUCLEARIS INVESTIGANDAE ET SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS
INVESTIGANDAE SOCIALISTICAE FOEDERATIVE REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA

ANNO 17

1983

FASC. 3

Redakcijski odbor — Editorial Board:

Xh. Bajraktari, Priština — M. Bekerus, Beograd — E. Bičaku, Priština — F. Čengić, Sarajevo — M. Dedić, Novi Sad — J. Đorđević, Sarajevo — S. Hernja, Ljubljana — D. Ivaničević, Zagreb — B. Karanfilski, Skopje — B. Kastelic, Ljubljana — K. Kostić, Beograd — S. Ledić, Beograd — A. Lovrinčević, Sarajevo — B. Mark, Zagreb — N. Martinčić, Zagreb — J. Novak, Skopje — I. Obrez, Ljubljana — F. Petrovčić, Zagreb — S. Popović, Zagreb — B. Ravnihar, Ljubljana — Z. Selir, Sremska Kamenica — G. Šestakov, Skopje — J. Škrk, Ljubljana — V. Šobić, Beograd — Š. Špaventi, Zagreb — M. Špoljar, Zagreb — D. Tevčev, Skopje — B. Varl, Ljubljana

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

S. Plesničar, Ljubljana

Tehnički urednik — Technical Editor:

T. Benulič, Ljubljana

Urednici — Editors:

F. Guna, Ljubljana — Z. Rudolf, Ljubljana

UDC 616-073.75+615.849+616-006-07/-08:621.039.8(05)(497.1)

Radiol. iugosl.

CODEN: RDIUA 4

YU ISSN 0485-893X

Izdavački savet — Editorial Council:

M. Antić, Beograd — Xh. Bajraktari, Priština — D. Bilenjki, Sarajevo — K. Granić, Beograd — N. Ivović, Titograd — N. Kapidžić, Sarajevo — A. Keler, Niš — M. Kubović, Zagreb — L. Lincender, Sarajevo — M. Lovrenčić, Zagreb — M. Matejčić, Rijeka — Z. Merkaš, Beograd — P. Milutinović, Beograd — J. Novak, Skopje — P. Pavlović, Rijeka — S. Plesničar, Ljubljana — L. Popović, Novi Sad — M. Porenta, Ljubljana — R. Stanković, Priština — V. Stijović, Titograd — I. Šimonović, Zagreb — J. Škrk, Ljubljana — L. Tabor, Ljubljana — I. Tadžer, Skopje — B. Tavčar, Ljubljana

Izdavači — Publishers:

Udruženje za radiologiju i nuklearnu medicinu Jugoslavije i Udruženje za nuklearnu medicinu Jugoslavije

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

prof. dr. Stojan Plesničar, Ljubljana

Tajnica redakcije — Secretary:

Milica Harisch, Ljubljana

Adresa redakcije — Address of Editorial Board:

Onkološki inštitut, Vrazov trg 4, 61000 Ljubljana

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

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

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

Izlazi četiri puta godišnje — Published quarterly

Pretplata — za ustanove 2.000 din, za pojedince 500 din.

Subscription rate — for institutions 40 US \$, individual 20 US \$.

Primerak 200 din — Single issue 10 US \$

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

Broj deviznog računa — Foreign currency account number:
50100-620-000-32000-10-5130/6

LB — Ljubljanska banka — Ljubljana

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

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

Tiskala — Printed by:

Tiskarna Slovenija, Ljubljana

Izdavanje revije potpomaže Raziskovalna skupnost Slovenije u svoje ime i u ime istraživačkih zajednica svih drugih republika i pokrajina u SFRJ — The publication of the review is subsidized by all Yugoslav Assemblies of the Research Communities through the Assembly of the Research Community of Slovenia

Doprinosi ustanova na osnovu samoupravnih dogovora — Contribution of the institutions on the basis of the self-managing agreements:

- INEP, OOUR Zavod za endokrinologiju, imunologiju i ishranu, Zemun
- Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič« — Vinča, OOUR Institut za radioizotope
- Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič« — Vinča, OOUR Spoljnotrgovinski promet
- Inštitut za rentgenologiju, UKC Ljubljana
- Klinička bolnica »Braća dr. Sobol«, Zavod za nuklearnu medicinu, Rijeka
- KBC — Zavod za nuklearnu medicinu, Zagreb
- KBC — Zavod za rendgenologiju, Zagreb
- Klinika za nuklearno medicinu, UKC Ljubljana
- Onkološki inštitut, Ljubljana
- Republička zajednica nauke SR Srbije, Beograd
- Republička zajednica nauke SR Srbije — Osnovna zajednica regiona Zaječar — Bor
- SIZ zdravstvene zaštite opštine Zaječar
- SIZ zdravstvene zaštite regiona Zaječar
- Zajednica zdravstvenih radnih organizacija Timočkog regiona
- Zdravstvena skupnost Slovenije, Ljubljana

Pomoć reviji i naručnici reklama — Donators and Advertisers:

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------|
| — ALKALOID, Skopje | — LEK, Ljubljana |
| — BAYER PHARMA, Ljubljana | — MEDEX, Ljubljana |
| — BYK MALLINCKRODT, Austria | — SALUS, Ljubljana |
| — CILAG-CHEMIE, Schaffhausen | — SANOLABOR, Ljubljana |
| — ELEKTRONSKA INDUSTRIJA, Niš | — SIEMENS, Erlangen |
| — FOTOKEMIKA, Zagreb | — SLOVENIJALES, Ljubljana |
| — INTERIMPEX, Skopje | — TOSAMA, Domžale |
| — KRKA, Novo mesto | |
| — KEMOSERVIS-FOTOMATERIAL, Ljubljana | |

UPUTSTVA AUTORIMA

Radiologia Iugoslavica objavljuje originalne stručne i naučne radove te kratke osvrtne sa područja rendgendijagnostike, radioterapije, onkologije, nuklearne medicine, radiofizike, radiobiologije, zaštite od jonizirajućih zračenja i srodnih područja.

Radove upućivati redakciji preporučeno u 3 primeraka na naslov: Redakcija revije »Radiologia Iugoslavica«, Onkološki inštitut, Vrazov trg 4, 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 izmene sadržaja, te jezične i stilske ispravke. Sve troškove dodatne obrade rada (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. Skraćenice 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 10 mašinom pisanih stranica, sa proredom broj 2 (ukupno sa grafičkim materijalom i literaturom), 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 sadrži naziv ustanove i radne jedinice, naslov rada, imena autora, sažetak (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

Kostić-Radović F., Karišik M., Đorđević J.

Sažetak: Analizirali smo slučajeve pacijenata hospitaliziranih na našem institutu u periodu od 10 godina. Prikazali smo starostnu...

UDC i deskriptore određuje redakcija.

Tekst podeliti na: Uvod, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Abstract (na engleskom), Literatura.

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 rečenice naslova rada te okomitom strelicom označen gornji rub. Tabele obavezno kucati na mašini bez vertikalnih linija. Grafikone i crteže crtati na belom tehničkom papiru formata A4 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 ispisani i tekst u grafičkom materijalu. Sav grafički materijal (slike, tabele, grafikoni) nosi redni arapski broj, a tekst mora objasniti prikazane pojedinosti.

Abstract obuhvata kod radova na našim jezicima naslov rada, autora i tekst na engleskom jeziku. U sažetku i abstract-u (koji su identični) moraju biti navedeni svi podaci, koji u dovoljnoj meri prikazuju glavne navode rada. Literaturu otkucati na posebnom listu prema abecednom redu prvog autora. U tekstu citirati autore sa spiska literature sa arapskim brojem u zagradi.

— Za citat iz revije:

1. Dent R. G., Cole P.: In vitro maturation of monocytes in squamous carcinoma of the lung. Br. J. Cancer 43: 486—495, 1981.

— Za poglavlje iz knjige:

2. 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).

— Za citat iz knjige:

3. Bull J., McKissock W.: An atlas of positive contrast myelography. Grüne & Stratton, New York, 1962 (23—41).

Referati se ne citiraju.

Iz radova koji se odnose na klinička istraživanja mora biti razvidno, da su se autori pridržavali Kodeksa etike zdravstvenih radnika Jugoslavije i Deklaracije Helsinki-Tokio.

Poslani radovi moraju biti potpisani od strane prvog autora. Revija objavljuje samo originalne radove, koji nisu 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«

UDRUŽENJE NUKLEARNE MEDICINE JUGOSLAVIJE
SEKCIJA ZA NUKLEARNU MEDICINU SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
MEDICINSKI CENTAR »ZAJEČAR« U ZAJEČARU

YUGOSLAVIAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE
SECTION FOR NUCLEAR MEDICINE OF SERBIAN MEDICAL ASSOCIATION
MEDICAL CENTER »ZAJEČAR«, ZAJEČAR

XVIII JUGOSLOVENSKI SASTANAK ZA NUKLEARNU MEDICINU

XVIII. YUGOSLAVIAN MEETING FOR NUCLEAR MEDICINE

Donji Milanovac
21.—24. septembra 1983.
21st—24th September 1983

PREDSEDNIŠTVO UDRUŽENJA ZA NUKLEARNU MEDICINU JUGOSLAVIJE
PRESIDENCY OF YUGOSLAVIAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE

P. Milutinović, Beograd — predsednik; N. Đorđević, Beograd — R. Bokonjić, Sarajevo — D. Kocić, Sarajevo — A. Musafija, Sarajevo — C. Margetić, Osijek — I. Šimonović, Zagreb — V. Bogdanova, Skoplje — B. Karanfilski, Skoplje — N. Simova, Skoplje — F. Fazarinc, Celje — B. Kastelic, Ljubljana — K. Pavlin, Ljubljana — V. Bošnjaković, Beograd — N. Paunković, Zaječar — S. Pendić, Beograd — J. Lemberger, Subotica — V. Sedlak, Novi Sad.

PREDSEDNIŠTVO SEKCIJE ZA NUKLEARNU MEDICINU SRPSKOG LEKARSKOG
DRUŠTVA
PRESIDENCY OF SECTION FOR NUCLEAR MEDICINE OF SERBIAN MEDICAL
ASSOCIATION

V. Bošnjaković, Beograd — predsednik; M. Bogičević, Niš — M. Đorđević, Beograd — V. Gavrilović, Zlatibor — R. Han, Beograd — V. Jovanović, Vinča — K. Kostić, Beograd — M. Krainčanić, INEP, Zemun — V. Lukić, Beograd — M. Malešević, Novi Sad — M. Odavić, Beograd — S. Pavlović, Beograd — R. Đ. Paunović, Zaječar — D. Popović, Beograd — Z. Subotić, Beograd.

ORGANIZATORI SASTANKA
ORGANIZERS OF THE MEETING

Udruženje za nuklearnu medicinu Jugoslavije
Sekcija za nuklearnu medicinu Srpskog lekarskog društva
Medicinski centar »Zaječar« u Zaječaru

ORGANIZACIONI ODBOR
ORGANIZATION COMMITTEE

N. Paunković — predsednik, S. Nikolić, J. Filimonović, R. Paunović, O. Jojić, Z. Živković, S. Bunuševac, D. Stefanović i članovi Predsedništva Sekcije za nuklearnu medicinu SLD

Zbornik radova pripremio za štampu:
Proceedings editor:

N. Paunković

Lektor za engleski jezik:
Lector for English:

Gordana Dinić

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 17

1983

FASC. 3

SADRŽAJ

Nuklearna medicina 1983 — spremna reč Paunković N.	243
---	-----

Nuklearna endokrinologija

Uporedna ispitivanja jodoproteina tireoideje humanog fetusa i proteina diferenciranih karcinoma tireoideje Sinadinović J., Cvejić D., Savin S., Borojević D., Ratković M., Mičić J. V.	247
TRH test u primarnom hipotireoidizmu praćenom hiperprolaktinemijom Perić Lj., Prelević G., Mijalković D., Vircburger M.	253
Ispitivanje pituitarne rezerve tireotropina u eutireotičnoj trudnoći i u puerperijumu Čabrijan T., Cvijetić R., Vrbaneć D., Sekso M.	257
Serumska koncentracija h-TSH določenega z občutljiviješoj RIA metodo pri različnih stanjih ščitnice Budihna N., Pavlin K.	261
Koncentracija T-4, rT-3 i TBG u trijodtironin supresivnom testu Misjak M., Posavec Lj., Sekso M.	265
Endogena anti-T-3 i anti-T-4 protitelesa Kladnik S.	269
Prilog racionalnoj dijagnozi Hashimoto tireoiditisa Paunković N., Pavlović O., Paunović R. Dj., Vučković S.	273
Primena scintigrafije u dijagnostici bezsimptomske lingvalne tireoideje (prikaz dva bolesnika) Milutinović P. S., Han R.	277
Plazmatske koncentracije glukagona u dijabetesnoj ketoacidozi i njihove promene u toku terapije Babić Lj., Kovač T., Borota R., Kaluđerski S.	281
In vitro sinteza prolaktina (PRL) u humanojoj decidui Vičovac Lj., Genbačev O.	287
Prolaktin i progesteron u humanom endometriju Papić N., Vidaković B., Šulović V., Genbačev O.	291
Koncentracija prolaktina (PRL) u serumu majke, novorođenčeta i u amnionskoj tečnosti Cvetković M., Čemerikić B., Papić N.	295

UDC 616-073.75+615.849+616-006-07/-08:621.039.8(05)(497.1)

Radioł. Iugosl.

CODEN: RDIUA 4

YU ISSN 0485-893X

Ocena vitalnosti corpus luteuma određivanjem nivoa vrednosti hormona u plazmi Marković D., Pavlović T., Lajtner S.	299
Značajnost razlike koncentracije progesterona po pojedinim nedeljama gestacije i značaj dnevnih varijacija u toku rane trudnoće Paunović Dj. R., Vučković S., Paunović R.	303
Razrada metodologije i ispitivanje kliničkog značaja određivanja SHBG u serumu Paunović I., Bila S., Prelević G., Šulović V., Genbačev O.	307

Nuklearna onkologija

Određivanje kalcitonina kao tumorskog markera za medularni karcinom štitnjače uz stimulaciju alkoholom Ugrai V., Smoje J., Gall D., Margetić C.	313
Evaluacija tkivnog polipeptidskog antigena (TPA) u telesnim tečnostima bolesnika sa benignim i malignim bolestima želuca Lemberger J., Novaković R., Perišić V., Glišić Lj., Perišić-Savić M., Marton B., Libman E.	319
Scintigrafija skeleta u dijagnostici metastaza karcinoma dojke Bonefačić B., Burić A., Brumini D.	323
NK-aktivnost u perifernoj krvi zdravih odraslih ljudi Gabrilovac J., Županović Ž., Osmak M.	327
Scintigrafski hiperaktivna slezina u bolesnika sa malignim melanomom Prvulović M., Marić M., Baltić V.	331
Kriterijumi za lečenje policitemije vere radiofosforom ili citoferezom i radiofosforom Milosavljević A., Maslovarić S., Lukić M.	335

Proizvodnja i kontrola radiofarmaceutika

Ispitivanje različitih spoljašnjih i unutrašnjih faktora koji utiču na promenu kvaliteta RIA kompleta za određivanje T-3 i T-4 Kostić G., Resanović V., Movsesijan M., Sinadinović J., Krainčanić M.	341
Vpliv pH pri radioimunskom določanju tiroksina Korošec M., Kladnik S.	345
Klinička ispitivanja INEP-ovih RIA kompleta za određivanje T-3 i T-4 Brkić B., Resanović V., Kostić G., Movsesijan M., Sinadinović J., Krainčanić M.	349
Određivanje ukupnog tiroksina u serumu RIA kompletom IBK-Vinča Vučković S., Paunović R. Dj., Paunković N.	355
Radioimunološko određivanje koncentracije TSH primenom mikrokristalne celuloze aktivirane 1,1-carbonildiimidiazolom Lazarov A., Odavić M., Antić M.	359
Radioimunološka metoda (RIA) za određivanje tireoglobulinskih autoantitela u huma- nom serumu Savin S., Sinadinović J., Mičić J. V., Movsesijan M.	363
Faktori koji utiču na stabilnost ^{99m}Tc -Sn-koloida Konstantinovska-Djokić D., Zmbova B.	367
Sinteza i kontrola kvaliteta ^{99m}Tc -p butil IDA Zmbova B., Konstantinovska-Djokić D., Drašković R., Terzić N.	371
Ispitivanje hemijskih i bioloških osobina ^{99m}Tc -fitata za scintigrafiju jetre Vanlić-Razumenić N., Obradović V., Kostić K.	375
Kontrola kvaliteta ^{99m}Tc -fitata Miksin T., Jovanović V., Bzenić J., Terzić N.	381
Hemijski efekti radioaktivnog raspada ^{99m}Tc u fiziološkom rastvoru Vučina J. L., Jaćimović Lj. M., Milenković S. M.	387
Kontrola kvaliteta RIA kompleta za određivanje alfa-fetoproteina Nikolić A., Krainčanić M.	391

^{99m} Tc (Sn) dekstran-100: agens za nuklearnu limfoscintigrafiju Stevović J., Bošnjaković V., Pavlović S.	395
Uticaj heparina na kinetiku ¹³¹ J-hipurana Jovanović V., Maksin T., Bzenić J., Terzić N.	401
Kontrola kvaliteta i primena profila preciznosti u RIA Lazarov A., Odavić M., Antić M.	405

Slobodne teme

Vaskularni sken bubrega u opstruktivnim uropatijama Stefanović V., Bogičević M., Ignjatović M., Dinić A., Kostić S.	411
Dijagnoza vaskulnih oštećenja transplantiranog bubrega ^{99m} Tc pertehnetatom Kostić S., Strahinjić S., Bogičević M., Collard M., Stefanović V.	415
Učestalost mobilne ptoze bubrega — vlastita zapažanja Sedlak V., Kaludjerski S., Stošić Z.	419
Komparacija klirensa ¹³¹ J-hipurana po Blaufoxu i po difuzijskom modelu i zavisnost normalnog klirensa od starosti Erjavec M., Pahor S., Šnajder J.	425
Usporedno određivanje ERPF-a ¹³¹ J-hipuranom metodom krvnih uzoraka (monokompartmentalni model) i metodom retencione krivulje iz vidnog polja gama-kamere Kruhonja K., Margetić C.	431
Doprinos perfuzione planarne i 7 PH tomoscintigrafije miokarda dijagnostici ishemijske koronarne bolesti Malešević M., Stefanović Lj., Trifunović S.	435
Upoređenje tri radionuklidna metoda za određivanje eejkcione frakcije leve komore srca Stefanović Lj., Malešević M., Trifunović S.	439
Određivanje dvodimenzionalnih veličina kompjuterizovanom gama kamerom Bošnjaković V., Pavlović S., Obradović V.	443
Značaj jednostranog odsustva perfuzije u plućima Pavlović S., Bošnjaković V., Bogdanović M., Stefanović M., Petrović V., Mitić M.	449
Respiratorna funkcija i izdisajni ¹⁴ C-Aminopyrine test Milović V., Popović O., Despotović N., Petrović M.	453
Laboratorijsko-klinička konfrontacija određivanja volumena krvi Miličević B., Temerinac S., Gavrilović S., Popović S., Bošnjaković P., Sekulić S., Borota R.	457
Odnosi sadržaja nekih elemenata u tragovima u neizmenjenoj mukozi kolona do- dobijenih neutronsom aktivacionom analizom Božanić M., Drašković R. J.	461
Klinička primjena holescintigrafije i endoskopske retrogradne holangio-pankreatogra- fije u bolestima hepatobilijarnog trakta Rubinić M., Burić A., Vučemilović A., Rahelić V.	467
Kompjuterska analiza podataka o sadržajima nekih elemenata u mukoznom tkivu nor- malnog i patološki izmenjenog humanog kolona Drašković R. J., Božanić M., Božanić V., Bohuš T.	471
Scintigrafija sakroilijačnih zglobova Tajfl D., Mitrović D., Odavić M., Bečanović S.	477
Radioizotopsko testiranje dentogenih inflamacija koštanog tkiva vilica Popović A., Paunković N.	481
Značaj radioalergosorbent testa (RAST-a) u dijagnozi alergije na inhalacione aler- gene — komparacija dijagnostičkih metoda Zekan Lj., Cvitanović S., Tocilj J.	485

Radovi tehničara

Tehnički postupak rada i mogući izvori grešaka pri radiohemijskoj kontroli ^{99m}Tc radiofarmaceutika Bzenić J., Jovanović V.	493
Registrowanje akumulacije obeleživača (^{99m}Tc -MDP) u zonama zapaljenja koštanog tkiva vilica Živković Z., Jojić O., Stefanović D.	499
Uporedne vrednosti ukupnog tiroksina u serumu dobijene upotrebom RIA kompleta INEP i IBK-Vinča Stojanović S., Ivanović Z.	503

Varia

Indeks autora

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 17

1983

FASC. 3

TABLE OF CONTENTS

Nuclear medicine 1983 — editorial note Paunković N.	243
--	-----

Nuclear endocrinology

Comparative investigations of thyroid iodoproteins in the human foetus and protein of differentiated thyroid carcinoma Sinadinović J., Cvejić D., Savin S., Borojević D., Ratković M., Mičić J. V.	247
TRH test in primary hypothyroidism associated to hyperprolactinemia Perić Lj., Prelević G., Mijalković D., Vircburger M.	253
The examination of the pituitary thyrotropin reserve in euthyreotic pregnancy and in puerperium Čabrijan T., Cvijetić R., Vrbanc D., Sekso M.	257
The serum h-TSH concentration determined by a sensitive RIA method in different thyroid diseases Budihna N., Pavlin K.	261
Concentration of T_4 , rT_3 and TBG in triiodothyronine suppressive test Misjak M., Posavec Lj., Sekso M.	265
Endogenous anti- T_3 and anti- T_4 antibodies Kladnik S.	269
An approach to rational diagnosis of Hashimoto's thyroiditis Paunković N., Pavlović O., Paunović R., Vučković S.	273
Scintigraphy in the diagnosis of asymptomatic lingual thyroid. Report of two cases Milutinović P. S., Han R.	277
Plasmatic concentrations of glucagon in diabetic ketoacidosis and their changes in the course of therapy Babić Lj., Kovač T., Borota R., Kaludjerski S.	281
In vitro prolactin (PRL) synthesis by human decidua Vičovac Lj., Genbačev O.	287
Prolactin and progesterone in human endometrium Papić N., Vidaković B., Šulović V., Genbačev O.	291
PRL concentration in maternal serum, umbilical cord blood and in amniotic fluid Cvetković M., Čemerikić B., Papić N.	295

UDC 616-073.75 + 615.849 + 616-006-07/-08:621.039.8(05)(497.1)

Radiol. iugosl.

CODEN: RDIUA 4

YU ISSN 0485-893X

Vitality evaluation of corpus luteum by determining the level of values in plasma hormones	
Marković D., Pavlović T., Lajtner S.	299
The significance of differences of progesterone concentrations in separate weeks of pregnancy and the significance of daily variations in the course of early pregnancy	
Paunović Dj. R., Vučković S., Paunović R.	303
Development of methodology and clinical application of SHBG determination in plasma	
Paunović I., Bila S., Prelević G., Šulović V., Genbačev O.	307

Nuclear oncology

The detection of calcitonin as tumour marker in medullary thyroid carcinoma and stimulation by means of alcohol	
Ugrai V., Smoje J., Gall D., Margetić C.	313
Evaluation of tissue polypeptide antigen (TPA) in body fluids of patients with benign and malignant diseases of the stomach	
Lemberger J., Novaković R., Perišić V., Glišić Lj., Perišić-Savić M., Rodić S., Marton B., Libman E.	319
Role of skeletal scintigraphy in detecting of metastases of breast cancer	
Bonefačić B., Burić A., Brumini D.	323
NK-activity in peripheral blood of healthy adult humans	
Gabrilovac J., Županović Ž., Osmak M.	327
Scintigraphic "hot spleen" in patients with malignant melanoma	
Prvulović M., Marić M., Baltić V.	331
Criteria for treatment of Polycythemia vera with radiophosphorus or with cytopheresis and radiophosphorus	
Milosavljević A., Maslovarić A., Lukić M.	335

Production and quality control of radiopharmaceuticals

An investigation of different external and internal factors which may affect the quality of RIA kits for the determination of T_3 and T_4	
Kostić G., Resanović V., Movsesijan M., Sinadinović J., Krainčanić M.	341
The influence of pH on radioimmunoassay of thyroxine	
Korošec M., Kladnik S.	345
Clinical examination of the INEP RIA kits for determining T_3 and T_4	
Brkić B., Resanović V., Kostić G., Movsesijan M., Sinadinović J., Krainčanić M.	349
The determination of total thyroxine in serum by RIA kit IBK-Vinča	
Vučković S., Paunović R., Paunković N.	355
Radioimmunoassay of TSH using 1,1-carbonyldiimidazole activated microcrystalline cellulose	
Lazarov A., Odavić M., Antić M.	359
Radioimmunological determination of thyroglobulin autoantibodies in human serum	
Savin S., Sinadinović J., Mičić J. V., Movsesijan M.	363
Factor influencing the stability of ^{99m}Tc -Sn colloids	
Konstantinovska-Djokić D., Zmbova B.	367
Synthesis and quality control ^{99m}Tc -p-butyl IDA	
Zmbova B., Konstantinovska-Djokić D., Drašković R., Terzić N.	371
Studies of chemical and biological properties of ^{99m}Tc -phytate and its clinical utilization for liver imaging	
Vanlić-Razumenić N., Obradović V., Kostić K.	375
Quality control of ^{99m}Tc -phytate	
Maksin T., Jovanović V., Bzenić J., Terzić N.	381
The chemical effects following the radioactive decay of ^{99m}Tc in saline solution	
Vučina J. L., Jacimović Lj. M., Milenković S. M.	387

Evaluation of a RIA kit for the determination of alpha-foetoprotein Nikolić A., Krainčanić M.	391
^{99m} Tc (Sn) dextran-100: the agent for radionuclide lymphoscintigraphy Stevović J., Bošnjaković V., Pavlović S.	395
The effect of heparin on the kinetics of ¹³¹ I-hippuran Jovanović V., Maksić T., Bzenić J., Terzić N.	401
Quality control and the use of the precision profile in RIA Lazarov A., Odavić M., Antić M.	405

Free communications

Renal vascular scan in obstructive uropathies Stefanović V., Bogičević M., Ignjatović M., Dinić A., Kostić S.	411
Diagnosis of vascular complications of the grafted kidney with ^{99m} Tc-pertechnetate Kostić S., Strahinjić S., Bogičević M., Collard M., Stefanović V.	415
Observations on mobile kidney frequency Sedlak V., Kaludjerski S., Stošić Z.	419
Comparison of ¹³¹ I-hippuran clearance as determined according to Blaurox and diffusion model and age-dependency of normal values Erjavec M., Pahor S., Šnajder J.	425
Comparison of ¹³¹ I-hippuran clearance determination by Blaurox method (mono-compartmental model) and by retention curve using gamma-camera Kruhonja K., Margetić C.	431
Contribution of perfusion planar and 7 PH tomoscintigraphy of the myocardium in diagnosis of ischaemic coronary disease Malešević M., Stefanović Lj., Trifunović S.	435
Comparison of three radionuclide methods in the determination of the heart left ventricle ejection fraction Stefanović Lj., Malešević M., Trifunović S.	439
Two-dimensional sizes measurement with computerized scintillation camera Bošnjaković V., Pavlović S., Obradović V.	443
The significance of unilateral absence of pulmonary artery perfusion by lung scanning Pavlović S., Bošnjaković V., Bogdanović M., Stevanović M., Petrović V., Mitić M.	449
Respiratory function and ¹⁴ C-aminopyrine breath test Milović V., Popović O., Despotović N., Petrović M.	453
Clinical-laboratory confrontation of the blood volume determination Miličević B., Temerinac S., Gavrilović S., Popović S., Bošnjaković P., Sekulić S., Borota R.	457
Relations of some contents of trace elements in non-altered colonic mucosa obtained by neutron activation analysis Božanić M., Drašković R. J.	461
Clinical application of cholescintigraphy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diseases of the hepatobiliary tract Rubinić M., Burić A., Vučemilović A., Rahelić V.	467
Computer treatment of the contents of some elements' data in the normal and pathologically altered human colon mucosa tissues Drašković R. J., Božanić M., Božanić V., Bohuš T.	471
The scintigraphic investigation of sacroiliac joints Tajfić D., Mitrović D., Odavić M., Bečanović S.	477
Radioisotope testing of dentogene inflammation of jaw bone tissue Popović A., Paunković N.	481
Significance of the radioallergosorbent test (RAST) in the diagnosis of allergy to inhalant allergens — A comparison of diagnostic methods Zekan Lj., Cvitanović S., Tocilj J.	485

Communications of technicians

Technical procedure and possible sources of errors in radiochemical control of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals Bzenić J., Jovanović V.	493
The registration of tracer (^{99m}Tc -MDP) accumulation in areas of jaw bones tissue inflammation Živković Z., Jojić O., Stefanović D.	499
The comparative values of thyroxine obtained by radioimmunoassay kits of INEP and IBK-Vinča Stojanović S., Ivanović Z.	503

Varia

Authors' index

NUKLEARNA MEDICINA 1983 — SPREMNA REČ NUCLEAR MEDICINE 1983 — EDITORIAL NOTE

Osamnaesti jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu se održava u složenim uslovima, koji evo već drugu godinu karakterišu sva zbivanja u našoj zemlji. Kako je baš za ovu medicinsku disciplinu neophodna dobra opremljenost skupom, pretežno uvoznom opremom, snabdevenost kvalitetnim reagensima i hemikalijama koje se do nedavno nisu proizvodile kod nas, to bi logično bilo da se i posledice trenutnog stanja prevashodno osete u nuklearnoj medicini. Kakve su naše želje i mogućnosti da sopstvenim snagama savladamo krizne trenutke?

Na današnjem skupu nema izložene atraktivne savremene opreme, nedovoljno je učešće do nedavno tako zainteresovanih i preusretljivih inostranih proizvođača radiofarmaceutika, a minimalan je interes za učešće u finansiranju društvenog dela sastanka. Umesto toga imamo verovatno rekordan broj prijavljenih saopštenja i referata, izuzetno veliki broj učesnika, a sigurno rekordan broj stručnih radova »in extenso« štampanih u Zborniku. Sem toga, naši naučni instituti, odgovarajući zahtevu trenutka, danas prikazuju skoro čitav asortiman radiofarmaceutika koji je neophodan za dijagnostički pa i istraživački rad.

Na nama, stručnjacima za nuklearnu medicinu, je da damo svoj doprinos. Da kao i do sada, ali još odgovornije, proanaliziramo da li se metode, koje nam je moćna nauka stavila na raspolaganje, racionalno koriste u kompleksnom dijagnostičkom i terapijskom postupku. Na nama je da ocenimo gde se nalazi nuklearna medicina u ovom času u Jugoslaviji, ali i kakve su njene perspektive i izgledi da i pored svih teškoća ne zaostaje znatnije za razvojem ove grane u svetu. Naša dužnost je najzad i da upoznamo širu javnost sa teškoćama sa kojima se susrećemo, kako bismo mogli da računamo i na pomoć u rešavanju nekih specifičnosti našeg rada.

XVIII jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu ima izuzetno bogat stručni program: blizu 150 prijavljenih saopštenja, 56 radova u celosti štampanih u našem časopisu Radiologia Iugoslavica, tri usklađene diskusije o navedenim problemima. Društveni deo će biti posvećen upoznavanju ovog dalekog kraja naše lepe zemlje, međusobnim druženjem i veseljem koje je i do sada krasilo naše godišnje sastanke.

N. Paunković

NUKLEARNA ENDOKRINOLOGIJA

NUCLEAR ENDOCRINOLOGY

UPOREDNA ISPITIVANJA JODOPROTEINA TIREOIDEJE HUMANOG FETUSA I PROTEINA DIFERENCIRANIH KARCINOMA TIREOIDEJE

Sinadinović J., Cvejić D., Savin S., Borojević D., Ratković M., Mičić J. V.

Sažetak — U tireoideji humanog fetusa, gestacijske starosti od 12 do 28 nedelja, izučavani su solubilni proteini tireoideje, njihova biosinteza i morfološka struktura žlezde.

Tireoideja fetusa, gestacijske starosti od 13 nedelja, ima afolikularnu histološku strukturu, a u ćelijama tireoideje u reakciji sa antitireoglobulinskim antitelima otkriven je imunofluorescirajući kompleks. U ekstraktu tireoideje, elektroforezom na poliakrilamidnom gelu, nađena je uglavnom 12 S proteinska frakcija, a tireoglobulin (Tg) samo u tragovima.

Tireoideje fetusa starosti od 18 do 28 nedelja pokazivale su histološki organizovanu folikularnu strukturu sa visokoprizmatičnim epitelom i prisustvom koloida u folikulima žlezde. Tg je najzastupljenija solubilna proteinska frakcija u tireoidejama ovih fetusa, a 12 S podjedinica Tg nađena je samo u ekstraktima nekih žlezda.

U tireoidejama fetusa izučavanih gestacijskih starosti nije zapažena 27 S jodo-proteinska frakcija, koja je normalni konstituent tireoidnog ekstrakta normalne humane tireoideje.

UDC: 611.44:577.17:612.64:616.441-006.6

Key words — thyroid gland-anatomy and histology, thyroid hormones, thyroglobulin-biosynthesis, fetus, thyroid neoplasms

Radiol. Jugosl. 17: 247—251, 1983

Uvod — Folikularne ćelije tireoideje (tireociti) imaju sposobnost da istovremeno obavljaju više različitih funkcija, čiji je krajnji cilj formiranje tireoidnih hormona (nakupljanje i organifikacija joda, sinteza i proteoliza Tg, sinteza i sekrecija hormona). Sve ove funkcije folikularnih ćelija tireoideje su, u većoj ili manjoj meri, pod kontrolom tireotropnog hormona hipofize (TSH). I pored ovoga, rast i razvoj fetalne tireoideje odigrava se dosta nezavisno od TSH; žlezda se razvija histološki, započinje deponovanje koloida, a vrši se i sinteza tireoidnih hormona u odsustvu hipofize (Bearn, 1966).

U toku gestacije sa razvojem fetusa, postepeno sa morfogeneza tireoideje, sazrevaju ove biohemijske funkcije tireocita. Međutim, još uvek nije dovoljno jasno da li se biohemijska i morfološka maturacija tireocita odigravaju paralelno ili pak teku sukcesivno u više faza. Kod nekih vrsta subprimata zapaženo je da se nakupljanje jodida, formiranje folikula, organifikacija joda i sinteza tireoidnih hormona odigravaju sukcesivno (Van Heyningen, 1969). Međutim u humanoj fetalnoj tireoideji zapaženo je da se sposobnost žlezde da sintetise T4 pojav-

ljuje u isto vreme kada i njena sposobnost za koncentrovanje jodida (Shepard, 1968).

Mi smo izučavali prirodu i karakter solubilnih proteina tireoideje humanog fetusa, sintezu Tg i morfološku strukturu žlezde u funkciji gestacijske starosti. Istovremeno su ispitivani i proteini diferenciranih karcinoma tireoideje.

Materijal i metode — Tireoideje humanog fetusa dobijane su sa Ginekološko-akušerske klinike u Beogradu od fetusa dobijenih posle terapijskih prekida trudnoće iz socijalno-medicinskih razloga. Ispitivanjima je obuhvaćeno ukupno 9 tireoideja fetusa različite gestacijske starosti. Podaci o starosti fetusa i težini tireoideje dati su u tablici 1. Tkivo diferenciranih karcinoma tireoideje i normalno tkivo žlezde dobijani su sa II Hirurške klinike u Beogradu posle totalne tireoidnektomije.

Za histološka ispitivanja deo tireoidnog tkiva fiksiran je u rastvoru Bouin-a ili u 96 % etanolu, a ostatak tkiva korišćen je za biohemijska ispitivanja uključujući i solubilne proteine tireoideje. U izvesnom broju slučajeva, za biosintetska ispitivanja, deo tkiva

Broj i ozn. fet. i karc.	Gestacij. starost fet. (nedelje)	Težina tireoideje (mg)	Koncentr. Tg (mg Tg/100 mg tkiva)
I/5	12	—	—
II/3	13	45	—
III/6	18	110	0.53
IV/8	19	183	—
V/7	20	110	0.92
VI/10	20	142	—
VII/2	21	150	1.09
VIII/1	23	121	—
IX/4	23	420	0.63
X/9	28	406	—

Diferencirani karcinomi tireoideje		
Ca — 2	Ca papillare	3.10
Ca — 9	Ca papillare	1.28
Ca — 11	Ca papillare	—
Ca — 12	Ca papillare	—
Ca — 13	Ca papillare	—
Ca — 16	Ca papillare	—
N (5)	Normalna tireoideja	8.20 ± 2.1 (5)

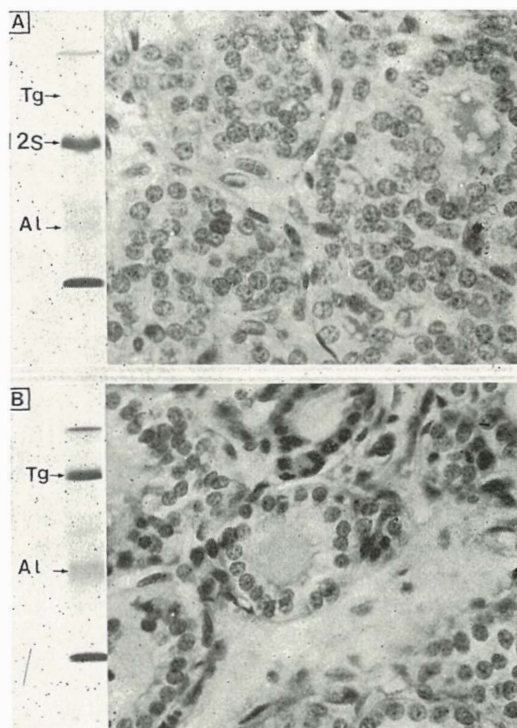
Tabela 1 — Podaci o starosti fetusa i težini tireoideje

inkubiran je u Eagleovom medijumu u prisustvu ^{14}C -leucina

Posle homogenizacije tkiva i odstranjivanja subcelularnih frakcija sukcesivnim diferenciranim centrifugovanjem, solubilni proteini ekstrakta tireoideje ispitivani su gel filtracijom na Agarose A5m i elektroforezom na poliakrilamidnom gelu. Koncentracija solubilnih proteina određivana je spektrofotometrijski (Warburg and Christian, 1957), a koncentracija Tg izračunavana je korišćenjem specifič. ekstinkcionog koeficijenta za Tg. Lokalizacija Tg na histološkim presecima tireoideje utvrđivana je indirektnom fluorescentnom tehnikom. Identifikacija pojedinih solubilnih proteina tireoideje vršena je na bazi njihovih fizičko-hemijskih osobina (molekulske težine, pokretljivosti, obeležavanje sa radioaktivnim jodom) i imunološki imunodifuzijom u agar gelu prema specifičnim antitelima.

Rezultati i diskusija — Morfološka struktura tireoideje fetusa. — U tireoideji humanog fetusa gestacijske starosti od 13 nedelja nađena je karakteristična folikularna struktura: tireociti su raspoređeni difuzno bez nekog reda, jedra su jasno izražena, ne vide se jasno rubovi ćelija

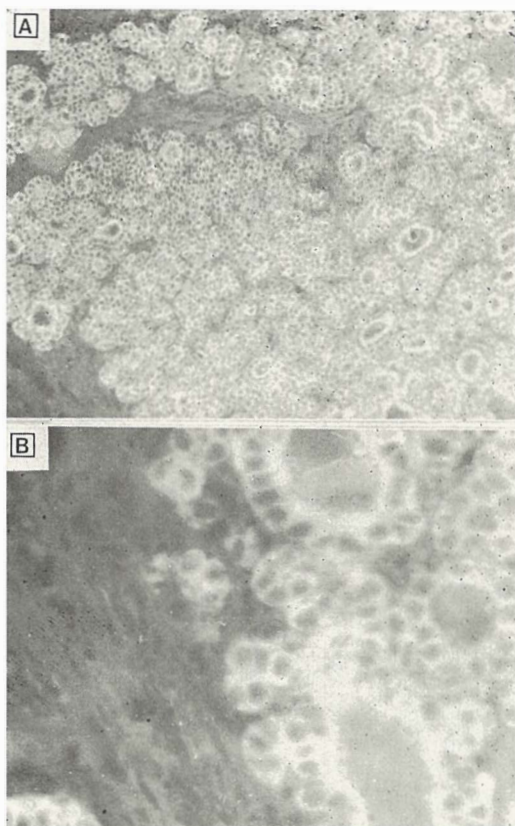
niti se zapaža polarizacija ćelija (slika 1). Na histološkim presecima žlezde veoma retko može da se zapazi folikularna organizacija ćelija, sa jedva uočljivim lumenom folikula i tragovima koloida. Iako nedostaje organizovana folikularna struktura (slika 1, A) u ćelijama tireoideje ovog fetusa nađen je imunofluorescirajući kompleks koji je nastao u reakciji sa antitireoglobulinskim antitelima.



Slika 1 — Tireoideja humanog fetusa gestacijske starosti od 13 (II/3) (A) i 21 nedelje (VII/2) (B) i njeni solubilni proteini dobijeni elektroforezom na poliakrilamidnom gelu

Fig. 1 — Microphotographs of human fetal thyroids; gestational age 13 (A) and 21 (B) weeks. Polyacrylamide gel electrophoresis of total soluble thyroid proteins

Organizovana folikularna struktura nađena je u tireoidejama fetusa gestacijskih starosti od 18 do 28 nedelja. Folikule, u većini slučajeva, čine visokoprizmatične epitele ćelije, sa jasnim lumenom i dosta koloida (slika 1, B). Na slici 2 prikazan je histološki presek tireoideje fetusa 18 nedelja starosti (III/6) u indirektnoj fluorescenci, gde svetla

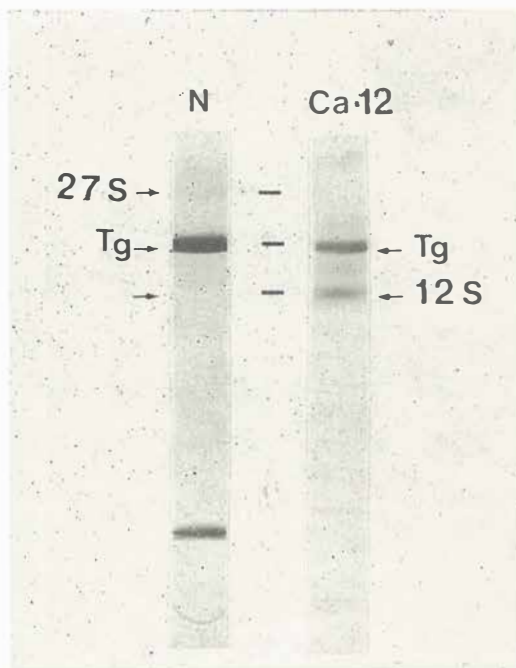


Slika 2 — Tireoideja humanog fetusa starosti od 18 nedelje tretirana sa antitelima obeleženim fluoresceinom u indirektnoj imunoreakciji (x 45, A; x 200, B)

Fig. 2 — Indirect fluorescent antibody reaction on the sections of human fetal thyroid (gestational age 18 weeks) treated with rabbit anti-human Tg serum and a fluorescein-conjugated sheep anti-human IgG. A. x 45; B. x 200

polja na preparatu pokazuju raspored imunofluorescirajućeg materijala dobijenog u reakciji sa anti-Tg antitelima.

Solubilni proteini tireoideje fetusa i papilarnog karcinoma tireoideje. — Svi ekstrakti fetalne tireoideje starosti od 18 do 28 nedelja, imunodifuzijom u agar gelu prema anti-Tg antitelima dali su jasnu precipitinsku liniju, osim fetalne tireoideje gestacijske starosti 13 nedelja (II/3). Međutim, na histološkim preseccima tireoideje i ovog fetusa, sa neorganizovanom folikularnom strukturom, zapažena je difuzna fluorescenca u ćelijama tireoide-



Slika 3 — Elektroforeza na poliakrilamidnom gelu solubilnih proteina normalne humane tireoideje (N) i proteina papilarnog karcinoma (Ca-12)

Fig. 3 — Polycrylamide gel electrophoresis of total soluble thyroid proteins: normal human thyroid gland (N) and thyroid carcinoma (Ca papillare, Ca-12)

je. Ovo ukazuje na prisustvo Tg ili Tg-u sličnih proteina i citoplazmi ćelija koje reaguju sa anti-tireoglobulinskim antitelima u indirektnoj fluorescenciji. Elektroforezom na poliakrilamidnom gelu ekstrakta tireoideje ovog fetusa nađena je intenzivna traka koja po pokretljivosti odgovara 12 S proteinskoj frakciji (slika 1, A). Takođe se zapaža slaba traka koja odgovara Tg.

U svim drugim ekstraktima tireoideje, sa organizovanom folikularnom strukturom, nađen je Tg kao glavna proteinska frakcija, dok je 12 S podjedinice zapažena samo u nekim ekstraktima žlezde. Međutim, treba istaći, da 27 S jodoproteinska frakcija nije zapažena ni u jednom ekstraktu fetalne tireoideje.

Slično tireoideji fetusa, iste frakcije solubilnih proteina nađene su i u ekstraktima tkiva papilarnog karcinoma tireoideje: pored Tg, nađena je 12 S podjedinica, dok je 27 S jodoproteinska frakcija takođe bila odsutna.

Sadržaj Tg po jedinici vlažne težine je veoma nizak u papilarnom karcinomu tireoideje, a naročito u tireoideji fetusa (tablica 1). Sadržaj joda u Tg fetalne tireoideje nije određivan. Prema nalazu Etling-a (1977) sadržaj joda u Tg izolovanog iz tireoideje neonatusa, rođenih pre termina, starosti oko 32 nedelje, je veoma nizak i iznosi oko 0.16 $\mu\text{g } \%$. Kod neonatusa iste starosti, koji su živeli samo nekoliko dana, sadržaj joda u Tg se značajno povećava (0.25 $\mu\text{g } \%$). Na osnovu ovog nalaza, može se pretpostaviti da Tg fetalne tireoideje, a posebno ove gestacijske starosti, sadrži malo joda i da se radi o slabo jodiranom, nematuriranom obliku Tg koji je siromašan hormonom. U prilog ovome ide i nalaz 12 S podjedinice, koja nije zapažena u normalnoj humanojoj tireoideji, kao i odsustvo 27 S jodoproteinske frakcije. Sadržaj joda u Tg izolovanog iz tkiva karcinoma tireoideje je takođe nizak.

Sinteza Tg u tireoideji humanoog fetusa. — Fetalne tireoideje inkubirane in vitro u Eagleovom medijumu u prisustvu ^{14}C -leucina ugrađuju obeleženu aminokiselinu u solubilne proteine i mikrozoalno-vezane proteine. Najveći deo radioaktiviteta nalazi se u solubilnoj frakciji proteina. Od solubilnih frakcija najveći procenat aktiviteta nalazi se u lakšim frakcijama (3-8 S) a manji procenat ugrađuje se i u tireoglobulinskoj frakciji. Intenzitet inkorporacije dosta varira između tireoideja. Nađeno je da tireoideja fetusa sa 12 nedelja gestacijske starosti sintetise proteine fizičko-hemijskih karakteristika kao Tg. Prema nalazima Olin et al. (1970) zapaženo je da fetalna tireoideja sintetise Tg već sa 10 do 11 nedelja starosti u približno isto vreme kada je nađen razvijen lizozomalni sistem humane fetalne tireoideje (García-Bunuel et al., 1972).

Rezultati ovih ispitivanja ukazuju da tireoideja fetusa gestacijske starosti od 12 nedelja i ako ima neorganizovanu folikularnu strukturu ima sposobnost da ugrađuje obeleženu aminokiselinu u solubilne proteine tireoideje uključujući i tireoglobulinsku frakciju. Postoji međusobna povezanost između morfološke i biohemijske maturacije folikularnih ćelija tireoideje fetusa u sintezi, sekreciji i deponovanju Tg.

Ozn.	Mikrozomalni (vezani) proteini	Solubilni proteini (ukupni)	Frakcije solubilnih prot. (%)	
	(imp/min/100 mg tkiva)		Tg 3—8 S	
VII/2	13.749 $\pm$ 1186 (2)	187.144 $\pm$ 5329 (4)	—	—
X/9	26.431 $\pm$ 4250 (3)	161.867 $\pm$ 2560 (3)	9.0	91.0
I/S	—	102.487 $\pm$ 9819 (6)	15.0	85.0

Tabela 2 — Inkorporacija ^{14}C -leucina u mikrozoalne (vezane) proteine, ukupne i individualne solubilne proteine fetalne tireoideje in vitro

Abstract

COMPARATIVE INVESTIGATIONS OF THYROID IODOPROTEINS IN THE HUMAN FOETUS AND PROTEIN OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Sinadinović J., Cvejić D., Savin S., Borojević D., Ratković M., Mičić J. V.

In thyroid glands of the human foetus of gestational age between 12 and 28 weeks, soluble thyroid proteins, their synthesis in vitro and the morphological structure of the gland were investigated.

An afollicular histological structure was found in foetal thyroid gland at the gestational age of 13 weeks. An immunofluorescent complex was found in thyroid cells treated with anti-thyroglobulin antibodies by an indirect fluorescent technique. By using polyacrylamide disc electrophoresis of thyroid extracts the presence of the 12 S subunit was observed, while thyreoglobulin (Tg) was present in negligible quantities.

Thyroid glands foetal age between 18 and 28 weeks showed an organized follicular structure and the presence of luminal colloid of the gland. Tg was the most abundant soluble thyroid protein in thyroid extracts of these foetal glands.

The iodoprotein fraction 27 S was not observed in thyroid glands of the human foetus. Human foetal thyroid gland was able to synthesize Tg and its subunits at 12 weeks gestational age.

Some similarities were found in the nature and composition of soluble thyroid proteins between foetal thyroid gland and differentiated thyroid carcinoma.

Literatura

1. Bearn J. G.: The role of the foetal pituitary in the development and growth of the foetal thyroid. *J. Endocrinol.*, **36**: 213—214, 1966.
2. Etling N.: Concentration of thyroglobulin, iodine contents of thyroglobulin and of iodoaminoacids in human neonates thyroid glands. *Acta Paediatr. Scand.*, **66**: 97—102, 1977.

3. Garcia-Bunuel R., Anton E. and Brandes D.: The development of lysosomes in the human fetal thyroid in correlation with the onset of functional maturation. *Endocrinology*, **91**: 438—449, 1972.
4. Olin P., Vecchio G., Ekholm R. and Almqvist S.: Human fetal thyroglobulin: Characterization and in vitro biosynthesis studies. *Endocrinology*, **86**: 1041—1046, 1970.
5. Shepard T.H.: Development of the human fetal thyroid. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **10**: 174—181, 1968.
6. Van Heyningen H.E.: The initiation of thyroid function in the mouse, *Endocrinology*, **69**: 720—727, 1969.
7. Warburg O. and Christian W.: Estimation of protein by spectrophotometric method. In *Methods in Enzymology* (Eds. Colowick, D. and Caplan, B., Vol. III, N. Y.), Academic Press (452—559), 1957.

Adresa autora: Dr Jovan Sinadinović, viši naučni saradnik, INEP, Zavod za endokrinologiju, imunologiju i ishranu, Banatska 31 b, P. O. Box 46, 11080 Zemun.

TRH TEST U PRIMARNOM HIPOTIREOIDIZMU PRAĆENOM HIPERPROLAKTINEMIJOM

Perić Lj., Prelević G., Mijalković D., Virčburger M.

Sažetak — Urađen je TRH test kod 15 bolesnica s dijagnozom primarne hipotireoze i hiperprolaktinemije i 15 zdravih osoba — volontera ženskog pola. Odgovor prolaktina i tireotropnog hormona na TRH u nelečenoj hipotireozii je bio značajno viši u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.001$). Posle primenjene supstitucione terapije tireoidnim hormonima ($T_4 + T_3$), postiže se sniženje bazalnih vrednosti prolaktina ($p = 0.025 - 0.05$) i TSH ($p = 0.001 - 0.005$) kao i supresija odgovora ovih hormona na TRH (za prolaktin $p < 0.001$; za TSH $p = 0.001 - 0.005$).

UDC: 616.441-008.64:616.433.664

Key words — hypothyroidism, hyperprolactinemia, TRH test

Radiol. lugosl. 17: 253—255, 1983

Uvod — Primarna hipotireoza je ponekad udružena s hiperprolaktinemijom, što je više puta opisano poslednjih godina (1—4). U tom slučaju sekundarno može biti oštećena hipofiza. Stoga smo kod jedne grupe hipotireoidnih bolesnica, za koje smo utvrdili da imaju povišen nivo prolaktina u serumu, uradili TRH test, kako bismo proverili funkcionalno stanje hipofize pre i posle supstitucione terapije tireoidnim hormonima.

Materijal i metode — Ispitivanu grupu je sačinjavalo 15 bolesnica s dijagnozom primarne hipotireoze i hiperprolaktinemije, dok je kontrolna grupa brojala 15 zdravih osoba — volontera ženskog pola. TRH test je izvođen ujutro sa 200 μ g sintetskog TRH (Relefact TRH firme Hoechst) a uzorci krvi za određivanje koncentracije prolaktina i tireotropnog hormona uzimani su u 0, 30 i 60-minutu testa. Posle centrifugiranja ostavljani su alikvoti seruma od 0.5 ml na -20°C do analiziranja. Serumi su analizirani u roku od 7 dana od dana uzimanja uzoraka, uz korišćenje komercijalnih testova firme »Byk — Mallinckrodt«, radioimunološkom metodom dvostrukih antitela. Pacijenti su kao supsti-

tucionu terapiju koristili Novothyral (kombinacija sintetskog T_4 i T_3 u odnosu 5 : 1).

Rezultati — U tabeli 1 i 2 su prikazane srednje vrednosti TSH i prolaktina u toku TRH testa kod pacijentkinja s hipofunkcijom štitaste žlezde koja je praćena s hiperprolaktinemijom. Grafički prikaz ovih vrednosti dat je na sl. 1 i 2.

Prateći odgovor tireotropnog hormona i prolaktina na TRH kod bolesnika s primarnom hipotireozom udruženom s hiperprolaktinemijom, može se zapaziti da je on značajniji pre terapije ($p < 0.001$). Posle primenjene supstitucione terapije tireoidnim hormonima ($T_4 + T_3$), postiže se sniženje bazalnih vrednosti prolaktina ($p = 0.025 - 0.05$) i TSH ($p = 0.001 - 0.005$), kao i supresija odgovora ovih hormona na TRH (za TSH $p = 0.001 - 0.005$; za prolaktin $p < 0.001$).

Diskusija — U hipotireozii je često povišen prolaktin, što se pokazalo i u jednoj grupi naših ispitanika, a odgovor tireotropnog hormona i prolaktina na TRH je prenaščen. Posle primenjene supstitucione te-

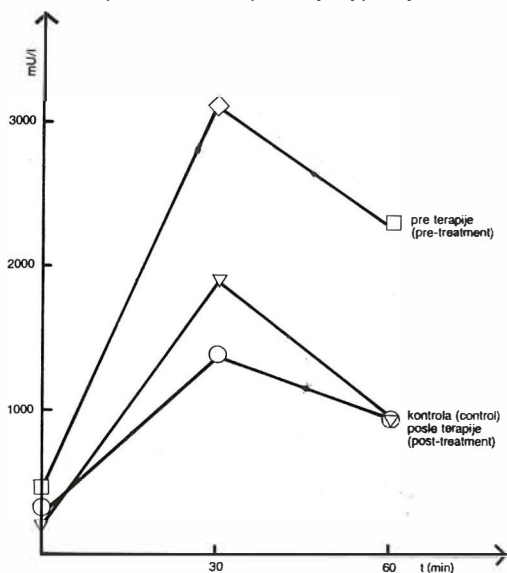
Vreme — Time	0'	30'	60'
Pre terapije	32,54	62,85	56,23
Before therapy	± 28,28	± 23,99	± 26,21
Posle terapije	6,47	30,96	27,99
After therapy	± 5,74	± 28,97	± 29,32
Kontrola	2,22	14,69	11,07
Control	± 0,72	± 7,74	± 5,55

Tabela 1 — Vrednost TSH (mU/L) u TRH testu kod pacijenata sa primarnim hipotireoidizmom
Table 1 — Serum TSH level (mU/L) in TRH test in patients with primary hypothyroidism

Vreme — Time	0'	30'	60'
Pre terapije	432,47	3105,00	2281,00
Before therapy	± 235,45	± 1426,39	± 1329,99
Posle terapije	272,20	1373,33	946,87
After therapy	± 109,60	± 825,68	± 693,08
Kontrola	199,27	1886,00	956,00
Control	± 80,51	± 809,04	± 375,44

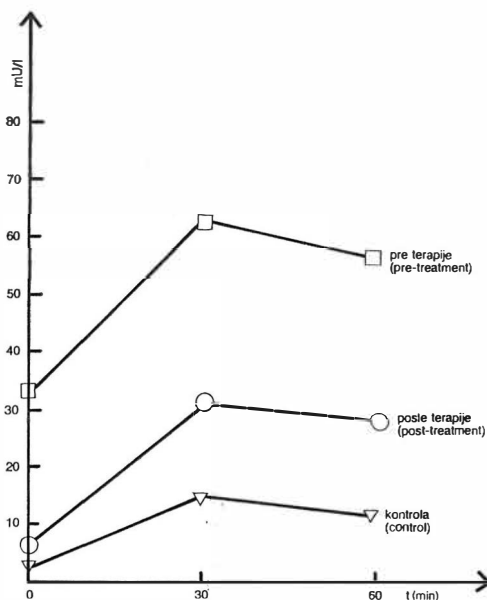
Tabela 2 — Vrednost prolaktina (mU/L) u TRH testu kod pacijenata s primarnim hipotireoidizmom

Table 2 — Serum Prolactin level (mU/L) in TRH test in patients with primary hypothyroidism



Slika 1 — Odgovor TSH na TRH u primarnoj hipotireozii

Fig. 1 — Response of TSH to TRH in primary hypothyroidism



Slika 2 — Odgovor prolaktina na TRH u primarnoj hipotireozii

Fig. 2 — Response of prolactin to TRH in primary hypothyroidism

rapije tireoidnim hormonima, postiže se sniženje bazalnih vrednosti i TSH i prolaktina kao i supresija odgovora ovih hormona na TRH.

Prema tumačenju Carlsona i sar. (5), tireoidni hormoni utiču na sekreciju prolaktina samo kod poremećene funkcije tireoideje (hipertireoza, hipotireoza, eutireoidna struma) dok kod zdravih osoba fiziološke količine trijodtironina i tiroksina nemaju efekta na sekreciju prolaktina.

Novija istraživanja (6) pokazuju da povišena koncentracija prolaktina u primarnom hipotireoidizmu pre može rezultirati iz smanjene hipotalamusne sekrecije dopamina nego iz povećane sekrecije TRH.

Zaključak — Primarna hipotireoza je često udružena s hiperprolaktinemijom a odgovor tireotropnog hormona i prolaktina na TRH je prenaplašen kod ovih pacijenata. Posle primene supstitucione terapije tireoidnim hormonima postiže se sniženje bazalnih vrednosti prolaktina i TSH kao i supresija odgovora ovih hormona na TRH.

Abstract**TRH TEST IN PRIMARY HYPOTHYROIDISM
ASSOCIATED TO HYPERPROLACTINEMIA**

Perić Lj., Prelević G., Mijalković D.,
Virčburger M.

Primary hypothyroidism is sometimes associated to hyperprolactinemia, when secondary damages of the hypophysis may develop. In order to check functional status of the hypophysis before and after substitutional therapy with thyroid hormones, TRH test was performed in 15 women suffering from primary hypothyroidism and hyperprolactinemia. Control group consisted of 15 healthy volunteers.

Changes in prolactin and thyrotropic hormone after TRH application in the case of hypothyroidism without previous medical treatment were significantly higher in comparison with the controls ($p < 0.001$). After substitutional therapy with thyroid hormones (T_4 and T_3), basal levels of both prolactin ($p = 0.025 - 0.05$) and TSH ($p = 0.001 - 0.005$) were decreased and suppression of the response of these hormones to TRH was observed ($p < 0.001$ and $p = 0.001 - 0.005$ for prolactin and TSH, respectively). These results are in agreement with the data of Feek et al. (1980), who suggested that increased prolactin level in the case of primary hypothyroidism might result from decreased dopamine secretion in hypothalamus.

Literatura

1. Editorial: Arch. Intern. Med., **139**: (1977) 855.
2. Bigos S. T., Ridgway C. E., Kourides T. A., Maloof F., J. Clin. Endocrinol. Metab., **46**: (1978) 317.
3. Ensor D. M., In: Comparative Endocrinology of Prolactin (Chapman and Hall Ltd.), London, 1978 (p. 214).
4. Shahshahani M. N., Wong E. T., Arch. Intern. Med., **138**: (1978) 1411.
5. Carlson H. E., Sawin C. T., Krugman L. G., Meyer N. C., Hershman J. M., J. Clin. Endocrinol. Metab., **47**: (1978) 275.
6. Feek C. M., Sawers J. S. A., Brown N. S., Seth J., Irvine W. J., Toft A. D., J. Clin. Endocrinol. Metab., **51**: (1980) 585.

Adresa autora: Mr. sc. Ljiljana Perić, Odeljenje za endokrinologiju, KBC »Zvezdara«, 11000 Beograd, B. Sekulića 172.



APIKAL[®]

S cvetnim prahom



Užitek hujšanja z naravo

nizkoenergetska hrana za
shujševalne diete
energetska vrednost enega
obroka: 407 kJ (97,1 kcal)

**okusi – banane,
maline, jagode**

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

ISPITIVANJE PITUITARNE REZERVE TIREOTROPINA U EUTIREOTIČNOJ TRUDNOĆI I U PUERPERIJU

Čabrijan T., Cvijetić R., Vrbaneć D., Sekso M.

Sažetak — Autori su ispitivali odgovor tireotropina (TSH) na thyrotropin-releasing hormone (TRH) na reprezentativnom broju od 60 trudnica u prvom, drugom i trećem tromjesečju trudnoće i usporedili ga sa odgovorom TSH na TRH u 34 eutireotične negravidne žene i 30 žena u puerperiju. Koncentracija TSH u plazmi određivana je radioimunološkom metodom prije injekcije, te 20 i 60 minuta nakon injekcije 200 grama TRH i. v. Vrijednosti TSH 20 minuta nakon TRH u drugom ($19,7 \pm 1,7$ miliJ/l) i trećem ($15,2 \pm 1,6$ miliJ/l) tromjesečju trudnoće nisu statistički značajno različite od odgovarajućih vrijednosti eutireotičnih negravidnih žena ($18,5 \pm 1,1$ miliJ/l), ali su značajno više nego u prvom tromjesečju ($14,2 \pm 1,0$ miliJ/l) trudnoće i u puerperiju ($13,6 \pm 1,1$ miliJ/l) koje se međusobno značajno razlikuju.

Ovaj rad pokazuje da nema razlike u odgovoru TSH na TRH u drugom i trećem tromjesečju eutireotične trudnoće u usporedbi sa eutireotičnim negravidnim ženama, dok je odgovor TSH u prvom tromjesečju trudnoće i u puerperiju lagano, ali statistički značajno niži.

UDC: 612.63:612:433.441

Key words — pregnancy, puerperium, thyrotropin, thyrotropin releasing hormone

Radiol. lugosl. 17: 257—259, 1983

Uvod — Primjena sintetskog TRH (tiroli-berin, thyrotropin-releasing hormone) stimulira oslobađanje tireotropina (TSH) u normalnih osoba (6, 7). Istraživanja djelovanja TRH na oslobađanje TSH vršena su također i u trudnoći (2, 3, 5, 8, 9), iako na relativno malom broju ispitanica. Rezultati o djelovanju TRH na TSH u trudnoći i puerperiju se razlikuju, iako rezultati većine autora govore u prilog tvrdnji da nema razlike između odgovora TSH na TRH u eutireotičnoj trudnoći i negravidnih žena.

Cilj našeg istraživanja bio je ispitivanje pituitarne rezerve TSH primjenom TRH u trudnoći i u puerperiju na reprezentativnoj grupi od 60 eutireotičnih trudnica.

Ispitanice i metode — Ispitano je ukupno 60 trudnica u prvom tromjesečju trudnoće, 50 trudnica u drugom i 42 trudnice u trećem tromjesečju trudnoće, kao i 30 žena u puerperiju sa klinički i labortorijski verificiranom eutireozom i normalnim tokom trudnoće. Sve su ispitanice bile natašte, nisu primale nikakve lijekove, a izvođenje testa započelo je između 8 i 9 sati ujutro. Uzorak krvi bio je izvađen prije primjene, te 20 i 60 minuta

nakon primjene 200 gama sintetskog TRH (Ferring) i. v. (1,4). Koncentracija TSH u plazmi određena je radioimunološkom metodom dvostrukih protutijela (10) upotrebom dijagnostičkog seta tvrtke »Serono«. Kao kontrolna skupina služila je grupa od 34 negravidne zdrave eutireotične žene u dobi od 15 do 40 godina.

Statistička obrada rezultata izvršena je t-testom po Studentu.

Rezultati — Vrijednosti TSH prije i nakon primjene 200 gama sintetskog TRH i. v. u prvom, drugom i trećem tromjesečju trudnoće i u puerperiju, kao i u kontrolnoj grupi prikazane su na tabeli 1.

Bazalne vrijednosti TSH u prvom tromjesečju trudnoće (I) iznosile su $2,4 \pm 0,1$ (aritmička sredina $\pm$ SEM) miliJ/l i statistički su značajno niže ($p < 0,001$) od vrijednosti TSH kontrolne skupine negravidnih eutireotičnih žena. Bazalne vrijednosti TSH u drugom tromjesečju trudnoće (II) iznosile su $3,9 \pm 0,3$ miliJ/l i statistički su značajno više ($p < 0,001$) od vrijednosti TSH u kontrolnoj skupini. Bazalne vrijednosti TSH u trećem (III) tromjesečju trudnoće ($2,8 \pm 0,2$ miliJ/l) i u

Vrijeme (minute)	I trom. (n = 60)	II trom. (n = 50)	III trom. (n = 42)	Puerperij (n = 30)	Kontrola (n = 34)
0'	2,4 ± 0,1	3,9 ± 0,3	2,8 ± 0,2	3,3 ± 0,2	3,1 ± 0,1
20'	14,2 ± 1,0	19,7 ± 1,7	15,2 ± 1,6	13,6 ± 1,1	18,5 ± 1,1
60'	10,3 ± 1,2	15,8 ± 1,2	13,6 ± 1,9	9,9 ± 0,8	12,6 ± 0,9

Tabela 1 — Vrijednosti TSH (miliJ/l) u plazmi bazalno i nakon stimulacije sa TRH u I, II i III tromjesečju trudnoće i u puerperiju uspoređene sa kontrolnom grupom negravidnih žena

Table 1 — Plasma TSH values (miliJ/l) after stimulation with TRH in the first, second and third trimester of pregnancy and puerperal period compared to the values obtained in the control group of non-pregnant women

puerperiju ($3,3 \pm 0,2$ miliJ/l) statistički se značajno ne razlikuju od kontrolne skupine. Vrijednosti TSH 20 minuta nakon TRH u drugom ($19,7 \pm 1,7$ miliJ/l) i trećem ($15,2 \pm 1,6$ miliJ/l) tromjesečju trudnoće nisu statistički značajno različite od odgovarajućih vrijednosti kontrolne grupe ($18,5 \pm 1,1$ miliJ/l), ali su značajno više ($p < 0,001$) nego u prvom tromjesečju ($14,2 \pm 1,0$ miliJ/l) trudnoće i u puerperiju ($13,6 \pm 1,1$ miliJ/l) koje se međusobno ne razlikuju. U 60 minuta nakon primjene TRH vrijednosti TSH u prvom tromjesečju trudnoće ($10,3 \pm 1,2$ miliJ/l) i u trećem tromjesečju ($13,6 \pm 1,9$ miliJ/l) trudnoće ne razlikuju se značajno od kontrolne skupine ($12,6 \pm 0,9$ miliJ/l), dok su vrijednosti TSH u drugom tromjesečju trudnoće ($15,8 \pm 1,2$ miliJ/l) značajno više ($p < 0,001$), a u puerperiju značajno niže ($9,9 \pm 0,9$ miliJ/l) ($p < 0,001$) nego u kontrolnoj skupini.

Diskusija — Kao što je već u uvodu istaknuto u svjetskoj literaturi postoje razmimoilaženja u navodima o hipofizarnoj rezervi tireotropina u toku trudnoće. Većina autora, kao Vandalem i sur. (12), Schenker i sur. (11), te Bellmann i Bröschen-Zywietz (2) smatraju da nema razlike u odgovoru TSH na TRH u trudnica prema kontrolnim vrijednostima eutireotičnih negravidnih žena. Isto tako i naši prvi rezultati (5) dobiveni na 30 trudnica u sva tri tromjesečja trudnoće u usporedbi sa negravidnim ženama nisu dali statistički značajna odstupanja u hipofizarnoj rezervi TSH u trudnica prema kontrolnoj grupi eutireotičnih negravidnih žena. S druge strane Kannan i sur. (8) su na skupini od 10 trudnica našli povišene vrijednosti TSH u bazalnim uvjetima, iako nije bilo razlike u odgovoru TSH na TRH. Sadašnji naši rezultati dobiveni na zaista reprezentativnoj grupi od 60 trudnica pokazuju da su vrijed-

nosti TSH u 20 min. nakon TRH u prvom tromjesečju i u puerperiju niže od kontrolnih vrijednosti i od vrijednosti u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Iz toga bi se moglo zaključiti da postoji razlika u pituitarnoj rezervi TSH u prvom tromjesečju trudnoće kada je ona manja, nego li u drugom i trećem tromjesečju. I dalje, međutim, ostaje glavna tvrdnja da nema razlike u hipofizarnoj rezervi TSH između kontrolne skupine eutireotičnih negravidnih žena, te drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Zaključci — 1. Nema značajne razlike u odgovoru TSH na TRH u drugom i trećem tromjesečju trudnoće u usporedbi sa kontrolnom skupinom eutireotičnih negravidnih žena. 2. Hipofizarna rezerva TSH u prvom tromjesečju trudnoće i u puerperiju je lagano, ali statistički značajno snižena u odnosu na istu kontrolnu skupinu.

Abstract

THE EXAMINATION OF THE PITUITARY THYROTROPIN RESERVE IN EUTHYREOTIC PREGNANCY AND IN PUERPERIUM

Čabrijan T., Cvijetić R., Vrbanec D., Sekso M.

The authors investigated the response of thyrotropin (TSH) to thyrotropin-releasing hormone (TRH) on a representative number at 60 pregnant women in the 1st 2nd and 3rd trimester of pregnancy and compared with the response of TSH to TRH in 34 nonpregnant euthyreotic women and 30 puerperae. The plasma concentration of TSH was determined by radioimmunoassay before injection, and 20 and 60 min after injection of 200 gamma TRH i.v.

The TSH values 20 minutes after TRH in the second ($19,7 \pm 1,7$ miliU/l) and the third ($15,2 \pm 1,6$ miliU/l) trimester of pregnancy were not significantly different from the corresponding values of nonpregnant euthyreotic females ($18,5 \pm 1,1$ miliU/l), but they were significantly higher than in the first trimester ($14,2 \pm 1,0$ miliU/l) of

pregnancy and in puerperium ($13,6 \pm 1,1$ miliU/l) which again did not differ significantly among themselves. This study suggested that there is no difference in the response of TSH to TRH in 2nd and 3rd trimester of euthyreotic pregnancy compared with the nonpregnant euthyreotic women, but that TSH response in the 1st trimester of pregnancy and in puerperium is slightly but statistically significantly diminished.

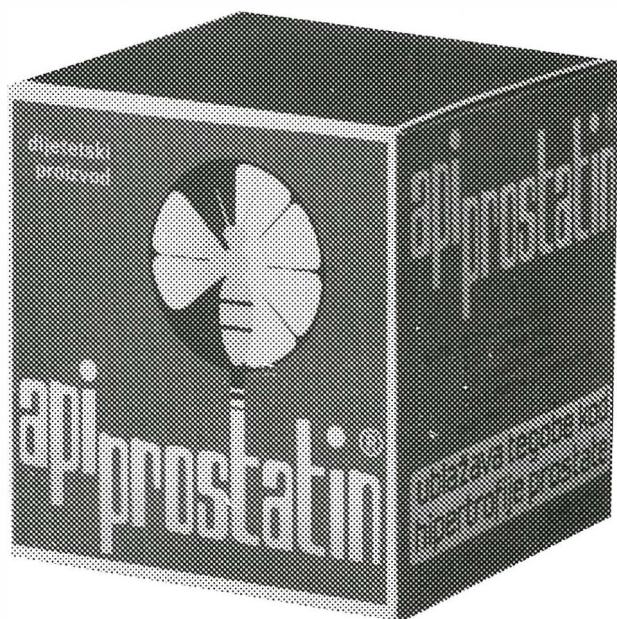
Literatura

1. Antić M., Odavić M., Lazarov M.: Klinički značaj testa s hormonom, koji reguliše lučenje tireostimulantnog hormona. *Vojnosan. pregled* **32**: 18—20, 1975.
2. Bellmann O. and Bröchen-Zywietz C.: Die TRH-stimulierte Sekretion von Prolaktin und Thyreoidea stimulierenden Hormon in dritten Trimenon der Schwangerschaft. *Z. Geburtsh.* **182**: 105—107, 1978.
3. Cvijetić R., Čabrijan T., Sekso M., Vrbaneć D.: Vrijednosti tireotropina nakon primjene TRH u normalnih trudnica. *Radiol. Jugosl.* **13**: 157—158, 1979.
4. Čabrijan T.: Vrijednost tireotropina nakon primjene vazopresina i TRH. *Anal. kliničke bolnice »Dr M. Stojanović«*. Supl. 46, **17**: 5—32, 1978.
5. Čabrijan T., Cvijetić R., Sekso M.: Stimulacija tireotropina primjenom TRH u eutireotičnoj trudnoći. *Endocrinol. Jug.* **1—2**: 55—58, 1980.
6. Hershman J. M., Kojima A., Friesen G. H.: Effect of thyrotropin-releasing hormone on human pituitary thyrotropin, prolactin, placental lactogen and chorionic thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **36**: 451—497, 1973.
7. Hershman J. M.: Clinical application of thyrotropin-releasing hormone. *N. Engl. J. Med.* **290**: 886—891, 1974.
8. Kannan V. D., Sinha N. K., Devi P. K., Rastogi G. K.: Plasma thyrotropin and its Response to Thyrotropin Releasing Hormone in normal Pregnancy. *Obstr. Ginekolog.* **42**: 547—549, 1973.
9. Kauppila A., Kivinen S., Ylikorkala O.: Metoclopramide Increases Prolactin Release and Milk Secretion in Puerperium without Stimulating the Secretion of Thyrotropin and Thyroid hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **52**: 436—439, 1981.
10. Odell W. D., Rayford P. L., Ross G. T.: Simplified partially automated method for radioimmunoassay of human thyroid stimulating, growth, luteinizing and follicle stimulating hormones. *J. Lab. Clin. Med.* **70**: 973—976, 1967.
11. Schenker J. G., Laufer N., Rosen R., Spitz I. M.: Hormonal Response to exogenous luteinizing hormone-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone in pregnancy and puerperium. *Israel. J. Med. Sci.* **13**: 5—7, 1977.
12. Vandalem J. L., Pirens G., Hennen G.: Gaspard U.: Thyroliberin and gonadoliberin test during pregnancy and the puerperium. *Acta endocrinol. (Kbh)* **86**: 695—698, 1977.

Adresa autora: Prof. dr Tomislav Čabrijan, Klinička bolnica »Dr Mladen Stojanović«, 41000 Zagreb.

api[®]prostatin

APIPROSTATIN lajša težave pri hipertrofiji prostate



APIPROSTATIN priporočamo moškim pri težavah pri uriniranju, ki jih povzroča povečana prostata in ne bakterilna vnetja prostate

hp medex p.o.
živilsko industrija
ljubljana, jugoslavija

SERUMSKA KONCENTRACIJA h-TSH DOLOČENEGA Z OBČUTLJIVEJŠO RIA METODO PRI RAZLIČNIH STANJIH ŠČITNICE

Budična N., Pavlin K.

Povzetek — Določili smo tireotropni hormon (h-TSH v serumu z občutljivo RIA metodo skupine zdravih oseb ($\bar{X} = 2,24$ mE/l), osebam z evtirotično difuzno golšo ($\bar{X} = 1,94$ mE/l), z uninodozno golšo ($\bar{X} = 1,68$ mE/l), z multinodozno golšo ($\bar{X} = 1,45$ mE/l) in osebam s hipertirozo z difuzno ali nodozno golšo ($\bar{X} = 1,05$ mE/l).

Istim skupinam oseb smo primerjalno določili tudi koncentracijo trijodotironina (T₃) in tiroksina (T₄) v serumu.

Skupina hipertiroze se pomembno loči od evtirotične skupine ($p < 0,005$). Prav tako se skupini z multinodozno golšo in uninodozno golšo signifikantno ločita do skupine z normalno ščitnico ($p < 0,005$ in $p < 0,005$), medtem ko se multinodozni in uninodozni skupini med seboj ne razlikujeta na nivoju statistične signifikantnosti. Skrajne vrednosti h-TSH se pri naših skupinah medsebojno prekrivajo, zaradi česar metoda ni zanesljiva pri opredeljevanju funkcijskega stanja ščitnice pri posameznih bolnikih. Ugotovili smo, da ni korelacije med koncentracijo T₃ in h-TSH, obstaja pa zadovoljiva negativna korelacija ($r = 0,55$) med koncentracijo T₄ in h-TSH v serumu.

UDC: 616.441-006.5:612.433.441

Key words — thyroid gland-pathology, thyrotropin-blood, RIA method

Radiol. lugosl. 17: 261—264, 1983

Uvod — Raziskovali smo koncentracijo h-TSH v serumu pri bolnikih z difuzno enonodozno in multinodozno golšo z občutljivo metodo določanja h-TSH. Hoteli smo ugotoviti, kakšno vlogo ima h-TSH pri nastanku golše, saj je znano, da v začetni fazi nastajanja golše poleg drugih dejavnikov vpliva na večanje žleze tudi povečano izločanje h-TSH. V kasnejši fazi nastajanja golše se v ščitnici tvorijo avtonomni, hiperaktivni folikli, ki lahko degenerirajo ter se spreminjajo v hladne cone. Dovolj veliko dovajanje joda povzroči lahko latentno ali manifestno hipertirozo. Pričakovati je torej znižane vrednosti h-TSH v določeni fazi multinodozne golše (Becker C. 1980). Posebej smo proučevali tudi funkcijsko stanje uninodozne golše s hladnim nodusom. Po mnenju nekaterih avtorjev so scintigrafsko hladni adenomi ščitnice hormonsko prav tako aktivni kot topli, le da zaradi slabe propustnosti membrane oddajajo manj hormonov v krvni obtok, zaradi česar so bolniki evtirotični ali pa imajo preklinično hipertirozo. Pričakovali bi torej, da tudi pri solitarnih hladnih adenomih obstaja višek ščitničnih hormonov v krvi, ki zaviralno vpliva na izločanje h-TSH.

Material in metode — Metoda določanja h-TSH. Metoda je bila opisana (Pavlin K., Budična N., 1982). Tiroksin in trijodotironin (T₃ in T₄) v serumu smo določali s SPAC metodo Byk-Mallinckrodt.

Bolniki — Proučevali smo skupino 33 bolnikov z evtirotično difuzno golšo (240.0), 25 bolnikov z evtirotično multinodozno golšo (241.1), 46 bolnikov z evtirotično uninodozno golšo (241.0) in 96 bolnikov s hipertirozo z difuzno ali nodozno golšo (242.0 in 242.1). Primerjalna skupina je bila skupina 34 preiskovancev brez bolezni ščitnice (V 77.0).

Statistična analiza — Rezultate vseh hormonov med posameznimi skupinami smo med seboj primerjali in računali signifikantnost razlik po Studentovem testu. Računali smo tudi korelacijo med koncentracijo T₄ in h-TSH ter koncentracijo T₃ in h-TSH v serumu.

Rezultati — Korelacijski koeficient med koncentracijo hormonov T₃ in h-TSH v serumu je $-0,362$, med koncentracijo hormonov T₄ in h-TSH v serumu pa $-0,551$. Ostali rezultati so navedeni v tabelah 1, 2, 3 in 4.

Šifra diagnoze	→	V 77,0	240,0	241,0	241,1	242,0 in 242,1
TSH (mE/l)	N	34	33	46	25	96
	X	2,24	1,94	1,68	1,45	1,05
	± SD	0,47	0,54	0,57	0,56	0,54
T ₄ (nmol/l)	N	32	31	33	21	96
	X	100	97,3	112	117	220
	± SD	18,9	19,9	25,0	35,2	48,1
T ₃ (nmol/l)	N	30	30	28	16	89
	X	2,32	2,37	2,25	2,37	6,17
	± SD	0,46	0,45	0,61	0,55	2,75

Tabela 1 — Koncentracija h-TSH, T₄ in T₃ pri zdravih osebah in pri osebah z obolenji žleze ščitnice. (N = štev. preiskovancev, X = aritmetična sredina, SD ± = standardna deviacija)

Table 1 — H-TSH, T₄ and T₃ concentrations in a groups of healthy subjects and in groups of subjects with disease of thyroid gland. (N = the number of patients, X = the arithmetical mean, SD ± = standard deviation)

Šifra diagnoze	V 77,0	240,0	241,0	241,1	242,0 in 242,1
V 77,0		<0,01	<0,005	<0,005	<0,005
240,0	<0,01		<0,025	<0,005	<0,005
241,0	<0,005	<0,025		ni signif.	<0,005
241,0	<0,005	<0,005	ni signif.		<0,005
242,0 in 242,1	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	

Tabela 2 — Medsebojna statistična signifikantnost razlik aritmetičnih sredin konc. h-TSH posameznih diagnostičnih skupin

Table 2 — The statistical significance of the differences between the arithmetical means of h-TSH concentration in the various group of patients

Šifra diagnoze	V 77,0	240,0	241,0	241,1	242,0 in 242,1
V 77,0		ni signif.	<0,025	ni signif.	<0,005
240,0	ni signif.		<0,01	<0,01	<0,005
241,0	<0,025	<0,01		ni signif.	<0,005
241,1	<0,025	<0,01	ni signif.		<0,005
242,0 in 242,1	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	

Tabela 3 — Medsebojna statistična signifikantnost razlik aritmetičnih sredin konc. T₄ posameznih diagnostičnih skupin

Table 3 — The statistical significance of the differences between the arithmetical means of T₄ concentration in various groups of patients

Diskusija — Primerjava rezultatov posameznih skupin preiskovancev pokaže, da se vrednosti h-TSH med posameznimi skupinami razlikujejo v vseh primerih, medtem ko se vrednosti T₃ razlikujejo od ostalih

skupin le v skupini hipertireotikov. Skupina hipertireotikov se po vrednosti tiroksina razlikuje od drugih skupin z veliko signifikantnostjo. Negativna korelacija koncentracije trijodtironina s h-TSH je nižja kot ne-

Šifra diagnoze	V 77,0	240,0	241,0	241,1	242,0 in 242,1
V 77,0		ni signif.	ni signif.	ni signif.	<0,005
240,0	ni signif.		ni signif.	ni signif.	<0,005
241,0	ni signif.	ni signif.		ni signif.	<0,005
241,1	ni signif.	ni signif.	ni signif.		<0,005
242,0 in 242,1	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	

Tabela 4 — Medsebojna statistična signifikantnost razlik aritmetičnih sredin konc. T₃ posameznih diagnostičnih skupin

Table 4 — The statistical significance of the differences between the arithmetical means of T₃ concentration in the various groups of patients

gativna korelacija tiroksina s h-TSH, kar dokazuje, da je zaviralni vpliv tiroksina na izločanje TSH pomembnejši kot vpliv trijodtironina. Koncentracija tiroksina se pri skupini z difuzno golšo in pri normalnih preiskovancih ne razlikuje pomembno, razlikuje pa se signifikantno od skupine z uninodozno in skupine z multinodozno golšo. Preseneča, da je h-TSH pri skupini z difuzno golšo nižji kot pri normalnih preiskovancih. Pričakovali bi namreč, da je majhna difuzna golša začetni stadij nastanka golše, ko pričakujemo zvišano tireotropinsko aktivnost. Da temu ni tako, si razlagamo s tem, da izmed skupine bolnikov z difuzno golšo zaradi težavne diagnoze nismo mogli izločiti bolnikov z limfocitnim tiroiditisom oziroma Hashimotovim tiroiditisom, ki večkrat poteka z latentno hipertirozo. Koncentracija T₄ je višja, h-TSH pa nižja pri skupini z uninodozno in multinodozno golšo kot pri normalni skupini. To je v skladu s teorijo, ki trdi, da pri teh golšah obstajajo avtonomni folikli, ki z avtonomnim izločanjem tiroksina in trijodtironina zaviralno vplivajo na izločanje h-TSH. Tudi pri bolnikih z uninodozno golšo s hladnim nodusom smo ugotovili nekoliko višji nivo koncentracije tiroksina in nižji nivo koncentracije h-TSH, kar si razlagamo podobno kot pri multinodozni golši in je v skladu s hipotezo, da je inaktivnost hladnih nodusov le navidezna zaradi slabe propustnosti membrane nodusa (Shi-roozu in sod. 1981).

Vrednosti h-TSH pri posameznih bolnikih v vseh skupinah odstopajo od povprečij do takšne mere, da se skrajnosti vseh skupin med seboj prekrivajo.

Zaključek — Merjenje koncentracije h-TSH z občutljivo RIA metodo pri bolnikih z difuzno, uninodozno in multinodozno evtirotično golšo nam je omogočilo vpogled v funkcijsko stanje posameznih skupin, ni nam pa omogočilo opredelitve funkcijskega stanja ščitnice pri posameznih bolnikih zaradi prekrivanja vrednosti med posameznimi skupinami.

Obstoja nizka negativna korelacija med koncentracijama T₃ in h-TSH v serumu.

Ugotovili smo dobro negativno korelacijo koncentracije T₄ s h-TSH.

Abstract

THE SERUM h-TSH CONCENTRATION DETERMINED BY A SENSITIVE RIA METHOD IN DIFFERENT THYROID DISEASES

Budihna N., Pavlin K.

A sensitive RIA method for determination of h-TSH values was employed for the study of various groups of thyroid patients. The mean h-TSH concentration in the control group of healthy subjects was 2,24 mE/l, in the group with diffuse goitre 1,94 mE/l, in the groups with uninodular and multinodular goitre 1,68 mE/l and 1,45 mE/l and in the hyperthyroid group associated with diffuse or nodular goitre 1,05 mE/l.

In the same groups of patients the concentration of triiodothyronine (T₃) and thyroxine (T₄) in serum was also determined. The hyperthyroid group was significantly different from the euthyroid group ($p < 0,005$). Also the groups with multi and uninodular goitre were significantly different from the group of healthy subjects ($p < 0,005$ and $p < 0,005$). There was no difference between uni and multinodular goitre.

The extreme values of h-TSH concentration overlap in all groups of our patients. We do not consider the basal concentration of h-TSH suitable for use in differential diagnosis between hyper and euthyreotic state.

No correlation between T_3 and h-TSH values was found, but considerable ($r = 0,55$) negative correlation was observed between T_4 and h-TSH concentrations.

Literatura

1. Beckers C.: Nontoxic goiter V:M de Vincher (ed): (Comprehensive endocrinology) The Thyroid Gland, Raven press, New York 1980 (231—255).
2. Pavlin K., Budihna N.: Modificirana radioimunska metoda določanja tiotropnega hormona (h-TSH) v serumih hipertirotikov. Radiol. Iugosl. 16, 155—161, 1982.
3. Shiroomu A. K. Inoue, Nakashima T., Okamura K., Joshimari M., Nihitani H. and Omae T.: Clin. Endocrinol. 15, 411—416, 1981.

Naslov avtorja: Nataša Budihna, Univerzitetna klinika za nuklearno medicino, Zaloška 7, 61000 Ljubljana.

KONCENTRACIJA T_4 , rT_3 I TBG U TRIJODTIRONIN SUPRESIVNOM TESTU

Misjak M., Posavec Lj., Sekso M.

Sažetak — Kod 20 eutiroidnih osoba određena je koncentracija tiroksina (T_4), reverznog T_3 (rT_3) i tiroglobulina (TBG) prije i nakon desetdnevne supresivne terapije sa 60 μ g dnevno trijodtironina (Thybon — Hoechst).

Određivanje T_4 , T_3 i rT_3 vršeno je radioimunološkom (RIA) metodom a TBG vlastitom metodom kompetitivnog vezanja na protein (CPBA — competitive protein binding assay).

Nakon primjene trijodtironina T_4 se značajno suprimira (za 50 %) dok se koncentracija rT_3 i TBG nije promijenila.

Na osnovu dobivenih rezultata smatramo da je T_3 supresivni test, uz određivanje T_4 , dobar i jednostavan dijagnostički test. On može zamijeniti radiojodni test osobito kod mlađih osoba, trudnica i osoba preosjetljivih na jodne preparate.

UDC: 612.433:616.07

Key words — thyroxine, thyroglobulin, triiodothyronine, radioimmunoassay, competitive protein binding assay

Radiol. Jugosl. 17: 265—267, 1983

Uvod — Greer i Smith (1) te Werner i Spomer (2) uveli su supresivni test među dijagnostičke pretrage funkcije štitnjače. Ovi su autori dokazali da nakon davanja hormona štitnjače osobama sa eutireozom, dolazi do sniženja akumulacije joda (I^{131}) u štitnjači, dok kod bolesnika sa hipertireozom akumulacija I^{131} ostaje nepromijenjena.

Obzirom na preparat i dužinu davanja hormona štitnjače, postoje različite modifikacije supresivnog testa, a jedna od najuobičajenih metoda je sedmodnevna primjena trijodtironina (3). Test, međutim, zahtjeva dvokratno testiranje štitnjače radioaktivnim jodom (I^{131}) i to prije i nakon davanja trijodtironina (T_3). Ovim radom nastojali smo naći mogućnost za supresiju povratne veze hipofiza—štitnjače, a bez testiranja radioizotopom. Kao kriterij supresije služio je pad koncentracije tiroksina (T_4) u serumu ispitanika.

Ispitanici i metode — U ispitivanja je uključeno 20 osoba (15 žena i 5 muškaraca) životne dobi od 18 do 40 godina, koji su imali difuznu, eutireotičnu strumu I stupnja. Kod svakog ispitanika primijenjena

je doza od 20 μ g trijodtironina (Thybon — Hoechst) svakih 8 sati kroz 10 dana. Prije i nakon uzimanja Thybona izvršeno je mjerenje akumulacije radioaktivnog joda i učinjen scintigram štitnjače dozom od 40 do 50 μ C (mikro Curie) I^{131} .

Dan prije početka uzimanja T_3 , te posljednjeg testa, uzeti su punkcijom kubitalne vene uzorci krvi (8—10 ml) za određivanje koncentracije T_4 , T_3 , reverznog T_3 (rT_3) i tiroglobulina (TBG) u serumu.

Određivanje T_4 , T_3 i rT_3 vršeno je radioimunološkom (RIA) metodom gotovim pripravcima tvrtke »Abbott« i »Serono«, a TBG vlastitom metodom kompetitivnog vezanja za protein (CPBA — competitive protein binding assay).

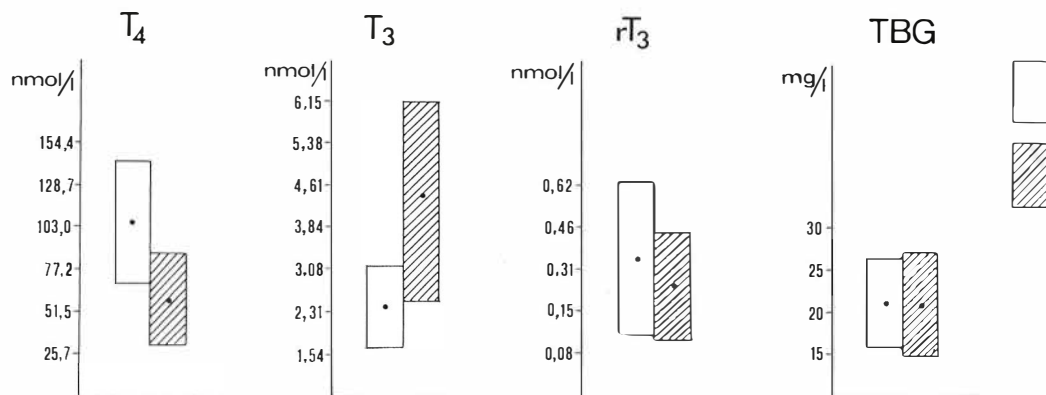
Statistička obrada rezultata učinjena je Studentovim t-testom neovisnih i parnih uzoraka.

Rezultati — Na tablici 1 prikazane su aritmetičke sredine $\pm$ SE tiroksina (T_4), trijodtironina (T_3), reverznog T_3 (rT_3) i TBG (thyroxine binding globulin) u bazalnim uvjetima i nakon uzimanja Thybona. Nakon primjene 60 μ g T_3 dnevno kroz 10 dana, vidljiv

n = 20	T ₄ nmol/l (n 51.5—135.1)	T ₃ nmol/l (n 1.4—3.4)	rT ₃ nmol/l (n 0.14—0.46)	TBG mg/l (n 15—40)
Bazalno	104.3 ± 5.2	2.5 ± 0.1	0.35 ± 0.06	21 ± 1
Thybon	63.1 ± 3.9	4.5 ± 0.2	0.28 ± 0.06	20 ± 1
	p 0.001	p 0.001	p 0.1	p 0.05

Vrijednosti predstavljaju $\bar{X} \pm SE$

Tabela 1 — Koncentracija T₄, T₃, rT₃ i TBG plazme u bazalnim uvjetima i nakon primjene 60 µg/d trijodtironina (Thybon)



Slika 1 — Koncentracija T₄, T₃, rT₃ i TBG plazme u bazalnim uvjetima i nakon primjene 60 µg/d trijodtironina (Thybon). Kolone prikazuju raspon vrijednosti unutar kojih su točkom naznačene aritmetičke sredine

je signifikantan pad T₄ (sa 104,3 ± 5,2 na 63,1 ± 3,9 nmol/l), te signifikativan porast T₃ (sa 2,5 ± 0,1 na 4,5 ± 0,2 nmol/l) dok izostaje značajna promjena koncentracije rT₃ i TBG.

Na slici 1 grafički su prikazane vrijednosti T₄, rT₃ i TBG prije i nakon desetdnevne primjene trijodtironina. Jasno je vidljiv pad koncentracije T₄ nakon uzimanja Thybona.

Diskusija — Supresivni test se bazira na mehanizmu inhibicije povratne veze hipofiza—štitnjača. Egzogenom primjenom hormona štitnjače dolazi do supresije sekrecije hipofizarnog tireotropina (TSH). Zbog snižene koncentracije serumskog TSH, smanjuje se kod osoba sa eutireozom akumulacija I¹³¹ u štitnjači na manje od polovicu bazalnih vrijednosti (3).

Izostanak supresije prisutan je kod bolesnika sa autonomnim toksičnim adenomom štitnjače (5, 6), obzirom da su takvi adenomi neovisni o TSH, pa davanje hormona ne smanjuje njihovu funkciju.

Kod osoba sa hipertireoidizmom ili Basedowljevom bolešću također nema supresije

nakon primjene hormona štitnjače i to radi prisustva abnormalnog stimulatora štitnjače, imunoglobulina G, poznatog kao LATS (long-acting thyroid stimulator) (7).

Za supresiju osovine hipofiza—štitnjača primjenjuju se različiti supresivni testovi, a mi smo primijenili dozu od 60 µg trijodtironina dnevno kroz 10 dana. Prije i nakon davanja T₃ mjerena je akumulacija radioaktivnog joda, koja je pokazala očekivanu i dobru supresiju, a učinjen je i scintigram štitnjače.

Nakon davanja trijodtironina T₄ se signifikantno suprimira (za 50 %), T₃ očekivano raste (za 76 %), dok se vrijednosti rT₃ i TBG nisu značajno promijenile. Izostanak promjene koncentracije rT₃ i TBG upućuje na zaključak da desetdnevno davanje T₃ nema efekta na konverziju T₄ u rT₃, odnosno da ova ipak kratkotrajna supresija ne izaziva ni promjene u nivou tiroglobulina. Suprotno tome, u hipertireozu osim povećane konverzije T₄ u T₃ povišena je i produkcija inaktivnog rT₃ čime se, slično kao u inaniciji i drugim kataboličkim kroničnim bolestima, organizam vjerojatno brani od

prevelikog povišenja bazalnog metabolizma (8).

Zaključci — 1. Davanjem trijodtironina (T_3) signifikantno se suprimira T_4 (za 50 %).

2. Koncentracija rT_3 i TBG nije promjenjena nakon desetdnevne primjene T_3 .

3. T_3 test (uz određivanje T_4) je dobar i jednostavan test za supresiju povratne veze hipofiza—štitnjača i može zamijeniti radiojodni test kod osoba mlađe dobne skupine, trudnica i osoba preosjetljivih na jodne preparate.

Abstract

CONCENTRATION OF T_4 , rT_3 AND TBG IN TRIIODOTHYRONINE SUPPRESSIVE TEST

Misjak M., Posavec Lj., Sekso M.

The concentration of thyroxine (T_4), reverse T_3 (rT_3) and thyroxine binding globulin (TBG) was investigated in 20 euthyroid persons before and after ten days of suppressive therapy with the 60 μ g daily doses of triiodothyronine (Thybon — Hoechst).

T_4 , T_3 and rT_3 were assayed by radioimmunoassay (RIA) method and TBG by our own competitive protein binding assay (CPBA). Concentration of T_4 was significantly suppressed (50 %) after T_3 application but without any changes of rT_3 and TBG values.

T_3 suppressive test using T_4 determination, in our opinion, is a good and simple diagnostic test. It can be used instead of radioiodine uptake test, especially in younger patients, pregnancy and persons sensitive to iodine preparations.

Literatura

1. Greer M. A., Smith G. E.: Method for increasing the accuracy of the radioiodine uptake as a test for thyroid function by the use of disiccated thyroid. *J. Clin. Endocr. Metab.* 14: 1374, 1954.
2. Werner S. C., Spooner M.: A new and simple test for hyperthyroidism employing L-triiodothyronine and the twenty-four hour I^{131} uptake method. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 31: 137, 1955.
3. Burke G.: The Triiodothyronine suppression Test. *Amer. J. Med.* 42: 600, 1967.
4. Jira Lj., Banovac K., Petek M., Sekso M., Hodek B., Kirhmajer V.: Competitive ligand — binding assay for thyroxine binding globulin. *Ann. d'Endocrinol.* 40: 487, 1979.
5. Miller J. M., Horn R. C., Block M. A.: The evolution of toxic nodular goiter. *Arch. Int. Med.* 113: 72, 1964.
6. McKenzie J. M.: Hyperthyroidism caused by thyroid adenomata. *J. Clin. Endocr. Metab.* 26: 779, 1966.

7. McKenzie J. M.: Review: Pathogenesis of Graves, disease; role of the long-acting thyroid stimulator. *J. Clin. Endocr. Metab.* 25: 424, 1965.

8. Banovac K., Sekso M., Jira Lj.: Metabolizam hormona štitnjače. *Anal. Kliničke bolnice »Dr M. Stojanović«* 17: 31, 1978.

Adresa autora: M. Misjak, Klinička bolnica dr. Mladen Stojanović, 41000 Zagreb.

ENDOGENA ANTI-T3 IN ANTI-T4 PROTITELESA

Kladnik S.

Povzetek — Opisani sta lastni metodi za testiranje endogenih anti-T3 in anti-T4 protiteles v človeških serumih. Metodi sta kvalitativni radioimunski z obarjanjem imunokompleksa s polietilenglikolom. Prisotnost endogenih anti-T3 in anti-T4 protiteles smo testirali pri 35 pacientih, ki so bili izbrani na osnovi višjih rezultatov določanj T3 in T4 od pričakovanih. Pri eni pacientki smo odkrili endogena anti-T3 protitelesa, anti-T4 protitelesa niso bila prisotna. Anti-T3 protitelesa pri tej pacientki smo dokazali tudi z elektroforezo seruma po predhodni inkubaciji z radioaktivnim T3.

UDC: 612.433:616.097

Key words — thyroid hormones, antibodies, radioimmunoassay

Radiol. lugosl. 17: 269—272, 1983

Uvod — Nekateri avtorji poročajo o prisotnosti endogenih (avtoimunih) protiteles proti ščitničnim hormonom v krvi bolnikov s Hashimoto tiroiditisom, kroničnim limfocitičnim tiroiditisom, primarnim in sekundarnim hipotiroidizmom in Gravesovo boleznijo (1, 2, 3). Primeri so redki, pri vseh pa gre za prisotnost anti-trijodotironinskih (anti-T3) ali anti-tiroksinskih (anti-T4) protiteles ali obeh hkrati v krvi bolnikov. Prisotnost teh protiteles so jasno dokazali z ustreznimi analitskimi metodami (elektroforezo, gelsko filtracijo, radioimunskim obarjanjem). Ravnotežne konstante za endogena anti-T3 protitelesa so reda velikosti 10^9 l/mol in za anti-T4 protitelesa 10^8 l/mol.

Prisotnost endogenih protiteles zelo popači rezultate radioimunskega določanja tiroksina in trijodotironina v serumih bolnikov. Temu sorazmerno je tudi terapija teh bolnikov neustrezna, če se naslanja samo na rezultate radioimunskega določanja ščitničnih hormonov. Od uporabljene radioimunske metode zavisi, ali dobimo v slučaju prisotnosti endogenih protiteles prenizke ali previsoke rezultate pri določanju T3 ali T4 (3). Obarjalne radioimunske tehnike (na primer

s polietilenglikolom ali amonsulfatom) dajo lažno nizke rezultate, lahko celo izpod ničelne koncentracije. Radioimunske tehnike z dvojnimi protitelesi ali s trdno fazo pa dajo lažno visoke rezultate.

Z ozirom na relativno pogosta obolenja ščitnice v Sloveniji in na posamezne primere, ko rezultati radioimunskega določanja T3 in T4 niso bili v skladu s klinično sliko in terapijo pacienta, smo želeli testirati tudi morebitno prisotnost anti-T3 in anti-T4 protiteles v krvi teh bolnikov.

V nadaljnjem tekstu navajamo opis lastne radioimunske metode za testiranje anti-T3 in anti-T4 protiteles in rezultate testiranja protiteles v krvi ščitničnih bolnikov.

Material in metode — Metodi za testiranje anti-T3 in anti-T4 protiteles sta v bistvu kvalitativni radioimunski metodi z obarjanjem kompleksa antigen-protitelo s polietilenglikolom (5). Serumu z možnimi prisotnimi protitelesi se doda radioaktivni T3 ali T4 (postopek priprave radioaktivnih T3 in T4 je opisan v članku (6) in ANS (= 8-anilino-1-naftalen-sulfonska kislina) kot inhibitor vezave tirozinov na TBG. Radioaktivni T3 ali T4 se

veže na protitelesa, imunoglobulinski kompleks se obori s polietilenglikolom. Istočasno s serumskimi vzorci je treba narediti kontrolo z normalnim serumom, ki služi za ugotovitev nespecifične vezave pri radioimunskem testu.

Analitski postopek za testiranje protiteles

1. V polistirenske epruvete 12×70 mm dodaj 20 μ l serumskega vzorca. Pripravi tudi kontrolni (= normalni) serum za nespecifično vezavo.

2. Dodaj 1 ml raztopine $^{125}\text{J-T3}$ ali $^{125}\text{J-T4}$ v baritalnem pufru 0,075 mol/l pH 8,7 s 300 μg ANS/ml. Aktivnost naj znaša 20.000 do 30.000 razpadov na minuto in na eno epruveto.

3. Premešaj in inkubiraj prek noči pri sobni temperaturi.

4. Dodaj 1 ml 18 %-ne raztopine polietilenglikola ($M = 6000$) in 50 μ l normalnega seruma.

5. Premešaj vsebino epruvete na Vortex stresalniku in po 5 minutah centrifugiraj 10 minut pri 1500–2000 g.

6. Odstrani supernatant z aspiriranjem ali dekantiranjem in izmeri radioaktivnost obojine.

7. Primerjaj radioaktivnost serumskih vzorcev z radioaktivnostjo kontrolnega normalnega vzorca. V slučaju, da ima vzorec najmanj trikratno radioaktivnost kontrolnega vzorca, ponovi testiranje seruma v različnih dilucijah.

V celoti smo testirali serume 35 pacientov na prisotnost endogenih anti-T3 in anti-T4 protiteles. Pacienti so bili izbrani na osnovi previsokih vsebnosti T3 in T4 pri radioimunskem določanju, ki se niso ujemale s kliničnimi slikami pacientov. Radioimska določanja T3 in T4 smo izvajali z metodo adsorbiranih protiteles na epruveti »coated tube« (proizvajalec Byk-Mallinckrodt: SPAC-T3 in SPAC-T4).

V slučaju prisotnosti endogenih anti-T3 ali anti-T4 protiteles je potrebno za točnejšo ugotovitev vsebnosti T3 ali T4 v serumu izvesti ekstrakcijo T3 ali T4 iz seruma.

1 ml seruma in 3 ml etanola se krepko stresa 2 minuti na Vortex stresalniku ali roč-

no. Zmes se nato centrifugira 10 minut pri 1500 g. 3 ml bistrega supernatanta se posuši do suhega v vakuumskem sušilniku. Suhemu preostanku se doda 1 ml seruma brez T3 in T4 (ničelni standard). Po inkubaciji 16–20 ur pri temperaturi $+4^\circ\text{C}$ se izmeri koncentracija T3 ali T4 z radioimunsko metodo.

Pri ugotovljeni prisotnosti endogenih protiteles po navedeni metodi smo izvedli tudi elektroforezo seruma na acetatni celulozi. 1 ml seruma smo inkubirali s 3.000.000 cpm $^{125}\text{J-T3}$ (20 ur pri $+4^\circ\text{C}$). Pri elektroforezi dobljene beljakovinske frakcije: albumin, alfa 1-, alfa 2-, beta- in gama-globulin smo izrezali in izmerili radioaktivnost posameznih frakcij. Endogena anti-T3 in anti-T4 protitelesa potujejo pri elektroforezi v gama-globulinski frakciji (2).

Rezultati — Po opisani metodi smo izmed vseh 35 testiranih pacientov odkrili eno samo pacientko z endogenimi anti-T3 protitelesi. Endogenih anti-T4 protiteles pri tej pacientki nismo ugotovili.

Pacientka se je zdravila zaradi hipertireoze. V tabeli 1 so prikazani rezultati dosedanjih radioimunskih in drugih preiskav pri tej pacientki.

V serumskem vzorcu pacientke, odvzetem dne 29. 4. 1983, smo določili T3 tudi po predhodni ekstrakciji seruma z etanolom. Izmerili smo 4,70 nmol T3/l, pri direktnem merjenju smo ugotovili več kot 12,3 nmol T3/l. Rezultati elektroforeze seruma pacientke z endogenimi anti-T3 protitelesi po opisanem postopku so prikazani v tabeli 2.

Diskusija — Izmed vseh testiranih 35 pacientov gre pri enem nedvomno za prisotnost endogenih anti-T3 protiteles, na kar kažejo naslednja dejstva:

— pozitiven kvalitativen dokaz prisotnosti, ugotovljen z lastno opisano RIA metodo,

— signifikantno velika vezava radioaktivnega T3 na gama-globuline, dobljene pri elektroforezi seruma,

— previsoki rezultati določanja T3 s SPAC-metodo, ki pa so bistveno nižji po predhodni ekstrakciji seruma z etanolom.

Premachandra in Ibrahim (7) navajata, da je potrebno serume z endogenimi protitelesi pred testiranjem obdelovati z aktivnim

Datum	T3 nmol/l		T4 nmol/l		Ostale preiskave
24. 10. 1979	0,32	Ria-mat	211	Ria-mat	zmerno povečan titer mikrosomskih protiteles
16. 11. 1979		Ria-mat	226	Ria-mat	
1. 2. 1980	1,16	Ria-mat	184	Ria-mat	
7. 5. 1980	8,54	SPAC	112	SPAC	prosti T4: 13,7 pmol/l
24. 7. 1980	5,55	SPAC	79	SPAC	prosti T4: 13,9 pmol/l
17. 10. 1980	2,15	SPAC	10	SPAC	prosti T4: 2,0 pmol/l
20. 11. 1980	4,19	SPAC	83	SPAC	TRH-test: TSH ₀ = 3,4 mU/l TSH ₃₀ = 17,8 mU/l
3. 2. 1981	3,80	SPAC	101	SPAC	TRH-test: TSH ₀ = 1,1 mU/l TSH ₃₀ = 8,4 mU/l prosti T4: 29 pmol/l TSH: 1,4 mU/l mikros. protit. negat. tiroglob. protit. negat.
3. 3. 1981	3,20	SPAC	86	SPAC	
2. 11. 1981	3,25	SPAC	95	SPAC	
20. 12. 1982	4,52	SPAC	143	SPAC	
9. 2. 1983	5,33	SPAC	110	SPAC	
29. 4. 1983	>12	SPAC	96	SPAC	

Opomba: Orientacijske normalne vrednosti so 59—163 nmol T4/l in 1,40—3,25 nmol T3/l. Poleg rezultatov določanja T3 in T4 so navedene še metode določanja: Ria-mat in SPAC (proizvajalec reagentov Byk-Mallinckrodt).

Tabela 1 — Rezultati preiskav pri pacientki z ugotovljenimi endogenimi anti-T3 protitelesi
Table 1 — The results of examinations in the patient with discovered endogenous anti-T3 antibodies

Beljakovinske frakcije	Delež vezane radioaktivnosti
albumini	8,3 %
α_1 -globulini	8,4 %
α_2 -globulini	6,7 %
β -globulini	9,7 %
γ -globulini	66,8 %

Tabela 2 — Elektroforeza seruma z endogenimi anti-T3 protitelesi po inkubaciji seruma s $^{125}\text{J-T3}$

Table 2 — Electrophoresis of serum with endogenous anti-T3 antibodies after the incubation of serum and $^{125}\text{J-T3}$

ogljem, da se endogeni T4 odcepi od endogenih protiteles. Pri določenih primerih so vsa vezivna mesta na endogenih protitelesih zasedena in zato ne morejo kompetirati z radioaktivnim T4.

Iz izkušenj pri imuniziranju zajcev za pravo anti-tironinskih protiteles sklepamo, da je večina vezivnih mest na protitelesih zasedena z endogenim T3 in T4, ki je nanje zelo trdno vezan (reakcija je verjetno irverzibilna pri eksperimentalnih pogojih, ki ne povzročijo denaturacije antiseruma). Tudi v navedenem članku (7) niso mogli v celoti odstraniti endogenega T4 od protiteles niti z ogljem niti z etanolno ekstrakcijo. Tudi po obarjanju z amonsulfatom še vedno ostane del T3 vezanega na protitelesa (4). Iz teh razlogov določitev celotnega T3 v serumu

po predhodni etanolni ekstrakciji ni točna zaradi nepopolne ekstrakcije T3 iz seruma v slučaju prisotnosti endogenih anti-T3 protiteles, pokaže pa kvalitativno razliko v primerjavi z direktno radioimunsko metodo. Manjši del vezivnih mest ima slabšo afiniteto do T3 ali T4, ta vezivna mesta so sicer zasedena z endogenim T3 ali T4, vendar lahko na njih kompetira tudi radioaktivni T3 ali T4. Zato je pri radioimunski metodi za testiranje endogenih protiteles važen čas inkubacije, ki mora biti dovolj velik, da omogoči kompeticijo radioaktivnega in endogenega T3 ali T4 na vezivnih mestih protiteles. Enodnevna inkubacija pri sobni temperaturi pri naši radioimunski metodi zadostuje za izvršitev kompeticije.

Titer endogenih anti-T3 protiteles pri pacientki je bil slab, saj smo dobili pozitivno reakcijo pri diluciji seruma 1 : 10. Ta titer ustreza precej nižjim ravnotežnim konstantam endogenih antiserumov kot običajno (10^8 — 10^9 l/mol), iz česar lahko sklepamo, da so anti-T3 protitelesa v fazi nastajanja ali zginevanja.

Mehanizem nastanka endogenih anti-T3 in anti-T4 protiteles ni poznan. Obstojata dve razlagi o nastanku endogenih anti-T3 in anti-T4 protiteles (3):

— pri prekomernem izločanju tiroglobu-

lina v kri učinkuje tiroglobulin kot naravni antigen in lahko sproži nastajanje protiteles proti tiroglobulinu, T3 in T4, kajti tiroglobulin je naravni konjugat T3 in T4,

— bolniki so v terapevtske namene uživali posušeno ščitnično tkivo ali ekstrakte ščitnice živalskega izvora, ki se je lahko resorbiralo in delovalo kot imunogen.

Zaključki — Izdelali smo metodi za testiranje anti-T3 in anti-T4 protiteles v krvi ščitničnih bolnikov. Metodi sta v osnovi radioimunske, imunokompleks se obori s polietilenglikolom. Metodi nam dajeta kvalitativne podatke o prisotnosti protiteles.

Izmed 35 testiranih pacientov smo odkrili pacientko z endogenimi anti-T3 protitelesi. Na prisotnost anti-T3 protiteles smo sklepali na osnovi rezultatov radioimunske metode za testiranje protiteles, elektroforetskih podatkov in razlik med radioimunskim določanjem T3 z etanolno ekstrakcijo seruma in brez nje.

Abstract

ENDOGENOUS ANTI-T3 AND ANTI-T4 ANTIBODIES

Kladnik S.

In-house methods for testing of endogenous anti-triiodothyronine (anti-T3) and anti-thyroxine (anti-T4) antibodies are described. The methods are actually qualitative radioimmunoassays where the immunocomplex is precipitated by polyethyleneglicol. The presence of endogenous anti-T3 and anti-T4 antibodies was tested in 35 patients selected regarding higher values of T3 and T4 determinations as expected. Anti-T3 antibodies have been detected in one patient, anti-T4 antibodies were not present. Anti-T3 antibodies were proved by serum electrophoresis.

Literatura

1. Ginsberg J., Segal D., Ehrlich R. M. and Walfish P. G.: Inappropriate triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) radioimmunoassay levels secondary to circulating thyroid hormone autoantibodies. *Clin. Endocr.* 8: 133—139, 1978.

2. Ikekubo K., Konishi J., Endo K. et al.: Anti-thyroxine and anti-triiodothyronine antibodies in three cases of Hashimoto's thyroiditis. *Acta endocrinologica* 89: 557—565, 1978.

3. Rodriguez-Espinosa J., Gomez-Gerique J. A., Ordonez-Llanos J. et al.: Circulating anti-triiodothyronine antibodies in a patient with Gra-

ves' disease: effect on measurement of T3 with different RIA procedures. *Clin. Chim. Acta* 106: 173—181, 1980.

4. Staeheli V., Vallotton M. B. and Burger A.: Detection of human anti-thyroxine and anti-triiodothyronine antibodies in different thyroid conditions. *J. Clin. Endocr. Metab.* 41: 669—675, 1975.

5. Desbuquois B. and Aurbach G. D.: Use of polyethylene glycol to separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassay. *J. Clin. Endocr.* 33: 732—738, 1971.

6. Kladnik S.: Označevanje tiroksina s ^{125}J . *Radiol. Jugosl.* 12: 446, 1978.

7. Premachandra B. N. and Ibrahim I. I.: Thyroxine antibody vs. serum protein binding of T4 in the cold; differential charcoal adsorption of T4 from immuno and conventional T4 binding sites.

In: *Thyroid hormones metabolism* (Harland W. A. and Orreds J. S.), Acad. Press 1975, 281—297.

Naslov avtorja: Mag. Silvester Kladnik, Univerzitetna klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 61000 Ljubljana.

PRIOLOG RACIONALNOJ DIJAGNOZI HASHIMOTO TIREOIDITISA

Paunković N., Pavlović O., Paunović R., Vučković S.

Sažetak — Prikazani su rezultati kompleksnog ispitivanja u 10 bolesnika sa Hashimoto tireoiditisom. Korišćena je sledeća metodologija: inspekcija i palpacija štitaste žlezde, fiksacija ^{131}I i scintigrafija štitnjače, određivanje titra antitireoglobulinskih antitela radioimunološkom metodom, doziranje tireoidnih hormona i tireotropina u serumu, izvođenje TRH testa, aspiraciona citološka punkcija, a u tri bolesnika i hirurška biopsija i patohistološki pregled. Autori smatraju da je za racionalan dijagnostički pristup najčešće dovoljno naći: strumu, visok titar antitireoidnih antitela i sindrom smanjene tireoidne rezerve.

UDC: 616.441-002:616-07

Key words — thyroiditis lymphomatous-diagnosis

Radiol. lugosl. 17: 273—276, 1983

Uvod — Mada je učestanost autoimunog Hashimoto tireoiditisa prema nekim navodima vrlo visoka (2, 8, 10), sve do skoro u našem radu sa tireoidnim bolesnicima, postavljanje dijagnoze ovog oboljenja bilo je više slučajno, nego posledica racionalnog tražanja za ovom bolešću. Od više hiljada registrovanih tireoidnih bolesnika, do početka ove godine, samo je bilo 3 bolesnika sa Hashimoto tireoiditisom, svi otkriveni histološki prilikom tireoidektomije.

Razlozi retkog otkrivanja ovog hroničnog tireoiditisa su sledeći: takvi bolesnici najčešće imaju malu difuznu strumu, pa sa aspekta strume nisu neophodno uključeni u dalji dijagnostički postupak; s druge strane, uglavnom su klinički eumetabolični, pa se ni dalje preciznije funkciono testiranje štitaste žlezde obično ne primenjuje. Specifično testiranje, otkrivanje antitireoidnih antitela, do nedavno je bilo retko dostupno najširem krugu laboratorija, pa je i to bio razlog da se dijagnoza Hashimoto tireoiditisa uglavnom postavljala patohistološki, što sigurno nije pogodno za šire testiranje (3, 6, 10).

Sa mogućnošću da se često koristi radioimunološko određivanje titra antitireoglobulinskih antitela, dostupnim domaćim reagensima, autoimuna oboljenja štitaste žlezde postaju laka za dijagnozu, i očekuje se da uskoro zauzmu mesto koje bi trebalo da im pripada u grupi tireoidnih oboljenja. Kako mi od početka ove godine veću pažnju poklanjamo autoimunim tireoiditisima, cilj referata je evaluacija dijagnostičkih metoda za Hashimoto tireoiditis, uz prikaz rezultata ispitivanja u naših 10 bolesnika, koliko ih se trenutno nalazi pod kontrolom.

Metode ispitivanja — U postavljanju dijagnoze Hashimoto tireoiditisa, mi koristimo kliničke, radioizotopske i morfološke metode:

1. Palpacijom štitaste žlezde otkriva se najčešće mala, čvrsta, neravna, difuzno uvećana žlezda. Ipak, nalaz jasnije ograničenih nodusa nije izuzetan (3).

2. Scintigrafija štitnjače, mada se uglavnom koristi za dokazivanje »hladnih nodusa« druge prirode, najčešće se karakteriše nehomogenom distribucijom radiojoda u štitnjači.

3. Fiksacija ^{131}I u našoj laboratoriji se određuje posle 3 i 24 sati od aplikacije obeleživačke doze.

4. Testovi koji registruju postojanje enzimskih defekata u bioseintezi tireoidnih hormona, mogu da budu karakteristično pozitivni (6). Mi koristimo tzv. perhloratski test. Kao pozitivan nalaz smatramo smanjenje fiksacije radiojoda za više od 20% u odnosu na vrednost 2 sati od oralne aplikacije ^{131}I , posle takođe oralnog davanja 1 g kalijum perhlorata (4).

5. Koncentracije tireoidnih hormona određivali smo RIA metodom, kompletima reagenasa domaće proizvodnje (IBK-Vinča). Koncentraciju tireotropina određivali smo RIA reagensima firme INEP-Zemun. Pratili smo i porast endogenog TSH u toku TRH testa, po ranije opisanom postupku (9).

6. Određivanje titra antitireoglobulinskih antitela vršimo radioimunološkom metodom (INEP-Zemun). Testiranje ponavljamo u nekoliko mahova u mesečnim intervalima.

7. Citološko ispitivanje aspiracionom punkcijom tireoideje pokazuje karakterističan nalaz (1, 2, 8) i mi ga koristimo u dijagnoznom postupku. Neki od naših bolesnika su imali i patohistološki nalaz, pregledom tkiva tireoideje dobijenog prilikom operacije zbog sumnje na druga oboljenja.

Rezultati — Mi smo u toku poslednjih meseci postavili dijagnozu Hashimoto tireoiditisa u 10 bolesnika. U dva od njih je postojala i patohistološka potvrda (uz jedan lažno pozitivan nalaz, koji nije ubrojan). Svih 10 je bilo ženskog pola, životne dobi od 27 do 80 godina. Sedam od njih je bilo starosti između 36 i 53 godine (dve mlađe i jedna starija od ovog opsega).

Na tabeli 1 su prikazani rezultati korišćenih metoda ispitivanja. U tabelu su uneti i rezultati netačno postavljene dijagnoze, patohistološkim pregledom (bolesnica br. 11).

Diskusija i zaključak — Hashimoto tireoiditis je hipertrofična varijanta autoimune hronične inflamacije štitaste žlezde, čija progresija vodi hormonskoj insuficijenciji — hipotireozu (10). Prepoznavanje ovog oboljenja je bitno, pošto primena supresivnih doza tireoidnih hormona može da smanji intenzitet autoimunih procesa (10), dok s

Br.	Struma	Scintigram	Fix. ^{131}I 3 i 24 h	Antitela I:	T3 nmol/l	T4 nmol/l	TSH ₀ mJ/l	TSH ₃₀ mJ/l	Citol.	Histol.	Primedba
1	diff. tvrda	asimetrič.	21/43	14.000	2,4	62	22	> 30	—	—	—
2	diff. + nod.	nehomogen	18/17	2.500	2,7	64	8	64	lymph.	—	—
3	diff. + nod.	hipofunkc.	19/46	900	—	40	12	> 30	lymph.	Hashim.	oper.
4	diff. + nod.	nehomogen	15/36	50.000	1,1	30	40	> 30	lymph.	Hashim.	oper.
5	diff. + tvrda	nehomogen	16/46	50.000	1,8	77	—	—	—	—	—
6	diff. + nod.	hipofunkc.	21/46	50.000	1,9	45	11	51	—	Hashim.	oper.
7	diff. + tvrda	nehomogen	4/5	50.000	—	10	> 80	—	lymph.	—	hypoth.
8	diff. nerav.	normalan	38/50	30.000	1,8	64	58	> 90	lymph.	—	perhlor.
9	solit. nod.	funkcion.	4/3	50.000	0,5	10	> 80	> 80	—	—	hypoth.
10	diff. tvrda	asimetrič.	12/28	20.000	1,5	52	65	> 80	lymph.	—	perhlor.
11	diff. thrill	str. diff.	63/53	400	—	—	—	—	—	Hashim.	oper.
11a	nepalpabil.	subtotal.	15/30	450	—	40	> 30	—	—	—	hypoth.

Skraćenice/Abbreviations: lymph. — limfociti; oper. — operisan; Rh. A. — Rheumatoid arthritis; perhlor. — pozitiv. perhloratski test; hypoth. — hipotireoza.

Tabela 1 — Neki podaci o bolesnicima sa Hashimoto tireoiditisom

Table 1 — Some data of patients with Hashimoto's thyroiditis

druge strane, diferencijalna dijagnoza ovog oboljenja prema tireoidnom karcinomu je izuzetno bitna. Zbog nedovoljno izraženih kliničkih znakova i simptoma, bolest se nedovoljno često dokazuje, naročito u ranijoj fazi (3).

Štitasta žlezda u Hashimoto tireoiditisu se karakteriše sindromom »smanjene tireoidne rezerve« (5, 7). U suštini se radi o blagoj hipotireozu, koja se dokazuje granično niskom ili lako sniženom koncentracijom tiroksina u krvi, uz povišene vrednosti tireotropina u serumu (5, 9). U slučaju da je vrednost ovog samo lako povišena, ili granična, ona se izdašno stimulira sintetskim TRH (4, 5, 9). U isto vreme, štitnjača pokazuje veliku »ekonomiju za jodid«, što se manifestuje normalnom ili čak povišenom akumulacijom radiojoda, uvećanjem mase parenhima žlezde, koja sekretuje pretežno hormon sa manje atoma joda — trijodtironin (11).

Primenom nekoliko metoda ispitivanja, moguće je sa velikom pouzdanošću postaviti dijagnozu i bez histološkog ispitivanja (3, 6). Nalaz strume, najčešće lakog stepena, difuzne i tvrde, uz visok titar antitireoidnih antitela, i smanjenu »tireoidnu rezervu«, po našem mišljenju je praktično dovoljno za postavljanje dijagnoze. Dopunsko izvođenje perhloratskog testa (4, 6), ili aspiracione citološke punkcije (2, 8, 10), dopuniće ispitivanja, mada mislimo da će to ređe biti potrebno. Primena patohistološkog ispitivanja uglavnom treba da se obavi za diferenciranje od tireoidnog karcinoma (6).

Smatramo da treba naglasiti, da dijagnozu ovog oboljenja ne treba postavljati na osnovu samo jedne metode, ma kako nam se ti nalazi činili autoritativni. U jedne naše bolesnice, koja van svake sumnje boluje od Bazedovljeve bolesti, patohistološkim pregledom je deciderano postavljena dijagnoza Hashimoto tireoiditisa. Sa izvesnom skepticizmom primamo i velike brojeve otkrivenih bolesnika sa ovim tireoiditisom bazirane uglavnom na rezultatima aspiracione citologije (2, 8). Čak ni visok titar antitireoidnih antitela nije dovoljan sam po sebi za dijagnozu, jer se nalazi i kod drugih oboljenja štitnjače (10).

Abstract

AN APPROACH TO RATIONAL DIAGNOSIS OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS

Paunković N., Pavlović O., Paunović R., Vučković S.

The results of complex investigations in 10 patients with Hashimoto's thyroiditis were presented. The following methods were used: inspection and palpation of thyroid gland, thyroidal ^{131}I uptake and thyroid scanning, antithyroglobulin antibody determination by radioimmunoassay, determination of thyroid hormones and thyrotropin, application of TRH test, aspiration biopsy, and the surgical biopsy and pathohistological examination in three patients. The authors consider that for rational diagnostic approach it is sufficient to find: goiter, high titer of antithyroid antibody and syndrome of low thyroid reserve.

Literatura

1. Boehme E. J., Winship T., Lindsay S. et al.: An evaluation of needle biopsy of the thyroid gland. *Surg. Gynecol. Obstet.* 119: 831—834, 1964.
2. Crnojević-Ivanušić R., Kalafatić Z., Tunkl M. i sar.: Longitudinalno praćenje citoloških promena štitnjače kod limfocitnog tireoiditisa. *Zbornik radova IV jugoslovenskog simpozijuma o štitastoj žlezdi*, Zlatibor, 1980, 103—107.
3. Fisher P. A., Oddie T. H., Johnson P. E. et al.: The diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 40: 795—801, 1975.
4. Goldsmith S. J.: Thyroid; In vivo test of function and imaging. In: *Nuclear medicine: Endocrinology* (Rothfeld B.), J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1978, 17—18.
5. Gordin A., Saarinen P., Pelkonen R. et al.: Serum thyrotropin and the response to thyrotropin in releasing hormone in symptomless autoimmune thyroiditis and in borderline and overt hypothyroidism. *Acta Endocrinologica* 75: 274—285, 1974.
6. Gray H. W., Greig W. R., Thomson J. A. et al.: Intravenous perchlorate test in the diagnosis of Hashimoto's disease. *Lancet* 1: 335—338, 1974.
7. Jefferies W., Kelly L., Levy R. et al.: The significance of low thyroid reserve. *J. Clin. Endocrinol.* 16: 1438—1455, 1956.
8. Papić Z., Črepinko I., Škrabalo Z.: Citološka slika subakutne i hronične upale štitnjače. *Zbornik radova IV jugoslovenskog simpozijuma o štitastoj žlezdi*, Zlatibor, 1980, 109—112.
9. Paunković N.: Ispitivanje funkcione tireoidne rezerve bolesnika od hipertireoze lečenih radioaktivnim jodom. *Doktorska disertacija*, Beograd, 1977.

10. Volpé R.: The aetiology of thyroid disease. In: Rational Diagnosis of thyroid disease (Höf-fer R. et al.). Verlag H. Egermann, Vienna, 1977 (9—42).

11. Williams R. H.: Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, 1968.

Adresa autora: Dr Nebojša Paunković, Služba
za nuklearnu medicinu. Medicinski centar, 19000
Zaječar.

PRIMENA SCINTIGRAFIJE U DIJAGNOSTICI BEZSIMPTOMSKE LINGVALNE TIREOIDEJE — PRIKAZ SLUČAJA

Milutinović P. S., Han R.

Sažetak — Cilj rada je da se prikažu rezultati funkcionog i scintigrafskog ispitivanja štitaste žlezde dve bolesnice s asimptomskom lingvalnom tireoidejom.

Rezultati određivanja koncentracije ukupnog tiroksina, ukupnog trijodotironina i TSH u serumu, potvrdili su eutireoidnu kliničku sliku ovih bolesnica.

Scintigrafija gornjeg dela vrata i orofaringealnog predela pomoću ^{99m}Tc pertehnetata i ^{131}I potvrdila je dijagnozu lingvalne tireoideje u obe bolesnice. Ovo ekotopično tkivo štitaste žlezde bilo je ovoidnog oblika bez lobarne diferencijacije.

Rezultati do kojih se došlo pokazuju, da scintigrafija omogućava da se mnogo češće otkrije lingvalna tireoideja, te predstavlja osnovni metod za njenu neinvazivnu dijagnostiku.

UDC: 616.44:616-072.7:616-073.75

Key words — lingual thyroid-diagnosis, thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin, radionuclide imaging

Radiol. lugosl. 17: 277—279, 1983

Uvod — Od svih poremećaja u razvoju štitaste žlezde najčešća je lingvalna tireoideja, a i ona je izuzetno retka (1). Ranije se dijagnostikovala u otorinolaringološkim i hirurškim klinikama samo u bolesnika koji su zbog tumefakcije na bazi jezika imali otežano gutanje, smetnje pri disanju i/ili nazalni govor. Primena scintigrafije omogućila je da se lingvalna tireoideja otkrije i u bolesnika kot kojih ne postoje simptomi i znaci kompresije (2, 3, 4).

Lingvalna tireoideja može da bude različitih dimenzija. Mali fokusi funkciono aktivnog tireoidnog tkiva mogu da se otkriju scintigrafski pomoću radioaktivnog joda ili tehnećijuma posle totalne tireoidektomije i u deca sa sporadičnim nestrumoznim kretinizmom i juvenilnom hipotireozom (3, 5). Međutim, iako je češće udružena s hipotireozom, lingvalna tireoideja može da luči dovoljne količine hormona (2). Veća lingvalna tireoideja, zavisno od dimenzija, može da bude bezsimptomska ili da izazove kompresivni sindrom ako vrši pritisak na okolne strukture.

Cilj rada je da se prikažu dve odrasle normometabolične bolesnice bez kompresivnog

sindroma, u kojih je lingvalna tireoideja otkrivena scintigrafski.

Materijal i metode — Pored kliničkog pregleda, u obe bolesnice su vršena sledeća ispitivanja: scintigrafija s ^{99m}Tc -pertehnetatom i ^{131}I , TSH stimulacioni test, tireoidna fiksacija ^{131}I posle 3 i 24 časa, određivanje koncentracije ukupnog tiroksina (TT₄), ukupnog trijodotironina (TT₃) i tireotropina (TSH) u serumu.

Koncentracija TT₄ i TT₃ u serumu određivana je radioimunološkim metodima s gotovim priborima firme Hoechst, a TSH s gotovim priborom firme Byk Mallinkrodt.

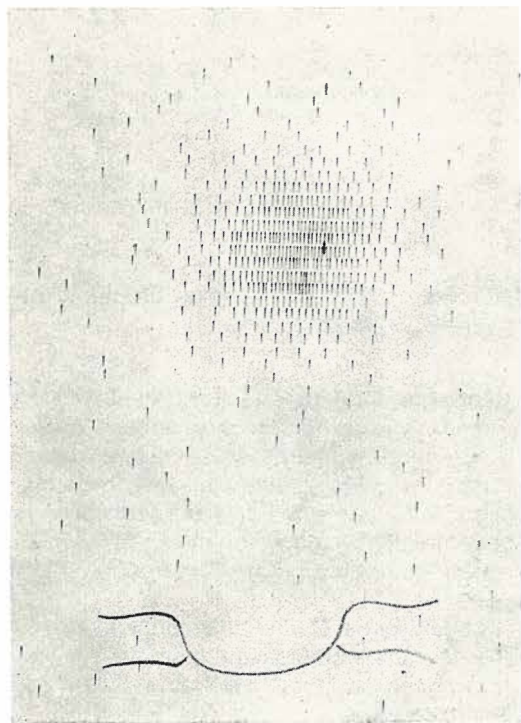
Rezultati — 1. Bolesnica R. S., 39 godina, nije imala smetnje pri gutanju niti pri disanju. Ona je upućena na funkciono i scintigrafsko ispitivanje štitaste žlezde posle biopsije »lingvalne tonzile«, slučajno otkrivene prilikom otorinolaringološkog pregleda.

Otorinolaringološki nalaz: Na bazi jezika se raspoznaje gladak izraštaj, poluloptastog oblika, veličine oraha. Patohistološki nalaz: tonsilla lingualis.

Klinički nisu postojali ni simptomi ni znaci koji bi ukazivali na poremećaj funkcije štitaste žlezde. Cervikalna tireoideja nije bila palpabilna.

Tireoidna fiksacija ^{131}I bila je u granicama normalnih vrednosti (posle 3 h 8%, 24 h 19%). Koncentracija TT_4 (92,3 nmol/l) i TT_3 (2,4 nmol/l) u serumu bile su u granicama normalnih vrednosti, a koncentracija TSH na gornjoj granici normale (7,5 mJ/l).

Scintigrafijom pomoću $^{99\text{m}}\text{Tc}$ i ^{131}I dokazana je lingvalna tireoideja okruglastog oblika (slika 1). U tireoidnom predelu nije dokazano funkciono aktivno tkivo ni posle TSH stimulacije.



Slika 1 — Scintigram lingvalne tireoideje bol. R.S.
Fig. 1 — Lingual thyroid scintigraphy in patient R. S.

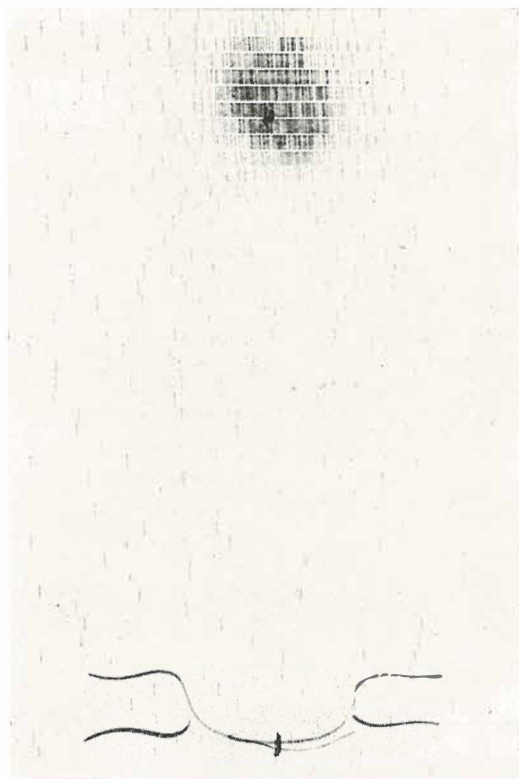
2. Bolesnica R. N., 24 godine, upućena je za ispitivanje funkcije štitaste žlezde zbog polimorfnih tegoba, od kojih su dominirale lupanje srca i znojenje. Klinički nije imala jasne znake hipermetabolizma. Cervikalna tireoideja nije bila palpabilna.

Tireoidna fiksacija radioaktivnog joda bila je u granicama normalnih vrednosti (3 h

10%, 24 h 22%). Koncentracija ukupnih tireoidnih hormona u serumu bila je u granicama normalnih vrednosti ($\text{TT}_4 = 117,8$ nmol/l, $\text{TT}_3 = 2,0$ nmol/l), a TSH na gornjoj granici normale (7,1 mJ/l).

Scintigrafski nije bila dokazana cervikalna lokalizacija tireoideje ni posle TSH stimulacije. Scintigrafijom gornjeg cervikalnog i orofaringealnog predela pomoću $^{99\text{m}}\text{Tc}$ i ^{131}I jasno je dokazana lingvalna tireoideja okruglastog oblika (slika 2). Kvaliteti scintigrama s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ i ^{131}I bili su podjednaki.

Posle scintigrafskog dokazivanja lingvalne tireoideje u ove bolesnice, izvršen je otorinolaringološki pregled. ORL nalaz: Na korenu jezika, u medijalnoj liniji, raspoznaje se glatka oteklina veličine manjeg oraha, pokrivena intaktnom sluznicom. Zaključak: Tu baseos linguae.



Slika 2 — Scintigram lingvalne tireoideje bol. R. N.

Fig. 2 — Lingual thyroid scintigraphy in patient R. N.

Diskusija — Lingvalna tireoideja u novorođenčadi i male dece često je udružena s različitim stepenom hipotireoze, dok u odraslih osoba učestanost hipotireoze nije poznata. Obe prikazane bolesnice nisu imale ni simptome ni znake hipotireoze, te je očigledno da lingvalna tireoideja može da luči dovoljne količine hormona iako nije lobarano diferencirana.

Ranije je dijagnoza lingvalne tireoideje postavljana posle biopsije »tumora« ili »tonzile« na korenu jezika. Bolesnici su se obraćali lekaru zbog smetnji pri gutanju, disanju i govoru, prouzrokovanih pritiskom tumefakcije u orofaringealnom predelu na okolne anatomske strukture. Vizualizacija lingvalne tireoideje metodom scintigrafije omogućila je neinvazivnu dijagnostiku i kada zbog njenih malih dimenzija nije izražen kompresivni sindrom. Zbog toga se preporučuje scintigrafija tireoideje u svakog bolesnika s tumefakcijom na vratu u središnjoj liniji, da bi se isključilo ektopično tireoidno tkivo.

U literaturi se opravdano ističe da je ^{123}I radionuklid izbora za scintigrafiju ektopičnih tireoidnih struktura. Pertehnetat $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nije idealan radiofarmaceutik za otkrivanje lingvalne tireoideje zato što se koncentriše u pljuvačkim žlezdama i u pljuvački. Radioaktivni jod ^{131}I je vrlo ekonomičan i daje kvalitetnu sliku, ali nije preporučljiv zbog velike radijacione doze.

Na osnovu svega izloženog očigledno je da scintigrafija predstavlja osnovni metod za neinvazivnu dijagnostiku lingvalne tireoideje, kao i drugih ektopičnih tireoidnih struktura. Ako se sumnja na postojanje ektopije, neophodno je da se posle određivanja tireoidne fiksacije radioaktivnog joda, scintigrafski vizualizuje gornji deo vrata i orofaringealni region u prednje-zadnoj, eventualno i bočnoj projekciji.

Zaključak — Prikazani su rezultati funkcionalnog i scintigrafskog ispitivanja dve bolesnice sa lingvalnom tireoidejom. U te dve bolesnice nije bio izražen kompresivni sindrom, niti su postojali simptomi niti znaci koji bi ukazivali na poremećaj funkcije štitaste žlezde. Tireoidna fiksacija radioaktivnog joda i koncentracija ukupnih tireoidnih

hormona i TSH u serumu bile su u granicama normalnih vrednosti.

Scintigrafija gornjeg dela vrata i orofaringealnog predela jasno je ukazala na postojanje lingvalne tireoideje u obe bolesnice.

Scintigrafija predstavlja pouzdan neinvazivni metod za detekciju lingvalne tireoideje.

Abstract

SCINTIGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF ASYMPTOMATIC LINGUAL THYROID CASE REPORT

Milutinović P. S., Han. R.

The purpose of this report is to review the results of functional and scintigraphic studies in two adult female patients with asymptomatic euthyroid lingual thyroid.

The serum total thyroxine and triiodothyronine and TSH concentrations were within the normal limits in both studied patients confirming their normometabolic state.

Scintigraphy of the upper cervical and oropharyngeal regions with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{131}I revealed the lingual thyroid in both patients. The lingual thyroid was typically an ovoid structure without lobar differentiation.

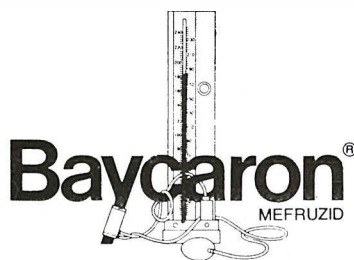
Thyroid scintigraphy enables increased recognition being the principal method of non invasive diagnosis of the lingual thyroid.

Literatura

1. Goetsch E.: Lingual goiter. Report of three cases. *Ann. Surgery* 127: 291, 1948.
2. Hung W., Randolph J. G., Sabatini D., Winship T.: Lingual and sublingual thyroid glands in euthyroid children. *Pediatrics* 38: 647, 1966.
3. Little G., Meador C. K., Cunningham R., Pitman J. A.: Cryptothyroidism, the major cause of sporadic »athyreotic« cretinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25: 1529, 1965.
4. Maisey M.: *Nuclear Medicine. A Clinical Introduction*. Update Books, London, 1980 (83).
5. Orti E., Castells S., Qazi Q. H., Inamdar S.: Familial thyroid disease: Lingual thyroid in two siblings and hypoplasia of a thyroid lobe in a third. *J. Pediatr.* 78: 675, 1971.

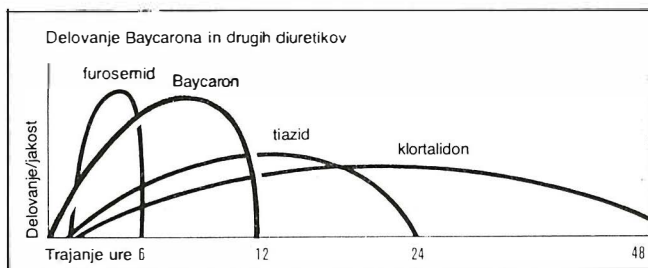
Adresa autora: Dr. Petar Milutinović, Laboratorija za primenu radioaktivnih izotopa u medicini, Medicinski fakultet, 11000 Beograd.

Hipertenzija bolniku skrajšuje življenje



Baycaron (mefruzid) deluje značilno antihipertenzivno ter ne moti bolnikovega dnevnega ritma in spanja z močno in protrahirano diurezo.

- Značilno antihipertenzivno delovanje
- Koncentrirano izločanje Na^+
- Zelo zadovoljiv Na^+/K^+ koeficient
- Enostavno doziranje — 1 tableta zjutraj
- Normalni dnevni ritem bolnika



Indikacije:

Esencialna in sekundarna hipertenzija, edemi in izlivi različne geneze.

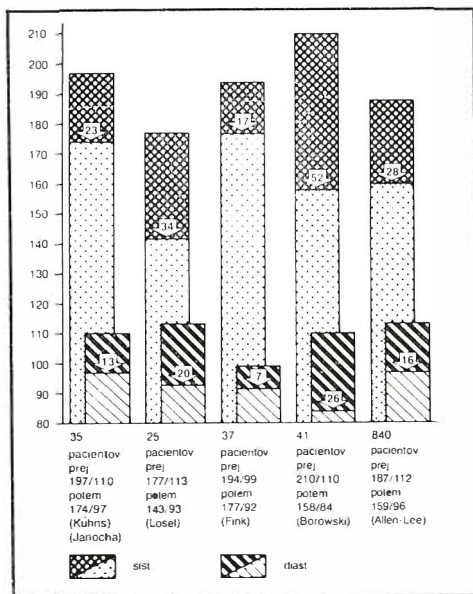
Prenesljivost in previdnostni ukrepi:

Baycaron se zelo dobro prenaša. V redkih primerih se pojavijo želodčne motnje in slabost.

Previdnost je potrebna pri jetrni cirozi, tubularnih ledvičnih motnjah, sočasnem zdravljenju z glikozidi digitalisa kakor tudi pri sladkorni bolezni.

Kontraindikacije:

Težja renalna insuficienca, težka hipokaliemija, hepatična koma, preobčutljivost na sulfonamide.



BAYER-PHARMA JUGOSLAVIJA
Ljubljana

® = zašč. ime
Bayer Leverkusen

PLAZMATSKJE KONCENTRACIJE GLUKAGONA U DIJABETESNOJ KETOACIDOZI I NJIHOVE PROMENE U TOKU TERAPIJE

Babić Lj., Kovač T., Borota R. i Kaluđerski S.

Sažetak — Merene su bazalne vrednosti glukagona u 56 dijabetesnih bolesnika u stanju relativno dobre regulisanosti bolesti i u 33 bolesnika u dijabetesnoj ketoacidozi pri dolasku, 3—6 h posle uključenja terapije i nakon njene korekcije, 24 h posle uzimanja prvog uzorka.

Nađene srednje vrednosti glukagona u dijabetesnih bolesnika sa dobro regulisanom bolesti, kontrolna grupa, nisu se značajno razlikovala od istih u zdravoj populaciji, iako je postojao širi raspon od najnižih do najviših vrednosti. Nije bilo značajne razlike u vrednostima glukagona u IDD i NIDD bolesnika.

Bolesnici u dijabetesnoj ketoacidozi imali su pri dolasku značajno više vrednosti glukagona u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$). U toku terapije dolazi do značajnog pada glukagona u oba posmatrana perioda ($p < 0,001$). Istovremeno dolazi do kompletne korekcije acidobaznog stanja, značajnog pada glikemije, slobodnih masnih kiselina i acetoacetata, iako se koncentracije imunoreaktivnog insulina nisu u drugom delu terapije povišavale.

Promena odnosa vrednosti insulin/glukagon u toku terapije uticala je na popravljanje metaboličkih poremećaja koji karakterišu dijabetesnu ketoacidozu.

UDC: 616.379-008.64:616.152.11

Key words — diabetes mellitus, ketoacidosis, glucagon

Radiol. lugosl. 17: 281—285, 1983

Uvod — Rezultati većeg broja istraživanja govore u prilog činjenice, da u dijabetesu postoji abnormalnost alfa ćelija pankreasa. Ispitujući funkciju alfa ćelija u zdravih osoba i u bolesnika sa dijabetesom Unger je našao da se bazalne vrednosti glukagona ne razlikuju značajno u obe ispitivane grupe. Hiperglikemija je izazvala veću supresiju lučenja glukagona u zdravih osoba, dok je odgovor na stimulaciju argininom bio pojačan u dijabetesnih bolesnika u odnosu na zdrave osobe. Neadekvatno povišena funkcija alfa ćelija pankreasa može imati značajnu ulogu u dijabetesnom sindromu (16).

Do sličnih rezultata došli su i drugi autori (9, 2, 4). 1975. godine Unger postavlja teoriju o dijabetesu kao bihormonalnoj bolesti, nastaloj ne samo zbog nedostatka insulina, nego i zbog pojačanog lučenja glukagona (17).

Visoke vrednosti glukagona u loše regulisanom dijabetesu i dijabetesnoj ketoacidozi, kao i u hiperosmolarnoj neketotičnoj komi nađene su od strane većeg broja istraživača (16, 17, 10, 3, 1, 6, 7, 11).

Mehanizam nastanka hiperglukagonemije u dijabetesu i dijabetesnoj ketoacidozi još

uvek je predmet diskusije brojnih autora. Nije razjašnjeno da li je abnormalnost alfa ćelija pankreasa primarni defekt u glukoreceptorima ovih ćelija slično kao u beta ćelijama (16, 17, 3), ili je ona sekundarno nastala usled nedostatka insulina (2, 6).

Cilj rada bio je merenje vrednosti glukagona u dijabetesnih bolesnika u stanju relativno dobre regulisanosti bolesti, u bazalnim uslovima, kao i u stanju težeg stepena neregulisanog dijabetesa, dijabetesnoj ketoacidozi.

Praćenjem ponašanja ovog hormona u toku terapije dijabetesne ketoacidoze, kao i korelacijom njegovih vrednosti i korelacijom promena glukagona u toku terapije sa vrednostima i promenama insulina u biohemijskim pokazateljima moguće je sagledati značaj odnosa insulin/glukagon u raznim stepenima poremećaja dijabetes melitusa.

Materijal i metode — Obrađeno je 56 dijabetesnih bolesnika u stanju relativno dobre regulisanosti bolesti, od toga 18 koji su imali ketoacidozu, tako da su sami sebi bili kontrola. Grupa je obuhvatila 33 insulinozavisna (IDD) i 23 insulinonezavisna

(NIDD) dijabetesna bolesnika. Uzorci krvi uzimani su natašte, između 7 i 8 h ujutro.

U 33 dijabetesna bolesnika sa IDD tipom dijabetesa koji su bili u stanju ketoacidoze uzorci krvi uzimani su pri dolasku bolesnika, pre uključivanja bilo kakve terapije, »0« uzorak, 3—6 h posle uključivanja terapije, uzorak »6«, i 24 h posle uzimanja prvog uzorka, uzorak »24«.

Krv za merenje glukagona uzimana je sa enzimskim inhibitorom i antikoagulansom, a za određivanje imunoreaktivnog insulina i biohemijskih pokazatelja bez antikoagulanasa. Za merenje pokazatelja acidobaznog stanja uzimana je arterijalizovana kapilarna krv, posle prethodno izazvane hiperemije.

Imunoreaktivni insulin i glukagon određivani su upotrebom gotovih komercijalnih pribora za radioimunološko određivanje, firmi »Biodata« za određivanje glukagona i »Pharmacia« za određivanje insulina.

Merene su vrednosti glikemije (ŠUK), slobodnih masnih kiselina (SMK), acetoacetata (ACAC), triglicerida (TG), holesterola (HOL), kreatinina, mokraćne kiseline, uree, kalijuma, natrijuma, fosfora, hlora, a od pokazatelja acidobaznog stanja: pH, parcijalni pritisak CO₂ (pCO₂), puferske baze (BB), standardni bikarbonati (SBC) i bazni eksces (BE).

Biohemijski pokazatelji određivani su u autoanalajzeru SMA II TECHNICON, a acidobazni status u autoanalajzeru GAS CHECK 938 AVL, slobodne masne kiseline kolorimetrijski upotrebom gotovog pribora firme Boehringer GmbH diagnostica. Ketonemija je merena upotrebom Ketostix traka, a za potrebe statističke obrade, a na osnovu literaturnih podataka Watkins (1968) pre-računavana je semikvantitativno i to:

+ = 0.8 mmol/l acetoacetata,
 + = 1.5 mmol/l,
 + do ++ = 2.5 mmol/l,
 ++ = 4 mmol/l,
 ++ do +++ = 6 mmol/l,
 +++ = 8 mmol/l acetoacetata.

Bolesnici su odmah po uzimanju »0« uzorka dobijali uobičajenu terapiju kristalnim insulinom, vršena je korekcija acidobaznog stanja uz rehidraciju, te dodatna terapija u zavisnosti od pratećih poremećaja odnosno bolesti koja je dovela do ketoacidoze.

Za sve merene pokazatelje izračunate su u grupi ketoacidoza u uzorcima »0«, »6« i »24«, a u kontrolnoj grupi u bazalnom uzorku srednje vrednosti, standardne devijacije i standardne greške, kao i minimalne i maksimalne vrednosti. Srednje vrednosti dobijenih parametara poređene su pomoću Student-ovog t testa za nejednak i mali broj uzoraka. Testirana je:

1. Značajnost srednje vrednosti razlika svih merenih pokazatelja između prvog, »0« uzorka u ketoacidozi i u kontrolnoj grupi.

2. Značajnost srednje vrednosti razlika »0« i drugog »6« uzorka, kao i »0« i trećeg »24« uzorka u ketoacidozi.

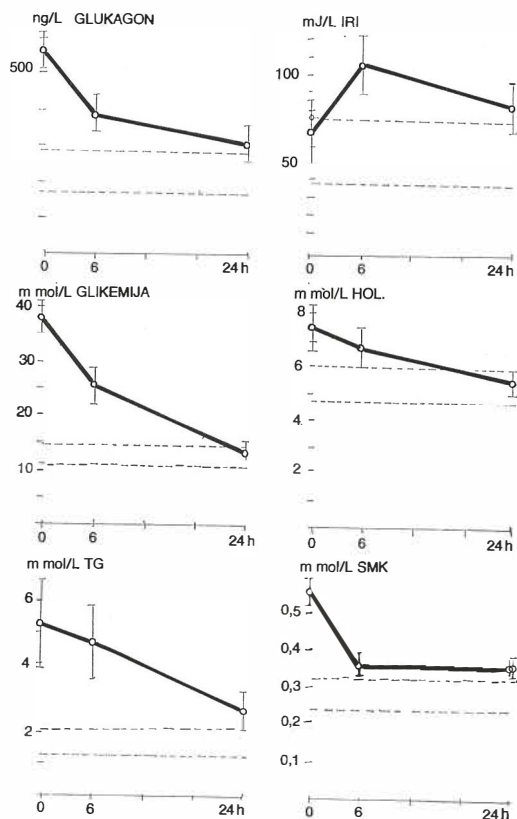
3. Izvršena je korelacija svih merenih pokazatelja u kontrolnoj grupi i u sve tri tačke, odnosno vremenima uzimanja uzoraka u ketoacidozi, kao i korelacija apsolutnih i relativnih promena jednog pokazatelja sa apsolutnim i relativnim promenama svih ostalih pokazatelja u oba posmatrana perioda (0—6 h i 0—24 h).

Sve statističke operacije rađene su na računaru DEC PDP 11 i na računaru HP 97.

Rezultati — Najznačajniji rezultati nekih merenih pokazatelja prikazani su na slikama br. 1 i 2, za bolesnike u ketoacidozi kao i za kontrolnu grupu dijabetesnih bolesnika. Srednje vrednosti glukagona u kontrolnoj grupi bolesnika nisu se značajno razlikovale od vrednosti zdrave populacije, ali je postojao širok raspon između najnižih i najviših vrednosti, sa maksimalnim vrednostima višim u odnosu na iste u zdravih i minimalnim nižim u odnosu na minimalne u zdravih. Nije postojala značajna razlika u vrednostima glukagona u IDD i NIDD bolesnika.

Visoke vrednosti glukagona u bolesnika u ketoacidozi bile su visoko značajno više ($p < 0,001$) u odnosu na kontrolnu grupu dijabetesnih bolesnika. U toku terapije dolazi do visoko značajnog sniženja vrednosti glukagona u oba posmatrana perioda ($p < 0,001$).

Vrednosti imunoreaktivnog insulina nisu se značajno razlikovale u odnosu na kontrolnu grupu, u toku terapije u prvom periodu značajno se povišavaju ($p < 0,05$), a u drugom periodu čak se snižavaju nesigifikantno.



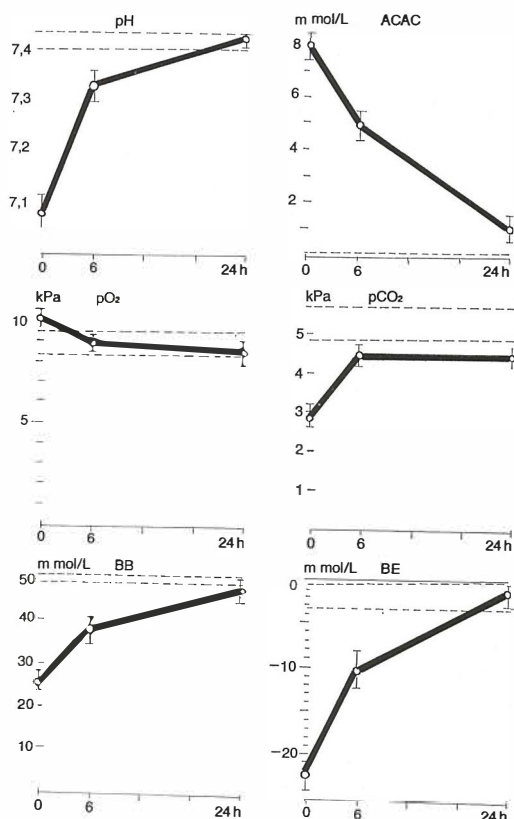
Slika 1 — Vrednosti hormona i biohemijskih pokazatelja u bolesnika u ketoacidozi i u kontrolnoj grupi

Fig. 1 — Values of hormones and biochemical indicators patients with ketoacidosis and in the control group

Vrednosti glikemije bile su visoko značajno više u odnosu na kontrolnu grupu dijabetesnih bolesnika ($p < 0,001$). U početku terapije dolazi do visoko značajnog pada koji se nastavlja i u toku 24 h.

Koncentracije holesterola pri dolasku bolesnika bile su značajno više u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,05$), a u toku terapije njegove vrednosti snižavaju se visoko značajno u oba posmatrana perioda ($p < 0,001$). Vrednosti triglicerida se nisu značajno razlikovale u obe posmatrane grupe i u toku terapije se nesignifikantno snižavaju.

Koncentracije slobodnih masnih kiselina visoko značajno su bile više u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$) i visoko značajno se snižavaju u oba posmatrana perioda ($p < 0,001$). Koncentracije acetoacetata bile



Slika 2 — Vrednosti pokazatelja acidobaznog stanja u bolesnika u ketoacidozi i u kontrolnoj grupi

Fig. 2 — Values of acidobasic status indicators in patients with ketoacidosis and in the control group

Napomena: Prikazane su srednje vrednosti sa odstupanjem srednjih vrednosti za $\pm$ jednu standardnu grešku. Isprekidanim linijama prikazane su vrednosti kontrolne grupe, srednje vrednosti sa odstupanjem srednjih vrednosti za $\pm$ dve standardne greške.

Note: Mean values along with their deviations for $\pm$ one standard error are represented. Broken lines represent mean values of the control group with their deviations for $\pm$ two standard errors.

su veoma visoke pri dolasku bolesnika i visoko značajno su se razlikovale u odnosu na iste u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$), a u toku terapije naglo i visoko signifikantno se snižavaju ($p < 0,001$). Vrednosti mokraćne kiseline bile su visoko značajne više u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$) i snižavaju se značajno, ali tek u drugom posmatranom periodu.

Vrednosti kreatinina i uree bile su visoko značajno više od vrednosti kontrolne grupe i snižavaju se značajno u drugom posmatranom periodu.

Parametri acidobaznog stanja, pH, pufer-ske baze, standardni bikarbonati i bazni eksc-es visoko značajno su se razlikovali u odnosu na kontrolnu grupu i visoko značajno se menjaju već u početku terapije ($p < 0,001$) kao i kasnije.

pCO_2 je bio značajno niži u bolesnika u ketoacidozi u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$) i povišava se značajno tek u drugom posmatranom periodu.

Ispitujući korelacije glukagona nađeno je da je postojala visoko značajna pozitivna korelacija ovog hormona sa vrednostima pH u kontrolnoj grupi bolesnika. U grupi ketoacidoza glukagon je visoko značajno korelisao sa mokraćnom kiselinom i kreatininom pri dolasku bolesnika, a sa kreatininom i posle 24 h ($p < 0,001$).

Apsolutna promena glukagona značajno je korelisala sa apsolutnom promenom insulina ($p < 0,05$) i to negativno, kao i značajno negativno sa apsolutnom promenom pCO_2 .

Relativna promena glukagona korelisala je značajno pozitivno sa relativnom promenom holesterola i triglicerida ($p < 0,05$), kao i sa relativnom promenom K i P (kalijuma i fosfora).

Diskusija — Iako se srednje vrednosti glukagona u kontrolnoj grupi nisu razlikovale od istih u zdravoj populaciji široke varijacije od najnižih do najviših vrednosti ukazuju na postojanje izvesnih abnormalnosti u funkcionisanju alfa ćelija pankreasa.

Postojanje značajno povišenih koncentracija glukagona u bolesnika u ketoacidozi koje se promptno snižavaju u toku terapije ukazuje na činjenicu da je sekrecija glukagona sekundarno izmenjena usled nedostatka insulina.

Insulin je neophodan za ulazak glukoze u alfa ćelije pankreasa i za ispoljavanje njenog supresivnog delovanja na lučenje glukagona. Do sličnih nalaza došli su i drugi autori (16, 6, 19).

Podatak o intrainsularnom feed back mehanizmu između insulina i glukagona (12), kao i činjenica da postoji unutrašnji ritam sekrecije pankreasnih hormona koji je ne-

zavisan od glukoze (15) i dokaz o postojanju pulsativne bazalne sekrecije insulina i glukagona u ljudi (5) dozvoljavaju pretpostavku o preteranom lučenju glukagona u nedostatku insulina.

U naših bolesnika postoji značajna korelacija apsolutne promene glukagona sa apsolutnom promenom insulina koja je negativna, što potvrđuje da je promena glukagona zavisna od promena insulina.

U kontrolnoj grupi bolesnika glukagon je značajno korelisao sa pH, a apsolutna promena glukagona visoko značajno u grupi ketoacidoza sa apsolutnom promenom pCO_2 što govori u prilog uloge glukagona u ketogenezi i poremećajima acidobaznog stanja.

U prilog lipolitičke uloge glukagona govore značajne korelacije relativne promene ovog hormona sa relativnim promenama holesterola i triglicerida, a visoko značajna korelacija sa mokraćnom kiselinom i kreatininom u ketoacidozi da je glukagon značajan katabolik.

Povišene koncentracije glukagona u naših bolesnika dovele su do lipolize i uslovile povećanu ketogenezu u jetri, a istovremeni relativni nedostatak insulina smanjeno iskorištavanje ketonskih tela u perifernim tkivima, te nastanak ketoacidoze. Do sličnih nalaza došli su i drugi autori (14, 8), a ističe se da je i ketogeneza i jetri predmet bihormonalne kontrole insulina i glukagona (8).

U toku terapije davanje insulina menja odnos insulin/glukagon u korist insulina, a popravljeni metabolizam usled delovanja insulina uticao je na smanjeno izlučivanje glukagona i uz čak neznatni pad imunoreaktivnog insulina u drugom periodu terapije, snizio značajno vrednosti glikemije, slobodnih masnih kiselina i acetoacetata, i normalizovao acidobazno stanje. Isto tako prisustvo odgovarajućih koncentracija imunoreaktivnog insulina u krvi omogućilo je da do izražaja dođe supresivni efekat prisutnih koncentracija glukoze na lučenje glukagona. Na taj način je insulin i indirektno uticao na popravljavanje metaboličkih poremećaja u ketoacidozi.

Zaključak — 1. Srednje vrednosti glukagona u kontrolnoj grupi dijabetesnih bolesnika nisu se značajno razlikovale od sred-

njih vrednosti zdrave populacije, iako je postojao široki raspon od najnižih do najviših vrednosti.

2. Nije bilo značajne razlike u vrednostima glukagona u IDD i u NIDD bolesnika.

3. U dijabetesnoj ketoacidozi postojale su visoko značajno povišene koncentracije glukagona pri dolasku bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika.

4. U toku terapije dijabetesne ketoacidoze vrednosti glukagona visoko značajno se snižavaju u oba posmatrana perioda.

5. Promena odnosa insulin/glukagon u toku terapije uticala je na popravljjanje metaboličkih poremećaja koji karakterišu dijabetesnu ketoacidozu.

Abstract

PLASMATIC CONCENTRATIONS OF GLUCAGON IN DIABETIC KETOACIDOSIS AND THEIR CHANGES IN THE COURSE OF THERAPY

Babić Lj., Kovač T., Borota R. and Kaluđerški S.

The measurements of glucagon basic values in 56 diabetic patients with relatively well regulated disease and in 33 patients with diabetic ketoacidosis on admission, 3—6 hours following the induction of therapy and correction of ketoacidosis, 24 hours after the first sampling are represented.

The obtained mean values of glucagon in diabetic patients with the disease well regulated (control group) were significantly different from those in the healthy population in spite of the wide range between the lowest and highest values. No significant difference was present in glucagon values in IDD and NIDD patients.

Patients with diabetic ketoacidosis had significantly higher values of glucagon on admission when compared with the control group ($p < 0,001$). A sharp decline of glucagon occurred in the course of therapy during both observed periods ($p < 0,001$). At the same time the authors observed the complete correction of acidobasic status, significant decline of glycemia, free fatty acids and acetoacetates, though the concentrations of the immunoreactive insulin did not increase in the second half of the therapy.

The change in insulin/glucagon values, which occurred during the therapy, improved metabolic disorders characteristic for diabetic ketoacidosis.

Literatura

1. Alberti K. G. M. M., Christensen N. J., Iversen J., and Orskov H.: Role of glucagon and other hormones in the development of diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1: 1307, 1975.

2. Buchanan K. D. and Mc Carroll A. M.: Abnormalities of glucagon metabolism in untreated diabetes mellitus. *Lancet* 12: 1394, 1972.

3. Gerich J. E., Lorenzi M., Bier D., et al.: Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin: Evidence for an essential role of glucagon. *N. Engl. J. Med.* 292: 985, 1975.

4. Gerich J. E., Tsalikian E., Lorenzi M., et al.: Normalization of fasting hyperglucagonemia and excessive glucagon responses to intravenous arginine in human diabetes mellitus by prolonged infusion of insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 1178, 1975.

5. Lang D. A., Matthews D. R., Burnett M., et al.: Pulsatile, synchronous basal insulin and glucagon secretion in man. *Diabetes* 31: 22, 1982.

6. Larkins R. G., Martin F. I. R., Alford F. P., and Chisholm: Relationship between alpha and beta cell function before and after metabolic control in ketotic diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46: 131, 1978.

7. Lefebvre P. J. and Luyckx A. S.: Glucagon and diabetes. *Diabetologia* 16: 347, 1979.

8. McGarry J. D., Wright P. H., and Foster D. W.: Hormonal control of ketogenesis. *J. Clin. Invest.* 55: 1202, 1975.

9. Müller W. A., Faloona G. R., Unger R. H.: The effect of experimental insulin deficiency on glucagon secretion. *J. Clin. Invest.* 50: 1992, 1971.

10. Müller W. A., Faloona G. R., Unger R. H.: Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis. *Am. J. Med.* 54: 52, 1973.

11. Owen O. E., Trapp V. E., Reichard G. A., et al.: Effects of therapy on the nature and quantity of fuels oxidized during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 29: 365, 1980.

12. Samols E., and Harrison J.: Intraislet negative insulin-glucagon feedback. *Metab. Clin. Exp.* 25: 1443, 1976.

13. Schade D. S., and Eaton R. P.: The contribution of endogenous insulin secretion to ketogenic response to glucagon in man. *Diabetologia* 11: 555, 1975.

14. Schade D. S., and Eaton R. P.: Glucagon regulation of plasma ketone body concentration in human diabetes. *J. Clin. Invest.* 56: 1340, 1975.

15. Stagner J. I., Samols E., and Weir G. C.: Sustained oscillations of insulin, glucagon, and somatostatin from isolated canine pancreas during exposure to a constant glucose concentration. *J. Clin. Invest.* 65: 939, 1980.

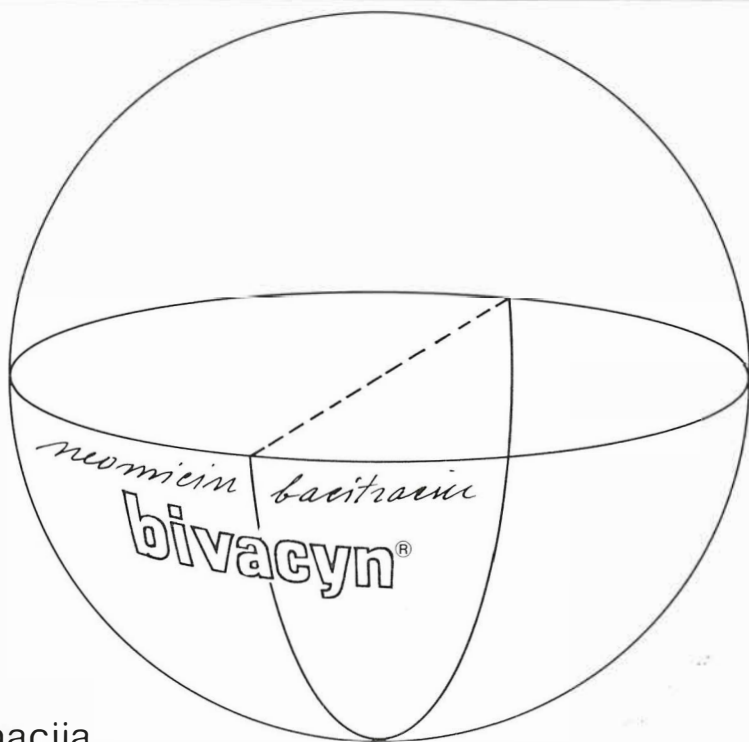
16. Unger R. H., Aguilar-Parada E., Müller W. A., and Eisentraut A. M.: Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 49: 837, 1970.

17. Unger R. H., Orci L.: The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet* 1: 14, 1975.

18. Watkins P. J., Fitzgerald M. G.: An evaluation of Ketostix strips. *Diabetes* 17: 398, 1968.

19. Yamamoto T., Raskin P., Aydin I., and Unger R.: Effects of insulin on the response of immunoreactive glucagon to an intravenous glucose load in human diabetes. *Metabolism* 28: 568, 1979.

Adresa autora: Mr. dr Ljiljana Babić, Novi Sad, M. Gorkog 21/1.



Znana
kombinacija
antibiotikov
neomicina in bacitracina
odslej v preparatu

pršilo
prašek
mazilo
kapljice

bivacyn®

zagotovo pokriva
izjemno širok spekter
povzročiteljev infekcij kože
in sluznice
ter uspešno zdravi in preprečuje
infekcije v:

- dermatologiji,
- kirurgiji,
- otorinolaringologiji,
- oftalmologiji.

Kombinacija neomicina in bacitracina pri
lokalni uporabi ni toksična, ker se zdravilo
praktično ne resorbira. Preobčutljivost
nastane zelo redko.

IZDELUJE

 TOVARNA
FARMACEVTSKIH
IN KEMIČNIH
IZDELKOV, n. s. o.
LEK LJUBLJANA
TOZD FARMACIJA

IN VITRO SINTEZA PROLAKTINA (PRL) U HUMANOJ DECIDUI

Vićovac Lj., Genbačev O.

Sažetak — Autori su razradili in vitro metod za kratkotrajno održavanje isečaka tkiva humane decidue. Koristeći ovaj sistem pokazano je linearno povećanje u sintezi prolaktina do 24 h inkubacije. Korišćenje visoko specifičnog RIA h-PRL (INEP, Jugoslavija) omogućilo je određivanje koncentracije prolaktina, a dobijena vrednost od 3 $\mu\text{g/g}$ vlažnog tkiva za 24 h inkubacije je u opsegu koncentracija koje su dobili drugi autori. Ovaj in vitro sistem će biti korišćen za ispitivanje regulacije sinteze prolaktina u humanoj decidui tokom gestacije.

UDC: 611-013.86:612.433.664

Key words — decidua, prolactin-biosynthesis, in vitro test

Radiol. Jugosl. 17: 287—289, 1983

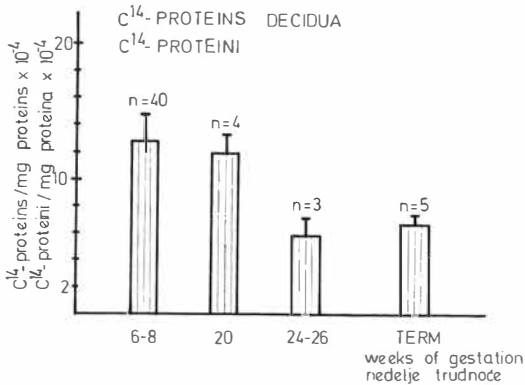
Uvod — Nedavno je dokazano da ćelije endometrijuma sintetišu prolaktin (3). Međutim, transformisani decidualizirani endometrijum proizvodi znatno veću količinu prolaktina u toku cele trudnoće (4). Zanimljivo je napomenuti da se sinteza prolaktina vrši normalno bez obzira da li se radi o vanmateričnoj ili normalnoj trudnoći. Pošto je sinteza prolaktina in vitro dokazana, i na taj način je dat direktan odgovor na pitanje o poreklu prolaktina u amnionskoj tečnosti, ostala su otvorena pitanja o ulozi i regulaciji sinteze i sekrecije decidualnog prolaktina.

Cilj ovog rada je bio da se razradi metod za održavanje decidualnog tkiva u in vitro sistemu i da se standardizuje proizvodnja prolaktina, kako bi se stvorili eksperimentalni preduslovi za ispitivanje regulacije sinteze i sekrecije ovog hormona u endometrijumu.

Materijal i metode — Humana decidua dobijena je prilikom legalnih prekida trudnoće gestacijske starosti 6—8 nedelja. Materijal je na ledu transportovan do laboratorije, gde je posle intenzivnog ispiranja u pufer-

vanom fiziološkom rastvoru vršeno izdvajanje komadića decidualnog tkiva. Tako dohvaćen materijal je isitnjen na kriščiće i porcije od 0,5 g raspoređene su u bočice za inkubaciju u koje je prethodno razliven Eagle-ov medijum. Postupak inkubiranja i obrade inkubiranog tkiva identičan je postupku koji je primenjivan za kratkotrajnu kulturu pluća (1, 2). Dužina inkubacije se kretala od 1 do 24 časa. Sintaza ukupnih proteina određivana je kao što je prethodno opisano (1), a koncentracija prolaktina u medijumu primenom RIA za h-PRL (INEP, Zemun, Jugoslavija).

Rezultati i diskusija — U cilju uspostavljanja reproducibilnog model sistema za izučavanje biosinteze proteina i prolaktina u humanoj decidui in vitro, pratili smo inkorporaciju ^{14}C -leucina u ukupne proteine, kao i transport obeležene aminokiseline u toku inkubacije. Od posebnog interesa bilo je izučavanje sposobnosti za biosintezu proteina u decidui različite gestacijske starosti. Na slici 1 prikazana je sinteza ukupnih proteina u deciduama različite gestacijske starosti. Evidentno je da je sinteza proteina



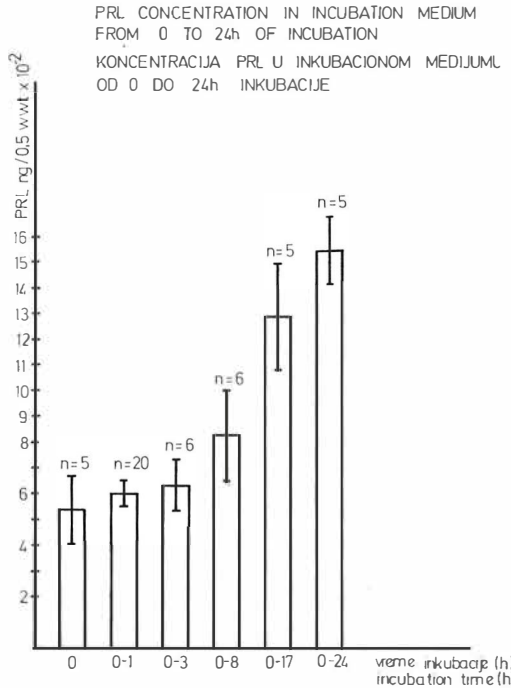
Slika 1 — Sinteza ukupnih proteina u deciduama različite gestacijske starosti. Tkivo je inkubirano 3 h sa ^{14}C -leucinom. Rezultati su izraženi kao cpm/mg proteina

Fig. 1 — Total protein synthesis by decidua of different gestational age. Tissue was incubated for 3 h with ^{14}C -leucine. Results are expressed in cpm/mg of protein

intenzivnija u endometriju prvog trimestra graviditeta (decidua parietalis) nego u drugom ili trećem trimestru, kada su za sintezu prolaktina odgovorne ćelije decidue capsularis.

Pošto ćelije koje sintetišu prolaktin nisu ravnomerno raspoređene u odsečcima decidualnog tkiva, bilo je neophodno izvršiti standardizaciju sistema tako da se smanje varijacije između pojedinih bočica unutar istog eksperimenta i varijacije između različitih eksperimenata. S tom namerom uvedena je preinkubacija, čiji je cilj bio da se ispiranjem odstrani prolaktin koji je u tkivu bio prisutan u vreme uzimanja materijala. Sledeći zadatak je bio da se utvrde uslovi pri kojima se povećavaju sinteza i sekrecija PRL u funkciji vremena, i da se na taj način dobije ukupna količina sintetizovanog prolaktina po gramu težine vlažnog tkiva.

Na slici 2 prikazana je koncentracija PRL u medijumu u kome je decidualno tkivo održavano od 0 do 24 časa. Kao što se sa slike vidi, koncentracija prolaktina raste dostižući vrednost od 3 $\mu g/g$ vlažnog tkiva za 24 časa. Dobijene koncentracije prolaktina su relativno ujednačene unutar pojedinih vremenskih intervala i neosporno pokazuju da iseći tkiva izlučuju novosintetisani prolaktin, jer su koncentracije u tkivu u svim ispitivanim vremenskim intervalima zanemarljive



Slika 2 — Koncentracija PRL u inkubacionom medijumu decidua (6—8 nedelja) inkubiranih od 0 do 24 h. Rezultati su izraženi u ng PRL/0,5 g vlažnog tkiva

Fig. 2 — PRL concentration in the incubation medium of 6—8 week decidua incubated from 0 to 24 h. The results are expressed in ng of PRL/0.5 g wwt

vo niske i konstantne. Taj podatak istovremeno ukazuje i na činjenicu da se prolaktin sintetizovan u endometriju ne akumulira u tkivu, kao što je slučaj kod prolaktinskih ćelija hipofize. Mišljenja smo da ova činjenica delimično objašnjava negativne rezultate koji su dobijeni u pokušaju da se po analogiji sa hipofizom izučava regulacija sinteze i sekrecije decidualnog prolaktina. Prema tome, ponašanje decidualnih ćelija in vitro, u pogledu sinteze prolaktina, više ukazuje na sličnost sa regulacijom sinteze u placenti, nego u hipofizi, bez obzira na identične fizikohemijske karakteristike decidualnog i hipofiznog prolaktina.

Zaključci — 1. Na osnovu dobijenih rezultata možemo zaključiti da se iseći humane decidue rane trudnoće mogu uspešno održavati u in vitro sistemu do 24 časa.

2. Sinteza ukupnih proteina izražena u cpm/mg solubilnih proteina veća je u decidui prvog trimestra graviditeta.

3. Humana decidua sintetiše i izlučuje značajnu količinu prolaktina, čija koncentracija raste sa vremenom. Ukupna količina prolaktina koju proizvede 1 g tkiva u toku 24 časa iznosi 3 µg.

Abstract

IN VITRO PROLACTIN (PRL) SYNTHESIS BY HUMAN DECIDUA

Vićovac Lj., Genbačev O.

A method for in vitro short term tissue culture of human decidua has been developed. Using this system linear increase in prolactin synthesis upto 24 h of incubation was demonstrated. The use of highly specific RIA h-PRL (INEP, Yugoslavia) enabled the measurement of PRL concentration, and the obtained value of 3 µg/g of wet tissue in 24 h is within the range recently reported by different authors. The developed in vitro system will be used to study the regulation of prolactin synthesis by human decidua during gestation.

Literatura

1. Genbačev O., Čemerikić B., Movsesijan M., Šulović V.: Protein synthesis by human fetal lung. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 134: 41—46, 1981.
2. Genbačev O., Vićovac Lj., Šulović V.: The effect of prolactin (PRL) on human fetal lung and liver protein synthesis in vitro. *J. Perinat. Med.*, u štampi, 1983.
3. Maslar I. A., Riddick D. H.: Prolactin production by human endometrium during the normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135: 751—759, 1979.
4. Riddick D. M., Luciano A. A., Kusmik W. F., Maslar I. A.: De novo synthesis of PRL by human decidua. *Life Sci.* 19: 1913—1922, 1978.

Adresa autora: Lj. Vićovac, INEP, Banatska 31b, 11080 Zemun.

PROLAKTIN I PROGESTERON U HUMANOM ENDOMETRIJUMU

Papić N., Vidaković B., Šulović V., Genbačev O.

Sažetak — Analizirani su serumi i tkivni ekstrakti humanog endometrijuma druge faze ciklusa u pacijentkinja sa urednim menstrualnim ciklusom i primarnim sterilitetom. Koncentracija PRL (RIA h-PRL, INEP) i PRG (RIA h-PRG, INEP) u serumu i tkivu određivana je radioimunološkom metodom. Dobijeni rezultati pokazuju da prolaktina nema u tkivnim ekstraktima bez obzira na koncentraciju PRL u serumu. Progesteron se javlja u niskim, ali relativno konstantnim koncentracijama u svim ispitivanim uzorcima endometrijuma. Nalaz PRG u tkivu nije u korelaciji sa histološkim nalazom, što ukazuje na vremensku razliku između pojave hormona u cirkulaciji i morfoloških promena u ciljnom organu. Ova činjenica može imati značajne kliničke implikacije.

UDC: 611.446:618.177:612.433.664+612.63.031.3

Key words — sterility female, endometrium, prolactin, progesterone, radio-immunoassay

Radiol. jugosl. 17: 291—293, 1983

Uvod — Pošto je nesumnjivo pokazano (1, 2) da humani endometrijum rane trudnoće sintetizuje znatnu količinu prolaktina (PRL), smatrali smo da je od interesa analizirati endometrijum druge faze ciklusa u smislu njegove sposobnosti za sintezu i sekreciju prolaktina i progesterona. Sa tim ciljem ispitivali smo prisustvo PRL i PRG u tkivu dobijenom prilikom endometrijalne biopsije i u serumu istih pacijentkinja.

Materijal i metode — Bioptični materijal dobijen je od 14 pacijentkinja sa redovnim menstrualnim ciklusom, hospitaliziranih sa dijagnozom primarnog steriliteta kojima je biopsija rađena između 23 i 26 dana ciklusa. Istovremeno uziman je i uzorak seruma u kome je vršeno određivanje progesterona (PRG) i prolaktina (PRL). Dobijeno tkivo je homogenizovano u hladnom fosfatnom puferu, centrifugirano na 10.000 rpm i dobijeni supernatant je služio za određivanje PRL i PRG. Rutinska histološka analiza bioptičnog materijala vršena je u kliničkoj laboratoriji, GAK, Beograd. Koncentracija PRL i PRG u tkivnim ekstraktima i serumima vršena je

radioimunološkim kompletima RIA h-PRL i RIA h-PRG (INEP, Jugoslavija).

Rezultati — Ukupno je obrađeno 14 pacijentkinja sa urednim menstrualnim ciklusom i primarnim sterilitetom u kojih je endometrijalna biopsija vršena između 23 dana i 26 dana ciklusa. Pacijentkinje su na osnovu koncentracije PRL u serumu podeljene u 2 grupe: grupu sa vrednostima PRL u serumu nižim od 1000 mIU/l (normoprolaktinemija) i grupu pacijentkinja sa povišenim koncentracijama PRL (iznad 1000 mIU/l).

Na tabeli 1 prikazani su rezultati za grupu pacijentkinja u kojih koncentracije PRL ne prelaze 1000 mIU/l. Koncentracija PRG odgovara fazi ciklusa u 5 od 6 ispitivanih pacijentkinja. Samo u jednom slučaju (pacijentkinja označena brojem 1) koncentracija PRG je u oblasti graničnih vrednosti karakterističnih za prelaz iz prve u drugu fazu ciklusa. Analizirajući tkivne ekstrakte bioptičnog materijala na prisustvo PRL i PRG, PRL se nije mogao dokazati ni u jednom uzorku, dok su se koncentracije PRG kretale između 0,3—0,6 ng/mg proteina. Nije

	SERUM		TKIVO		Histopatološki* nalaz
	PRL mJU/l	PRG nmol/l	PRL ng/mg prot.	PRG ng/mg prot.	
1	800	18,8	0	0,509	++
2	590	>127	0	0,581	+++
3	790	62	0	0,288	+++
4	560	66,8	0	0,281	+
5	540	33,4	0	0	+
6	680	35,3	0	0,375	++

* + — nedovoljno izraženo PRG dejstvo

++ — osrednje izraženo PRG dejstvo

+++ — dobro izraženo PRG dejstvo

Tabela 1 — Koncentracija PRL i PRG u serumu i ekstraktu biopsičkog materijala — grupa sa normoprolaktinemijom

Table 1 — PRL and PRG concentrations in serum and endometrial tissue extracts — normoprolactinaemic group

	SERUM		TKIVO		Histopatološki* nalaz
	PRL mJU/l	PRG nmol/l	PRL ng/mg prot.	PRG ng/mg prot.	
1	1500	13,4	0	0,566	++
2	1130	24,4	0	0,398	+++
3	1450	31,2	0	0,446	+
4	1050	8,6	0	0,231	+++
5	2100	35,0	0	0,284	++
6	1600	32,0	0	0,262	+++
7	1500	89,7	0	0,300	+
8	1200	42,9	0	0	+

* + — nedovoljno izraženo PRG dejstvo

++ — osrednje izraženo PRG dejstvo

+++ — dobro izraženo PRG dejstvo

Tabela 2 — Koncentracija PRL i PRG u serumu i ekstraktu biopsičkog materijala — grupa sa hiperprolaktinemijom

Table 2 — PRL and PRG concentrations in serum and endometrial tissue extracts — hyperprolactinaemic group

dobijena korelacija između serumskih i tkivnih koncentracija PRG.

Upoređujući dobijene parametre sa histološkim nalazom zapaža se vrlo slabo slaganje. Izuzetak je pacijentkinja označena brojem 2 u koje je izuzetno visoka koncentracija PRG u serumu odgovarala histološkom nalazu decidualne transformacije endometrijuma.

Upoređujući PRG u tkivu sa histološkim nalazom dobijeno je dobro slaganje kod pacijentkinje pod brojem 5 u koje je i pored visoke koncentracije PRG u serumu, sadržaj PRG u tkivu bio ispod donje granice osetljivosti testa, a histološki nalaz je ukazivao na slabo izraženo PRG dejstvo.

Na tabeli 2 prikazani su nalazi od 8 pacijentkinja sa povišenim PRL u serumu. Kon-

centracija PRG u serumu ne odgovara fazi ciklusa u 2 pacijentkinje, međutim histološki nalaz ukazuje na dobro ili srednje izraženo progesteronsko dejstvo. Koncentracija PRG u uzorku tkiva je u svih ispitanica u opsegu od 0,3—0,6 ng/mg proteina. Prolaktin nije nađen ni u jednom od ispitivanih uzoraka, bez obzira na koncentraciju uzorka.

Diskusija — Dobijeni rezultati pokazuju da tkivo humanog endometrijuma u drugoj fazi ciklusa sadrži slobodan progesteron čija je koncentracija relativno konstantna i nezavisna od koncentracije u serumu. Ukoliko se uporede nalazi PRG u serumu i tkivu, s jedne strane, sa histološkim nalazom, s druge strane, slaganje biohemijskih sa morfološkim podacima dobijeno je samo u ma-

lom broju slučajeva. Koncentracija PRG u serumu se ne poklapa sa stepenom progesteronizacije u skoro 80 % slučajeva, dok je slaganje između koncentracije PRG u tkivu i histološkog nalaza očigledno kod ekstremnih slučajeva, tj. kod veoma visokih ili veoma niskih koncentracija. Jedno od mogućih objašnjenja je da bihemijske promene prethode morfološkim, odnosno da je potrebno izvesno vreme da odgovarajući hormon deluje na ciljani organ i indikuje morfološki evidentne promene. Druga mogućnost je, što je manje verovatno za sve analizirane slučajeve, da se kod obrađenih pacijentkinja radi o oštećenju receptora za PRG u endometriju, usled čega, i pored odgovarajuće koncentracije PRG, izostaje biološki odgovor.

Prolaktin nije nađen ni u jednom ispitivanom ekstraktu endometrija. U ovom momentu ne možemo izvesti definitivan zaključak da se PRL ne sintetiše u endometriju izvan trudnoće iz razloga što se sve ispitivane pacijentkinje, bez obzira na uredan ciklus i prisustvo PRG u drugoj fazi ciklusa, ipak leče od primarnog steriliteta. Upravo negativan nalaz može da ukazuje da je nedostatak PRL jedan od uzroka nastalog poremećaja. Nismo bili u prilici, iz razumljivih etičkih razloga, da analiziramo endometriju potpuno zdrave žene koja je sposobna za začeće.

Zaključci — 1. U tkivnim ekstraktima humanog endometrija druge faze ciklusa nije pokazano prisustvo PRL, bez obzira na koncentraciju uzorka.

2. Progesteron se nalazi u tkivu endometrija druge faze ciklusa u relativno uskom opsegu koncentracija od 0,3—0,6 ng/mg proteina.

3. Histološki nalaz nije u vremenskoj korelaciji sa nalazom PRG u serumu i tkivnom ekstraktu biopsijskog materijala, što pokazuje da su bihemijske i morfološke promene vremenski razdvojene. Ova činjenica može da ima kliničke implikacije u smislu određivanja tačnog vremena vršenja biopsije.

Abstract

PROLACTIN AND PROGESTERONE IN HUMAN ENDOMETRIUM

Papić N., Vidaković B., Šulović V., Genbačev O.

Endometrial tissue extract and serum samples from patients with regular menstrual cycle and infertility problems have been studied. PRL and PRG concentrations have been determined by radioimmunological method (RIA h-PRL and RIA h-PRG, INEP, Yugoslavia). The obtained results indicate that PRL is not present in the endometrial tissue extracts, in both hyperprolactinaemic and normoprolactinaemic patients. Progesterone has been proved to be present in all examined tissue samples in low, but relatively constant concentrations. The presence of progesterone in the tissue samples was not correlated with the corresponding histological findings. This fact points out to the time lag period between the hormone action and evident morphological changes in the target tissue, the fact that might have some important clinical implications.

Literatura

1. Maslar I. A., Riddick D. H.: Prolactin production by human endometrium during normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135: 751—759, 1979.
2. Riddick D. M., Luciano A. A., Kuskim W. F., Maslar I. A.: De novo synthesis of PRL by human decidua. *Life Sci.* 19: 1913—1922, 1978.

Adresa autora: N. Papić, Klinička bolnica grada Beograda, 11000 Beograd.

Dvije doze po 120 mg na dan

Garamycin*

gentamicin injekcije 120 mg/1,5 ml

Kada je otežana trokratna primjena, Garamycin se može dati u dvije doze po 120 mg na dan (na 12 sati).

Liječenje Garamycinom svakih 12 sati:

- smanjuje rizik za bolesnika pri iv. primjeni jer je smanjen broj injekcija u jednom danu
- za trećinu smanjuje posao medicinskog osoblja
- za trećinu smanjuje potrošnju šprica i igala za injiciranje

- Visoko djelotvoran u liječenju sistemskih i lokaliziranih infekcija
- Sigurnost liječenja uz pravilnu primjenu
- 20-godišnje kliničko iskustvo
- 30 međunarodnih simpozija
- 10 tisuća i više publiciranih kliničkih izvještaja
- 40 miliona i više liječenih bolesnika

Oprema

10 ampula po 20 mg/2 ml

10 ampula po 80 mg/2 ml

10 ampula po 120 mg/1,5 ml

Za detaljnije informacije i literaturu obratite se proizvođaču.

* zaštićeno ime



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

KONCENTRACIJA PROLAKTINA (PRL) U SERUMU MAJKE, NOVOROĐENČETA I U AMNIONSKOJ TEČNOSTI

Cvetković M., Čemerikić B., Papić N.

Sažetak — Koncentracija PRL praćena je jednovremeno u serumu majke, krvi pupčanika i amnionskoj tečnosti, dobijenih neposredno posle spontanijh porođaja žena starosne dobi od 25—30 godina. Na osnovu rezultata dobijenih radioimunološkom metodom (RIA h-PRL — INEP, Jugoslavija), utvrđeno je da su koncentracije PRL u serumu majke značajno niže od koncentracija u krvi pupčanika (178.7 ± 56.6 u odnosu na $333 \pm 104.6 \mu\text{g/l}$), dok su najveće koncentracije nađene u amnionskoj tečnosti ($815.5 \pm 339.1 \mu\text{g/l}$). Pored značaja za utvrđivanje opsega normalnih vrednosti PRL za svaku grupu ispitivanih uzoraka, naši rezultati nesumnjivo potvrđuju da se PRL u trudnoći sintetise u hipofizi majke, humanom deciduiziranom endometriju i u hipofizi fetusa.

UDC: 612.433.664:618.346-008.8+3-053.31

Key words — prolactin-blood, mothers, infant newborn, amniotic fluid, radio-immunoassay

Radiol. Jugosl. 17: 295—297, 1983

Uvod — Trudnoću u žene pored drugih endokrinih promena karakteriše i prisustvo visoke količine PRL, jednovremeno u tri odvojena kompartmana: u cirkulaciji majke, u cirkulaciji fetusa i amnionskoj tečnosti. I pored tako visokih koncentracija PRL njegova uloga u trudnoći nije u potpunosti rasvetljena. Postoji nekoliko hipoteza o mogućoj ulozi prolaktina: osmoregulacija u amnionskoj tečnosti (4, 5), regulacija razvoja nadbubrežnih žlezda (7), maturacija pluća kod ploda (2, 3) i priprema mlečnih žlezda majke za laktaciju.

Cilj ovog rada je bio da se jednovremeno prati koncentracija PRL u serumu majke, amnionskoj tečnosti i krvi pupčanika u cilju dobijanja opsega normalnih vrednosti, koristeći komplet domaće proizvodnje. Ova ispitivanja su prvi korak u izučavanju moguće uloge prolaktina i eventualne kliničke primene dobijenih rezultata.

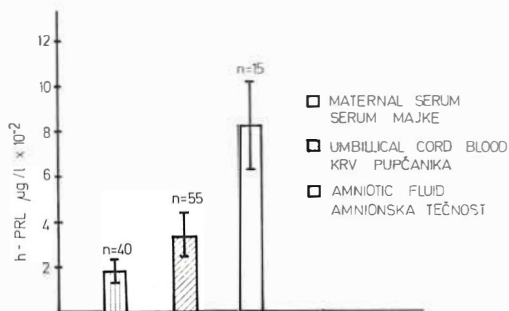
Materijal i metod rada — Koncentracija PRL određivana je u serumu 40 žena, u krvi pupčanika 55 novorođenčadi i u 15 uzoraka amnionske tečnosti dobijenih neposredno posle porođaja. Posebna pažnja je posve-

ćena izboru kliničkog materijala tj. uzimani su samo oni uzorci koji su dobijeni od spontanijh porođaja od žena starosne dobi od 25 do 30 godina. Koncentracija PRL određivana je radioimunološki pomoću kompleta RIA h-PRL — INEP, Jugoslavija.

Rezultati — Koncentracija PRL u serumu žena neposredno posle porođaja iznosila je $178.7 \pm 56.8 \mu\text{g/l}$. Vrednosti su se kretale od 98,4 do 262,4 $\mu\text{g/l}$. Od ukupno 40 ispitanica u tri javile su se iznimno visoke koncentracije PRL koje su iznosile 393,6 $\mu\text{g/l}$. Iz raspoloživih anamnestičkih podataka, kako o majci tako i o novorođenčetu, nismo bili u mogućnosti da utvrdimo neku vezu sa povišenim vrednostima PRL. U daljim ispitivanjima na većem broju trudnica pokušaćemo da utvrdimo razloge pojave takvih ekstremno visokih koncentracija PRL. Koncentracija PRL u krvi pupčanika iznosila je u proseku $333,8 \pm 104,6 \mu\text{g/l}$. Vrednosti su se kretale od 172 do 393,6 $\mu\text{g/l}$. Nije zapažena zavisnost koncentracije PRL od pola, telesne težine i apgar skora novorođenčeta.

Koncentracija PRL u amnionskoj tečnosti iznosila je $818,5 \pm 339,1 \mu\text{g/l}$. Vrednosti su se kretale od 459,2 do 1311,9 $\mu\text{g/l}$.

Ukoliko se uporede vrednosti koncentracije PRL u serumu majke, novorođenčeta i u amnionskoj tečnosti (slika 1), zapaža se da je koncentracija u amnionskoj tečnosti veća za 4 do 8 puta od koncentracije u serumu majke i za 2—3 puta od koncentracije u krvi pupčanika.



Slika 1 — Koncentracije PRL u serumu majke, novorođenčeta i u amnionskoj tečnosti određene su radioimunološkom metodom (RIA h-PRL, INEP, Jugoslavija). Rezultati su izraženi u $\mu\text{g/l}$

Fig. 1 — PRL concentration in maternal serum, umbilical cord blood and amniotic fluid have been determined using radioimmunological method (RIA h-PRL, INEP, Yugoslavia). Results are expressed as $\mu\text{g/l}$

Diskusija — Na osnovu dobijenih rezultata možemo zaključiti da su koncentracije PRL u serumu majke značajno niže od koncentracija u krvi pupčanika, dok su najveće koncentracije nađene u amnionskoj tečnosti. Po apsolutnim vrednostima dobijene koncentracije uklapaju se u vrednosti koje su dobili drugi istraživači koristeći komplete drugih proizvođača. U odnosu na rezultate Suchaneka i sar. (6) za koncentraciju PRL u krvi pupčanika, naše srednje vrednosti su nešto više, dok se koncentracije PRL u serumu uklapaju u opseg normalnih vrednosti po Biswas-u (1). Kao i drugi autori, i mi smo dobili velike standardne devijacije koje ukazuju na velike varijacije unutar kontrolne grupe. Značajne razlike u koncentraciji PRL u ispitivanim grupama uzoraka nesumnjivo potvrđuju pretpostavku o nezavisnom mestu produkcije prolaktina, tj. da se PRL sintetishe na tri različita nivoa: u hipofizi majke, hipofizi fetusa i u humanom decidualizira-

nom endometriju. Smatramo da ovaj pristup može ubuduće da doprinese boljem razumevanju uloge PRL u toku trudnoće, i da, u kombinaciji sa drugim eksperimentalnim pristupima, omogući upoznavanje mehanizama regulacije sinteze i sekrecije PRL u hipofizi majke i ploda, s jedne strane, i decidui, s druge strane.

Zaključci — 1. Na osnovu dobijenih rezultata možemo zaključiti da se PRL u toku trudnoće sintetishe u povećanoj količini u hipofizi majke i fetusa i u decidualiziranom endometriju.

2. Najveće koncentracije PRL nađene su u amnionskoj tečnosti $818,5 \pm 339,1 \mu\text{g/l}$, zatim u krvi pupčanika $333,8 \pm 104,6 \mu\text{g/l}$ i najzad u serumu majke $178,7 \pm 56,8 \mu\text{g/l}$.

3. Uloga i regulacija sinteze i sekrecije PRL u toku trudnoće još uvek nije dovoljno jasna i zahteva dalja ispitivanja.

Abstract

PRL CONCENTRATION IN MATERNAL SERUM, UMBILICAL CORD BLOOD AND IN AMNIOTIC FLUID

Cvetković M., Čemerikić B., Papić N.

PRL concentration has been determined simultaneously in maternal serum, umbilical cord blood and amniotic fluid, obtained immediately after spontaneous deliveries from women aged 25—30 years. Our results obtained using radioimmunological method (RIA h-PRL — INEP, Yugoslavia) show that the PRL concentration in maternal serum is significantly lower than in cord blood (178.7 ± 56.6 and $333.8 \pm 104.6 \mu\text{g/l}$ respectively), while the highest concentrations are found in amniotic fluid ($818.5 \pm 339.1 \mu\text{g/l}$). Besides the importance for establishing the range of normal PRL concentrations in each studied group, our results clearly demonstrate that, during gestation, PRL is synthesized by mother's pituitary, human decidualized endometrium and fetal pituitary.

Literatura

1. Biswas S., Rodeck C.H.: Plasma prolactin levels during pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaecol. 83: 683—687, 1976.
2. Hamosh M., Hamosh P.: The effect of prolactin on the lecithin content of fetal rabbit lung.
3. Hauth J.C., Parker C.R., MacDonald P.C., Porter J.C., Johnston J.M.: A role of fetal prolactin in lung maturation. Obstet. Gynecol. 51: 81—88, 1978.

4. Josimovich J. B.: The role of pituitary prolactin in fetal and amniotic fluid water and salt balance. U: Prolactin and human reproduction (Crosignani, P. G., Robyn C., ed.), Academic Press, London, 1977 (27—36).

5. Leontic E. A., Tyson J. E.: Prolactin and fetal osmoregulation: water transport across isolated human amnion, *Am. J. Physiol.* 232: R 124—126, 1977.

6. Suchanek E.: Fiziologija prolaktina u toku života žene. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 1981.

7. Winters A. J., Colston C., MacDonald P. C., Porter J. C.: Fetal plasma prolactin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 626—629, 1975.

TRGOVSKA DELOVNA ORGANIZACIJA

SANOLABOR

LJUBLJANA, Cigaletova 9

Telefon: 317 355

Telex: 31668 YU SANLAB

Nudi široko izbiro blaga domačega in inozemskega izvora v naslednjih področjih:

- medicinske, znanstvene, optične, farmacevtske in druge aparate ter opremo,
- medicinske instrumente in specialno medicinsko potrošno blago za enkratno uporabo,
- rentgen aparate, RTG 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, reagense, kemikalije in pribor,
- aparate, instrumente za medicino dela in varstvo okolja,
- lekarniško opremo, embalažo, obvezilni material, gumi sanitetno blago,
- opremljamo zdravstvene organizacije in ostale 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 30-LETNIMI IZKUŠNjami

Članica: Poslovna skupnost proizvodnih in blagovno
IRIS prometnih delovnih organizacij, n. sol. o.
Ljubljana, Cigaletova 9

Članica:
Poslovna skupnost proizvajalcev in prometa
proizvodov za zdravstvo SFRJ — Beograd

OCENA VITALNOSTI CORPUS LUTEUMA ODREĐIVANJEM NIVOVA VREDNOSTI HORMONA U PLAZMI

Marković D., Pavlović T., Lajtner S.

Sažetak — Prepoznavanje različitih profila nepravilnih menstrualnih ciklusa u odnosu na »normalne« menstrualne cikluse predstavlja značajan dijagnostički problem. Zbog toga smo nastojali da pravilnom kategorizacijom, na osnovu najodgovornijih hormonskih koncentracija za odvijanje pravilnog toka menstrualnog ciklusa, na našem kliničkom-laboratorijskom materijalu izdvojimo grupu žena sa anovulatornim ciklusom i ciklusom sa zakasnelom ovulacijom. Kod svake ove grupe sa prosečno 6 krvnih uzoraka odredili smo nivo vrednosti 17 beta estradiola, luteotropnog hormona (LH) i progesterona. Uporedo, odredili smo nivo vrednosti istih ovih hormona kod ispitanica sa »normalnim« tokom menstrualnog ciklusa. Uporedili smo ove dve statističke grupe i stvorili kriterij tačnog termina ovulacije u okviru dana koji će nam poslužiti kao osnova za određivanje termina ovulacije u okviru časa.

UDC: 618.173:616-07:611.652

Key words — menstruation disorders-diagnosis, corpus luteum, hormones

Radiol. lugosl. 17: 290—302, 1983

Uvod — U početku menstrualnog ciklusa ovarijalni folikul naglo izlučuje povećanu koncentraciju 17 beta estradiola pod uticajem FSH (folikulostimulišućeg hormona) izlučenog iz hipofize. U momentu kada 17 beta estradiol dostigne visoku koncentraciju, LH (luteotropni hormon) ubrzo postiže svoju najvišu tačku, koji utiče na izazivanje ovulacije. Corpus luteum se razvija i nastaje luteinska faza u kojoj se progesteron luči u povećanim koncentracijama (4). Estrogeni (17 beta estradiol) su sintetizirani u stromi jajnika, ali najznačajniji deo potiče od folikula i corpus luteuma.

Danas kada se postavlja pitanje tačnog vremena (časa) u okviru predviđenog dana ovulacije za uzimanje oocita za in vitro oplodnju, dobro poznavanje izlučivanja gore navedenih hormona predstavlja osnovno i ključno pitanje uspeha »extra korporealne« oplodnje (3).

Materijal i metode rada — Podatke smo dobili izdvajanjem rezultata nivoa vrednosti 17 beta estradiola, luteotropnog (LH) hormona i progesterona kod 27 ispitanica sa karakteristikama anovulatornog ciklusa i ci-

klusa sa zakasnelom ovulacijom. Uzeti broj krvnih uporaka u različitom periodu menstruacije bio je 6.

Tehnika određivanja za sve hormone bila je radioimunološka kompletima firme BIODATA. Uz svaku seriju određivanja pratili smo reproducibilnost kontrolnim serumima i vlastitim »pooled« serumima. Uporedo iste ove hormone uradili smo kod žena sa urednim menstrualnim ciklusom — N = 20. Sve dobijene vrednosti proverili smo sa anamnestičkim podacima kod svake pacijentkinje.

Rezultati — Na tabeli 1 izneti su rezultati dobijeni statističkom obradom nivoa vrednosti 17 beta estradiola, LH i Progesterona, folikularne faze, ovulatornog pika i luteinske faze »normalnog« menstrualnog ciklusa. Iz tabele se vidi da iznete srednje vrednosti uključuju velike biološke varijacije (SD) individualnih vrednosti ispitanih žena »normalnog« menstrualnog ciklusa za sva tri hormona u sve tri faze ciklusa. Uočava se povećanje nivoa vrednosti 17 beta estradiola kao pre ovulatorni pik i početka velikog porasta LH vrednosti (17 beta estrad. $\bar{X}$ = 0,98

$\pm 0,32$ nmol/L i LH $\bar{X} = 109,31 \pm 48,11$ mIU/L). Na tabeli se uočava značajna razlika nivoa vrednosti progesterona u plazmi u toku folikularne i luteinske faze.

Na tabeli 2 dati su rezultati tipičnog ciklusa sa zakasnelom ovulacijom gde se uočava produžena folikularna faza u toku očekivane ovulacije. Do porasta nivoa vrednosti 17 beta estradiola i LH dolazi u neznatnim koncentracijama (17 β estradiol $\bar{X} = 0,31 \pm 0,27$; LH $\bar{X} = 13,73 \pm 9,82$), a očekiva-

na luteinska faza postaje momenat nastanka ovulacije (17 β estradiol $\bar{X} = 1,00 \pm 0,23$ nmol/L i LH $\bar{X} = 97,32 \pm 43,51$).

Na tabeli 3 prikazane su vrednosti istih ovih hormona kod anovulatornog ciklusa, gde se ne opažaju karakteristični nagli porast 17 beta estradiola, kao prethodnik velikog talasa LH vrednosti neophodnog u odigravanju »normalne ovulacije«. Unutar ove grupe ispitanica postoje takođe velike biološke varijacije individualnog tipa.

	Dani ciklusa	17 beta estrad. $\bar{X} \pm SD$ nmol/L	17 beta estrad. gran. vr. nmol/L	LH $\bar{X} \pm SD$ mIU/L	LH gran. vr. mIU/L	Progesteron $\bar{X} \pm SD$ nmol/L	Progesteron gran. vr. nmol/L
Folikular. faza	8 11	$0,23 \pm 0,15$ $0,25 \pm 0,12$	0,08—0,40	$13,17 \pm 6,50$ $14,02 \pm 7,13$	3,92—21,80		
Ovulatorni pik	13 14	$0,98 \pm 0,32$ $0,91 \pm 0,47$	0,48—1,52	$95,84 \pm 51,03$ $109,31 \pm 48,11$	38,90—195,0	$5,16 \pm 1,72$ $10,01 \pm 2,03$	2,78—7,43
Luteinska faza	19 24	$0,54 \pm 0,21$	0,21—0,93	$53,17 \pm 27,20$ $15,01 \pm 7,16$		$38,46 \pm 17,33$ $20,08 \pm 7,21$	25,30—93,20

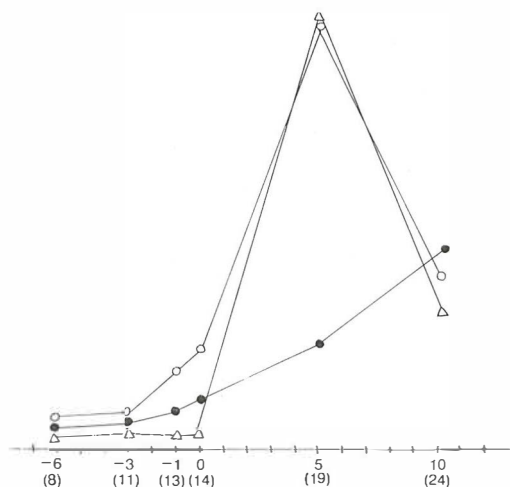
Tabela 1 — Nivo vrednosti 17 beta estradiola, luteotropnog hormona (LH) i progesterona kod žena sa urednim menstrualnim ciklusom (N = 20)

	Dani ciklusa	17 beta estrad. $\bar{X} \pm SD$ nmol/L	17 beta estrad. gran. vr. nmol/L	LH $\bar{X} \pm SD$ mIU/L	LH gran. vr. mIU/L	Progesteron $\bar{X} \pm SD$ nmol/L	Progesteron gran. vr. nmol/L
Folikular. faza	8 11	$0,17 \pm 0,09$ $0,18 \pm 0,10$	0,075—0,280	$13,69 \pm 7,12$ $14,47 \pm 6,71$	3,83—20,81	$4,91 \pm 1,76$ $5,01 \pm 2,03$	2,71—7,41
Ovulatorni pik	13 14	$0,25 \pm 0,25$ $0,31 \pm 0,27$	0,07—0,830	$12,17 \pm 8,93$ $13,73 \pm 9,82$	3,90—20,55	$5,27 \pm 1,91$ $8,71 \pm 4,52$	2,52—8,17
Luteinska faza	19 24	$1,00 \pm 0,23$ $0,47 \pm 0,18$	0,63—1,37	$97,32 \pm 43,51$ $37,81 \pm 27,13$	60,8—165,20	$21,17 \pm 16,53$ $42,02 \pm 6,18$	25,14—87,19

Tabela 2 — Nivo vrednosti 17 beta estradiola, luteotropnog hormona (LH) i progesterona kod žena sa zakasnelom ovulacijom u toku menstrualnog ciklusa (N = 12)

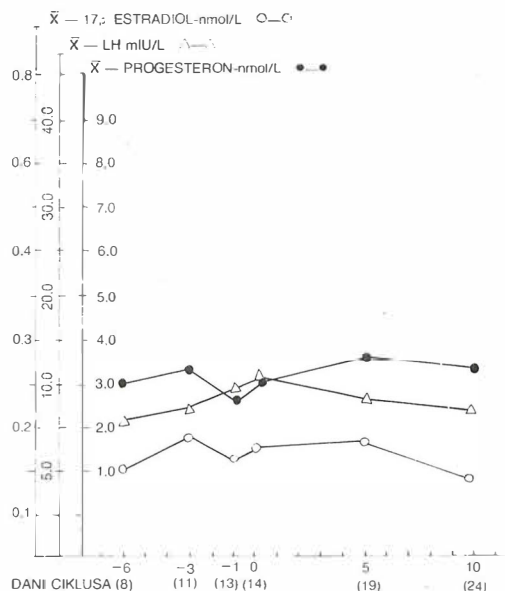
	Dani ciklusa	17 beta estrad. $\bar{X} \pm SD$ nmol/L	17 beta estrad. gran. vr. nmol/L	LH $\bar{X} \pm SD$ mIU/L	LH gran. vr. mIU/L	Progesteron $\bar{X} \pm SD$ nmol/L	Progesteron gran. vr. nmol/L
Folikular. faza	8 11	$0,15 \pm 0,08$ $0,18 \pm 0,06$	0,01—0,23	$7,8 \pm 4,65$ $8,0 \pm 5,17$	3,75—14,51	$2,99 \pm 2,62$ $3,20 \pm 2,71$	0,20— 8,21
Ovulatorni pik	13 14	$0,16 \pm 0,10$ $0,17 \pm 0,09$	0,03—0,26	$9,2 \pm 3,07$ $10,13 \pm 5,45$	2,63—16,00	$2,57 \pm 3,01$ $3,01 \pm 2,71$	0,25— 7,58
Luteinska faza	19 24	$0,18 \pm 0,07$ $0,15 \pm 0,08$	0,02—0,32	$8,2 \pm 6,47$ $8,0 \pm 6,31$	2,53—13,16	$3,52 \pm 3,43$ $3,41 \pm 2,91$	0,47—10,02

Tabela 3 — Nivo vrednosti 17 beta estradiola, luteotropnog hormona (LH) i progesterona kod žena sa anovulatornim ciklusom (N = 15)



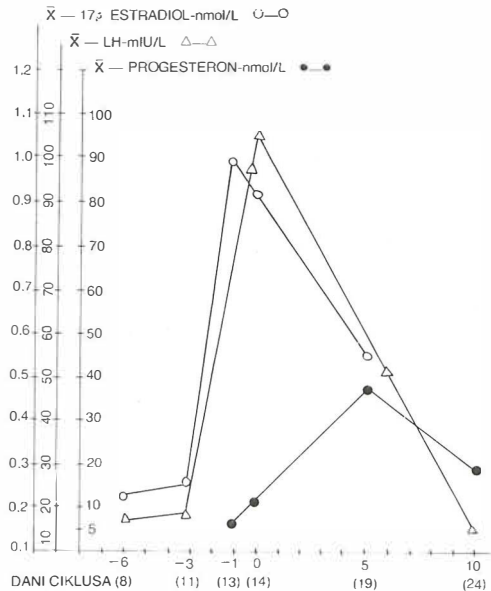
Slika 2 — Međusobni odnos prosečnih vrednosti 17 beta estradiola, LH i progesterona kod žena sa zakasnelom ovulacijom u toku menstrualnog ciklusa

Fig. 2 — Mutual relationship of average values estradiol-17 beta, LH and progesteron by women with retarded ovulation during menstrual cycle



Slika 3 — Međusobni odnos prosečnih vrednosti 17 beta estradiola, LH i progesterona kod žena sa anovulatornim ciklusom

Fig. 3 — Mutual relationship of average values estradiol-17 beta, LH and progesteron by women with anovulatory cycle



Slika 1 — Međusobni odnos prosečnih vrednosti 17 beta estradiola, LH i progesterona u toku »normalnog« menstrualnog ciklusa

Fig. 1 — Mutual relationship of average values estradiol-17 beta, LH and progesteron during »normal« menstrual cycle

Diskusija — Kvantitativne studije o koncentraciji hormona u plazmi za svaku pojedinu fazu menstrualnog ciklusa kao procenu rasta folikula i vitalnosti corpus luteuma u toku anovulatornog ciklusa (tabela 3) upoređene sa vrednostima dobijenih kod žena sa urednim menstrualnim ciklusom (tabela 1) pokazuju odsustvo znatno povišenog preovulatornog pika 17 beta estradiola 13. dana i nepostojanje ovulatornog pika LH u toku 14. dana ciklusa. Sve vrednosti su bez obzira na biološke varijacije znatno snižene u odnosu na »normalne«.

Statističkom obradom rezultata dobijenih kod žena sa zakasnelom ovulacijom (tabela 2) uočavaju se normalne bazične vrednosti hormona, s tim da se očekivani preovulatorni pik 17 beta estradiola i ovulatorni pik LH pojavljuju u fazi luteinskoj — 19. dan ciklusa, a ne 13. dana i 14. dana ciklusa.

Zaključak — Osnovni cilj ovog rada je da se na osnovu kvantitativnih studija nivoa vrednosti hormonskih koncentracija 17 beta estradiola, LH i progesterona u plazmi po-

kuša da iznijansiraju razni tipovi nepravilnih menstrualnih ciklusa a, s tim u vezi stvori jasan kriterij »normalnog« menstrualnog ciklusa kao bitne osnove za ekstra korpornu oplodnju.

Proučavanjem laboratorijskog materijala vezanog za ispitivanje gore navedenih hormona i u skladu sa anamnestičkim podacima u cilju otkrivanja raznih nepravilnosti menstrualnog ciklusa (736 ispitanica) nameće se ozbiljna potreba pravilnog odabiranja termina uzimanja materijala, kao i neophodnost serijskog određivanja hormona kroz duži vremenski period.

Abstract

VITALITY EVALUATION OF CORPUS LUTEUM BY DETERMINING THE LEVEL OF VALUES IN PLASMA HORMONES

Marković D., Pavlović T., Lajtner S.

In order to recognize different types of irregular menstrual cycles relative to »normal« menstrual cycle being an essential factor in extra corporal fertility, we have established normal values of estradiol-17 beta, LH and progesterone on the 8-th, 11-th, 13-th, 14-th, 19-th, 20-th day of the cycle.

According to the above values:

- an explanation of "normal" average is given for each hormon separately;
- mutual behaviour of the main hormones during the three phases of the cycle is given;
- the necessity for serial measurement through the period of follicular, ovulatory and luteal phase with these persons is stressed;
- values of irregular menstrual cycles are given in order to focus on essential differences in spite of the large biological variations and apparently normal basic values.

Literatura

1. Descomps B., Nicolas J. C., Chikhaoui Y., Crastes de Paulet A.: J. of Sterbiochemistry 12: 385—491, 1980.
2. Nicolas J. C., Boussioux A. V., Descomps B., Crastes de Paulet A.: Clinical Chimica Acta 92: 1—9, 1979.
3. Trounson A. O., Leeton J. F. and Wood C.: In vitro fertilization and embryo transfer in the human. In follicular maturation and Ovulation. IV the Reinier de Graaf Symposium Excepta Medica, Amsterdam, 1981.
4. Wide, Nilus J., Gemzell C., Roos P.: Acta endocr., Supplement 174, 1: 1973.

Adresa autora: Dr Darinka Marković, Klinička bolnica »Jezero«, 71000 Sarajevo.

ZNAČAJNOST RAZLIKE KONCENTRACIJE PROGESTERONA PO POJEDINIM NEDELJAMA GESTACIJE I ZNAČAJ DNEVNIH VARIJACIJA U TOKU RANE TRUDNOĆE

Paunović Dj. R., Vučković S., Paunović R.

Sažetak — Analizirane su vrednosti progesterona u toku rane trudnoće (IV. do X. nedelja). Testiranjem statističke značajnosti dobijeno je da se vrednosti koncentracije progesterona za IV. i V. nedelju značajno ne razlikuju. Vrednosti V. i VI. kao i VI. i VII. nedelje se značajno razlikuju. Postoji umeren porast koncentracije progesterona u VII., VIII. i IX. nedelji (statistički ne postoji značajna razlika) i značajno povećanje u X. nedelji.

Kada su u pitanju dnevne varijacije koncentracije progesterona, analiziranjem pojedinih uzoraka uzetih u 8, 14 i 20 časova, dobija se da vreme uzimanja krvi za analizu ne utiče statistički značajno na koncentraciju progesterona.

UDC: 618.21.231:612.63.031.3

Key words — pregnancy trimester first, progesterone-blood

Radiol. lugosl. 17: 303—306, 1983

Uvod — Određivanje koncentracije progesterona je važno u kontrolisanju normalnog toka trudnoće (1). Od posebne je važnosti njegovo doziranje u ranoj trudnoći kada normalno odvijanje trudnoće zavisi isključivo od funkcione aktivnosti žutog tela (2). Iako žuto telo može da nastavi sa stvaranjem hormona u različitim količinama tokom cele trudnoće (8), njegova uloga prestaje da bude glavna posle VII.—VIII. nedelje (3) kada placenta preuzima steroidnu funkciju. Kao merilo funkcione aktivnosti žutog tela uzeli smo koncentraciju serumskog progesterona zato što je ona merilo fiziološki stimulisanog žutog tela (LH, odnosno HCG) i kao takva odgovara za praktične kliničke potrebe. Našim ranijim ispitivanjem smo dokazali da ne postoji razlika u koncentracijama progesterona u toku lutealne faze menstrualnog ciklusa i lutealne faze graviditeta (6).

Uopšte, jasno je da poremećaj u sekreciji progesterona može da prethodi pobačaju (2), ali njegovo određivanje u krvi još uvek nije uvedeno kao rutinsko određivanje za praktičnu kliničku upotrebu. Razlog za to je što RIA metoda zahteva određenu opre-

mu i, što je važnije, postojanje normalnih vrednosti koncentracije progesterona po pojedinim nedeljama graviditeta. Kao i za druge hormone svaka laboratorija treba da ima svoje normalne vrednosti.

Važnost određivanja koncentracije progesterona može da umanjuje konstatacija pojedinih autora o postojanju dnevnih varijacija koncentracije progesterona kod jedne iste trudnice kao i postojanje razlike u koncentracijama u pojedinim nedeljama trudnoće.

Cilj rada nam je da ukažemo na značajnost razlike u koncentracijama progesterona po pojedinim nedeljama graviditeta (od IV. do X. nedelje) i na uticaj vremena uzimanja krvi na koncentraciju progesterona u serumu trudnice za isti period graviditeta.

Materijal i metoda — Primenili smo RIA metodu komplet reagenasa firme »Hoechst« i to dilucionni postupak (opseg razblaženja 1 : 10).

Ispitivanje osobe smo podelili u dve grupe. Prvu grupu predstavlja 299 trudnica starosti trudnoće od IV.—X. nedelje. One su odabrane od većeg broja žena koje su se obratile za legalni prekid trudnoće Gi-

Statistički pokazatelj	Nedelje trudnoće						
	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
X	89.23	89.24	105.82	117.67	121.58	125.13	147.09
SD	14.45	17.32	23.7	25.18	30.20	25.92	34.93
n	18	40	90	70	43	20	17

Tabela 1 — Dinamika koncentracije progesterona u serumu trudnica

Poređene nedelje	Varijanski količnik	P	Tumačenje
IV : V	0.243	0.70	ne postoji značajna razlika
V : VI	11.580	0.0008	vrlo visoka značajnost
VI : VII	8.401	0.004	visoka značajnost
VII : VIII	0.619	0.432	ne postoji
VIII : IX	0.261	0.609	ne postoji
IX : X	6.733	0.010	postoji značajna razlika
VI : IX	9.271	0.0026	postoji značajna razlika

Tabela 2 — Značajnost razlike u koncentracijama progesterona po pojedinim nedeljama graviditeta

nekolokoško-akušerskoj službi Medicinskog centra u Zaječaru. Za ispitivanje smo uzimali žene od 18—35 godina sa pogodnom anamnezom (normalan tok ranijih trudnoća bez primanja gestagena, bez spontanijih pobačaja i uredan menstrualni ciklus pre začeca). Žene koje su krvarile, imale bolove ili druge tegobe nisu uzimane za ispitivanje. Starost trudnoće određivana je na osnovu podataka o poslednjoj menstruaciji. Krv za analizu uzimali smo u toku prepodneva (od 8—10 časova).

Uzimanje krvi za ispitivanje dnevnih varijacija koncentracije progesterona vršeno je kod 12 klinički zdravih trudnica u lutealnoj fazi graviditeta. Svakoju trudnici uzimana je krv u 8, 14 i 20 časova. Doziranje progesterona vršeno je istim kompletom reagensa u isto vreme i pod istim uslovima. Kod jedne trudnice (V. nedelja graviditeta) uzimana je krv svakog sata od 8,30—19,30 časova (ukupno 12 uzoraka).

Rezultati rada i diskusija — Rezultate rada prikazujemo tabelarno.

Analizom dobijenih vrednosti u tabelama 1 i 2 možemo konstatovati sledeće: srednje vrednosti koncentracije progesterona u grupi trudnica od IV.—X. gestacione nedelje kretale su se od 89.23 mol/l za IV. nedelju do 147.09 nmol/l za X. nedelju. Testiranjem statističke značajnosti dobijamo da se vrednosti za IV. i V. nedelju značajno ne razlikuju. Vrednosti V. i VI., kao i VI. i VII. nedelje se značajno razlikuju. Postoji umeren porast koncentracije progesterona u VII., VIII. i IX. nedelji (statistički ne postoji značajna razlika) i značajno povećanje u X. nedelji. Vrednosti VI. i X. nedelje se značajno razlikuju. Postoji, dakle, porast koncentracije progesterona u VI. nedelji i zadržavanje u okviru tog opsega do IX. nedelje sa značajnim povećanjem u X. nedelji. Yoshimi i Mishell opisuju privremen pad koncentracije progesterona između V. i IX. nedelje. Treba naglasiti da je studija Yoshimi-ja rezultat analiziranja grupa trudnica koje su zatrudnele posle prethodne primene gonadotropina, a Mishell-ova ispitivanja podrazumevaju trudnice koje nisu bile strogo selekcionisane u pogledu starosti trudnoće. Tulchinsky i saradnici nalaze povećane koncentracije estrogena, progesterona i 17-OH progesterona sve do V. nedelje, a nakon toga dolazi do povećanja samog estrogena, 17-OH progesteron počinje da opada, a koncentracija progesterona ostaje nepromenjena sve do X. nedelje trudnoće. Znači, nije evidentirano značajno povećanje ili pad koncentracije progesterona u serumu. Značajno povećanje koncentracije progesterona počinje nakon X. nedelje da bi u XIII. nedelji ovo povećanje iznosilo 50 % više u odnosu na V. nedelju. Daniel i saradnici su analizirali grupu normalnih trudnica koje su dolazile za prekid trudnoće. Starost trudnoće bila je procenjena datumom o poslednjoj menstruaciji i kliničkim pregledom. Oni su dobili pad koncentracije progesterona od VI. do IX. nedelje u odnosu na V. nedelju. Hernan-

dez Horta i saradnici nisu evidentirali pad koncentracije progesterona između VI. i IX. nedelje, već koncentracije progesterona raste. Harrison takođe ne nalazi signifikantni pad koncentracije progesterona od VI. do IX. nedelje.

Ako uporedimo naše rezultate sa diskutovanim rezultatima zapažamo izvesnu podudarnost. Nepostojanje razlike u koncentracijama progesterona u IV. i V. nedelji se realno očekuje, jer u ovoj fazi graviditeta mesto stvaranja progesterona je isključivo žuto telo (1, 2, 3, 8). Značajnu razliku koncentracija progesterona između V. i VI. odnosno VI. i VII. nedelje objašnjavamo započetom placentacijom pa je progesteron u cirkulaciji dvojakog porekla — iz žutog tela i posteljice. Od VII. do IX. nedelje nije zapažena razlika, ali u X. nedelji registrujemo značajan porast koncentracije progesterona što objašnjavamo uvećanjem sekrecijskog kapaciteta endokrine placente.

Naše ispitivanje o dnevnim varijacijama koncentracije progesterona prikazujemo na tabeli 3.

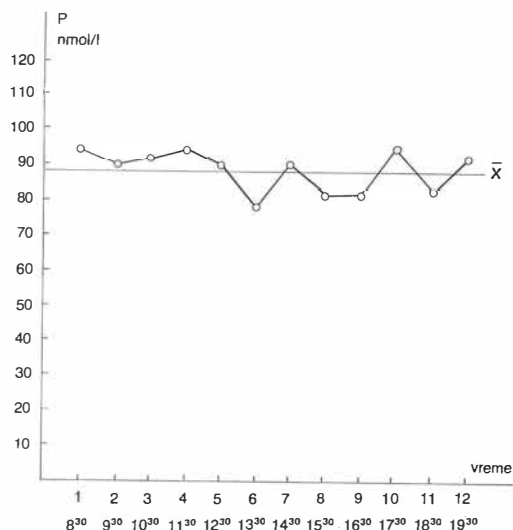
Redni broj	Progesteron (nmol/l)		
	u 8h	u 14h	u 20h
1	108.12	124.02	101.76
2	76.32	60.42	73.14
3	130.38	130.38	124.02
4	143.01	146.28	143.01
5	57.24	60.42	63.60
6	60.42	63.60	60.42
7	66.78	60.42	63.60
8	41.34	38.16	54.06
9	130.38	108.12	85.86
10	104.94	101.76	95.40
11	108.12	114.48	120.84
12	95.40	85.86	92.22
$\bar{x}$	93.54	91.16	88.50

Tabela 3 — Uticaj vremena uzimanja krvi na koncentraciju progesterona u serumu trudnica u ranoj trudnoći

Statističkom analizom dobijenih podataka (analiza varijanse) zaključuje se da je verovatnoća nulte hipoteze (pretpostavka da sva tri vremena pripadaju istom osnovnom skupu) veoma velika ($P = 0.93$). To znači da vreme uzimanja krvi za analizu ne utiče značajno na koncentraciju progesterona.

Kao što smo već napomenuli, kod jedne trudnice uzimali smo krv za određivanje

koncentracije progesterona svakog sata od 8.30—19.30 časova. Dobijene rezultate prikazujemo na grafikonu 1. Vidimo da u odnosu na srednju vrednost pojedine vrednosti ne odstupaju značajno.



Vreme	P (nmol/l)
1 (8.30)	95.40
2 (9.30)	89.04
3 (10.30)	92.40
4 (11.30)	95.40
5 (12.30)	89.04
6 (13.30)	76.32
7 (14.30)	89.04
8 (15.30)	82.68
9 (16.30)	82.68
10 (17.30)	95.40
11 (18.30)	82.68
12 (19.30)	92.22
$\bar{x}$	88.27

Grafikon 1 — Vrednosti progesterona kod trudnice M. N. (V. ned. grav.) u toku dana

U dostupnoj nam literaturi nismo naišli na slična ispitivanja. Tulchinsky i Ryan diskutuju o fluktuacijama progesterona u toku dana bez konkretnih zaključaka.

Zaključak — 1. Ne postoji razlika u koncentracijama progesterona u IV. i V. nedelji graviditeta.

Vrednosti V. i VI., kao i VI. i VII. nedelje se značajno razlikuju. Postoji umeren porast koncentracije progesterona u VII., VIII. i IX.

nedelji (statistički ne postoji značajna razlika) i značajno povećanje u X. nedelji.

2. Ne postoje dnevne oscilacije u lučenju progesterona od strane žutog tela trudnoće koje bi značajno uticale na dijagnostičku vrednost doziranja progesterona pa se krv za analizu može uzimati bilo kada u toku dana.

Abstract

THE SIGNIFICANCE OF DIFFERENCES OF PROGESTERONE CONCENTRATIONS IN SEPARATE WEEKS OF PREGNANCY AND THE SIGNIFICANCE OF DAILY VARIATIONS IN THE COURSE OF EARLY PREGNANCY

Paunović Đ. R., Vučković S., Paunović R.

The progesterone values in the course of early pregnancy (IV—X weeks) were analyzed. By testing statistical significance, the difference between progesterone concentrations in IV and V week was not registered. The difference of values for V and VI, as VI and VII week was significant. Moderate increase of progesterone concentrations was found in VII, VIII and IX week (without statistical significance), but significant increase in X week was shown. The study of daily variations of progesterone concentrations, by analyzing individual blood samples obtained in 8, 14 and 20 hours, indicates that the time of blood samples taking is not a factor with important influence to progesterone concentration.

Literatura

1. Buster J. E., Marshal J. R.: Conception, camete and ovum transport, implantation, fetal-placental hormones, hormonal preparation for parturition control, in De Groot L. J.: *Endocrinology* (Grune and Stratton ed.), New York, 1979 (1559).
2. Csapo A. I., Pulckkinen M. O., Wiest G. V.: Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115: 759, 1973.
3. Harrison F. R., Youssefnejadin E., Brodovky H., Johnson M., Dewhurst J.: Secretion patterns of plasma progesterone, 17-OH P and 20 hydrohypregn-4-en-3-one in early normal pregnancy. *British Jurnal of Obstetrics and Gynecology*: 85: 921, 1978.
4. Hernandez-Horta J. L., Gordillo-Fernandez J., Soto-Delom B., Cortez-Gallegos J.: Direct evidence of luteal insufficiency, in women with habitual abortion. *Obstet. Gynecol.* 49: 705, 1977.
5. Mishell R. D., Thorneycroft H. L., Nagata Y., Murata T., Nakamura R.: Serum gonadotropin and steroid patterns in early human gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117: 631, 1973.

6. Paunović R.: Određivanje koncentracije progesterona u serumu u toku menstrualnog ciklusa i rane trudnoće. Doktorska disertacija, Beograd, 1982.

7. Tulchinsky D.: Plasma estradiol, estriol and progesterone in human pregnancy. II. Clinical applications in RH-immunization disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113: 766, 1972.

8. Weiss G., O'Byrne E. M., Hochman J. A., Goldsmit L. T., Rifkin J., Steinetz B. G.: Secretion of progesterone and relaxn by the human corpus luteum and mid pregnancy and at term. *Obstet. Gynecol.* 101: 1058, 1968.

9. Yoshimi T., Strott C. A., Marshall J. R.: Corpus luteum function in early pregnancy, *J. Clin. Endocrinol.* 29: 225, 1969.

Adresa autora: Ratko Paunović, Služba za nuklearnu medicinu, Medicinski centar u Zaječaru.

RAZRADA METODOLOGIJE I ISPITIVANJE KLINIČKOG ZNAČAJA ODREĐIVANJA SHBG U SERUMU

Paunović I., Bila S., Prelević G., Šulović V., Genbačev O.

Sažetak — Metod određivanja koncentracije sex-hormon-binding-globulin (SHBG) razvijen je u INEP, Zemun, prema metodi opisanoj od strane D. C. Andersona (1). Određen je opseg normalnih vrednosti za žene, muškarce i trudnice.

Ispitivanja su obuhvatala pacijentkinje sa hirsutizmom (32) i kontrolnu grupu od 10 zdravih žena, 10 muškaraca i 41 trudnica. Srednja vrednost ukupnog T za hirsutnu populaciju je u granicama normalnih vrednosti, i iznosi $\bar{X} = 1.81 \pm 1.16$ nmol/l. Dobijena srednja vrednost SHBG za hirsutne žene je $\bar{X} = 3.36 \pm 1.95$ mol/l $\times 10^{-8}$, znatno je niža od srednje vrednosti SHBG za žensku kontrolnu grupu koja iznosi $\bar{X} = 8.5 \pm 1.01$ mol/l $\times 10^{-8}$, i nalazi se u opsegu normalnih vrednosti SHBG za mušku kontrolnu grupu $\bar{X} = 3.3 \pm 1.11$ mol/l $\times 10^{-8}$. Smanjene koncentracije SHBG ima 28 (87.5 %) hirsutnih žena a 20 (62.5 odsto) povećani T/SHBG faktor. Dobijena je niska negativna korelacija između T i SHBG, $r = 0.30$. Nema korelacije između SHBG i PRL (prolaktin), niti između SHBG i PRG (progesteron). Zaključujemo da je SHBG bolji pokazatelj androgenemije od ukupnog T i da određivanje koncentracije SHBG mora biti integralni deo kliničke procene hiperandrogenemije.

UDC: 616.594.11:612.616.31

Key words — hirsutism-diagnosis, sex hormone binding globulin

Radiol. lugosl. 17: 307—309, 1983

Uvod — Sex-hormon-binding-globulin (SHBG) je beta globulin molekulske težine 52000. Stvara se u jetri. Reverzibilno i sa visokim afinitetom vezuje najvažniji biološki aktivni androgen, testosteron (T), a nešto slabije aktivni estrogen, estradiol (1). Afinitet vezivanja T za SHBG je manji nego za intraćelijski receptor, ali je 30000 puta veći nego za albumin (2).

Snižene koncentracije SHBG sreću se u određenim patološkim stanjima: hirsutizam, policistični ovarijumi, miksedem, akromegaliya, Kušingov sindrom, anorexia nervosa (3).

Koncentracija T u serumu zavisi od sinteze T, metaboličkog klirensa T (MCR-T), koncentracije SHBG (5). Hirsutizam prati povećanje sinteze T, povišen MCR-T, i smanjena koncentracija SHBG (u oko 50—60 odsto slučajeva, iako su vrednosti ukupnog T u granicama normalnih) (4,5). Zbog niskih vrednosti SHBG koncentracije, nivo slobodnog T (biološki aktivna frakcija), je povišen (1). Sinteza T i MCR-T u obrnutoj su srazmeri sa koncentracijom SHBG kod hirsutnih žena (1, 2, 5). Zbog povećane sinteze T i smanjene koncentracije SHBG, po-

većani, kako slobodni tako i za albumin vezani T se metabolišu, a dokazano je da MCR-T odražava dinamiku njihovog (slobodni + albumin vezani T) metabolizma (5). Stoga je jasno da određivanje koncentracije SHBG ima veliki značaj u kliničkoj proceni hirsutizma.

Materijal i metod — Ispitivano je 32 žene sa kliničkim dijagnozom hirsutizma, koje u trenutku ispitivanja nisu bile pod terapijom. Kontrolnu grupu sačinjavalo je 10 žena i 10 muškaraca koji su dobrovoljno učestvovali u ovom projektu. U ispitivanje su uključeni i serum i 41 trudnice (3.—6. mesec trudnoće).

Koncentracija SHBG određivana je merenjem radioaktivnosti koju daju kompleks ^3H -DHT sa SHBG iz uzorka seruma. Razdvajanje slobodnog od vezanog ^3H -DHT vršeno je dodavanjem aktivnog uglja (Norit A, Serva, GDR; Dextran, Pharmacia Fine Chemicals, S). Dodavanjem ^3H -DHT (s. a. 5.06 Ci/mmol, NEN, GB) dobija se totalno (specifično vezivanje). Nespecifično vezivanje dobija se u prisustvu viška 5 alfa DHT (Sigma, USA) i ^3H -DHT. Koncentracija spe-

fično vezanog DHT izračunava se po formuli:

$$\text{Spec. vezan DHT} = S \times 100/E \times 1/2.2 \times 10^6 \times 1/A \times D \times 10 \text{ mol/l}$$

S = razlika (totalno vezivanje-nespecifično) u cm

E = efikasnost brojača

A = specifična aktivnost

D = 1000 (razblaženje uzorka)

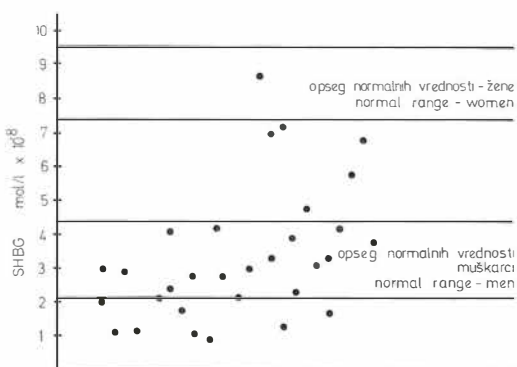
Rezultati — Pošto je metoda određivanja koncentracije SHBG u serumu uvedena i razrađena po prvi put na našoj populaciji, bilo je neophodno utvrditi opsege normalnih vrednosti za žene, muškarce i trudnice. Davaoci krvi za kontrolne grupe bili su dobrovoljci uzrasta starosti 20—40 godina u kojih na osnovu analize hormona hipofize i gonada nisu utvrđena odstupanja od normale. Koncentracije SHBG za kontrolnu grupu zdravih žena kretale su se od $7.49\text{--}9.51 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$, sa srednjom vrednošću $\bar{X} = 8.5 \pm 0.1$. Koncentracije SHBG za kontrolnu grupu zdravih muškaraca kretale su se od $2.19\text{--}4.41 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$, sa srednjom vrednošću $\bar{X} = 3.3 \pm 1.11 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$. Koncentracije SHBG u grupi trudnica kretale su se od $19.71\text{--}28.57 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$, sa srednjom vrednošću $\bar{X} = 24.14 \pm 4.43 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$ (tabela 1). Koncentracija SHBG u grupi

Žene	$\bar{X} = 8.5 \pm 1.01 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$
Muškarci	$\bar{X} = 3.3 \pm 1.11 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$
Trudnice	$\bar{X} = 24.14 \pm 4.43 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$

Tabela 1 — Normalne vrednosti koncentracije SHBG

Table 1 — Normal range of SHBG concentration

hirzutnih žena koje su se javile na pregled na Endokrinološko odeljenje Kliničke bolnice grada Beograda i Ginekološko-akušerske klinike Medicinskog fakulteta bile su u opsegu od $1.41 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$ do $5.31 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$, sa srednjom vrednošću $\bar{X} = 3.36 \pm 1.95 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$ (slika 1). Koncentracija ukupnog T je kod istih pacijentkinja bila u opsegu $0.65\text{--}2.97 \text{ nmol/l}$ sa srednjom vrednošću $\bar{X} = 1.81 \pm 1.16 \text{ nmol/l}$. U istim uzorcima seruma određeni su i gonadotropini, PRL i ovarijalni steroidi. Testirana je korelacija između SHBG i sledećih parametara: ukup-



Slika 1 — Individualne vrednosti SHBG koncentracije za hirsutne žene (N = 32), prikazane su u odnosu na opseg normalnih vrednosti za žene i opseg normalnih vrednosti za muškarce

Fig. 1 — Each point represents the concentration of SHBG in individual hirsute patient (N = 32). The range of normal values for healthy women and men is indicated as well

nog T, PRG (progesteron), PRL (prolaktin). Niska negativna korelacija ($r = -0.30$) dobijena je samo sa T, dok korelacija nije nađena ni za PRG ($r = 0.14$) ni za PRL (0.03).

Diskusija — Oko 98 % T je vezano u krvi za SHBG (1, 2, 4), a smatra se da je biološki aktivan samo slobodni T (1). Kod hirsutnih žena smanjena je koncentracija SHBG, pa je zbog toga povišena koncentracija slobodnog T. Dokazano je (1, 2, 4), a i naša ispitivanja to potvrđuju, da određivanje samo ukupnog T nema adekvatan značaj u proceni hiperandrogenemije u hirsutizmu, jer su dobijene vrednosti u granicama opsega normalnih vrednosti. U našim ispitivanjima mi smo kod hirsutnih žena dobili koncentracije SHBG za 61,18 % niže od normalnih vrednosti za žene. To smanjenje je zapaženo u 87,5 % hirsutnih žena. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora (1, 2, 4). Upoređujući klinički značaj indeksa T/SHBG u odnosu na ukupnu T dobili smo u 20 pacijentkinja (62,5 %) povećani T/SHBG faktor dok samo 3 (9,37 odsto) ima povećani ukupni T. Međutim, ukoliko se određuje samo ukupni T, određivanje SHBG je bolji parametar hiperandrogenemije nego odnos T/SHBG i to iz razloga što se ukupni T kod hirsutnih žena nalazi u granicama normalnih vrednosti tj. ne menja se značajno. Ispitivali smo kore-

laciju između T i SHBG i dobijena niska negativna korelacija još jednom potvrđuje da određivanje samo ukupnog T nema kliničkog značaja u hirsutizmu. Korelacije između PRG i SHBG nema, čime se dokazuje specifičnost SHBG za T. Korelacija između PRL i SHBG isto tako nije dobijena, ali kako su ispitivanu grupu hirsutnih žena činile pacijentkinje kako sa urednim tako i sa poremećenim menstrualnim ciklusom, ovaj odnos biće predmet naših daljih istraživanja.

Zaključak — 1. Razrađena je i standardizovana metoda kvantitativnog određivanja slobodnog SHBG u serumu.

2. Određen je opseg normalnih vrednosti za žene, muškarce i trudnice.

3. Postoji niska negativna korelacija između SHBG i T.

4. Nema korelacije između SHBG i PRG, niti između SHBG i PRL.

5. Smanjena koncentracija SHBG bolji je pokazatelj hiperandrogenemije od ukupnog T.

6. Određivanje koncentracije SHBG mora biti integralni deo svake kliničke procene hiperandrogenemije.

Abstract

DEVELOPMENT OF METHODOLOGY AND CLINICAL APPLICATION OF SHBG DETERMINATION IN PLASMA

Paunović I., Bila S., Prelević G., Šulović V., Genbačev O.

The method for assaying sex-hormon-binding-globulin (SHBG) has been developed in INEP, Zemun, according to the method described by D. C. Anderson. Male, female and pregnant female mean values were obtained.

Hirsutism is usually associated with increased testosterone (T) production, increased metabolic clearance rates and decreased SHBG levels. Plasma levels of SHBG and T/SHBG factor might separate hirsute patients from normal subjects better than plasma T.

A group of 32 hirsute patients were studied and 10 healthy non hirsute women, 10 healthy men were used as a control group. Mean level of T of hirsute patients ($\bar{X} = 1.81 \pm 1.16 \text{ nmol/l}$) was in range of normal values. Mean level of SHBG concentrations in the hirsute patients ($\bar{X} = 3.36 \pm 1.95 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$) was significantly lower than in non hirsute control ($\bar{X} = 8.5 \pm 1.01 \text{ mol/l} \times 10^{-8}$). In the hirsute patients 28 (87.5 %) had suppressed levels of SHBG con-

centrations, 20 (62.5 %) had elevated T/SHBG factors. Low negative correlation was observed between T and SHBG concentrations ($r = -0.30$). No correlation was found between SHBG and PRG (progesterone) or PRL (prolactin).

On the bases of these results we conclude that SHBG is better indicator for the evaluating androgenity than total T, therefore assaying of SHBG concentration must be an integral part of evaluating hyperandrogenic states.

Literatura

1. Anderson D. C.: Sex-hormon-binding-globulin. Clinical endocrinology 3: 69—96, 1974.
2. Yen and Jaffe: Reproductive endocrinology book. Chapter 14, (Ub Samidles ed.), 1978 (297—323).
3. Badaway S. Z. A., Cittadino R., Marshall L.: Testosterone: Testosterone Estradiol Binding Globulin Ratio in Evaluating Hirsute Women. Int. J. Fertility 27 (3): 166—170, 1982.
4. Hatch R., Rosenfield L. R., Kim H. M., Tredway D.: Hirsutism: Implications, etiology and management. Am. J. of Gynecol. and Obstet. 140: 815—830, 1981.

Adresa autora: Dr. Ivan Paunović, Ginekološko-akušerska klinika, Beograd.

NUKLEARNA ONKOLOGIJA

NUCLEAR ONCOLOGY

ODREĐIVANJE KALCITONINA KAO TUMORSKOG MARKERA KOD MEDULARNOG KARCINOMA ŠTITNJAČE UZ STIMULACIJU ALKOHOLOM

Ugrai V., Smoje J., Gall D., Margetić C.

Sažetak — Izvršeno je određivanje bazalnih vrijednosti kalcitonina (CT) radioimunološkom metodom (pribor firme Mallinckrodt) kod dvanaest normalnih osoba. Jedanaest osoba su imale nedokazive vrijednosti CT, dok je jedna osoba imala nešto višu vrijednost CT, ali u granicama normale.

Jedan pacijent s metastazama medularnog karcinoma tiroideje (MCT) i dvanaest članova porodice s dokazanim obiteljnim MCT podvrgnuti su stimulacijskom testu s 50 ml alkohola (votke). Pacijent s metastazama imao je visoku bazalnu vrijednost CT koja je nakon stimulacije rasla i dostigla maksimum u 15-oj minuti. Devet članova spomenute porodice s MCT imali su negativan stimulacijski test (ispod granice osjetljivosti), dok su tri člana imala nešto više bazalne vrijednosti CT. Nakon stimulacije s alkoholom jedan član od tri spomenute imao je pozitivan odgovor.

Sva tri člana s povišenim bazalnim CT ponovo su podvrgnuta stimulacijskom testu nakon 4 mjeseca. Sada su dva člana od ova tri imala pozitivan odgovor.

UDC: 616.441-006:616-07:612.433.44

Key words — thyroid neoplasms-diagnosis, calcitonin, alcohol

Radiol. Jugosl. 17: 313—317, 1983

Uvod — Kalcitonin (CT) je peptidni hormon, koji se sastoji od 32 amino kiseline sa disulfidnim mostovima u pozicijama 1 i 7 aminoterminalnog kraja. Molekularna težina mu iznosi 3.418 Daltona. Otkrio ga je Copp sa suradnicima 1962. kao hormon koji snižava kalcij u krvi, a sintetizirao ga je Sieber sa suradnicima 1968. godine. Kalcitonin luče C-stanice štitnjače, tj. parafolikularne stanice koje se mogu također nalaziti u paratiroidnoj i timusu.

Nivo kalcitonina u serumu kod normalnih osoba je nizak i često je ispod granice detekcije raspoloživih radioimunoloških metoda (7), tako da je do nedavno bilo moguće dokazati kalcitonin samo u patološkim stanjima.

Zajedno sa paratiroidnim hormonom i vitaminom D kalcitonin pomaže regulaciju metabolizma kalcija. Njegovo djelovanje se odvija na nivou kosti, bubrega i gastrointestinalnog trakta. U kostima sprječava reapsorpciju kalcija inhibirajući osteoklastnu aktivnost. U bubrezima povećava sekreciju kalcija, fosfata, kalija i natrija, a u gastrointestinalnom traktu inhibira apsorpciju kalcija.

Poremećaji sa sniženom koncentracijom kalcitonina su do sada nepoznati, dok su nasuprot tome poznata razna stanja sa povećanom koncentracijom u perifernoj cirkulaciji (2). Jedno od takvih patoloških stanja je i medularni karcinom tiroideje (MCT) gdje nalazimo vrlo visoke vrijednosti kalcitonina, koje mogu biti i do sto puta veće u odnosu na normalnu koncentraciju (17).

Prema tome, kalcitonin služi kao tumorski marker kod karcinoma C-stanice, odnosno kao precizni dijagnostički test za medularni karcinom štitnjače (10, 17). Obzirom na to da su simptomi medularnog karcinoma štitnjače relativno nespecifičnosti, određivanje kalcitonina u cirkulaciji može potvrditi dijagnozu prije operacije, dok nakon operacije redovito određivanje nivoa kalcitonina u serumu pacijenta omogućuje kontrolu kako efikasnosti operacije, ponovnog rasta tumora, kontrolu metastaza, isto tako i kontrolu terapije citostaticima i radioterapiju.

Povećani nivo kalcitonina ukazuje na ponovni rast tumora i obično prethodi pojavi kliničkih simptoma. Medularni karcinom štitnjače može se javiti sporadično ili famili-

jarno. On obuhvaća 5—10% svih tiroidnih tumora (17) i ustvari je prvo patološko stanje kod koga je opisana abnormalna sekrecija kalcitonina. Ispitivanjem medularnog karcinoma štitnjače utvrđeno je, da 20% slučajeva otpada na familijarni oblik pa prema tome određivanje CT može koristiti kao tumorski marker za detekciju članova familije kod koje je dokazan MCT (13, 14, 19, 20, 8, 12).

Kada se vrši ispitivanje članova familije na MCT potrebno je izvesti i provokacione testove, pošto bazalne vrijednosti mogu biti normalne. Provokacioni testovi se zasnivaju na činjenici da C-stanice mogu biti depoi CT pa se provokacijom može izazvati njegovo lučenje.

Prvi provokacioni test za CT bila je infuzija kalcija. Međutim, postoje i druge supstance koje izazivaju lučenje kalcitonina, kao što su pentagastrin, holecistokinin, glukagon i alkohol. Naime, Cohen je 1973. godine zapazio da kod osoba koje boluju od MCT nakon uzimanja alkohola dolazi do pojave crvenila. To ga je navelo na misao da ispita koncentraciju CT i prostaglandina nakon oralne primjene 45 ml viskija. Rezultat testa bio je znatan porast CT.

Materijal i metoda — Izvršili smo određivanje bazalne vrijednosti CT kod 12 normalnih osoba. Pored toga ispitali smo i jednog pacijenta s metastazama MCT, koji je umro mjesec dana nakon pretrage. Zatim smo ispitali 12 članova familije s dokazanim familijarnim MCT. Dva člana obitelji, odnosno brat i sestra operirani su zbog MCT, dok je njihova majka umrla 1965. godine od histološki nedefiniranog karcinoma štitnjače.

Kao provokacioni agent za sekreciju CT koristili smo alkohol. U testu stimulacije ispitanicima smo davali oralno 50 ml votke (40 v/v%), dok smo djeci ispod deset godina smanjili dozu na 30 ml. Uzorci krvi su vađeni prije uzimanja alkohola, te 5, 10 i 15 minuta nakon uzimanja alkohola. Krv se vadi u hladnu hepariniziranu epruvetu i centrifugira u hladnom (-4°C). Nastala plazma se razdijeli u alikvote, koje se zamrznu na -20°C do izvođenja testa.

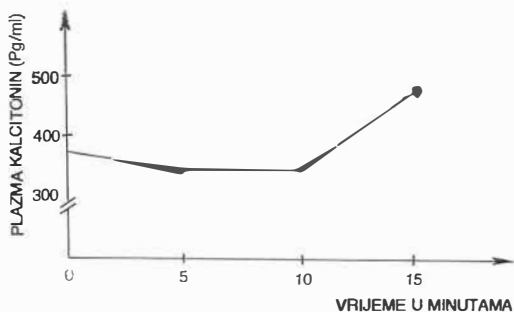
Imuno-reaktivni CT u plazmi odredili smo radio-imunološkim kompletom firme Mal-

linckrodt. Antiserum na humani CT dobio je imunizacijom kunića s humanim CT, dok se za obilježavanje i standarde koriste sintetički humani CT.

Granica osjetljivosti testa je 32 pg/ml, dok se normalno područje kreće od 0—150 pg/ml. Koeficijent varijacije unutar serije iznosi 5,8%, dok koeficijent varijacije između serije iznosi 9,5%.

Rezultati i diskusija — Bazalne vrijednosti CT kod 11 normalnih osoba bile su ispod granice detekcije, dok je jedna osoba imala nešto višu vrijednost CT, ali još uvijek daleko ispod granice normale. Ovi podaci su u skladu sa literaturom (7).

Kod pacijenta s metastazama MCT našli smo visoku bazalnu vrijednost CT koja nakon provokacije s alkoholom nadalje raste i postiže maksimum u 15-oj minuti nakon uzimanja alkohola. Ovaj nalaz je također u skladu s literaturom u kojoj se navodi da se pik postiže u intervalu od 3—15-te minute nakon uzimanja alkohola (1, 4, 20, 8) (slika 1).



Slika 1 — Rezultati provokacionog testa s 50 ml votke kod pacijenata s metastazama medularnog karcinoma tireoideje

S obzirom na to da se u ovom slučaju radi o dokazanom MCT i vitalnoj ugroženosti metastazama potvrdili smo dijagnostičku vrijednost testa. Od 12 ispitanih članova familije sa dokazanim MCT 9 članova imalo je bazalne vrijednosti CT ispod granice detekcije, tj. ispod 23 pg/ml i negativni provokacioni test s alkoholom. Tri člana familije imala su nešto viši bazalni nivo CT, ali koji se je nalazio još u normalnom području. Međutim, nakon provokacije s alkoholom dobili smo pozitivan odgovor kod jednog člana, dok smo kod dva člana dobili negativan odgovor (tabela 1).

Pacijenat	Spol	Godina rođenja	Vrijeme u minutama nakon 50 ml votke				Diagnoza
			Plazma kalcitonin pg/ml				
			0	5	10	15	
B. St.	m	1943	<32	<32	<32	<32	MCT op.
B. Sa.	ž	1968	55,3	112	99	80,5	zdrav
B. B.	m	1970	<32	<32	<32	<32	zdrav
N. A.	ž	1942	<32	<32	<32	<32	MCT op.
N. Z.	ž	1967	<32	<32	<32	<32	zdrav
N. Z.	m	1966	<32	<32	<32	<32	zdrav
K. R.	m	1967	68	246	241	182	zdrav
K. I.	m	1969	63	55	59	50	zdrav
K. S.	ž	1975	<32	<32	<32	<32	zdrav
M. Đ.	ž	1948	<32	<32	<32	<32	zdrav
M. I.	ž	1976	<32	<32	<32	<32	zdrav
M. M.	ž	1973	<32	<32	<32	<32	zdrav

Tabela 1 — Rezultati alkoholnog testa i klinička dijagnoza 12 članova familije s dokazanim familijarnim karcinomom štitnjače

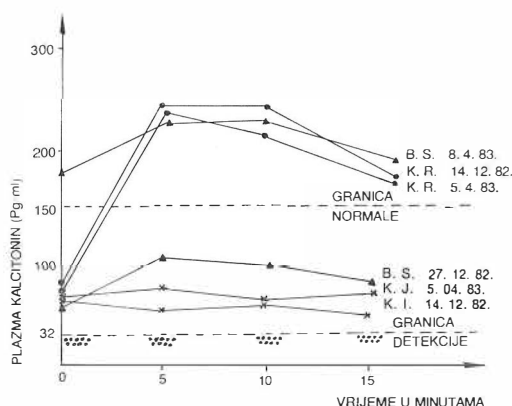
Dva pacijenta kod kojih je histološki dokazan MCT (brat i sestra), koji su operativno tretirani, imali su normalan nivo CT, odnosno manje od 32 pg/ml i negativni provokacioni test. Normalan nivo CT kod ova dva pacijenta su potvrdila uspješno provedene kirurške intervencije, te da za sada vjerojatno ne postoje metastaze.

Tri člana familije, sa nešto povišenim bazalnim CT, ponovo smo podvrgli testu provokacije s alkoholom nakon 4 mjeseca. Sada smo dobili pozitivan odgovor kod dva člana, dok je kod trećeg člana ostao negativan odgovor (slika 2).

U literaturi se preporuča da se članovi familije s pozitivnim provokacionim testom kontroliraju svakih 6—9 mjeseci, a članovi familije s negativnim provokacionim testom nakon 1—2 godine (Hillyard, 1978).

Radioimunološku metodu za humani CT prvi je postavio Claude 1968, a nakon njega Gudmunsson (1969), Clark (1969) i Tashjian (1970). Osjetljivost ovih metoda kretala se u granicama ng, dok danas postoje daleko osjetljivije metode s osjetljivošću u pg. Firma Mallinckrodt daje podatak da je osjetljivost njihovog testa 8 pg/ml. Mi međutim u našem laboratoriju nismo mogli postići navedenu osjetljivost. Naša osjetljivost iznosi 32 pg/ml pošto tek kod ove točke standardne krivulje dobivamo pad impulsa od 10 % u odnosu na nultu točku krivulje (B_0) (slika 3).

Između niza provokacionih testova za sekreciju CT (19, 6, 11, 15, 16) mi smo se od-



Slika 2 — Rezultati provokacionog testa s 50 ml votke kod 12 članova familije i komparacija rezultata prvog i drugog provokacionog testa kod tri člana familije

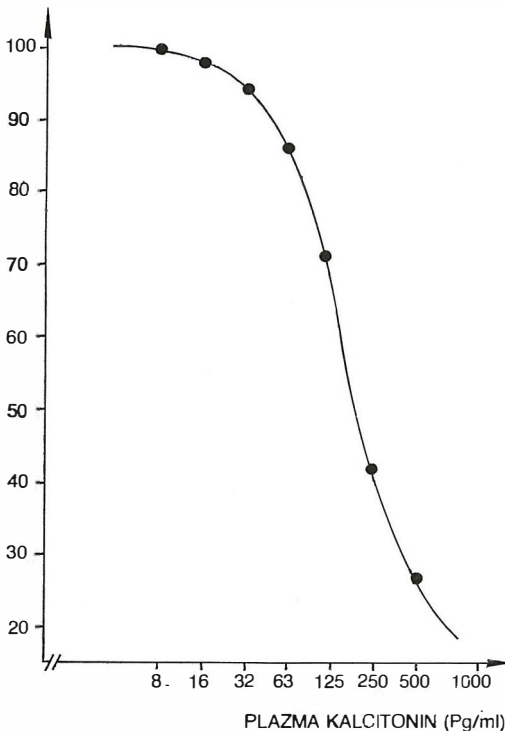
lučili za stimulaciju s alkoholom (1, 4, 20, 7, 8), pošto je alkohol najpristupačniji a nuspojave su minimalne u odnosu na ostale agente.

Dymling (1976) navodi da je test alkoholom komparabilan s infuzijom kalcija kao stimulatorom za oslobađanje CT, a uz to da je infuzija kalcija dugotrajna. Međutim, ako se izvrši kompariranje kratke infuzije kalcija (15) s alkoholnim testom, alkoholom se dobije bolji odgovor.

Telenius-Berg (1977) je izvršila komparaciju pentagastrina i etanola kao stimulatora CT i našla da pentagastrin daje znatno veći porast CT u serumu u odnosu na etanol.

Prema tome brza intravenozna injekcija pentagastrina je veoma pogodan stimulator

B-NSB/BO-NSB %



Slika 3 — Standardna krivulja za kalcitonin. Početak krivulje predstavlja plato koji uzrokuje pad osjetljivosti u odnosu na osjetljivost koju daje firma

za sekreciju CT iz C-stanice, iako pacijenti mogu osjetiti laki epigastrični bol i nelagodnost koja obično traje 1—2 minuta i tako da pentagastrinska stimulacija ostaje metoda izbora. Međutim, mi nismo mogli do sada nabaviti ovaj agent.

Pored navedenih testova izvjestan broj autora (7), navodi da se dnevni profil CT u plazmi može koristiti kao alternativna procedura za provokacione testove kod djece.

Premda se za određivanje CT koristi osjetljiva radioimunološka metoda, pojava lažno negativnih provokacionih testova može se smanjiti značajno na taj način da se negativni test s jednim agentom kod sumnje na medularni karcinom tiroideje ponovi s drugim agentom prije nego se izključi dijagnoza.

Abstract

THE DETECTION OF CALCITONIN AS TUMOR MARKER IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA AND STIMULATION BY MEANS OF ALCOHOL

Ugrai V., Smoje J., Gall D., Margetić C.

Basal values of calcitonin (CT) were determined by radioimmunoassay (RIA-mat Calcitonin II — Mallinckrodt) in twelve subjects. Eleven out of twelve these subjects had undetectable CT levels (below the sensitivity level) and one had somewhat higher value, but in normal range. One patient with metastases of thyroid medullary carcinoma (MTC) and twelve members of a family with confirmed familial MCT were examined with alcohol stimulation test (50 ml of vodka). The patient with metastases of MCT had high basal value of CT which rose after stimulation and reached maximum at the fifteenth minute. Nine members of the mentioned family had negative stimulation test (below the sensitivity level) and three members had some higher basal values of CT. One of three mentioned members had positive response. All of the last three members with higher basal values, were examined again by means of stimulation test after 4 months. Now, two members of these three had positive response.

Literatura

1. Cohen S. L., Macintyre I., Grahame-Smith D., Walker J. G.: Alcohol-stimulated calcitonin release in medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet* 2: 1972, 1973.
2. Coombers R. C., Hillyard C., Greenberg P. B., Macintyre I.: Plasma-immunoreactive-calcitonin in patients with non-thyroid tumors. *Lancet* 1: 1080, 1974.
3. Clark M. B., Boyd G. W., Byfield P. G. M., Foster G. W.: A radioimmunoassay for human calcitonin M. *Lancet* 2: 74, 1969.
4. Dymling J. F., Ljunberg O., Hillyard C. J., Greenberg P. B., Evans T. M. A., Macintyre T. Whisky: A new provocative test for calcitonin secretion. *Acta Endocrinologica* 82: 500, 1976.
5. Gudmundsson T. V., Galante L., Woodhouse N. J. Y., Matthews E. W., Osafo T. D., Macintyre I.: Plasma calcitonin in man. *Lancet* 1: 443, 1969.
6. Hennessy J. F., Wells S. A., Ontjes D. A., Cooper C. W.: A comparison of pentagastrin injection for the detection of medullary carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39: 487, 1974.
7. Hillyard C. J., Cooke T. J. C., Coombes R. C., Evans I. M. A., Macintyre I.: Normal plasma calcitonin: Circadian variation and response to stimuli. *Clinical Endocrinology* 6: 291, 1977.
8. Hillyard G. J., Stevenson J. C., Machintery I.: Relative deficiency of plasma-calcitonin in normal women. *Lancet* 1: 961, 1978.

9. Hillyard C. J., Evans I. M. A., Hill P. A.: Familial medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1: 1009, 1979.
10. Hillyard C. J., Stevenson J.: Calcitonin as a tumourmarker. *Ligand Review* 2/1, 1980.
11. Hunter H., Sizemore G. W., Carney J. A.: Preoperative diagnosis of occult parathyroid hyperplasia by calcium infusion in patients with multiple endocrine neoplasia, type 2a. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 428, 1979.
12. Kodama T., Fujino M., Endo Y., Obara T., Fujimoto Y., Adachi I., Abe K., Oda T., Wada T.: Family study of serum carcinoembryonic antigen in inherited medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 44: 661, 1979.
13. Melvin K. E., Miller M. H., Tashjian A. H.: Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay. *Nejm.* 285: 20—115, 1971.
14. Milhaud G., Calmette C., Taboulet J., Julienne A., Mouptar M. S.: Hypersecretion of calcitonin in neoplastic conditions. *Lancet* 1: 462, 1974.
15. Parthermore J. G., Bronzert D., Roberts G., Deftos L. J.: A short calcium infusion in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39: 108, 1974.
16. Parthermore J. G., Deftos L. J.: Calcitonin secretion in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47: 184, 1978.
17. Roos B. A.: Calcitonin as a tumor marker. *RIA for physicians* 5: 1, 1980.
18. Tashjian A. H., Howland B. G., Melvin K. E. W., Hill C. S.: Immunoassay of human calcitonin. *Nejm.* 283: 17—890, 1978.
19. Telenius-Berg M., Almqvist S., Hedner P., Ingemansson S., Tibblin S., Wasthed B.: Screening for medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet* 1: 390, 1975.
20. Telenius-Berg M., Almqvist S., Berg B., Hedner P., Ingemansson S., Tibblin S., Wasthed B.: Screening for medullary carcinoma of the thyroid in families with Sipple's syndrome. *European journal of clinical investigation* 7: 7, 1977.

Adresa autora: Ugrai ing. Vera, Opća bolnica Osijek, Odjel za nuklearnu medicinu, Park Lenjina 3, 54000 Osijek.

PLATIXAN*

(cisplatin)

injekcije iv.

u liječenju

- metastatskih tumora sjemenika
- metastatskih tumora jajnika
- karcinoma mokraćnog mjehura
- planocelularnih karcinoma glave i vrata
- odmaklih tumora prostate
- inoperabilnih karcinoma bronha

Primjena:

Primjenjuje se kao lagana infuzija, u toku 6—8 sati.

Kontraindikacije:

Oštećenje bubrežne funkcije, slušni poremećaji i supresija koštane srži su relativne kontraindikacije.

Kontraindiciran je kod pacijenata koji su alergični na platinu i njezine spojeve.

Za detaljnije informacije obratite se proizvođaču.

* zaštićeno ime



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

EVALUACIJA TKIVNOG POLIPEPTIDSKOG ANTIGENA (TPA) U TELESNIM TEČNOSTIMA BOLESNIKA SA BENIGNIM I MALIGNIM BOLESTIMA ŽELUCA

Lemberger J., Novaković R., Perišić V., Glišić Lj., Perišić-Savić M.,
Rodić S., Marton B., Libman E.

Sažetak — Izvršeno je uporedno radioimunološko određivanje TPA u serumu i u želudačnom soku 31 bolesnika sa nemalignim oboljenjima, pretežno želuca, i u 34 bolesnika sa karcinomom želuca. TPA je prisutan ne samo u serumu nego u velikim količinama i u želudačnom soku obe grupe bolesnika. Dijagnostičku primenu TPA u serumu znatno limitira visoki procenat pseudopozitivnih rezultata. Evaluacijom dobijenih rezultata pomoću dijagrama specifičnosti i osetljivosti utvrđeno je, da TPA u želudačnom soku je tumor marker sa prihvatljivim karakteristikama u potvrđivanju maligniteta želuca.

UDC: 616.33-006:616-07:616-097

Key words — stomach neoplasms-diagnosis, tissue polypeptide antigen

Radiol. lugosl. 17: 319—322, 1983

Uvod — Tkivni polipeptidski antigen (TPA) je protein membrane ćelije i u ograničenim količinama fiziološki je prisutan u cirkulaciji. Nivo mu se prolazno povećava u krvi bolesnika sa benignim poremećajima, naročito u onih sa zapaljenjskim procesom. Naknadno je utvrđeno, da mnoštvo malignih tumora različitih histoloških tipova i lokalizacija, posebno oni sa brzom proliferacijom ćelija, sintetišu i izlučuju velike količine TPA. Njegovim određivanjem dobijaju se korisne informacije u dijagnostici, praćenju i kontroli efekata lečenja bolesnika sa malignim tumorom (2, 6). Povećani nivo tumor markera TPA nije nađen samo u serumu nego i u urinu i ascitnoj tečnosti tumoroznih bolesnika (7, 1). Međutim, nema podataka o prisustvu i o eventualnom značaju određivanja TPA u želudačnom soku.

Zbog toga u ovom radu izvršeno je uporedno ispitivanje TPA u želudačnom soku i serumu bolesnika sa benignim oboljenjima i karcinomom želuca, a primenljivost ovog tumor markera je evaluirana pomoću krivulja dijagnostičke specifičnosti i osetljivosti. Preliminarni rezultati su ranije objavljeni (3).

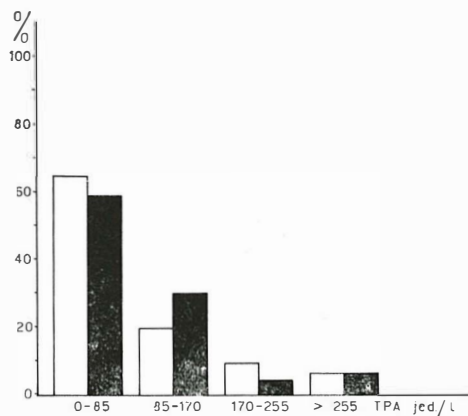
Materijal i metode — Izvršeno je uporedno određivanje TPA u serumu i želudačnom soku u kontrolnoj grupi od 31 bolesnika i u 34 bolesnika sa karcinomom želuca. Kontrolnu grupu su sačinjavali bolesnici sa zapaljenjskim procesom i ulkusom želuca ili duodenuma, a drugu grupu histološki potvrđeni adenokarcinomi. TPA je u serumu određivan radioimunološkom metodom primenjujući komercijalne reagense firme Sangtec Medical, Bromma, Švedska. Ista metoda je adaptirana i za radioimunološko određivanje TPA u želudačnom soku.

Gornjom granicom normalnih vrednosti TPA u serumu se smatralo do 85 jedinica/l.

Statistička obrada podataka je vršena Student-ovim T testom i inverznom distribucijom funkcije. Pojedinačni rezultati su prvo obrađeni inverznom distribucijom funkcije a zatim su transformisani u dijagram dijagnostičke specifičnosti i osetljivosti.

Rezultati — Povećani nivo TPA u serumu nađen je u 41 % bolesnika sa karcinomom želuca i u 35 % bolesnika kontrolne grupe. Patološki nivo TPA u bolesnika sa karci-

nomom želuca prevladava samo kod umereno povećanih vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu (slika 1).



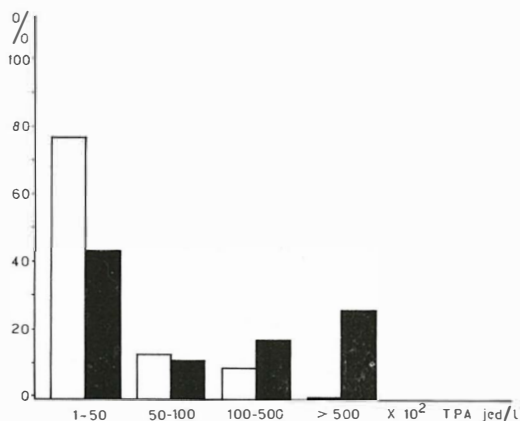
Slika 1 — Distribucija vrednosti TPA u serumu bolesnika kontrolne grupe (□) i sa karcinomom želuca (■)

Fig. 1. — Distribution of TPA values in the serum of the control group (□) and in patients with stomach carcinoma (■)

Prosečne vrednosti TPA u serumu bolesnika kontrolne grupe iznose 117 ± 25 jedinica/l, a u bolesnika sa karcinomom želuca 179 ± 71 jedinica/l. Razlika nije signifikantna ($p > 0,05$). U želudačnom soku bolesnika i sa benignim oboljenjima i sa karcinomom želuca prisutne su signifikantne veće apsolutne vrednosti TPA u odnosu na serum istih bolesnika. Međutim, u bolesnika sa karcinomom želuca nađena je značajno veća frekvencija velikih i vrlo velikih vrednosti TPA u odnosu na kontrolnu grupu (slika 2).

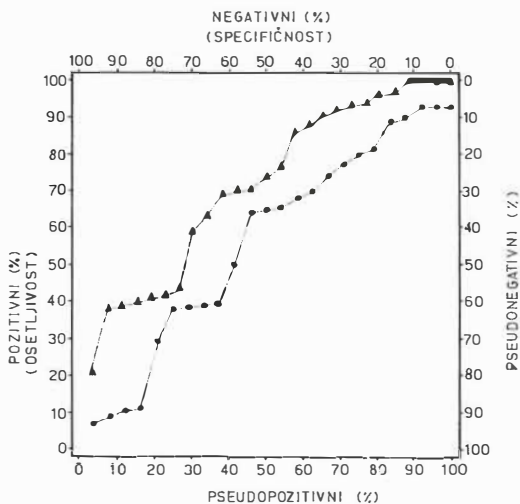
Prosečne vrednosti TPA u želudačnom soku bolesnika kontrolne grupe iznose 4.398 ± 1.753 jedinica/l, a u bolesnika sa karcinomom želuca 28.983 ± 5.711 jedinica/l. Razlika je visoko signifikantna ($p < 0,001$).

Tumor marker TPA je superiornije dijagnostičke specifičnosti i osetljivosti u želudačnom soku nego u serumu (slika 3). Kod jednake specifičnosti i osetljivosti vrednost za TPA u želudačnom soku iznosi 65 %, a u serumu 56 %. Za datu specifičnost, TPA u želudačnom soku je za prosečno 15 % osetljiviji u odnosu na TPA u serumu. Vid-



Slika 2 — Distribucija vrednosti TPA u želudačnom soku bolesnika kontrolne grupe (□) i sa karcinomom želuca (■)

Fig. 2 — Distribution of TPA values in the gastric juice of the control group (□) and in patients with stomach carcinoma (■)



Slika 3 — Dijagram specifičnosti i osetljivosti TPA u želudačnom soku (△) i u serumu (●)

Fig. 3 — Specificity-sensitivity diagram of TPA in the gastric juice (△) and in the serum (●)

ljivo je na primer, da kod dijagnostičke specifičnosti od 80 % (20 % pseudopozitivnih rezultata) osetljivost TPA u želudačnom soku je 41 %, a u serumu svega 24 %.

Diskusija — TPA u serumu bolesnika sa karcinomom želuca je povećan u relativno većem procentu slučajeva u odnosu na kontrolnu grupu. Međutim, u bolesnika sa

nemalignim oboljenjima zabeležen je neočekivano visoki procenat pseudopozitivnih rezultata. Ovo se može objasniti činjenicom, da bolesnici kontrolne grupe nisu strogo selekcionirani nego su uvršteni i oni u kojih je dokazano istovremeno i ciroza jetre. U cirotičara nivo TPA u krvi je po pravilu povećan (6) što ima za posledicu veći procenat pseudopozitivnih rezultata i samim tim i poteškoće u diferenciranju malignih od nemalighnih stanja. Pri dijagnostičkoj primeni tumor markera upravo se zahteva jasno diferenciranje malignih od nemalighnih stanja. Međutim, u nekim slučajevima nivo TPA ovo ne omogućava. S druge strane utvrđeno je, da TPA nije prisutan samo u serumu nego u velikim količinama i u želudačnom soku bolesnika sa karcinomom želuca i nemalignim oboljenjima. Incidencija povećanih vrednosti kao i apsolutne količine TPA u želudačnom soku većine bolesnika sa karcinomom želuca su signifikantno veće u odnosu na TPA u želudačnom soku kontrolne grupe bolesnika. Ovo ukazuje da maligne ćelije intenzivnije sintetizuju TPA i da ga učestalije i u većem obimu izlučuju u želudačni sok nego u krv. Sličan fenomen je zabeležen i kod tumor markera karcinoembrionalnog antigena i beta horionskog gonadotropina kao što je već saopšteno (4, 5). Prisustvo znatno većih količina TPA u želudačnom soku obe grupe bolesnika u odnosu na serum moguće je objasniti činjenicom, da TPA u cirkulaciji podleže metaboličkoj degradaciji u jetri što nije slučaj sa TPA u želudačnom soku.

Specifičnost i osetljivost su najznačajniji parametri dijagnostičke primenljivosti svakog tumor markera, tako i TPA. Standardizovano upoređenje TPA u telesnim tečnostima omogućeno je pomoću krivulja specifičnosti i osetljivosti. Na slici 3 vidljivo je, da je TPA u želudačnom soku superiornije specifičnosti i osetljivosti u odnosu na TPA u serumu u širokom intervalu pseudopozitivnih rezultata. Ovo ukazuje, da pri dijagnostičkoj primeni TPA u potvrđivanju maligniteta želuca preporučljivo je primeniti njegovo ispitivanje u želudačnom soku.

Zaključak — Radioimunološki merljivi TPA je prisutan i u serumu i u želudačnom

soku bolesnika sa nemalignim oboljenjima želuca i karcinomom želuca. Visoka incidencija pseudopozitivnih rezultata limitira dijagnostičku primenu serumskog TPA. TPA u želudačnom soku je tumor marker sa prihvatljivim karakteristikama u potvrđivanju maligniteta želuca.

Abstract

EVALUATION OF TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN (TPA) IN BODY FLUIDS OF PATIENTS WITH BENIGN AND MALIGNANT DISEASES OF THE STOMACH

Lemberger J., Novaković R., Perišić V., Glišić Lj., Perišić-Savić M., Rodić S., Marton B., Libman E.

Simultaneous radioimmunoassay of TPA has been done in the serum and in the gastric juice in 31 patients with non-malignant diseases, mainly of the stomach, and in 34 patients with stomach carcinoma. TPA is not only present in the serum but in high amounts also in the gastric juice by both groups of patients. The diagnostic application of TPA in the serum is limited in significant degree by high percent of false positive values. Through the evaluation of achieved results by specificity-sensitivity diagrams it has been established, that TPA in the gastric juice is a tumor marker with acceptable characteristics in confirming malignancy of the stomach.

Literatura

1. Badger A. M., Buehler R. J. and Cooperband S. R.: Immunosuppressive activity and tissue polypeptide antigen content of human ascitic fluids. *Cancer Res.* 38: 3365—3370, 1978.
2. Björklund B.: On the nature and clinical use of tissue polypeptide antigen (TPA). *Tumordiagnostic* 1: 9—20, 1980.
3. Lemberger J., Novaković R., Perišić-Savić M., Perišić V., Libman E., Marton B. and Glišić Lj.: Tissue polypeptide antigen (TPA) in the gastric juice of patients with stomach cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 1983 (rad u štampi).
4. Lemberger J., Marton B., Novaković R., Libman E., Glišić Lj., Laszlo M.: Studies on carcinoembryonic proteins in gastric juice. *Radiol. iugosl.* 15: 369—372, 1981.
5. Lemberger J., Taraczky M., Novaković R., Glišić Lj., Libman E., Marton B., Marković S.: Gastric immunoreactive carcinoembryonic antigen (CEA) and beta chorionic gonadotropin (βHCG) as an aid in the diagnosis of gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* 17 (suppl. 78): 330, 1982.
6. Lüthgens M. und Schlegel G.: CEA + TPA in der klinischen Tumordiagnostik insbesondere

des Mamma-Karzinoms. Tumordiagnostik 2: 63—77, 1980.

7. Menendez-Botet Celia J., Oettgen H. F., Pinsky C. M. and Schwartz M. K.: A preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasms. Clin. Chem. 24: 868—872, 1978.

Adresa autora: Nauč. sar. dr. Janoš Lemberger,
Radioizotopna laboratorija, Medicinski centar,
24000 Subotica, Izvorska bb.

SCINTIGRAFIJA SKELETA U DIJAGNOSTICI METASTAZA KARCINOMA DOJKE

Bonefačić B., Burić A., Brumini D.

Sažetak — Ispitivane su 42 bolesnice nakon mastektomije učinjene radi karcinoma dojke. Nakon kliničkog pregleda i uobičajenih laboratorijskih pretraga, radi detekcije metastaza u kostima, usporedno je rađen scintigram i Rdg. snimke skeleta. Scintigrafski nalaz bio je pozitivan u 27 bolesnica (64,3 %), a radiografski u 12 (28,6 %). Scintigrafski pozitivan, a radiografski negativan nalaz utvrđen je u 15 bolesnica (35,7 %). Ni u jednom slučaju nije nađen radiografsku pozitivan uz scintigrafski negativan nalaz. Rezultati ispitivanja pokazuju da se scintigrafijom skeleta mogu utvrditi metastaze karcinoma dojke u većem postotku ispitanica, nerijetko više mjeseci ranije, i u većem broju nego radiografski.

UDC: 618.19-006:616-073.75

Key words — breast neoplasms-diagnosis, neoplasms metastasis, radionuclide imaging

Radiol. lugosl. 17: 323—326, 1983

Uvod — Poznato je da je scintigrafija kosti vrlo pouzdana metoda u ranoj dijagnostici koštanih metastaza (2, 3, 4, 5, 7, 9, 11). Na mjestima metastaza nastaju patohistološke promjene, odnosno predgradnja kosti, koja se na scintigramu prikazuje kao područje pojačanog nakupljanja aktivnosti (6, 8, 10). S druge strane, da bi se metastaza uočila na radiogramu, lokalni gubitak mineralnog sastava kosti mora biti između 30—50 % (1, 3). Prema radovima nekih autora promjene u kostima se na scintigramu mogu opaziti i 18 mjeseci prije nego na radiogramu, što ima veliki značaj u ranoj otkrivanju koštanih metastaza, praćenju i konačnom ishodu bolesti (5). Iz istih razloga se, u detekciji metastaza karcinoma dojke, preporuča uz klinički pregled i laboratorijske pretrage učiniti još scintigrafiju skeleta, radiogram pluća i eventualno ciljane radiografske snimke (9, 11).

Htjeli smo da u naših bolesnica provjerimo rezultate rada drugih autora, da ih u našoj sredini pokažemo i uvjerimo zainteresirane u vrijednost scintigrafije skeleta, u odnosu na radiološke pretrage.

Ispitanice i metode rada — U ispitivanje su uključene 42 bolesnice nakon učinjene radikalne mastektomije zbog karcinoma dojke. Prema TNM klasifikaciji radilo se o T₁—2N₀—2M₀ stupuju karcinoma dojke.

U svih su, nakon kliničkog pregleda, radi sumnje na razvoj metastaza u skeletu učinjeni usporedni scintigrami i radiografske snimke kosti. Vremenski razmak između jedne i druge pretrage nije bio veći od 20 dana. Prve usporedne pretrage učinjene su u prosjeku 20 mjeseci nakon operativnog zahvata, ovisno o kliničkom nalazu. Nakon procjene rezultata prvih ispitivanja odlučili smo nastaviti daljnju kontrolu, pa smo u 7 bolesnica iste usporedne pretrage ponovili s namjerom da što ranije uočimo nastanak metastaza, pratimo njihov razvoj ili provjerimo promjene koje prvi puta nisu bile dovoljno jasne. U daljnjem ćemo radu učiniti drugu i treću kontrolu za sve ispitanice bolesnice unutar prvih 5 godina od operativnog zahvata. Usporedno s tim povećat ćemo skupinu ispitanica uz postupno uključivanje novih bolesnica i provođenje usporednih ispitivanja na isti način.

Scintigram skeleta izvodimo 3 sata nakon intravenoznog davanja aktivnosti od 555 MBq ^{99m}Tc metilen difosfonata, gama kamerom s paralelnim niskoenergetskim kolimatorom. Redovito su rađeni scintigrami kosti glave, kralježnice, rebara, ramenog obruča i zdjelice s oba kuka — nerijetko u više projekcija. Usporedno su rađene Rdg snimke glave, kralježnice, rebara i zdjelice s oba kuka. Iznimno, ovisno o kliničkim podacima, rađeni su scintigrami i Rdg snimke kosti gornjih i donjih udova.

Rezultati i rasprava — Na tabeli 1 prikazan je broj i postotak bolesnica u kojih su utvrđene metastaze u kostima scintigrafski i radiografski. Od ukupno 42 bolesnice u 27 (64,3 %) je scintigrafski nalaz bio pozitivan. Rdg pozitivan nalaz je utvrđen u 12 bolesnica (28,6 %). Ovi su rezultati u skladu s radovima drugih autora (5, 9, 11).

	Nalaz	42	100 %
Scintigram	pozitivan	27	64,3 %
	negativan	15	35,7 %
Radiogram	pozitivan	12	28,6 %
	negativan	30	71,4 %

Tabela 1 — Broj i postotak bolesnica k utvrđenim metastazama

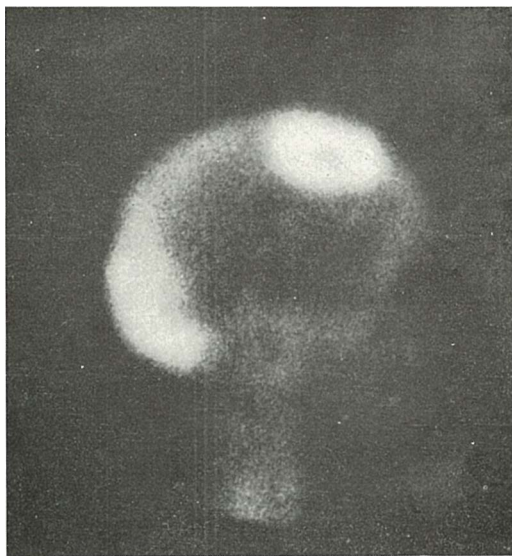
Scintigrafski i radiografski su koštane metastaze nađene u 12 bolesnica (28,6 %). U 5 je na scintigramu bilo vidljivo znatno više promjena nego na radiogramu. Do sličnih zapažanja je došao Roberts. U 8 do 12 bolesnica je na scintigramu utvrdio znatno više metastaza nego na radiogramu (9). Negativan nalaz s obje metode utvrdili smo u 15 bolesnica (35,7 %). Radilo se o bolesnicama s povoljnim kliničkim tokom i klasifikacijom $\text{T}_{1-2}\text{N}_0\text{M}_0$. Scintigrafski pozitivan, a radiografski negativan nalaz uočen je u 15 ispitanica (35,7 %). Ni u jednom slučaju nije utvrđen radiografski pozitivan uz scintigrafski negativan nalaz (tabela 2). I ovo je u skladu s nalazima drugih autora (5, 7, 9, 11). Roberts je u skupini od 78 ispitanica u 26 (33,3 %) utvrdio pozitivan scintigrafski i negativan radiografski nalaz (9). Sklaroff je u 64 bolesnice neposredno nakon operativnog zahvata učinio usporedne scinti-

	Nalaz	Broj boles.	%
Pozitivan scintigrafski nalaz	Rdg pozitivan	12	28,6 %
	Rdg negativan	15	35,7 %
Negativan scintigrafski nalaz	Rdg pozitivan	0	0 %
	Rdg negativan	15	35,7 %

Tabela 2 — Broj i postotak bolesnica s utvrđenim metastazama — scintigrafski i/ili radiografski

grafske i Rdg pretrage. U 18 je scintigrafski utvrdio metastaze. Radiografski je od tih 18 nalaz bio pozitivan u svega 3 bolesnice (11).

Od bolesnica u kojih su usporedne pretrage ponovljene 3 su oba puta imale negativan scintigrafski i radiografski nalaz, a 2 oba nalaza pozitivna. U jedne (C. M. r. br. 45/81.) je na prvom scintigramu prikazano patološko nakupljanje aktivnosti radioindikatora u $\text{L}_5\text{-S}_1$ kralježcima i u lijevom kuku. Istovremeno je na radiogramu prikazana samo osteoliza lijevog acetabuluma, dok je

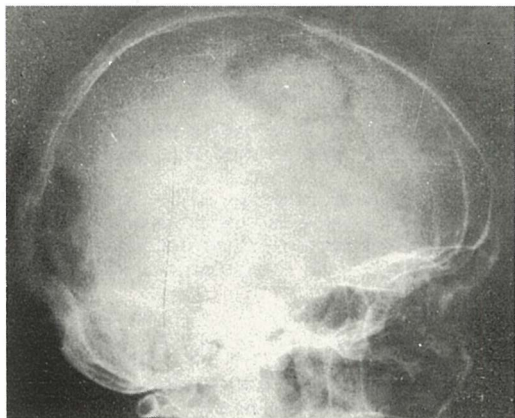


Slika 1 a — Scintigram — veće patološko nakupljanje aktivnosti desno frontoparijetalno i okcipitalno

Fig. 1 a — Scintigram shows pathological uptake of the activity in right anteroparietal area and occipitaly

nalaz na ostalim kostima bio uredan. Na ponovljenim pretragama, nakon 18 mjeseci, razlika u utvrđenom broju i vremenu prepoznavanja metastaza s obje pretrage još je uočljivija. Nađene su nove metastatske promjene. Scintigrafski i radiografski su utvrđene metastaze u lijevom sakroilijakal-

nom zglobu i na kranijumu frontoparijetalno i okcipitalno (slika 1 A i B). Scintigrafski je, osim toga, uočeno i više manjih područja patološkog nakupljanja aktivnosti u rebrima i torakalnoj kralježnici. Radiografski na tim kostima nisu nađene metastaze (slika 2 A i B).



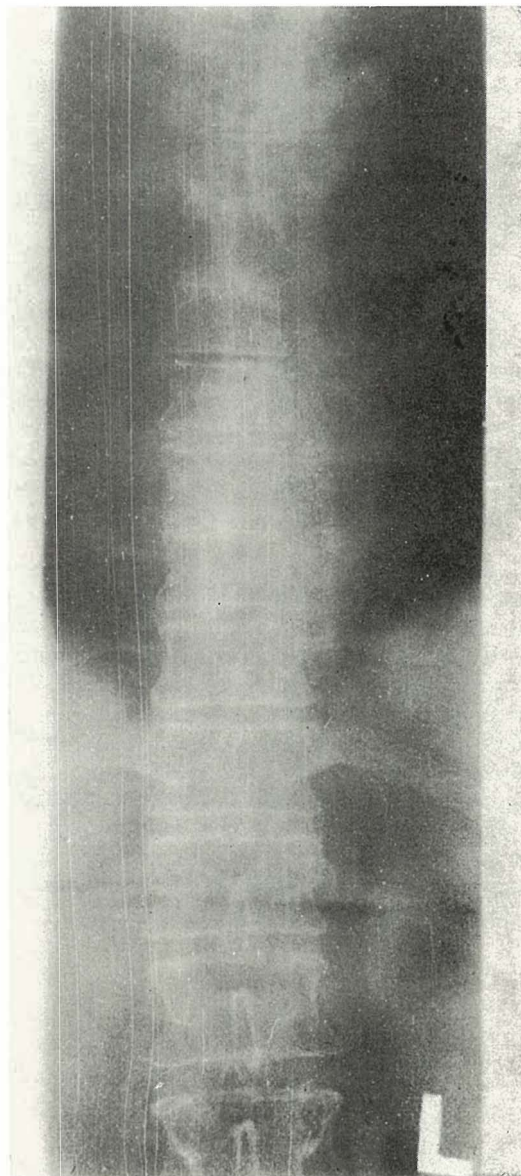
Slika 1 b — Destrktivne promjene na Rdg snimci glave iste osobe — desno frontoparijetalno i okcipitalno

Fig. 1 b — Osteolytic lesions of the same person's head, obtained by radiography in right anteroparietal area and occipitally



Slika 2 a — Scintigram — multipla manja žarišta patološkog nakupljanja aktivnosti u rebrima i torakalnoj kralježnici

Fig. 2 a — Scintigram shows multiple small areas of pathological uptake of radiopharmaceutical in ribs and thoracal vertebra



Slika 2 b — Na Rdg snimci kralježnice iste osobe bez znakova za metastaze

Fig. 2 b — The same person's vertebra with no evidence of metastases on radiography

U druge bolesnice (G. M. r. br. 49/81) je u početku 1980. godine učinjena radikalna mastektomija ($T_2N_1M_0$). Godinu dana nakon operacije tužila se na bol u križima i rebri-ma. Na scintigramu je prikazano patološko nakupljanje aktivnosti u području od 7. do 9. torakalnog kralješka. Rđg nalaz je bio uredan. Klinička slika je ukazivala na progresiju osnovne bolesti uz izraženu bol u torakalnoj kralježnici, pa su usporedne pretrage ponovljene nakon 3 mjeseca. Ponovo je scintigrafski potvrđeno isto, sada intenzivnije patološko nakupljanje aktivnosti. Ovom prilikom se i na radiogramu vidjela osteolitička promjena u 9. torakalnom kralješku.

Ovakvi i slični primjeri, koji pokazuju da se scintigrafijom skeleta mogu utvrditi metastaze više mjeseci ranije nego radiografski, ili da se scintigrafijom može naći znatno veći broj metastaza, su na najbolji način u našoj sredini izmijenili stav prema ovoj metodi. Vrlo brzo smo uočili da se povećava broj scintigrafija skeleta u odnosu na radiografske pretrage u detekciji koštanih metastaza bolesnica s karcinomom dojke.

Zaključak — U detekciji koštanih metastaza bolesnica s karcinomom dojke scintigrafija skeleta ima značajnu prednost u odnosu na radiografiju. Scintigrafski se metastaze mogu prepoznati i više mjeseci ranije nego radiografski. Nerijetko se, u slučaju pozitivnog nalaza s obje metode, scintigrafski utvrdi veći broj metastaza. Zbog osjetljivosti i mogućnosti praćenja metaboličkih promjena u kostima scintigrafija je pogodna za kontrolu razvoja koštanih metastaza, što je od interesa za izbor načina liječenja i prognozu osnovne bolesti.

Abstract

ROLE OF SKELETAL SCINTIGRAPHY IN DETECTING OF METASTASES OF BREAST CANCER

Bonefačić B., Burić A., Brumini D.

Fortytwo patients were taken as a pattern for analysis after mastectomy undertaken due to breast cancer. After routine clinical and laboratory survey aiming to detect bone metastases, the scintigram and the radiogram were parallelly performed. Twentyseven patients (64,3 %) had a po-

sitive scintigram, while twelve (28,6 %) had a positive radiogram. Positive scintigram and negative radiogram was stated for fifteen (35,7 %) patients. None of the patients with positive radiogram and negative scintigram was found. The results of research show that metastases of breast cancer, even a couple months earlier and in larger percentage of patients observed, can be detected more reliably by skeletal scintigraphy than by radiography.

Literatura

1. Babaianz L.: Les osteopathies arthropiques. I. Radial Electral Med. Nucl. 29: 331—361, 1948.
2. Bishop H. M., Blamey R. W., Morris A. H., Roje D. H., Preston B., Lane Joyce and Doyle P. J.: Bone scanning: Its lack of value the follow-up patients with breast cancer. Br. J. Surg. 66: 752—754, 1979.
3. Dodig D., Ugarković B., Kosovel E., Bilić N.: Scintigrafija kosti u ranoj diagnostici metastaza raka dojke. Libri oncol. 10: 339—342, 1981.
4. Galasko C. S. B.: The significance of occult skeletal metastases, detected by skeletal scintigraphy in patients with otherwise apparently »early« mammary carcinoma. B. J. Surg. 62: 694—696, 1975.
5. Galasko C. S. B.: The detection of skeletal metastases from mammary cancer by gamma camera scintigraphy. Br. J. Surg. 56: 757—763, 1969.
6. Galasko C. S. B.: The mechanisms of uptake of bone — seeking isotopes by skeletal metastases. Med. Radionucl. imag. Viena 2: 125—136, 1977.
7. Hahn P., Vikterlöf K. J., Rydmon H., Beckman W., Blom O.: The value of whole body bone scan in the pre-operative assesment in carcinoma of the breast. Eur. J. Nucl. Med. 4: 207—210, 1979.
8. Lavender J. P., Ralph and Sean A. A., Hughes P. F.: Blood flow and tracer uptake in normal and abnormal canine bone: comparisons with Sr-85 Microspheres, Kr-81, and Tc 99m MDP. J. Nucl. Med. 20: 413—418, 1979.
9. Roberts J. G., Gravelle J. H., Baum M., Bligh A. S., Leach K. G., Hughes L.: Evaluation of Radiography and isotopic scintigraphy for detecting skeletal metastases in breast cancer. The Lancet 1: 237—239, 1976.
10. Rosenthal L. and Kaye M.: Observations on the mechanism of ^{99m}Tc labeled Phosphate Complex uptake in metabolic bone disease. Semin. Nucl. Med. 6: 59—67, 1976.
11. Sklaroff B. R., David M.: Bone metastases from breast cancer at the time of radical mastectomy as detected by bone scan. Cancer 38: 107—111, 1976.

Adresa autora: Dr Boris Bonefačić, Bolnički centar Rijeka, Zavod za nuklearnu medicinu, D. Tucovića 15, 51000 Rijeka.

NK-AKTIVNOST U PERIFERNOJ KRVI ZDRAVIH ODRASLIH LJUDI

Gabrilovac J., Županović Ž., Osmak M.

Sažetak — Određivana je aktivnost stanica-prirodnih ubojica (NK-stanice, prema engl. natural killer) u perifernoj krvi 31 zdrave odrasle osobe. Aktivnost NK-stanica određena je metodom Saksele i sur. (8). Pri tome su efektorske stanice iz periferne krvi inkubirane sa ciljnim stanicama (K-562), koje su prethodno obilježene ^{51}Cr . Mjera aktivnosti NK-stanica je radioaktivnost otpuštena iz liziranih ciljnih stanica u supernatant.

U ispitivanoj skupini zdravih osoba nađen je širok raspon NK-aktivnosti pri sve 4 primijenjene koncentracije efektorskih stanica. Za varijabilnost reaktivnosti nije odgovorna slaba reproducibilnost testa. Nadalje, u ispitivanoj skupini nije nađena razlika u NK-aktivnosti žena i muškaraca.

UDC: 616-008.853.2

Key words — killer cells-blood, radioisotopes

Radiol. lugosl. 17: 327—330, 1983

Uvod — Pored T i B limfocita, u obrani domaćina protiv tumora, u posljednjih se nekoliko godina sve veće značenje pridaje stanicama koje imaju sposobnost da citoliziraju ubiju (engl. kill) ciljne stanice. To su prije svega NK (engl. natural killer) i K (prema engl. killer) stanice, te makrofagi sa citolitičkom sposobnošću. NK-stanice imaju sposobnost da bez prethodne senzibilizacije i bez prisutnosti antitijela, pri prvom kontaktu sa stanicama cijelog niza alo- i ksenogenih tumora in vitro, izazovu njihovu lizu. Za razliku od NK-stanica, za lizu ostvarenu K-stanicama, potrebna su antitijela.

U ljudi je najjača NK-aktivnost nađena u perifernoj krvi. Za nju su odgovorni veliki limfociti sa citoplazmatskim granulama (engl. large granular lymphocytes — LGL) (4), koji ispoljavaju neke karakteristike T limfocita (receptore za ovčje eritrocite slabog afiniteta, Fc_γR) (11).

Uloga NK-stanica u nastanku i razvitku tumora, te metastaziranju pokazana je u eksperimentalnih životinja (10). Praćenje aktivnosti NK-stanica u bolesnika s različitim tumorima moglo bi biti od važnosti kao dodatni prognostički pokazatelj.

Materijal i metode — Ispitanici: 18 zdravih žena, starosti između 25 i 48 godina, i 13 zdravih muškaraca, starosti između 21 i 62 godine, bili su davaoci krvi za određivanje NK-aktivnosti. Dio ispitanika bilo je laboratorijsko osoblje, a dio dobrovoljni davaoci krvi. Svakom davaocu uzeto je 15 ml venske krvi u 0,2 ml heparina (1000 i. j.).

Test za određivanje NK-aktivnosti: Efektorske stanice. Iz pune krvi odvojena je najprije populacija mononuklearnih stanica na gradijentu Ficolla (3). Inkubacijom ovih stanica na plastičnim Petrijevim zdjelicama 1 sat na 37°C , odvojene su neadherentne od adherentnih stanica. Neadherentne stanice su zatim izbrojane i podešene na slijedeće koncentracije: $0,6 \times 10^6$, $2,5 \times 10^6$, 5×10^6 i 10×10^6 stanica po ml.

Ciljne stanice. Stanice ljudske mijeloidne leukemije K-562 (5), koje se odražavaju u trajnoj kulturi, služile su kao mete. Ove su se stanice koristile kao ciljne samo kada su se nalazile u eksponencijalnoj fazi rasta, tj. 24 do 72 sata nakon rasađivanja. $2-3 \times 10^6$ K-562 stanica inkubirano je sa $3,7-7,4$

MBq ^{51}Cr (kao $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$, Institut za nuklearne nauke, Vinča, Beograd), 1 sat na 37°C . Tri puta oprane stanice su zatim izbrojane i podešene na koncentraciju od $0,2 \times 10^6$ stanica u ml.

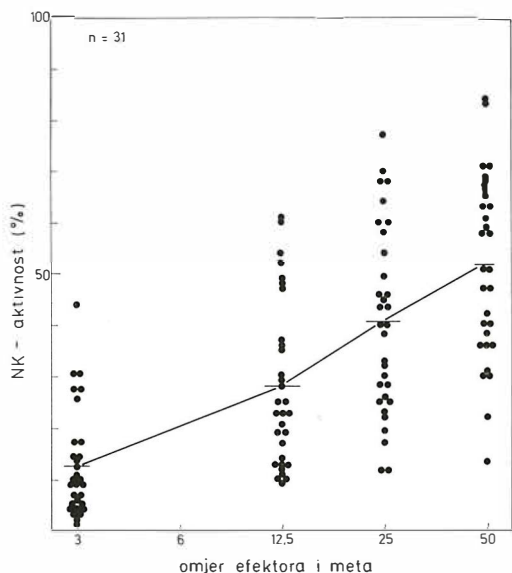
U pripremi suspenzija efektorskih i ciljnih stanica korišten je medij RPMI-1640 obogaćen sa 10 % AB seruma, 3 mMol L-glutamina i 20 mMol Hepesa.

Izvođenje testa. 0,1 ml efektorskih stanica rastućih koncentracija pomiješa se sa 0,1 ml obilježenih ciljnih stanica, te inkubira 4 sata na 37°C u vlažnoj atmosferi sa 5 % CO_2 . Reakcija se prekida dodatkom 2 ml hladne Hanksove otopine (4°C) u sve uzorke. Nakon centrifugiranja, supernatanti se prenesu u drugu seriju jednako označenih epruveta. Radioaktivnost se mjeri u obje

serije epruveta. NK-aktivnost se izražava kao postotak specifične lize, koji se izračunava po slijedećoj formuli:

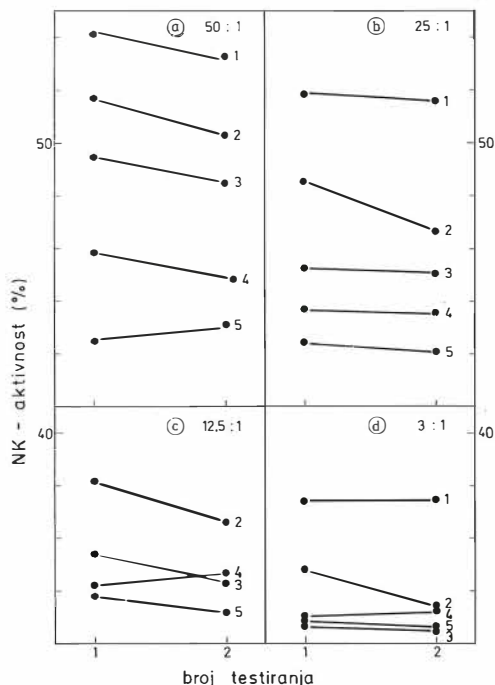
$$\% \text{ specifične lize} = \frac{E - K}{M - K} \times 100$$

E je radioaktivnost u supernatantu eksperimentalnog uzorka (sadrži efektorske i ciljne stanice), K je radioaktivnost u supernatantu kontrolnog uzorka (sadrži umjesto efektorskih stanica 0,1 ml medija), a M je radioaktivnost u supernatantu uzorka koji umjesto efektorskih stanica sadrži 0,1 ml 0,05 % otopine Tritona-X-100, koji razara ciljne stanice. Nespecifično otpuštanje ^{51}Cr sa ciljnih stanica u kontrolnom uzorku iznosilo je 7–18 %, a maksimalno, uz doda-



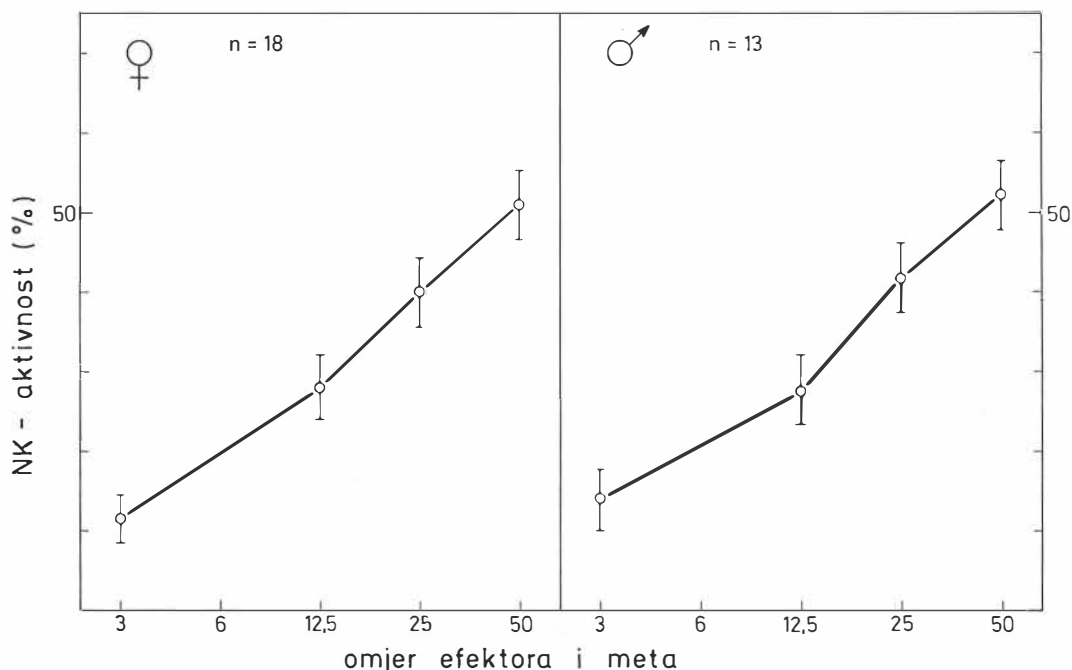
Slika 1 — NK-aktivnost u perifernoj krvi zdravih odraslih osoba oba spola. Rezultati su izraženi kao postotak specifične lize ciljnih stanica u prisutnosti rastućeg broja efektorskih stanica. Svaka točka predstavlja srednju vrijednost 3 paralelna određivanja kod jedne osobe. Horizontalne linije označavaju srednju vrijednost reaktivnosti svih ispitanika

Fig. 1 — NK-activity in peripheral blood of healthy adult humans of both sexes. Results are expressed as percentages of specific target cell lysis in the presence of increasing numbers of effector cells. Each point represents mean value of three parallel determinations for each person. Horizontal lines denote mean reactivity of the whole group



Slika 2 — NK-aktivnost u perifernoj krvi 5 ispitanika, određena 2 puta u razmaku od 14 do 28 dana. Rezultati su prikazani kao postotak specifične lize ciljnih stanica kod slijedećih omjera efektor i meta: 50:1 (a), 25:1 (b), 12,5:1 (c) i 3:1 (d)

Fig. 2 — NK-activity in peripheral blood of 5 donors, determined two times at 14 to 28 day intervals. Results are expressed as percentages of specific target cell lysis at following effector-to-target cell ratios: 50:1 (a), 25:1 (b), 12,5:1 (c) and 3:1 (d)



Slika 3 — NK-aktivnost u perifernoj krvi zdravih žena (lijevo) i muškaraca (desno). Rezultati su prikazani kao postotak specifične lize ciljnih stanica u prisutnosti rastućih koncentracija efektorskih stanica. Prikazane su srednje vrijednosti NK aktivnosti za svaku skupinu (kod navedenih omjera efektor i meta), sa pripadajućim standardnim pogreškama

Fig. 3 — NK-activity in peripheral blood of healthy females (left) and males (right). Results are expressed as percentages of specific target cell lysis in the presence of increasing numbers of effector cells. Mean value $\pm$ s. e. m. for each group is presented

tak Tritona-X-100, 80—100 % od ukupne radioaktivnosti u uzorku. Sva određivanja su rađena u triplicatu. Raspon pojedinih paralelnih uzoraka bio je uvijek unutar 10 % od srednje vrijednosti.

Rezultati i diskusija — Aktivnost NK-stanica u perifernoj krvi određena je u 31 zdrave odrasle osobe. Svakoj osobi NK-aktivnost je mjerena pri 4 različite koncentracije efektorskih stanica, uz konstantan broj ciljnih stanica, tako da je omjer između efektor i meta rastao od 3 do 50. U svih ispitanika NK-aktivnost je rasla u navedenom području omjera efektor i meta (slika 1). Daljnji porast broja efektorskih stanica ili je slabo, ili uopće nije utjecao na povećanje aktivnosti (rezultati nisu prikazani).

Kod svih primijenjenih koncentracija efektorskih stanica nađena je velika varijabilnost NK-aktivnosti (slika 1). Za rasap dobi-

venih rezultata mogla bi biti odgovorna dnevna varijabilnost izvođenja testa. Međutim, budući da je ponovljeno određivanje NK-aktivnosti u 5 ispitanika dalo vrlo bliske rezultate (slika 2), slaba reproducibilnost testa ne može se smatrati uzrokom širokog raspona reaktivnosti.

Drugi bi uzrok rasapu NK-aktivnosti u skupini zdravih ispitanika mogla biti hormonski uvjetovana različita reaktivnost žena i muškaraca. Naime, Seaman i sur. (9) su pokazali da tretiranje miševa estrogenim hormonima dovodi do slabljenja NK-aktivnosti. Nadalje, Abo i sur. (1) su našli niži broj, a White i sur. (12) slabiju aktivnost NK-stanica u žena nego u muškaraca, što su povezali s višom razinom estrogena u žena. Međutim, Baines i sur. (2) nisu u ljudi našli ovisnost NK-aktivnosti o spolu. Ni mi također, u ispitivanoj skupini, nismo našli razliku između aktivnosti NK-stanica u žena i muškaraca (slika 3).

U ljudi je NK-aktivnost u odrasloj dobi konstanta, a blago pada tek u sedmom deceniju života (6). Kako je u ispitivanoj skupini srednja dob žena iznosila 34, a muškaraca 38 godina (dva su muškarca bila iznad 60 godina), smatramo da nađena varijabilnost ne odražava dobnu razliku ispitanika. U prilog tome je i niski koeficijent korelacije između NK-aktivnosti i starog ispitanika (za skupinu ispitanika oba spola, pri omjeru efektor i meta 50:1, $r = 0,046$).

Izostanak povezanosti između NK-aktivnosti i spola ukazuje da pri ispitivanju aktivnosti NK-stanica u bolesti koje se javljaju samo kod žena, ili samo kod muškaraca, kontrolnu skupinu nije potrebno odabirati samo unutar jednog spola.

U preliminarnim određivanjima NK-aktivnosti u bolesnica sa karcinomom ovarija našli smo u pojedinih bolesnica različitu NK-aktivnost: dok je u nekih ona bila znatno oslabljena, kod drugih je bila kao u zdravih osoba (rezultati nisu prikazani). Određivanje aktivnosti NK-stanica u bolesnika s tumorom, prije početka terapije, moglo bi poslužiti kao dodatni prognostički parametar, koji bi ukazivao na uspješnost terapije i tok bolesti (7).

Zaključci — NK-aktivnost u perifernoj krvi zdravih odraslih osoba pokazuje veliku varijabilnost. Ova varijabilnost nije uzrokovana slabom reproducibilnošću testa, a niti dobnom razlikom ispitanika. Također nije nađena ovisnost NK-aktivnosti o spolu. Određivanje NK-aktivnosti u bolesnika s malignim oboljenjima moglo bi imati prognostičku vrijednost.

Abstract

NK-ACTIVITY IN PERIPHERAL BLOOD OF HEALTHY ADULT HUMANS

Gabrilovac J., Županović Ž., Osmak M.

NK-activity in peripheral blood of 31 healthy adult volunteers was determined by using the method of Saksela et al. (8). The measure of NK-activity was radioactivity released from lysed target cells into supernatant.

Broad range of NK-activity was found at all four different effector cell concentrations applied. This variability was not due to poor reproducibility of the test. No correlation between the age

of blood donor and NK-activity was found. Finally, there was no difference between reactivity of female and male donors.

Literatura

1. Abo T., Cooper M. D. and Balch C. M.: Post-natal expansion of the natural killer and killer cell population in humans identified by the monoclonal HNK-1 antibody. *J. Exp. Med.* 155: 321—326, 1982.
2. Baines M. G., Pross H. F. and Millar K. G.: Spontaneous human lymphocyte-mediated cytotoxicity against tumor target cells. IV. The suppressive effect of normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130: 741—744, 1978.
3. Boyum A.: Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand. J. Lab. Invest.* (suppl. 97) 21: 77—89, 1968.
4. Huhn D., Huber C. and Gastl G.: Large granular lymphocytes: morphological studies. *Eur. J. Immunol.* 12: 985—988, 1982.
5. Lozzio C. B. and Lozzio B. B.: Human chronic myelogenous leukemia cell line with positive Philadelphia chromosome. *Blood* 45: 321—334, 1975.
6. Oldham R. K., Djeu J. Y., Cannon G. B., Siwarski D. and Herberman R. B.: Cellular microcytotoxicity in human tumor systems: Analysis of results. *J. Natl. Canc. Inst.* 55: 1305—1318, 1975.
7. Saijo N., Shimizu E., Shibuya M., Irimajiri N., Takizawa T., Eguchi K., Shinkai T., Tomimaga K., Shimabukuro Z., Taniguchi T. and Hoshi A.: Effect of chemotherapy on natural-killer activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in carcinoma of the lung. *Br. J. Cancer* 46: 180—189, 1982.
8. Saksela E., Timonen T., Ranki A. and Häyry P.: Morphological and functional characterization of isolated effector cells responsible for human natural killer activity to fetal fibroblasts and to cultured cell line targets. *Immunol. Rev.* 44: 71—123, 1979.
9. Seaman W. E., Blackman M. A., Gindhart T. D., Roubinian J. R., Loeb J. and Talal N.: β -estradiol reduces natural killer cells in mice. *J. Immunol.* 121: 2193—2198, 1978.
10. Warner J. F., and Dennert G.: Effects of a cloned cell line with NK-activity on bone marrow transplants, tumor development and metastasis in vivo. *Nature* 300: 31—34, 1982.
11. West W. H., Cannon G. B., Kay H. D., Bonnard G. D. and Herberman R. B.: Natural cytotoxic reactivity of human lymphocytes against a myeloid cell line: Characterization of effector cells. *J. Immunol.* 118: 355—361, 1977.
12. White D., Jones D. B., Cooke T. and Kirkham N.: Natural killer (NK) activity in peripheral blood lymphocytes of patients with benign and malignant breast disease. *Br. J. Cancer* 46: 611—616, 1982.

Adresa autora: Dr Jelka Gabrilovac, Institut »Ruđer Bošković«, 41001 Zagreb, Bijenička cesta 54, p. p. 1016.

SCINTIGRAFSKI HIPERAKTIVNA SLEZINA U BOLESNIKA SA MALIGNIM MELANOMOM

Prvulović M., Marić M., Baltić V.

Sažetak — U 64 bolesnika sa malignim melanomom analiziran je radiokoloidni scintigram jetre i slezine u posteriornoj projekciji. Utvrđeno je da 48,4 % ispitanika pokazuje scintigrafski fenomen hiperaktivne slezine, dok su testovi za funkciono ispitivanje jetre u granicama normale. Zapaženo je da se pojava hiperaktivne slezine češće sreće u osoba ženskog pola, zatim u bolesnika sa odmaklim stepenom malignog melanoma, kao i u bolesnika sa povišenim titrom imunoglobulina u serumu, posebno IgM. Uzrok ove pojave je verovatno u hiperstimulaciji makrofaga crvene pulpe slezine u bolesnika sa malignim melanomom.

UDC: 616-006.81:616.441:616-073.75

Key words — melanoma, spleen hyperactivity, radionuclide imaging

Radiol. Jugosl. 17: 331—333, 1983

Uvod — Relativna distribucija sumpornog koloida obeleženog sa ^{99m}Tc između jetre i slezine zavisi od veličine koloidnih čestica, krvnog protoka i fagocitne ekstrakcije. Na posteriornom scintigramu je normalno da aktivnost slezine bude manja ili jednaka aktivnosti jetre. Međutim, u difuznim bolestima jetre, posebno u cirozi, zatim u šećernoj bolesti, cirkulatornim i hematopoetskim poremećajima, u septikemiji, prisutna je hiperaktivnost slezine (5). Uočeno je da u malignim tumorima, a posebno u bolesnika sa malignim melanomom, može postojati izražena incidencija hiperaktivne slezine na radiokoloidnom scintigramu jetre i slezine (2, 5). Nathason i sar. (4) smatraju povećanu incidenciju hiperaktivne slezine incidentalnom pojavom, koja je uslovljena diskretnim promenama u jetri, kao i nedovoljno egzaktnom procenom razlike aktivnosti između jetre i slezine.

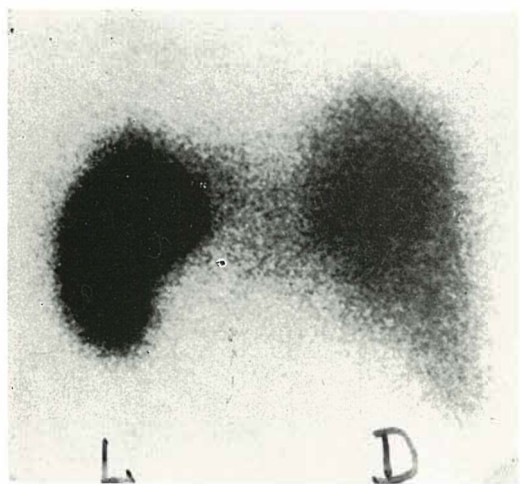
Cilj našeg rada je da odredimo incidenciju hiperaktivne slezine u bolesnika sa malignim melanomom, da utvrdimo polnu distribuciju ove pojave, kao i njen odnos prema stepenu uznapredovalosti malignog pro-

cesa i odnos prema titru imunoglobulina u serumu bolesnika.

Materijal i metode — Ispitano je 64 bolesnika sa malignim melanomom. U svih bolesnika je prethodno urađena ekscizija primarnog tumora, a primljeni su na Institut za onkologiju zbog hemioterapije i imunoterapije. U 21 bolesnika je dijagnostikovana zahvaćenost regionalnih limfonodusa ili su otkrivene udaljene metastaze. Iz studije su isključeni bolesnici sa metastatskom lezijom jetre ili sa kliničkim, biohemijskim i scintigrafskim znacima lezije jetre difuznog tipa. Kontrolnu grupu su činila 40 bolesnika sa malignim tumorima različitih lokalizacija.

Scintigrami jetre i slezine su dobijeni na gama kameri LFOV »Searle« priključenoj na računar PDP-11/34 »DEC«. Scintigrafija je izvođena nakon intravenskog injiciranja ^{99m}Tc -sumpornog koloida u dozi od 74 MBq. Interpretacija scintigrama je obavljena na filmu dobijenog sa mikrodota gama kamere. Kriterijumi za procenu relativnog odnosa aktivnosti jetre i slezine na posteriornom scintigramu preuzeti su od Wilson-a i sar. (7). Scintigrami sa aktivnošću slezine koja

je manja ili jednaka aktivnosti jetre oglašeni su za normoaktivne, a kada je aktivnost slezine bila veća od aktivnosti jetre za hiperaktivne (slika 1).



Slika 1 — Scintigrafski hiperaktivna slezina
Fig. 1 — Scintigraphic "hot spleen"

Rezultati — 1. Od 64 bolesnika sa malignim melanomom u 31 (48,4 %) registrovana je hiperaktivnost slezine. U kontrolnoj grupi od 40 bolesnika u svega 2 (5 %) registrovana je hiperaktivnost slezine. Rezultati su prikazani na sledećoj tabeli:

	N	Hiperakt. slezina	Normoakt. slezina
Bolesnici sa malignim melanomom	64	31 (48,4 %)	33 (51,6 %)
Kontrolna grupa	40	2 (5,0 %)	38 (95,0 %)

Iz ovih podataka konstatujemo da postoji statistički vrlo visoka značajnost razlike u proporcijama ove dve grupe ($p < 0,001$).

2. Distribucija nalaza hiperaktivne slezine u odnosu na polnu pripadnost bolesnika prikazana je na sledećoj tabeli:

	N	Hiperakt. slezina	Normoakt. slezina
Muškarci	43	16 (37,2 %)	27 (62,8 %)
Žene	21	15 (71,4 %)	6 (28,6 %)

Razlika proporcija između ove dve grupe je statistički vrlo značajna ($p < 0,001$).

3. Odnos između bolesnika bez znakova diseminacije malignog melanoma i bolesnika sa dokazanim regionalnim i udaljenim metastazama u pogledu scintigrafske hiperaktivnosti slezine prikazan je na sledećoj tabeli:

	N	Hiperakt. slezina	Normoakt. slezina
Bez znakova metastaza	43	18 (41,9 %)	25 (58,1 %)
Sa dokazanim metastazama	21	13 (61,9 %)	8 (38,1 %)

Rezultati pokazuju veću incidencu hiperaktivne slezine u grupi sa dokazanim metastazama ($p < 0,05$).

4. Komparacija scintigrama jetra-slezina sa vrednostima kvantitativnog određivanja imunoglobulina (IgA, IgM, IgG) je pokazala da 35 (54,7 %) ima normalne ili snižene vrednosti imunoglobulina, dok 29 (45,3 %) ima povišene vrednosti imunoglobulina. Na sledećoj tabeli je prikazan odnos između hiperaktivne slezine i povišenih vrednosti imunoglobulina.

	N	Hiperakt. slezina	Normoakt. slezina
Povišeni IgA	4	4	0
Povišeni IgM	15	10	5
Povišeni IgG	10	7	3
Ukupno	29	21 (72,4 %)	8 (27,6 %)

S druge strane vidimo da skoro dve trećine ispitanika sa hiperaktivnom slezinom ima istovremeno i povišeni titar imunoglobulina dok svega 24,2 % ispitanika sa normoaktivnom slezinom pokazuje povišeni nivo imunoglobulina ($p < 0,001$). Uočava se da je IgM najčešće povišeni imunoglobulin.

Diskusija — Evidentno je da bolesnici sa malignim melanomom imaju češći scintigrafski nalaz hiperaktivne slezine od bolesnika sa drugim solidnim tumorima. Ekstrahovanje radiokoloidnih čestica u crvenoj pulpi slezine odvija se pomoću makrofaga. Postavlja se pitanje da li je u malignom melanomu povećan krvni protok u slezini ili je

povećana aktivnost makrofaga. Wagstaff i sar. (6) smatraju da nalaz hiperaktivne slezine ukazuje na potenciranu fagocitnu aktivnost slezine, jer su makrofagi slezine stimulirani od tumor-asociranih antigena i/ili imunih kompleksa. Chandra i sar. (1) su na miševima sa implantiranim malignim melanomom dokazali značajno veće nakupljanje radiokoloida u slezini u odnosu na miševe bez melanoma. Znači, tumor uslovljava nastajanje tumor-asociranih antigena i imunih kompleksa koji podstiču fagocitnu aktivnost slezine. Ekscizija tumora bi trebalo da dovede do normalizacije scintigrafske aktivnosti slezine, kao što pokazuje iskustvo Klingensmith-a i sar. (3), mada može dovesti samo do redukcije aktivnosti, jer naši nalazi govore da je hiperaktivna slezina učestala i u bolesnika sa odstranjenim primarnim tumorom.

Više autora je zabeležilo veću učestalost hiperaktivne slezine u žena nego u muškaraca. Poznato je iz radova na eksperimentalnim životinjama da estrogeni stimuliraju fagocitnu aktivnost, što može delimično da objasni ovu pojavu.

Antitela koja se stvaraju u odgovoru na tumor-asocirane antigene pripadaju uglavnom IgM klasi. Wagstaff i sar. (6) iznose zapažanje da povišeni IgM i hiperaktivna slezina u drugom stadijumu malignog melanoma mogu sugerirati diseminaciju bolesti koja je još na subkliničkom nivou. Prema ovom autoru, hiperaktivna slezina u ranoj fazi malignog melanoma je povoljan prognostički znak, jer je prisutna povećana fagocitna aktivnost. Sasvim su drugačija iskustva Sober-a i sar. (5) koji su imali značajno veću incidencu recidiva bolesti u osoba koje su u početku imale scintigrafski hiperaktivnu slezinu. U stadijumu generalizacije bolesti teško je proceniti značaj hiperaktivne slezine, jer je tada često jetra zahvaćena, a mogu biti prisutne i mikrometastaze u slezini. Sve u svemu, scintigrafski nalaz hiperaktivne slezine u bolesnika sa malignim melanomom je u pogledu dijagnostike i prognoze bolesti još uvek pod znakom pitanja.

Zaključak — Scintigrafski hiperaktivna slezina se relativno često sreće u bolesnika sa malignim melanomom: u 48,4 % naših

ispitanika. Znatno je češća u žena nego u muškaraca, češća je u odmakloj fazi bolesti, a pokazuje izvesnu korelaciju sa povišenim titrom imunoglobulina. U ovom radu nema sigurnih dokaza o mogućoj praktičnoj primeni nalaza hiperaktivne slezine, pre svega u dijagnozi i proceni prognoze bolesti, te istraživanje valja nastaviti.

Abstract

SCINTIGRAPHIC "HOT SPLEEN" IN PATIENTS WITH MALIGNANT MELANOMA

Prvulović M., Marić M., Baltić V.

In 64 patients with malignant melanoma radiocolloid liver and spleen scans in the posterior projection were analyzed. In 48.4 % of patients the phenomenon of the "hot spleen" was found to be present whereas all the other liver function tests were within the normal range. The "hot spleen" was noted more frequently in the female, then in advanced stages of malignant melanoma as well as in patients with higher immunoglobulin titre, particularly IgM. Overstimulation of macrophages of the spleen red pulp in patients with malignant melanoma is likely to be the cause of this phenomenon.

Literatura

1. Chandra R., Bart R. S., Mintzis M. M., et al.: Distribution of technetium-99m sulphur colloid in mice bearing melanomas or mammary carcinomas. *Cancer Res.* 37: 3293—3296, 1977.
2. Goldman A. B., Braunstein P., Song C.: Augmented splenic uptake of ^{99m}Tc sulphur colloid in patients with malignant melanoma. *Radiology* 112: 631—634, 1974.
3. Klingensmith W. C.: Resolution of increased splenic size and uptake of ^{99m}Tc sulphur colloid following removal of a malignant melanoma. *J. Nucl. Med.* 15: 1203—1204, 1974.
4. Nathanson L., Kahn P.: Splenic uptake of Tc-99m sulphur colloid in malignant melanoma. *J. Nucl. Med.* 18: 1040, 1977.
5. Sober A. J., Mintzis M. M., Lew R. A., et al.: The significance of augmented radiocolloid uptake by the spleen in patients with malignant melanoma. *J. Nucl. Med.* 20: 1232—1236, 1979.
6. Wagstaff J., Phadke K., Adam N., et al.: The "hot spleen" phenomenon in metastatic malignant melanoma. *Cancer* 49: 439—444, 1982.
7. Wilson E. A., Keyes J. W.: The significance of the liver/spleen uptake ratio in liver scanning. *J. Nucl. Med.* 15: 593—597, 1974.

Adresa autora: Dr Mladen Prvulović, Zavod za nuklearnu medicinu, 21204 Sr. Kamenica.

KRITERIJUMI ZA LEČENJE POLICITEMIJE VERE RADIOFOSFOROM ILI CITOFEREZOM I RADIOFOSFOROM

Milosavljević A., Maslovarić S. i Lukić M.

Sažetak — Prikazali smo lečenje policitemije vere (P. v.) i to lakših formi sa radiofosforom (^{32}P) i težih formi kombinacijom citofereze sa ^{32}P . Radiofosfor je pokazao uspeh u terapiji blažih (od 175 % volumen eritrocita se normalizovao) i težih formi (od 255 % volumen eritrocita se smanjio na 111 %). U težim i teškim formama (vol. eritr. preko 250 %) volumen eritrocita se nekompletno smanjio (sa 293 % na 169 %) ili se neznatno smanjio (sa 243 % na 209 %). Primenom citofereze i ^{32}P volumen eritrocita se smanjio u blažih formi (od 186 % na 109 %) kao i u težih formi (od 256 % na 107 %). Međutim je zapaženo da u jednoj grupi lakših ili težih formi, koje su ranije sa većimi ili manjim uspehom lečene sa ^{32}P , primena citofereze i ^{32}P je pokazala slabiji uspeh (od 206 % na 166 %), nego ova kombinacija ili primena samo ^{32}P u ovim blažim formama. U zaključku smo izneli da kriterijum za lečenje P. v. sa ^{32}P je volumen eritrocita do 200 %, a kriterijum za kombinovano lečenje ove bolesti sa citoferezom i ^{32}P je volumen eritrocita preko 200 % i to naročito težih i teških formi preko 250 %.

UDC: 616.155.191-021.3:615.28

Key words — polycythemia vera-drug therapy, phosphorus radioisotopes

Radiol. lugosl. 17: 335—338, 1983

Uvod: U ranijem radu (Milosavljević A. i sar., 1980-7) prikazana je dijagnostika policitemije vere i lečenje veće grupe bolesnika sa ^{32}P kao i manje grupe sa citostaticima (myelobromol). Kako je ovom metodom lečenja bilo uspeha ali i neuspeha, to se pomišljalo da se usvoje kriterijumi (Wintrobe M. M., 1974-16; Wasserman L. R., 1971-14) da se u težim formama predhodno izvrši venepunkcija dok se hematokrit ne spusti na 55 % pa tek tada da se primeni ^{32}P . Međutim usvajajući jednu drugu kombinaciju (Stefanović S., 1981-11), gde je vršena samo citofereza uz odbacivanje eritrocita i vraćanje plazme u venu bolesnika, u težim formama je primenjena kombinacija citofereze sa ^{32}P . Ovaj rad ukazuje na rezultate dobijene lečenjem lakših formi P. v. samo sa ^{32}P , ka o i težih i to primenom citofereze i ^{32}P . Rad takođe ističe kriterijume za ove dve vrste terapije P. v.

Materijal i metode — Volumen krvi, eritrocita i plazme ispitivan je merenjem ovih zapremina sa ^{51}Cr (Milosavljević i sar., 1962-5) i to kako pre tako i posle terapije P. v. Volumen su izražavani u procentima u od-

nosu na normalne vrednosti (Milosavljević A. i sar., 1962-5; Milosavljević A. i sar., 1980-7). Radiofosfor je primenjivan po 5 mC i. v. Citofereza je vršena venepunkcijom do 500 ml. krvi, izdvajani su eritrociti a plazma je ponovo i. v. vraćana bolesniku. Ovo je vršeno nekoliko puta dok se hematokrit ne smanji na 55 % a iza toga je primenjivan ^{32}P .

Rezultati: Shema I pod A pokazuje srednje vrednosti volumena eritrocita u 9 obolelih od P. v. (4 muškarca i 5 žena) lečenih sa ^{32}P . Srednji volumen eritrocita je bilo 175 % pre a 101 % posle terapije. U pravougaoniku su označeni pojedinačno volumeni eritrocita i to u muških podvučeni a u žena ne.

Ista shema pod B pokazuje srednje vrednosti mase eritrocita u težim formama policitemije u 10 bolesnika (7 muških i 3 žene). Srednji volumen pre terapije sa ^{32}P je bio 255 % a posle 111 %.

Ova shema pod C pokazuje srednje vrednosti volumena eritrocita u 6 bolesnika (2 muškarca i 4 žena) gde je ovaj volumen pre terapije bilo 293 % a posle se smanjio na 169 % ali se nije normalizovao, već je

iz teške forme prešao u lakšu formu oboljenja. U ovih bolesnika je ^{32}P primenjivano 2—3 puta, te se tako srednja masa eritrocita smanjila za 124 %.

Ista shema pod D pokazuje srednju vrednost mase eritrocita pre (243 %) kao i posle terapije sa ^{32}P (209 %), i to u 6 bolesnika (3 muškarca i 3 žene). Uspeh u lečenju ove grupe je bio slab jer se masa eritrocita u ovih 6 bolesnika prosečno smanjila za svega 34 % i u većine je ostala iznad 200 %.

Shema II pod A pokazuje 4 bolesnika od P. v. (2 muškarca i 2 žene) lečenih citoferezom i ^{32}P . Masa eritrocita se sa 186 % smanjila na 109 %. Isti shema pod B pokazuje normalizovanje znatne mase eritrocita posle ove terapije u 4 bolesnika (2 muškarca i 2 žene). Masa eritrocita je pre terapije iznosila 256 % a posle 107 %. Takođe ova shema pod C pokazuje lečenje 6 bolesnika (5 muškaraca i 1 žene) gde primena ove kombinovane terapije nije dala naročite uspehe. Masa eritrocita se sa 206 % smanjila na 166 % odnosno samo za 40 %.

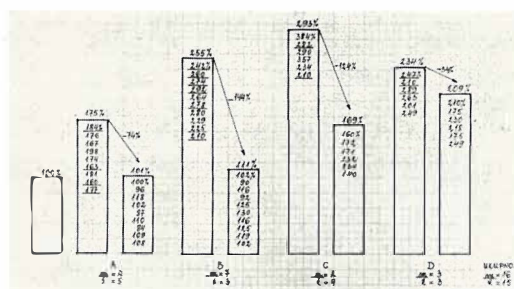
Diskusija — Policitemija vera leči se radiofosforom (Wasserman and Gilbert, 1966-

13; Osgood, 1969-9; Milosavljević i sar., 1980-7), zatim flebotomijom (Perkins et al., 1964-10), flebotomijom i citoferezom (Stefanović S., 1981-11), hemioterapijom i to mel-falanom (Logue et al., 1970-4), busulfanom (Wasserman, 1974-14), Myelobromolom (Milosavljević A. et al., 1968-6), zatim hemioterapijom i flebotomijom (Wasserman et al., 1971-15).

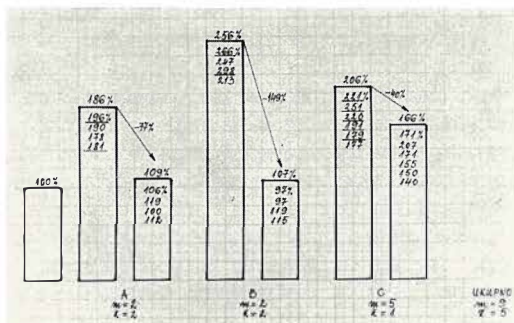
U literaturi se citira da »više hematologa veruje da je ^{32}P sredstvo izbora u lečenju policitemije vere« (Wasserman, 1971-14). I pored toga što se ističe da ova terapija ponekad kao komplikaciju daje akutnu mieloblastnu leukemiju, ipak se ukazuje da ova terapija u P. v. smanjuje vreme bolovanja i produžuje život (13—15 godina od postavljanja dijagnoze — Wasserman, 1971-14). Ističući mogući rizik pojave akutne leukemije posle terapije P. v. sa ^{32}P (Halnan and Russell, 1965-1; Harman and Ledlie, 1967-2; Osgood, 1968-9) ipak se iznosi mišljenje da ova komplikacija pre nastaje kao rezultat produženog života nego radijacione doze (Wasserman, 1954-12; Osgood, 1968-9; Lawrence et al., 1969-3). Kao i većina autora, odlučili smo se da u lečenju P. v. primenjujemo ^{32}P (Milosavljević i sar., 1980-7) i pored toga što smo u jednoj grupi bolesnika, primenjujući Myelobromol, dobili dobre rezultate (Milosavljević et al., 1968-6; Milosavljević i sar., 1980-7).

Ceneći dobre rezultate u lečenju P. v. flebotomijom i citoferezom (Stefanović S., 1981-11), kao i rezultate dobijene lečenjem P. v. sa ^{32}P , poslednjih godina je primenjivano kombinovano lečenje ove bolesti i to flebotomije sa citoferezom i ^{32}P (Milosavljević i sar., 1982-9).

Kako je lečenje samo sa ^{32}P lakše primeniti i to u ambulantnim uslovima, zatim kako je ovom metodom dobijen najbolji uspeh i to kako u lakšim tako i u težim slučajevima, to je ova metoda zadržana kao suverena i to naročito u lakšim i srednje teškim slučajevima P. v. lečenje P. v. sa ^{32}P pokazalo je dobar efekat i u primeni u težim i teškim slučajevima, ali istu najčešće treba primeniti u više kura, što predstavlja jednu vrstu rizika u smislu docnije pojave akutne leukemije. Sa druge strane, ove teške forme P. v. lečene sa ^{32}P i to sa više doza, po-



Shema 1 — Lečenje policitemije sa ^{32}P



Shema 2 — Lečenje policitemije citoferezom i ^{32}P

kazale su delimičan uspeh, jer se masa eritrocita smanjila sa 293 % na 169 % odnosno za 124 %, ali se nije normalizovala. Međutim istom ovom metodom u teškim formama bilo je i neuspeha ili sasvim malih uspeha jer se masa eritrocita u celini smanjila za 34 %. Da bi smanjili primenu ^{32}P više puta, zatim da bi što pre i u teškim formama postigli uspeh, u poslednje vreme smo se odlučili da u ovim formama primenimo flebotomiju sa citoferezom dok se hematokrit ne smanji na 55 % a zatim je primenjen ^{32}P i to 5 mC i. v.

Kriterijum za primenu samo ^{32}P ili citofereze i ^{32}P bio je volumen eritrocita. U slučajevima gde je isti bio ispod 200 %, primenljiv je ^{32}P a u obolelih gde je isti bio iznad 200 % a naročito iznad 250 %, kombinovana je citofereza sa ^{32}P . Držeći se ovih kriterijuma smatramo da ćemo i u buduće uspehe u lečenju P. v. samo sa ^{32}P postizati u lakšim kao i primenom citofereze i ^{32}P u težim formama.

Interesantno je zapažanje da u jednoj grupi od 5 bolesnika, koji su ranije bili lečeni samo sa ^{32}P , mada je u ovih otkrivena srednje teška ili nešto lakša forma oboljenja, ovo kombinovano lečenje nije normalizovalo masu eritrocita. Interesantna će biti buduća primena hemioterapije u ovoj grupi bolesnika.

Zaključak — Pored ranije terapije P. v. sa radiofosforom, gde su postignuti značajni uspesi u smanjenju ili normalizovanju mase eritrocita, primećen je i slabiji uspeh ili neuspeh u lečenju teških formi P. v. Primenom citofereze i ^{32}P takođe je primećen uspeh u lečenju P. v., i to kako u lakšim tako i u težim formama oboljenja. Kriterijum za primenu samo ^{32}P ili kombinacije citofereze sa ^{32}P bio je volumen eritrocita: do 200 % volumena primenljiv je ^{32}P a preko 200 % citofereza i ^{32}P .

Abstract

CRITERIA FOR TREATMENT OF POLYCYTHEMIA VERA WITH RADIOPHOSPHORUS OR WITH CYTOPHERESIS AND RADIOPHOSPHORUS

Milosavljević A., Maslovarić S. i Lukić M.

The authors described different methods of treating Polycythemia vera and they gave the advantage to the use of ^{32}P , with successful treatment of some cases with Myelobromol, but they have recently used cytopheresis and ^{32}P . With this methods they were successful in easier and graver forms. As criteria for the use of ^{32}P the authors point out milder forms of the disease (er. vol. up to 200 %) while for graver (over 200 %) and severe forms (over 250 % er. vol.) they recommend a combination of cytopheresis and ^{32}P .

Literatura

1. Hainan H. E. and Russel M. H.: Polycythemia vera. Comparison of survival and causes of death in patients managed with and without radiotherapy. *Lancet* 11: 760, 1965.
2. Harman J. B. and Ledlie E. M.: Survival of polycythemia vera patients treated with radioactive phosphorus. *Brit. Med. Journ.* 11: 146, 1967.
3. Lawrence J. H., Winchell H. S. and Donald W. G.: Leukemia in polycythemia vera: relationship to splenic myeloid metaplasia and therapeutic radiation dose. *Ann. of Intern. Med.* 70: 763, 1969.
4. Logue G. L., Gutterman J. V., McGinn T. G., Laszlo J. and Rundles R.: Melphalan therapy of polycythemia vera. *Blood* 36: 70, 1970.
5. Milosavljević A., Bugarski M., Pantelić M. i Guzina Dj.: Primena radioaktivnog hroma u dijagnostici hematoloških oboljenja. *Bilten transfuzije* 12: 83, 1962.
6. Milosavljević A., Lukić M., Matijašević M., Josifovski J. i Gostiljac D.: Policitemija rubra vera i lečenje ove bolesti sa radiofosforom. *Radiol. Jugosl.* 14: 415—418, 1980.
7. Milosavljević A., Maslovarić S., Tomin R. i Lukić M.: Lečenje policitemije rubre vere citoferezom i radiofosforom. *Bilten za hematol. i transf.* 10: 264, 1982.
8. Osgood E. E.: The case for ^{32}P in treatment of polycythemia vera. *Blood* 32: 492, 1968.
9. Perkins J., Israëls M. C. G. and Wilkinson J. F.: Polycythemia vera: clinical studies on a series of 127 patients managed without radiation therapy. *Quart. J. of Med.*, N. S. 33: 499, 1964.
10. Stefanović S.: Hematologija: Policitemija rubra vera. Medic. knjiga, Beograd-Zagreb, 1981, (382—394).
11. Wasserman L. R.: Polycythemia vera — its course and treatment: relation to myeloid metaplasia and leukemia. *Bull. of New York Acad. of Med.* 30: 343, 1954.

12. Wasserman L. R. and Gilbert H. S.: The treatment of polycythemia rubra vera. *Med. Clin. of North Amer.* 50: 1501, 1966.

13. Wasserman L. R.: The management of polycythemia vera. *Brit. J. of Hematol.* 21: 371, 1971.

14. Wasserman L. R., Gilbert H., Glass J. and Kraus S. Treatment of polycythemia vera by chemotherapeutic agents (Personal observation), (Cit. po Wasserman — No. 14).

15. Wintrobe M. M.: *Clinical Hematology*, Seventh Edit., Lea-Febiger, Philadelphia, 1974, (994).

Adresa autora: Prof. dr Aleksije Milosavljević,
Institut za onkologiju i radiologiju, 11000 Beograd.

PROIZVODNJA I KONTROLA RADIOFARMACEUTIKA

**PRODUCTION AND QUALITY CONTROL
OF RADIOPHARMACEUTICALS**

ISPITIVANJE RAZLIČITIH SPOLJAŠNJIH I UNUTRAŠNJIH FAKTORA KOJI UTIČU NA PROMENU KVALITETA RIA KOMPLETA ZA ODREĐIVANJE T_3 I T_4

Kostić G., Resanović V., Movsesijan M., Sinadinović J. i Krainčanić M.

Sažetak — Ispitivan je uticaj koncentracije antitela, količine dodatog obeleženog hormona, količine imunoabsorbenta (polietilenglikol-PEG), pH reakcione smeše i vremena inkubiranja na rezultate radioimunološkog određivanja T_3 i T_4 INEP-ovim RIA kompletima. Utvrđeno je da razblaženje antiseruma znatno utiče na preciznost, a količina dodatnog obeleženog hormona na osetljivost testa. Ustanovljena je optimalna koncentracija imunoabsorbenta (18%), puferski sistem (0,05 M TRIS-HCl) i pH reakcione smeše (8, 9). U intervalu od 1—24 časa za T_4 i 2—24 časa za T_3 vreme inkubacije ne utiče bitno na rezultate određivanja.

UDC: 612.441:616-073.75

Key words — thyroid hormones, radioimmunoassay, diagnostic reagent kits

Radiol. Jugosl. 17: 341—343, 1983

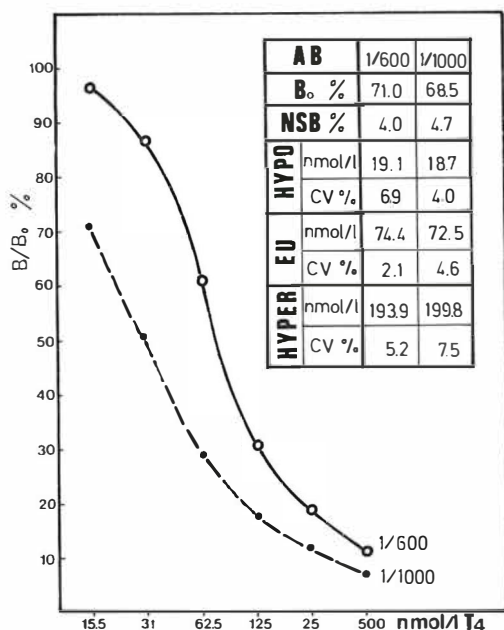
Uvod — Radioimunološko određivanje (RIA) tiroksina (T_4) i trijodtironina (T_3) odavno je postalo jedna od osnovnih metoda za dijagnostiku oboljenja štitaste žlezde i za praćenje uspeha lečenja. Pošto su granične zone između normalnih i patoloških vrednosti T_3 i T_4 u serumu relativno uske (1, 2) pouzdanost određivanja mora biti vrlo visoka. U najvećem broju slučajeva danas se T_3 i T_4 određuju gotovim RIA kompletima. Jedan RIA komplet predstavlja složan dijagnostički sistem sastavljen od velikog broja, mahom bioloških, komponenti. Svaka od njih može uticati na osetljivost, preciznost i tačnost konačnog rezultata. Na validnost testa utiču takođe i mnogi spoljašnji faktori kao što su temperatura i vreme reakcije, tehnologija pripreme i način čuvanja komponenti i slično.

U ovom radu mi smo pokušali da ustanovimo u kojoj meri neki od unutrašnjih i spoljašnjih faktora utiču na pouzdanost određivanja T_3 i T_4 u serumu INEP-ovim RIA kompletima a time i na kvalitet kompleta.

Materijal i metode — Način pripreme, standardizacije i laboratorijske kontrole INEP-

ovih RIA kompleta za određivanje T_3 i T_4 opisan je ranije (3). Za utvrđivanje titra, avidnosti i afiniteta, antitela, vremenske stabilnosti obeleženih preparata i optimalizaciju uslova imunoheimske reakcije korišćene su iste metode kao i kod drugih INEP-ovih RIA kompleta (4, 5, 6). U radu su korišćeni kontrolni serumi INEP-a čije su nominalne vrednosti za $T_3 = 1,8 \pm 0,2$ nmol/l i za $T_4 = 90 \pm 10$ nmol/l kao i kontrolni serumi firme Byk-Mallinckrodt i to: Hypo ($T_3 = 0,54 \pm 0,16$ nmol/l; $T_4 = 19,4 \pm 4,4$ nmol/l), Normal ($T_3 = 1,6 \pm 0,32$ nmol/l; $T_4 = 74,8 \pm 12,9$ nmol/l) i Hyper ($T_3 = 4,8 \pm 0,82$ nmol/l; $T_4 = 201 \pm 32$ nmol/l). Sa merenim vrednostima ovih kontrolnih seruma vršena je celokupna statistička obrada na mikropreprocesoru firme Commodore.

Rezultati i diskusija — A) Uticaj antiseruma. Promena razblaženja antiseruma ne utiče na tačnost rezultata ali značajno menja preciznost određivanja u različitim delovima standardne krive. Na slici 1 prikazane su standardne krive dobijene sa istim antiserumom prema T_4 u različitim razblaženjima. Pri razblaženju 1/1000 znatno je



Slika 1 — Efekat razblaženja antiseruma na preciznost određivanja T₄

Fig. 1 — The effect of antiserum dilution on the precision of T₄ determinations

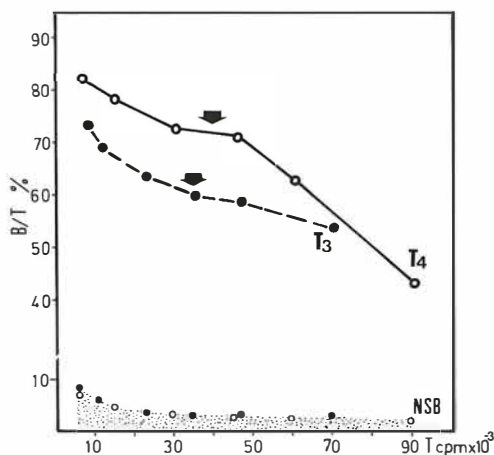
povećana preciznost u oblasti niskih a smanjena u oblasti visokih koncentracija. Pri razblaženju 1/600 preciznost je zadovoljavajuća u celom opsegu standardne krive. U opštem slučaju preciznost se može povećati do izvesnog stepena razblaživanja antiseruma ali se zato mora smanjiti zapremina uzorka i produžiti vreme inkubacije.

Poreklo antiseruma nema uticaja na test. Koristeći antitela dobijena na ovc i kuniću dobijeni su potpuno identični rezultati. Od značaja je, međutim, poreklo antigena kojim je životinja imunizovana. Ako se kao antigen koriste tireoidni hormoni konjugovani za tireoglobulin dobija se do 8% unakrsne reakcije između T₃ i T₄, pa se antiserumi moraju prethodno apsorbovati odgovarajućim hormonom. Kod konjugata tireoidnih hormona sa goveđim serum albuminom unakrsna reakcija anti-T₃ na T₄ i obrnuto nije primećena.

Liofilizirani serumi, razblaženi ili nerazblaženi, nisu pokazivali primetan gubitak imunološke aktivnosti u toku dve godine.

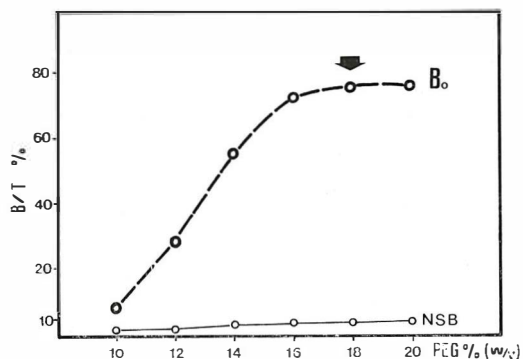
B) Obeleženi preparati tireoidnih hormona. Specifična aktivnost 125-J-T₄ iznosi oko

100 PBq/kg a T₃ oko 125 PBq/kg, što znači da se sa svakih 10³ imp/min. unos u reakcionu smešu oko 30 pmol/l T₃ odnosno 40 pmol/l T₄. Zbog toga ukupna radioaktivnost po probi može imati znatno uticaja na osetljivost testa i preciznost određivanja u opsegu nižih koncentracija. Ovaj uticaj je naročito izražen kod T₃ čija je koncentracija u serumu niža. Na slici 2 prikazan je uticaj



Slika 2 — Uticaj količine 125 J-T₃ i 125 J-T₄ na maksimalno i nespecifično vezivanje

Fig. 2 — The influence the amount 125 I-T₃ and 125 I-T₄ on maximal and non-specific binding



Slika 3 — Odvajanje imunokompleksa od slobodnog 125 J-T₃ ili 125 J-T₄. Kriva zasićenja PEG-om
Fig. 3 — Separation of the immunocomplex from free 125 I-T₃ or 125 I-T₄ PEG saturation curve

ukupne aktivnosti po probi na maksimalno i nespecifično vezivanje. Pri povećanju količine unetog obeleženog preparata opada maksimalno vezivanje (B/T) a pri smanjenju

raste procenat nespecifičnog vezivanja. Optimalna vrednost (30000 imp/min. ili 90 pmol/l za T_3 , odnosno 40000 imp/min. ili 120 pmol/l za T_4) pri kojoj se osetljivost testa ne menja, prikazana je strelicom.

C) Izdvajanje imunokompleksa od slobodnog obeleženog antigena. Na slici 3 prikazano je taloženje imunokompleksa PEG-om. Zasićenje se postiže 16—18 % PEG-om

tako da dalje povećanje koncentracije nema efekta, osim što se povećava nespecifično vezivanje.

D) Uticaj puferskog sistema i pH. Uticaj puferskog sistema i pH prikazan je u tabeli 1. 0,05 M TRIS-HCl pH (8,9) u odnosu na 0,05 Na-Barbituratni pufer pH (8,6) ima značajnu prednost, posebno zbog smanjenog nespecifičnog vezivanja.

			T_3	T_4
0,05 M Na-Barbituratni pufer	pH 8, 6	Bo (%)	60	78
		NSB (%)	14	8,8
		Raspon		
		standardne krive (%)	18—65	13—88
0,05 M TRIS-HCl pufer	8, 6	Bo (%)	65,4	80
		NSB (%)	6,0	4,0
		Raspon		
		standardne krive (%)	14—65	9,5—83

Tabela 1 — Uticaj pufera na standardne krive za određivanje T_3 i T_4

Table 1 — The influence of the buffer on the standard curves for T_3 and T_4

E) Vreme inkubiranja. Pod uslovom da temperatura okoline ostane u granicama od 19—22° C, u intervalu od 1—24 časa za T_4 i 2—24 časa za T_3 , vreme inkubiranja nije bitno uticalo na maksimalno i nespecifično vezivanje i tačnost dobijenih rezultata. Preciznost je, međutim bila veća od dužih inkubacija.

Abstract

AN INVESTIGATION OF DIFFERENT EXTERNAL AND INTERNAL FACTORS WHICH MAY AFFECT THE QUALITY OF RIA KITS FOR THE DETERMINATION OF T_3 AND T_4

Kostić G., Resanović V., Movsesijan M., Sinadinović J., Krainčanić M.

The influence of the concentration of antibodies, the amount of labelled hormone added, the quantity of immunoabsorbent (polyethyleneglycol — PEG), the pH of the reaction mixture and the time of incubation on the results for radioimmunological determinations of T_3 and T_4 has been examined using INEP-RIA kits. It was found that dilution of the antiserum significantly affected the precision of the test, while the amount of labelled hormone affected the sensitivity. The optimal concentration of immunoabsorbent (18 %), buffer (0,05 M TRIS-HCl) and pH (8, 9) of the reaction mixture were established. Within the interval of 1—24 h for T_4 and 2—24 h for T_3 the incubation time did not significantly affect the obtained values.

Literatura

1. Brkić B., Resanović V., Kostić G., Movsesijan M., Sinadinović J., Krainčanić M.: Klinička ispitivanja INEP-ovih RIA kompleta za T_3 i T_4 . Radiol. Iugosl. 17: (u štampi), 1983.
2. Goodman L. and Gilman A.: The pharmacological basis of therapeutic, Academic press, New York, 1975 (746).
3. Krainčanić M., Kostić G., Sinadinović J., Movsesijan M.: Preparation, evaluation and control quality of kits for RIA determination of thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3). Periodicum biologorum (u štampi), 1983.
4. Krainčanić M., Sinadinović J., Kostić G., Marinković B., Genbačev O., Petrović M. and Movsesijan M.: The preparation of components for radioimmunoassay of polypeptide hormones. Periodicum biologorum 81: 501—503, 1979.
5. Kostić G., Krainčanić M., Sinadinović J., Movsesijan M. and Mičić J.V.: Preparation and evaluation of the components for radioimmunological dosage of human thyrotropin. Iugosl. Physiol. Pharmacol. Acta 14: 135—138, 1978.
6. Krainčanić M., Marinković B., Sinadinović J., Kostić G. i Genbačev O.: Određivanje hipofiznog gonadotropina LH u serumu primenom sopstvenog radioimunološkog kompleta. Radiol. Iugosl. 13: 105—107, 1979.

Adresa autora: Gordana Kostić, INEP, Banatska 31 b, 11080 Zemun.



SALUS

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

Sedež: Ljubljana, Kamniška c. 20

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 19. ure in v sobotah od 7. do 12. ure.

Telefon: n. c. 312 744, 320 751

direktor: 311 942

Telex: YU 31336

Žiro račun: 50102-601-20860

Poštni predal: 278

Prehodni račun: 50102-833-32106

VPLIV pH PRI RADIOIMUNSKEM DOLOČANJU TIROKSINA

Korošec M., Kladnik S.

Povzetek — Pri delu smo proučevali reakcijo tiroksina in protiteles, pri katerih smo uporabljali epruvete SPAC-T₄ (Byk Mallinckrodt) in doma pripravljene antitiroksinske antiserume.

Reakcijo tiroksin-protitelo smo proučevali v pufrskih raztopinah s pH 1 do pH 11. Ugotovili smo, da reakcija tiroksina in SPAC-T₄ protiteles poteka optimalno pri pH 7—10. Vrsta pufra ne vpliva na vezavo, ampak izključno pH. Pri lastnih antiserumih je optimalna vezava T₄ in protiteles pri RIA s PEG obarjanjem v intervalu od pH 5—7, z dodatkom seruma v istem RIA pa smo dobili optimalno asociacijo pri pH 3—4.

UDC: 612.441:616-073.75.541.132.3

Key words — thyroxine, radioimmunoassay, pH

Radiol. lugosl. 17: 345—348, 1983

Uvod — Hormon tiroidne žleze tiroksin določamo z radiimunskimi metodami (RIA).

Pri vsaki RIA je potrebno delati pri optimalnih pogojih, ki zajemajo:

maksimalno vezavo antigena (T₄) na protitelesa (visok B),

veliko diferenco v vezavi med ničelnim in najvišjim standardom (strma umeritvena krivulja),

visoko točnost in pravilnost same analitične metode in

enostavnost postopka za določanje.

Pri delu smo želeli ugotoviti maksimalno vezavo tiroksina na protitelesa v odvisnosti od pH pufrske raztopine. Za določanje T₄ smo uporabljali komercialni komplet SPAC-T₄ (Byk Mallinckrodt) in doma pripravljene antitiroksinske antiserume, dobljene z imunizacijo kuncev.

Material in metode — Pri svojem delu smo uporabljali naslednje kemikalije in reagente:

- glicin HCl pufre 0,1 mol/l s pH 1, 2 in 3,
- citratne pufre 0,1 mol/l s pH 3, 4, 5 in 6,
- tris pufre 0,1 mol/l s pH 8 in 9,

— fosfatne pufre 0,1 mol/l s pH 7, 8, 9, 10 in 11,

— 8-anilino-1-naftalen sulfonska kislina (ANS),

— polietilen glikol — PEG s povprečno molsko maso 6000,

— antiserumi s tiroksinskimi protitelesi z oznakami: anti-T₄-1, anti-T₄-2, anti-T₄-3 in anti-T₄-PL (način priprave je opisan — Korošec, 1983),

— normalni mešani serum,

— SPAC-T₄ epruvete (Byk Mallinckrodt), ki imajo protitelesa adsorbirana na steno,

— radioaktivni tracer ¹²⁵J-T₄ (način priprave je opisan — Kladnik, 1980).

Reakcija tiroksina in protiteles: Za proučevanje reakcije med tiroksinom in protitelesi smo uporabljali epruvete SPAC-T₄ in različne pufrske raztopine in doma pripravljene serume.

a) Analizo smo delali v 10 replikatih. V vsako epruveto smo dodali 1 ml predhodno pripravljenega reagenta (pufer + tracer + ANS). Izmerili smo radioaktivnost epruvet, pokrili s parafilmom in pustili stati pri sobni temperaturi 20°C) preko noči. Po inkubaciji smo odlili tekočino in izmerili radio-

aktivnost epruvet. Količnik med končno in začetno radioaktivnostjo, izražen v ‰, nam poda vezavo T_4 na protitelesa SPAC- T_4 .

b) Iz domačih liofiliziranih tiroksinskih antiserumov z oznakami anti- T_4 , anti- T_4 -2, anti- T_4 -3 in anti- T_4 -PL smo pripravili naslednje dilucije: 1 : 100 oziroma 1 : 300. V poliestrsk epruvete smo dodali 300 μ l delovne raztopine (100 ml pufera + 100 mg ANS + tracer 125 JT_4 , radioaktivnost 1000 imp/min) in 100 μ l antiseruma z dilucijo 1 : 100 oziroma 1 : 300. Izmerili smo radioaktivnost epruvet in jih inkubirali preko noči pri sobni temperaturi (20° C).

Po poteku inkubacije smo vzorcem dodali 1 ml 18 ‰ raztopine PEG in 50 μ l normalnega mešanega seruma.

Vse vzorce smo močno premešali na Vortex mešalu in pustili 10 minut pri sobni temperaturi, nato pa jih centrifugirali 10 minut pri $g = 1900$. Odstranili smo supernatant z odlivanjem in izmerili radioaktivnost oborine.

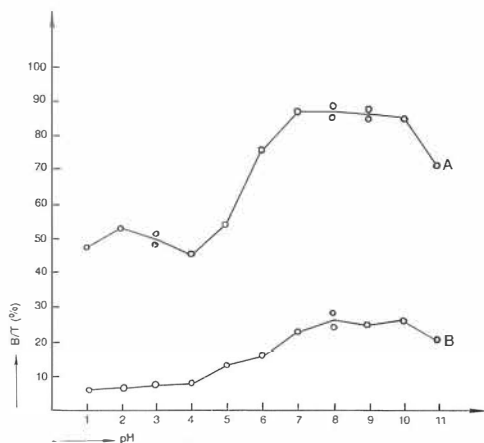
Prej opisane poizkuse s SPAC- T_4 in z lastnimi antiserumi smo izvajali tudi z dodatkom mešanega seruma v začetno inkubacijsko mešanico, da bi ugotovili optimalno vezavo v običajnih pogojih določanja.

Rezultati — Rezultati proučevanja vezave T_4 na s protitelesi prevlečenimi epruvetami SPAC- T_4 v različnih pufrih v pH območju 1—11 smo grafično prikazali na sliki 1. Narisani sta obe krivulji z dodatkom seruma v inkubacijsko mešanico in brez seruma (slika 1).

Za proučevanje reakcije med T_4 in doma pripravljenih anti- T_4 antiserumov z oznakami: anti- T_4 -1, anti- T_4 -2, anti- T_4 -3 in anti- T_4 -PL smo uporabljali postopek, ki je opisan pod točko b. Rezultati, ki smo jih dobili s posameznimi anti- T_4 antiserumi z dodatkom normalnega mešanega seruma in brez njega, so grafično prikazani na sliki 2.

Diskusija — Reakcija tiroksina in protiteles SPAC- T_4 kaže maksimalno vezavo pri pH 7 do pH 10. Ugotovimo lahko, da ni večjih razlik pri stopnjah asociacije pri različnih pufrih z istim pH, kar je razvidno iz slike 1.

Pri dodatku seruma se stopnja asociacije T_4 na protitelesa (SPAC- T_4) bistveno zmanj-



Slika 1 — Primerjava odstotka vezave pri asociaciji tiroksina in protiteles (SPAC- T_4) brez dodatka seruma (A) in z dodatkom seruma (B)

Fig. 1 — Comparative percentage binding of thyroxine on antibodies SPAC- T_4 with serum addition (A) and without serum addition (B)

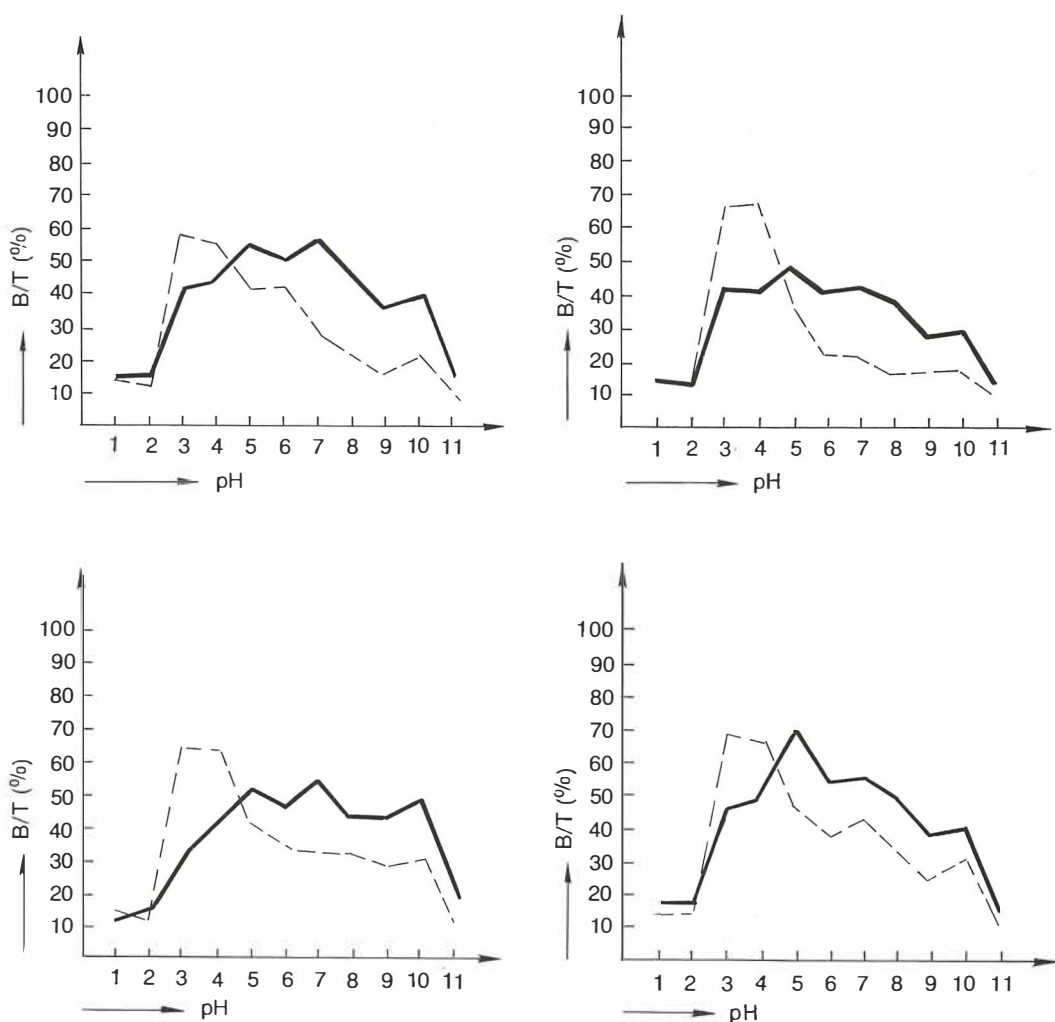
ša zaradi kompeticije neaktivnega tiroksina v serumu in radioaktivnega T_4 . Vendar pa lahko tudi pri dodatku seruma ugotovimo maksimalno vezavo v istem območju pH. Iz navedenega lahko zaključimo, da protitelesa SPAC- T_4 reverzibilno vežejo T_4 in da poteka reakcija med T_4 in protitelesi SPAC- T_4 v odvisnosti od pH podobno pri dodatku seruma in brez njega.

Poizkusi s proučevanjem reakcije med T_4 in domačimi anti- T_4 serumi (glej sliko 2) kažejo približno enak potek vezave B (= delež celotne radioaktivnosti) od pH pri vseh antiserumih.

Pri vseh antiserumih razen pri anti- T_4 -PL lahko ugotovimo maksimalno vezavo pri pH 5 do pH 7, medtem ko anti- T_4 -PL kaže izraziti vrh pri pH 5.

Pri dodatku seruma lahko ugotovimo enak potek vezave pri vseh antiserumih (glej sliko 2). Maksimum vezave se premakne na območje pH 3 do pH 4. Stopnja vezave se tukaj ne zmanjša v tako veliki meri kot pri SPAC- T_4 . Tudi tu vrsta pufera ne vpliva na velikost B, ampak le pH pufera.

Pri razlagi teh rezultatov je potrebno upoštevati dejstvo, da tudi obarjanje s polietilenglikolom (PEG) poteka v odvisnosti od pH. Iz literature je poznano (Cheung, 1976), da je pri obarjanju imunokompleksa s polietilenglikolom optimalen pri pH 6 do 9.



Slika 2 — Asociacija tiroksina in anti-T₄-1, anti-T₄-2, anti-T₄-3 in anti-T₄-PL brez seruma (—) in z njim (---)

Fig. 2 — Association of thyroxine with antisera: anti-T₄-1, anti-T₄-2, anti T₄-3 and anti-T₄-PL with addition serum (---) and without addition serum (—)

Sprememba pH pod 6 in nad 9 obarjanje znatno zmanjša.

Tako lahko iz dobljenih rezultatov sklepamo le na optimalno področje pH za izvedbo radioimnske metode, ne pa samo izključno na vpliv pH na asociacijo T₄ s protitelesi.

Gartner (1980) navaja dva maksimuma veze pri T₄ na anti-T₄: pH 3,8 do 4,2 in pH 9 do 10. Pri naših eksperimentih (glej sliko 2) smo dobili maksimalno vezavo pri pH 3—4. Vrh pri pH 3—4 se ujema s prvim maksimumom v gornjem članku.

Da bi pojasnila vse navedene rezultate, bi morala uporabiti radioimnsko metodo, pri kateri reagent za obarjanje ne bi bil tako odvisen od pH kot polietilenglikol (npr. tehnika z dvojnimi protitelesi) in z ustrezno metodo ugotoviti v kakšni obliki se nahaja T₄ v radioaktivni oborini.

Zaključek — 1. Reakcija tiroksina in SPAC-T₄ protiteles poteka optimalno pri pH 7 do pH 10.

2. Vrsta pufra ne vpliva na vezavo, ampak izključno pH.

3. Pri lastnih antiserumih je optimalna vezava T_4 in protiteles pri RIA s PEG obarjanjem v intervalu od pH 5 do pH 7.

4. Z dodatkom seruma v istem RIA dobimo optimalno asociacijo pri pH 3 do pH 4.

Abstract

THE INFLUENCE OF pH ON RADIOIMMUNOASSAY OF THYROXINE

Korošec M., Kladnik S.

The reaction between thyroxine and anti-thyroxine antibodies was investigated using commercial coated tubes SPACT- T_4 (Byk-Mallinckrodt) and in-house made antisera.

The reaction thyroxine-antibody was studied in different buffer solutions with pH 1—11. The optimal binding of T_4 on antibodies SPAC- T_4 was achieved at pH 7—10. The kind of buffer does not affect the binding, but only the pH of buffer.

Radioimmunoassay using in-house prepared anti- T_4 antisera and polyethylene glycol precipitation showed optimal binding at pH interval 5—7. Adding of serum in RIA system changed optimal binding to pH 3—4.

Literatura

1. Kladnik S.: Izdelava radioimunske metode za določevanje tiroksina. UKC UKNM RSS št. M-316/8767-78 (1), 1980.

2. Kladnik S.: Radiokemija hormonov. Skripta.

3. Gartner R., Kewenig M., Hornand K. and Scriba P. C.: A New Principle of Thyroxine (T_4) and Triiodothyronine (T_3) Radioimmunoassay in Unextracted Serum using Antisera with Binding Optima of Extreme pH Ranges J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 18: 571—577, 1980.

4. Cheung M. C. and Roj. Slaunwhite W., Ur: Use of PEG Separating Bound from Unbound Ligand in Radioimmunoassay of Thyroxine. Clin. Chem. 22: 299—304, 1976.

5. Raith L.: Introduction to Radioimmunoassay Methods. Byk Mallinckrodt Radiopharmazeutika-Diagnostika, Dietzenbach, 1975.

Naslov avtorja: Marija Korošec, ing. ph., Univerzitetna klinika za nuklearno medicino, 61000 Ljubljana, Zaloška 7.

KLINIČKA ISPITIVANJA INEP-ovih RIA KOMPLETA ZA ODREĐIVANJE T₃ I T₄

Brčić B., Resanović V., Kostić G., Movsesijan M., Sinadinović J. i Krainčanić M.

Sažetak — Određeni su rasponi normalnih vrednosti za INEP-ove komplete za T₃ i T₄ koji iznose 55—152 nmol/l za T₄, odnosno 1,2—2,8 nmol/l za T₃. Upoređene su vrednosti za T₃ i T₄ dobijene INEP-ovim kompletima sa odgovarajućim vrednostima određenim kompletima firme AMES, i utvrđen je vrlo visok stepen korelacije (koeficijent korelacije za T₃ iznosi 0,905 a za T₄ (0,938). Prosječne vrednosti za T₄ određene sa oba kompleta su skoro identične, dok INEP-ov T₃ daje uniformno za oko 25 % niže vrednosti od AMES-ovih. Ispitivanja su obavljena na 240 pacijenata kod kojih je ustanovljen poremećaj u funkciji štitaste žlezde.

UDC: 612.441:616.073.75

Key words — thyroid hormones, radioimmunoassay, diagnostic reagent kits

Radiol. iugosl. 17: 349—353, 1983

Uvod — Dijagnostika bolesti štitne žlezde je tokom poslednje decenije obogaćena nizom novih analiza i dinamičkih testova koji jasno odražavaju patološki mehanizam bolesti. O prednostima specifičnih i veoma osetljivih radioimunoloških analiza postoje u medicinskoj literaturi već brojni izveštaji. Radioimunološka metoda određivanja trijodtironina (T₃) i tiroksina (T₄) pobudila je veliki interes i našla široku primenu, kako u kliničkoj tako i u laboratorijskoj medicini.

Prema Sterlingu i sar. (1) normalne vrednosti T₃ nalaze se u rasponu 2,6—4,15 nmol/l, srednja vrednost $3,4 \pm 0,42$, u hipertireozu $11,6 \pm 4,3$ i hipotireozu $1,5 \pm 0,74$. Nasuprot Sterling-u, Mitsuma i sar. (2) nalaze za 1/3 niže vrednosti T₃, granice normale 1,47—2,6, u hipofunkciji 0,8—1,2 i u hiperfunkciji 4,9—18,5 nmol/l. Ove razlike dobijenih normalnih i patoloških vrednosti različitih istraživača, mogu biti ili metodološke prirode ili zaista odražavaju stvarnu razliku u koncentraciji tireoidnih hormona zavisno od demografskih karakteristika ispitivane populacije. Ipak u literaturi, najčešće pri-

hvaćene granice normale za T₃ su 1,24—3,3 i T₄ 64—154 nmol/l (3, 4).

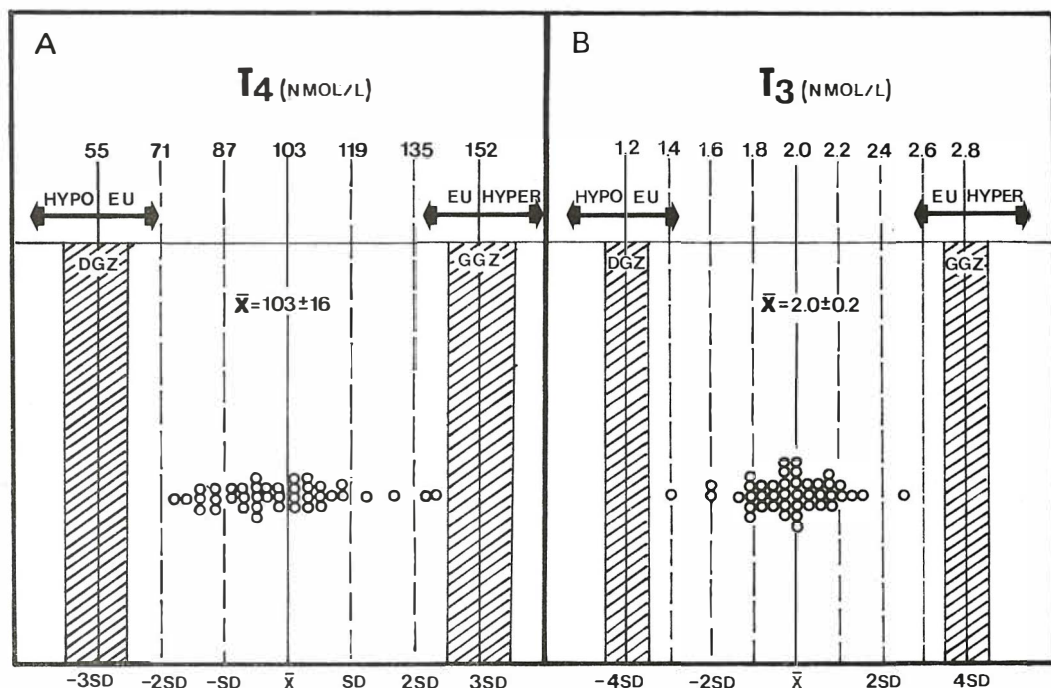
Obzirom da u ovome trenutku postoji domaća proizvodnja radioimunoloških kompleta za T₃ i T₄, smatrali smo da je od interesa da uporedimo INEP-ove komplete sa odgovarajućim firme »Ames«, čiji je kvalitet potvrđen kroz dugogodišnju praksu, kao i da utvrdimo raspone normalnih vrednosti za INEP-ove komplete. Utvrđivanje normalnih vrednosti je neophodno zbog metodoloških razlika u realizaciji ova dva kompleta.

Materijal i metode — Ispitivanja su vršena u 240 osoba oba pola, kod kojih je dijagnoza oboljenja štitaste žlezde bila zasnovana na kliničkim i laboratorijskim nalazima. Ispitanici su bili različite starosne dobi od 18—63 godina. Svim pacijentima uzimani su uzorci krvi u cilju određivanja T₃, T₄ i TSH, a određivanje fiksacije J¹³¹ bilo je vršeno u nekim slučajevima kao dodatni parametar. Normalne vrednosti za INEP-ove komplete ustanovljene su na grupi od 41 osobe u kojih nije postojalo oboljenje štitaste žlezde. T₃ i T₄ su određivani u izotopskoj laboratoriji KBC »Dr Dragiša Mišo-

vić» radioimunološkim kompletima firme »Ames«. U istim uzorcima seruma paralelno su u laboratoriji INEP-a određivani T_3 i T_4 radioimunološkim kompletima INEP-a. Obrada rezultata urađena je pomoću računara »Comodore« uobičajenim statističkim metodama.

Rezultati — A) Normalne vrednosti: Prosečna vrednost koncentracije T_4 u 41 ispitivane osobe iznosila je $103,2 \pm 16,1$ nmol/l, a za T_3 $2,0 \pm 0,2$ nmol/l. Prosečni koeficijent varijacije unutar testa iznosio je 3,43 % za T_4 , odnosno 2,06 % za T_3 ($N = 2-8$), a između 3 nezavisna testa 7,33 % za T_4 i 5,84 % za T_3 ($N = 6-14$). Raspon normalnih vrednosti tiroksemije dobijen je doda-

vanjem ili oduzimanjem 3 SD na prosečnu vrednost od 103,2 nmol/l i iznosi 55—152 nmol/l. Odgovarajuće granice normalnih vrednosti za T_3 utvrđene su dodavanjem ili oduzimanjem 4 SD na prosečnu vrednost 2,0 nmol/l što iznosi 1,2—2,8 nmol/l. U cilju preciznijeg definisanja graničnih vrednosti ustanovljene su za oba hormona granične zone koje se kreću za 1/2 SD oko gornje i donje granične vrednosti normalnog opsega. Donja granična zona za T_3 se kreće od 1,1—1,3 nmol/l a za T_4 od 47—63 nmol/l. Gornja granična zona za T_3 je u opsegu od 2,7—2,9 nmol/l a za T_4 od 144—160 nmol/l. Rasponi normalnih vrednosti, granične zone, kao i uklapanje pojedinačnih vrednosti u utvrđene opsege prikazani su na slici 1-a i b.



Slika 1 — Opseg normalnih vrednosti za T_4 (A) i T_3 (B). DGZ = gornja granična zona; GGZ = donja granična zona

Fig. 1 — The range of normal values for T_4 (A) and T_3 (B). DGZ = lower boundary zone; GGZ = upper boundary zone

B) Upoređan prikaz vrednosti dobijenih INEP-ovim i AMES-ovim radioimunološkim kompletima. Na osnovu utvrđenih granica normalnih vrednosti celokupna populacija od 240 pacijenta podeljena je na 3 grupe:

a) eutireoidna, b) hipotireoidna i c) hipertireoidna. Prosečne vrednosti nivoa T_3 i T_4 određene su oba kompleta za sve 3 grupe, kao i za celu populaciju prikazane su u tabeli 1. U istoj tabeli prikazani su koeficijenti

Grupa	Prosečne vrednosti nmol/l				$R = \frac{\bar{X} \text{ INEP}}{\bar{X} \text{ AMES}}$		Koficijent korelacije	
	$\bar{X} \text{ INEP}$		$\bar{X} \text{ AMES}$					
	T ₃	T ₄	T ₃	T ₄	T ₃	T ₄	T ₃	T ₄
Celokupna populacija T ₃ N = 240 T ₄ N = 240	2,06	107,6	2,68	106,18	0,772	1,013	0,905	0,938
Eutireoidna T ₃ N = 185 T ₄ N = 185	1,85	100,8	2,47	99,63	0,767	1,012	0,910	0,942
Hipotireoidna T ₃ N = 18 T ₄ N = 20	0,91	39	1,12	34	0,81	1,14	0,894	0,921
Hipotireoidna T ₃ N = 33 T ₄ N = 35	3,95	182,8	5,00	185,7	0,79	0,98	0,949	0,926

Tabela 1 — Uniformnost prosečnih vrednosti i korelacija između INEP-ovih i AMES-ovih RIA kompleta za T₃ i T₄

Table 1 — Uniformity of mean values and correlation between INEP and AMES RIA kits for T₃ and T₄

korelacije kao i uniformnost određivanja predstavljena odnosom:

$$R = \frac{\bar{X} \text{ INEP}}{\bar{X} \text{ AMES}}$$

Uniformnost pojedinačnih određivanja T₃ i T₄ prikazana je u tabeli 2 i na slici 2-a i b, pri čemu R predstavlja odnos pojedinih

načnih određivanja INEP-ovim i AMES-ovim radioimunološkim kompletima:

$$R = \frac{\bar{X} \text{ INEP}}{\bar{X} \text{ AMES}}$$

C) Upoređivanje vrednosti T₃ i T₄ sa vrednostima TSH i testom fiksacije. Vrednosti TSH u kontrolnoj grupi kretale su se od 1,5—8,0 mIU/l. Slične vrednosti dobijene su i u eutireoidnoj grupi. Pojedinačne vrednosti TSH u grupi hipotireoza nalazile su se u širokom opsegu od 10—135 mIU/l, a test fiksacije J-131 posle 3 h kretao se od 3 do 9 % a posle 24 h od 8—17 %.

Kod hipertireoza određivanja TSH nema validnost dijagnostičkog značaja, pa zato nije ni vršeno. Vrednost fiksacije kod ove grupe nalazila se u rasponu od 35—51 % posle 3 h, odnosno 57—78 % posle 24 h.

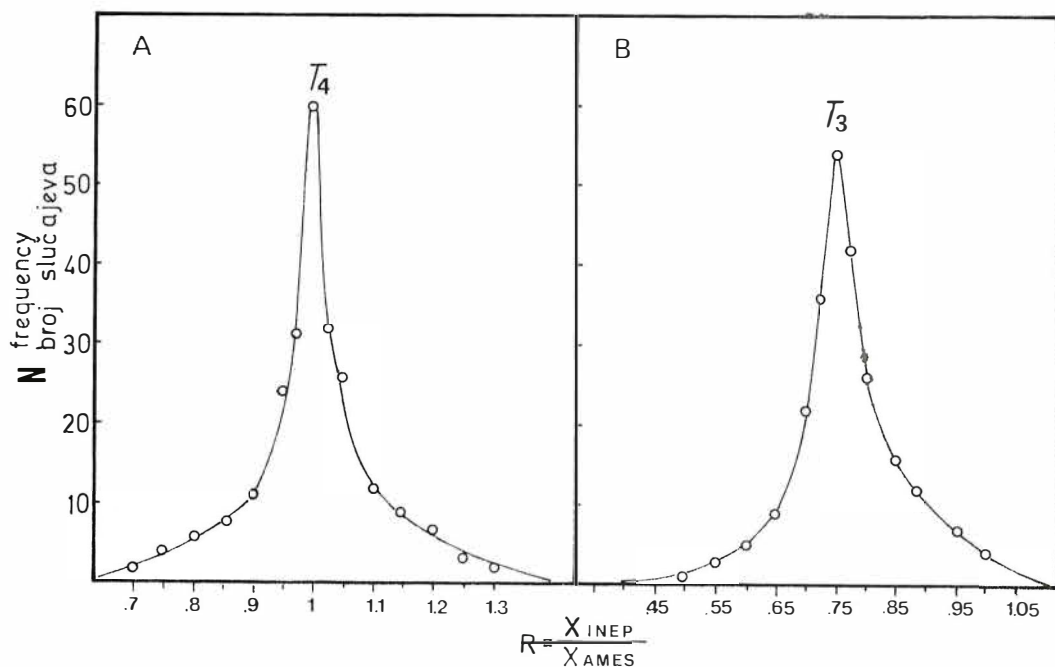
Diskusija — Ispitivanja su izvršena na velikom broju uzoraka što garantuje visoku statističnu pouzdanost rezultata. Normalne vrednosti za T₄ određene INEP-ovim radioimunološkim kompletima kreću se u granicama literaturno prihvaćenih vrednosti (3, 4) a u odnosu na AMES-ov test (60—140 nmol/l) raspon je nešto širi.

Nasuprot, raspon INEP-ovih normalnih vrednosti za T₃ je uži u odnosu na litera-

	$R = \frac{\bar{X} \text{ INEP}}{\bar{X} \text{ AMES}}$	Broj slučajeva	
		N	%
T ₃	0,70—0,80	132	55,0
	0,65—0,85	180	75,0
	0,60—0,90	205	85,4
	0,55—0,95	223	92,9
	0,50—1,00	238	99,2
	0,5	1	0,4
	1,0	1	0,4
T ₄	0,95—1,05	123	51,25
	0,90—1,10	171	71,25
	0,85—1,15	194	80,85
	0,80—1,20	223	93,00
	0,70—1,30	237	98,75
	0,7	1	0,42
	1,3	2	0,83

Tabela 2 — Uniformnost pojedinačnih vrednosti određenih INEP-ovim i AMES-ovim RIA kompletima za T₃ i T₄

Table 2 — Uniformity of particular values determined by INEP and AMES RIA kits for T₃ and T₄



Slika 2 — Uniformnost pojedinačnih vrednostidobijenih u istom uzorku seruma INEP-ovim i AMES-ovim RIA kompletima, A — T_4 ; B — T_3

Fig. 2 — Uniformity of particular values obtained from the same serum sample by INEP and AMES RIA kits, A — T_4 ; B — T_3

turne (3, 4), a posebno na AMES-ove normalne vrednosti (1,1—3,3 nmol/l). Posebno je niska gornja granica (2,8 nmol/l).

Interpretacija rezultata merenja T_3 i T_4 u toku supstitucione terapije, dakle doziranje unetog preparata, zahteva izvesnu opreznost. Poznato je, naprimer, da fiziološki adekvatna supstitucija ne mora korelirati sa vrednostima T_3 i T_4 u potpunosti, kao i da »subdoziran« pacijent može imati normalne T_3 i T_4 in vitro parametre, zbog širokog preklapanja normalnih i hipovrednosti u graničnom području (5, 6). Budući da je koncentracija tiroksina u serumu in vitro određena, primarno ne govori ništa o perifernom delovanju disociranih hormona štitne žlezde, nije neobično što se u oko 20—30% hipertireoza dobijaju normalne vrednosti T_4 (5, 6). Stoga klinički opravdana dijagnoza hiperfunkcije štitne žlezde može imati naziv tiroksina u graničnom području. Ove činjenice navele su nas da oformimo granične zone sa namerom da rezultatima koji

padaju unutar ovih zona kliničari posvete posebnu pažnju.

Određivanje T_4 sa INEP-ovim radioimuno-loškim kompletima je u vrlo visokoj korelaciji sa rezultatima određivanja AMES-ovim kompletom u eutireoidnoj, hipotireoidnoj i hipertireoidnoj grupi. Isto tako zadovoljava juća je podudarnost apsolutnih vrednosti pojedinačnih određivanja, što najbolje ilustruje činjenica da se preko 70% vrednosti T_4 izmerenih uporedo sa oba kompleta, razlikuje za samo 10%, što je ispod granice dozvoljene apsolutne greške merenja.

Prosečna vrednost za T_3 određena INEP-ovim kompletom za celu populaciju od 240 uzoraka, je samo za 1,3%, u apsolutnom iznosu, veća od prosečne vrednosti za istu populaciju, utvrđenu kompletima AMES-a. INEP-ov T_3 takođe vrlo visoko korelira sa odgovarajućim kompletom firme AMES, osim u hipotireoidnoj grupi gde koeficijent korelacije iznosi 0,894. Međutim, apsolutne vrednosti se razlikuju za prosečan faktor 0,77, što znači da se INEP-ovim kom-

pletom dobijaju u proseku za 25 % niže vrednosti nego AMES-ovim. Uniformiranost ovog odnosa je uglavnom očuvana u celoj populaciji, tako da se za oko 3/4 svih vrednosti odnos kreće od 0,65—0,85.

Nivoi TSH i test fiksacije J-131 u potpunosti koreliraju sa vrednostima T_3 i T_4 određenim sa oba kompleta.

Abstract

CLINICAL EXAMINATION OF THE INEP RIA KITS FOR DETERMINING T_3 AND T_4

Brkić B., Resanović V., Kostić G.,
Movsesijan M., Sinadinović J i Krainčanić M.

The range of normal values for serum T_3 and T_4 was determined with INEP RIA kits. The values were 55—152 nmol/l for T_4 and 1.2—2.8 nmol/l for T_3 . When values for T_4 and T_3 obtained with the INEP kit were compared with corresponding values for the same sample determined using the AMES kit, a very high degree of correlation was found (the correlation coefficient was 0.905 for T_3 and 0.938 for T_4). The mean values for T_4 determined in both systems were almost identical. The INEP kit for T_3 uniformly gave about 25 % lower values than the AMES kit. The investigation was carried out on 240 patients in whom altered function of the thyroid gland had been detected.

Literatura

1. Jaffe B. M. and Behram H. R.: Methods of hormone radioimmunoassay. Academic press, New York, 1974 (217).
2. Jaffe B. M. and Behram H. R.: Methods of hormone radioimmunoassay. Academic press, New York, 1974 (223).
3. Hershman J. M.: Endocrine pathophysiology: A patient oriented approach. Philadelphia, 1977 (44—46).
4. Gray C. H. and James V. H. T.: Hormone in blood. Academic press, New York, 1977 (638).
5. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill, New York, 1977 (509).
6. Goodman L. and Gilman A.: The pharmacological basis of therapeutic. Academic press, New York, 1975 (746).

Adresa autora: Mr. Branislava Brkić, KBC »Dr Dragiša Mišović«, 11000 Beograd.

ODREĐIVANJE UKUPNOG TIROKSINA U SERUMU RIA KOMPLETOM IBK-VINČA

Vučković S., Paunović R., Paunković N.

Sažetak — Izvršili smo kontrolu kvaliteta RIA kompletom reagenasa IBK-VINČA praćenjem preciznosti unutar jedne serije i između serija pulovanim serumom za područje normalnih i povišenih koncentracija T_4 . U oba slučaja preciznost je zadovoljavajuća. Kod 187 eutireoidnih osoba odredili smo opseg normalnih vrednosti T_4 (42,86—145,78 nmol/l). Kod 42 hipertireoidne i 21 hipotireoidne osobe koncentracija T_4 se slaže sa kliničkim nalazom i drugim parametrima.

UDC: 612.441:616-073.75

Key words — thyroxine-blood, radioimmunoassay, diagnostic reagent kits

Radiol. Iugosl., 17: 355—358, 1983

Uvod — Jedno od najrasprostranjenijih oboljenja endokrinih organa je oboljenje štitaste žlezde. Za adekvatno postavljanje dijagnoze oboljenja neophodan je detaljan klinički nalaz koji daje dovoljno podataka o funkcionalnom stanju štitaste žlezde, ali koji svakako treba proveriti laboratorijskim nalazima.

Za funkcionalno ispitivanje štitaste žlezde koristi se veći broj laboratorijskih metoda od kojih određivanje ukupnog tiroksina u serumu zauzima značajno mesto. Njegove prednosti u odnosu na ostale metode su opšte poznate. Takođe je poznato da za određivanje ukupnog serumskog tiroksina postoje radiosaturacione i radioimunološke analize koje se u principu zasnivaju na kompeticiji radioaktivnog obeleženog tiroksina i ispitivanog hormona prema TBG-u i antitelima. U našoj laboratoriji su rađene obe metode, u početku radiosaturaciona a zatim radioimunološka.

Postoji veći broj gotovih kompleta za radioimunološko određivanje tiroksina domaćih i stranih proizvođača. Mi smo koristili komplet reagenasa IBK-Vinča proveravajući njegov kvalitet, imajući u vidu da metodo-

logija RIA podrazumeva široku mogućnost varijacije.

Cilj rada nam je da izvršimo kontrolu kvaliteta RIA kompleta IBK-Vinča praćenjem preciznosti i varijabilnosti unutar jedne serije i između serija.

Kritički smo sagledali vrednosti određivanja ukupnog serumskog tiroksina na našem kliničkom materijalu i dali smo opseg normalnih vrednosti na našoj ispitivanoj grupi.

Materijal i metoda — Određivanje ukupnog tiroksina u serumu vršili smo reagensima koje proizvodi IBK-Vinča. Kontrolu kvaliteta reagenasa vršili smo pulovanim serumom za oblast normalnih vrednosti tiroksina i za područje visokih koncentracija. U oba polovana seruma odredili smo koncentraciju T_4 deset puta sa istim kompletom reagenasa i izračunali srednju vrednost ($\bar{X}$), standardnu devijaciju (SD) i koeficijent varijacije (KV). Na osnovu ovih podataka konstruisali smo kontrolnu kartu koja sadrži srednju vrednost i dve standardne devijacije. Prilikom svakog sledećeg izvođenja analize dobijene vrednosti pulo-

vanih seruma unosimo u kontrolnu kartu.

U periodu od maja 1982. godine do marta 1983. godine odredili smo ukupni T_4 u serumu kod 252 osobe uzimajući u obzir samo one sa jasnom kliničkom dijagnozom. Ove vrednosti smo koristili za dobijanje opsega normalnih vrednosti i za korelaciju sa drugim parametrima i kliničkim nalazom.

Rezultati i diskusija — Kontrola kvaliteta izvršena je praćenjem preciznosti unutar jedne serije i između serija. Kao merilo preciznosti uziman je koeficijent varijacije. Kako se radilo o pulovanom serumu (nismo imali referentni serum) u nemogućnosti smo bili da uradimo i tačnost metode.

Pulovani serumi analizirani su 10 puta u okviru jedne serije a rezultati su prikazani na tabeli 1. Iz dobijenih rezultata se vidi

Broj određivanja	Područje visokih vrednosti T_4 (nmol/l)	Područje normalnih koncentracija T_4 (nmol/l)
1.	78	315
2.	67	310
3.	69	—
4.	74	324
5.	75	314
6.	72	315
7.	79	—
8.	76	318
9.	72	317
10.	72	308
	$\bar{X} = 73,4 \text{ nmol/l}$ $SD = 3,78$ $KV = 5,15 \%$	$\bar{X} = 315,1 \text{ nmol/l}$ $SD = 5,3$ $KV = 1,68 \%$

Tabela 1 — Provera preciznosti određivanja koncentracije T_4 unutar serije

da je preciznost zadovoljavajuća kako za oblast normalnih koncentracija ($KV = 5,15 \%$), tako i za oblast visokih koncentracija ($KV = 1,68 \%$).

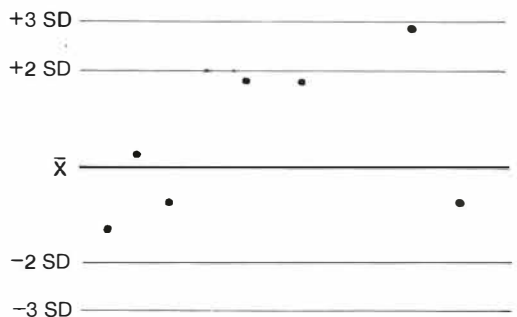
Za praktičnu primenu komercijalnog kompleta važna je i preciznost između serija određivanja (inter-assay). Pulovani serumi su određivani u svakoj sledećoj seriji (svaki novi komplet reagenasa). Dobijeni rezultati su prikazani na tabeli 2. Preciznost između serija je zadovoljavajuća ($KV = 8,4 \%$ za opseg normalnih koncentracija T_4 , odnosno $KV = 2,3 \%$ za područje visokih vrednosti).

Seriya	Područje normalnih koncentracija T_4 (nmol/l)	Područje visokih koncentracija T_4 (nmol/l)
1.	68	304,5
2.	74	318,0
3.	70	300,5
4.	81	304,0
5.	80	311,0
6.	84	318,0
7.	70	306,0
	$\bar{X} = 75,28 \text{ nmol/l}$ $SD = 6,34$ $KV = 8,4 \%$	$\bar{X} = 308,83 \text{ nmol/l}$ $SD = 7,01$ $KV = 2,3 \%$

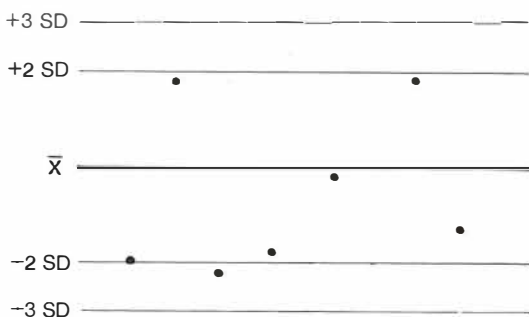
Tabela 2 — Provera preciznosti određivanja koncentracije T_4 između serija

Dobijene vrednosti pulovanih seruma pri likom svakog izvođenja analize ucrtavali smo u kontrolnu kartu (slika 1). Iz kontrolne karte se vidi da povremeno dolazi do približavanja a u jednom slučaju i do prelaska granice od dve standardne devijacije,

ZA PODRUČJE NORMALNIH KONCENTRACIJA T_4



ZA PODRUČJE VISOKIH KONCENTRACIJA T_4



Slika 1 — Kontrolne karte

što je zahtevalo ponavljanje analize i brižljiviju kontrolu uslova i načina izvođenja analize.

Imajući u vidu da je preciznost metode zadovoljavajuća (za oblast normalnih i povišenih koncentracija T_4) odredili smo obseg normalnih vrednosti na našem kliničkom materijalu koje prikazujemo na tabeli 3.

Ispitivane osobe	Broj	$\bar{X} T_4$ (nmol/l)	SD
Hipertireoidne	42	208,0	—
Eutireoidne	187	94,32	25,73
Hipotireoidne	21	25,0	16,66

Tabela 3 — Vrednosti T_4 osoba pojedinih funkcionalnih grupa

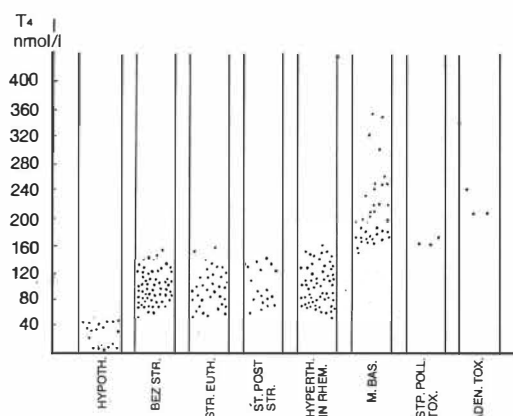
Ukupan T_4 određivali smo u grupi od 252 osobe koje smo svrstali u tri grupe po dobijenim kliničkim podacima, fiksacijama radiojoda, RIA T_3 , TSH i TRH test. Kod grupe pacijenata sa povišenom koncentracijom T_4 nismo mogli da izračunamo standardnu devijaciju pošto se ne radi o Gausovoj raspodeli.

Struktura pojedinih ispitivanih grupa sa srednjim vrednostima i standardnim devijacijama data je na tabeli 4 a distribucija pojedinih vrednosti na slici 2.

Funkcione grupe	Broj	$\bar{X} T_4$ (nmol/l)	SD
Euthyreosis			
Bez strume	77	93,72	21,62
Struma euthyreotica	40	95,08	28,73
Status post strumaect.	18	48,17	25,32
Hyperthyreosis in rem.	53	94,85	26,27
Hyperthyreosis M. Basedowi	36	209,92	
Struma polynod. tox.	3	176,67	
Adenoma toxicum	3	218,67	
Hypothyreosis	21	25,0	16,66

Tabela 4 — Struktura osoba u pojedinim funkcionalnim grupama i tiroksinemije

Našim testiranjem radioimunološkog kompleta IBK-Vinča za određivanje ukupnog T_4 pokazali smo da je ovaj komplet dovoljno precizan pa se može pouzdano koristiti u rutinskom laboratorijskom testiranju funkcije štitaste žlezde.



Slika 2 — Distribucija T_4 u raznim stanjima štitaste žlezde

Koeficijent varijacije koji je korišćen kao merilo preciznosti bio je u svim slučajevima zadovoljavajući za opseg normalnih i povišenih vrednosti T_4 .

Odredili smo opseg normalnih vrednosti kod 187 eutireoidnih osoba i on iznosi 42,86—145,78 nmol/l. Vrednosti T_4 odredili smo i kod osoba sa hiper i hipo funkcijom štitaste žlezde i dobijene vrednosti se slažu sa kliničkim podacima i drugim laboratorijskim parametrima tako da smo sa svim ovim podacima bili u mogućnosti da precizno postavimo dijagnozu.

Zaključak — RIA T_4 izvedena reagensima IBK-Vinča dovoljno je precizna i verodostojna za testiranje funkcionog stanja štitaste žlezde.

Abstract

THE DETERMINATION OF TOTAL THYROXINE IN SERUM BY RIA KIT IBK-VINČA

Vučković S., Paunović R., Paunković N.

We have performed quality control of RIA kit T_4 IBK-Vinča, by precision determining of T_4 measurement in pool serum, for normal and high concentrations. In both cases the precision was satisfactory. In 187 euthyroid persons we have determined interval of normal T_4 values (42,86—145,78 nmol/l). In 42 hyperthyroid and in 21 hypothyroid patients, T_4 concentrations were in good correlation with clinical state and others parameters.

Literatura

1. Aleksić Ž., Šestakov D.: Komparativno određivanje T_4 radioimunološkom metodom (RIA) i radiosaturacionom metodom (CPBA). Radiol. Jugosl. 12: 450—451, 1978.
2. Borota R. i sar.: Međulaboratorijska kontrola kvaliteta komercijalnog pribora Vinčakit T_4 za određivanje ukupnog serumskog T_4 radiosaturacionom metodom. Radiol. Jugosl. 12: 419—423, 1978.
3. Milutinović P., Nastić D., Gorkić D.: X jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu, Sarajevo, 1970.
4. Paunković N.: Značaj određivanja tiroksina kod oboljenja štitaste žlezde. XI jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu, Budva, 1971.

Adresa autora: Slađana Vučković, Služba za nuklearnu medicinu, Medicinski centar u Zaječaru.

**RADIOIMUNOLOŠKO ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE TSH
PRIMENOM MIKROKRISTALNE CELULOZE AKTIVIRANE
1,1-CARBONILDIIMIDIAZOLOM**

Lazarov A., Odavić M., Antić M.

Sažetak — Aktivirana je mikrokristalna celuloza netoksičnim preparatom 1,1-Carbonildiimidiazolom i izvedeno je kovalentno vezivanje IgG TSH za već aktiviranu mikrokristalnu celulozu. Izdvajanje IgG od antiseruma TSH izvršeno je taloženjem zasićenim amonijum sulfatom $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4]$. Aktiviranje mikrokristalne celuloze 1,1-Carbonildiimidiazolom izvedeno je u 0,15 M acetonu 60 min na sobnoj temperaturi. Kovalentno vezivanje IgG za aktivnu celulozu izvršeno je u 0,05 M veronal puferu. Obeležavanje hormona (h-TSH) urađeno je prema metodi laktoperoksidaze vezane za čvrsti nosač. Nakon optimizacije antitela, obeleženog hormona i standardizacije metode postavljena je metoda za određivanje koncentracije TSH u humanom serumu sa niskim stepenom nespecifičnog vezivanja. Step en osetljivosti i preciznosti metode zadovoljava u svim tačkama kalibracione krive.

UDC: 612.433.441:616-073.75

Key words — thyrotropin, radioimmunoassay, microcrystalline cellulose, 199

Radiol. iugosi. 17: 359—362, 1983

Uvod — Od sistema izdvajanja, vezanih od slobodnih obeleženih antigena, direktno i u najvećoj meri zavisi osetljivost, preciznost i tačnost radioimunoloških analiza (RIA). Pored primene tehnike hromatoelektroforeze (12), dvostrukih antitela (8), izdvajanje pomoću aktivnog uglja (6) i polietilenglikola (1) tehnika vezivanja antitela za čvrstu fazu ima najveću prednost. U ovom sistemu visoko specifična antitela vezana su za nerastvorljivi nosač i zajedno se inkubiraju sa obeleženim hormonom i standardom ili ispitivanim uzorkom. U inkubacionoj smeši dolazi do kompeticije između obeleženog i neobeleženog hormona. Opisan je veći broj čvrstih faza: stirenski i polistirenski derivati i oblaganje epruveta antitelima (3, 4), unakrsno vezan dekstran (9), mikrokristalna celuloza (10) i papirnati diskovi (5).

Problem koji je ostao nerešen i koji sprečava široku primenu čvrste faze rezultira iz potrebe aktiviranja čestica mikrokristalne celuloze i kovalentnog vezivanja antiseruma za čvrstu fazu. Kovalentno vezivanje antitela za čestice dekstrana i celuloze olakšano je primenom cianogen-bromida kao

aktivatora (2). Međutim, cianogen-bromid zbog glomazne procedure i toksične prirode nije za široku primenu i ne odgovara potrebama radioimunologije.

Cilj ovog rada je bio pokušaj da se aktivira mikrokristalna celuloza netoksičnim preparatom 1,1-Carbonildiimidiazolom i kovalentno veže imunogamaglobulin (IgG) TSH za čvrstu fazu, kao i da se postavi RIA metoda za određivanje koncentracije TSH.

Materijal i metode — Korišćen je 1,1-Carbonildiimidiazol firme Merck (Merck 2330 »aviceł«) za aktiviranje. Mikrokristalna celuloza također je nabavljena od firme Merck, artikal 2330. Stakleni mikrofilar GF/C i levak sa ravnim dnom nabavljeni su od firme Whatman, Labsales Ltd., Maidstone, Engleska. Upotrebljen je ovčiji anti-TSH serum (S 1779), pripremljen u The Scottish Antibody Production Unit (SAPU), Glasgow. Standard TSH 68/38 MRC (Medical Research Council, Mill Hill, U. K.). Na ^{125}J Radichemical, Amersham, U. K. korišćen je za obeležavanje hormona.

Pripremanje antiseruma. Izdvajanje IgG od antiseruma TSH izvršeno je taloženjem zasićenim amonijum sulfatom $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4]$, i to: 2 dela antiseruma, 1 deo 0,9 % NaCl i 2 dela amonijum sulfata. Istaloženi IgG se nakon toga stavlja u sintetsko crevo i dijalizira dva puta po 1 čas u 0,9 % NaCl uz stalno mešanje magnetskom mešalicom. Zatim se dijaliza nastavlja u toku noći u 0,05 M veronal puferu pH 8,0.

Proces aktiviranja. Aktiviranje mikrokristalne celuloze 1,1-Carbonildiimidiazolom izvedeno je u 0,15 M acetonu 1 čas na sobnoj temperaturi uz stalno mešanje magnetskom mešalicom. Nevezani 1,1-Carbonildiimidiazol 3 puta se ispira sa po 100 ml acetona filtriranjem preko staklenog filtra na Wathman levku. Aktivirana celuloza se potom ostavlja na sobnoj temperaturi do potpunog osušenja, a zatim se čuva u dobro zatvorenoj posudi na -20°C .

Kovalentno vezivanje IgG za aktiviranu celulozu izvršeno je u 0,05 M veronalnom puferu pH 8,0, a uzastopni postupak ispiranja izveden je prema Wide-u (10) 0,5 M bikarbonatnim puferom pH 8,0, 0,1 M acetatnim puferom pH 4,0 i 0,1 M fosfatnim puferom pH 7,4.

Obeležavanje hormona (h-TSH) izvedeno je prema metodi laktoperoksidaze vezane za čvrsti nosač na sledeći način: humani TSH (2 μg) uz dodatak 20 μl 0,5 M fosfatnog pufera pH 7,6, 10 μl laktoperoksidaze, vezane za čvrsti nosač po metodi Karonen-a i sar. (7), 10 μl Na ^{125}J i 10 μl H_2O_2 (razređen 1 : 10.000 destilovanom vodom). Nakon inkubacije od 30 min reakcija se zaustavlja dodavanjem 20 μl 0,5 M fosfatnog pufera pH 7,4. Obeleženi hormon se propušta kroz kolonu sefadex-a G-25 i eluira sa 0,05 M fosfatnim puferom koji sadrži 0,5 % BSA. Frakcije sa najvećim brojem impulsa, koji odgovaraju proteinu (h-TSH), izmešaju se, podele u alikvote i zamrzavaju do upotrebe.

Izvođenje metode. U odgovarajuće plastične epruvete odmeri se 100 μl standarda TSH ili pulovanog seruma, 100 μl kompleksa antiseruma-TSH vezan za mikrokristalnu celulozu i 200 μl fosfatnog pufera. Sadržaj se inkubira 16—20 časova na sob-

noj temperaturi. Posle isteka prve inkubacije u smešu se dodaje 100 μl obeleženog TSH (^{125}J -TSH), zatim se sadržaj ponovo inkubira 16—20 časova pod istim uslovima. Vezana frakcija (kompleks antigen — antitelo) odvaja se od nevezanog hormona centrifugiranjem 10 min na 2000 g na sobnoj temperaturi. Kompleks se ispira pomoću 2 ml 0,9 % fiziološkog rastvora. Vezana frakcija se meri u gama-brojaču.

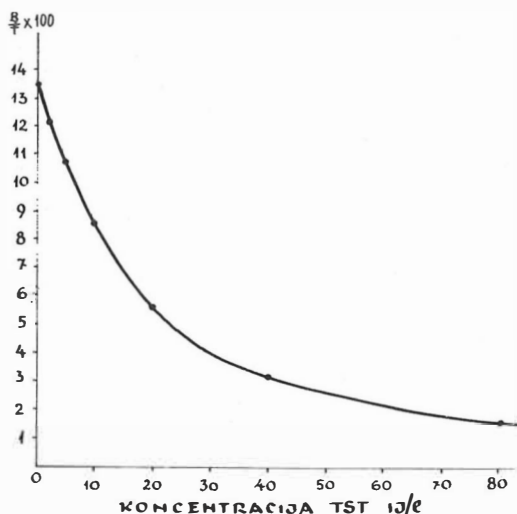
Rezultati — Optimalno razređenje TSH-antitela, vezanih za mikrokristalnu celulozu, određeno je na osnovu nagiba krive između dve poznate koncentracije standarda (razlika između % B) i greške između duplikata u svakoj tački razređenja prema formuli: $\frac{d}{\text{delta}}$ (d = razlika između % B, delta = SD duplikata). Konačno razređenje antitela iznosilo je 1 : 32.000.

Nakon utvrđivanja optimalne aktivnosti ^{125}J -TSH i vremena inkubacije postavljen je sistem koji pruža zadovoljavajući stepen osetljivosti u svim tačkama kalibracione krive. Sistem koji koristi antitela, vezana za čvrstu fazu, najosetljiviji je kada je maksimalno vezivanje (B/T%) oko 10 % (11).

Na slici 1 prikazana je kalibraciona kriva sa rasponom koncentracije TSH od 0,6 do 80 IJ/l, a dobijena je pri razređenju antitela od 1 : 32.000 i koncentracije obeleženog hormona od 6000 CPM/epruveti. Preciznost metode utvrđena je na osnovu profila preciznosti upoređivanjem sa komercijalnim kompletom Amerlex — TSH firme Amersham (slika 2).

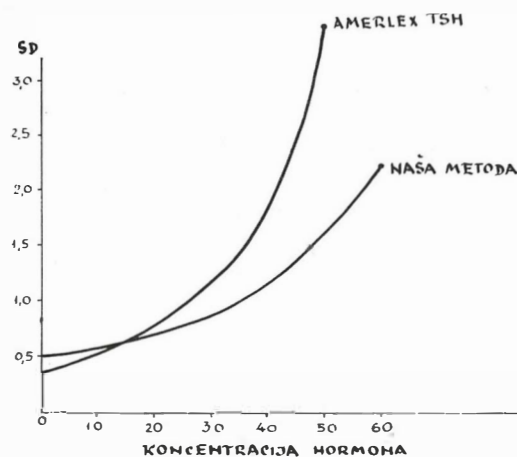
Odvajanje slobodne od vezane aktivnosti izvedeno je centrifugiranjem i ispiranjem sedimenta, čime je praktično eliminisan problem nepotpunog izdvajanja. Za određivanje preciznosti metode koristili smo i pulovani serum uzastopnim merenjem 32 uzoraka. Srednja vrednost pulovanog seruma bila je 6,4, a KV 7,2 %.

Diskusija — Velika prednost koju pruža čvrsta faza u RIA može biti još značajnija primenom netoksične metode za aktiviranje i pripremanje kovalentno vezanih reagensa. 1,1-Carbonildiimidiazol kao aktivator ispunjava sve uslove i omogućava dodatnu



Slika 1 — Standardna kriva za određivanje koncentracije TSH u humanom serumu

Fig. 1 — Standard curve for determination of TSH in human serum



Slika 2 — Profil preciznosti za Amerlex RIA-kit i našu metodu

Fig. 2 — Precision profile for Amerlex RIA-kit and own method

prednost u sistemu kovalentnog vezivanja antitela za mikrokristalnu celulozu. Metodološki postupak za određivanje TSH je jednostavan i sastoji se od tri faze pipetiranja. Pošto je antiserum vezan za čestice nosača, odvajanje kompleksa antigen — antitelo od slobodnog antigena postiže se centrifugiranjem. Ispiranjem taloga fiziološkim rastvorom smanjuje se nespecifično

vezivanje na oko 0,2%, što je kod svih ostalih sistema za izdvajanja slobodne od vezane aktivnosti prisutno u većem procentu.

Na osnovu rezultata izvedenih eksperimenata u toku optimizacije i postavljanja RIA za određivanje koncentracije TSH korišćenjem aktivirane mikrokristalne celuloze, zaključujemo da ovaj imunoadsorbent poseduje visoki stepen stabilnosti i imunološku aktivnost na +4°C za duži vremenski period. Hormon obeležen po metodi laktoperoksidaze koji je vezan za čvrst nosač, može da se upotrebljava bez ponovnog prečišćavanja i do 60 dana posle obeležavanja.

Zaključak — Mikrokristalna celuloza je aktivirana netoksičnim preparatom 1,1-Carbonildiimidiazolom i kovalentno vezan IgG TSH za čvrstu fazu (celulozu). Primenom ovog reagensa kao vezujućeg sredstva, optimizacijom obeleženog antigena i standardizacijom postavljena je metoda za određivanje koncentracije TSH u humanom serumu. Ovaj sistem čvrste faze pruža visoki stepen osetljivosti u svim tačkama kalibracione krive. Raspon kalibracione krive kreće se od 0,6 do 80 IJ/l TSH.

Abstract

RADIOIMMUNOASSAY OF TSH USING 1,1-CARBONYLDIIMIDIAZOLE ACTIVATED MICROCRYSTALLINE CELLULOSE

Lazarov A., Odavić M., Antić M.

Microcrystalline cellulose was activated by nontoxic 1,1-carbonyldiimidazole and covalent linked of IgG-TSH to already activated microcrystalline cellulose was performed. Separation of IgG from TSH antiserum was done by precipitation of saturated ammonium sulfate $[(NH_4)_2SO_4]$. Activation of microcrystalline cellulose with 1,1-carbonyldiimidazole was carried out in 0,15 M acetone for 60 min at room temperature. Covalent linked of IgG for active cellulose was done in 0,05 M veronal buffer. Labelling of hormone (h-TSH) was performed according to the method of lactoperoxidase bound to the solid phase carrier. After optimization of antibodies, labelling of hormone and standardization of procedure a method for determination of TSH concentration in human serum with low degree of nonspecific binding was established. The degree of sensitivity and precision of the method were satisfactory in all points of the calibration curve.

Literatura

1. Albertsson P. A., Philipson L.: Antigen — antibody in liquid two-phase system. *Nature* 185: 38, 1960.
2. Axen R., Porath J. and Ernback S.: Chemical coupling of peptides and proteins to polysaccharides by means of cyanogen halides. *Nature* 214: 1302, 1967.
3. Catt K., Niall H. D. and Tregear G. W.: Solid — phase radioimmunoassay of human growth hormone. *Biochem. J.* 100: 31c, 1966.
4. Catt K., Tregear G. W., Burger H. C. and Skermer C.: Antibody-coated tube method for radioimmunoassay of human growth hormone. *Clin. Chem. Acta* 27: 267, 1970.
5. Ceska M. and Lundkvist U.: A new and simple radioimmunoassay method for the determination of IgG. *Immunochemistry* 9: 1021, 1972.
6. Gotlieb C., Lau K. S., Wasserman L. R. and Herbert V.: Rapid charkol assay for intrinsic factor (IF) gastric juice unsaturated B₁₂ binding capacity antibody to IF, and serum unsaturated B₁₂ binding capacity. *Blood* 25: 875, 1965.
7. Karonen S. L., Morsky M. P., Siren M. and Seudcrin U.: An enzymatic solid-phase method for trace iodination of proteins and peptides with ¹²⁵Iodine. *Analytical Biochemistry* 67: 1, 1975.
8. Utiger R. D., Parcer M. L. and Daughaday W. H.: Studies on human growth hormone: 1. Radioimmunoassay for human growth hormone. *J. Clin. Invest.* 41: 254, 1962.
9. Wide L., Porath J.: Radioimmunoassay of proteins with the use of sefadex-coupled antibodies. *Biochem. Biophys. Acta* 130: 257, 1966.
10. Wide L.: Radioimmunoassay employing immunosorbents. *Acta Endocrinol. suppl.* 142: 207, 1969.
11. Wide L.: Solid phase radioimmunoassay and related procedures in medicine. IAEA 1978 (143—154).
12. Yalow R. S. and Berson S.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. Clin. Invest.* 39: 1157, 1960.

Adresa autora: Mr. sci. Angel Lazarov, Odele-
nje za nuklearnu medicinu VMA, Crnotravska bb,
11000 Beograd.

RADIOIMUNOLOŠKA METODA (RIA) ZA ODREĐIVANJE TIREOGLOBULINSKIH AUTOANTITELA U HUMANOM SERUMU

Savin S., Sinadinović J., Mičić J. V., Movsesijan M.

Sažetak — Uvedena je osetljiva, pouzdana i relativno jednostavna radioimunološka metoda (RIA) za određivanje tireoglobulinskih autoantitela (Tg-At) u humanom serumu. Titar antitela određuje se na bazi kapaciteta vezivanja radiojodiranog humanog Tg za specifična antitela, IgG klase. U poređenju sa testom pasivne hemaglutinacije, RIA je znatno osetljivija i podesna za svaku tireoidnu laboratoriju ili laboratoriju nuklearne medicine.

UDC: 612.44:547.96:576.8.097.5:616-073.75

Key words — thyroglobulin antibodies, radioimmunoassay, 199

Radiol. Jugosl. 17: 363—366, 1983

Uvod — Tireoglobulinska autoantitela (Tg-At) su prvi put otkrivena precipitinskim testom u pacijenta sa hroničnim tireoiditisom (Hashimoto-va bolest). Od tada pa do danas, uvedeno je više metoda različite osetljivosti. Za dokazivanje tireoglobulinskih autoantitela najčešće se koristi metoda pasivne hemaglutinacije sa eritrocitima presvučenim humanim Tg. Tg-At pojavljuju se u cirkulaciji, u veoma širokom opsegu titra, kod različitih patoloških stanja tireoideje, a njihovo određivanje ima značaja u kliničkoj tireologiji kao i u izučavanju autoimunih procesa u tireoideji.

Od nedavno je za određivanje Tg-At razrađena radioimunološka metoda dvostrukih antitela. Količina antitela, ovom metodom, određuje se na bazi kapaciteta vezivanja obeleženog Tg za specifična antitela. Ova kvalitativno-kvantitativna metoda je naročito podesna za otkrivanje niskih koncentracija Tg autoantitela koja se pojavljuju u cirkulaciji kod nekih poremećaja tireoideje (juvenilni limfocitni tireoiditis). Cirkulirajuća Tg autoantitela, u visokom titru, nađena su u preko 80 %

pacijenata sa hroničnim tireoiditisom. Zbog toga, njihovo određivanje, posebno ako se kombinuje sa mikrozomalnim antitelima, ima najveći značaj u otkrivanju autoimunog tireoiditisa (Hashimoto-ova bolest). Visoki titar Tg-At nađen je i kod eutireoidne difuzne i polinodozne strume, kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću. Povišena koncentracija Tg-autoantitela nađena je, u manjem procentu, kod toksičnog adenoma i diferenciranih karcinoma tireoideje.

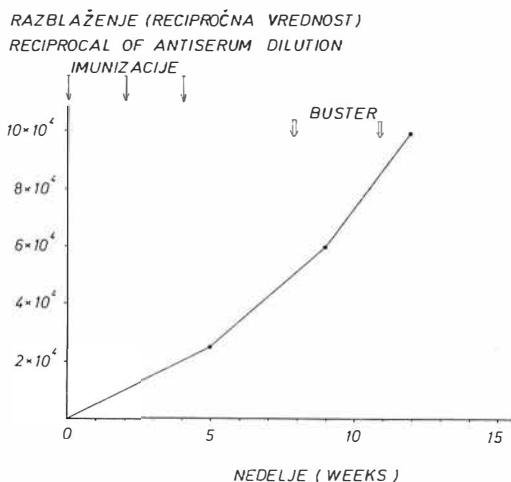
Endogena tireoglobulinska antitela u uzorcima seruma ometaju kvantitativno merenje Tg. Obzirom na veliki značaj određivanja koncentracije Tg u serumu u kontroli pacijenata lečenih od diferenciranih karcinoma tireoideje utvrđivanje titra Tg autoantitela je važan dopunski test.

U ovom radu opisan je postupak pripreme i provere pojedinih komponenti za radioimunološko određivanje Tg autoantitela u humanom serumu. Klinička provera kompleta izvršena je na preko 700 uzoraka seruma, a na manjem broju uzoraka izvršena su i uporedna ispitivanja sa hemaglutininskim testom.

Materijal i metode — Humani Tg je izolovan iz normalnog tkiva tireoideje, dobijenog posle totalne tireoidektomije izvršene zbog karcinoma tireoideje. Tireoidno tkivo, usitnjeno makazicama, homogenizovano je na Ultra-turex-u, a dalja homogenizacija vršena je u staklenom homogenizeru pomoću teflonskog tučka. Homogenat je filtriran kroz dvostruku gazu, a potom sukcesivno centrifugovan radi odstranjivanja subcelularnih frakcija. Posle odstranjivanja jedarne frakcije i partikula ćelija, mitohondrijalne frakcije, post mitohondrijalni supernatant ($15.000 \times G$) je centrifugovan 60 minuta na $105.000 \times G$ radi odstranjivanja mikrozomalne frakcije. Izdvajanje i prečišćavanje Tg iz $105.000 \times G$ supernatanta vršeno je isoljavanjem sa amonijum sulfatom (1,4 do 1,7 M), a dobijeni talog je rastvaran i propušan kroz kolonu Agarose A 5 m. Visoko prečišćeni preparat Tg dobijen je posle druge gelske filtracije (Sephacrose 6 B). Čistoća izolovanog Tg proveravana je elektroforezom na poliakrilamidnom gelu. Metodom imunodifuzije u agar gelu nisu otkriveni serumski proteini u preparatu h-Tg.

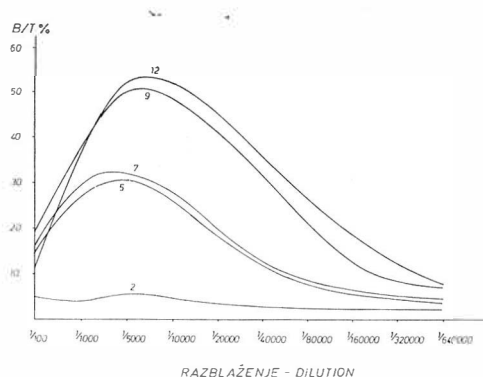
Prečišćeni preparat h-Tg korišćen je za jodiranje i za dobijanje specifičnih antitela. Radiojodiranje Tg vršeno je hemijski pomoću hloramina-T sa ^{125}J . Tireoglobulinska antitela su dobijena imunizacijom kunića sa h-Tg u kompletnom Freundovom adjuvansu. Emulzija je ubrizgavana i/m u pravilnim vremenskim intervalima. Šema imunizacije sa porastom titra antitela u funkciji vremena za jednog od 10 imunizovanih kunića prikazana je na slici 1. Kao što se vidi titar antitela je znatno porastao nedelju dana posle prve i druge reinekije. Pre određivanja titra antitela, dobijeni serum testirani su na prisustvo specifičnih antitela dvostrukom imunodifuzijom u agar gelu.

Rezultati i diskusija — Na slici 2 prikazane su titracione krive antiseruma kunića koji su dobijeni u različitim vremenskim intervalima posle imunizacije. Titar antiseruma određen je inkubacijom konstantne količine humanog Tg obeleženog ^{125}J (radioaktivnosti oko 50.000 imp/min) sa 100 μ l seruma kunića u razblaženju od 1:100 do



Slika 1 — Imunološki odgovor kunića imunizovanog sa humanim Tg. Svaka injekcija sadržala je 1 mg humanog Tg emulgovanog u istoj zapremini kompletnog Freundovog adjuvansa. Injekcije su davane i/m u dvonedeljnim razmacima (0, 2 i 4) a reinekije 8. i 11. nedelje eksperimenata. Titar antitela prikazan je kao recipročna vrednost pri 50% vezivanju obeleženog Tg

Fig. 1 — Response of a rabbit to immunization with human Tg. Each injection consisted of 1 mg human Tg in the same volume of complete Freund's adjuvant. The injections were given (i/m) at two week intervals and booster injections at 8 and at 11 weeks as indicated by the arrows. The titre of antibodies are shown as the reciprocal value at 50% binding of the labelled h-Tg



Slika 2 — Titracione krive antiseruma kunića (2). Procenat vezivanja ($B/T \times 100$) obeleženog Tg u funkciji razblaženja antiseruma kunića. Brojevi na grafiku iznad linija označuju broj nedelja od početka imunizacije

Fig. 2 — The dose response curve obtained by plotting dilution of anti-human Tg against percent of radioiodinated h-Tg bound. The numbers above the curve indicate the time after starting immunization

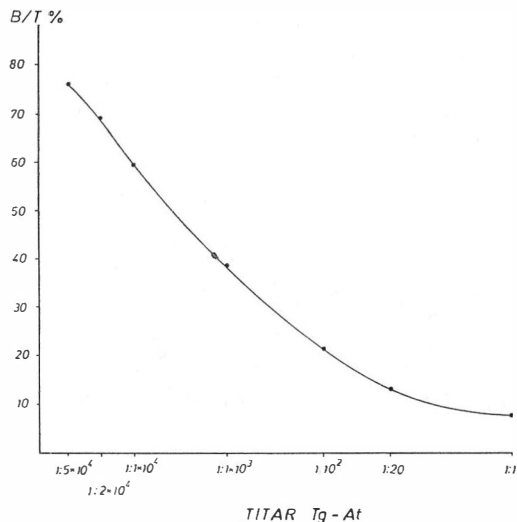
1 : 640.000. Formirani imunokompleks, Tg anti-Tg, taložen je sekundarnim antitelima (ovčji anti kunić IgG) koja su bila vezana za mikrokristalnu celulozu.

Antiserum kunića prema humanom Tg, sa visokim titrom i velikom avidnošću, je sukcesivno razblaživan radi dobijanja odgovarajućih razblaženja sa različitim kapacitetom vezivanja. Najveće razblaženje antiseruma imalo je najmanji kapacitet vezivanja i obrnuto. Kapacitet vezivanja prvog standarda, sa najmanjim titrom, podešavan je tako da bude na približno istom nivou kao normalni humani serum tj. na nivou nespecifičnog vezivanja. Razblaženja antiseruma su standardizovana sa prvim međunarodnim standardom za tireoglobulinska autoantitela (65/93).

Radi utvrđivanja najoptimalnijih uslova za izvođenje testa ispitivan je uticaj dužine i temperature inkubiranja, uticaj temperature i koncentracije precipitirajućeg agensa. Utvrđeno je da se ravnotežno stanje između antigena i antitela (Tg-anti-Tg) postiže već 2 časa posle inkubiranja na sobnoj temperaturi. Najpotpunije taloženje kompleksa postiže se 9% rastvorom polietilenglikola koji je prethodno ohlađen na temperaturi između 4 i 8° C.

Tipična standardna kriva, dobijena pod najoptimalnijim uslovima izvođenja testa, prikazana je na slici 3. Koeficijent varijacije unutar testa za standardnu krivu kreće se između 3 i 11 %, a između testova iznosi nekoliko procenata više. Treba napomenuti, da veći koeficijent variranja između testova (variranja u kapacitetu vezivanja) nastaju najčešće zbog razlika u temperaturama korišćenog PEG-a i temperature centrifugovanja, a ne može se zanemariti i kvalitet upotrebljenog obeleženog preparata. Međutim, ako se test izvodi tako da je uticaj pomenutih faktora, a u prvom redu temperatura PEG-a, podjednak i za ispitivane uzorke i standarde, onda ovi faktori u značajnoj meri ne utiču na krajnji rezultat. Na ovo ukazuje činjenica o malim variranjima u titru pozitivnog kontrolnog serumu.

Određivanja su vršena istovremeno i pod istim uslovima našim kompletom i komercijalnim kompletima firme Hypolab i Serono. Dobijen je visoki stepen korelacije. Na od-



Slika 3 — Standardna kriva za Tg antitela
Fig. 3 — Standard curve for anti-Tg antibodies

ređenom broju uzoraka vršena su paralelna određivanja ovom metodom i testom pasivne hemaglutinacije. U većini slučajeva visok titar Tg autoantitela, nađen RIA, potvrđivan je hemaglutininskim testom. Veći procenat neslaganja između ova dva testa nađen je kod niskih koncentracija antitela kada je RIA bila osetljivija od testa HA. Ističemo da nije zapažena značajna korelacija između RIA za Tg antitela i testa pasivne HA.

Na većem broju uzoraka humanog serumu (745) koji potiču od zdravih osoba i pacijenata kontrolisanih zbog diferenciranih karcinoma tireoideje nađen je titar antitela do 1 : 100 u 64 % slučajeva, u 12 % između 1 : 100 i 1 : 500, u 4 % između 1 : 500 i 1 : 1.000, 7 % između 1 : 1.000 i 1 : 5.000 i 4 % između 1 : 5.000 i 10.000, 6 % između 1 : 10.000 i 1 : 50.000 i u 3 % slučajeva preko 1 : 50.000. Visok titar Tg autoantitela konstatovan je kod manjeg broja pacijenata lečenih od diferenciranih karcinoma tireoideje kod kojih je u terapijski tretman uključivan radioaktivni jod-131.

Zaključak — Ističemo da je RIA za Tg autoantitela specifična, osetljiva i pouzdana kvantitativno-kvalitativna metoda, relativno jednostavna i podesna za svaku laboratoriju nuklearne medicine.

Abstract

RADIOIMMUNOLOGICAL DETERMINATION OF THYROGLOBULIN AUTOANTIBODIES IN HUMAN SERUM

Savin S., Sinadinović J., Mičić J. V.,
Movsesijan M.

A simple, sensitive, accurate and relatively simple radioimmunological method (RIA) for the detection of antithyroglobulin antibodies was developed. The test was based on the binding capacity of Tg-antibodies for ^{125}I -labelled human Tg. In comparison with the tanned red cell haemagglutination test, RIA for detection of anti-Tg autoantibodies is considerably more sensitive, convenient and suitable for each nuclear medicine laboratory.

Literatura

1. Bodlaender P., Arjonilla J. R. and Twomey S. L.: Sensitive radioimmunological screening test for antithyroglobulin antibodies. *Clinical Chemistry* 24: 272—274, 1978.
2. Peake R. L., Willis D. B., Asimakis G. K. Jr. and Deiss W. P. Jr.: Radioimmunologic assay for antithyroglobulin antibodies. *J. Lab. Clin. Med.* 84: 907—919, 1974.
3. Salabe G. B., Fontana S. and Andreoli M.: Radioimmunoassay for human antithyroglobulin antibodies. I. The relationship between tanned cell hemagglutination and a doubleantibody technique. *Hormones* 3: 1—13, 1972.
4. Schneider A. B. and Pervos R.: Radioimmunoassay of human thyroglobulin: semiquantitative measurement of thyroglobulin in antithyroglobulin-positive sera. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 47: 126—137, 1978.
5. Van Herle A. J. and Uller R. P.: Elevated serum thyroglobulin: a marker of metastasis in differentiated thyroid carcinomas. *J. Clin. Invest.* 56: 272—277, 1975.

Adresa autora: Svetlana Savin, asistent, INEP, Zavod za endokrinologiju, imunologiju i ishranu, 11030 Zemun, Banatska 31 b, P. O. Box 46.

FAKTORI KOJI UTIČU NA STABILNOST ^{99m}Tc -Sn-KOLOIDA

Konstantinovska-Djokić D., Zmbova B.

Sažetak — Cilj datih ispitivanja je pronalaženje optimalnih uslova za dobijanje stabilnog kompleksa dvovalentnog kalaja sa fluoridnim jonima. U tu svrhu korišćena je potencijometrijska titracija selektivnom elektrodom sa fluoridnom membranom. Određene su konstante stabilnosti nagrađenih kompleksa. U zavisnosti od molskog odnosa Sn (II) : NaF dobijaju se različiti kompleksi sa vrednostima konstanti: $\log K_1 = 4,82$; $\log K_2 = 3,75$; $\log K_3 = 3,70$. Ovo ima za posledicu razlike u biološkom ponašanju Sn-koloida dobijenog obeležavanjem Sn-F kompleksa sa ^{99m}Tc , a što je ispitivano na eksperimentalnim životinjama.

Ispitivanja su pokazala da se koloid formira tek posle dodatka ^{99m}Tc -eluata. Ova činjenica je važna budući da omogućava dobijanje sterilnog kompleksa korišćenjem membranske filtracije uz Millipore filtre od $0,22\ \mu\text{m}$. Kompleks je stabilan bar četiri meseca.

UDC: 546.811+546.992:541.18:543.876

Key words — colloids, tin, technetium, stability constants

Radioi. Jugosl. 17: 367—369, 1993

Uvod — U dijagnostici jetre nuklearna medicina koristi tri reagensa obeležena sa ^{99m}Tc : sumpor koloid, fitat koloid i kalaj koloid. Prvi se pojavio sumpor koloid koji ima dobro biološko ponašanje, ali se uglavnom priprema u tri stepena, što zahteva posebno angažovanje. Fitat koloid ima sličan procenat fiksacije u jetri, ali daje veći background, više se vezuje za koštanu srž, a manje akumulira u slezini (1). Iz tih razloga počelo se sa pripremanjem neorganskih koloida, u početku sa hloridnim anjonom. I pored dobrih bioloških osobina ovaj preparat nije našao odgovarajuću primenu zbog njegove nestabilnosti.

Poznato je iz hemije kompleksa dvovalentnog kalaja sa halogenim elementima (F, Cl, Br, J) da najstabilniji kompleks Sn (II) gradi sa fluoridnim anjonom (3). Zbog toga smo i u našoj laboratoriji razvili postupak za pripremanje kompleksa kalaja sa natrijum fluoridom kao kompleksirajućim sredstvom. Međutim, u toku tehnološkog procesa javile su se poteškoće u pogledu stabilnosti ovog preparata. Tada smo prišli ispitivanju fizičko-hemijskih karakteristika pripremljenog kompleksa Sn (II) i fluorida kao

i najpovoljnijih uslova za njegovo formiranje. Za ispitivanje formiranja kompleksa i određivanje konstanti stabilnosti korišćena je potencijometrijska titracija sa selektivnom fluoridnom elektrodom.

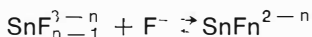
Materijal i metode — U radu su korišćeni sledeći reagensi: natrijum perhlorat (Merck), natrijum fluorid (Merck) i kalaj fluorid, čistoće p. a. Potencijometrijska ispitivanja izvođena su pomoću lantan fluoridne membranske elektrode (Beckman 36000) i zasićene kalomelove elektrode (Beckman 38170) kao referentne. Merenja elektrodnog potencijala vršena su na pH-metru Beckman Expondomatic pri konstantnoj temperaturi i jonskoj jačini 0,5 u natrijum perhlorat kao elektrolit. Posle dodavanja alikvota kompleksirajućeg sredstva meri se elektrodni potencijal, pri čemu je koncentracija dvovalentnog kalaja održavana konstantnom.

Pripremljeni kompleks $\text{SnF}_2\text{-NaF}$ obeležavan je dodatkom eluata ^{99m}Tc , a biodistribucija praćena na belim pacovima.

Rezultati i diskusija — Konstanta stabilnosti je važna termodinamička veličina koja

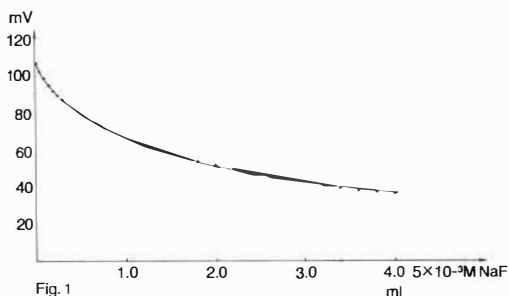
definiše odnos između metala i liganda. Potencijometrijska titracija se pokazala podešnom za određivanje ove konstante. Ispitivanja formiranja kompleksa $\text{SnF}_2\text{-NaF}$ vršena su u opsegu pH i koncentracije kompleksirajućeg sredstva u kome se vrši i pripremanje preparata »in vitro«.

Pri korišćenim uslovima smatrali smo sve promene u elektrodnom potencijalu posledicama formiranja kompleksa:

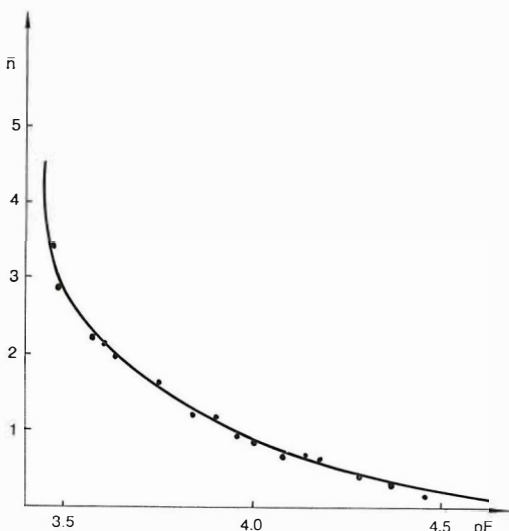


Slika 1 prikazuje titracionu krivu a slika 2 krivu formiranja kalaj fluoridnog kompleksa.

Konstanta stabilnosti određivana je preko jednačine Niels Bjerrum-a (2) za izračunavanje prosečnog broja liganada vezanih za



Slika 1 — Titraciona kriva
Fig. 1 — Titration curve



Slika 2 — Kriva formiranja za kalaj fluorid
Fig. 2 — Formation curve for tin fluoride

metal, $\bar{n}$ i grafičkom metodom King i Gallager-a (2).

Određivanje prosečnog broja liganada vrši se po jednačini:

$$\bar{n} = \frac{m_F - [F]}{m_{\text{Sn}}}$$

m_F , m_{Sn} — totalne koncentracije fluorida i kalaja, respektivno;

$[F]$ — koncentracija slobodnog fluorida, određena sa standardne krive (slika 3).

Za $0.1 < \bar{n} < 0.9$ konstanta se računa grafički korišćenjem jednačine:

$$\frac{\bar{n}}{1 - \bar{n}} = K_1[F]$$

gde se K_1 određuje iz nagiba pravo (slika 4).

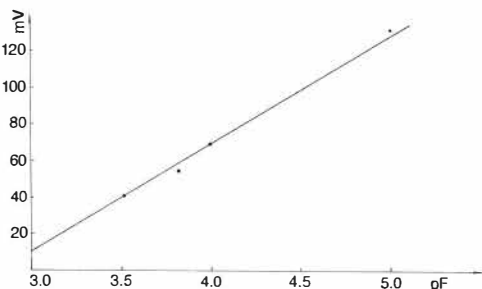
Za $\bar{n} > 1$ koristi se već navedena metoda King i Gallagera.

Konstante stabilnosti nagrađenih kompleksa pri različitim molskim odnosima i konstantnom pH = 5 $\log K_1 = 4,87$; $\log K_2 = 3,75$; $\log K_3 = 3,70$.

Slične vrednosti za $\log K_2$ i $\log K_3$ ukazuju da proces obeležavanja treba da se izvodi pri velikom višku kompleksirajućeg sredstva (više od 20 mmol NaF po 1 mmol SnF_2). Kad se ovakvi kompleksi Sn (II) obeleže sa ^{99m}Tc dobija se Sn-koloid sa različitim biološkim ponašanjem. Rezultati ovih ispitivanja dati su u tabeli 1. Sa povećanjem koncentracije kompleksirajućeg sredstva akumulacija u plućima i bubrezima se smanjuje, u slezini bitno ne menja, dok se u jetri povećava. Ovo potvrđuje da višak kompleksirajućeg sredstva obezbeđuje stvaranje stabilnijeg kompleksa sa manjom veličinom čestica koloida dobijenog obeležavanjem.

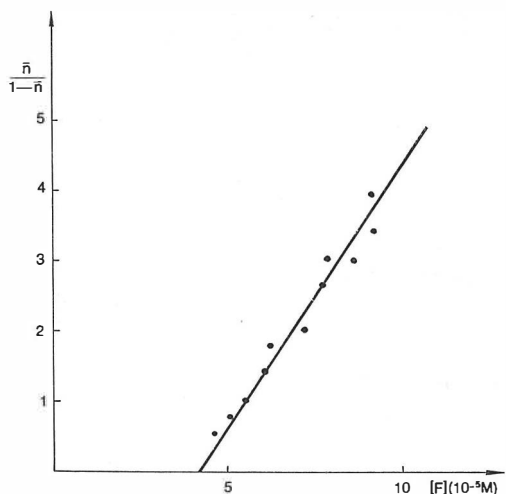
Zaključak — Potencijometrijska ispitivanja sa selektivnom fluoridnom elektrodom pokazuju da postoje tri kompleksa Sn (II) sa fluoridom sa konstantama stabilnosti koje zavise od molskog odnosa: $\log K_1 = 4,82$; $\log K_2 = 3,75$; $\log K_3 = 3,70$ za odnose Sn (II) : NaF = 1 : 10; 1 : 20; 1 : 40 respektivno. Kompleks sa tri liganada po jednom malom Sn (II) pri pH obeležavanja (pH = 5) je najja-

či kalaj koloid formiran obeležavanjem ovog kompleksa sa ^{99m}Tc pokazuje najbolje rezultate. Procenat doze po organima eksperimentalnih životinja manji je u plućima i bubrezima i takav kalaj koloid je stabilniji.



Slika 3 — Kalibraciona kriva za fluoridnu elektrodu

Fig. 3 — Calibration curve for fluoride ion activity electrode



Slika 4 — Grafička metoda za određivanje K_1
Fig. 4 — Graphical method for determination of K_1

Molski odnos $\text{Sn(II)} : \text{NaF}$	% po organu od totalne radioaktivnosti			
	pluća	jetra	slezina	bubrezi
1 : 10	5,35	85,80	1,95	1,50
1 : 20	3,75	97,50	2,00	1,40
1 : 40	1,20	100	0,15	0,45

Tabela 1 — Distribucija $^{99m}\text{Tc-Sn}$ koloida po organima eksperimentalnih životinja

Table 1 — Distribution of $^{99m}\text{Tc-Sn}$ colloide in organs of the experimental animals

Abstract

FACTOR INFLUENCING THE STABILITY OF $^{99m}\text{Tc-Sn}$ COLLOIDS

Konstantinovska-Djokić D., Zmbova B.

The purpose of the present investigation was to find optimal conditions for obtaining a stable Sn(II) complex with sodium fluoride. The measurements were performed by potentiometric titration method, using a selective electrode with fluoride membrane. Various complex types of Sn(II) with the fluoride anion have been obtained, depending on the $\text{Sn(II)}/\text{NaF}$ molar ratio: $\log K_1 = 4,82$; $\log K_2 = 3,75$; $\log K_3 = 3,70$. This reflects on the biological behaviour of Sn colloide obtained by ^{99m}Tc labeling of Sn-F complex, observed on experimental animals. These studies have shown that Sn(II) forms a colloide only after adding of ^{99m}Tc -sodium pertechnetate. This fact is important since it enables obtaining of a sterile complex by a membrane filtration over a Millipore filter of $0.22 \mu\text{m}$. The complex is stable for at least four months.

Literatura

1. Adams F. G., Horton P. W., Selim S. M.: Clinical Comparison of Three Liver Scanning Agents. *Eur. J. Nucl. Med.* 5: 237—239, 1980.
2. Beck M. T.: Chemistry of Complex Equilibria. Van Nostrand Reinhold Company, London, 1970, 32—46.
3. Hall F. M., Slater S. J.: The Determination of the Stability Constants of the Fluoride Complex of Tin (II) Using the Fluoride Electrode. *Aust. J. Chem.* 21: 2663-7, 1968.

Adresa autora: Divna Konstantinovska-Djokić, Institut »Boris Kidrič«, Vinča.



Proizvaja in nudi kvalitetne izdelke:

Komprese 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

SINTEZA I KONTROLA KVALITETA ^{99m}Tc -P BUTIL IDA

Zmbova B., Konstantinovska-Djokić D., Drašković R. i Terzić N.

Sažetak — U radu je prikazan postupak sinteze p-butil IDA, identifikacija dobijene supstance IR i NMR-spektroskopijom i hemijska analiza. Dat je postupak za pripremanje instant-preparata za obeležavanje sa ^{99m}Tc i ispitivanje njegove hemijske i biološke osobine. Radiohemijske metode dokazuju visoki prinos obeležavanja (95 %). Rezultati praćenja biodistribucije pokazuju da ovaj preparat ima dobre hepatobilijarne osobine, te se može koristiti za ispitivanje funkcije jetre i kvantitativnu vizualizaciju hepatobilijarnog sistema.

UDC: 542.91:544.62:616-072.7

Key words — p-butil ida-chemical synthesis, technetium radioisotopes, spectroscopy infrared, nuclear magnetic resonance spectroscopy, liver function tests

Radiol. lugosl. 17: 371—374, 1983

Uvod — Postoji čitava serija IDA derivata obeleženih sa ^{99m}Tc , kao što su: 2,6 dimetil IDA (HIDA), 4,6 dimetil IDA, 2,6 dietil IDA (EHIDA) (2, 3, 4).

Chiotellis i saradnici (1) ispitivali su seriju IDA derivata obeleženih sa ^{99m}Tc na eksperimentalnim životinjama i oni su dokazali da hepatobilijarne osobine uglavnom zavise od supstituenta IDA-derivata.

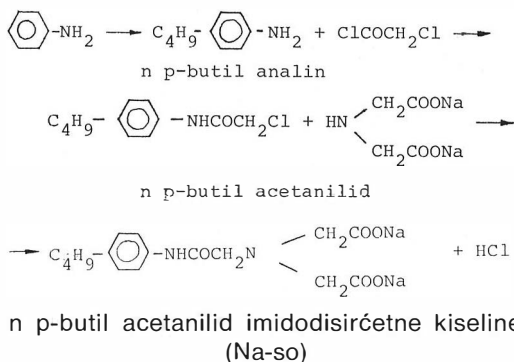
Između nekoliko hepatobilijarnih agenasa obeleženih ^{99m}Tc , EHIDA ima visoki ekskrecioni indeks, najbržu bilijarnu ekskreciju i najkraće hepatotransportno vreme. Sve ove osobine omogućuju dobijanje bolje definisanog oblika bilijarnog sistema.

Sa druge strane p-butil IDA ima nižu urinarnu ekskreciju, što omogućava njeno korišćenje kod pacijenata sa žuticom, kao i lakšu vizualizaciju bilijarnih kanala. Superiornija je za merenje hepatocitne funkcije (visoka akumulacija u jetri) i odsustva ponovnog vraćanja obeleženog kompleksa od jetre prema plazmi (re-entry). Ovaj efekat je znatno izražen kod EHIDA.

Iz tih razloga u našem Institutu smo razradili i postupak za sintezu, p-butil IDA, kao i pripremanje liofiliziranog kompleksa sa

Sn (II), kao i kontrolu kvaliteta obeleženog kompleksa sa ^{99m}Tc .

Materijal i metode — Sinteza p-butil IDA se sastoji iz više faza: butilovanje, acetilovanje i sinteza, što se može šematski prikazati na sledeći način:



Proces sinteze obuhvata reakciju između ekvimolarnih količina p-butil anilida i Na-soli imidodisirćetne kiseline iz 60 % rastvora etanola. Ovaj rastvor se refluksira 8—10 časova na vodenom kupatilu. Nakon isterivanja alkohola iz vodenog rastvora se sa

5N HCl istaloži p-butil acetanilid imidodisrčetne kiseline u vidu belih kristala. Prečišćavanje se vrši kristalizacijom iz apsolutnog metanola, etanola ili smeše acetona i slabo kiselog vodenog rastvora hlorovodonične kiseline.

Okako sintetizirana supstanca identifikovana je korišćenjem različitih fiziko-hemijskih metoda IR i NMR-spektroskopijom, elementarnom hemijskom analizom i merenjem tačke topljenja običnom standardnom metodom.

Obeležavanje p-butil IDA sa ^{99m}Tc

Ispitivani su uslovi za obeležavanje p-butil IDA sa ^{99m}Tc koristeći različite količine kompleksirajućeg sredstva i dvovalentnog kalaja, pri pH = 3—7 (zapremine 4 ml). Pripremljen je liofilizirani instant preparat sledećeg sastava: 40 mg p-butil IDA, 1 mg SnCl_2 i 9 mg NaCl. Obeležavanje se vrši dodavanjem 1—4 ml eluata ^{99m}Tc pri pH = $5,5 \pm 0,4$.

Za praćenje radiohemijske čistoće ovog preparata korišćene su različite radiohromatografske metode: uzlazna papirna hromatografija na Whatman N^o1, tankoslojna hromatografija na Gelman (s. a), hromatografija na koloni (Sephadex G-25), sa fosfatnim puferom (pH = 7,2) za eluiranje obeleženog kompleksa, i 0,05 % slabo kiselim peroksidnim rastvorom za eluiranje hidrolizata, nisko naponska elektroforeza uz korišćenje 0,05 M fosfatnog pufera, pH = 6,6, 220 V, 1,5 h.

U tabeli 1 date su Rf-vrednosti dobijene ovim metodama.

Različiti ^{99m}Tc -oblici	Uzlazna hromatogr. Whatman N ^o 1, n-butanol : sirć. kis. : H ₂ O = 4 : 1 : 1	Tankosloj. hromatogr. Gelman (S. a.) 2N NaCl	Tankosloj. hrom. na Silica-gel. kis. n-butanol : sirć. kis. : H ₂ O = 4 : 1 : 1
^{99m}Tc -p-butil IDA	0,5	0,1	0,5
$^{99m}\text{TcCO}_4^-$	0,2	1,0	0,2
^{99m}Tc -hidrolizat	0,0	0,0	0-0

Tabela 1 — Rf-vrednosti dobijene različitim hromatografskim metodama

Table 1 — Rf-values obtained by different chromatographic methods

Jedinjenje	C ₂ H ₄ Cl ₂ (%)	H ₂ O (%)	Podeoni koeficijent
Tc 99m -EHIDA	0,75	99,25	0,007
P-butil IDA	9,5	90,5	0,1

Tabela 2 — Distribuciona merenja ^{99m}Tc -acetanilida IDA derivata u sistemu C₂H₄Cl₂ + H₂O

Table 2 — Distribution of ^{99m}Tc -acetanilido IDA derivatives in ethylene dichloride + water

Organi	Vreme posle injiciranja (min.)			
	5	15	30	60
Pluća	0,4	0,5	0,18	0,14
Jetra	65,5	27,0	12,4	3,4
Slezina	0,09	0,04	0,08	0,05
Želudac	1,2	0,21	0,14	0,13
Bubrezi	1,31	1,1	1,47	1,85
Intes. tract.	24,8	49,7	83,5	95

Tabela 3 — Biodistribucija ^{99m}Tc -p-butil IDA po organima životinja u različitim vremenskim intervalima

Table 3 — Biodistribution of ^{99m}Tc -p-butil IDA at various time intervals

Organi	Vreme (min.)		
	15	120	240
Pluća	0,36	0,5	0,48
Jetra	70	80	78
Slezina	0,09	0,1	0,11
Želudac	2,1	0,60	0,9
Bubrezi	1,56	3,2	2,27
Intest. tract.	12,1	19,6	28,9

*Životinje su žrtvovane posle 5 min. i. v./aplik.

Tabela 4 — Stabilnost preparata nakon obeležavanja u različitim vremenskim intervalima na ogleđnim životinjama

Table 4 — Preparation stability after labelling at various time intervals on tested animals

Lipofilna merenja

Distribucija obeleženih IDA derivata ispitivana je u sistemu etilen dihlorid + voda, pri čemu je etilen dihlorid hidrofbni, a destiovana voda hidrofilni rastvarač. Po dva mililitra od oba rastvarača pipetiraju se u kive za centrifugiranje pa se doda obeleženi kompleks.

Centrifugira se 5—6 min, pa se zatim odvoje faze i meri njihova aktivnost. Podeoni koeficijent je određen iz odnosa izmerenih aktivnosti u C₂H₄Cl₂ i H₂O.

Rezultati merenja prikazani su na tabeli 2.

Vreme žrtvo- vanja živo- tinja (min.)	a* b* c*	pluća	jetra	Ogani (%) slezina	želudac	bubrezi	intes. tract.
5	a	0,8	30	0,04	0,9	9,5	15
	b	0,7	28	0,05	0,8	7,5	21
	c	0,4	66	0,09	1,2	1,3	25
15	a	0,4	7,8	0,03	1,2	6,5	40
	b	0,3	5,8	0,04	1,3	5,2	53
	c	0,5	27	0,04	0,21	1,1	49
30	a	0,10	4,5	0,05	1,5	5,5	78
	b	0,16	2,8	0,04	1,8	3,8	87
	c	0,18	12,0	0,08	0,5	1,47	83

a* — HIDA

b* — EHIDA

c* — p-butil IDA

 Tabela 5 — Upoređenje biodistribucija različitih IDA derivata — ^{99m}Tc

 Table 5 — Comparison of biodistribution of various ^{99m}Tc -IDA derivatives

Tačka topljenja	Hemijska formula	Izračunato u %			Nađeno %		
		C	H	N	C	H	N
196—198° C	$\text{C}_6\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$	59,61	6,88	8,69	59,49	7,21	8,66

Tabela 6 — Elementarna analiza (p-butil IDA)

Table 6 — Chemical microanalysis of (p-butil IDA)

Biološka kontrola

Biodistribucija p-butil IDA — ^{99m}Tc po organima ispitivana je na belim pacovima. Injicirano je po 37—74 KBq.

Biodistribucija preparata po organima oglednih životinja u različitim vremenskim intervalima data je u tabeli 3.

Praćena je i stabilnost ovog preparata posle obeležavanja, tabela 4.

U tabeli 5 dati su rezultati upoređivanja biodistribucije obeleženih kompleksa: dimetil, dietil i p-butil IDA na belim pacovima, a u različitim vremenskim intervalima.

Rezultati i diskusija — Rezultati naših ispitivanja potvrđuju da p-butil-IDA sintetizirana u našoj laboratoriji i obeležena sa ^{99m}Tc pokazuje slične kinetičke karakteristike (4). Prinos sinteze je dosta visok i iznosi od 50—70 %.

Hemijska identifikacija ovog proizvoda vršena je IR-spektroskopijom što pokazuje prisustvo Stretching vibracija na 1670 cm^{-1} (NH-CO), na 1540 cm^{-1} (V COO^-), na 3020 cm^{-1} (V arom CH) i 3300 cm^{-1} (V NH).

Za potvrdu strukture sintetizovanog jedinjenja korišćena je metoda NMR spektroskopije. Hemijski pomeraji protona (u ppm

prema DSS-u kao nuli skale) prikazani su na sledeći način:



Tip spektra i eksperimenalni parametri su saglasni sa podacima iz literature.

Rezultati elementarne analize dati su u tabeli 6.

Iz tabele 6 vidi se da su teoretski izračunate vrednosti za C, N i H približno iste kao i nađene vrednosti ovom metodom.

Za praćenje radiohemijske čistoće preparata efikasnom se pokazala elektroforetska metoda sa fosfatnim puferom.

Analitička kontrola preparata daje visoki prinos obeležavanja (95 %).

Iz tabele 2 (lipofilna merenja) vidi se da polarnost kompleksa zavisi od supstituenta IDA derivata. Više polarni molekul (EHIDA) ima brži jetreni klirens, dok je kod manje polarnih molekula (p-butil-IDA) ovaj klirens usporen.

Biološka ispitivanja potvrđuju da p-butil-IDA ima dobre hepatobilijarne osobine koje se odlikuju visokom akumulacijom u jetri i niskom urinarnom ekskrecijom što omogućava njenu primenu i kod pacijenata sa visokim granicama bilirubina.

Abstract

SYNTHESIS AND QUALITY CONTROL ^{99m}Tc -P-BUTYL IDA

Zmbova B., Konstantinovska-Djokić D.,
Drašković R., Terzić N.

The present paper reports a procedure for synthesis of p-butyl-IDA, and identification of the obtained substance by IR, NMR spectroscopy as well as by elementary chemical analysis. A procedure is given for preparation of "instant" prepate, its labelling by Tc-99m and for investigation of its chemical and biological properties. The labelling yield was determined as 95 % by radiochemical methods. The results of biodistribution study show that this prepate has good hepatobiliary properties and could be used for the study of liver and quantitative visualization of the hepatobiliary system.

Literatura

1. Chiotellis E., Varvarigou A.: ^{99m}Tc -labelled N-substituted carbamoyl iminodiacetates; Relationship between structure and biodistribution. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 7: 1—7, 1980.
2. Loberg M. D., Cooper M., Harvey A., Coallery P., Faith W.: Development of new radiopharmaceuticals based on N-substitution of iminodiacetic acid. *J. Nucl. Med.* 17: 633—638, 1976.
3. Ryan J., Cooper M., Loberg M., Harvey E., Sikorsky S.: ^{99m}Tc -labelled N (2,6 dimethyl phenylcarbamoylmethyl) iminodiacetic acid (^{99m}Tc -HIDA). *J. Nucl. Med.* 18: 997—1004, 1977.
4. Wistow B. W., Subramanian G., Van Heertum R., Henderson R. W.: An evaluation of ^{99m}Tc -labelled hepatobiliary agents. *J. Nucl. Med.* 18: 455—461, 1977.

Adresa autora: Zmbova B., RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič« — Vinča, OOUR Institut za radioizotope »RI«.

ISPITIVANJE HEMIJSKIH I BIOLOŠKIH OSOBINA ^{99m}Tc-FITATA ZA SCINTIGRAFIJU JETRE

Vanlić-Razumenić N.,¹ Obradović V.² i Kostić K.²

Sažetak — Ispitane su hemijske i biološke osobine ^{99m}Tc-fitatnog kompleksa i takođe izvršena prva klinička ispitivanja preparata za nuklearno-medicinsku dijagnostiku. Određeni su hemijski parametri koji obezbeđuju pripremu neaktivne liofilizovane komponente za kliničko obeležavanje tehnećijumom-^{99m} sa najpovoljnijom biološkom raspodelom u živom organizmu. Optimalni hemijski parametri su sledeći: težinski odnos Na-fitata: Sn (II) = 30 mg: 1,7 mg; koncentracija fitata 5—6 g/l; pH injekcionog rastvora 6—7.

Fiksacija za tkivo jetre eksperimentalnih životinja (Wistar pacova) iznosila je u nizu eksperimenata 85—95 % od i.v. ubrizgane doze u toku prva 4 časa p. i.; za tkivo slezine 3—4 % (3 časa p. i.), dok je vezivanje za ostale ispitivane organe malo: 0,70 % u plućima, 0,80 % u želucu i 1 % u bubrežima.

Radiohemijska čistoća injekcionog rastvora je ispitivana papirnom i tankoslojnom hromatografijom, kao i molekulskim sejanjem i rastvori su sadržali 90—95 % ^{99m}Tc vezanog u fitatni kompleks, 4—8 % ^{99m}Tc (IV) i 2—5 % ^{99m}TcO₄⁻.

UDC: 546-992:616-072.7:611.36

Key words — Tc-phytate, technetium radioisotopes, liver-radionuclide imaging

Radiol. lugosl. 17: 375—379, 1983

Uvod — ^{99m}Tc-fitat (tehnećijumski kompleks inozitolheksafosforne kiseline) je predložen 1973. godine (1) kao pogodan radiofarmaceutski preparat za scintigrafiju jetre i slezine i otada se veoma mnogo koristi na sličan način kao i ^{99m}Tc-S-koloid (2, 3) i ^{99m}Tc-Sn-koloid (4). Za razliku od pomenutih radiokoloida, ^{99m}Tc-fitat se primenjuje u rastvoru, a u krvi se posle intravenskog unošenja stvara nerastvorni helat u obliku koloida interakcijom sa jonima kalcijuma. In vivo stvoreni koloid se vezuje na retikulo-endotelski sistem (5). Obeležavanje i priprema ^{99m}Tc-fitata vrši se po kraćem i jednostavnijem postupku nego što se to čini sa ^{99m}Tc-sumpor koloidom, a u odnosu na ^{99m}Tc-Sn-koloid je preimućstvo što ovde ne postoji problem dobijanja čestica određene i konstantne veličine niti naknadnog agregiranja čestica.

Materijal i metode — Kao polazna supstanca za pripremu ^{99m}Tc-fitata korišćena je natrijumova so inozitolheksafosforne kiseline (natrijum fitat) p. a. Pošto ovo jedinjenje sadrži kristalno vezane molekule vode neodređenog sastava, kupovna so je anhi-

drovana sušenjem na 110—120° C, pa je za pripremu rastvora korišćena bezvodna so određenog i konstantnog sastava. Rastvori stano-jona su pravljani rastvaranjem stano-hloridnog dihidrata p. a. u 8N HCl.

Za ispitivanje radiohemijskog sastava rastvora korišćene su sledeće hromatografske metode (5—10):

— uzlazna hromatografija na hartiji Whatman 1 u rastvoru NaCl 0,15 mol/l;

— brza tankoslojna hromatografija na trakama SG firme Gelman pomoću dva uzastopna razvijanja — prvo u metilketonu, zatim u acetatnom puferu 1 mol/l, pH 4,75;

— tankoslojna hromatografija na pločama silikagela u acetonu;

— gel-filtracija kroz Sefadeks G-25.

Biološka aktivnost i selektivnost akumulacije napravljenog preparata ispitana je u različitim organima Wistar pacova starosti 1—3 meseca. Ispitana je biološka raspodela radiofarmaceutskog preparata u funkciji koncentracije i težinskih odnosa reaktanata, kao i pH injekcionog rastvora u vremenu 10—20 minuta posle intravenskog ubrizgavanja.

Pošto su izabrani optimalni uslovi za pripravljanje radiofarmaceutika, proverena je selektivnost deponovanja scintigrafijom celog tela pacova i ispitana je biodinamika ^{99m}Tc -fitata u vremenskim intervalima 10 i 20 minuta, zatim 1, 2, 3, 4 i 24 časa posle intravenskog ubrizgavanja.

Biološko ponašanje ovako dobijenog preparata je upoređeno sa uvoznim preparatom firme NEN.

U toku kliničkih istraživanja ^{99m}Tc -fitata, vršeno je snimanje gama scintilacionom kamerom, korišćenjem divergentnog kolimatora, uz istovremenu akviziciju podataka u memoriji procesora, u matriksu 64×64 . Od trenutka ubrizgavanja ^{99m}Tc -fitata (75–100 MBq) vršeno je dinamsko snimanje (1 slika/60 s) u vremenu od 30 minuta u AP položaju. Potom su urađeni statistički snimci (po 300.000 imp) u AP, DL i PA položajima. Ovi snimci su dobijeni na polaroid-filmu, direktno pomoću gama scintilacione kame-

re, kao i naknadnom rekonstrukcijom i procesorskom obradom. Takođe, analizom krivulja aktivnosti nad odgovarajućim »zona« od interesa, dobijen je uvid o načinu akumulacije radioklorida u tkivu jetre.

Rezultati i zaključak — Hemijska ispitivanja. Uzlazna hromatografija na hartiji Whatman 1 u fiziološkom rastvoru i tankoslojna hromatografija na pločama silikagela u acetonu su se pokazale pogodnim za određivanje slobodnog pertehnetata kao radiohemijske nečistoće. Za razliku od navedene dve metode, gel-filtracija i instant-tankoslojna hromatografija omogućuju određivanje tri radiohemijska sastojka rastvora: 1) instant-tankoslojnom hromatografijom su razdvojeni ^{99m}Tc -fitatni kompleks sa $R_f = 0,6$; $^{99m}\text{TcO}_4^-$ sa $R_f = 0,9$ i $^{99m}\text{Tc(IV)}$ sa $R_f = 0$, i 2) na koloni Sefadeks G-25 eluiranjem fiziološkim rastvorom su izdvojeni kompleks u elucionoj zapremini 3 ml, nevezani $^{99m}\text{TcO}_4^-$ u 18. ml, dok se $^{99m}\text{TcO}_2$ jav-

Težinski odnos		% ubrizgane doze 15 min. p. i.				
Fitat mg	SnCl_2 mg	pluća	jetra	želudac	slezina	bubrezi
10	0,84	0,46 (0,44–0,48)	88,80 (82,0–90,6)	0,15 (0,12–0,16)	1,55 (1,40–1,78)	4,10 (4,0–4,20)
20	0,84	0,68 (0,62–0,80)	74,77 (71,70–79,10)	0,23 (0,18–0,30)	1,32 (1,0–1,54)	7,20 (5,37–8,80)
30	1,68	0,54 (0,50–0,59)	94,80 (88,0–98,9)	0,10 (0,12–0,20)	1,71 (1,20–2,30)	5,54 (4,50–5,60)
40	1,68	0,55 (0,50–0,60)	91,70 (89,0–92,4)	0,17 (0,10–0,20)	1,22 (1,0–1,40)	6,10 (5,30–8,05)

Tabela 1 — Uticaj težinskih odnosa reaktanata na biološku raspodelu ^{99m}Tc -fitata
Ukupna zapremina obeleženog rastvora: 6 ml; pH 6–7

pH	% ubrizgane doze po organu 15 min. p. i.				
	jetra	pluća	želudac	slezina	bubrezi
3	89,6 (88,1–92,3)	0,31 (0,27–0,35)	0,08 (0,04–0,11)	1,02 (0,70–1,30)	0,51 (0,10–0,25)
4	91,3 (89,0–93,2)	0,41 (0,25–0,55)	1,20 (0,06–3,50)	2,84 (1,11–4,42)	0,47 (0,11–0,54)
5	90,1 (88,9–92,8)	1,41 (1,30–1,53)	0,84 (0,72–0,96)	2,36 (2,23–2,50)	0,90 (0,80–1,32)
6	93,1 (87,8–98,1)	0,69 (0,40–1,11)	0,06 (0,03–0,13)	4,2 (3,72–5,05)	0,70 (0,30–1,38)
7	93,2 (90,9–99,8)	0,66 (0,41–0,81)	0,03 (0,01–0,06)	3,83 (2,80–5,31)	0,62 (0,44–0,85)

Tabela 2 — Uticaj pH injekcionog rastvora na biološku raspodelu ^{99m}Tc -fitata
Koncentracije reaktanata: natrijumfitat 5 g/l; SnCl_2 0,3 g/l

Vreme p. i.	% doze u organu				
	pluća	jetra	želudac	slezina	bubrezi
20 min.	0,54 (0,47—0,60)	95,1 (93,5—96,40)	0,83 (0,20—2,10)	1,95 (1,57—2,23)	1,16 (0,98—1,26)
1 h	0,51 (0,10—1,05)	97,6 (86,0—98,9)	0,36 (0,10—0,80)	1,74 (1,60—2,40)	0,82 (0,50—1,10)
2 h	0,40 (0,32—0,51)	95,2 (88,7—96,8)	0,30 (0,10—0,50)	2,30 (1,90—2,80)	0,90 (0,40—1,10)
3 h	0,36 (0,22—0,60)	95,3 (93,7—96,7)	0,03 (0,02—0,04)	3,63 (2,80—4,80)	0,87 (0,70—1,08)
4 h	0,18 (0,17—0,29)	95,70 (90,0—98,8)	0,03 (0,02—0,06)	1,80 (1,10—2,30)	1,20 (0,90—1,60)
24 h	0,08 (0,07—0,09)	83,5 (83,0—84,6)	0,01 (0,0—0,03)	1,07 (1,01—1,20)	2,00 (1,80—2,10)

Tabela 3 — Biodinamika ^{99m}Tc -fitata
Koncentracije reaktanata: natrijumfitata 5 g/l; SnCl_2 0,3 g/l; pH 5,8—6,0

Stanje rastvora, časovi	% ubrizgane doze u organu 20 min. p. i.				
	pluća	jetra	želudac	slezina	bubrezi
0	0,20 (0,10—0,30)	92,0 (88,2—92,8)	0,32 (0,27—0,42)	1,47 (0,88—1,66)	0,24 (0,18—0,30)
1	0,20 (0,12—0,31)	95,10 (90,6—96,7)	0,37 (0,03—0,31)	1,40 (1,04—1,70)	0,25 (0,23—0,37)
3	0,30 (0,28—0,40)	99,0 (95,7—99,1)	0,15 (0,10—0,20)	1,40 (1,35—1,45)	0,29 (0,28—0,38)
5	0,38 (0,30—0,49)	98,20 (93,3—98,3)	0,10 (0,02—0,26)	1,10 (1,00—1,35)	0,60 (0,37—1,01)

Tabela 4 — Stabilnost in vitro ^{99m}Tc -fitata

Vreme (min.) p. i.	% doze u organu				
	pluća	jetra	želudac	slezina	bubrezi
10	0,27 (0,20—0,31)	95 (89,0—100,0)	0,10 (0,08—0,10)	2,2 (1,70—3,0)	0,70 (0,60—0,80)
15	0,50 (0,30—0,70)	90 (87,9—92,1)	0,10 (0,10—0,10)	2,50 (2,10—3,10)	0,5 (0,50—0,70)
20	0,30 (0,20—0,40)	92 (88,0—97,0)	0,10 (0,10—0,10)	2,6 (2,0—2,7)	0,6 (0,50—0,66)
40	0,26 (0,18—0,40)	95 (92,2—97,5)	0,30 (0,06—0,84)	1,50 (1,40—1,60)	0,90 (0,85—0,95)
60	0,17 (0,15—0,20)	90,4 (85,6—94,2)	0,43 (0,08—1,08)	1,60 (1,40—1,97)	1,0 (0,98—1,06)
vreme stajanja (4 časa). 15 min. p. i.	0,40 (0,35—0,43)	91,1 (79,8—97,2)	0,10 (0,09—0,10)	2,30 (1,90—2,90)	0,50 (0,45—0,55)

Tabela 5 — Rezultati ispitivanja biodistribucije ^{99m}Tc -fitata (nen)
Sastav rastvora: fitat 3 g/l; SnCl_2 0,3 g/l; pH 6,90

Ija posle oksidacije sa H_2O_2 u elucionoj zapremeni u 10-om ml.

Biološka ispitivanja. Optimalni težinski odnos i koncentracije reaktanata

određeni su na osnovu eksperimentalno dobijenih rezultata prikazanih u tabeli 1.

Tako je izabran odnos 30 mg fitata prema 1,7 mg SnCl_2 u eksperimentalnim rastvorima, a koncentracije 5—6 g/l fitata i

0,5—0,7 g/l SnCl_2 za pripremu neaktivne komponente za obeležavanje sa $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Takođe je ispitana biološka raspodela $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -fitata u zavisnosti od vrednosti pH injekcionog rastvora u rasponu od 3 do 7 i rezultati su prikazani u tabeli 2.

Na osnovu rezultata iz tabele 2, izabran je optimalan pH 6—7.

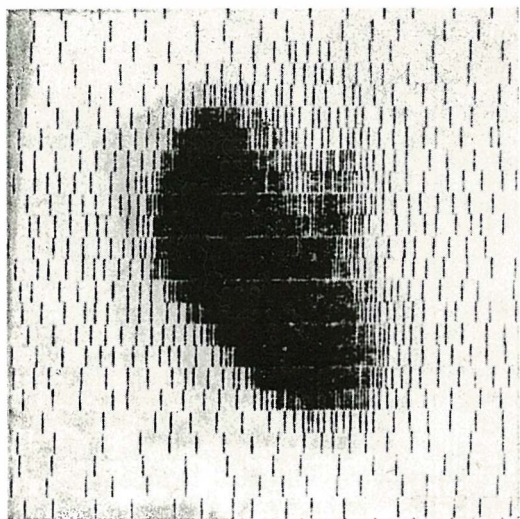
Biodinamika preparata je prikazana u tabeli 3 iz koje se može zaključiti da se preparat deponuje u jetri u visokom procentu posle njegovog ubrizgavanja (1—20 minuta), kao i da isti ostaje približno konstantan: 95,10 % do 95,70 % u jetri u toku prva četiri časa, dok se u slezini najveći procenat postiže posle 3 časa (3,6 %).

Rezultati ispitivanja biodistribucije preparata u toku stajanja posle obeležavanja, t. j. biološke provere postojanosti obeleženog preparata prikazani su u tabeli 4 odakle se može zaključiti da je rastvor stabilan u toku prvih pet časova posle obeležavanja i da se za to vreme može koristiti za scintigrafiju jetre.

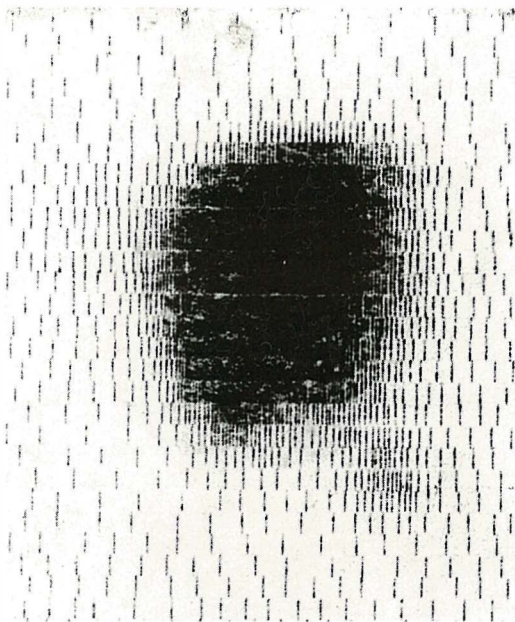
Uporedo sa ispitivanjem našeg liofilizovanog preparata ispitivan je i preparat firme NEN i rezultati su prikazani u tabeli 5.

Upoređenjem tabela 3 i 5 vidi se da su biološke raspodele oba ispitivana preparata veoma slične.

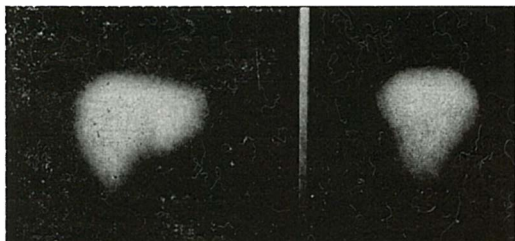
Na slici 1 i 2 prikazani su scintigrami pacova posle primene $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -fitata.



Slika 1 — Sken jetre pacova posle i.v. ubrizgavanja $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -fitata (20 min p. i.; AP pozicija)



Slika 2 — Sken jetre pacova posle i.v. ubrizgavanja $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -fitata (10 min p. i.; PA pozicija)



Slika 3 — Normalan scintigram jetre u AP i DL položaju



Slika 4 — Policistična jetra. Scintigram u PA položaju

Klinička ispitivanja. U toku kliničkih ispitivanja pomoću gama-scintilacione kamere dobijeni su scintigrami sa dobrom vizualizacijom zdrave jetre, diskretnim vezivanjem radioklorida u slezini i odsustvom njegove akumulacije u drugim tkivima i organima. Nađene lezije u patološki promenjenom tkivu jetre bile su jasno ocrtane i zbog veće akumulacije preparata u retikulo-endotelskom sistemu jetre nego slezine, te su scintigrami bili pogodni za interpretaciju.

Abstract

STUDIES OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF ^{99m}Tc -PHYTATE AND ITS CLINICAL UTILIZATION FOR LIVER IMAGING

Vanlić-Razumenić N., Obradović V., Kostić K.

Chemical and biological properties of ^{99m}Tc -phytate complex have been investigated, as well as its diagnostic utilization as a liver imaging agent. Chemical parameters for the preparation of a freeze-dried kit were determined in the first step. The optimum parameters were found out as following: the ratio of sodium phytate to $\text{Sn(II)} = 30 \text{ mg} : 1,7 \text{ mg}$; phytate concentration $5-6 \text{ g/l}$; pH of the injection solution $6-7$.

The determined formulation was applied in the kit preparation in aseptic and pyrogen-free conditions. The freeze dried kits were checked by radiochemical methods and by assessment of biodistribution. The shelf-life of kits was at least six months.

The liver uptake of ^{99m}Tc -phytate in rats was $85-95 \%$ of the injected dose in 15 min p.i., remaining nearly constant during a period of 4 hours p.i.; the maximal spleen uptake was achieved more slowly; $3-4 \%$ at 3 hours p.i.; the radiopharmaceutical binding for other examined organs was low: $0,70 \%$ in lungs, $0,80 \%$ in stomach, and 1% in kidneys.

Radiochemical composition of the injection solution was examined by the following methods: TLC on silica-gel plates in acetone; ITLC-SG Gelman with two successive developments (in MEK, then in acetate buffer); ascending chromatography on the paper Whatman 1 in physiological saline, and molecular sieving through Sephadex G-25. All examined solutions for clinical application contained 90% of ^{99m}Tc -phytate or more.

Literatura

1. Subramanian G., McAfee J. G., Mether A. et al.: ^{99m}Tc -stannous phytate: a new in vivo colloid for imaging the reticuloendothelial system. J. Nucl. Med. 14: 459, 1973.

2. Davis M. A., Kaplan M., Ahnberg D., Mole C.: A modified Tc-99m -phytate colloid for liver-spleen imaging. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 28: 123, 1977.

3. Sewatkar A., Noronha O., Ganatra R.: On the stability of a tin-phytate complex. Nucl. Med. 14: 293, 1975.

4. Maas R., Alvarez J., Carriaga C.: On a new tracer for liver scanning. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 18: 653, 1970.

5. Ikeda I., Inoue O., Kurata K.: A new preparation method for ^{99m}Tc -phytate. J. Nucl. Med. 17: 389, 1976.

6. Frier M., Hesslewood S.: Quality assurance of radiopharmaceuticals. A special issue of Nuclear Medicine Communications, Chapman and Hall, London, 1980.

7. Cohen Y., Besnard M.: A rapid method of radiochemical purity determination for ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals. J. Nucl. Med. 22: 74, 1981.

8. Agha N., Dahir N., Abdulla A.: Studies on the properties of ^{99m}Tc -Sn-EHDP preparation. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 31: 133, 1980.

9. Darte L.: A comparative investigation of the gel chromatography column scanning method for quality control of ^{99m}Tc -MDP. Nucl. Med. 20: 51, 1981.

10. Vanlić-Razumenić N., Djokić D., Paunković N., Gorkić D.: Studies of the chemical and biological properties of the skeletal imaging agent ^{99m}Tc -MDP. Nucl. Med. 21: 150, 1982.

Adresa autora: Dr Nada Vanlić-Razumenić, OOUR Institut za radioizotope, RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič« — Vinča, p. pretnac 522, 11001 Beograd.

KONTROLA KVALITETA ^{99m}Tc -FITATA

Maksin T., Jovanović V., Bzenić J., Terzić N.

Sažetak — Opisane su fizičko hemijske, radiohemijske i biološke metode kontrole ^{99m}Tc -fitata. Dobijeni rezultati pokazuju da ispitivani preparat ispunjava uslove za parenteralnu primenu.

UDC: 546.992:615.015

Key words — Tc-phytate-pharmacodynamics

Radiol. lugosl. 17: 381—385, 1983

Uvod — ^{99m}Tc -fitat je radiofarmaceutik koji »in vivo« gradi nerastvoran kompleks sa jonskim Ca^{2+} iz krvne cirkulacije. Molekul fitata je u stanju da veže 6 atoma Ca (2). Po hemijskom sastavu fitat je derivat inozitola i predstavlja Na-so inozitol heksaofsorne kiseline. Inozitol sačinjava osnovnu građu fosfatida i nalazi se kao normalan ćelijski sastojak u svim životinjskim tkivima. U eritrocitima zastupljen je u obliku estra heksaofsorne kiseline kao kalcijumova ili magnezijumova so, iz koje ga oslobađa ferment fitaza.

^{99m}Tc -fitat je po biološkim osobinama sličan ^{198}Au . U cilju poboljšanja vizuelizacije slezine Campbell i saradnici ispitivali su uticaj jonskega Ca^{2+} u raznim odnosima prema ^{99m}Tc -Sn fitatu. Isti autori su ustanovili da sa povećanjem odnosa 2:1 i 3:1 kalcijuma prema fitatu se povećava veličina koloidnih čestica i deponovanje u slezini (1).

Subramanian je izložio da distribucija ^{99m}Tc -fitata i hepatična akumulacija je direktno proporcionalna koncentraciji fitata i odnosu fitata i kalaja (3).

Kontrolom kvaliteta ^{99m}Tc -fitata potrebno je tačno definisati fizičko hemijske para-

metre kao i radiohemijske i biološke karakteristike preparata.

Fizičko hemijski parametri radiofarmaceutičkih preparata kao i ostalih injekcionih rastvora treba da su u granicama fizioloških vrednosti i da ispunjavaju uslove savremene farmakopeje.

Cilj ovog rada bio je da se odredi kvaliteta ^{99m}Tc -fitatu primenom fizičko hemijskih, radiohemijskih i bioloških metoda.

Materijal i metode — Ispitivan je fitat proizveden u Institutu za radioizotope, Institut »Boris Kidrič« u Vinči. Obeležavanje liofiliziranog fitata vršeno je pertehnetatom dobijenim eluiranjem $\text{Mo-}^{99m}\text{Tc}$ generatora takođe proizvedenog u ovom Institutu.

Fizičko hemijske metode kontrole

a) Određena je izosmotičnost finalnog preparata ^{99m}Tc -fitata. Izosmotičnost je određena na Knauer-ovom Semi-micro osmometru.

b) Ispitan je podeoni koeficijent raspodele ^{99m}Tc -fitata između hloroforma i vode. Penicilinske bočice sa po 4 ml vodenog ra-

stvara ^{99m}Tc -fitata i 4 ml hloroforma uravnotežene su u vodenom kupatilu sa mešanjem na temperaturi od 37°C u toku 3 časa. Iz izdvojenih faza merena je radioaktivnost u uzorcima od po 1 ml. Dobijene vrednosti upoređivane su sa radioaktivnošću standardnog uzorka pre uravnotežavanja sa hloroformom.

Radiohemijske metode

Više metoda je primenjeno za određivanje radiohemijske čistoće i prinosa obeležavanja ^{99m}Tc -fitata.

a) Papirna hromatografija: za određivanje radiohemijske nečistoće, koja se i u ovom preparatu ogleda prisustvom slobodnog pertehnetata i hidrolizata tehnecijuma, korišćena je Gelman Instant thin Layer Chromatography (ITLC) SA ($2 \times 14\text{ cm}$) kao stacionarna faza. Kao mobilna faza korišćena su 2 sistema:

— aceton, pri čemu je front na 14 cm, posle sušenja trake na vazduhu, ista traka je razvijana u 1N NaCl do 6 cm. Radioaktivnost, isečene trake na odsečke od 1 cm, merena je u jamastom scintilacionom brojaču. Na ovaj način je moguće odrediti procenat hidrolizata u obeleženom fitatu. ITLC (SG) ($2 \times 14\text{ cm}$) trake su upotrebljene kao stacionarna faza, dok je za mobilnu fazu korišćen organski rastvarač podesan za razdvajanje pertehnetata od obeleženog ^{99m}Tc -fitata. Procenat radiohemijske nečistoće dobija se u odnosu na ukupnu radioaktivnost dobijenu merenjem u jamastom scintilacionom brojaču.

b) Sephadex hromatografija: upotrebljena je kolona ($1,5 \times 9\text{ cm}$) napunjena sephadex-om G-25. Posle nanošenja ^{99m}Tc -fitata na kolonu, vršeno je eluiranje fiziološkim rastvorom ($25 \times 1\text{ ml}$). Za eluiranje ^{99m}Tc -hidrolizata sa kolone uzeto je 5 ml H_2O_2 u 0,1 N NaCl, posle čega je nastavljeno eluiranje sa fiziološkim rastvorom ($4 \times 5\text{ ml}$).

Farmakokinetička ispitivanja

a) Biološko poluvreme izlučivanja: za eksperiment je korišćen beli pacov težine 300 g, kome je i. m. injiciran 25 % uretan (narkotik), a i. v. antikoagulans heparin. Kateter Poliethilene tuling PE 50 je uvučen u prepariranu karatidu i na jednom kraju pričvršćen štipaljkom pomoću koje se omogućuje uzimanje uzoraka krvi u različitim vremenskim intervalima od 30'' do 120'. Uzorcima od 0,1 ml krvi merena je radioaktivnost, a dobijene vrednosti su nanošene na semilogaritamski papir u funkciji vremena uzimanja uzorka.

b) Proteinsko vezivanje: za stepen proteinskog vezivanja korišćena je metoda ravnotežne dijalize koja je konvencionalno prihvaćena u farmakokinetičkom ispitivanju lekova. ^{99m}Tc -fitat je inkubiran sa 12 % HSA (napravljenim od liofiliziranog HSA) u toku 1 časa na sobnoj temperaturi, a tada je 2 ml inkubirane smeše preneto u membranu. Dijaliza je vršena preko noći (18 h) nasuprot 250 ml 0,9 % NaCl. Merena je radioaktivnost dijalizata u odnosu na standard i tako izračunat procenat proteinskog vezivanja.

Biološka distribucija

Biološko ponašanje ^{99m}Tc -fitata u zavisnosti od vremena injiciranja nakon obeležavanja, kao i brzina eliminacije, urađena je na belim pacovima telesne težine 200—250 g. U dorzalnu repnu venu injicirano je 37 KBq (1 μCi): ^{99m}Tc -fitata nakon čega su životinje žrtvovane posle 20', ili različitih vremena (20'—6 h) u zavisnosti koja su ispitivanja vršena.

Rezultati i diskusija — Najvažniji fizičko-hemijski parametri ^{99m}Tc -fitata prikazani su u tabeli 1.

Preparat	Podeoni koeficijent $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$	m Osmo l/kg	pH	Težina liofilizovanog preparata	Organo-leptički izgled
^{99m}Tc -fitat	$0,04 \pm 0,02$	370—400	5,5	42,0	bistar bezbojan

Tabela 1 — Fizičko hemijski parametri ^{99m}Tc -fitata
Table 1 — Physicochemical parameters of ^{99m}Tc -phytate

Vrednost podeonog koeficijenta fitata dobijena je pri pH-vrednosti finalnog preparata. Iz dobijene vrednosti podeonog koeficijenta ^{99m}Tc -fitata $0,04 \pm 0,02$ vidi se da je preparat polaran i u disocovanom obliku. Ovaj podatak je važan kod procenjivanja mehanizma prolaženja preparata kroz biološke membrane. Preparati sa višim podeonim koeficijentom hlороform/voda su hidrofobni i kroz biološke membrane prolaze pasivnom difuzijom, za razliku od liofilnih preparata koji prolaze konvektivnim transportom.

Izoosmoticnost ^{99m}Tc -fitatu određena je na pomenutom osmometru. Dobijena vrednost ukazuje da je preparat hipertoničan. Pošto se radiofarmaceutici injiciraju u malim zapreminama, to puferski sistem krvi anulira hipertoničnost preparata.

Prema PH. Jugoslavije III, pH-vrednost injekcionih rastvora moraju se kretati u granicama između 5,0 i 8,0 ako nije drugačije propisano. Izmerena vrednost ^{99m}Tc -fitata je u propisanim granicama.

Težina liofiliziranog preparata varira u odnosu na deklarisanu vrednost do 3 %. Ispitana je bistrina ^{99m}Tc -fitata u difuznoj svetlosti naizmeničnim posmatranjem prema tamnoj i svetloj podlozi. Preparat je bez mehaničkih onečišćenja.

Rezultati ispitivanja radiohemijske čistoće ^{99m}Tc -fitata prikazani su na tabeli 2. Dobijeni rezultati pokazuju da se kao radiohemijska nečistoća javlja hidrolizat tehnećijuma kao i pertehnetat, što su i uobičajena radiohemijska nečistoća kod radiofarmaceutika koji se obeležavaju eluatom ^{99}Mo - ^{99m}Tc generatora. ITLC (SA) hromatografija, sephadex hromatografija kao i niskonaponska elektroforeza razdvajaju i hidrolizat i pertehnetat od ^{99m}Tc -fitata. ITLC (SG) razdvaja samo $^{99m}\text{TcO}_4^-$ od obeleženog ^{99m}Tc -fitata.

Najpodesnija, od ispitanih metoda je ITLC (SA) pošto je dosta brza i podesna za razdvajanje prisutnih nečistoća od ^{99m}Tc -fitata. Prilikom razvijanja trake u 1N NaCl-u treba voditi računa da front bude tačno na 6 cm, jer bi kraći put razdvijača doveo do preklapanja ^{99m}Tc -fitata i hidrolizata tehnećijuma, a duži put ne omogućava dobro razdvajanje ^{99m}Tc -fitata od $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

Za brzo određivanje $^{99m}\text{TcO}_4^-$ može se koristiti ITLC (SG) kao stacionarna faza, dok se kao mobilna faza koristi apsolutni etanol kao i drugi organski rastvarači (acetona, MEK i drugi). Dobijene vrednosti od ~ 2 % $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ovim metodama omogućuju primenu bilo koje od njih. Za pouzdano određivanje $^{99m}\text{Tc}_2\text{O}_7$ koristi se sephadex hromatografija koja je nešto sporija u odnosu na prethodne metode. ^{99m}Tc -fitat, kao kompleks, se eluiira sa 0,9 % NaCl u prvim mililitrima, dok $^{99m}\text{Tc}_2\text{O}_7$ ostaje vezan na koloni i eluiira se tek pošto se razgradi dejstvom H_2O_2 i 0,1 N HCl.

Kao potvrda ili dopuna bilo kojoj od pomenutih metoda može se koristiti i niskonaponska elektroforeza koja takođe razdvaja prisutne radiohemijske nečistoće u preparatu. Dobijeni rezultati primenom ove metode slažu se sa rezultatima dobijenim drugim metodama kao što je prikazano u tabeli 2.

Frakcija	ITLC (SA)	ITCLT (SG)	Sephadex	Elektroforeza
$^{99m}\text{T}_2\text{O}_7$	15,2	—	12,6	14,5
^{99m}Tc -fitat	82,2	98,0	87,0	83,5
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	2,6	2,0	0,4	2,0

Tabela 2 — Separacione metode za određivanje radiohemijske čistoće (%)

Table 2 — Separation methods for radiochemical purity (%)

Komparativno je ispitan preparat čuvan na sobnoj temperaturi i u frižideru primenom ITLC (SA) hromatografije urađene po napred opisanom postupku. Dobijeni rezultati ukazuju da dolazi do povećanja procenta $^{99m}\text{TcO}_4^-$ za oko 15 % kod preparata čuvanog na sobnoj temperaturi u odnosu na preparat čuvan u frižideru.

Za ispitivanje vezivanja ^{99m}Tc -fitata za eritrocite korišćena je humana krv u koju je dodat heparin. Dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 3, iz koje se može videti da je procenat vezivanja za eritrocite posle 30' 54,8 %, a za plazmu 45,2 %. Ovako relativno visok procenat vezivanja za eritrocite može se objasniti prisustvom receptorskih mesta na eritrocitima za fitat. Zbog ovih osobina, može se koristiti za markiranje eritrocita. Uzorci uzimani posle inkubacije od 1, 2 i 4 časa pokazuju smanjenje ra-

	Vreme			
	30'	1 h	2 h	4 h
Eritrociti	54,8	45,6	37,9	32,8
Plazma	45,2	54,4	62,1	67,2

Tabela 3 — Radioaktivnost (%) u eritrocitima i plazmi

Table 3 — Radioactivity (%) in red cells and blood plasma

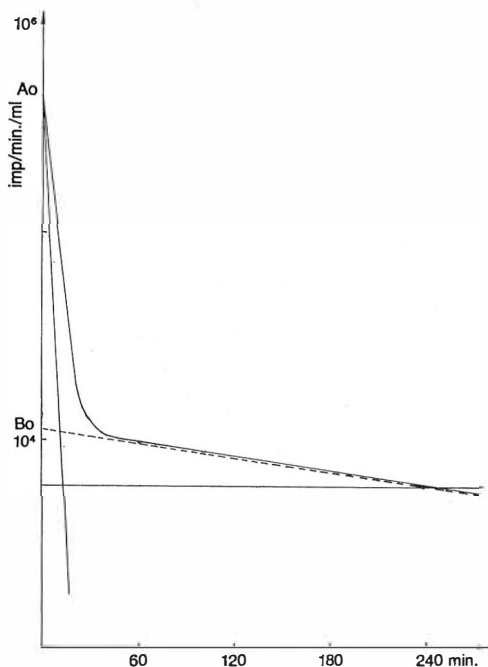
radioaktivnosti u eritrocitima i povećanje u plazmi.

Urađena su komparativna ispitivanja proteinskog vezivanja ^{99m}Tc -fitata, ^{99m}Tc -Sn-koloida i ^{99m}Tc -S-koloida metodom membranske filtracije. Za ^{99m}Tc -fitat i ^{99m}Tc -Sn-koloid dobijene vrednosti proteinskog vezivanja su 45 % odnosno 47 %, što pokazuje da je skoro isti procenat protein. vezivanja. Za razliku od ovih ^{99m}Tc -S-koloid ima veliki procenat (80 %) proteinskog vezivanja što se može objasniti njegovim ponašanjem kao antigena u prisustvu serumskih proteina. Sa prisutnim oksonima koji imaju funkciju antitela nagradi se kompleks oksonin ^{99m}Tc -S-koloid koji biva fagocitiran Hupterovim ćelijama RES jetre.

^{99m}Tc -fitatu određeno je biološko poluvreme izlučivanja nakon jednokratne i/v aplikacije preparata. Dobijeni rezultati prikazani su na slici 1. Na ordinatu semilogaritamskog papira nanete su vrednosti izmerene radioaktivnosti uzoraka krvi uzimanih u naznačenim vremenima iz cirkulacije ogledne životinje, a na apcisi je prikazano vreme. Dobijena zavisnost nije linearna, a radioaktivnost u nultom vremenu dobijena je ekstrapolacijom dve prave koje seku ordinatu u tačkama A_0 i B_0 . Vreme izlučivanja brže faze je 20 min., a spore 240 min.

Na klirens ^{99m}Tc -fitata utiče više faktora. Ukoliko preparat sadrži veći procenat ^{99m}Tc -hidrolizata, koji ne gradi kompleksno jedinjenje sa Ca^{2+} , ima brži klirens, međutim, sporiji klirens ^{99m}Tc -fitata dobija se većom apliciranom dozom preparata i česticama većeg dijametra.

Praćeno je biološko ponašanje ^{99m}Tc -fitata injiciranog u različitim vremenima nakon obeležavanja. Dobijeni rezultati dati su u tabeli 4, koji pokazuju stabilnost obeleženog preparata na sobnoj temperaturi. Mada fiksacija u jetri opada sa 99,0 % na

Slika 1 — Biološko poluvreme izlučivanja ^{99m}Tc -fitataFig. 1 — The biological half time of removal of ^{99m}Tc -phytate

Organi	Vreme (sati)				
	1/3	1	2	4	6
Pluća	0,4	0,5	0,4	0,3	0,2
Jetra	99,0	94,5	93,3	90,2	85,3
Slezina	1,9	1,0	1,3	1,1	0,9
Bubrezi	0,4	0,3	0,4	0,3	0,2
Želudac	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Creva	0,6	0,3	0,6	0,4	0,4

Table 4 — Results of ^{99m}Tc -phytate stabilityTable 4 — Results of stability ^{99m}Tc -phytate

85,3 % može se reći da je ^{99m}Tc -fitat stabilan i upotrebljiv sigurno u toku 4 časa nakon obeležavanja. Vreme injiciranja ne utiče na fiksaciju u slezini (1,3 %), kao ni na promenu fiksacije u drugim organima. Procenat u želudcu se ne menja što pokazuje da ne dolazi do znatnijeg povećanja procenta $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

Brzina eliminacije ^{99m}Tc -fitata iz organizma praćena je na oglednim životinjama u raznim vremenskim intervalima do 6 h. Rezultati, prikazani u tabeli 5, pokazuju da se fiksacija u jetri sa vremenom smanjuje od

96,3 % na 77,3 %, dok se u bubrezima povećava od 2,0 % do 4,5 %, kao i u ukupnom urinu (od 0,6 % na 6 %). Ovi rezultati ukazuju na put eliminacije ^{99m}Tc -fitata iz organizma.

Organi	Vreme (sati)				
	1/3	1	2	4	6
Pluća	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Jetra	96,3	90,1	81,3	80,4	77,3
Slezina	1,1	0,6	1,2	0,9	1,0
Bubrezi	2,0	2,2	2,9	3,9	4,5
Želudac	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2
Ukupan urin	0,6	1,9	3,3	5,5	6,0

Tabela 5 — Eliminacija ^{99m}Tc -fitata iz organizma oglednih životinja

Table 5 — Elimination of ^{99m}Tc -phytate from body of the experimental animals

Zaključak — Na osnovu dobijenih fizičko hemijskih parametara vidi se da ispitani fitat ispunjava uslove za parenteralnu primenu. Rezultati ispitivanja većeg broja metoda za određivanje ukupne radiohemijske nečistoće u ovom preparatu ukazuju da je najpogodnija ITLC (SA) hromatografija.

Abstract

QUALITY CONTROL OF ^{99m}Tc -PHYTATE

Maksin T., Jovanović V., Bzenić J., Terzić N.

Physicochemical, radiochemical and biological methods of control of ^{99m}Tc -phytate were described. Results obtained by this investigation show that this radiopharmaceutical is suitable for scanning the reticuloendothelial system.

Literatura

1. Campbell J., Bellen J., Baker R., Cook D.: Technetium-99m Calcium Phytate — Optimization of Calcium Content for Liver and Spleen Scintigraphy: Concise Communication. J. Nucl. Med. 22: 157, 1981.
2. Nikolić B.: Biokemija. Naučna knjiga, Beograd, 1968, 307.
3. Subramaniam G., McAfee J. G., Blair M., Thomas F. D.: ^{99m}Tc -stannous phytate: A new in vivo colloid for imaging the reticuloendothelial system. J. Nucl. Med. 14: 459, 1975.
4. Ritschel W. A.: Lipid/Water Partition Coefficient. Handbook of Basic Pharmacokinetics, Hamilton Press Inc., Illinois, 1977, 56.

Adresa autora: Tatjana Maksin, Institut »Boris Kidrič«, Vinča.

HEMIJSKI EFEKTI RADIOAKTIVNOG RASPADA ^{99m}Tc U FIZIOLOŠKOM RASTVORU

Vučina J. L., Jaćimović Lj. M., Milenković S. M.

Sažetak — Izučavana su oksidaciona svojstva eluata dobijenih eluiranjem ^{99m}Tc generatora. Rezultati, dobijeni na osnovu utroška rastvora za titraciju, izražavani su u $\mu\text{g H}_2\text{O}_2$ po 1 ml eluata. Nađeno je da količina stvorenog peroksida zavisi od vremena raspada, radioaktivne koncentracije ^{99m}Tc i pH eluata. U eluatu pH = 6 i polazne radioaktivne koncentracije 7,4 GBq ^{99m}Tc po ml eluata a posle 90 min 6,29 GBq $^{99m}\text{Tc}/\text{ml}$, stvara se oko 0,5 $\mu\text{g H}_2\text{O}_2/\text{ml}$. Nezavisno od aktivnosti ^{99m}Mo na koloni, neposredno posle eluiranja u eluati- ma je nađena približno ista količina peroksida. Da bi se izbegli mogući ne- željeni efekti potrebno je da se redukcija pertehnetata, odnosno obeležavanje radiofarmaceutika, izvrše u što kraćem roku posle eluiranja ^{99m}Tc genera- tora.

UDC: 546.992:546.79

Key words — technetium radioisotopes

Radiol. lugosl. 17: 387—389, 1983

Uvod — U nuklearnoj medicini sve je svestranija primena u dijagnostičke svrhe radioizotopa ^{99m}Tc . Karakteristike ovog ra- dioizotopa čine ga praktično nezamenjivim za ove namene. Dobijen eluiranjem ^{99m}Tc generatora, eluat koji sadrži ^{99m}Tc u obliku ^{99m}Tc -pertehnetata ili se direktno koristi ili, da bi se postigla željena lokalizacija u ispi- tivanim tkivima i organima, vrši obeležava- nje u cilju dobijanja određenih radiofarma- ceutika. Za dobijanje radiofarmaceutika obično se stabilni pertehnetat redukuje u niža valentna stanja. Za redukciju u kise- loj i neutralnoj sredini kao redukciono sred- stvo se najčešće koristi stano-jon, koji se dodaje u količinama reda < mg. Na taj na- čin se dobija čitav niz radiofarmaceutika: $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})\text{CaNa}_3\text{DTPA}$, $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})$ pirofosfat, $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})$ dimerkaptosukcinat, $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})$ te- traciklin-glukonat, $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})$ glukonat, $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})$ metilendifosfonat, $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})$ makroag- regat HSA, $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})$ HSA, $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})$ gluko- heptonat, ^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -EHIDA, itd.

U izvesnim slučajevima može doći do smanjivanja prinosa obeležavanja i do pro- mena u »in vivo« karakteristikama dobije- nog radiofarmaceutika. Uzrok ove pojave

može biti delimična oksidacija upotreblje- nog redukcionog sredstva reakcijom sa nekim radiolitičkim proizvodima razlaganja vode. Poznato je da pod dejstvom zrače- nja dolazi do razlaganja vode pri čemu ra- diolitički proizvodi vode i njihov sastav za- vise od čistoće vode, pH, vrste zračenja, itd. (1, 2).

Jedan od važnih molekulskih proizvoda razlaganja vode je vodonik peroksid. U ovom radu titrimetrijski su praćena oksida- ciona svojstva eluata dobijenih eluiranjem ^{99m}Tc generatora. Rezultati su izražavani u μg vodonik peroksida po 1 ml eluata ^{99m}Tc .

Materijali i metode — Za kvalitativno do- kazivanje vodonik peroksida korišćene su spot test reakcije (3) sa papirom impreg- niranim sa PbS ili sa smešom $\text{FeCl}_3 + \text{K}_3/\text{Fe}(\text{CN})_6$. Ukupna oksidaciona svojstva eluata određivana su titracijom sa $2 \cdot 10^{-2}\text{N}$ KMnO_4 . Kod nekih ispitivanja korišćena je i metoda sa $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5, 6). Na osnovu utro- ška rastvora za titraciju vršeni su proračuni i rezultati iskazani u $\mu\text{g H}_2\text{O}_2$ po 1 ml eluata (4). Eluat ^{99m}Tc dobijen je eluiranjem uni- verzalnog ^{99m}Tc generatora — komercijalni

proizvod (Institut »Boris Kidrič, Vinča). Nakon merenja aktivnosti ^{99m}Tc u eluatu, u određenim vremenskim intervalima vršene su titracije uzoraka zapremine po 1 ml. Uporedo su analizirane probe koje su sadržavale fiziološki rastvor bez radioaktivnosti ^{99m}Tc .

Rezultati i diskusija — Stvaranje vodonik peroksida u eluatu ^{99m}Tc generatora u zavisnosti od vremena raspada i radioaktivne koncentracije ^{99m}Tc grafički je prikazano na slici 1. Može se zaključiti da se u eluatu koji sadrži ^{99m}Tc u obliku $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ u fiziološkom rastvoru NaCl , stvara vodonik peroksid pri čemu količina stvorenog peroksida direktno proporcionalno zavisi od vremena koje protekne od eluiranja i od radioaktivne koncentracije ^{99m}Tc u eluatu. Uzimajući u račun proteklo vreme i polaznu radioaktivnu koncentraciju ^{99m}Tc u eluatu može se približno odrediti količina stvorenog peroksida. Npr., polazeći od radioaktivne koncentracije koja je u vreme $t = 0$ iznosila 7,4 GBq/ml a posle 90 min., u vreme t_1 ,

6,29 GBq/ml, stvara se približno 0,5 μg H_2O_2 po 1 ml eluata.

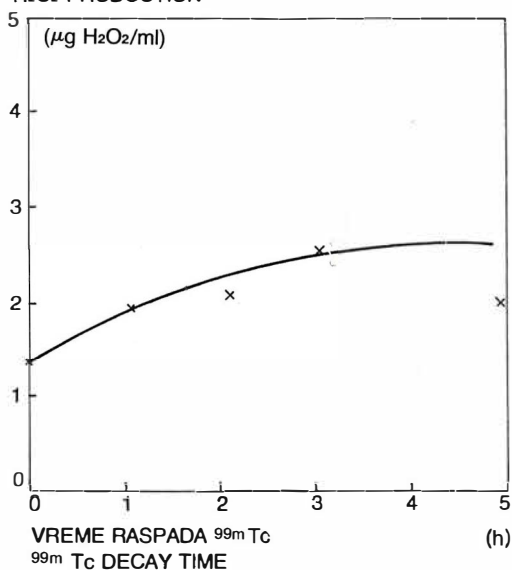
Pored vremena i radioaktivne koncentracije ^{99m}Tc , količina stvorenog peroksida zavisi i od pH eluata. Sa smanjenjem pH eluata ^{99m}Tc , količina stvorenog peroksida se povećava. U našim eksperimentima (slika 1) posle 4 h u eluatu čiji je $\text{pH} = 6$, nađeno je oko 2,5 μg H_2O_2 /ml. U eksperimentima sa eluatima čija je polazna radioaktivna koncentracija iznosila 3,7 GBq ^{99m}Tc /ml, nađeno je da se pri $\text{pH} = 6$ stvara oko 1,7 μg H_2O_2 /ml a pri $\text{pH} = 2$ oko 3,4 μg H_2O_2 /ml.

Ispitivani su takođe eluati s obzirom na sadržaj vodonik peroksida neposredno posle eluiranja, sa ciljem da se odredi da li količina peroksida nađena u eluatu zavisi od raspada ^{99m}Mo na koloni, odnosno zračenja na koloni. Utvrđeno je da bez obzira na aktivnost ^{99m}Mo na koloni, odmah posle eluiranja u eluatu se nalazi približno ista količina peroksida od oko 1,5–2 μg H_2O_2 /ml. To znači da je količina eluiranog peroksida uglavnom nezavisna od raspada ^{99m}Mo .

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je za rad na dobijanju radiofarmaceutika obeleženih sa ^{99m}Tc veoma važno da se postupak redukcije pertehnetata i obeležavanje izvrše u što kraćem roku posle eluiranja ^{99m}Tc generatora. To se naročito odnosi na rastvore niskih pH i visokih radioaktivnih koncentracija ^{99m}Tc .

Zaključak — Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da se u eluatima ^{99m}Tc u zavisnosti od pH, radioaktivne koncentracije ^{99m}Tc i vremena proteklog od eluiranja generatora mogu stvoriti znatne količine vodonik peroksida koje pod određenim uslovima mogu smanjiti prinose kod dobijanja radiofarmaceutika obeleženih sa ^{99m}Tc . Da bi se izbegli mogući nepoželjni efekti, postupci redukcije pertehnetata i obeležavanja treba da se izvrše u što kraćem roku posle eluiranja ^{99m}Tc generatora.

STVARANJE H_2O_2
 H_2O_2 PRODUCTION



Slika 1 — Stvaranje vodonik peroksida u eluatu ^{99m}Tc ; pH eluata: 6,0; početna radioaktivna koncentracija: 7,4 GBq ^{99m}Tc /ml

Fig. 1 — H_2O_2 production in ^{99m}Tc eluate; pH of the eluate: 6.0; initial activity concentration: 7.4 GBq ^{99m}Tc /ml

Abstract

THE CHEMICAL EFFECTS FOLLOWING THE RADIOACTIVE DECAY OF ^{99m}Tc IN SALINE SOLUTION

Vučina J. L., Jaćimović Lj. M., Milenković S. M.

The oxidation properties of ^{99m}Tc eluates obtained by elution of the universal ^{99m}Tc generator were determined. The obtained results are expressed in $\mu\text{g H}_2\text{O}_2/\text{ml}$ of the eluate. The extent of peroxide production depends on decay time, radioactive concentration of ^{99m}Tc in the eluate and pH. Going from the eluate at $\text{pH} = 6$ and the initial activity concentration of $7.4 \text{ GBq}^{99m}\text{Tc}/\text{ml}$ which after 90 min decreases to $6.29 \text{ GBq}^{99m}\text{Tc}/\text{ml}$, about $0.5 \mu\text{g H}_2\text{O}_2/\text{ml}$ is produced. Immediately after elution approx. the same amount of peroxide was found in the eluates, regardless of ^{99m}Mo activity adsorbed on the column of the generator. To avoid possible interferences the reduction of ^{99m}Tc -pertechnetate and the labelling procedure should be fulfilled as soon as possible after the elution of the generator.

Literatura

1. Allen A. O., Hochnadel C. J., Ghormley J. A., Davis T. W.: Decomposition of Water and Aqueous Solutions under Mixed Fast Neutron and Gamma Radiation. J. Phys. Chem. 56: 576—586, 1952.
2. Draganić I.: Radioaktivni izotopi i zračenja. Naučna knjiga, Knj. I, Beograd, 1981.
3. Feigl F.: Spot Tests, Vol. I, Inorganic Applications. Elsevier Publish. Comp., Amsterdam, 1954, (325—326).
4. Molinski V. J.: A Review of ^{99m}Tc Generator Technology. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 33: 811—819, 1982.
5. Savage D. J.: The Determination of Hydrogen Peroxide in Radiation Experiments on Aqueous Solutions. The Analyst 76: 224—226, 1951.
6. Tedvel F. P.: Kvantitativna hemiska analiza. Naučna knjiga, Beograd, 1952.

Adresa autora: J. Vučina, Institut »Boris Kidrič«, Vinča.

AMIPAQUE®

METRIZAMID

RENTGENSKO KONTRASTNO SREDSTVO ZA SUBARAHNOIDALNO PODRUČJE

Indikacijsko područje

LUMBALNA MIJELOGRAFIJA

TORAKALNA MIJELOGRAFIJA

CERVIKALNA MIJELOGRAFIJA

VENTRIKULOGRAFIJA

Pakovanje

kutija od 5 kompleta sadrži

- bočice sa 3,75 g. suve substance metrizamida
i bočice sa 20 ml sredstva za topljenje
(natriumbikarbonat otopina 50 ppm)

Kutija od 5 kompleta sadrži

- bočice sa 6,75 g. suve substance metrizamida
i bočice sa 20 ml sredstva za topljenje
(natrium bikarbonat otopina 50 ppm)



CILAG-CHEMIE AG · 8201 Schaffhausen/Schweiz

Zastupništvo za Jugoslaviju:

AGROPROGRES — Ljubljana, Gradišče 13

Predstavništvo: Beograd, Narodnog Fronta 72

KONTROLA KVALITETA RIA KOMPLETA ZA ODREĐIVANJE ALFA-FETOPROTEINA

Nikolić A., Krainčanić M.

Sažetak — Komponente potrebne za određivanje humanog alfa-fetoproteina (AFP) radioimunološkom analizom pripremljene su i testirane kao sistem. Dodavanje sistemu progresivno većih količina AFP-a dovelo je do karakteristične inhibicije vezivanja ^{125}J -AFP-a. Humani albumin nije imao efekat. Koeficijent korelacije pripremljenih standarda i referentnog seruma broj 72/225 (WHO) bio je 0,995 u opsegu 5—320 μg AFP/l. Koeficijent varijacije replikata bio je niži od 10 % za opseg srednjih koncentracija a nešto viši za niske i visoke koncentracije. Sa osetljivošću od 1 μg AFP/l i koeficijentom varijacije od oko 13 % između testova koji je određen u serumu trudnica, pripremljeni komplet može biti uspešno korišćen za određivanje AFP.

UDC: 547.963:616-073.75

Key words — alpha fetoproteins, radioimmunoassay, diagnostic reagent kits

Radiol. lugosl. 17: 391—393, 1983

Uvod — Određivanje humanog alfa-fetoproteina (AFP) u biološkim tečnostima dobija sve veći značaj jer rast u koncentraciji iznad normalnih vrednosti u amnionskoj tečnosti i serumu trudnica može da ukaže na određeno patološko stanje ploda (5). Pri tome povišene koncentracije AFP-a u serumu javljaju se u velikom broju pacijenata sa hepatomom, teratomima testisa i ovariuma i u nižem procentu kod nekih drugih malignih oboljenja (1). S obzirom na osetljivost metoda nekoliko autora (3, 4, 6) je pripremila sisteme za radioimunološko određivanje AFP-a. U ovom radu je opisano naše iskustvo u dobijanju komponenti za pripremu sopstvenog kompleta i praktična provera njihove primenljivosti za određivanje AFP-a.

Materijal i metode — Antitela prema AFP dobijena su imunizacijom kunića prečišćenim preparatom AFP-a (6).

Liofiliziran AFP visokog stepena čistoće za obeležavanje dobili smo zahvaljujući ljubaznosti dr. E. Ruoslahti-a i dr. J. L. Young-a. Postupak jodiranja AFP-a jodom

(^{125}J) vršen je pomoću chloramine-T sa ranijim opisanim modifikacijama (2).

Standardni rastvor AFP je pripremljen u odnosu na komercijalni komplet (CIS, CEA-Sorin). Standardi su kasnije upoređivani sa referentnim standardom broj 72/225 (WHO — Svetska zdravstvena organizacija).

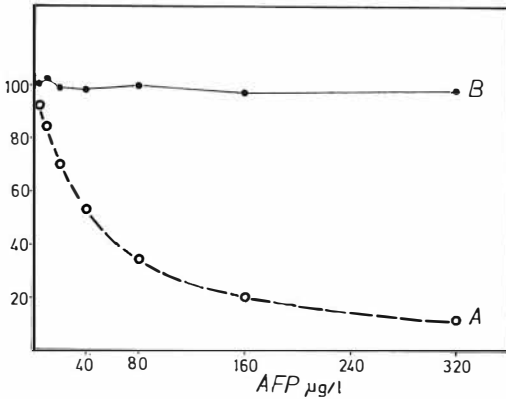
Kao sekundarna antitela korišćena su antitela ovce prema imunoglobulinima kunića. Imunoadsorbent je pripremljen vezivanjem sekundarnih antitela za mikrokristalnu celulozu po metodi Wide-a (7).

Postupak za određivanje AFP izvođen je u fosfatnom puferu (pH 7,5) sa dodacima albumina i NaCl (ukupna zapremina 0,5 ml). U odgovarajuću količinu pufera dodati su redom rastvori standarda odnosno uzorka, ^{125}J -AFP i antitela prema AFP. Posle mešanja i inkubacije na sobnoj temperaturi u toku 18—24 časa, inkubacionoj smeši je dodavan 0,5 ml imunoadsorbenta. Nakon stalnog mešanja od 1,5 časa suspenzija je centrifugirana, talog ispran i zatim meren scintilacionim brojačem u toku 1 minute.

Rezultati i diskusija — Tipičan primer inhibicije vezivanja ^{125}J -AFP-a progresivnim

dodavanjem neobeleženog AFP-a prikazan je na slici 1. Humani albumin dodavan u istim količinama nije smanjio vezivanje ^{125}J -AFP-a što ukazuje na specifičnost upotrebljenih antitela (slika 1). Prilikom logit-log transformacije standardna kriva se transformiše u pravu liniju i kao takva se može koristiti za određivanje AFP u nepoznatim uzorcima.

$B/B_0 \times 100$

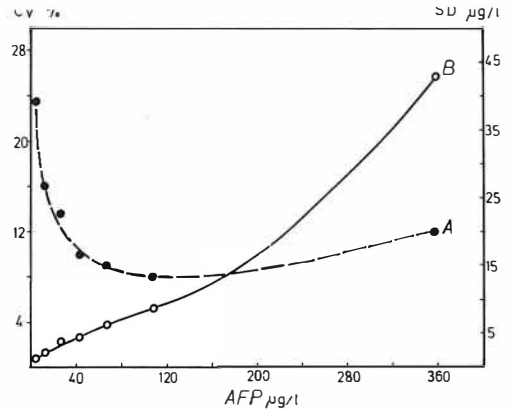


Slika 1 — Krive inhibicije vezivanja ^{125}J -AFP-a pri dodavanju »hladnog« AFP-a (O—O) i humanog albumina (●—●)

Fig. 1 — Relative binding of ^{125}I -AFP in the presence of added AFP (O—O) and human albumin (●—●)

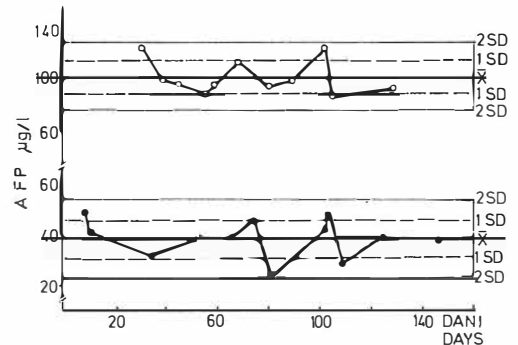
Preciznost određivanja varira u zavisnosti od koncentracije AFP-a u nepoznatim uzorcima seruma. Na slici 2 — kriva A je prikazan profil preciznosti iz koga se vidi da je koeficijent varijacije niži od 10% u opsegu od 40 do 140 $\mu\text{g/l}$. Standardna greška je relativno najveća kod uzoraka sa najnižim koncentracijama AFP-a, mada je njena apsolutna vrednost samo 1—2 $\mu\text{g/l}$ (slika 2, kriva B). Ekstrapolacijom krive B do 0 nađeno je da je osetljivost kompleta 1 μg AFP/l. Pri tome je preciznost između testova zadovoljavajuća jer je koeficijent varijacije iznosio 15,6% u četiri nezavisna određivanja jednog uzorka pulovanog seruma trudnica koji je sadržao $68,1 \pm 10,6 \mu\text{g}$ AFP/l.

Podaci o reproducibilnosti određivanja AFP-a našim kompletom prikazani su na slici 3 za jedan uzorak relativno niske koncentracije (oko 40 $\mu\text{g/l}$) i jedan nešto više (oko 100 $\mu\text{g/l}$). Ovi uzorci seruma su mereni u toku nekoliko meseca od strane dva



Slika 2 — Profil preciznosti određivanja AFP-a. Kriva A — relativna preciznost, kriva B — apsolutna preciznost

Fig. 2 — Precision profile for the determination of AFP. Curve A — relative precision, curve B — absolute precision



Slika 3 — Reproducibilnost vrednosti za AFP dobijenih za dva pula seruma trudnica u toku pet meseci (●—● — niža koncentracija; O—O — viša koncentracija)

Fig. 3 — Reproducibility of the values obtained for AFP in two pools of serum from pregnant women over a five month interval (●—● — lower concentration; O—O — higher concentration)

operatora bez posebnog plana. Nije bio zapažen trend povećanja ili smanjenja u toku ispitivanog perioda. Srednja vrednost za uzorak 2 iznosila je $102,6 \pm 13,1 \mu\text{g/l}$ (CV 12,7%). Kad je isti uzorak određen u komercijalnom kompletu (CIS, CEA-Sorin) nađeno je 99,8 μg AFP/l.

Neki drugi pokazatelji tačnosti određivanja AFP-a našim kompletom prikazani su u tabeli 1. Dva uzorka seruma su izmerena u prisustvu i odsustvu dodanog AFP-a. Nađeno je da je dodavanje AFP-a povećalo

Uzorak	Početna vrednost	Dodat AFP	Očekivana vrednost	Dobijana vrednost	Razlika %
Humani serum	8,63	80	88,63	85,73	-3,27
Serum trudnica	64,47	40	109,47	106,79	-2,45
WHO serum broj 72/225	—	—	5,0	5,6	+12,0
	—	—	10,0	10,5	+5,0
	—	—	20,0	21,0	+5,0
	—	—	40,0	39,5	-1,25
	—	—	80,0	79,0	-1,25
	—	—	160	164	+2,5
	—	—	320	272	-15,0

Tabela 1 — Neki pokazatelji stepena tačnosti određivanja AFP sopstvenim kompletom ($\mu\text{g/l}$)
 Table 1 — Some indicators of the accuracy of AFP determinations with the examined kit ($\mu\text{g/l}$)

vrednosti za očekivani stepen u granicama preciznosti metode. Pri tome, odgovarajuća razblaženja referentnog seruma (WHO, broj 72/225) su dala rezultate koji su bili u visokoj korelaciji ($r = 0,995$) za celu standardnu krivu. Naime, razblaženja referentnog seruma su se pokazala kao naš standard. Relativna razlika, odnosno »nepreciznost«, bila je najmanja u sredini ispitivanog opsega, što potvrđuju rezultati prikazani na slici 2. Pored toga, povoljni rezultati su isto tako dobijeni pri razblaženju uzorka seruma pacijenta sa karcinomom koji sadrži visoke nivoe AFP-a.

Zaključak — Iz iznetih rezultata proizilazi da se pripremljene komponente i komplet u celini mogu uspešno koristiti za određivanje koncentracije AFP u serumu.

Abstract

EVALUATION OF A RIA KIT FOR THE DETERMINATION OF ALPHA-FOETOPROTEIN

Nikolić A., Krainčanić M.

The components for radioimmunoassay of human alpha-fetoprotein (AFP) have been prepared and tested as a system. Inhibition of the binding of ^{125}J -AFP was evident after addition of increasing amounts of AFP to the system. No inhibition was observed at similar concentrations of human albumin. The correlation coefficient for the prepared working standards and the WHO Reference Serum No. 72/225 was 0.995 over the range 5—320 μg AFP/l. The coefficient of variation of replicate determinations was below 10% for a broad part of the middle concentration range. With a sensitivity of 1 μg AFP/l and a day to day coefficient of variation of about 13% for sera from pregnant subjects, the kit may be successfully used to determine AFP.

Literatura

1. Kew M.: Alpha-fetoprotein in primary liver cancer and other diseases. *Gut* **15**: 814—821, 1974.
2. Krainčanić M., Marinković B., Sinadinović J., Kostić G., Genbačev O.: Određivanje hipofiznog gonadotropina LH u serumu primenom sopstvenog radioimunološkog kompleta. *Radiol. Jugosl.* **13**: 105—107, 1979.
3. Kurata K., Sekiguchi K., Takino H., Kato S.: Radioimmunoassay of α -fetoprotein. U: *Radioimmunoassay and related procedures in medicine*, Vol II. IAEA, Vienna, 1974 (299—313).
4. Schiller H. S., Kulchinski L., Luthy D. A.: Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein with special reference to iodination and purification techniques. *Clin. Chem.* **24**: 275—279, 1978.
5. Seppälä M., Ruoslahti E.: Alpha-fetoprotein. U: *Contributions to Gynecology and Obstetrics*, Vol. 2. Karger, Basel, 1976 (143—186).
6. Young J. L., Reid R. G., Crawford J. W.: Purification and radioimmunoassay of human alpha-fetoprotein: the effect of aggregates on the radioimmunoassay. *Clin. Chim. Acta* **69**: 11—20, 1976.
7. Wide L.: Radioimmunoassay employing immunosorbent. *Acta Endocr. (Kbh) Suppl.* **142**: 207—221, 1969.

Adresa autora: Ana Nikolić, INEP, Zavod za endokrinologiju, imunologiju i ishranu, 11080 Zemun, Banatska 31 b.

**^{99m}Tc (Sn) DEKSTRAN-100 — AGENS ZA NUKLEARNU
LIMFOSCINTIGRAFIJU**

Stevović J., Bošnjaković V., Pavlović S.

Sažetak — Razvijen je sopstveni pribor za pripremanje ^{99m}Tc (Sn) dekstrana za limfoscintigrafiju. Pribor sadrži liofilizovanu smešu dekstrana-100 i $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Radiofarmaceutik ^{99m}Tc (Sn) dekstran-100 dobija se jednostavno dodavanjem ^{99m}Tc -pertehnetata ovaj smeši.

Ispitana je efikasnost obeležavanja liofilizovanog Sn-dekstrana, radiohemijska čistoća i stabilnost ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100, stabilnost liofilizovanog Sn-dekstrana i njihova radijaciona stabilnost.

Pribor liofilizovanog Sn-dekstrana-100 daje radiofarmaceutik ^{99m}Tc (Sn) dekstran-100 visoke radiohemijske čistoće i stabilnosti, te se može koristiti za nuklearnu medicinu.

Kliničko ispitivanje preparata ^{99m}Tc (Sn) dekstran-100 je vršeno na bolesnicima sa limfedemima i edemima donjih ekstremiteta uzrokovanih hroničnom venskom bolešću. Dobijeni scintigrami su dobrog kvaliteta; evaluacija rezultata biće predmet daljih ispitivanja.

UDC: 547.458.5:616-073.75

Key words — technetium radioisotopes, Tc(Sn) dextran-100, radionuclide imaging, diagnostic reagent kits

Radiol. Jugosl. 17: 395—399, 1983

Uvod — Vizualizacija limfnog sistema u cilju dijagnostike vrši se konvencijom kontrastnom limfangiografijom. S obzirom na ograničenja ove tehnike, pokušalo se sa radioizotopskim ispitivanjima primenom koloida zlata (^{198}Au) ili koloida obeleženih tehnecijumom (^{99m}Tc), ali su i oni pokazali određene nedostatke (1,5).

Nedavno je kao pogodan radiofarmaceutik za limfoscintigrafiju predložen ^{99m}Tc -dekstran; on iščezava sa mesta injiciranja iz intersticija isključivo putem limfne drenaže (2—4).

Ubrzo po objavljivanju prvih saopštenja (2), pristupili smo razvoju sopstvenog pribora za pripremanje ^{99m}Tc (Sn) dekstrana za limfoscintigrafiju.

U ovom radu prikazani su podaci o efikasnosti obeležavanja Sn-dekstrana korišćenjem našeg pribora, podaci o radiohemijskoj čistoći kao i o in vitro stabilnosti obeleženog ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 u funkciji različitih parametara (vreme, stabilnost pribora, radijaciona stabilnost).

Takođe su dati inicijalni klinički rezultati tehnike limfoscintigrafije dobijeni korišćenjem ovog pribora u različitim stanjima koja

su se manifestovala kao edemi donjih ekstremiteta i gde se sumnjalo na otežanu drenažu ili poremećaj lokalne venske cirkulacije.

Materijal i metode — A. Pripremanje i in vitro ispitivanje radiofarmaceutika

Obeležavanje dekstrana tehnecijumom postiže se redukcijom ^{99m}Tc -pertehnetata stano hloridom.

Pribor, koji sadrži liofilizovanu smešu dekstrana i stano hlorida, je pripreman korišćenjem dekstrana molekulske težine 100 tisuća (dekstran-100) proizvod fabrike »Zdravlje« — Leskovac, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ p. a. proizvodnje Merck i drugih hemikalija (HCl, NaOH) čistoće p. a. Svaka bočica pribora sadrži određenu količinu dekstrana-100, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ i NaOH potrebnog za podešavanje pH, liofilizovane pod vakuumom. Pribor je formiran pod aseptičnim uslovima.

Za obeležavanje liofilizovanog Sn-dekstrana korišćen je $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dobijen iz ^{99m}Tc -generatora proizvedenih u Vinči (YVTc-99m/G).

Radiohemijska čistoća obeleženog ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 je ispitivana metodama hromatografije na papiru: Whatman No 1 — 85 % metanol (metoda I) i tankoslojne hromatografije: Gelman ITLC SI — aceton (metoda II) i Gelman ITLC SG — 0,9 % NaCl (metoda III) (6), prilagođene brznoj kontroli ^{99m}Tc (Sn) dekstrana. Ovim metodom određena je distribucija ^{99m}Tc u preparatu i to u obliku radiofarmaceutika ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 (^{99m}Tc -dex), u obliku slobodnog $^{99m}\text{TcO}_4^-$ i u formi hidrolizovanog redukovano ^{99m}Tc (^{99m}Tc -red).

B. Vizualizacija limfnog sistema

^{99m}Tc (Sn) dekstran-100 ubrizgavan je u dozi od 259–370 MBq (7–10 mCi) u zapremini od 1–1,5 ml. Ubrizgavanje je vršeno podkožno interdigitalno između nožnog palca i drugog prsta brizgalicom sa intra dermalnom iglom. Snimanje je vršeno neposredno posle ubrizgavanja indikatora u dinamičkom modalitetu u toku prvih 9,5 min, 2 min nad širim predelom kolena (1 slika na 20 sekundi — ukupno 6 slika), a zatim 7,5 min nad predelom prepone (1 slika na 45 sekundi — ukupno 10 slika). Potom su rađeni statistički snimci do nakupljanja 150.000–300.000 impulsa nad predelom stopala sa delom potkolenice, potkolenice sa kolenom, nadkolenice sa ingvinalnim predelom i nad predelom karlice. Snimanje je vršeno scintilacionom kamerom standardnog vidnog polja* sa tehnećijumskim divergentnim kolimatorom, a snimci su obrađivani na digitalnom računaru.**

Rezultati — A. Karakteristike pribora i ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100. Pribor za rutinsku primenu ^{99m}Tc (Sn) dekstrana u limfoscintigrafiji sadrži sterilan agens: liofilizovanu smešu dekstrana-100 i $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Sn-dekstran-100). Radiofarmaceutik ^{99m}Tc (Sn) dekstran-100 dobija se jednostavno dodavanjem određene zapremine sterilnog ^{99m}Tc -pertehnetata ovoj smeši.

Pripremljena su dva pribora sa različitim koncentracijama dekstrana: 6 % i 8 %.

* PHO-gamma V

** DEC, PDP 11/34

Računajući na početne supstancije, finalni rastvor za injektiranje ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 saži sledeće koncentracije reagensa po ml rastvora: ~ 80 (ili 60) mg dekstrana-100, ~ 0,11 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, u fiziološkom rastvoru, pH finalnog rastvora 5,5 do 6,5.

Korišćenjem ovih gotovih pribora ispitivana je efikasnost obeležavanja i stabilnost obeleženog ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 u funkciji vremena proteklog od momenta obeležavanja liofilizovanog Sn-dekstrana-100 i to u periodu 24–26 h (stabilnost radiofarmaceutika), zatim u zavisnosti od starosti pripremljenog pribora liofilizovanog Sn-dekstrana-100 (stabilnost pribora) i od koncentracije dekstrana (6 % ili 8 % koloidni rastvor dekstrana). Takođe, ispitivana je radijaciona stabilnost ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 u funkciji aktivnosti ^{99m}Tc — do 1,5 GBq.

Rezultati ispitivanja radiohemijske čistoće ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 korišćenjem hromatografskih metoda dati su u tabeli 1 (za 6 % rastvor dekstrana-100) i u tabeli 2 (za 8 % rastvor).

Analiza ovih podataka pokazuje da preparat ^{99m}Tc (Sn) dekstran-100, dobijen obeležavanjem naših pribora, ima visoku radiohemijsku čistoću i sadrži ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 > 92 %, slobodnog $^{99m}\text{TcO}_4^-$ < 3 %, hidrolizovanog redukovano ^{99m}Tc 3–6 %. pH finalnog rastvora je ~ 6 (5,5–6,5). Obeleženi preparat je stabilan najmanje 6 h i pri obeležavanju sa visokim koncentracijama ^{99m}Tc . Stabilnost pribora je 4 meseca.

B. Klinički rezultati. Ispitivano je šest bolesnika od kojih četiri sa elefantijazama — limfedemom jednog donjeg ekstremiteta, a dva sa hroničnim tromboflebitisima nogu praćenim hroničnim edemima zbog otežane limfne i venske drenaže. U svim slučajevima dobijeni su scintigrami dobrog kvaliteta, izuzev u jednom slučaju gde je bila usporena drenaža sa mesta injiciranja. Obično se prikazivao jedan ili dva glavna limfna suda. U jednom slučaju sa hroničnim limfedemom zapažao se samo jedan limfni sud na snimku potkolenice i nadkolenice i zatim limfni čvorovi u predelu leve prepone (slika 1). Na slici 2 prikazana je limfoscintigrafija predela levog kolena i nadkolenice u bolesnika sa starije izraže-

	A t^*	t	I		II		III	
			Tc-dex + Tc-red %	TcO_4^- %	Tc-dex + Tc-red %	TcO_4^- %	Tc-dex + Tc-red %	TcO_4^- %
N-1	225 MBq	2 min.	99,9	0,02	97,1	2,9	95,6	6,4
	14 dana	5,75 h	98,5	1,5	93,1	6,9	92,8	7,2
N-2	851 MBq	20 min.	99,7	0,3	96,2	3,8	90,0	10,0
	8 dana	3,75 h	95,8	4,2	99,5	0,5	97,2	2,0
N-3	1306 MBq 114 dana	7 h	97,2	2,8	97,2	2,8	95,1	4,9
		8 min.	99,5	0,5	97,5	2,5	96,5	3,5
		0,75 h	99,7	0,3	98,3	1,3	97,8	2,2
		1,25 h	99,7	0,3	96,9	3,0	98,3	1,7
		3,5 h	99,5	0,5	98,8	1,2	98,1	1,9
		5,75 h	98,7	1,3	98,2	1,8	97,3	2,7

A = aktivnost u vremenu t_0 (ukupna)t = vreme proteklo od pripremanja obeleženog ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 (stabilnost radiofarmaceutika) t^* = vreme proteklo od pripremanja liofilizovanog pribora Sn-dekstrana-100 (stabilnost pribora)

I: Whatman IM — 85 % metanol

II: Gelman ITLC SA — aceton

III: Gelman ITLC SG — 0,9 % NaCl

Tabela 1 — Radiohemijska čistoća ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 (6 % rastvor dekstrana)Table 1 — Radiochemical purity of ^{99m}Tc (Sn) dextrans-100 (6 % dextran solution)

	A t^*	t	I		II		III	
			Tc-dex + Tc-red %	TcO_4^- %	Tc-dex + Tc-red %	TcO_4^- %	Tc-dex + Tc-red %	TcO_4^- %
N-1	410 MBq 2 dana	8 min.	99,8	0,2	98,9	1,0	97,8	2,2
		1 h	98,9	1,1	99,6	0,4	91,1	8,9
		4,16 h	98,9	1,1	97,6	2,4	97,1	2,9
		5,16 h	99,2	0,8	97,7	2,3	92,3	7,7
N-2	422 MBq 94 dana	15 min.	97,7	2,3	98,6	1,4	94,2	5,8
		3,3 h	98,2	1,8	98,9	3,1	95,5	4,5
		6,25 h	97,9	2,1	98,5	1,5	95,8	4,2
N-3	925 MBq 94 dana	15 min.	99,3	0,6	95,9	4,1	96,3	3,7
		3,42 h	98,9	1,0	98,9	1,1	94,0	5,9
		5,9 h	98,5	1,5	97,8	2,2	96,3	3,7
		12 min.	97,6	2,4	96,6	3,4	94,9	5,1
N-4	1528 MBq 81 dan	0,8 h	98,2	1,8	95,9	4,1	97,8	2,2
		5,5 h	95,9	4,1	93,6	6,4	92,9	7,1
		7,2 h	88,0	11,2	88,2	11,8	92,9	7,1

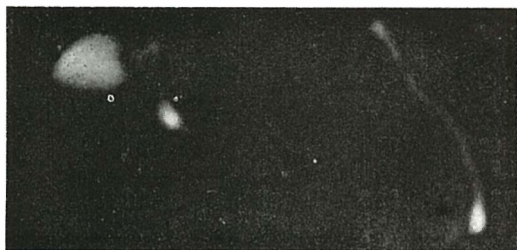
Tabela 2 — Radiohemijska čistoća ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 (8 % rastvor dekstrana)Table 2 — Radiochemical purity of ^{99m}Tc (Sn) dextrans-100 (8 % dextran solution)

nim limfedemom leve noge gde se jasno vide dva glavna limfna suda u predelu potkolenice i predelu nadkolenice.

Diskusija i zaključak — Formiranje gotovog liofilizovanog pribora za pripremanje ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 omogućava jednostavno, brzo i reproduktivno dobijanje ovog radiofarmaceutika.

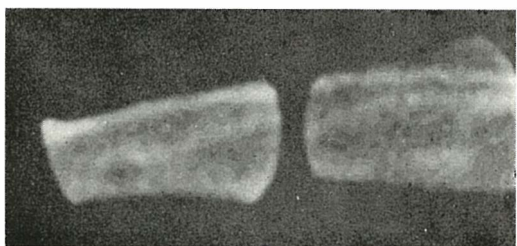
Efikasnost obeležavanja liofilizovanog Sn-dekstrana-100 tehnicijomom ^{99m}Tc je visoka. U preparatu radiohemijska čistoća ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 je veća od 92 %. Minimalan sadržaj $^{99m}\text{TcO}_4^-$ u preparatu — ispod 3 % — ukazuje na visok kvalitet ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 dobijenog obeležavanjem našeg pribora sa liofilizovanim agansom.

Obzirom da se ^{99m}Tc (Sn) dekstran-100 koristi za limfoscintigrafiju i imajući u vidu



Slika 1 — Limfoscintigrafija dobijena ^{99m}Tc -dekstranom-100 u žene sa hroničnim limfedemom leve noge. Zapaža se mokraćna bešika i limfni čvorovi u preponi (levo) i glavni limfni sud u potkolenici (desno)

Fig. 1 — ^{99m}Tc -dextran-100 lymphoscintigraphy in a patient with chronic lymphedema of the left leg. Visualized are: bladder and lymphatic nodes (left) and lymphatic vessel in calf (right)



Slika 2 — Limfoscintigrafija u bolesnika sa starije izraženim limfedemom leve noge. I u potkolenici (levo) i u nadkolenici (desno) jasno se vide 2 glavna limfna suda

Fig. 2 — Lymphoscintigraphy in a patient with mild lymphedema of the left leg. In calf (left) and thigh (right) 2 lymphatic vessels are visualized

da su za istu korišćena razna jedinjenja u obliku koloida (tehnecijumom- ^{99m}Tc obeležen koloid antimon sulfida, Sn-koloid, S-koloid itd.), to prisustvo manjih količina hidrolizovanog redukovano ^{99m}Tc ne bi trebalo da bude smatrano kao vrlo nepoželjna komponenta (nečistoća) u jednom preparatu namenjenom za limfoscintigrafiju. Pretpostavljamo da s obzirom na relativno nizak sadržaj hidrolizovanog redukovano ^{99m}Tc — 3 do 6 % — ova komponenta ne bi trebalo da znatno menja biokinetičke parametre preparata ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 u kliničkoj primeni.

Korišćenjem našeg pribora dobija se ^{99m}Tc (Sn) dekstran-100 u fiziološkom rastvoru; pH finalnog rastvora je ~ 6 , što je s fiziološke tačke gledišta poželjnije.

Visok % obeležavanja i nizak sadržaj $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dobijen je obeležavanjem Sn-dekstrana-100 starih 4 meseca i to pri korišćenju $^{99m}\text{TcO}_4^-$ eluata visoke radioaktivne koncentracije pokazuje da je pripremljeni pribor liofilizovanog Sn-dekstrana-100 stabilan u vremenskom periodu od 4 meseca.

Dobra radijaciona stabilnost ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 na prateće zračenje ^{99m}Tc pokazuje da se može dobiti preparat sa visokom radioaktivnom koncentracijom, što može da bude značajno za limfoscintigrafiju.

Korišćenjem naših pribora sa liofilizovanim Sn-dekstranom dobija se radiofarmaceutik ^{99m}Tc (Sn) dekstran-100 sa dobrim in vitro karakteristikama za limfoscintigrafiju.

Naša preliminarne klinička ispitivanja ^{99m}Tc (Sn) dekstrana-100 ukazuju da je limfoscintigrafija jednostavna i relativno pogodna tehnika za vizualizaciju limfnog sistema. Može se primeniti i u bolesnika sa alergijom na jodni kontrast. Obeleženi dekstran na fiziološki način odražava limfni protok, s obzirom da nema podataka o eventualnoj fagocitozi u intersticijama, već da se drenaža vrši isključivo limfnim putem. Dekstran obeležen ^{99m}Tc -om koristan je u vizualizaciji limfnih sudova i limfnih čvorova u slučajevima karcinoma dojke, prostate, rektuma, uterusa i melanoma; može biti od značaja u otkrivanju ranih stadijuma Hodgkinove bolesti i drugih limfoma (4). Ispitivanje se može ponoviti u kratkim vremenskim intervalima, s obzirom na relativno nisku radijacionu dozu. Potencijalno može biti od koristi u diferenciranju primarnih ili sekundarnih limfedena od edema uzrokovanih hroničnom venskom bolešću merenjem regionalnog limfnog protoka ili klirensa sa mesta injiciranja.

U naših bolesnika sa limfedemima i hroničnim tromboflebitima dobijali smo scintigrame dobrog kvaliteta, ali s obzirom na mali broj obrađenih slučajeva nismo u mogućnosti da izvršimo evaluaciju rezultata u pomenutim stanjima, što će biti cilj naših daljih ispitivanja.

Abstract

^{99m}Tc (Sn) DEXTRAN-100: THE AGENT FOR RADIONUCLIDE LYMPHOSCINTIGRAPHY

Stevović J., Bošnjaković V., Pavlović S.

Our own kit for preparation of ^{99m}Tc (Sn) dextran-100 is developed. The kit contains lyophilized mixture of dextran-100 and $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. The ^{99m}Tc (Sn) dextran-100 radiopharmaceutical is simply obtained by addition of ^{99m}Tc -pertechnetate.

The labelling efficiency of lyophilized Sn-dextran-100, the radiochemical purity and the stability of ^{99m}Tc (Sn) dextran-100 and the stability of lyophilized Sn-dextran-100 kit were studied, as well as their radiation stability.

The kit containing the lyophilized Sn-dextran-100 provides the ^{99m}Tc (Sn) dextran-100 radiopharmaceutical of high radiochemical purity and stability. Because of the adequate characteristics and quality, it might be useful for nuclear lymphoscintigraphy.

The clinical examination of ^{99m}Tc (Sn) dextran-100 was performed in patients with leg lymphedema and edema caused by chronic vein disease. Scintigrams show good quality; evaluation of results will be the subject of further examinations.

Literatura

1. Dworkin H. J.: Potential for Lymphoscintigraphy. *J. Nucl. Med.* 23: 936—938, 1982.
2. Henze E., Schelbert H. R., Bennet L. R. and al.: ^{99m}Tc Labeled Dextran: A new Radiopharmaceutical for Lymphoangiography. 19. Int. Ann. Meeting Soc. Nucl. Med. 8.—11. Sept. 1981, Bern (Abstracts, p. 1787).
3. Henze E., Robinson G. D., Kuhl D. E. and al.: Tc-^{99m} Dextran: A new Blood-Pool-Labeling Agent for Radionuclide Angiocardiography. *J. Nucl. Med.* 23: 348—353, 1982.
4. Henze E., Schelbert H. R., Collins J. D. and al.: Lymphoscintigraphy with Tc-^{99m} Labelled Dextran. *J. Nucl. Med.* 23: 923—929, 1982.
5. Strand S. E., Persson B. R.: Quantitative Lymphoscintigraphy I: Basic Concepts for Optimal Uptake of Radiocolloids in the Parasternal Lymph Nodes of Rabbits. *J. Nucl. Med.* 20: 1038—1046, 1979.
6. Zimmer A. M., Pavel D. G.: Rapid Miniaturized Chromatographic Quality-Control Procedure for Tc-^{99m} Radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.* 18: 1230—1233, 1977.

Adresa autora: mr. Jelica Stevović, Institut »Boris Kidrič«, Vinča.

UTICAJ HEPARINA NA KINETIKU ^{131}J -HIPURANA

Jovanović V., Maksin T., Bzenić J., Terzić N.

Sažetak — U radu je ukazano na mogućnost interakcije ^{131}J -hipurana koji se koristi kao antikoagulans i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiofarmaceutik.

Međusobno delovanje ova dva preparata ispoljava se u in vitro i in vivo ogle-
dima. Dolazi do povećanja slobodne frakcije ^{131}J -hipurana u krvnoj cirkulaciji
što utiče na njegovu ubrzanu eliminaciju iz organizma ogleđnih životinja.

UDC: 615.273.53:615.015

Key words — J-hipuran-pharmacodynamics, iodine radioisotopes, technetium,
anticoagulants

Radiol. Jugosl. 17: 401—404, 1983

Uvod — Prema novijim literaturnim po-
dacima postoji široka mogućnost međudej-
stva lekova i radiofarmaceutika, zbog veoma
rasprostranjene medikamentozne terapije
i široke primene radiofarmaceutika. Uzroci
ovog međudejstva su različiti, mogu se de-
šavati na raznim nivoima i klasirati na sle-
deći način:

— farmaceutske interakcije dešavaju se
izvan organizma i manifestuju se kao inkom-
patibilnost. Ovo međudejstvo može biti po-
željno vezivanje radiofarmaceutika za far-
makološki neaktivan vehikulum ili je nepo-
željno, koje dovodi do promene hemijskog
oblika radiofarmaceutika;

— farmakokinetičke interakcije dešavaju
se u bolesniku, kada jedan lek promeni
kretanje radiofarmaceutika kroz organizam
i izmeni očekivani efekat;

— farmakodinamske interakcije dešavaju
se takođe u organizmu kada je efekat ra-
diofarmaceutika modifikovan usled delova-
nja drugog leka. Farmakodinamsko među-
dejstvo odigrava se na nivou receptora tj. j.
na samom mestu delovanja (1).

Kao posledica međusobnog delovanja
leka i radiofarmaceutika javlja se nepoželjni

efekat, koji se manifestuje bilo u obliku aler-
gijskih i pirogenih reakcija ili u promeni
lokalizacije radiofarmaceutika.

Udruženje Evropske nuklearne medicine
preko određenog ograničavanog sistema
sakuplja informacije iz raznih zemalja o ne-
željenim reakcijama, defektnim radiofarma-
ceuticima i o efektu lekova na radiofarma-
ceutike. Ovakav sistem informisanja obez-
beđuje sigurnost u primeni i poboljšanju
kvaliteta radiofarmaceutika (2).

Antikoagulatni lek heparin, koji predstavlja
smešu kompleksnih organskih kiselina
dobijen iz tkiva sisara ima dvojaku primenu.
Koristi se u terapiji venskih tromboza sa
najvećom dnevnom dozom od 80.000 i. j.
U nuklearnoj medicini ima primenu kao
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiofarmaceutik za snimanje ošteće-
nih koronarnih sudova i miokarda (3). Po-
znato je da heparin stupa u interakciju sa
salicilatima i drugim lekovima, a posledice
međudejstva su opasnosti od krvarenja.

U toku bioloških eksperimenata na ogleđ-
nim životinjama za vreme ispitivanja kliren-
sa krvi ^{131}J -hipurana zapaženo je da heparin
menja biokinetičke parametre ^{131}J -hipurana.

Materijali i metode — U eksperimentalnom radu korišćen je ^{131}J -hipuran kataloške oznake YVJ 131/J1, proizveden u Institutu za radioizotope u Vinči.

Heparin proizveden u Galenici — Zemun jačine je 5.000 i. j./ml.

1. Papirna hromatografija

Radiohemijska čistoća ^{131}J -hipurana i analiza ^{131}J -hipurana inkubiranog sa HSA i heparinom određena je hromatografskom metodom. Na trake Whatman No. 3 MM naneti su uzorci za analizu. Kao mobilna faza primenjena je smeša rastvarača: n-butanola, vode i glocijalne sirćetne kiseline u volumnom odnosu 80 : 30 : 10 (5). Hromatografija je vršena u toku 18 sati. Trake su sušene na vazduhu i mereni odseči od po 1 cm, u gama-scintilacionom brojaču.

2. Ravnotežna dijaliza

Za određivanje stepena proteinskog vezivanja primenjena je metoda ravnotežne dijalize, koja je konvencionalno prihvaćena u farmakokinetičkom ispitivanju lekova.

Korišćene su dijalizatorske membrane »Dialyzer tubing Fischer Scientific« Co. kataloškog broja 8-667-2, predhodno prečišćene od metala.

Dijaliza je postavljena nasuprot 0,9 % NaCl na magnetskoj mešalici i rađena u toku 18 sati na sobnoj temperaturi. Analizirani su in vitro pripremljeni uzorci i pulovani serum dobijen od oglednih životinja, nakon aplikacije ^{131}J -hipurana i heparina. Ispitan je uticaj koncentracije HSA i radiohemijske čistoće na stepen proteinskog vezivanja.

3. Biološko poluvreme izlučivanja

Rađeno je na wistar pacovima telesne težine od 250—300 g. Životinjama je i. m. apliciran narkotik 25 % uretan, a zatim i. v. antikoagulans heparin. Preparirana je karotida u koju je uvučen kateter Poliethylene tubing PE 50, pričvršćen na kraju štipaljkom za uzimanje uzoraka krvi. Uzorci su uzimani u vremenskom intervalu od 5 do 60 minuta. Uzorcima krvi od 0,1 ml merena je radioaktivnost, a dobijene vrednosti nanošene su na semilogaritamski papir u funkciji vremena uzimanja uzorka.

4. Distribucija po organima oglednih životinja

U eksperimentu korišćeni su wistar pacovi telesne težine od 150—200 g. Distribucija je praćena nakon jednokratne i. v. aplikacije ^{131}J -hipurana i ^{131}J -hipurana i heparina. Životinje su žrtvovane u vremenskim intervalima od 2 do 60 minuta. Za analizu uzimani su pojedini organi.

Rezultati i diskusija — Primenjeni sistem hromatografskog rastvarača je veoma pogodan za ispitivanje radiohemijske čistoće, jer razdvaja orto ^{131}J -hipuran (O^{131}JH) od orto — ^{131}J -hipuran benzojeve kiseline (O^{131}JB) i slobodnog neugrađenog ^{131}J .

Ova metoda može se primeniti i za određivanje degradacionih produkata u polaznoj supstanci pre obeležavanja.

Dobijeni rezultati analize prikazani su u tabeli 1.

Preparati	Razdvojene frakcije (%)		
	$\text{O-}^{131}\text{JH}$	$\text{O-}^{131}\text{JB}$	^{131}J
^{131}J -hipuran	$97,3 \pm 1,2$	2,3	0,4
^{131}J -hipuran-HSA	$97,1 \pm 0,9$	2,4	0,5
^{131}J -hipuran-HSA + heparin	$99,3 \pm 0,2$	0,0	0,7

Tabela 1 — Procenat razdvojenih frakcija u ^{131}J -hipuranu

Table 1 — Percentage of separated fractions in ^{131}J -hipuran

Iz prikazanih rezultata u tabeli vidi se da komercijalni ^{131}J -hipuran i vezani za HSA sadrže tri frakcije. Međutim, ukoliko preparat in vitro sadrži i heparin, javlja se farmaceutski oblik interakcije pri kome iščezava frakcija orto — ^{131}J benzojeve kiseline. Mehanizam ovog međusobnog delovanja heparina i O^{131}JB kiseline nije poznat.

Ispitan je uticaj radiohemijske čistoće ^{131}J -hipurana u granicama od 99,0 do 50,2 % na stepen proteinskog vezivanja. Utvrđeno je da slobodan ^{131}J u ^{131}J -hipuranu ne utiče na proteinsko vezivanje, dobijene su vrednosti $1,3 \pm 0,1$ %. Rezultat proteinskog vezivanja znatno zavisi od primenjene metode, prema Schümichen-u ^{131}J -hipuran veže se za proteine amonijum sulfatnom metodom $98,6 \pm 0,29$ %, a 96 % alkoholom $8,76 \pm 4,67$ % (4).

Međutim zapažene su izvesne razlike u proteinskom vezivanju ^{131}J -hipurana u zavisnosti od koncentracije HSA. Dobijene vrednosti prikazane su u tabeli 2.

Preparat	Koncentracija HSA (mg)			
	30	60	120	250
^{131}J -hipuran	0,52	0,73	1,37	1,57
Membrana	1,61	0,89	0,64	0,46

Tabela 2 — Proteinsko vezivanje ^{131}J -hipurana u funkciji koncentracije HSA

Table 2 — Protein binding of ^{131}J -hippuran as a function on concentration HSA

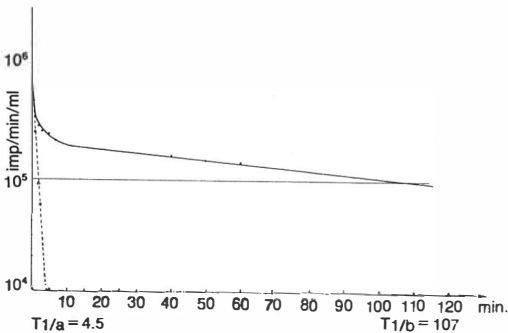
Prikazani rezultati u tabeli ukazuju na signifikantne razlike u proteinskom vezivanju ^{131}J -hipurana u odnosu na koncentraciju HSA.

Sa povećanjem koncentracije albumina povećava se proteinsko vezivanje ^{131}J -hipuran i smanjuje retencija radioaktivnosti na membrani.

Na ^{131}J veže se za HSA $3,4 \pm 0,6\%$, nevezani ^{131}J detektovan je u dijalizatu.

Analizom in vivo uzoraka plazme sa i bez heparina zapažena je razlika u rezultatima proteinskog vezivanja. U uzorcima sa heparinom dobijena vrednost iznosila je $0,57 \pm \pm 0,02\%$, bez heparina $1,2 \pm 0,1\%$ za proteinski vezani ^{131}J -hipurana. Ovi rezultati potvrđuju da heparin ima veliki afinitet za vezivanje na proteinu, verovatno na istom nespecifičnom receptoru kao i ^{131}J -hipuran, zbog čega i povećava njegovu slobodnu frakciju u cirkulaciji.

Biološko poluvreme izlučivanja ^{131}J -hipurana grafički je predstavljeno na slici 1.



Slika 1 — Biološko poluvreme izlučivanja ^{131}J -hipurana

Organi	Vreme žrtvovanja životinja (min) (%/organu)									
	sa heparinom					bez heparina				
	2	5	15	30	60	2	5	15	30	60
Pluća	4,8 (3,6—5,4)	3,0 (2,6—3,1)	0,9 (0,4—1,1)	0,3 (0,2—0,4)	0,2 (0,2—0,3)	3,5 (3,4—3,9)	2,2 (1,9—2,7)	0,8 (0,5—0,9)	0,1 (0,1—0,2)	0,1 (0,1—0,2)
Jetra	34,2 (33,0—34,9)	15,0 (14,1—15,9)	4,1 (3,8—4,5)	1,8 (1,6—2,0)	0,9 (0,7—1,1)	26,6 (25,3—27,8)	12,3 (10,2—13,8)	4,2 (3,8—4,9)	0,7 (0,5—0,9)	0,5 (0,4—0,8)
Slezina	1,0 (0,9—1,3)	0,9 (0,8—1,1)	0,3 (0,3—0,5)	0,1 (0,1—0,2)	0,1 (0,1—0,2)	0,9 (0,8—1,1)	0,7 (0,5—0,9)	0,1 (0,1—0,2)	0,1 (0,1—0,2)	0,1 (0,1—0,2)
Bubrezi	53,2 (51,2—55,1)	33,2 (30,1—36,0)	9,4 (7,1—11,6)	2,1 (1,0—3,1)	0,9 (0,8—1,2)	43,2 (41,1—45,2)	27,3 (25,1—29,2)	7,4 (6,2—8,3)	0,9 (0,8—1,1)	0,3 (0,2—0,4)

Tabela 3 — Brzina eliminacije ^{131}J -hipurana sa i bez heparina iz organa ogleđenih životinja

Table 3 — Rate of excretion of ^{131}J -hipuran with and without heparin, from the organs of experimental animals

Izmerene vrednosti radiaktivnosti uzoraka krvi nanete su na ordinatu semilogaritamskog papira u funkciji vremena uzimanja uzoraka. Odnos između logaritma radioaktivnosti i vremena uzimanja uzoraka nije linearan, određen je sa dva pravca koja imaju sjecište u tačkama A_0 i B_0 i predstavljaju radioaktivnost u nultom vremenu.

Vreme poluizlučivanja brze faze iznosi 4 min., a spore 107 min.

Rezultati raspodele ^{131}J -hipurana sa i bez heparina dobijeni u raznim vremenskim intervalima na oglednim životinjama prikazani su u tabeli 3.

Ako se uporede rezultati raspodele dva minuta nakon aplikacije ^{131}J -hipurana sa heparinom vidi se signifikantno povećanje aktivnosti u bubrežima za 18,9 % i u jetri za 27,6 % u odnosu na ^{131}J -hipuran.

Zapaža se povećana lokalizacija ^{131}J -hipurana sa heparinom u bubrežima, jetri i plućima u toku prvih 15 minuta nakon aplikacije, verovatno zbog povećanog procenta farmakološki aktivnog preparata u krvnoj cirkulaciji.

Zaključak — Na osnovu radiohemijskih i bioloških ispitivanja može se zaključiti da dolazi do međusobnog delovanja ^{131}J -hipurana i heparina.

Radiohromatografskom analizom, in vitro pripremljenog uzorka, utvrđeno je da dolazi do interakcije koja se ispoljava u iščezavanju frakcije koja pripada orto — ^{131}J benzojevoj kiselini.

Dokazano je da heparin smanjuje stepen proteinskog vezivanja ^{131}J -hipuranu t. j. povećava slobodnu frakciju ^{131}J -hipurana u krvnoj cirkulaciji, što znači da sam ima veliki afinitet za vezivanje na istom proteinskom receptoru kao i ^{131}J -hipuran.

Povećanje slobodne frakcije ^{131}J -hipurana u cirkulaciji ubrzava eliminaciju preparata u prvim minutima nakon aplikacije. Ovaj fenomen je nepoželjan jer može dati netačan rezultat kod patoloških bubrega.

Abstract

THE EFFECT OF HEPARIN ON THE KINETICS OF ^{131}J -HIPURAN

Jovanović V., Maksin T., Bzenić J., Terzić N.

Possibility of interaction between ^{131}I -hippuran and heparin, used as an anticoagulator and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiopharmaceutical has been pointed out in the paper.

Interaction between these two preparations has been shown by both in vitro and in vivo experiments. It has been found that the increase of ^{131}I -hippuran free fraction in blood circulation causes its quick clearance from the organism of experimental animals.

Literatura

1. Avery G. S.: Drug Interactions That Really Matter: A Guide to Major Importance Drug Interactions. *Drugs* **14**: 132, 1977.
2. Kristensen K.: The System for reporting of Adverser Reactions and Drug Defects (1980—1982) First Report. *Nucl. Med.* **XXI** (6): 274, 1982.
3. Kulkarni P. N., Parkey R. W., Buja L. M. et al.: Technetium Labelled Heparin: Preliminary Report of a New Radiopharmaceutical with Potential for Imaging Damaged Coronary Arteries and Myocardium. *J. Nucl. Med.* **19**: 810, 1978.
4. Schümichen C., Koch K., Kraus A., Kuhllicke K., Weiler K., Wenn A. and Hoffman G.: Binding of Technetium-99m to Plasma Proteins: Influence on the Distribution of Tc-99m Phosphate Agents. *J. Nucl. Med.* **21** (11): 1080, 1980.
5. Sinn H., Maier-Borst W., Ellas H.: An Efficient of o-Iodohippuric Acid Labelled with ^{131}I , ^{125}I , or ^{123}I . *Int. J. Appl. Rad. Isotopes* **28**: 809, 1977.

Adresa autora: Dr Vera Jovanović, Institut »Boris Kidrič«, Vinča.

KONTROLA KVALITETA I PRIMENA PROFILA PRECIZNOSTI U RIA

Lazarov A., Odavić M., Antić M.

Sažetak — U ovom radu grafički je prikazana kontrola kvaliteta primenom profila preciznosti u dva proizvođača komercijalnih kompleta za određivanje koncentracije TSH, i to: Tyro-shure TSH Diagnostik kit firme Nuclear-Medical (NML) i Amerlex TSH RIA-kit, firme Amersham. Koncentracija TSH je određena u 9 pulova različitih koncentracija (od 1,53 do 35,28 IJ/l). Na osnovu profila preciznosti utvrđeno je da je Amerlex TSH kit osetljiviji, ali manje precizan za vrednosti veće od 10 IJ/l, dok je NML kit za niske vrednosti manje osetljiv, ali veoma precizan za normalne i visoke koncentracije TSH. Profil preciznosti je odličan pokazatelj osetljivosti i preciznosti komercijalnih RIA kompleta, kao i u sistemu razvoja sopstvene RIA metode sa odvojenim komponentama u svim fazama razvoja kao što su: optimizacija antitela, optimizacija obeleženog antigena, vreme i temperatura inkubiranja, količina pojedinih ingredijenata, ispiranje obeleženog kompleksa i sl.

UDC: 612.441:616-073.75

Key words — thyrotropin, radioimmunoassay, diagnostic reagent kits

Radiol. jugosl. 17: 405—408, 1983

Uvod — Kontrola kvaliteta radioimunoloških analiza (RIA) je neophodni deo laboratorijskog postupka, a osnovni principi detaljno su opisani od velikog broja autora (2, 3, 7, 8, 9). Kontrola kvaliteta radioimunoloških analiza nastoji da prati kvalitet analitičkog sistema (tačnost, preciznost, osetljivost i specifičnost). Posmatrana variranja u analitičkim uzorcima mogu da se izraze kao variranja unutar jedne analize, variranja između analiza i međulaboratorijska variranja. Ovaj postupak je isti za analiziranje rezultata dobijenih od komercijalnih kompleta i primenu sopstvene metode za određivanje koncentracije različitih supstancija. Danas u svetu postoji veliki broj proizvođača komercijalnih kompleta, koji u najvećem broju slučajeva nisu dovoljno optimizirani.

Cilj ovog rada je da se grafički prikaže kontrola kvaliteta primenom profila preciznosti u dva proizvođača komercijalnih kompleta za određivanje koncentracije tireostimulantnog hormona (TSH).

Materijal i metode — Upoređeni su rezultati dva komercijalna kompleta za određivanje koncentracije TSH, i to: Tyro-Shure TSH

Diagnostik kit firme Nuclear — Medicini (NML) i Amerlex TSH RIA kit firme Amersham. Koncentracija TSH je određena u 9 pulova različitih koncentracija (od 1,53 do 35,28 IJ/l). Svi uzorci su rađeni u duplikatu. Analize su izvedene pod identičnim uslovima za sve komplete (5 kompleta firme NML i 4 kompleta firme Amersham). Posle pipetiranja nepoznatog uzorka i antiseruma izvršena je inkubacija u trajanju od dva časa na 37° C, dok je nakon dodavanja ¹²⁵J-TSH inkubacija trajala 18 časova, odnosno u toku noći na sobnoj temperaturi. Posle pipetiranja drugog antitela uzorci su stajali 10 min na sobnoj temperaturi.

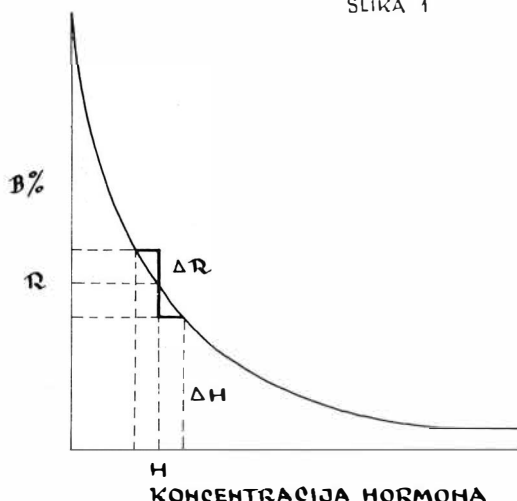
Profil preciznosti je određen na osnovu standardne greške duplikata duž kalibracione krive, od nule do najveće koncentracije hormona, i to kao delta-R u odgovoru i delta-H u koncentraciji i odnosa greške i odgovora (Response Error Relationship, RER). Preciznost metode je određena prema formuli:

$$\text{Preciznost} = \frac{\text{delta-R}}{\text{nagib krive}}$$

gde je delta-R greška u odgovoru, delta-H je odstupanje u promeni koncentracije hormona (slika 1).

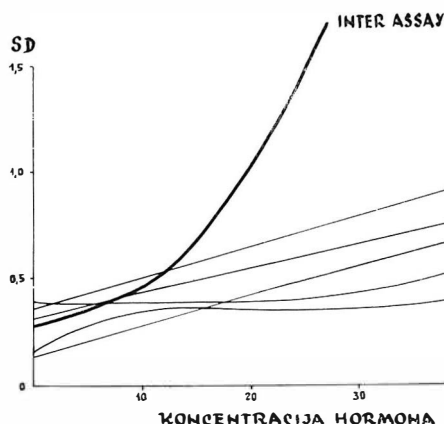
Rezultati — Rezultati ispitivanja prikazani su na slikama 2 i 3. Na slici 2 predstavljeni su profili preciznosti odvojeno za 5 kompleta (intra assay) firme NML kao i profil preciznosti za sve komplete zajedno (inter assay). Na apscisi je predstavljena koncentracija hormona, a na ordinati greška replikata (standardno odstupanje).

SLIKA 1



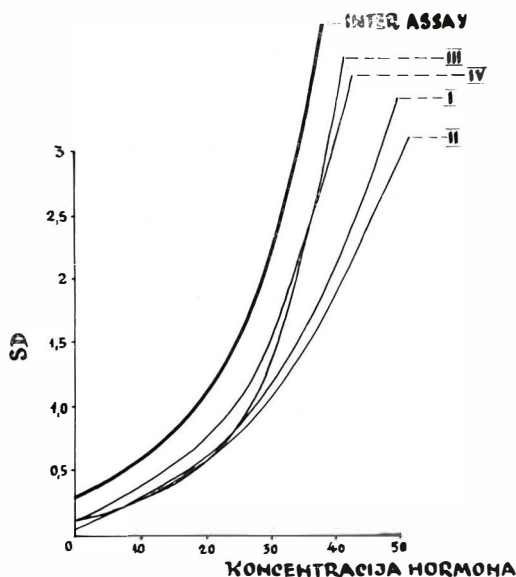
Slika 1 — Preciznost metode određena na osnovu odnosa greške i odgovora

Fig. 1 — Precision determined as response error relationship



Slika 2 — Profil preciznosti za TSH RIA-kit firme NML

Fig. 2 — Precision profile for TSH RIA-kit NML firm

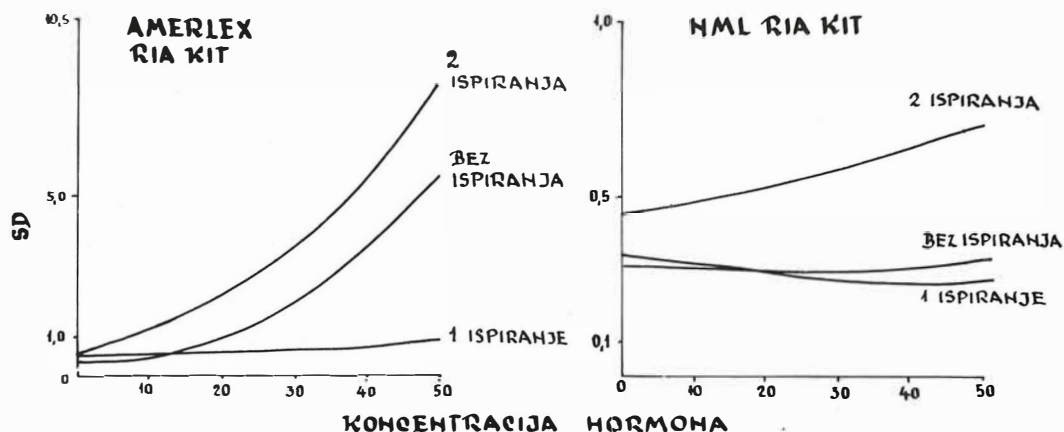


Slika 3 — Profil preciznosti za Amerlex TSH RIA-kit

Fig. 3 — Precision profile for Amerlex TSH RIA-kit

Na slici 3 prikazane su dobijene vrednosti profila preciznosti za 4 kompleta za Amerlex TSH RIA kit firme Amersham. Brojevi I, II, III i IV označavaju profil preciznosti unutar svakog kompleta (intra assay), a deblja linija daje profil preciznosti između 4 kompleta (inter assay).

Upoređivanjem rezultata profila preciznosti na slikama 2 i 3 lako se može uočiti da je RIA kit firme Amersham osetljiviji u odnosu na NML kit, tj. najniža koncentracija koja može da se odredi je sasvim blizu nule. U nižim koncentracijama i preciznost zadovoljava, a sa porastom koncentracije hormona preciznost opada. Naročito za vrednosti veće od 10 IU/l preciznost naglo opada. Opadanjem preciznosti i klinička primena ovog kompleta se sužava. Komplet je veoma osetljiv i precizan za niske vrednosti i vrednosti koje se kreću u granicama normale, tj. ovaj komplet je veoma pouzdan za određivanje koncentracije TSH u bolesnika sa hipertireozom i eutireozom, dok vrednosti TSH u bolesnika sa hipotireozom nisu precizno određene. Koncentracije TSH, dobijene sa kompletom firme NML, manje su osetljive, ali su veoma precizne za srednje i visoke koncentracije i imaju veći radni



Slika 4 — Uticaj ispiranja istaloženih antitela na profil preciznosti
Fig. 4 — Effect on precision profile of washing of an antibody precipitate

opseg, što znači da je klinička primena veća. Određivanje koncentracije TSH sa kompletom firme NML u bolesnika sa hipertireozom ne zadovoljava, dok su normalne vrednosti i vrednosti TSH u bolesnika sa hipotireozom veoma precizne i njihovo određivanje je veoma pouzdano.

Variranje između kompleta (inter assay) pokazuje normalno kretanje, odnosno osetljivost je nešto smanjena, a preciznost očividno opada sa porastom koncentracije hormona.

Na slici 4 izneti su rezultati ispiranja sedimenta posle izdvajanja slobodne od vezane aktivnosti.

Iz rezultata se vidi da ukoliko je ispiranje sedimenta izvršeno jedanput, poboljšava se preciznost, a ako se sediment ispiri dva puta, preciznost i osetljivost sistema opadaju.

Diskusija — Profil preciznosti je od izuzetnog značaja za kontrolu kvaliteta radioimunoloških analiza i svakodnevno upoređivanje kompleta za određivanje koncentracije hormona (4). Na osnovu profila preciznosti moguće je utvrditi razliku između svih kompleta i stepen njihove greške, kao i stručnost, umešnost i zalaganje svake osobe koja izvodi test. Na ovaj način moguće je izdvojiti eksperimentalnu grešku od greške brojanja, a kombinovanjem obe greške određuje se totalna greška (1, 5).

Profil preciznosti je od izuzetnog značaja i za određivanje kvaliteta pojedinih komercijalnih kompleta, utvrđivanje osetljivosti i širine radnog opsega, kao i mera za utvrđivanje koji komplet više odgovara za kliničku primenu i ima prednost nad ostalim kompletima.

Na osnovu profila preciznosti donosi se odluka da li vršiti ispiranje istaloženog kompleksa antigen-antitela u procesu odvajanja slobodne od vezane frakcije, odnosno da li ispiranje obaviti jednom ili dva puta. Iz naših rezultata se sasvim jasno vidi da ispiranje treba izvesti jednom.

Profil preciznosti ima poseban značaj u postavljanju i optimizaciji sopstvenog sistema za određivanje koncentracije supstancija u organizmu (6). Svaki postupak i promena moraju se sprovesti kroz profil preciznosti kao što su: optimizacija antitela, optimizacija obeleženog antigena, vreme i temperatura inkubiranja, količina pojedinih ingredijenata, sistem ispiranja i sl. Na osnovu najpovoljnijih uslova pristupa se formiranju kompleta koji ispunjava sve postavljene uslove.

Zaključak — Izvršena je kontrola kvaliteta i grafički prikazana primena profila preciznosti u dva proizvođača komercijalnih kompleta, i to: TSH Diagnostik kit firme NML i Amerlex TSH firme Amersham. Na osnovu profila preciznosti utvrđeno je da je Amerlex TSH osetljiviji, ali manje precizan

za vrednosti veće od 10 IU/l, dok je NML kit za niske vrednosti manje osetljiv, ali veoma precizan za normalne i visoke vrednosti TSH.

Abstract

QUALITY CONTROL AND THE USE OF THE PRECISION PROFILE IN RIA

Lazarov A., Odavić M., Antić M.

Quality control using the precision profile in two commercial kits for determination of TSH concentrations: Tyro-shure TSH Diagnostic kit of Nuclear Medical firm and Amerlex TSH RIA kit of Amersham firm are graphically presented. TSH concentration was determined in 9 pools with different concentrations (from 1.53 to 35.28 IU/l). On the basis of the precision profile it has been found that Amerlex TSH kit is more sensitive but less precise for values higher than 10 IU/l while NML kit is less sensitive for low values but it is very precise for normal and high TSH concentrations. The precision profile is an excellent parameter for assessment of sensitivity and precision of commercial RIA kits as well as in establishment of own RIA method with separate components in all phases of development such as optimization of antibodies, labelled antigens, time and temperature of incubation, quantities of some ingredients, washing of labelled complex etc.

8. Rodbard D.: Statistical quality control and routine processing for radioimmunoassay and immunoradiometric assay. Clin. Chem. 20: 1255—1260, 1974.

9. Rodbard D., Lenox R. H., Wray H. L., Ranseth D.: Statistical characterization of the random errors in the radioimmunoassay dose — response variable. Clin. Chem. 22: 350—354, 1976.

Literatura

1. Colquhoun D.: Lectures on biostatistics. Clarendon Press, Oxford 1971 (279—343).

2. Ekins R. P.: Hormone assay and their clinical application (Lorine J. A., Bell E. T., eds) Churchill Livingstone, Edinburgh 1976 (1—19).

3. Ekins R. P.: Basic concepts in quality control. In: Radioimmunoassay and related procedures in medicine 1977, Vol. II IAEA, Vienna 1973 (6—20).

4. Ekins R. P.: Quality control and assay design. In: Radioimmunoassay and related procedures in medicine 1977, Vol. II IAEA, Vienna 1978 (39—56).

5. Ekins R. P., Sufi S., Malan G. P.: An "intelligent" approach to radioimmunoassay sample counting employing a microprocessor controlled sample counter. In: Radioimmunoassay and related procedures in medicine 1977, Vol. I IAEA, Vienna 1978 (437—455).

6. Ekins R. P.: »Precision Profile« use in RIA assessment and design. The Ligand Quarterly 4: 33—44, 1981.

7. Rodbard D., Rajford P. L., Cooper J., Ross G. T.: Statistical Quality control of radioimmunoassay. J. Clin. Endocrinol. Metab. 28: 1412—1418, 1968.

Adresa autora: Mr sci Angel Lazarov, Odeljenje za nuklearnu medicinu VMA, Crnotravska bb, 11000 Beograd.

SLOBODNE TEME
FREE COMMUNICATIONS

VASKULNI SKEN BUBREGA U OPSTRUKTIVNIM UROPATIJAMA

Stefanović V., Bogićević M., Ignjatović M., Dinić A., Kostić S.

Sažetak — Cilj ovog rada je da se ispita destvo opstrukcije urotrakta na cirkulaciju bubrega. U 18 pacijenata, starosti 25—74 godine, sa različitim stepenom jednostrane opstrukcije urotrakta, rađena je dinamska scintigrafija bubrega sa ^{99m}Tc -pertechnetatom. Pored vizuelne procene vaskularnog skena, analizirani su sledeći parametri dinamskih krivulja aktivnosti: maksimalna aktivnost, vreme dostizanja maksimalne aktivnosti i nagib ushodnog kraka krivulje. Naši rezultati pokazuju statistički značajno smanjenje maksimalne aktivnosti i smanjenje nagiba krive opstruiranog bubrega, što ukazuje na redukciju njegove cirkulacije.

UDC: 616.6:616-007.272:616.61:616-073.75

Key words — urinary tract, obstruction, kidney function tests, radionuclide imaging

Radiol. lugosl. 17: 411—414, 1983

Uvod — Poremećaj u oticanju mokraće dovodi do kompleksnih poremećaja funkcija bubrega i razaranja svih njegovih struktura. Obzirom na mogućnost nastajanja brojnih komplikacija (hipertenzija, infekcija, kamen i dr.) u ranu dijagnostiku obstrukcija urinarnog trakta uključene su brojne metode: i. v. urografija, retrogradna ureteropijelografija, ehografija, kompjuterizovana tomografija, angiografija i dr. (3). Metode sa primenom radionuklida takođe imaju značajnu ulogu u ranom otkrivanju obstrukcija i njihovoj eventualnoj lokaciji (4, 7).

Cilj ovog ispitivanja bio je da se pomoću dinamske scintigrafije bubrega sa ^{99m}Tc -pertechnetatom dobiju informacije o efektima opstrukcije urinarnog trakta na renalnu cirkulaciju.

Materijal i metoda rada — Sekvencijalna scintigrafija je rađena u 18 pacijenata, starosti 25—74 godine, u kojih je dijagnoza jednostrane obstrukcije urinarnog trakta postavljena na osnovu kliničkih podataka, intravenske urografije, retrogradne ureteropijelografije i ^{99m}Tc -DTPA scintigrafije. Opstrukcija je bila izazvana litijazom uretera

u 15 bolesnika, stenozom ureteropijeličnog vrata u 2 bolesnika i tuberkulozom u jednog bolesnika. U 6 bolesnika je radiološki utvrđen I stepen zastoja, u 6 bolesnika II stepen zastoja, u 3 bolesnika III stepen zastoja, a u 3 bolesnika je konstatovana afunkcija bubrega. Levi bubreg je bio zahvaćen opstrukcijom u 4 slučaja, a desni bubreg u 14 slučajeva.

Posteriorna dinamska scintigrafija je rađena u sedećem položaju pacijenta pomoću gama kamere »Searle« Pho Gamma V, sa srednje energetskim divergentnim kolimatorom. 15 minuta posle premedikacije pacijenta sa 400 mg perhlorata i. v. je brzo ubrizgavan ^{99m}Tc -pertechnetat (»IBK-Vinča«) u dozi od 370 MBq u bolusu volumena 0,7 ml. Podaci su sakupljeni kompjuterom Scintiview tokom 60 sekundi u vremenskim periodama od 1 sekunde. Scintifotografije na rentgen filmovima su uzimane u intervalima od 4 sekunde pomoću microdot-a. Po završenom ispitivanju vršena je analiza podataka komercijalnim »Siemens« programima, kojima su dobijene i obrađene dinamske krive aktivnosti iz regija interesa u području oba bubrega. Kompjuterskom obradom

izvučeni su za analizu podataka sledeći pokazatelji:

— maksimalna aktivnost (A max) u području bubrega, izražena u broju impulsa (imp),

— vreme dostizanja maksimalne aktivnosti (Tmax), kao vremenski interval u sekunda od početka strmog uspona krive do njenog maksimuma, i

— nagib ushodnog kraka krive, izražen kao broj imp/s.

Statistička obrada podataka vršena je pomoću Student t-testa, a rezultati su izraženi kao srednje vrednosti $\pm$ standardna devijacija.

Rezultati — Na tabeli 1 su navedeni rezultati analiziranih podataka za zdravi i opstruirani bubrež.

	A max (imp)	Tmax (s)	Nagib (imp/s)
Zdravi bubrež	1735 ± 798	$8,9 \pm 3,0$	149 ± 78
Obstruirani bubrež	1079 ± 578	$9,1 \pm 3,2$	67 ± 30

$p < 0,01$

Tabela 1 — Neki pokazatelji dinamske scintigrafije bubrega sa ^{99m}Tc -pertehnetatom u pacijenta sa jednostranim opstruktivnim uropatijama

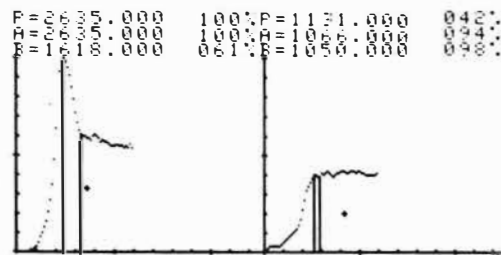
Ovi rezultati pokazuju da za zdravi bubrež Amax iznosi 1735 ± 798 imp, Tmax $8,9 \pm 3,0$ s, a nagib 149 ± 78 imp/s. Za bubrege na strani opstrukcije Tmax nije bilo signifikantno izmenjeno, dok su maksimalna aktivnost i nagib ushodnog kraka dinamske krive bili statistički značajno smanjeni. Maksimalna aktivnost opstruiranog bubrega iznosila je $66,2 \pm 16,7\%$ od maksimalne aktivnosti zdravog bubrega.

Stepen ovih promena u pojedinim pacijenta bio je različit, zavisno od stepena zastoja. Na slici 1 i slici 2 prikazani su scintigram i dinamske krive, dobijeni u pacijenta M. K., sa II stepenom zastoja, izazvanog kamenom u desnom ureteru. Scintigram pokazuje znatno smanjenje vaskulnog prostora opstruiranog bubrega, dok je na dinamskoj krivulji ovog bubrega uočljiva znatna redukcija maksimalne amplitude i smanjenje nagiba njenog ushodnog kraka.



Slika 1 — Vaskulni sken bubrega pacijenta M. K. sa hidroneforom II stepena

Fig. 1 — Vascular scan of the kidney of patient M. K. 2nd degree of hydronephrosis



Slika 2 — Krivulja vaskulne aktivnosti bubrega u istog pacijenta

Fig. 2 — Curve of the vascular activity of the same patient

Diskusija — Naši rezultati pokazuju da u toku opstrukcije urinarnog trakta dolazi do znatne redukcije renalne cirkulacije na strani opstrukcije. Stepenn redukcije je različit i zavisn je od stepena opstrukcije. Smanjenje renalne cirkulacije kod dinamske scintigrafije sa ^{99m}Tc -pertehnetatom se može vizualno uočiti na osnovu smanjenja vaskulnog prostora bubrega i perfuzijskih defekata u oblasti unutrašnjeg sistema bubrega, kod trećeg stepena hidronefroze. Semikvantitativni podaci o renalnom protoku krvi se mogu dobiti analizom određenih parametara, dobijenih iz dinamskih krivulja aktivnosti, kao što su naprimer: nivo maksimalne aktivnosti, vreme dostizanja maksimalne aktivnosti i nagib ushodnog kraka krive. Unilateralne promene u renalnom protoku krvi se mogu preciznije interpretirati, na osnovu komparacije navedenih parametara sa istim parametrima, dobijenim za zdravi bubrež. Stoga smo za ovu analizu

uzeli samo slučajeve sa jednostranom opstrukcijom urinarnog trakta. Izvesnu poteškoću u korišćenju metodi predstavlja korektno postavljanje regija interesa nad vaskulnim prostorima bubrega i njihovo diferenciranje od vaskulnih prostora jetre i slezine.

Kvantitativno određivanje renalnog protoka krvi omogućuje upotreba ^{133}Xe , ali s obzirom na invazivnost ove metode, ona je ograničena samo na slučajeve kod kojih se radi angiografija.

Etiološki faktori, koji mogu dovesti do nastanka opstrukcije urinarnog trakta, su različite prirode: kamen, kongenitalne anomalije, infekcija, uvećanje prostate, tumor i drugi. Opstrukcija izaziva porast pritiska i volumen urina u proksimalnom delu urotrakta, usled čega dolazi do oštećenja bubrežne funkcije i destrukcije bubrega. Celularna atrofija i nekroza, s jedne strane, nastaju kao rezultat povećanog pritiska u unutrašnjem sistemu bubrega, a s druge strane, usled smanjenja renalnog protoka krvi.

Patoanatomskim ispitivanjem nisu nađene u hidronefrozi morfološke promene, koje bi mogle dovesti do suženja renalnih krvnih sudova (8).

Eksperimenti na životinjama su pokazali da nekoliko prvih sati posle kompletne opstrukcije uretera dolazi do porasta renalnog protoka krvi u korteksu, dok se u unutrašnjem delu medule od početka opstrukcije registruje smanjenje protoka krvi (2). Kod dužeg perzistiranja opstrukcije renalni protok krvi se znatno smanjuje i posle jedne nedelje pada čak na 20 % od normalne vrednosti. Danas se smatra da su promene rezistencije zidova krvnih sudova bubrega u uslovima opstrukcije primarno izazvane vazodilatatornim prostaglandinima i njihovim metabolitima (5, 1). Međutim, izvestan udeo u ovom mehanizmu mogu imati i neki drugi faktori, kao što su: blokada vazokonstriktorne reakcije na mnoge stimulse (9), inhibicija autoregulacije renalnog protoka krvi (6) i povećano oslobađanje renina (10).

Zaključak — Dinamska scintigrafija sa ^{99m}Tc -pertechnetatom pokazala je da u op-

strukciji urotrakta dolazi do znatnog smanjenja renalne cirkulacije na strani opstrukcije.

Abstract

RENAL VASCULAR SCAN IN OBSTRUCTIVE UROPATHIES

Stefanović V., Božićević M., Ignjatović M., Dinić A., Kostić S.

The aim of this work was to investigate the effect of the urinary obstruction upon renal circulation. Renal vascular scintigraphy with ^{99m}Tc -pertechnetate was performed in 18 patients (25—74 age) presenting different degrees of the urinary-tract obstruction. Besides visual estimation of the renal blood pool, the analysis of the dynamic curve was made by the determination of the maximal activity (Amax), the time of the maximal activity (Tmax) and the slope of the curve. Our results showed reduction of the renal circulation on the obstruction side, depending on the degree of the obstruction.

Literatura

1. Allen J. T., Vaughan E. D. Jr., Gillenwater J. Y.: The effect of indomethacin on renal blood flow and ureteral pressure in unilateral ureteral obstruction in awake dogs. *Invest. Urol.* 15: 324—327, 1978.
2. DalCanton A., Stanziale R., Corradi A. et al.: Effects of acute ureteral obstruction on glomerular hemodynamics in rat kidney. *Kidney Int.* 12: 403—411, 1977.
3. Kave A. D., Pollack H. M.: Diagnostic imaging approach to the patient with obstructive uropathy. *Seminars in Nephrology* 2: 56—73, 1982.
4. Malave S. R., Neiman H. L., Spies S. M. et al.: Diagnosis of hydronephrosis. Comparison of radionuclide scanning and sonography. *A. J. R.* 135: 1179—1185, 1980.
5. Morrison A. R., Nishikawa K., Needleman P.: Unmasking of thromboxane A₂ synthesis by ureteral obstruction in the rabbit kidney. *Nature* 267: 259—260, 1977.
6. Olsen U. B., Mannussen M. P., Eilertsen E.: Prostanlandins, a link between renal hydro- and hemodynamics in dogs. *Acta Physiol. Scand.* 97: 369—376, 1976.
7. Powers T. A., Grove R. B., Baniredel I. K. et al.: Detection of obstructive uropathy using ^{99m}Tc Technetium diethylenetriaminepentaacetic acid. *J. Urol.* 124: 588—592, 1980.
8. Rao N. R., Heptinstall R. H.: Experimental hydronephrosis. A microangiographic study. *Invest. Urol.* 6: 183—204, 1968.
9. Schramm L. P., Carlson D. E.: Inhibition of renal vasoconstriction by elevated ureteral pressure. *Am. J. Physiol.* 228: 1126—1133, 1975.

10. Vaughan E. D., Shenasky J. H., Gillenwater J. Y.: Mechanisms of acute hemodynamics response to ureteral occlusion. Invest. Urol. 9: 109—118, 1971.

Adresa autora: Doc. Dr sci. Vladislav Stefanović, Institut za nefrologiju i hemodijalizu, Medicinski fakultet, 18000 Niš.

DIJAGNOZA VASKULNIH OŠTEĆENJA TRANSPLANTIRANOG BUBREGA SA ^{99m}Tc -PERTEHNETATOM

Kostić S., Strahinjić S., Bogićević M., Collard M., Stefanović V.

Sažetak — Ovaj rad ima za cilj da ustanovi značaj dinamske scintigrafije sa ^{99m}Tc -pertehnetatom u otkrivanju vaskulnih komplikacija presađenog bubrega. Obrađeno je 47 pacijenata kojima je presađen bubreg, sa 136 scintigrafija urađenih u ranom post-transplantacionom periodu. Prikazana su tri slučaja: sa trombozom renalne arterije, kortikalnom ishemijom i infarktom kalemata.

Dobiveni rezultati potvrđuju značaj scintigrafije sa ^{99m}Tc -pertehnetatom u otkrivanju vaskulnih komplikacija presađenog bubrega, kao vrlo jednostavne i neinvazivne metode ispitivanja.

UDC: 616.61:616-089.843:616-073.75

Key words — kidneys-transplantation, blood vessels-injuries, radionuclide imaging

Radiol. Jugosl. 17: 415—418, 1983

Uvod — Transplantacija bubrega predstavlja metodu izbora u lečenju hronične terminalne bubrežne insuficijencije, jer se njome postiže najpotpunija korekcija uremičnog sindroma i potpuna rehabilitacija bolesnika. Posle izvršenog presađivanja bubrega neophodno je praćenje funkcije kalemata, jer u post-transplantacionom periodu mogu nastati brojne komplikacije, koje dosta često predstavljaju kako terapijski, tako i dijagnostički problem. U cilju što ranije dijagnostike ovih komplikacija koriste se anamnestički podaci, klinički nalaz i rezultati laboratorijskih i radioloških ispitivanja. Dijagnostičke metode sa primenom radionuklida zauzimaju značajno mesto u kontroli funkcijskih i morfoloških karakteristika presađenog bubrega.

Cilj ovog rada je da ukaže na značaj dinamske scintigrafije presađenog bubrega sa ^{99m}Tc -pertehnetatom u otkrivanju vaskulnih komplikacija.

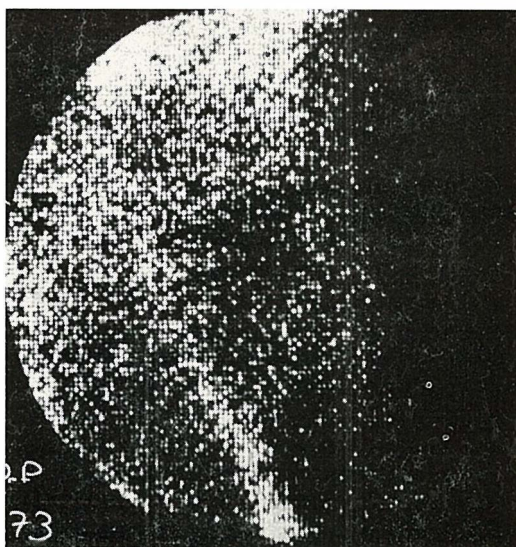
Metodologija — U ovoj studiji analizirano je 47 pacijenata sa presađenim bubregom, izabranih metodom slučajnog izbora, a ura-

đeno je i analizirano 136 dinamskih scintigrafija kalemata sa ^{99m}Tc -pertehnetatom. Prva scintigrafija kalemata je rađena 2—6 dana nakon presađivanja, druga posle 7—12, a naredne scintigrafije su rađene posle naglog pada diureze ili nastanka uroloških komplikacija. Scintigrafije su rađene pomoću scintilacione game kamere »Dyna camera 2c Picker, povezane sistemom za obradu podataka (1). ^{99m}Tc -pertehnetat je ubrizgavan i. v. u dozi od 185 MBq, informacije su registrovane u frame-ovima od 2 sekunde u toku 60 sekundi. Svaki 10 sekundi pravljen je po jedan »Polaroid« snimak sa osciloskopa. Podaci su obrađivani u »play-back« analizi i kompjuterski su dobijeni histogrami kalemata. Vreme pristizanja radioobeleživača u kalem određivano je kao vremenski interval od početka strmijeg nagiba ushodnog kraka dinamske krive do tačke preseka aplatiranog ekvilibrirajumskog dela krive sa ushodnim krakom. Nađeno je da kod normalne vaskularizacije kalemata ovo vreme iznosi 2—12 sekundi. Normalan scintigram kalemata pokazuje homogenu raspodelu radioobeleživača i odgovarajući intenzitet aktivnosti.

Rezultati — Od 47 analiziranih pacijenata u ovoj studiji u 45 su konstatovane različite komplikacije u post-transplantacionom periodu. U 3 pacijenta ove komplikacije su bile vaskulne geneze.

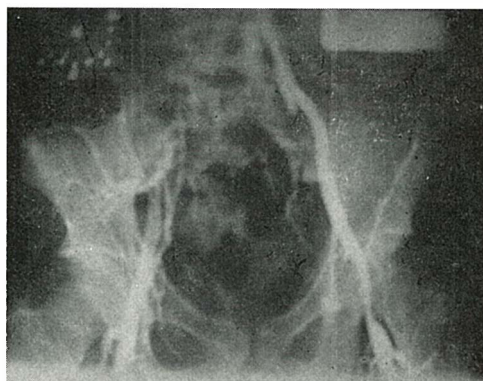
1. **Tromboza renalne arterije** — Bolesnik S. P., star 23 godine. U 16-oj godini otkrivena je bubrežna bolest i povišen krvni pritisak. Biopsijom je ustanovljeno da se radi o membrano-proliferativnom glomerulonefritisu. Bolesnik je intenzivno lečen medikamentoznom terapijom, koja je bila bezuspešna, te mu je u stadijumu terminalne bubrežne hronične insuficijencije presađen bubrežni organ od živog davaoca. U toku nekoliko narednih dana diureza je bila zadovoljavajuća, ali su vrednosti azotnih produkata u serumu ostale i dalje visoke. Dinamske scintigrafije sa ^{131}I -hipuranom dale su patološki nalaz sa redukcijom, a zatim i potpunim odsustvom koncentracije radioobeleživača u kalemu. Scintigrafija sa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetatom pokazala je na polaroid filmu prisustvo »crne mrlje« na nivou kalem (slika 1), koja je ukazala na prisustvo bubrežne tromboze kalem, što je potvrđeno arteriografski (slika 2). Izvršena je hirurška reintervencija i kalem je izvađen. Posle 2 meseca rađena je druga transplantacija bubrežnog organa, ovog puta sa kadavera, koja je takođe bila bezuspešna, jer je došlo do akutnog odbacivanja kalem.

2. **Kortikalna ishemija** — Bolesnik T. B., star 16 godina. Hronična terminalna bubrežna insuficijencija nastala je usled obostrane hipoplazije bubrežnog organa. Dijaliziran je 21 mesec, a zatim je izvršeno presađivanje bubrežnog organa sa kadavera. Posle aplikacije furosemda došlo je do uspostavljanja zadovoljavajuće diureze. Laboratorijske analize pokazivale su adekvatan pad azotnih produkata u serumu u toku nekoliko narednih dana. Scintigrafski nalaz dobijen sa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetatom šestog dana posle transplantacije bio je u granicama normale. Osmog postoperativnog dana došlo je do brutalnog pada diureze sa pogoršanjem opšteg stanja i biohumoralnog statusa. Urađena je scintigrafija sa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetatom i dobijena je slika kalem slabog intenzite-



Slika 1 — Sken sa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetatom u pacijenta sa trombozom renalne arterije

Fig. 1 — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate scan in a patient with renal artery thrombosis



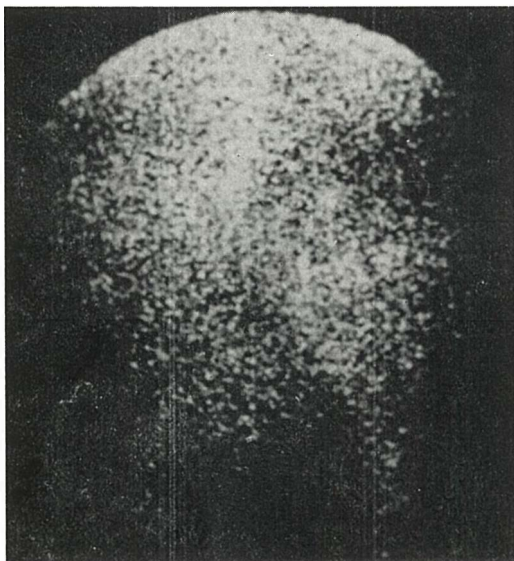
Slika 2 — Arteriografski nalaz u istog pacijenta

Fig. 2 — Arteriography finding in the same patient

ta, tek posle 30 sekundi. Hipuranski sken nije prikazao kalem. Ovaj nalaz je karakterističan za vazokonstrikciju krvnih sudova kore ili subokluziju bubrežne arterije. Arteriografijom je isključena tromboza arterije kalem, a prikazana je intenzivna kortikalna ishemija. Bubrežni organ je izvađen i pacijent je vraćen u program hemodijalize.

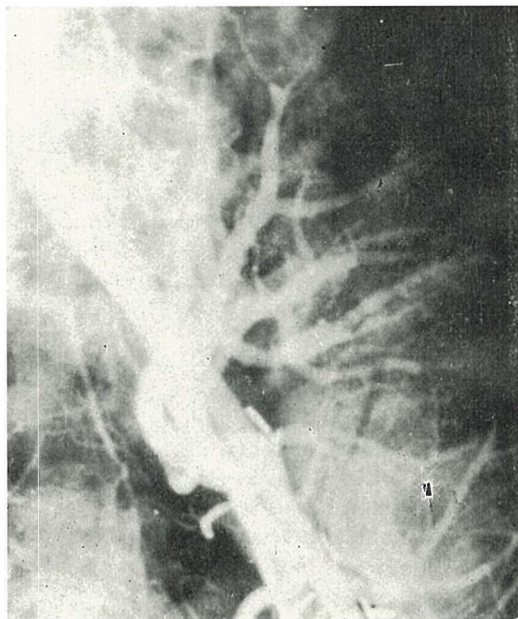
3. **Infarkt kalem** — Bolesnik M. L., star 32 godine. U njegovoj 28-oj godini konstatovana je hronična terminalna bubrežna

insuficijencija, uzrokovana hroničnim glomerulonefritisom. Dijaliziran je 48 meseci, a zatim je urađena prva transplantacija bubrega sa kadavera. Međutim, zbog tromboze renalne arterije već narednog dana izvađen je presađeni bubrež, te je ponovo stavljen na lečenje ponavljanim dijalizama. Posle 3 meseca bolesniku je urađeno drugo presađivanje bubrega, takođe sa kadavera. Posle aplikacije furosemina došlo je do pojave diureze, koja je bila zadovoljavajuća nekoliko narednih dana, te je došlo do poboljšanja opšteg stanja i pada ureje i kreatinina u serumu. Funkcija bubrega je bila zadovoljavajuća nešto više od 3 meseca, kada je došlo do pogoršanja opšteg stanja, pojave bola u predelu kalem, povišenje temperature, pada diureze i porasta ureje i kreatinina u serumu. Tehnecijumski scintigram (slika 3) pokazao je kalem slabog intenziteta sa trouglastim defektom u perfuziji, što je govorilo za prisustvo infarkta. Trajanje vremena cirkulacije je bilo normalno. Hipuranski sken je dao odgovarajuće promene. Arteriografija kalem (slika 4), rađena posle nekoliko dana verifikovala je postojanje infarkta i otkrila druge brojne mikroinfarkte.



Slika 3 — Sken sa ^{99m}Tc -pertehnetatom u pacijenta sa kortikalnim infarktoma kalem

Fig. 3 — ^{99m}Tc -pertehnetate scan in a patient with cortical infarction of the grafted kidney



Slika 4 — Arteriografski nalaz u istog pacijenta
Fig. 4 — Arteriography finding in the same patient

Diskusija — Dinamska perfuzijska scintigrafija sa ^{99m}Tc -pertehnetatom omogućava vizualizaciju glavnih vaskulnih puteva i dotok krvi u organ. Ova metoda je indicirana kod različitih bubrežnih oboljenja. Jedan od glavnih problema u toku nekoliko prvih dana posle presađivanja bubrega je određivanje funkcije novih vaskularnih puteva. Arteriografija daje preciznije informacije u ovom pogledu, ali obzirom da se bolesnici sa presađenim bubregom nekada moraju pratiti i dugi niz godina, dok kalem funkcioniše, važno je primeniti što neinvazivniju, bezbolniju i jednostavniju metodu za procenu funkcije kalem. Ovakve uslove omogućava primena perfuzijske scintigrafije sa ^{99m}Tc -pertehnetatom. Kompjuterska obrada podataka daje semikvantitativan uvid u cirkulaciju kalem, odnosno prolazak radioobeleživača kroz transplantirani bubrež. Scintigrafiju treba raditi što ranije u post-transplantacionom periodu, drugog ili trećeg dana, a zatim je serijski izvoditi, kako bi se na vreme mogao uočiti poremećaj vaskularizacije. Pravovremeno otkrivanje ovih poremećaja je od velike važnosti za dalju prognozu i tretman kalem.

U trombozi bubrežne arterije kalema klinički i biohemijski se manifestuje bubrežna slabost, koja je postojala i pre presađivanja, a scintigrafski se ustanovljuje poremećaj vaskularizacije, odnosno perfuzije kalema. Collard i saradnici (2) fenomen »crne mrlje« objašnjavaju odsustvom vaskularizacije usled čega nije moguć prodor radioobeleživača u kalem, kao i prisustvom bubrežne mase, koja ne dozvoljava registrovanje okolne aktivnosti. Weiss i saradnici (3) su sliku kalema dobijenu sa ^{99m}Tc -pertehnetatom u trombozi renalne arterije opisali kao »izjedenu moljcima«. Atkins i saradnici (4) su takođe postavljali ovu dijagnozu sa tehnećijumskim skenom. Oni navode da postoji velika verovatnoća da se radi o trombozi bubrežne arterije ako se ne dobije slika bubrega ni posle aplikacije pertehnetata, ni posle aplikacije hipurana.

Kortikalna ishemija, uzrokovana subtotalnom trombozom renalne arterije kalema daje karakterističan nalaz na skenu dobijenom sa ^{99m}Tc -pertehnetatom: intenzivno bledilo kortikalnog dela kalema, bez naglog pada diureze i ostalih znakova akutnog odbacivanja kalema ili akutne tubulske nekroze. Međutim, sličan scintigrafski nalaz daje i poremećaj intrarenalne vaskularizacije, opstrukcija većih interlobarnih grana i intenzivna vazokonstrikcija kortikalnih arteriola, izazvana različitim uzrocima. Arteriografijom se u većini slučajeva može utvrditi pravi uzrok kortikalne ishemije.

Infarkti kalema su najčešće segmentnog karaktera i karakterišu se trouglastim defektima u perfuziji na vaskularnim scintigramima. Infarkt bubrega, izazvan kompletnom obstrukcijom glavne renalne arterije teško je scintigrafski diferencirati od hiperakutnog odbacivanja kalema, jer u oba stanja postoji odsustvo perfuzije i koncentracije radioobeleživača (5). Međutim, ta diferencijacija klinički nije bitna, jer oba nalaza zahtevaju hirurško uklanjanje kalema.

Zaključak — Rezultati ovih ispitivanja potvrđuju značaj dinamske scintigrafije sa ^{99m}Tc -pertehnetatom u ranom post-transplantacionom periodu, jer se serijskim scintigramima mogu pravovremeno otkriti vaskulne komplikacije, od kojih zavisi dalja funkcija

i tretman kalema. Metoda je neinvazivna, jednostavna, netraumatizirajuća, tako da se bez ikakvog rizika može primeniti u najranijem post-transplantacionom periodu.

Abstract

DIAGNOSIS OF VASCULAR COMPLICATIONS OF THE GRAFTED KIDNEY WITH ^{99m}Tc -PERTECHNETATE

Kostić S., Strahinjić S., Bogičević M., Collard M., Stefanović V.

The aim of this paper is to demonstrate the importance of dynamic kidney scintigraphy with ^{99m}Tc -pertechneate in detection of the vascular complications after kidney transplantation. An analysis of 47 grafted patients with a total of 136 kidney scintigraphies, performed in the early post-transplant period, was made. Three case histories were presented: a patient with renal artery thrombosis, another patient with cortical ischaemia of the grafted kidney and a patient with renal graft infarction.

This study confirms the importance of ^{99m}Tc -pertechneate scintigraphy in detection of the vascular disturbances of the grafted kidney, being a simple and non-invasive method of investigation.

Literatura

1. Kostić S.: Značaj kompjuterizovane scintigrafije u praćenju morfofunkcionalnih promena presađenog bubrega. Magistarska teza, Univerzitet u Nišu, 1983.
2. Collard M., Guey A., Claveyrolas P., Burgi M., Touraine J. L., Traeger J.: Etude de l'état rénal à l'aide de scintigraphie chez les sujets ayant une greffe. Tentative de distinction, du point de vue scintigraphique, entre rejet et rein de choc. Cours de transplantation et d'immunologie clinique, Lyon 1975. Simeed Ed., Villeurbanne, 1976 (108—120).
3. Weiss E. R., Bland W. M., Winston M. A., Hartenbouer D. L., Kappel M., Thomas P. B.: Scintillation camera in the evaluation of renal transplantation. J. Nucl. Med. 11: 69—77, 1970.
4. Atkins H. L., Freeman L. M.: The investigation of renal disease using radionuclides. Postgr. Med. J. 49: 503—515, 1973.
5. Freedman G. S. M., Schiff M., Zager P., Jones D., Hausman M.: The temporal and pathological significance of pertusion failure following renal transplantation. Radiology 114: 649—654, 1975.

Adresa autora: Dr Svetislav Kostić, Institut za nefrologiju i hemodijalizu, Medicinski fakultet, 18000 Niš.

UČESTALOST MOBILNE PTOZE BUBREGA — VLASTITA ZAPAŽANJA

Sedlak V., Kaluderski S., Stošić Z.

Sažetak — U radu se saopštavaju rezultati scintigrafskog ispitivanja bubrega u 3963 bolesnika upućenih zbog različitih tegoba. U standardnom ležećem položaju snimljeno je 800 bolesnika, dok je kod 3163 pacijenata inicijalni scintigram bubrega dobijen u sedećem položaju. Prvim načinom snimanja otkriveno je 36 slučajeva nefroptoze (4,5 %), a drugim načinom 696 slučajeva (22 %). Poređenje scintigrafskog nalaza bubrega i anamnestičkih podataka u odnosu na pol, životnu dob, uhranjenost i glavne tegobe izvršeno je kod 1649 bolesnika. U ovoj grupi nađeno je 417 slučajeva mobilne ptoze bubrega: 278 u osoba ženskog i 139 u osoba muškog pola (odnos 2 : 1). Infekcija, kao vodeći simptom registrovana je u 179 (42,9 %) bolesnika sa mobilnim bubregom, dok je u grupi bolesnika bez nefroptoze ($n = 1232$) infekcija bila prisutna kod 410 (33,3 %) pacijenata. Razlika u učestalosti infekcije između ove dve grupe ispitanika statistički je značajna ($t = 3,20$, $p < 0,01$). U 88,6 % osoba ženskog pola ustanovljena je desnostrana nefroptoza, dok je u 69 % pacijenata muškog pola utvrđena mobilnost levog bubrega. Nađeno je takođe da je desni bubreg u 87,7 % pacijentkinja bio rotiran, dok se u 72,5 % pacijenata radilo o jednostavnoj ptozi levog bubrega. 56,2 % osoba s mobilnim bubregom imalo je normalnu telesnu težinu, 18 % su bili gojazni, a 25,8 % mršavi do izrazito mršavi.

UDC: 616.61:616-077.42

Key words — kidney-radionuclide imaging, kidney ptosis-diagnosis

Radiol. lugosl., 17: 419-423, 1983

Uvod — Odavno je poznato da je mobilna ptoza bubrega relativno česta pojava. Prema literaturnim podacima (7, 10, 14) susreće se u oko 20 % ženske i 2 % muške populacije sa prevalencijom desnog bubrega u oba pola (10).

Uzročnu povezanost nefroptoze i hipertenzije prvi su ispitivali McCann i Romansky još 1940. godine (16) i od tog doba funkcionalno ispitivanje mobilnih bubrega predmet je brojnih radova objavljenih u nas i u svetu (1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18).

Promene renograma suspektne na mobilnu ptozu bubrega (6, 9) često smo uočavali i ranijih godina ali su uslovi za njenu objektivizaciju stvoreni tek nabavkom gama kamere. Rezultate ispitivanja učestalosti mobilne ptoze bubrega u naših bolesnika iznosimo u ovom radu.

Materijal i metode — Većinu ispitanika u kojih se statička scintigrafija bubrega izvodi u nas, sačinjavaju ambulantni bolesnici, neretko upućeni bez radne dijagnoze ili vodećeg simptoma. U cilju što potpunije obrade ispitanika (određivanja dopunskog scintigrafskog položaja) uzima se kratka,

ciljana anamneza i vrši se pregled medicinske dokumentacije pacijenata. Standardni ležeći položaj primenjivan je kod 800 bolesnika, koji se u slučaju sumnje na mobilnu ptozu bubrega dopunjavao scintigramima u stojećem položaju. Nepraktičnost snimanja u stajanju (koje u našim uslovima zahteva izmicanje iz svog ležišta kreveta za snimanje celog tela) navela nas je da ispitamo mogućnost zamene stojećeg položaja za sedeći. Provera je izvršena u grupi od 20 bolesnika u kojih je u stajanju utvrđen različiti stepen ptoze i rotiranosti bubrega. Ovi su pacijenti dodatno snimljeni i u sedećim PA i postraničnim položajima. Analizom dobijenih scintigrama je utvrđeno da su kako mobilnost, tako i rotiranost bubrega jednako dobro uočljivi u oba položaja, ali da je kaudalni pomak bubrega u stajanju veći, prosečno za $2,0 \pm 0,5$ cm.

Imajući u vidu jednostavnost snimanja u sedećem položaju i potrebu za što većim brojem korisnih informacija, uveden je sledeći protokol scintigrafske obrade bubrega: bolesnici se snimaju u sedećem PA položaju i ukoliko se nađu spuštenost i/ili rotiranost bubrega, načine se snimci u sede-

ćem postraničnom i standardnom ležećem položaju. Ovim redosledom snimanja obrađeno je 3163 bolesnika i otkriveno je 696 (22 %) slučajeva mobilne ptoze bubrega. U poređenju s grupom bolesnika ($n = 800$) u kojih je primenjena scintigrafija u standardnom ležećem položaju, efikasnost detekcije mobilne ptoze bubrega povećana je na ovaj način sa 4,5 na 22 %, odnosno za 17,5 %. S obzirom na to da je tokom rada zapaženo, da se lutajući bubreg ne javlja isključivo kod asteničnih, već se susreće i kod normalno uhranjenih, pa i gojaznih osoba, uvedeno je registrovanje podataka o uhranjenosti bolesnika. U dalju je analizu uključeno onih 1649 pacijenata u kojih se raspolagalo kompletnim podacima u odnosu na životnu dob, pol, uhranjenost i glavne tegobe odnosno radnu dijagnozu.

Utvrđivanje prekomerne pomičnosti bubrega vršeno je na osnovu sledećih kriterijuma: kod jednostavne ptoze kaudalni pomak za 2/3 dužine bubrega u odnosu na referentnu tačku (marker) na površini leđa, i rotiranost bubrega (ustanovljena u dve projekcije) bez obzira na veličinu kaudalnog pomaka.

Rezultati — Na osnovu navedenih kriterijuma od analiziranih 1649 scintigrama bubrega utvrđeno je 417 (25,3 %) slučajeva nefroptoze: 278 u osoba ženskog i 139 u osoba muškog pola (odnos 2 : 1). Životna doba pacijenata sa utvrđenom nefroptozom data je u tabeli 1. Kao što se iz tabele 1 vidi, većina bolesnika pripadala je srednjoj životnoj dobi ($n = 261$) između 30—50 godina starosti.

Tabele 2 i 3 prikazuju glavne tegobe zbog kojih su bolesnici upućivani na scintigrafiju bubrega. Najveći broj bolesnika sa mobilnim bubregom ($n = 179$) navodio je podatak o rekurentnim infekcijama bilo izolovano ($n = 115$), bilo u sklopu sa drugim simptomima ($n = 64$), što u odnosu na ukupan broj pacijenata sa nefroptozom iznosi 42,9 %. U grupi bolesnika bez nefroptoze ($n = 1232$) infekcija je registrovana u 410 (33,3 %) slučajeva. Hipertenziju je imalo 142 (34 %) bolesnika sa mobilnim bubregom. Tipičan dijastolni tip krvnog pritiska u rasponu od 18,6/13,3 do 20,0/16 kPa registrovan je kod 15 bolesnika. Životna dob ovih bolesnika kretala se između 20—50 go-

Godine starosti	Broj bolesnika
15—20	9
20—30	66
30—40	138
40—50	123
50—60	59
60—70	22
Ukupno	147

Tabela 1 — Životna dob bolesnika s mobilnim bubregom

Table 1 — The age of the patients with mobile kidney

Akutni i hron. pijelonefritis	64
Rekurentne infekcije	51
Bubrežne kolike nejasnog uzroka	32
Hipertenzija	91
Hematurija	18
Urolitijaza	14
Akutni i hron. glomerulonefritis	18
Verifikovana ptoza bubrega	5
Tupi bolovi u bubregu	4
TBC bubrega	3
Labilna proteinurija	3
Simptomatska policitemija	2
	300

Tabela 2 — Glavne tegobe bolesnika sa mobilnim bubregom (jedan dominantan simptom)

Table 2 — The main complaints of the patients with mobile kidney (One dominating symptom)

Infekcija, kolike	29
Infekcija, hipertenzija	31
Kolike, hipertenzija	17
Proteinurija, hematurija	7
Hematurija, hipertenzija	6
Ptoza, hipertenzija	4
Infekcija, hematurija	4
	107

Tabela 3 — Glavne tegobe bolesnika sa mobilnim bubregom (Dva dominantna simptoma)

Table 3 — The main complaints of the patients with mobile kidney (Two dominating symptoms)

godina starosti. Krvni pritisak ostalih 127 pacijenata kretao se u rasponu od 18,6/12,6 do 28,2/20 kPa.

78 (18,7 %) ispitanika sa mobilnim bubregom imalo je renalne kolike nejasnog uzroka. Većina ih je navodila podatak da su tegobe izrazitije u ortostazi, popuštaju u ležanju i da su praćene pojačanom diurezom.

Hematuriju i proteinuriju imalo je 30 (7,2 %) bolesnika. S obzirom da se radilo pretežno o ambulantnim pacijentima, even-

tualne organske uzroke ovih poremećaja nije bilo moguće isključiti.

Od 417 bolesnika u kojih je mobilna ptoza otkrivena scintigrafijom, svega je 9 osoba upućeno sa radiološki verifikovanom dijagnozom ove anomalije.

Zastupljenost nefroptoze u odnosu na pol i stranu tela prikazuje tabela 4. Kod 320 bolesnika (220 žena i 100 muškaraca) radilo se o unilateralno pomičnom bubregu. U osoba ženskog pola nađena je dominantnost desnostrane nefroptoze ($n = 195$) što u odnosu na ukupan broj unilateralne mobilne ptoze u pacijentkinja ($n = 220$) iznosi 88,6 %. Desni bubreg je u 87,7 % pacijentkinja bio i rotiran. U 69 % pacijenata muškog pola utvrđena je levostrana nefroptoza, u većini slučajeva (72,5 %) bez prisustva rotiranosti. Od 227 rotiranih bubrega u oba pola, 194 (85,5 %) otpada na desni, a samo 43 (15,5 %) na levi bubreg.

Bilateralna ptoza bubrega ustanovljena je u 95 bolesnika (58 žena i 37 muškaraca), tabela 5. Iz tabele se vidi da je rotiranost desnog bubrega češća ($n = 32$) i u grupi bolesnika sa bilateralnom ptozom.

Između uhranjenosti bolesnika i prisustva mobilne ptoze bubrega utvrđen je odnos koji se prikazuje u tabeli 6. 56,1 % pacijenata u kojih je registrovan mobilni bubreg imalo je normalnu telesnu težinu, gojaznih

Uhranjen.	Broj bolesn.	%	Unilat. pt.	Bilat. pt.
Mršavi do izrazito mršavi	108	25,9	71	37
Norm. uhranj. Gojazni do izrazito gojazni	234	56,1	169	65
	75	18,0	67	8
Ukupno	417	100,0	307	110

Tabela 6 — Odnos između mobilne ptoze bubrega i uhranjenosti bolesnika

Table 6 — Renal mobility compared to the body weight of the patients

je bilo 18 %, a mršavih do izrazito mršavih 25,9 %.

Diskusija — Prema većini autora (7, 10, 17) jedini pravi pristup problemu otkrivanja mobilne ptoze i sledstvenih funkcionalnih poremećaja bubrega je ispitivanje u uspravnom položaju tela. Na osnovu našeg iskustva stečenog u obradi velikog broja bolesnika mišljenja smo, da su informacije dobijene scintigrafijom u sedećem položaju potpuno adekvatne za otkrivanje kako ptoze, tako i rotiranosti bubrega. Tome u prilog govore i naši rezultati. U poređenju sa snimanjem u standardnom ležećem položaju, efikasnost detekcije mobilne ptoze bubrega povećana je primenom sedećeg položaja sa 4,5 na 22 %. Moguće objašnjenje za ovu veliku razliku je zapažanje, da se kod većine bolesnika, u ležećem položaju izgube scintigrafski znaci karakteristični za mobilnost bubrega. Da je kod tih bolesnika prvo rađen scintigram u ležanju, mobilnost bubrega ostala bi verovatno neotkrivena s obzirom da su i tegobe takvih bolesnika često neupadljive.

Poznato je, da je infekcija česta prateća pojava mobilne ptoze bubrega (7, 12, 14). Infekcija je postojala u 42,9 % naših ispitanika sa mobilnim bubregom, dok je kod pacijenata bez nefroptoze infekcija bila prisutna u 33,3 % slučajeva. Razlika u učestalosti infekcije između ove dve grupe ispitanika statistički je značajna ($t = 3,20$, $p = < 0,01$). Pomoću dinamske scintigrafije bubrega u sedećem i ležećem položaju ispitana je međuzavisnost infekcije i drenažnih smetnji u grupi od 29 bolesnika koji su po-

Bubreg		Ž ($n = 220$)	M ($n = 100$)
Levi	rotiran	11	19
	ne	14	50
Desni	rotiran	171	23
	ne	24	8

Tabela 4 — Odnos nefroptoze prema polu i strani tela bolesnika

Table 4 — Nephroptosis compared to the sex and to the body side of patients

Bilat. ptoza bez rotacije	Bilat. ptoza sa rotacijom oba	Rotiran samo desni	Rotiran samo levi	Ukupno
31	20	32	12	95

Tabela 5 — Rotiranost bubrega u bilateralnoj ptozi bubrega

Table 5 — The tilting of the kidney in bilateral nephroptosis

red infekcije imali i renalne kolike. Premda su drenažne smetnje funkcionog karaktera postojale kod većine ovih pacijenata, između izraženosti smetnji u oticanju mokraćne i položaja tela nije utvrđena jednoznačna međuzavisnost. Dobijeni rezultati zahtevaju detaljnu analizu koja prelazi okvire ovoga rada. Hipertenziju je imalo 34 % naših bolesnika sa nefroptozom. Uzročnu povezanost ova dva poremećaja nije bilo moguće utvrditi bez kompleksnih ispitivanja (5, 10, 16, 17) obzirom da je većina naših ispitanika pripadala srednjoj životnoj dobi u kojoj je i esencijalna hipertenzija česta pojava.

Iz literaturnih podataka učestalost nefroptoze u odnosu na pol iznosi 10 : 1 u korist žena (7, 10, 14). Margetić C. (1974) izveštava o odnosu 125 žena i 3 muškarca sa radiološki verifikovanom nefroptozom, a Clorius J. H. (1978) o proporciji 71 žene spram 10 muškaraca. U nedostatku grupe zdravih ispitanika naš bolesnički materijal nije reprezentativan za celokupnu populaciju, iznenađuje ipak nađeni odnos 2 : 1 u korist žena.

Diskrepanca između naših rezultata i podataka iz literature najverovatnije proizilazi iz primenjenog redosleda snimanja koji je rezultovao većim brojem slučajno otkrivenih nefroptoza. Ovo se čini verovatnim i zbog toga, što se u osoba muškog pola ređe pomišlja na mobilnost bubrega kao mogućeg uzroka određenih tegoba, te se stoga ređe primenjuju ciljana snimanja u ortostazi. U 69 % naših ispitanika muškog pola utvrđena je mobilnost levog bubrega, a smatra se da je u oba pola dominantna desnostrana nefroptoza (10). Clorius (1977) takođe izveštava o relativno učestaloj pojavi jednostavne ptoze levog bubrega, ali ne navodi podatak o zastupljenosti polova. Nalaz desnostrane nefroptoze u 88,6 % naših ispitanika u skladu je s podacima iz literature (5, 6, 7, 10, 15, 16, 17, 18) kao i podatak da se u oba pola, u 85,5 % slučajeva radilo o rotiranosti desnog bubrega.

Nalaz mobilne ptoze bubrega u 56,1 % normalno uhranjenih, u 18 % gojaznih i u samo 25,9 % asteničnih osoba, u suprotnosti je s očekivanjem. Premda je najveći kaudalni pomak bubrega od 10 i više cm izmeren u grupi od 23 astenična bolesnika, čini

se da uloga adipozne kapsule bubrega nije toliko značajna u održavanju normalnog položaja bubrega koliko se pretpostavlja.

Zaključak — Premda nefroptoza ne mora da bude osnovni uzrok određenih tegoba bolesnika, nalazom ove anomalije dobija se dragocen diferencijalno-dijagnostički podatak. Na osnovu iznetih rezultata smatramo da je u cilju sistematskog otkrivanja mobilne ptoze bubrega poželjno da se svi bolesnici scintigrafišu u sedećem položaju. Dopunski scintigrami u postraničnom i ležećem položaju omogućuju utvrđivanje rotiranosti i stvarne veličine mobilnog bubrega. Ovaj način obrade bolesnika široko je prihvaćen u našoj sredini i primenjuje se gotovo tri godine.

Abstract

OBSERVATIONS ON MOBILE KIDNEY FREQUENCY

Sedlak V., Kaluđerski S., Stošić Z.

The study included 3963 patients referred to static renal scintigraphy with various complaints.

In 800 patients the kidney scans were obtained in standard prone position, while the initial visualization of the kidneys in other 3169 patients was performed in sitting position. In the former position movable kidney was detected in 36 patients (4.5 per cent) and in the latter it was observed in 696 cases (22 per cent). Kidney scans compared by age, sex, main complaints and body weight of 1649 patients were analyzed in detail. Out of 1649 patients 417 had mobile kidney: 278 females and 139 males (relation 2 : 1).

The main complain in 179 patients (42.9 per cent) with proven renal mobility was infection, whereas in a group of 1232 patients without movable kidney infection was registered in 410 cases (33.3 per cent). The difference in infection frequency between these two groups is statistically significant ($t = 3.20$, $p = < 0.01$).

In 88.6 per cent of the female patients right sided renal mobility was found, associated with tilting of the same kidney. However, in 69 per cent of the male patients left sided renal mobility was found, estimated as a simple ptosis in the majority (72.5 per cent) of the cases.

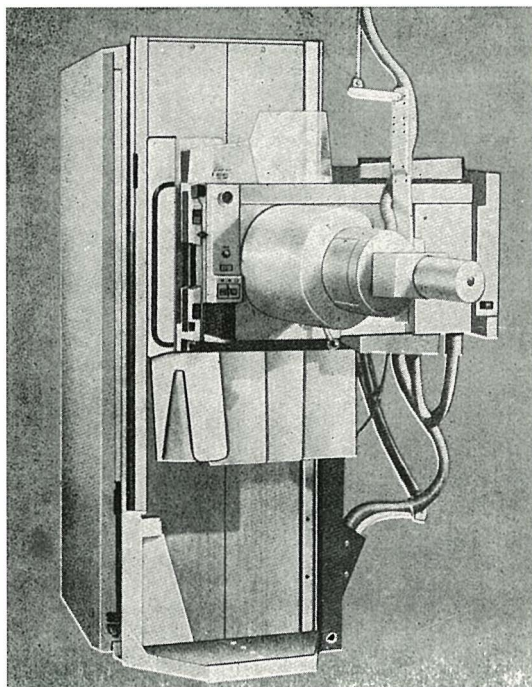
The body weight of 56.2 per cent of the patients with mobile kidney was within normal limits, 18 per cent of the patients were overweighted and only 25.9 per cent underweighted. The greatest caudal shift of the kidneys of 10 centimeters and more was measured in the group of 23 underweighted patients.

Literatura

1. Abenhardt W. et al.: Einfluss der Nierenkippung auf die Funktionsszintigraphische Beurteilung von Wandernieren. NUC compact 2: 46, 1981.
2. Bianchi C. et al.: Influence of postural changes on glomerular filtration rate in nephroptosis. Nephron 16: 161, 1976.
3. Büll U. et al.: Funktionsuntersuchungen bei Nephroptosen mit der o-¹³¹J-Hippuran Nephrographie. RöFo 114: 407, 1971.
4. Büll U. et al.: Isotopennephrographische Untersuchungen zur Korrelation von lageabhängigen Funktionseinträchtigung mit der Absinkhöhe bei Nephroptosen. Der Urologe 11: 148, 1972.
5. Clorius J. H. et al.: ¹³¹J-Hippuran renography in the detection of orthostatic hypertension. J. Nucl. Med. 19: 343, 1973.
6. Clorius J. H. et al.: Position dependent renogram changes of the mobile kidney. Eur. J. Nucl. Med. 2: 67, 1977.
7. Clorius J. H. et al.: Evidence of possible association of nephrolithiasis and nephroptosis. Nephron 22: 383, 1978.
8. Helliwell P. S.: ¹³¹I-Hippuran renography in the detection of orthostatic hypertension (Letters to the editor). J. Nucl. Med. 20: 461, 1979.
9. Jordan W. M. and Burdine J. A.: The effects of patients position on the radioisotope renogram. Am. J. Roentgenol. 104: 350, 1968.
10. Kaufmann J. J. et al.: Upright renal arteriography in the study of renal hypertension. JAMA 187: 977, 1964.
11. Kruhonja K. i Margetić C.: Utjecaj hemodinamike mobilnog bubrega na klirens ¹³¹J-hipurana u krvi. Radiol. Jugosl. 14: 227, 1980.
12. Margetić C. i sar.: Renografija kao ogleдало hemodinamskih i drenažnih smetnji mobilnog bubrega. Zbornik radova I Jugoslavenskog kongresa nuklearne medicine, Split, oktobar 1974 (443).
13. Margetić C.: ^{99m}Tc-DMSA akumulacija u procjeni separatne bubrežne funkcije. Radiol. Jugosl. 14: 231, 1980.
14. Margetić C.: Funkcionalno ispitivanje mobilnog bubrega. Radiol. Jugosl. 15: 293, 1981.
15. Mayr B. et al.: Die Bedeutung der Nierentiefenkorrektur bei der seitengetrennten ¹³¹J-Hippuran Clearance mit Hilfe der Sonographie. Nucl. Med. 18: 14, 1979.
16. McCann W. S. and Romansky M. J.: Orthostatic hypertension: the effect of nephroptosis on the renal blood flow. JAMA 115: 574, 1940.
17. De Zeeuw D. et al.: Nephroptosis and hypertension. Lancet 8005: 213, 1979.
18. De Zeeuw D. et al.: Nephroptosis and kidney function. Nephron 22: 366, 1978.

Adresa autora: Valerija Sedlak-Vadoc, 21000 Novi Sad, Institut za patološku fiziologiju, H. Veljka 1.

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 ± 40 cm i poprečno za ± 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

KOMPARACIJA KLIRENSA ^{131}J HIPURANA PO BLAUFOXU I PO DIFUZIJSKOM MODELU I ZAVISNOST NORMALNOG KLIRENSA OD STAROSTI

Erjavec M., Pahor S., Šnajder J.

Sažetak — Vrednosti klirensa hipurana određivane su kod 73 bolesnika sa normalnom bubrežnom funkcijom i kod 15 slučajeva različitih bubrežnih bolesti. Vrednosti dobijene merenjem u plazmi i jednodimenzionalnim modelom upoređivane su sa onima, koje su dobijene merenjima iznad prekiduma i dvodimenzionalnim difuzijskim modelom. Regresijska analiza pokazala je sledeću korelaciju između oba metoda: $\text{Cl}_B = 61 + 0,77 \text{Cl}_D$, $R = 0,89$. Normalne vrednosti su bile zavisne od starosti: $\text{Cl}_B = 982 - 6,8 \text{ St}$, $R_B = -0,59$ i $\text{Cl}_D = 1070 - 7,7 \text{ St}$, $R_D = 0,60$, kod čega je (St) starost u godinama.

UDC: 547.582.4:615-015

Key words — ^{131}J -hippuran-pharmacodynamics, metabolic clearance rate, age

Radiol. Jugosl., 17: 425—429, 1983

Uvod — Otkada je hipuran ušao u železni repertoar nuklearne medicine, prisutna su nastojanja da se u toku rutinske renografije pored bubrežnih krivulja na neki način odredi i klirens hipurana ili neki drugi pokazatelj globalne ili čak parcijalne bubrežne funkcije. Predložene su brojne metode koje na osnovu različitih modela i pomoću raznih stupnjeva uloženog napora davaju rezultate koji se međusobno ne podudaraju baš najbolje, ali koji na kraju ipak dosta dobro služe svome cilju.

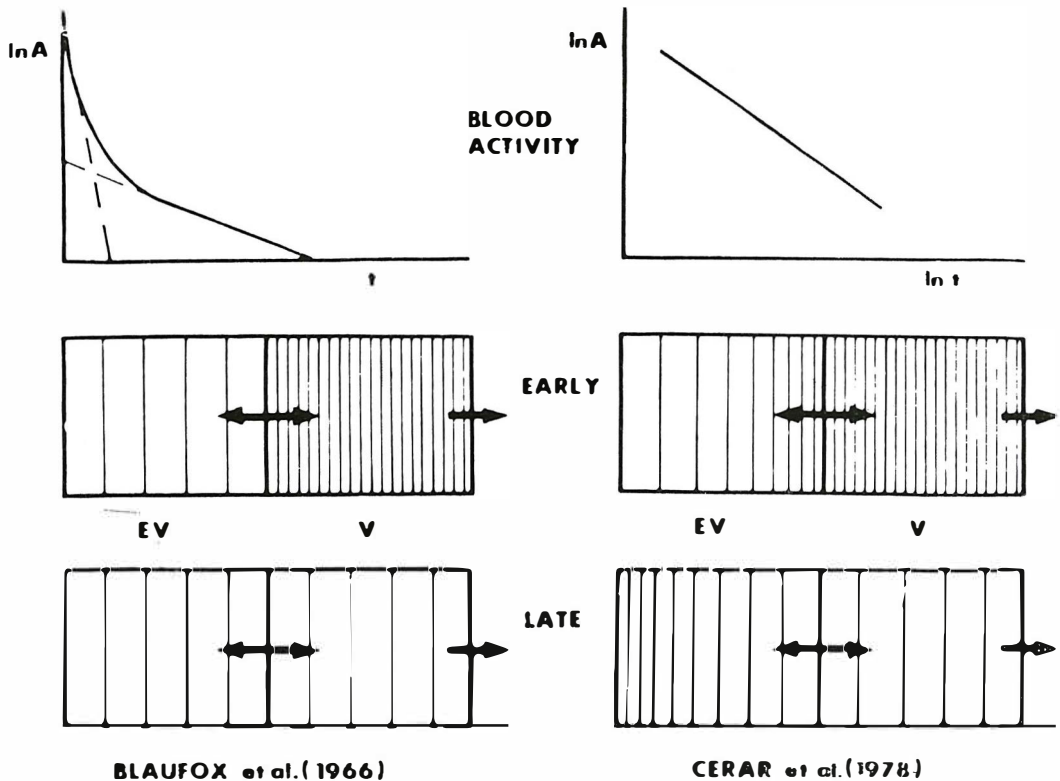
Godine 1978 grupa suradnika iz Instituta »Jožef Stefan« i Onkološkog inštituta (2) predložila je difuzijski dvokomponentni model kinetike hipurana koji se bolje slaže sa podužim merenjima u plazmi nego gotovo klasični Blaufoxov model (1). U suprotnosti sa klasičnim (slika 1), koji pretpostavlja ravnomernu koncentraciju hipurana u ekstravaskularnom, a kasnije i u čitavom hipuranskom prostoru, difuzijski model postulira neravnomernu raspodelu radiotracera u ekstravaskularnom prostoru prema uzorku difuzije u solidnom mediju. Analitička i numerička obrada merskih podataka znatno se razlikuje od Blaufoxove, ali je prednost difu-

zijskog modela u tome da se vrednosti klirensa ne dobijaju krvnim uzorcima već samo serijom vanjskih merenja iznad prekiduma, što omogućava rutinsko određivanje bubrežne funkcije kod svakog renograiranog bolesnika bez ikakve poteškoće.

Slično kao Karner i Margetić (3) u 1982. godini pokušali smo i mi uporediti rezultate nove difuzijske metode sa takozvanim »upročćenim« klirensom prema Blaufoxu.

Materijal i metode — U proljeću 1983. godine obavljeno je 88 ispitivanja na 83 bolesnika koji su dolazili na rutinsku renografiju. Sudeći po nalazima, bubrezi su bili normalni u 73 slučajeva, dok je 15 bolesnika pokazivalo jasnu bubrežnu patologiju.

»Uproščćen« Blaufoxov klirens određivan je pomoću dva uzorka plazme, oduzeta u 20. i 30. minutu. Merenja plazme vršena su u dva paralelna alikvota od 2 ml. Meren je i ostatak doze u šprici, a i nulti uzorak krvi kada je postojala sumnja na rezidualno radioaktivnost posle neke druge izotopske pretrage. Prema uobičajenim postupcima pripremljen je standard i obavljena grafičko-numerička obrada merenja. Pomoću telesne



Slika 1 — Shematski prikaz aktivnosti krvi, vaskularne (V) i ekstravaskularne (EV) distribucije kako što jih prepostavlja Blaufoxov i difuzijski model. U difuzijskom modelu pad krvne aktivnosti u vremenu je logaritamski a koncentracija u EV prostoru neravnomerna

Fig. 1 — Schematic representation of blood-activity, vascular (V) and extravascular (EV) distributions as assumed in the Blaufox model and in the solid diffusion model, respectively. Note the logarithmic blood-activity/time relationship and the non-uniform concentration in EV space according the solid diffusion model

težine, visine i odgovarajućih nomograma, klirens je standardiziran na normalnog čoveka, telesne površine od 1,73 m².

Klirens prema difuzijskom modelu određivan je iz merenja aktivnosti sa detektorom iznad prekoriduma. Dobiveno je 200 uzastopnih merenja u trajanju od 10 sekundi koja prikuplja posebni mikroračunar, izrađen na Institutu »Jožef Stefan«. Na kraju merenja mikroračunar izračunava frakcionalni klirens i pomoću volumena plazme standardnog čoveka sa telesnom površinom od 1,73 m² pretvara ga u normalizirani klirens, izražen u ml/min. Paralelno određuje se i greška merenja u procentima.

Kao i inače, povremenim merenjem štitnjače bolesnika isključuje se prisutnost

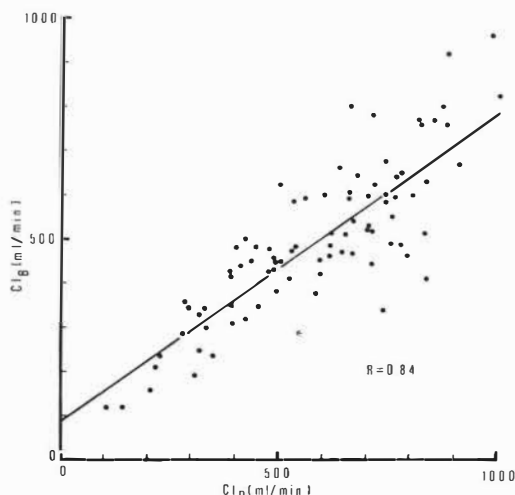
slobodnog radiojoda u hipuranu, dobivenom iz Instituta »Boris Kidrič«.

Rezultati i diskusija — Na slici 2 prikazano je svih 88 upoređivanja između klirensa Cl_B po Blaufoxu i Cl_D prema difuzijskom modelu. Rezultat linearne regresijske analize pokazuje ovisnost

$$Cl_B = 91 + 0,70 Cl_D$$

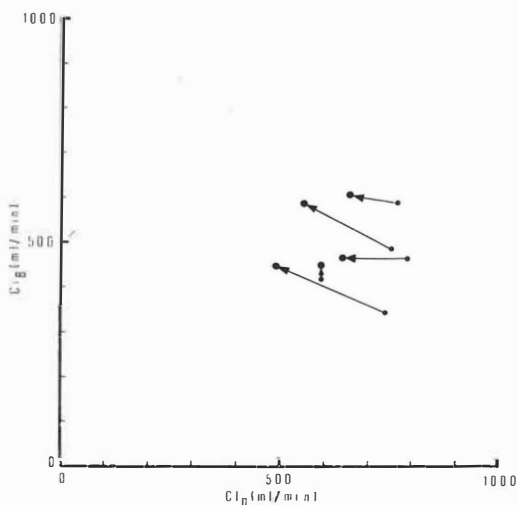
sa korelacijskom koeficijentom $R = 0,84$.

Reproducibilnost odnosno globalnu grešku obiju metoda ocenjivali smo kod 5 bolesnika sa lošim podudaranjem, gde su nam okolnosti dozvoljavale da u roku od dva dana merenja ponovimo (slika 3). Smer i veličina razlika ukazuje, da obe metode podi-



Slika 2 — Prikaz svih 88 merenja i odgovarajuća regresijska linija

Fig. 2 — Comparison of all 88 measurements and the corresponding regression line



Slika 3 — U 5 slučajeva vrednosti klirensa su se loše podudarale i merenja su ponovljena. Strele su uperene u nove vrednosti

Fig. 3 — In five cases with poor matching of clearance values the measurements were repeated. The arrows are pointing to the new values

ležu prilično jakim greškama (0–22 % za Blafoxov i 0–33 % za difuzijski model). Nađene razlike mogu se donekle pripisati stvarnim varijacijama samog klirensa, a najviše greškama obiju metoda. Budući da se radi o in vivo merenjima, prema očekivanju

razlike su bile nešto veće kod difuzijskih klirensa.

Kod difuzijske metode glavni je izvor grešaka merenja iznad prekordiuma određena netačnost centriranja detektora i moguća pomeranja bolesnika za vreme pretrage koja traje 25 minuta. Greška ocenjuje se automatski pomoću mikroračunara. U prezentiranoj seriji, u kojoj su bila merenja pažljivo izvedena, imali smo greške u prosjeku od 9 %, a najviše 20 %. Ranija iskustva su dapače pokazala da se kod vrlo nemirnih bolesnika greška može popeti čak i na 45 %.

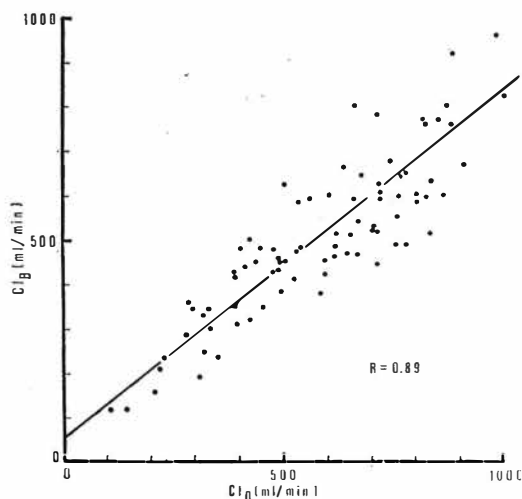
Kod Blafoxove metode izvor grešaka je raznovrsniji. Prema našem procenjivanju pojedinačnim greškama od oko 1–2 % podležu veličina doze, priprema standarda, vreme vađenja krvnih uzoraka, pipetiranje plazme i merenje njezine aktivnosti. Pojedine greške kod grafične obrade normalnih slučajeva su reda veličine od nekoliko % ali se međusobno donekle kompenziraju. Ipak navodimo jedan slučaj teške renalne insuficijence koji nije prezentiran u seriji i kod kojeg su se aktivnosti obiju uzoraka plazme razlikovale svega za oko 1,5 %. Dve osobe neovisno su grafički obradile te brojke i dobile rezultate u omjeru 1 : 3 što ukazuje i na priličnu netačnost i uprošćene Blafoxove metode u ekstremnim uslovima.

Prema našem mišljenju najveću grešku može ipak da prouzrokuje normalizacija izmerenog individualnog klirensa na standardnog čoveka, a to na osnovu prosečnog odnosa između volumna plazme te telesne visine i težine. Prema našoj proceni ova greška mogla bi daleko prevazići druge gore pomenute, ali je ta procedura gotovo obavezna, jer omogućuje razlikovanje normalnog od patološkog kod bolesnika različitih telesnih uzrasta.

Na osnovu svega toga pretpostavili smo da su greške obiju metoda mogle prouzrokovati neka od povećih odstupanja od očekivane korelacije. Posle uklanjanja 5 % materijala (= 5 slučajeva) dobili smo

$$\text{Cl}_B = 61 + 0,77 \text{Cl}_D, R = 0,89 \text{ (slika 4)}$$

Kod regresijske analize svojih merenja Blafox je iz serije eliminirao 25 % slučajeva i dobio koeficijent $R = 0,90$ sa nagibom regresije od 1,02. Pri tome je podvukao da je



Slika 4 — Rezultati kao na slici 2 ali je eliminirano pet slučajeva sa najlošijim podudaranjem
Fig. 4 — Results as in Fig. 2 with five worst-correlating cases being omitted

kod 4 anefričkih bolesnika sa PAH klirensom nula dobio klirens hipurana iz plazme između 40 i 100 ml/min. To je objašnjavao hipotetskim minimalnim lučenjem hipurana preko žuči. U vezi toga interesantno je primjetiti da naše regresijske linije presecaju ordinatu između vrednosti 60 i 90 ml/min, što bi moglo značiti da bi kod anefričkog bolesnika, kojeg doduše u našoj seriji nije bilo, difuzijski klirens iznosio nulu, a Blaufoxov negde oko 60 ml/min. Fenomen snižavanja aktivnosti plazme u toku od 25 min. kod anefričkih bolesnika mogao bi se prema difuzijskom konceptu objasniti protrahira- nom difuzijom radiofarmaka iz plazme u još uvijek neravnomerno popunjeni ekstra- skularni prostor.

Potpuno odvojen od komparacije klirensa Cl_B i Cl_D je problem pacijentove starosti. Bubrežna funkcija se normalno u toku života jako smanjuje, što otvara pitanje koja vrednost je obzirom na godine pretražene osobe još normalna. Odgovor na to može da se dobije samo empirijski, ali je odmah jasno, da to ne može biti neka oštro određena vrednost. »Normalni« klirens ovisi od starosti, ali i od načina života i prehrane, stanja arterijskog sistema i drugih faktora koji se ne mogu opisati brojkama i koji nama u ostalom nisu ni poznati. U datim

okvirima možemo kvantificirati jedino starost i prema njoj napraviti regresijsku analizu onih klirensa za koje smatramo da su normalni. Ovakva analiza 69 vrednosti za zdrave bubrege daje sledeće rezultate:

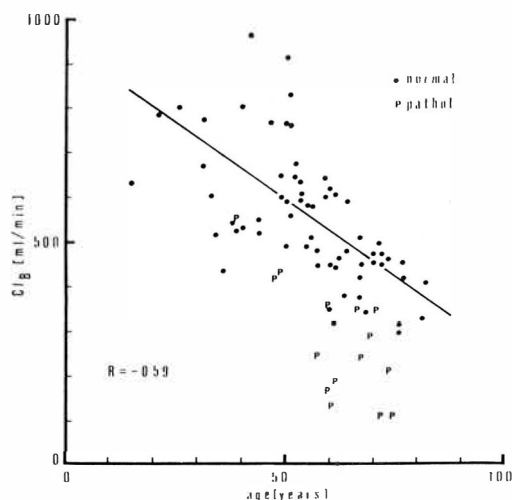
$$Cl_B = 928 - 6,8 \text{ St}, R_B = -0,59 \text{ (slika 5)}$$

$Cl_D = 1070 - 7,7 \text{ St}, R_D = -0,60 \text{ (slika 6)}$
gdje je starost (St) merena u godinama.

Prema navedenom izračunati korelacijski koeficijent $R = -0,60$ čini se realističan. Razlozi za njegovu prividno nisku vrednost nisu samo u greškama metoda, nego prvenstveno u neuvažavanju ostalih gore pomenutih faktora. Zbog toga nismo u stanju izračunati raspon normalnog klirensa kod određene starosti i taj raspon određujemo eksperimentalno. Prema našim procenama je znatan, što je prikazano na diagramu.

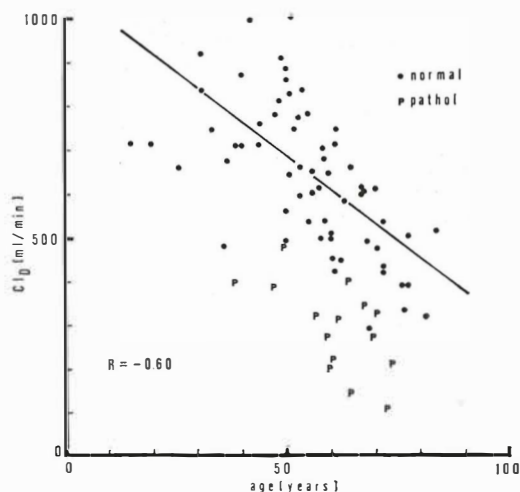
Prema klasičnim merenjima ovisnosti klirensa PAH od starosti koja su obavili na 70 lica Davies i Shock (4) pre 35 godina, regresijska analiza tog odnosa daje
 $Cl_{PAH} = 840 - 6,44 \text{ St} \quad R = -0,65$

U okviru prikazanih raspona možemo smatrati da se rezultati regresione analize



Slika 5 — Variacija 68 normalnih vrednosti Cl_B sa životnim dobom (tačke) i odgovarajuća regresijska linija. Za upoređenje pridodato je 15 patoloških slučajeva (P)

Fig. 5 — Variations of 68 normal Cl_B values (dots) with the age and the corresponding regression line. For comparison, 15 pathological cases (P) are also shown



Slika 6 — Variacija 68 normalnih vrednosti Cl_D sa životnim dobom (tačke) i odgovarajuća regresijska linija. Za upoređenje pridodato je 15 patoloških slučajeva (P)

Fig. 6 — Variations of 68 normal Cl_D values with the age (dots) and the corresponding regression line. For comparison, 15 pathological cases (P) are also shown

klirensa PAH i klirensa hipurana prema difuzijskom pa i po Blafoxovom modelu dosta dobro podudaraju. Područje normalnog klirensa prikazano je na slici 6, koju kod evaluacije u svakodnevnom radu obavezno uvažavamo, kako ne bismo zdravih bubrega proglasili za bolesne ili obrnuto.

Krajni klinički kriterij za ocenjivanje neke diagnostičke metode ostaje ipak jačina diskriminacije između zdravja i bolesti. Mi smo na slikama 5 i 6 pokazali 15 slučajeva bubrežnih bolesnika u poređenju sa »normalnim« područjem, ali opet u odnosu od starosti, i to po Blafoxu i prema difuzijskom modelu. Očigledno je, da je diskriminacijska snaga obiju metoda prilično jednaka, ali je područje delomičnog prekrivanja zdravog i bolesnog bilo nešto veće kod Blafoxove metode.

Zaključak — Iz navedenog smo zaključili, da rezultati obiju upoređivanih metoda zadovoljavajuće koreliraju ali su in vivo merenja zasnovana na difuzijskom modelu podjednaka za masovni rad i ugodnija za bolesnika.

Abstract

COMPARISON OF ^{131}I -HIPPURAN CLEARANCE AS DETERMINED ACCORDING TO BLAFOX AND DIFFUSION MODEL AND AGE-DEPENDENCY OF NORMAL VALUES

Erjavec M., Pahor S., Šnajder J.

Hippuran clearance values were determined in 73 patients with normal kidney function and in 15 patients with various kidney diseases.

Values obtained by plasma sampling and a single compartment model (Cl_B) were compared with those obtained by praecordial measurements and a two-compartment diffusion model (Cl_D).

Regression analysis showed that both methods correlate as follows: $\text{Cl}_B = 61 + 0,77 \text{ Cl}_D$, $R = 0,89$

Normal values were age-dependend as follows: $\text{Cl}_B = 982 - 6,8 \text{ St}$, $R_B = -0,59$ and $\text{Cl}_D = 1070 - 7,7 \text{ St}$, $R_D = -0,60$, respectively, (St) being the age in years.

Literatura

1. Blafox M. D., Merrill J. P.: Simplified Hippuran Clearance. Nephron 3: 274—281, 1966.
2. Cerar J. et al.: Can the Hippuran renal clearance efficiently be determined from the activity measured over praecordium alone? Radiobiol. Radiother. 4: 509—516, 1978.
3. Karner I., Margetić C.: Usporedba klirensa ^{131}I -hipurana Blafoxovom metodom i eksternim merenjima prekordialnom sondom i mikroračunom »Jožef Stefan«. Radiol. Jugosl. 16: 459—461, 1982.
4. Smith H. W.: The Kidney. Oxford University Press, New York, 1951 (332—333).

Adresa autora: Prof. dr. Marjan Erjavec, Onkološki institut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana.

**USPOREDNO ODREĐIVANJE ERPF-a ^{131}J -HIPURANOM METODOM
KRVNIH UZORAKA (MONOKOMPARTMENTALNI MODEL) I METODOM
RETENCIONE KRIVULJE IZ VIDNOG POLJA GAMA-KAMERE**

Kruhonja K., Margetić C.

Sažetak — Izvršeno je usporedno određivanje klirensa ^{131}J -Hipurana kod 241 ispitanika metodom dvaju krvnih uzoraka (u 20-toj i 30-toj min.) po Blaufox-u i pomoću retencione krivulje iz vidnog polja gama-kamere uz dvadeset-minutni uzorak krvi. Stupanj korelacije uspoređenih metoda je izvrstan i iznosi »r« = 0,903; $Sy(\text{est}) = 30,92 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

UDC: 547.582.4:615.015

Key words — ^{131}J -hippuran-blood, metabolic clearance rate, retention rate

Radiol. Jugosl., 17: 431—433, 1983

Uvod — Na Odjelu za nuklearnu medicinu Opće bolnice Osijek procjenjujemo, već 15 godina, efektivni bubrežni plazmatski protok (ERPF) metodom jednokratne injekcije ^{131}J -hipurana (^{131}J -OIH), uz dva uzorka venske krvi po monokompartmentalnom modelu (2). Za metodu imamo određene normalne vrijednosti. Za žene iznose $689 \pm 127 \text{ ml/min}$, a za muškarce $712 \pm 142 \text{ ml/min}$, bez obzira na dob ispitanika.

Mogućnost daljeg pojednostavljenja metode ukazala se primjenom gama-kamere. Isti monokompartmentalni model primjenili smo na modifikaciju metode: aktivnost u nultom vremenu određujemo na osnovu nagiba retencione krivulje u periodu od 15-te do 25-te minute, smještajući je u koordinatni mjerni sistem pomoću dvadeset-minutnog uzorka venske krvi.

Komparaciju vrijednosti ERPF-a procjenjenih ovim dvijema metodama proveli smo očekujući zadovoljavajuću korelaciju koja bi omogućila da u praksi nastavimo primjenu jednostavnije metode iz retencione krivulje, a bez značajnije promjene naših normalnih vrijednosti

Ispitanici i metoda — Ispitivanje je provedeno na 241 ispitaniku koji su bili upućeni na dinamičku scintigrafiju bubrega s ^{131}J -OIH. Koristeći aktivnost injiciranu za dinamičku scintigrafiju bubrega ($7,4 \text{ MBq } ^{131}\text{J}$ -OIH), kod svih je ispitanika ERPF procjenjen ovim dvijema metodama:

1. Jednokratnom injekcijom ^{131}J -OIH i dva uzorka krvi (u 20-toj i 30-toj minuti) po monokompartmentalnom modelu (2).

2. Istom jednokratnom injekcijom ^{131}J -OIH iz retencione krivulje iz vidnog polja gama-kamere sa 20-minutnim krvnim uzorkom, a po istom monokompartmentalnom modelu. Ad. 2. Veća regija od interesa postavlja se nešto iznad i između bubrega. Računarski program koristi dio retencione krivulje iz ovog područja u intervalu od 15-te do 25-te min. za konstrukciju pravca regresije ^{131}J -OIH iz vaskularnog i ekstravaskularnog prostora. U koordinatni sistem ga smješta pomoću aktivnosti 20-minutnog krvnog uzorka i preko istog monokompartmentalnog modela izračunava vrijednost ERPF-a.

Vrijednosti ERPF-a određenih pomoću obje metode normaliziraju se na standardnu površinu tijela i izražavaju u ml/min/1,73 m^2 .

Statističke metode obrade uključivale su ocjenu osnovnog skupa (srednja vrijednost, standardna devijacija, standardna pogreška), a za procjenu korelacije koristili smo metodu grupiranih rezultata i formule:

$$r = \frac{\Sigma xy - \frac{\Sigma x \Sigma y}{N}}{\sqrt{[\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{N}][\Sigma y^2 - \frac{(\Sigma y)^2}{N}]}}$$

$$b = \frac{\Sigma xy - \frac{\Sigma x \Sigma y}{N}}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{N}}$$

$$Sy(\text{est}) = Sy \sqrt{(1 - r^2) \frac{N - 1}{N - 2}}$$

Rezultati — Na tablici 1 prikazani su rezultati statističke obrade, a na slici 1 korelacioni dijagram.

	N	$\bar{X}$	SD
ERPF (Blafox)	241	598,3	170,3
ERPF (iz retencione krivulje)	241	545,5	167,1
$\bar{d}$		52,8 ml/min/1,73 m ²	

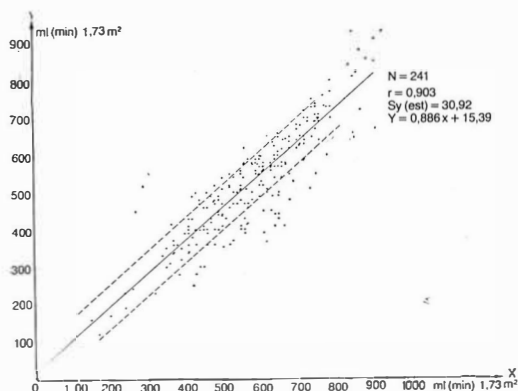
$$Y = 0,886x + 15,39$$

$$r = 0,903$$

$$b = 0,866$$

$$Sy(\text{est}) = 30,92 \text{ ml/min/1,73 m}^2$$

Tabela 1 — Rezultati statističke obrade podataka



Slika 1 — Korelacioni dijagram. Blafox-ova metoda označena pod x. Metoda određivanja ERPF-a pomoću retencione krivulje označena pod y

Rasprava — Orto-jod-hipurat je jedini analog PAH-u koji je adekvatno obilježen s radioindikatorom (¹³¹J i ¹²³J) i primjenjuje se u nuklearno-medicinskim testovima za mjerenje ERPF-a. Koristi se kao ekvivalent PAH klirensu iako zbog niže frakcije ekstrakcije ima nešto niže vrijednosti — faktor je 1,19 (6). U težnji za jednostavnom, a dostatno točnom i reproducibilnom metodom, razvio se cijeli niz modifikacija za određivanje ERPF-a pomoću ¹³¹J-OIH.

Metoda jednokratne injekcije s mjerenjem uzoraka venske krvi iz određenih vremenskih intervala radi konstrukcije pravca regresije ¹³¹J-OIH iz vaskularnog bazena, jedna je od najjednostavnijih metoda. Temelji se, međutim, na pretpostavkama koje se teško ispunjavaju i kontroliraju. Momentalno miješanje u distribucionom prostoru, inertnost ravnoteže intra i ekstravaskularnog prostora, isključivo izlučivanje putem bubrega, uvjeti su koji mahom nisu ostvarljivi ili variraju u bolesnim stanjima. Iako nije idealno točan, test je jednostavan, lako se standardizira, reproducibilan je osobito za pojedinog ispitanika, a pouzdan u ocjeni normalne funkcije, te lako i umjereno reducirane globalne bubrežne funkcije (4, 9).

Metode jednokratne injekcije s vanjskim mjerenjima opadajuće aktivnosti baziraju se na pretpostavci da se mjerenjem vrši registriranje izčežavanja ¹³¹J-OIH iz intra i ekstravaskularnog prostora, te da inertnost ravnoteže ta dva prostora ne utječe na točnost mjerenja. Ta pretpostavka nije točna jer približno 25—30 % tijela (ekstremiteti) ima vrlo sporu ravnotežu intra i ekstravaskularnog prostora. Pri tom se kalibriranje retencione krivulje vrši s krvnim uzorcima čije su krivulje izčežavanja znatno brže (1, 2, 3, 6, 7, 8).

Zbog toga smo i očekivali razliku vrijednosti ERPF-a određenih ovim dvijema metodama, iako smo koristili isti monokompartmentalni model. Ispitivanjem smo testirali linearnost i smjer pomaka rezultata. Potvrdili smo izvrsnu korelaciju ovih dviju metoda sa sistematskim pomakom vrijednosti ERPF-a određenih pomoću retencione krivulje za srednju diferenciju od —52 ml/min/1,73 m².

Zaključci — 1. Vrijednosti ERPF- određeni pomoću retencione krivulje iz vidnog polja gama-kamere pokazuju izvrsnu linearnu korelaciju s vrijednostima naše standardne Blaufox-ove tehnike.

2. Kao jednostavniju metodu koja zahtijeva samo jedan uzorak krvi koristit ćemo je za ocijenu ERPF-a kod svih ispitanika kojima se radi dinamička scintigrafija bubrega s ^{131}J -OIH.

8. Oberhausen E.: Bestimmung der Nieren-clearance durch externe Gamastrahlenmessung. U: 5. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuclearmedizin, 1967 (323).

9. Rösler H.: Ortho-Jodhippursäure-Tota-Clearance nach der vereinfachten ^{131}J singleshot-Methode. Hoechst, SM 1968.

Abstract

COMPARISON OF ^{131}J -HIPPURAN CLEARANCE DETERMINATION BY BLAUFOX METHOD (MONOCOMPARTMENTAL MODEL) AND BY RETENTION CURVE USING GAMMA-CAMERA

Kruhonja K., Margetić C.

The comparison of ^{131}J -hippuran clearance values was performed in 241 patients using two blood samples (in 20th and 30th minute) according to Blaufox method and by retention curve using gamma-camera and one blood sample (in 20th minute). The correlation coefficient is 0,903, $S_y(\text{est}) = 30,92 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Literatura

1. Assaily J. i sur.: Individual renal clearance measurements in man using the early part of ^{131}J -OIH renogram comparison with $^{199}\text{HgCl}_2$ fixation. U: Radioactive Isotope in Klinik und Forschung. XII Band. R. Höfer. Urban-Schwarzenberg, 1976 (255).

2. Blaufox D. M. i sur.: Simplified hippuran clearance, Measurement of renal function in man with simplified hippuran clearance. Nephron 3: 274, 1966.

3. Britton K. E. i sur.: The measurement of individual renal function: a comparison of gamma-camera-light-pen system with background subtraction renography. U: XI Jahrestagung Gesellschaft für Nuclear Medizin, 1974 (186).

4. George K.: In vivo function tests in Nuclear Nephrology, an improved modification of the "Old Probe" technique. J. Nucl. Med. 19: 221, 1978.

5. Gore W. L.: Statistical Methods for Chemical Experimentation. Interscience publ. inc. New York, 1952.

6. Grossman Z. D. i sur.: Comparison of renal extraction efficiency of radioactive agents in the normal dog. J. Nucl. Med. 20: 629, 1979.

7. Kontzen F. N. i sur.: Comprehensive renal function studies. Technical aspects. J. Nucl. Med. Technology 5: 81, 1977.

Adresa autora: Katarina Kruhonja, Odjel za nuklearnu medicinu, Opća bolnica, Park Lenjina, 54000 Osijek.

SIEMENS

MOBILETT

Korak naprijed na području pokretnih rentgen aparata

- Jednostavan transport bez motornog pogona
- Novi težinski ujednačen ručni sistem za brzo i jednostavno rukovanje
- Visokofrekventni generator za višepulsni visoki napon za optimalno doziranje
- Mikroprocesorom postiže se visoka točnost odabranog faktora osvetljenja
- Prema higijenskim zahtjevima prilagođen desen
- Vrlo lagan i postiže najvišu snagu na svakoj utičnici — 220 V

- | | |
|--|-------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• do 30 kW• do 400 mA• do 133 kV• do 3 ms | } kod samo 230 kg |
|--|-------------------|



Zastupstvo u Jugoslaviji:

BANEX

Trg Sportova 11
41000 Zagreb

BANEX

Jurija Gagarina 216, Blok 61
11070 Beograd

BANEX/MEDITEHNA

Belasica BB/Rajon 40
91000 Skopje

DOPRINOS PERFUZIONE PLANARNE I 7 PH TOMOSCINTIGRAFIJE MIOKARDA U DIJAGNOSTICI ISHEMIJSKE KORONARNE BOLESTI

Malešević M., Stefanović Lj., Trifunović S.

Sažetak — Analizirani su perfuzioni planarni i 7 ph tomoscintigrami kod 38 bolesnika. Bolesnici su podeljeni, prema kliničkoj dijagnozi, u četiri grupe: Angina pectoris 12 bolesnika, Status post infarctus myocardi 18 bolesnika, Status post Ao-Co-bypass 4 bolesnika, ostale bolesti 4 bolesnika. Pokazano je da najviše razlike u dobijanju informacija na planarnom i 7 ph tomoscintigramu ima kod bolesnika sa anginom pectoris, ta razlika je u 50% scintigrafskih rezulata. Kod ostale tri grupe razlika je minimalna ili ne postoji. Mišljenje smo da perfuzionu tomoscintigrafiju miokarda treba najčešće raditi kod bolesnika sa anginom pectoris kao odličan skrining test, pouzdaniji od planarne scintigrafije.

UDC: 611.127:616-005.4:616-073.75

Key words — ischemic coronary disease, myocardium, radionuclide imaging, angina pectoris-diagnosis

Radiol. Jugosl., 17: 435—438, 1983

Uvod — O metodologiji perfuzione planarne i 7 ph tomoscintigrafije miokarda pisali smo više puta, radovi su saopšteni i publikovani (2, 3, 4, 5).

Cilj rada je da ispitamo na sopstvenom materijalu u kojoj meri perfuziona planarna i 7 ph tomoscintigrafija miokarda doprinose dijagnostici oštećenja koronarnih arterija u poređenju sa topografskom raspodelom ^{201}Tl i kvalitetu perfuzije da vidimo da li postoji razlika u dobijanju informacija sa planarnog i tomoscintigrama kod istog bolesnika i da li se može odrediti kojim bolesnicima treba raditi planarnu a kojim 7 ph tomoscintigrafiju miokarda.

Materijal i metod — Analizirali smo perfuzione scintigrame miokarda, kod 38 bolesnika, rađene sa ^{201}Tl pomoću paralelnog i 7 ph kolimatora istog dana. Scintigrami su rađeni kod 33 muškaraca i 5 žena. Životna dob kod muškaraca bila je od 33 do 61 godine, prosečno 47 god., a za žene od 36—50 godina, prosečno 40 god. Bolesnici su podeljeni u 4 grupe prema kliničkoj dijagnozi, prikazano u tabeli 1.

Svim bolesnicima pred snimanje perfuzione scintigrafije, rađen je ergometrički test opterećenjem po protokolu Bruce-a (1), do postizanja maksimalnog tolerantnog opterećenja, nakon čega se injicira ^{201}Tl u dozi od 74 MBq i vrši snimanje pomoću gama kamere prvo sa paralelnim i odmah potom sa 7 ph kolimatorom. To je snimanje u stresu i ono se završava do 30 min. od injiciranja ^{201}Tl . Tri do četiri sata kasnije izvodi se snimanje u redistribuciji (1, 2, 3, 4, 6).

Rezultati i diskusija — Za analizu perfuzionih scintigrama koristili smo dve sheme iz literature: jednom od njih određuje se mesto koronarnih arterija prema topografskoj raspodeli perfuzije kod planarnih scintigrama, a drugom defekti perfuzije na 10 tomoscintigrafskih preseka kod analize 7 ph tomoscintigrama. (6).

Kliničku dijagnozu angine pectoris imalo je 12 bolesnika (tabela 2): 11 muškaraca, prosečne starosti 49 g. i jedna žena od 50 godina. Ergometrički test bio je od 75—150 W/118 W. Četiri bolesnika (33%) imali su reverzibilne promene na planarnom i 7 ph

Grupa	Kl. dijagnoza	Broj
I	Angina pectoris	12
II	St. post inf. myocardi	18
III	St. post Ao-Co-bypass	4
IV	Ostale bolesti (bolesti koronarnog rizika i smetnje sprovođenja)	4
Ukupno:		38

Tabela 1 — Grupe ispitanika
Table 1 — Groups of patients

Anginu pectoris imalo je 12 bolesnika: 11 muškaraca (49 godina) i jedna žena (50 godina).
Ergo-test 75—150 W/118 W

Kl. dg. = Sc. zaključku	4 (33 %)	Pl. sc. = Tomosc.
Kl. dg. ≠ Sc. zaključku	8 (67 %)	2 Pl. sc. = Tomosc. 2 Pl. sc. ≠ Tomosc.
Pl. sc. = Tomosc.	6 (50 %)	
Pl. sc. ≠ Tomosc.	6 (50 %)	

Tabela 2 — Bolesnici sa anginom pectoris
Table 2 — Patients with angina pectoris

Stanje posle prebolelog infarkta imalo je 18 bolesnika: 15 muškaraca (46 godina) i 3 žene (35 godina). Ergo-test 50—150/125 W

Kl. dg. = Sc. zaključku	14 (77 %)	11 Pl. sc. = Tomosc. 3 Pl. sc. ≅ Tomosc.	61 % 16 %
Kl. dg. ≠ Sc. zaključku	4 (22 %)	2 Pl. sc. ≠ Tomosc. 2 Pl. sc. = Tomosc.	11 % 11 %

Tabela 3 — Pacijenti nakon prebolelog infarkta miokarda
Table 3 — Post myocardial infarction patients

tomoscintigramu u području LAD-a i vrlo diskretno na druge dve koronarne arterije. Kod njih je klinička dijagnoza odgovarala scintigrafskom zaključku. Kod 8 bolesnika (67 %) klinička dijagnoza nije odgovarala scintigrafskom zaključku: dva bolesnika su imala uredan planarni i tomoscintigram, pa je prema scintigrafskom zaključku kod njih bila isključena angina pectoris. Kod 6 (50 %) bolesnika planarni i tomoscintigram nisu davali iste scintigrafske zaključke, tj. planarni scintigram je pokazivao reverzibilne a tomoscintigram ireverzibilne promene, ubedljive, sa perfuzionim defektom u dva pa i tri preseka, pa je scintigrafski zaključak bio, za ove bolesnike da postoje obstruktivne promene na koronarnim sudovima.

Kliničku dijagnozu prebolelog infarkta imalo je 18 bolesnika (tabela 3): 15 muškaraca, prosečne starosti 46 g. i tri žene, prosečne starosti 35 godina. Test opterećenja bio je od 50—150 W/125 W. Klinička dijag-

noza odgovarala je scintigrafskom zaključku kod 14 bolesnika (77 %). Informacije planarnog i tomoscintigrama su se poklapale kod 11 (61 %) bolesnika; kod tri bolesnika planarni i tomoscintigrami su bili slični uz dodatno bolje informacije sa tomoscintigrama. Kod 4 (22 %) bolesnika scintigrafski zaključak nije odgovarao kliničkoj dijagnozi: kod dva bolesnika scintigrami su pokazivali različite informacije — planarni scintigram praktično uredan, a tomoscintigram ireverzibilne manje promene; i još dva bolesnika imala su uredan planarni i tomoscintigram.

Kliničku dijagnozu stanja nakon postavljenog Ao-Co-bypass-a imala su 4 bolesnika (tabela 4): 3 muškarca, prosečne starosti 47 god. i jedna žena od 44 god. Test opterećenja kretao se od 75—175 W/90 W. Kod jednog bolesnika planarni i tomoscintigrami bili su uredni, što pokazuje da Ao-Co-bypass odlično funkcioniše. Kod dru-

Stanje nakon Ao-Co-bypass-a imalo je 4 bolesnika: tri muškarca (47 godina) i jedna žena (44 godine). Ergo-test 75—175 W/90 W

Kl. dg. $\neq$ Sc. zaključku	1 (25 %)	Pl. sc. = Tomosc.
Kl. dg. = Sc. zaključku	3 (75 %)	Pl. sc. = Tomosc.

Tabela 4 — Pacijenti nakon Ao-Co-bypass-a

Table 4 — Patients after Ao-Co-bypass

Ostale bolesti (bolesti koronarnog rizika i smetnje u sprovodnom sistemu): 4 bolesnika muškog pola (47 godina). Ergo-test: 100—150 W/140 W

Pl. sc = Tomosc. kod svih ispitanika

Tabela 5 — Ostali pacijenti

Table 5 — Other patients

ga tri bolesnika dobijene su iste informacije sa planarnog i tomoscintigrama, ali su nazivali bili patološki.

Četvrtu grupu činili su bolesnici koji nisu imali manifestne znake ishemijske koronarne bolesti, ali su objektivno imali nešto od koronarnog rizika (gojaznost, hipertenziju, smetnje u sprovodnom sistemu prema EKG-u WPW sindrom, blok leve grane). U ovoj grupi bilo je 4 bolesnika (tabela 5): 4 muškarca prosečne starosti 47 godina. Ergometrijski test za ovu grupu kretao se od 100—150 W/140 W. Kod svih ispitanika planarni scintigram korelirao je sa tomoscintigramom.

Perfuziona scintigrafija miokarda, planarna ili tomoscintigrafija, ima pravu dijagnostičku vrednost samo ako se radi nakon maksimalno tolerantnog testa opterećenja i ako se analiziraju uporedo scintigrami u stresu i redistribuciji, nakon čega se može pouzdano odrediti kvalitet perfuzije (normalna ili reverzibilno ili ireverzibilno poremećena perfuzija). Perfuzioni defekt za koga se ne zna kvalitet, nema pravog dijagnostičkog značenja, sem kod akutnog infarkta. Prema topografskoj lokalizaciji perfuzije može se odrediti koji je koronarni sud oštećen, a prema kvalitetu perfuzije i tip oštećenja, stenoza ili okluzija koronarnog suda.

Našim ranijim rezultatima (3) a i podacima iz literature (7) uočava se da je perfuziona tomoscintigrafija osetljivija i tačnija u odnosu na planarnu.

U radu smo pokazali da najviše razlike u dobijanju informacija sa planarnog i tomoscintigrama ima kod bolesnika sa kliničkom dijagnozom angina pectoris (50 %),

kod bolesnika nakon prebolelog infarkta 22 %, a kod zadnje dve grupe ne postoji.

Zaključak — Perfuziona planarna i 7 ph tomoscintigrafija miokarda ima svoje pravo mesto u dijagnostici ishemijske koronarne bolesti samo ako se radi nakon dobro izvedenog testa opterećenjem, uz istovremenu analizu scintigrama u stresu i redistribuciji, kako bi se najtačnije odredio kvalitet perfuzionog defekta, a prema kvalitetu defekta i tip oštećenja, stenoza ili okluzija koronarnog suda. Topografskom raspodelom perfuzije odredi se i koji je koronarni sud zahvaćen, pa se može videti da li se radi o jedno-sudovnoj ili višesudovnoj koronarnoj bolesti.

Pokazano je da najviše razlike u dobijanju informacija sa planarnog i 7 ph tomoscintigrama ima u bolesnika sa anginom pectoris 50 % u korist tomoscintigrafije. Kod ostale tri grupe ispitanika razlika je mala ili ne postoji.

Mišljenja smo da perfuzionu 7 ph tomoscintigrafiju miokarda treba najčešće raditi kod bolesnika sa anginom pectoris i u drugim klinički diskutabilnim slučajevima.

Abstract

CONTRIBUTION OF PERFUSION PLANAR AND 7 PH TOMOSCINTIGRAPHY OF THE MYOCARDIUM IN DIAGNOSIS OF ISCHAEMIC CORONARY DISEASE

Malešević M., Stefanović Lj. and Trifunović S.

Perfusion planar and 7 ph tomoscintigrams of 38 patients were analyzed. The patients were divided into four groups based on the clinical diagnosis: Angina pectoris 12 patients, Status post infarctus myocardii 18, Status post Ao-Co-

bypass 4 and other diseases 4 patients. Most differences regarding the information obtained by planar and 7 ph tomoscintigraphy were shown in the patients with angina pectoris; the difference was in 50 % of scintigraphic findings. In the remaining three groups the difference was minimal or absent. We think that perfusion tomoscintigraphy of the myocardium should be performed most frequently in patients with angina pectoris being an excellent screening test more reliable than planar scintigraphy.

Literatura

1. Ashburn W. L., Beler G. A., Bloomfield M. E. et al.: Optimizing Tallium-201 Imaging. NEN Droieich, 1980.
2. Malešević M., Trifunović S., Stefanović Lj.: Perfuziona scintigrafija miokarda sa ^{201}Tl u koronarnoj ishemijskoj bolesti. Radiol. lugosl. 15: 359—362, 1981.
3. Malešević M., Trifunović S., Stefanović Lj., Pješivac Z.: Perfuziona tomoscintigrafija miokarda rađena sa 7-pinhole kolimatorom. Medicinski Pregled 1—2: 11—14, 1983.
4. Malešević M., Stefanović Lj., Trifunović S., Pješivac Z.: Perfuziona scintigrafija miokarda rađena sa paralelnim i 7 ph kolimatorom. Radiol. lugosl. (u štampi), 1983.
5. Malešević M., Stefanović Lj., Trifunović S.: Klinički značaj 7 ph tomoscintigrafije miokarda u ishemijskoj koronarnoj bolesti. Simpozijum kardiologa Jugoslavije, Ohrid, 27—29. aprila 1983, Zbornik radova, 1983.
6. Vogel R. A., Rirch D., Lefree M., Steele O.: A new method multiplanar emission tomography using a seven pinhole colimator and Anger scintillation camera. J. Nucl. Med. 19: 648—654, 1978.
7. Thrall H. J., Resossi R., Kline R., Brady T., Rogere L.: Thallium 201 imaging of planar and seven-pinhole tomographic techniques. J. Nucl. Med. 21: 70, 1980.
8. Willismus D. L., Ritchie J. L., Harp G. D., Caldwell J. H., Hamilton G. W.: In vivo simulation Thallium-201 myocardial by seven pinhole emission tomography. J. Nucl. Med. 21: 821—828, 1980.

Adresa autora: Dr Milica Malešević, specijalista nuklearne medicine, Institut za onkologiju, Zavod za nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Novi Sad, 21204 Sremska Kamenica.

UPOREĐENJE TRI RADIONUKLIDNA METODA ZA ODREĐIVANJE EJEKCIONE FRAKCIJE LEVE KOMORE SRCA

Stefanović Lj., Malešević M., Trifunović S.

Sažetak — Ejekciona frakcija leve komore određena je u 10 ispitanika pomoću tri metoda: iz prvog prolaza radiofarmaka metodom Kurtz-a et al, a nakon njegove ekvibracije u cirkulaciji metodama Jones-a et al. i Idoine-a et al. Sva tri metoda daju reproducibilne rezultate, koji međusobno koreliraju u visokom stupnju. Ekvilibrijumski metodi imaju preimućstvo nad metodom prvog prolaza zbog pogodnosti u tehnici izvođenja; pored toga, njima se sem globalne ejekcione frakcije dobijaju i neki drugi, klinički upotrebiti parametri (regionalna raspodela ejekcije, srednja i maksimalna brzina ejekcije).

UDC: 612.17:612.19:616-073.75

Key words — heart function tests, radionuclide imaging, ventricular ejection fraction

Radiol. iugosl., 17: 439—442, 1983

Uvod — Određivanje ejekcione frakcije leve komore srca radionuklidnim tehnikama je jedna od najčešće traženih pretraga iz domena nuklearne kardiologije. U literaturi je prikazano više metoda ili njihovih modifikacija za određivanje ejekcione frakcije. Pojedine od njih izvode se korak po korak, druge su semiautomatske, a neke su automatizovane praktično u potpunosti. Neke od ovih metoda komercijalno se distribuiraju u sklopu paketa kliničkih aplikacionih programa.

Cilj našeg rada bio je da međusobno uporedimo u istih ispitanika tri radionuklidna metoda za izračunavanje ejekcione frakcije leve komore srca.

Materijal i metodi — Ejekcionu frakciju odredili smo u 10 ispitanika životne dobi između 11 i 69 godina. Od njih su 2 bile žene, a 8 muškarci. Uputne dijagnoze bile su u 6 ispitanika koronarna bolest ili sumnja na nju, u 2 primarna miokardiopatija, u jednog valvularna mana srca, u jednog urođena srčana mana.

Svim ispitanicima intravenozno je injiciran Sn-pirofosfat u dozi $10 \mu\text{g/kg}$ telesne težine, a 15 minuta kasnije u kubitalnu venu bolus tehnikom aplikovana je doza od 555 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehnetata u volumenu od oko 0,5 ml. Tokom prvog prolaza radioizotopa kroz vaskularni sistem srce-pluća snimljen je radioangiokardiogram u anteriornoj projekciji. Snimanje je trajalo 25 sekundi, a početo je neposredno po pojavi radiofarmaka u vidnom polju gama-kamere. Pet do osam minuta kasnije, nakon vezivanja radioindikatora za eritrocite i njegove ekvibracije u cirkulaciji, snimljen je radionuklidni ventrikulogram u prednjoj levoj polukosoj projekciji (oko 45°) sa blagim zakošenjem glave gama-kamere put kaudalno (oko 10°), za vreme od 10 minuta. Snimanje je vršeno gama-kamerom LFOV »Searle«, a snimljene informacije su akvirirane u računaru PDP 11/34 »DEC«, na kome je instaliran Software GAMMA-11/3. Prvi prolaz radioindikatora registrovan je u vremenskim sekvencama trajanja po 100 milisekundi. Pri snimanju ventrikulograma kao okidač je korišćen elektrokardiografski signal. Trajanje jedne vremenske sekvence ventrikulograma izno-

silo je 40 milisekundi, a ukupno je u jednoj srčanoj revoluciji snimljeno do 21 sekvencija.

Ejekciona frakcija leve komore izračunata je iz prvog prolaza radiofarmaka metodom Kurtz-a et al. (3, 5), a iz ekvilibrijumske studije metodom Jones-a et al. (2) i metodom Idoine-a et al. (1, 4). Sva tri metoda nalaze se u kliničkim aplikacionim kompletima GAMMA-11 firme »DEC«.

Izračunavanje ejekcione frakcije iz snimljenih informacija izvršeno je po dva puta svakim od metoda. Postupak izračunavanja u svih ispitanika izvela je jedna osoba.

Rezultati — Srednje vrednosti i rasponi rezultata ejekcione frakcije leve komore, izračunate pomoću 3 metoda u 10 ispitanika, prikazani su u tabeli 1. Najniže su bile ejekcione frakcije određene metodom Jones-a et al. Od njih su bile veće u proseku za 0,9 % ejekcione frakcije izračunate metodom Kurtz-a et al. Ejekcione frakcije izračunate metodom Idoine-a et al. bile su najveće; prosečno su bile veće od izračunatih metodom Jones-a et al. za 6,8 %, a od izračunatih metodom Kurtz-a et al. za 5,9 %. Koeficijenti korelacija između ejekcionih frakcija određenih svakim od metoda prikazani su u tabeli 2.

Srednje razlike i njihove standardne greške između dva izračunavanja ejekcione

Metod izrač. EF	Sred. vred. EF	Raspon EF
Kurtz et al.	47,6 %	16,5 %—72,0 %
Jones et al.	46,7 %	13,5 %—68,5 %
Idoine et al.	53,5 %	24,0 %—71,5 %

Tabela 1 — Rezultati izračunavanja ejekcione frakcije

Table 1 — Results of ejection fraction calculations

Metod izračunavanja EF	Koeficijent korelacije
Kurtz et al./Jones et al.	0,946
Kurtz et al./Idoine et al.	0,921
Jones et al./Idoine et al.	0,986

Tabela 2 — Korelacije između ejekcionih frakcija izračunatih pomoću tri metoda

Table 2 — Correlation between ejection fractions calculated by three methods

Metod određivanja EF	Sred. razlika	Stand. greška
Kurtz et al.	4,1 %	1,43 %
Jones et al.	3,2 %	1,08 %
Idoine et al.	3,6 %	0,76 %

Tabela 3 — Razlike između dva izračunavanja ejekcione frakcije istim metodom

Table 3 — Differences between two ejection fraction calculations by the same method

frakcije svakim od metoda prikazane su u tabeli 3. Testiranjem T-testom utvrđeno je da se srednje razlike između dva izračunavanja ejekcione frakcije svakim od tri metoda međusobno ne razlikuju signifikantno (u svim slučajevima je $p > 0,5$).

Vreme potrebno za izračunavanje ejekcione frakcije metodom Kurtz-a et al. iznosi prosečno 14 min. (11—18 min.), ako se koristi metod Jones-a et al. prosečno je 17,7 min. (16—22 min.), a pri primeni metoda Idoine-a et al. je 13,4 min. (10—20 min.).

Diskusija — Gama-kamere sa priključnim računarom danas su standardna oprema nuklearno-medicinskih institucija. Ovom opremom se ejekciona frakcija može određivati kao rutinski postupak u kardioloških pacijenata. Korišćenjem standardizovanih, komercijalno dostupnih programa značajno se skraćuje vreme potrebno za njeno izračunavanje, postupak se izvodi uvek na isti način, a mogućnost subjektivnog uticaja na dobijeni rezultat smanjuje se utoliko više što je program u većoj meri automatizovan.

U našem radu mi smo, na 10 ispitanika sa normalnom i smanjenom ejekcionom frakcijom u miru, komparirali tri metoda za njeno određivanje, koji se mogu nabaviti od firme »DEC« u kompletima kliničkih aplikacionih programa. Varijabilnost između rezultata dva izračunavanja ejekcione frakcije pomoću svakog od tri primenjena metoda nije se razlikovala signifikantno. Ejekcione frakcije izračunate metodom Jones-a et al. bile su u proseku najniže, a nešto više su bile određene metodom Kurtz-a et al., no razlike između dobijenih rezultata nisu bile signifikantno veće od razlika između dva izračunavanja ejekcione frakcije istim metodom ($p > 0,1$). Ejekcione frakcije određene metodom Idoine-a et al. su u proseku bile najviše; razlika između ejekcionih

frakcija određenih ovim metodom i određenih pomoću druga dva metoda bila je signifikantno veća od razlika između dva izračunavanja ejeckionih frakcija istim metodom ($p < 0,05$). Moguće da na odstupanje rezultata određenih postupkom po Idoine-u et al. od rezultata dobijenih pomoću druga dva metoda utiče to što je program originalno kreiran za obradu ventrikulograma snimljenog pomoću »slant hole« kolimatora, a mi smo koristili »parallel hole« kolimator. Korelacija između ejeckionih frakcija određenih pomoću svakog od tri metoda je vrlo visoka. Prosečno vreme potrebno za izračunavanje ejeckionih frakcija je praktično iste dužine ako se primene metodi Kurtz-a et al. i Idoine-a et al., a nešto je duže, ali ne bitno, pri radu metodom Jones-a et al.

Metod Kurtz-a et al. koristi prvi prolaz radioindikatora za izračunavanje ejeckione frakcije, što nosi u sebi probleme vezane za injiciranje kvalitetnog bolusa radiofarmaka (visoka specifična radioaktivnost, potreban komplet za injiciranje bolusa, dobre vene pacijenta, uvežbani personal itd.). Postavljanje granica između leve komore i aorte značajno utiče na veličinu izračunate ejeckione frakcije, te je za taj deo postupka potrebno iskustvo i velika preciznost. Metod daje nepouzdanu rezultate ako postoji levo-desni šant. Nije pogodan za određivanje ejeckione frakcije tokom izvođenja testa fizičkog opterećenja.

Metodi Jones-a et al. i Idoine-a et al. primenjuju se za određivanje ejeckione frakcije iz ventrikulograma snimljenog nakon ekvibracije radiofarmaka u vaskularnom prostoru, te prilikom njihovog izvođenja nema problema vezanih za njeno određivanje tehnikom prvog prolaza. Pogodni su ne samo za određivanje ejeckione frakcije u miru, nego i pri testu fizičkog opterećenja. Za izvođenje ekvilibrijumskih metoda neophodan je dodatni uređaj — elektrokardiografski vremenski okidač, kao i velika centralna memorija računara. Vreme angažovanja gama-kamere i računara za akviziciju podataka je relativno dugo, iznosi 10 minuta. Prilikom korišćenja metoda Idoine-a et al. neophodno je precizno ocrtavanje granica leve komore; njihovim nedovoljno tačnim postavljanjem značajno se može

uticati na rezultat izračunavanja ejeckione frakcije. Kada se koristi metod Jones-a et al., omeđavanje leve komore nije kritično u toj meri kao pri prethodnom postupku, pošto program automatski koriguje manje greške. Program Jones-a et al. pored ejeckione frakcije istovremeno izračunava srednju i maksimalnu brzinu ejeckije. Metodom Idoine-a et al., pored globalne, izračunavaju se regionalne ejeckije leve komore, što zajedno sa funkcijom slikom raspodele ejeckione frakcije i tzv. »paradoksnom« slikom, koje se takođe dobijaju tokom izvođenja programa, daje podatke o kontraktilnosti pojedinih segmenata miokarda leve komore.

Zaključak — Ispitana su tri semiautomatska metoda za određivanje ejeckione frakcije leve komore. Rezultati izračunavanja su reproducibilni. Ejeckione frakcije dobijene pomoću sva tri metoda međusobno koreliraju u vrlo visokom stupnju. Ekvilibrijumski metodi (po Jones-u et al. i Idoine-u et al.) imaju preimućstvo nad metodom prvog prolaza (po Kurtz-u et al.) zbog pogodnosti u tehnici izvođenja; pored toga, njima se sem globalne ejeckione frakcije dobijaju i neki drugi, klinički upotrebiti parametri (srednja i maksimalna brzina ejeckije, regionalne ejeckije i dr.).

Abstract

COMPARISON OF THREE RADIONUCLIDE METHODS IN THE DETERMINATION OF THE HEART LEFT VENTRICLE EJECTION FRACTION

Stefanović Lj., Malešević M., Trifunović S.

The ejection fraction of the heart left ventricle was determined in 10 patients by three methods: from the first pass of the radiopharmaca by the method of Kurtz et al., after its equilibration in the circulation by the methods of Jones et al. and Idoine et al. All three methods give the reproducible results which mutually correlate to a high degree. The equilibrium methods have an advantage over the method of the first pass because of their suitability in the performing technique; also, in addition to the global ejection fraction other clinically usable parameters (regional distribution of ejection, the mean and maximal ejection rate) are obtained.

Literatura

1. Idoine J., Zielonka J., Parker J. A. et al.: Calculation of regional ejection fraction using radionuclide ventriculography — Part I and Part II. *Gamma-11 Clin. Appl. Pack. (DEC)* 1: 25—34, 1980.
2. Jones J. P., Price R. R., Born M. L. et al.: Determination of ventricular volume curve with automated edge detection. *Gamma-11 Clin. Appl. Pack. (DEC)* 1: 15—24, 1980.
3. Kurtz D., Ahnberg S., Freed M. et al.: Quantitative radionuclide angiocardiology — Determination of left ventricular ejection fraction in children. *Brit. Heart J.* 38: 943—966, 1976.
4. Maddox D. E., Wynne J., Uren R. et al.: Regional ejection fraction: a quantitative radionuclide index of regional left ventricular performance. *Circulation* 59: 1001—1009, 1979.
5. ———: Ejection fraction calculation (dynamic method). In: *Gamma-11 F/B V2 Clinical demonstration programs — Manual (DEC)*.

Adresa autora: Doc. dr. sci. Ljubomir Stefanović,
Zavod za nuklearnu medicinu Instituta za onkologiju, 21204 Sremska Kamenica.

ODREĐIVANJE DVODIMENZIONALNIH VELIČINA KOMPJUTERIZOVANOM GAMA KAMEROM

Bošnjaković V., Pavlović S., Obradović V.

Sažetak — Prikazana je metoda za određivanje dvodimenzionalnih veličina na planarnim snimcima načinjenim kompjuterizovanom gama kamerom sa paralelnim kolimatorom. Metoda je zasnovana na nezavisnosti veličine slike od dubine objekta, prostornoj rezoluciji koja je praktično definisana veličinom matrice — piksela računara i na ekvivalentnosti veličine matrice sa prečnikom efektivnog vidnog polja gama kamere.

Rezultati eksperimentalnih nalaza na posebno načinjenim fantomima ukazali su da metoda, na bazi interaktivnog računarskog programa za izračunavanje i ispis dvodimenzionalnih veličina u cm, zadovoljavajuće reprodukuje horizontalne, vertikalne i »kose« (u odnosu na x, y, osu) dužine, u domenu greške od $\pm 0,5$ veličine ćelija matrice računara koja je primenjena.

UDC: 616-073.75:539.166.8

Key words — computerized gamma camera-diagnostic use, radionuclide imaging

Radiol. Jugosl., 17: 443—447, 1983

Uvod — U nuklearnoj medicini kao i u kliničkoj praksi među značajne dijagnostičke informacije spadaju podaci o dvodimenzionalnim veličinama organa (srce, pluća, jetra, slezina, bubrezi, itd.) i patoloških malformacija (ciste, tumori, metastaze, itd.). Gama kamere i pravolinijski skeneri kao uređaji za vizualizaciju sa analognim ispisom slike ne mogu ispravno da reprodukuju različite anatomske-patološke veličine. Gama kamere (GK), najšire korišćeni vizualizacioni sistemi u savremenoj nuklearnoj medicini, imaju dva dodatna uređaja koji pružaju relativno grubu informaciju o veličini organa:

— »anatomski markeri« pomažu za procenu položaja i veličine organa i malformacija u situacijama kada se isti mogu otkriti kliničkim pregledom;

— »multiimage format« (»microdot«) sistemi imaju nedostatak da je analogna slika dobijena scintilacionom kamerom zbog nedovoljne gustine elemenata slike (»dot«-ova) pri srazmeri 1 : 1 samo grubo približna odgovarajućoj prirodnoj veličini.

Metoda za dvodimenzionalno merenje veličine organa i malformacija koju prika-

zujemo zasniva se na bitnim karakteristikama savremenih GK povezanih sa mini digitalnim računarima:

— veličina slike dobijena scintilacionom kamerom korišćenjem kolimatora sa paralelnim otvorima nezavisna je od distance kolimator—izvor zračenja (1);

— prostorna rezolucija koja je u takvoj situaciji praktično određena veličinom matrice računara omogućava pravilnu procenu dvodimenzionalnih veličina kod planarnih projekcija.

Teoretska razmatranja

Pri »normalnom« modalitetu sakupljanja podataka (tj. ne pri »zoom« modalitetu) širina — strana matrice računara, S (ćelija), ekvivalentna je prečniku efektivnog vidnog polja GK, D (cm), podrazumevajući korišćenje odgovarajućeg kolimatora sa paralelnim otvorima. Tako, broj ćelija matrice — »piksela« u jednom redu ili koloni, N (ćelija), pomnožen sa odnosom, D/S, daje veličinu dužine tog reda (ili kolone), L (cm):

$$N (\text{ćelija}) \times D (\text{cm}) / S (\text{ćelija}) = L (\text{cm}) (1)$$

Ako se kao region od interesa (ROI) povuče linija koja obuhvata jedan red (ili kolonu) piksela duž širine i/ili visine (tj. duž horizontalne, X, ili vertikalne, Y, ose) odgovarajućeg organa, prečnika malformacije ili bilo koje željene distance, jedan od podataka koji se računom može dobiti jeste broj ćelija matrice unutar te ROI linije. Ovo predstavlja osnovu za izračunavanje dužine dotične linije prema jednačini 1.

U nekim situacijama može biti potrebnije merenje »kosih« dužina, tj. dužina pod različitim uglovima u odnosu na X i Y ose koordinatnog sistema matrice. Tada, dve ROI linije duž kateta pravouglog trougla povučene da bi se dosegle željene krajnje tačke »kose« distance koja se meri, mogu da odrede dotično rastojanje kao hipotenuzu pravouglog trougla. Takav pristup omogućava izračunavanje »kosih« dužina primenom Pitagorine teoreme.

Tako, »koša« dužina — hipotenuza, C (ćelija), određena je izrazom:

$$C = \sqrt{A^2 + B^2} \quad (2)$$

gde su A i B (ćelije) ROI linije duž kateta dotičnog pravouglog trougla; primenom jednačine 1, gde se C uzima kao N, dobija se vrednost »kose« dužine, L, izražene u cm.

Materijal i metode — Angerova GK* sa standardnim efektivnim vidnim poljem (prečnika 25,4 cm), spojena sa mini digitalnim kompjuterom,** korišćena je tokom ispitivanja. Preduslov koji se podrazumeva je da performanse GK zadovoljavaju standardne zahteve rutinske kontrole kvaliteta (uniformnost polja, unutrašnju i sistemsku prostornu rezoluciju, u prostornu linearnost).

Nekoliko metodoloških pristupa korišćeno je za evaluaciju ove metode:

1. Kalibrisanje veličine efektivnog vidnog polja GK sa veličinom matrice računara.

2. Provera zavisnosti veličine slike od dubine (distance kolimator—izvor zračenja) i prostorne rezolucije GK, tj. dokazivanje nezavisnosti veličine slike od dubine.

3. Pisanje računarskog programa za izračunavanje pravih (horizontalnih i vertikalnih) i »kosih« dužina (i štampanje rezultata).

4. Provera tačnosti merenja dvodimenzionalnih veličina predloženom metodom.

Ad 1. i 2. Vrednost odnosa D/S (tj. veličina ćelije računarske matrice) eksperimentalno je proverena merenjima pomoću kalibracionog fantoma. Fantom je napravljen od 10 blokova od pleksi stakla, veličine $23 \times 3,5$ cm, i debljine (visine) 1 cm, što je omogućilo merenje u »scattering« medijumu povećavanjem distance od 1 do 10 cm od površine (naviše okrenutog) kolimatora, kada su blokovi »slagani« jedan povrh drugog. Blok na vrhu imao je dva paralelna kanala, svaki širine 0,1 mm (2,5 cm dugačak i 2 mm dubok), s tim što su zamišljene linije po sredini ovih kanala bile udaljene tačno 19,84 cm jedna od druge (kalibracija u oblasti centralnog vidnog polja u domenu 50 piksela: $25,4 \times 50/64 = 19,84$); kanali su služili kao dva linijska izvora zračenja kada su bili napunjeni odgovarajućom količinom radioaktivnosti radionuklida koji je proučavan. Proučavana su dva radionuklida, ^{201}Tl i $^{99\text{m}}\text{Tc}$, u njihovim karakterističnim »fotopikovima« (68—80 i 140 KeV) pri »prozoru« 20 %. Efekti korišćenja dva nisko energetska kolimatora, visoko rezolutivnog (HRES) i opšte namene (LEAP), kao i matrice 64×64 i 128×128 , u svim kombinacijama od 1 do 10 cm povećanja razdaljine, bili su proučavani pri obavljenim merenjima.

Ad 2. Standardni četvorokvadrantni »bar« fantom, konstruisan za kontrolu kvaliteta savremenih GK, sa najužim razmakom traka (»bar«-ova) od 0,32 cm, stavljan je na rastojanje od 2 cm, 5 cm i 10 cm od naviše obrnute površine kolimatora GK iznad vodenog (»scattering«) medijuma i dobijane su transimisione slike pomoću »flood« fantoma napunjenog sa tehnicijumom $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Ad 3. Interaktivni program (»Orgsiz«) napisan je u jeziku BASIC za izračunavanje i štampanje nalaza dvodimenzionalnih veličina. Suštinski deo algoritma programa odnosi se na rešavanje jednačina 1 i 2; program zatim uključuje BASIC-om podržane sistemske subrutine za računanje, N, i, S, za pretvaranje numeričkog reda u alfabetski red korišćenih ROI-a (pomoću ASCII koda za konverziju) i za dobijanje podataka o pacijentu (organ, broj, ime), sa mogućnosti da se interaktivno ubaci vrednost za, D, do-

* Searle, Pho-Gamma V

** DEC, PDP 11/34, Gamma-11

tične GK (proverene merenjem sa kalibracionim fantomom). Metodološki, korišćenjem »regularnih« (pravougaonih) ROI-a treba prvo povući željene ROI linije, »sačuvati« celu matricu (sa podacima o broju ćelija unutar ROI-a) u predefinisanoj određenom memorijskom registru »save area«, npr. br. 3), a zatim pozvati »Orgsiz« program. Program, koji podrazumeva da se prvo povuku horizontalne i vertikalne linije, zahteva interaktivno unošenje broja takvih ROI linija, P, kao i vrednosti za, D, a zatim štampa rezultate merenja pravih i »kosih« dužina u cm.

Ad 4. Za proveru tačnosti metode merenja je dvokomorni fantom. Dve komore plastičnog fantoma napunjene su vodenim rastvorom tehnecijuma ^{99m}Tc u koncentracijama radioaktivnosti 2,0 : 1,0; obe komore sadržavale su količinu radioaktivnosti od po 18,5 MBq (0,5 mCi), veća u 70 ml, a manja u 37 ml; svaka od dve komore sadržavala je manje posude napunjene vodom koje su simulirale »hladna polja«. Unutrašnje dimenzije bile su sledeće: ukupna dužina fantoma iznosila je 10,5 cm a širina (jednaka za obe komore) 8,0 cm; dve komore bile su dugačke 6,6 odnosno 3,8 cm (zid između kompartmana bio je debeo 0,1 cm); posude koje su predstavljale »hladna polja« imale su 2,0 cm u prečniku. Fantom je bio zaronjen u veći plastični kontejner (23×16 cm) ispunjen vodom i količinom od 10 % (u odnosu na komoru sa manjom koncentracijom) »osnovne« radioaktivnosti; sloj vode između fantoma i površine kolimatora bio je 2 cm debeo.

Za sakupljanje podataka korišćena su dva tipa kolimatora sa paralelnim otvorima, nisko energetski svih namena (LEAP) i nisko energetski sa visokom rezolucijom (HRES); svako ispitivanje bilo je sakupljano u matricama 64×64 i 128×128. Fantom je po svojim dimenzijama odgovarao približnim veličinama organa koji su od interesa za merenje, imajući površinu od 84 cm². Uticaj ukupne gustine elemenata slike u broju impulsa po jedinici površine na ispravno određivanje veličine proveren je korišćenjem dva uobičajna ukupna broja impulsa, 300000 i 500000, čime je dobijana prosečna gustina od 3571 i 5952 imp/cm².

Rezultati — Ad 1. Posle »adekvatnog podešavanja« »gain amplifier«-a po, x, i, y, osi računarskog »interface«-a sa GK, nađeno je merenjem sa kalibracionim fantomom da, uz odgovarajuću kontrolu kvaliteta, dijametar efektivnog vidnog polja SK, D, iznosi 25,4 cm, kao što je naznačio proizvođač. Kalibrisana vrednost, D, potom se interaktivno ubacuje u toku egzekucije kompjuterskog programa.

Ad 2. Veličina slike, određena razdaljinom između srednjih linija dva linijska izvora radioaktivnosti kalibracionog fantoma nije se izmenila sa dubinom, merena do 10 cm od čela kolimatora u »scattering« medijumu sa oba radionuklida, oba kolimatora i obe veličine matrice računara. Prostorna rezolucija, proverena merenjem sa četvorokvadrantnim »bar« fantomom, smanjivala se sa dubinom; jedino je razmak »bar«-ova od 6,4 mm bio vidljiv na distanci od 10 cm od kolimatora.

Ad 3. Da bi napisani računarski program* bio automatizovan bilo je potrebno interaktivno ubaciti broj povučenih pravih ROI linija, P. Interaktivno ubacivanje vrednosti, D, (povremeno kalibrisane merenjem sa odgovarajućim fantomom) nije neophodno; ukoliko je korišćenje programa vezano za jednu određenu GK, takva vrednost može da se ubaci u program.

Ad 4. Validnost metode da reprodukuje tačno dvodimenzionalne veličine proverena je merenjima pomoću dvokomornog fantoma. Rezultati (isti sa 300000 i 500000 imp.) su prikazani na tabeli 1. Mere vodenog fantoma in situ prikazane su u poređenju sa rezultatima merenja dobijenim metodom pomoću »Orgsiz« programa; navedena merenja izvršena su sa HRES kolimatorom, u matrici 128×128. Za ovakav tip »dobro« definisanog objekta, veličine ispisane »Orgsiz« programom na zadovoljavajući način reprodukovale su mere in situ, sa greškom od ±0,5 veličine (strane) ćelije matrice koja je korišćena.

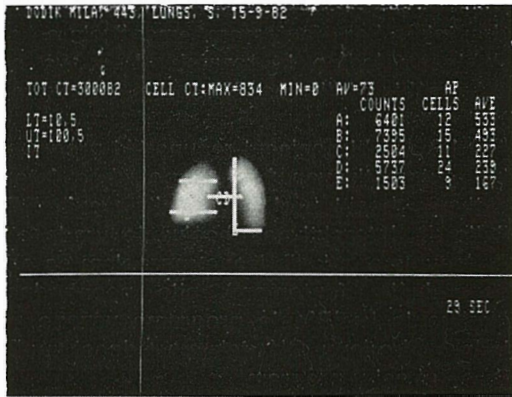
Primer praktične kliničke primene ove metode prikazan je na slikama 1 i 2. Podaci su dobijeni sa LEAP kolimatorom, korišćenjem matrice 64×64. Slika 1 predstavlja

* »Listing« programa »Orgsiz« može se dobiti na zahtev.

Me re fantom a	Orgsiz rezultati
prave dužine	
3,8 cm	3,8 cm
6,6 cm	6,7 cm
8,0 cm	7,9 cm
2,0 cm	2,0 cm
2,0 cm	2,0 cm
»kose« dužine	
8,8 cm	8,8 cm
10,4 cm	10,4 cm

Tabela 1 — Mere vodenog fantoma prikazane u poređenju sa rezultatima merenja dobijenim pomoću »Orgsiz« programa

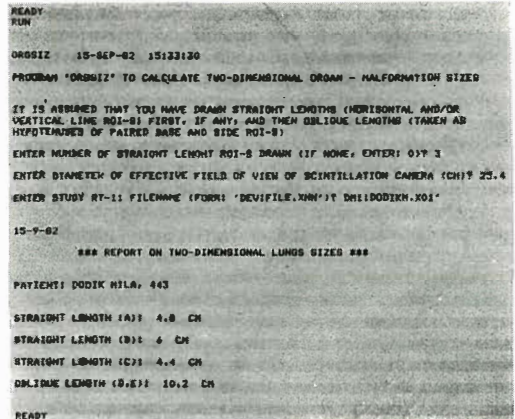
Table 1 — Water phantom measures in comparison with the results of measurements by »Orgsiz« program



Slika 1 — Originalni podaci programskog sistema Gamma-11 koje pomoću sistemskog subrutina koristi program »Orgsiz« (pluća, dete staro 2 god.)

Fig. 1 — Original Gamma-11 system software data to be used by »Orgsiz« program by means of system subroutines (lungs, infant 2 years old)

podatke dobijene Gamma-11 programom kakvi pomoću odgovarajućih sistemskih subrutina podržanih BASIC-om ulaze u »Orgsiz« program; prikazano je merenje pluća kod deteta starog 18 meseci, sa dve prave ROI linije postavljene preko desnog plućnog krila, jednom pravom ROI linijom postavljenom preko siluete srca i jednom »kosom« ROI linijom postavljenom preko levog plućnog krila (»kosa« dužina se kao hipotenuza izračunava pomoću postavljene dve ROI linije kao katete). Odštampan rezultat ovog nalaza prikazan je na slici 2, gde su navedene dužine date u cm, sa jednom decimalom.



Slika 2 — Ispis rezultata merenja pravih dužina (A, B, C) i »kose« dužine (D, E), ucrtanih na sl. 1

Fig. 2 — Print out of the result of measurement of straight lengths (A, B, C) and of »oblique« (D, E), drawn in Fig. 1

Diskusija — Dobijeni rezultati koji se odnose na tačnost metode u reprodukovanju stvarnih veličina bili su očekivani; kretali su se unutar granica ukupne prostorne rezolucije GK, uključujući »scattering« efekat, sa dominantnim uticajem veličine »pixela« korišćene kompjuterske matrice. Merenja na fantomu ukazala su da se (sa dobro definisanim objektom), može očekivati ukupna greška u određivanju veličine od $\pm 0,5$ do 1,0 veličine čelije korišćene računarske matrice. Ova činjenica ukazuje da »finije« matrice (128×128 , 256×256) treba preferencijalno upotrebljavati prilikom korišćenja ove metode.

Osnovna pretpostavka je korišćenje kolimatora sa paralelnim otvorima. Stoga, korišćenje metode ima određene prednosti kod GK sa velikim i ekstra velikim vidnim poljima. Dominantni rezolutivni efekat veličine matrice omogućava prednost da i LEAP kolimator (umesto HRES) može da se koristi pri potrebi veće osetljivosti merenja.

Pored standardne rutinske kontrole kvaliteta performansi GK za koju je navedeno da se kao preduslov korektnog izvođenja metode podrazumeva, neophodna je i kontrola kvaliteta performansi računarskog »hardware«-a, imajući pre svega u vidu korektno podešene »gain amplifier«-e njegove »interface«-a sa GK.

Teoretski, kako regularni tako i iregularni ROI mogu da se koriste za dobijanje osnovne informacije o broju ćelija računarske matrice. Praktično, znatno je pogodnije korišćenje regularnih ROI, pošto je ocrtavanje linija mnogo bolje i lakše kontrolisati primenom regularnih nego iregularnih ROI-a.

Zaključak — Sumirajući, prikazanu metodu za merenje dvodimenzionalnih veličina u planarnim snimanjima pomoću kompjuterizovane GK moguće je rutinski koristiti u praktično svim kliničkim suboblastima savremene nuklearne medicine in vivo.

Abstract

TWO-DIMENSIONAL SIZES MEASUREMENT WITH COMPUTERIZED SCINTILLATION CAMERA

Bošnjaković V., Pavlović S., Obradović V.

A method for determining two-dimensional sizes at planar nuclear medicine imaging with computerized scintillation camera is presented. The method is based on image independence of object's depth, on computer matrix defined spatial resolution and on size equivalence of diameter of effective field of view of scintillation camera (fitted with a parallel hole colimator) with computer matrix size. The results of water phantom experiments demonstrated that the method by a developed interactive computer program satisfactorily reproduced horizontal, vertical and "oblique" (relative to, x, and, y, axes) lengths within an error of ± 0.5 pixel size of a computer matrix used.

Literatura

1. Rollo F. D., ed.: Nuclear Medicine Physics, Instrumentation and Agents. Mosby, St. Louis, 1977 (408).

Adresa autora: Dr Vladimir B. Bošnjaković, upravnik Laboratorije za primenu radioaktivnih izotopa u medicini, Medicinski fakultet, Dr Subotića 9, Beograd.

ZNAČAJ JEDNOSTRANOG ODSUSTVA PERFUZIJE U PLUĆIMA

Pavlović S., Bošnjaković V., Bogdanović M., Stevanović M., Petrović V.
i Mitić M.

Sažetak — Analiza 414 slučajeva perfuzionih scintigrafija pluća pokazala je 16 slučajeva jednostranog odsustva perfuzije (3,8 %).

Najčešći uzroci bili su: sindrom jednostrane hiperrasvetljenosti pluća (6/16), teže parenhimске bolesti pluća (4/16), plućne embolije (2/16), karcinom bronha (1/16) i atelektaze pluća u plućnoj tuberkulozi (1/16). Korelacija scintigrama pluća sa radiografijom pluća potvrđivala je dijagnozu u svim slučajevima.

UDC: 616.24+616.23:612.215.8:616-073.75

Key words — lung diseases-diagnosis, perfusion abnormalities, radionuclide imaging

Radiol. jugosl., 17: 449—452, 1983

Uvod — Kao najčešći uzrok jednostranog odsustva perfuzije u plućima navodi se karcinom bronha (9, 10). Nešto ređi uzroci su embolija pluća, teže parenhimске ili pleuralne bolesti, sindrom hiperrasvetljenosti pluća (5, 8), stenoza plućne arterije, hipoplazija ili agenezija pluća (3, 6) ili plućne arterije, endobronhijalno strano telo. Sindrom jednostrane plućne rasvetljenosti je radiološki i klinički entitet koji se javlja u infekcijama kao što su morbili, pertusis, tuberkuloza pluća, adenovirusne pneumonije, kao i u toku radioterapije. Dijagnoza se zasniva na karakterističnim rendgenskim promenama sa hiperrasvetljenim plućem koje je normalne veličine ili smanjeno. Bronhogram pokazuje promene u vidu »potkresanog drveta«, a arteriogram pokazuje malu plućnu arteriju sa hipoperfuzijom sa odgovarajuće strane.

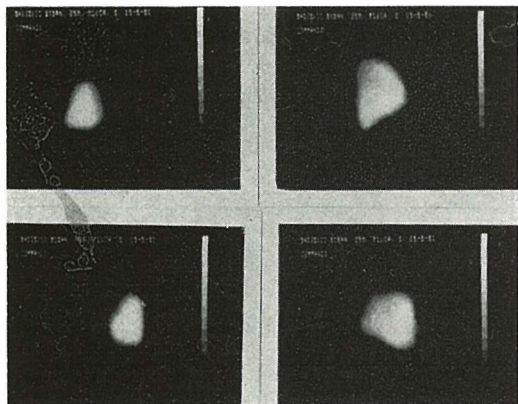
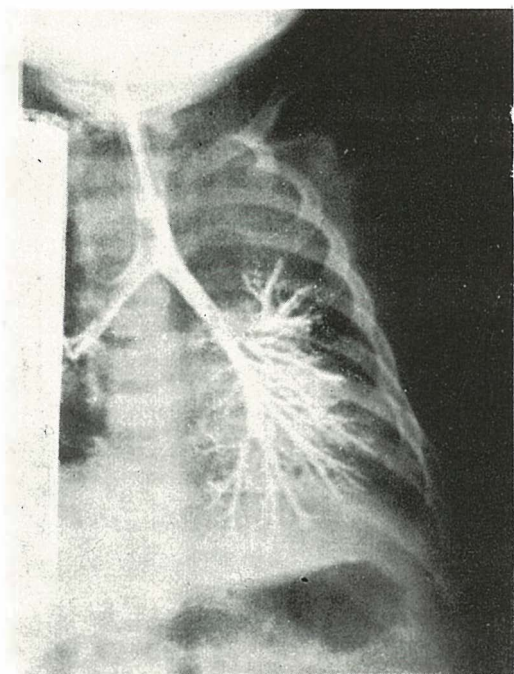
Cilj rada bio je da se u našoj grupi bolesnika prikaže učestalost i najčešći uzroci jednostranog odsustva perfuzije u plućima.

Materijal i metod — U poslednjih 9 godina urađeno je ukupno 414 perfuzionih scintigrama pluća Kao indikator korišćen

je makroagregat albumina obeležen ^{131}I ^{131}I -J-MAA do 1977. godine, a posle toga $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAA. Snimanje je vršeno u manjem broju slučajeva pravolinijskim skenerom, a u svih bolesnika i gama scintilacionom kamerom. U svih bolesnika sintigram je rađen u 4 položaja u odnosu na gama scintilacionu kameru: anteroposteriornom, posteroanteriornom, desnom i levom bočnom položaju (AP, PA, DL, LL). Dijagnoza je postavljena na osnovu kliničke slike, rendgenskog i scintigrafskog nalaza. Bronhografija i plućna arteriografija rađena je u malom broju bolesnika.

Rezultati — Od ukupnog broja bolesnika jednostrani perfuzioni defekt postojao je u 16 osoba (3,8 %), od toga 9 odraslih i sedmero dece.

Uzroci jednostranog odsustva perfuzije u plućima u odraslih bolesnika bili su: embolija grane arterije pulmonalis (2 slučaja), perzistentni ductus arteriosus (2 bolesnika), hipoplazija plućne arterije (2 slučaja), tuberkuloza pluća (2 slučaja) i tumor pluća (1 slučaj), što je prikazano na tabeli 1.



Slika 1 — Bronhografija levog plućnog krila (a) u deteta starog 3 meseca sa urođenom hipoplazijom levog plućnog krila i b) perfuzioni scintigram rađen u sva 4 položaja

Fig. 1 — Left bronchography (a) in a child 3 m. old with congenital left pulmonary hypoplasia and b) perfusion scan obtained in four views

U dečjem uzrastu u 4 slučaja radilo se o urođenoj ageneziji ili aplaziji plućnog krila, a u 3 slučaja radilo se o pneumonijama od kojih je jedna nastala kao komplikacija morbila sa stvaranjem plućnog apscesa (tabela 2). Slika 1 a prikazuje bronhografiju levog plućnog krila u odojčeta od 3 meseca

sa urođenom anomalijom pluća. Bronh za gornji režanj je sužen a segmentne grane apikoposteriornog segmenta se ne prikazuju. Arteriografija nije rađena zbog malog uzrasta deteta. Slika 1 b prikazuje perfuzioni scintigram pluća istog deteta sa odsustvom perfuzije u levom plućnom krilu.

Diskusija i zaključak — Jednostrano odsustvo perfuzije u plućima ne sreće se često. White sa saradnicima (10) navodi 13 slučajeva sa jednostranom hipoperfuzijom od ukupno 607 scintigrafija pluća, a kao najčešći uzrok navodi karcinom bronha, što u našoj grupi bolesnika nije bio slučaj (od 16 slučajeva sa jednostranim odsustvom perfuzije samo 1 je bio posledica karcinoma bronha), što je verovatno posledica relativno malog broja bolesnika od karcinoma bronha kojima je uopšte rađena scintigrafija pluća u našoj ustanovi. Kao ređi uzroci navode se embolije pluća (2 bolesnika u našoj grupi), teže parenhimske bolesti pluća (4 slučaja), Swyer-Jamesov (Macleodov sindrom — 6 slučajeva), urođena srčana mana (2 bolesnika) i atelektaza pluća (1 slučaj).

Pojava jednostranog odsustva perfuzije uz hiperrasvetljenost pluća sa iste strane objašnjava se na dva načina: rastezanjem plućnog parenhima distalno od endobronhijalnih tumora u parcijalnoj opstrukciji (6) ili refleksnom vazokonstrikcijom zbog sekundarne hipoksije u slučaju potpune opstrukcije bronha (4).

Učestale pneumonije dovode do pojave hiperrasvetljenosti pluća mada se mnogi slučajevi otkrivaju tek u odraslo doba. U tim slučajevima patogeneza hipoperfuzije objašnjava se obliterantnim bronhiolitom koji se javlja u toku nekih infekcija (7). U toku pneumonija dolazi do promena u vazдушnim putevima i pojave kolateralne ventilacije sa posledičnom slabijom ventilacijom lobusa. Sa smanjenom ventilacijom smanjuje se i krvni protok a pod uticajem inflamatornih promena dolazi do povećanog otpora u krvnim sudovima.

Patogeneza unilateralne hipoperfuzije u slučaju perzistentnog ductusa arteriosusa i drugim urođenim srčanim manama nije jasna.

Inicijali	Pol	Scintigram pluća	Radiografija pluća	Etiologija
M. R.	ž	Odsustvo perfuzije levo	Hypoplasio a. pulm. sin. Rasvetljeno levo plućno krilo sa redukovanom plućnom šarom	Hypoplasio a. pulm. sin. Vitium cordis cong.
D. M.	m	Odsustvo perfuzije levo	Atelectasis pulm. lat. sin.	TBC pluća
J. S.	m	Hipoperfuzija desno	Hydropneumothorax lat. dex. Infiltratio pulm. lat. dex.	TBC pluća
A. D.	m	Odsustvo perfuzije desno	Znaci hiperinflacije desno	Embolio a. pulm. dex.
A. V.	ž	Odsustvo perfuzije levo	Znaci hiperinflacije levo	Embolio a. pulm. sin.
P. K.	ž	Hipoperfuzija desno	Vaskularna šara desno redukovana	Hypoplasio a. pulm. sin.
S. M.	m	Odsustvo perfuzije levo	Pneumonia l. sin.	Ductus arteriosus pers.
K. R.	m	Odsustvo perfuzije desno	Znaci hronične opstruktivne plućne bolesti	Tu pulmonum
C. M.	m	Odsustvo perfuzije desno	Sclerosis a. pulm. gr. med.	Ductus arteriosus pers.

Tabela 1 — Uzroci jednostranog odsustva perfuzije u plućima u odraslih

Table 1 — The most common cases of unilateral absence of pulmonary artery perfusion in adults

Abstract**THE SIGNIFICANCE OF UNILATERAL ABSENCE OF PULMONARY ARTERY PERFUSION BY LUNG SCANNING**

Pavlović S., Bošnjaković V., Bogdanović M., Stevanović M., Petrović V. and Mitić M.

Analysis of 414 perfusion lung scans revealed 16 patients (3,8 %) with unilateral absence of perfusion.

The most common disease entities associated with unilateral absence of radioactivity were hyperlucent lung syndrome (6/16), severe parenchymal lung disease (4/16), pulmonary embolism (2/16), congenital heart disease (2/16), bronchogenic carcinoma (1/16) and atelectasis of the lung.

Correlation of the lung scan with the chest roentgenogram suggested the diagnosis in all cases.

Literatura

1. Cumming G. R., Mac Pherson R. I. et al.: Unilateral hyperlucent lung syndrome in children. J. Pediatr. 78: 250, 1971.

2. Hsu T. J. and Barrett C. R.: Unilateral hyperlucent lung. Patent ductus arteriosus coexisting

with bronchial carcinoid. Chest 76: 325—327, 1979.

3. Isawa T., Taplin G. V.: Unilateral pulmonary artery agenesis, stenosis and hypoplasia. Radiology 99: 605—612, 1971.

4. Isawa T., Benfield J. R. et al.: Pulmonary perfusion changes after experimental unilateral bronchial occlusion, and their clinical implications. Radiology 99: 355—360, 1971.

5. Macleod W. M.: Abnormal transradiency of one lung. Thorax 9: 147, 1954.

6. Moncada R., Baker D. et al.: Reversible unilateral pulmonary hypoperfusion secondary to acute check-valve obstruction of a main bronchus. Radiology 106: 361—362, 1973.

7. Stokes D., Sigler A. et al.: Unilateral hyperlucent lung (Swyer-James Syndrome) after severe Mycoplasma Pneumoniae infection. Am. review of resp. disease 117: 145—152, 1978.

8. Swyer P. R., James G. C. W.: A case of unilateral pulmonary emphysema. Thorax 8: 133, 1953.

9. Tomsick T. A., Holder L. E.: Unilateral absent perfusion of the lung. JAMA 234: 80—90, 1975.

10. White R. I., James A. E. et al.: The significance of unilateral absence of pulmonary artery perfusion by lung scanning. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 111: 501—509, 1971.

Inic.	Pol	Starost	Scintigram pluća	Radiografija pluća	Etiologija
M. D.	ž	1 god.	Odsustvo perfuzije desno	Adenopatska formacija paratrahealno desno	Urođena malformacija
S. N.	ž	14 god.	Odsustvo perfuzije levo	Normalna prozračnost obostrano	Pneumonia lat. sin. Bronchiect. lat. sin.
P. O.	m	4 god.	Odsustvo perfuzije levo	Levi režanj atelektatičan sa manjim infiltrativnim promena	Pneumonia. Status post morbillam
B. B.	m	3 mes.	Odsustvo perfuzije levo		Agnesio et aplasio pulm. l. sin.
A. B.	m	2 mes.	Odsustvo perfuzije levo	Cističnoadenomatoidna displazija sa mekotkivnim zasenčenjima u srednjim i donjim partijama levog plućnog krila, uz znatan kolaps istog	Agnesio pulm. l. sin. VCC
Č. D.	m	1 god.	Odsustvo perfuzije levo	Infiltratio pulm. lat. sin.	Pneumonia dec. Bronchitis obstr.
A. D.	m	10 god.	Odsustvo perfuzije levo	Desno plućno krilo normalne prozračnosti. Levo plućno krilo je homogeno zasenčeno uz nekoliko nejasnih rasvetljenja u gornjem delu	Hypoplasio polmonum lat. sin.

Tabela 2 — Uzroci jednostranog odsustva perfuzije u dece

Table 2 — The most common cases of unilateral absence of pulmonary perfusion in children

Adresa autora: Dr Smiljana Pavlović, Laboratorija za primenu radioaktivnih izotopa u medicini. Medicinski fakultet, Ul. Dr Subotića 9, 11000 Beograd.

RESPIRATORNA FUNKCIJA I IZDISAJNI ^{14}C -AMINOPYRIN TEST*

Milović V., Popović O., Despotović N., Petrović M.

Sažetak — U pet bolesnika sa globalnom respiratornom insuficijencijom u fazi kompenzovane acidoze i pet kontrolnih osoba, izvođen je ^{14}C -aminopyrin izdisajni test, koji se koristi za ispitivanje funkcionog stanja jetre, u cilju provere uticaja plućne funkcije na rezultate ovog testa. Procenat doze ^{14}C -aminopyrina izdahnut za 1 h (90—150 min.) nije se bitno razlikovao u grupi bolesnika ($4,73 \pm 0,46\%$ doze) i u kontrolnoj grupi ($4,98 \pm 0,6\%$ doze). Istovremeno je i dinamika izlučivanja $^{14}\text{CO}_2$ u toku 3 h po unošenju ^{14}C -aminopyrina bila slična u ispitivanih bolesnika i grupi kontrolnih osoba. Može se zaključiti da globalna respiratorna insuficijencija u fazi kompenzovane acidoze ne utiče bitno na rezultate ^{14}C -aminopyrin izdisajnog testa.

UDC: 616.24-008.4:616.36-008.6

Key words — respiratory insufficiency, liver diseases, liver function tests, lung function tests, ^{14}C -aminopyrin, radionuclide imaging

Radiol. Jugosl. 17: 453—456, 1983

Uvod — U toku predhodne decenije razvijena je neinvazivna metoda ispitivanja u gastroenterologiji koja se zasniva na određivanju specifične aktivnosti $^{14}\text{CO}_2$ u izdahnutom vazduhu. Pojavljivanje $^{14}\text{CO}_2$ u izdahnutom vazduhu, po peroralnoj primeni ili parenteralnoj aplikaciji određene supstance obeležene pomoću ^{14}C , označava da je ta supstanca metabolisana u organizmu. Tako se može ispitati enteralni metabolizam žučnih kiselina primenom holil-glicina-1- ^{14}C (2, 9), metaboličko delovanje crevnih bakterija primenom ^{14}C -d-ksiloze (6, 10), crevna apsorpcija masti primenom ^{14}C -trioleina (7, 12), funkciono stanje jetre primenom ^{14}C -aminopyrina (4, 5, 11), ili drugih supstanci obeleženih pomoću ^{14}C (11).

Nismo našli podatke da je do sada ispitivan uticaj poremećaja respiratorne funkcije u fazi globalne respiratorne insuficijencije na rezultate izdisajnih testova. ^{14}C -Aminopyrin izdisajni test je jednostavan metod kojim se ocenjuje funkcija mikrozomalnih enzima jetre koji su odgovorni za najmanje

50—60 % metabolisanja ovog leka (1). Ovaj test smo primenili u osoba sa globalnom respiratornom insuficijencijom u fazi kompenzovane acidoze i kontrolnih, zdravih osoba.

Materijal i metode — Ispitano je pet bolesnika sa globalnom respiratornom insuficijencijom u fazi kompenzovane acidoze, i pet kontrolnih, zdravih osoba. U bolesnika sa respiratornom insuficijencijom određivani su u kapilarnoj krvi dobijenoj iz uške: parcijalni pritisci kiseonika i ugljendioksida, saturacija hemoglobina kiseonikom, vrednost jona bikarbonata i pH. Ni jedan bolesnik nije ispoljavao kliničke znake popuštanja desnog srca ili drugih oboljenja koja bi mogla da utiču na rezultate testa. U svih bolesnika su određivani nivoi bilirubina, alkalne fosfataze, transaminaza i proteina seruma, elektroforeza proteina i protrombinsko vreme.

^{14}C -Aminopyrin test izvođen je tako što su bolesnici unosili na tašte 55,5 kBq ^{14}C -aminopyrina (Amersham). U određenim vremenskim intervalima testa (0, 30, 60, 120 i 180 min) određivana je specifična aktivnost

* Rad je finansiran na osnovu ugovora IV/8-345 sa Zajednicom za nauku SRS.

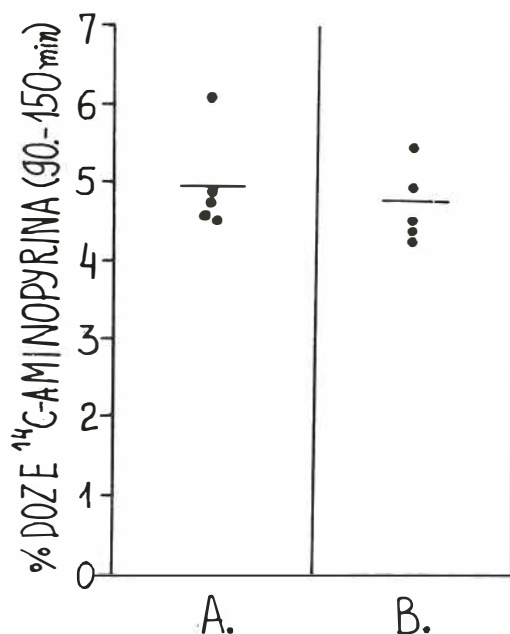
Bolesnik Pol/God. Lekovi	Dijagnoza	Kapilarna krv					¹⁴ C-aminopyrin (% doze 90—150 min)
		SaO ₂ 95—97 %	PaO ₂ 11,06— 13,59 kPa	PaCO ₂ 4,67— 6,00 kPa	pH 7,35— 7,45	HCO ₃ ⁻ 23—28 mmol/l	
A. D. m/52	Asthma bronchiale infectiva	73,7	5,70	10,16	7,35	40,9	4,29
N. V. m/58	Bronchitis chronica	89,4	7,35	6,82	7,46	35,8	4,53
O. J. m/58 Aminophyll.	Bronchitis chronica	80,1	6,18	7,09	7,37	30,0	4,39
Z. D. ž/47	Bronchitis chronica	78,9	6,30	7,82	7,37	33,2	5,42
I. M. m/50 Lorazepam	Bronchitis chronica	84,0	7,04	6,48	7,38	28,6	4,92

Tabela 1 — Rezultati ispitivanja kapilarne krvi i ¹⁴C-aminopyrin izdisajnog testa u bolesnika sa respiratornom insuficijencijom

¹⁴CO₂ u izdahnutom vazduhu merenjem na tečnom scintilacionom brojaču, pri čemu je korišćena već opisana metoda (5, 9). Na osnovu dobijenih rezultata i telesne težine bolesnika može se odrediti procenat izdahnute doze u određenom vremenskom intervalu. U kontrolnih osoba vršeno je merenje specifične aktivnosti ¹⁴CO₂ samo 120 min od početka testa. Korišćeni su i ranije objavljeni rezultati ispitivanja tročasovne dinamike izlučivanja ¹⁴CO₂ po primeni ¹⁴C-aminopyrina, u šest zdravih osoba (8).

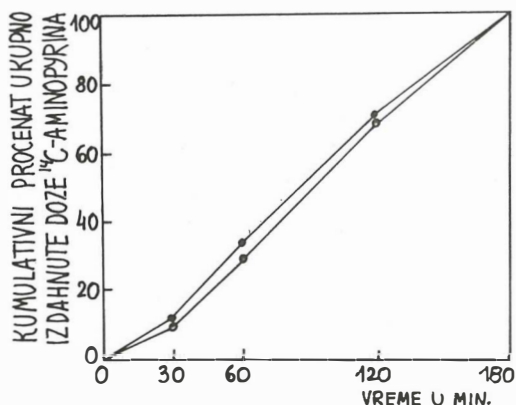
Rezultati — Rezultati ispitivanja kapilarne krvi i ¹⁴C-aminopyrin izdisajnog testa, izraženi kao procenat doze izdahnut od 90 do 150 min testa, u ispitivanih bolesnika prikazani su na tabeli 1. Na tabeli su dati i podaci o životnoj dobi, kliničkim dijagnozama bolesnika i lekovima koje su primali poslednje tri nedelje pre testiranja. Svi bolesnici su imali normalne rezultate primenjenih funkcionalnih testova jetre.

Rezultati ¹⁴C-aminopyrin izdisajnog testa, u kontrolnih osoba i bolesnika sa globalnom respiratornom insuficijencijom u fazi kompenzovane acidoze, prikazani su na slici 1. Kao što se vidi među njima nema značajne razlike. Takođe ne postoji ni korelacija između PaCO₂ u kapilarnoj krvi i rezultata ¹⁴C-aminopyrin izdisajnog testa.



Slika 1 — Pojedinačni rezultati i srednje vrednosti ¹⁴C-aminopyrin izdisajnog testa u kontrolnih osoba (A) i bolesnika sa globalnom respiratornom insuficijencijom u fazi kompenzovane acidoze (B)

Na slici 2 prikazana je srednja kumulativna procentualna dinamika izdisanja ukupne količine doze za 3 h u kontrolnih osoba i bolesnika sa globalnom respiratornom insuficijencijom.



Slika 2 — Dinamika srednjih vrednosti kumulativnog procenta ukupno izdahnute doze ^{14}C -aminopirina za 3 časa u kontrolnih osoba (crne tačke) i bolesnika sa globalnom respiratornom insuficijencijom u fazi kompenzovane acidoze (neispunjeni krugovi)

Diskusija — Naši rezultati pokazuju da poremećena respiratorna funkcija u fazi globalne respiratorne insuficijencije sa kompenzovanom acidozom ne utiče značajno na rezultate ^{14}C -aminopirina izdisajnog testa. Mogućnost da je na rezultate ^{14}C -aminopirina testa, dobijene ispitivanjem bolesnika, bazirane na određivanju specifične aktivnosti $^{14}\text{CO}_2$ u izdahnutom vazduhu na kraju drugog časa po unošenju ^{14}C -aminopirina, delovao poremećaj dinamike disanja $^{14}\text{CO}_2$ u uslovima globalne respiratorne insuficijencije u fazi kompenzovane acidoze, isključena je upoređivanjem dinamike izdisanja $^{14}\text{CO}_2$ u kontrolnih osoba (8) i ispitivanoj grupi bolesnika.

Bolesnici sa respiratornom insuficijencijom obično koriste više medikamenata koji mogu da indukuju mikrozomalni enzimski sistem jetre koji metaboliše i aminopirina (3). Među našim bolesnicima samo su dva od pet primala takve lekove, a rezultati ^{14}C -aminopirina testa ne razlikuju ih od preostale trojice.

Na kraju, prihvaćena vrednost za produkciju $^{14}\text{CO}_2$ u zdravih osoba u miru — 9 mmol/kg/h (13), koja se koristi da bi se iz intervalnih brzina doza izračunao procenat doze izdahnute u određenom vremenskom periodu, ne bi morala da odgovara i bolesnicima sa respiratornom insuficijencijom. U njih bi zbog povećanog rada disajne mu-

skulature i u miru vrednost mogla da bude, i verovatno jeste, veća. No to bi samo podcenjivalo a ne uvećavalo procenu stvarnog metabolisanja ^{14}C -aminopirina.

Abstract

RESPIRATORY FUNCTION AND ^{14}C -AMINOPYRINE BREATH TEST

Milović V., Popović O., Despotović N., Petrović M.

^{14}C -Aminopyrine breath test, used for the assessment of liver function, was performed in five patients with global respiratory insufficiency in the phase of compensated acidosis and five control persons, in order to check the influence of pulmonary function on the results of this test. Percentage dose ^{14}C -aminopyrine, exhaled during 1 h (90—150 min), did not differ significantly in the group of patients ($4.73 \pm 0.46\%$ dose) and in the controls ($4.98 \pm 0.6\%$ dose). Dynamics of $^{14}\text{CO}_2$ excretion during 3 h after ^{14}C -aminopyrine administration was, as well, similar in investigated patients and in the group of control persons. It is concluded that global respiratory insufficiency in the phase of compensated acidosis does not influence significantly the results of ^{14}C -aminopyrine test.

Literatura

1. Brodie B. B., Axelrod J.: The fate of aminopyrine (Pyramidon) in man and methods for estimation of aminopyrine and its metabolites in biological material. *J. Pharm. Exp. Ther.* 99: 171—184, 1950.
2. Fromm H., Hofmann A. F.: Breath test for altered bile-acid metabolism. *Lancet* 2: 621—625, 1971.
3. George C. F., Watt P. J.: The liver and response to drugs. In: *Liver and biliary disease* (Wright R. et al., Eds), W. B. Saunders Co., London, 1979 (344—377).
4. Hepner G. W., Vesell E. S.: Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of (^{14}C) aminopyrine. *Ann. Int. Med.* 83: 632—638, 1975.
5. Jojić Nj., Popović O., Andrejević M. i sar.: ^{14}C -Aminopirina izdisajni test za ispitivanje funkcije jetre. *Radiol. Jugosl.* 14: 351—353, 1980.
6. King C. E., Toskes P. P., Spivey J. C. et al.: Detection of small intestinal bacterial overgrowth by means of a ^{14}C -D-xylose breath test. *Gastroenterology* 77: 75—82, 1979.
7. Newcomer A. D., Hofmann A. F., DiMaggio E. et al.: Triolein breath test. A sensitive and specific test for fat malabsorption. *Gastroenterology* 76: 6—13, 1979.
8. Petrović M., Milović V., Popović O.: Kinetika ^{14}C -aminopirina u cirozi jetre i žuticama. *Gastroenterohepatol. Arh.* 1: 20—24, 1982.

9. Popović O., Novaković R., Paligorić D. i sar.: Izdisajni test u poremećajima metabolizma žučnih soli. Med. istraž. 9 (suppl. 1): 47—54, 1976.
10. Popović O., Jojić Nj., Novaković R. i sar.: ^{14}C -d-ksiloza test u dijagnostici sindroma staze u tankom crevu. Radiol. Jugosl. 14: 355—357, 1980.
11. Popović O., Milović V., Petrović M. i sar.: Upotreba izdisajnih testova u funkcionom ispitivanju jetre. U: Zbornik radova III hepatološkog simpozijuma. Ohrid, 1982 (351—354).
12. Popović O., Kokanović B., Savić Z.: ^{14}C -Triolein izdisajni test u proceni apsorpcije masti. Med. istraž. 14: 87—89, 1981.
13. Winchell H. S., Stahelin H., Kusbov N.: Kinetics of CO_2 — HCO_3^- in normal adult males. J. Nucl. Med. 11: 716, 1970.

LABORATORIJSKO-KLINIČKA KONFRONTACIJA ODREĐIVANJA VOLUMENA KRVİ

Miličević B., Temerinac S., Gavrilović S., Popović S., Bošnjaković P.,
Sekulić S., Borota R.

Sažetak — Prikazana je metoda određivanja volumena krvi (plazme i eritrocita) razvijena na našem Institutu. Prednost ove metode je što koristi skraćenu proceduru pripreme krvi za iniciranje i kompjutersku obradu podataka. Programsko rešenje kao izlazne podatke daje rezultat aktualnog i idealnog volumena krvi, plazme i eritrocita, odstupanja od idealnih vrednosti, diskusiju dobijenih rezultata i dijagnozu dobijenog stanja. Metoda je proverena u kliničkom radu na 45 hematoloških i 12 urgentnih hirurških pacijenata. Konfrontanti ističu da je u svim do sada ispitivanim slučajevima nalaz volumena bio adekvatan kliničkoj slici i biohemijskim nalazima, a da sadržaj informacija na izdatom rezultatu ima veliku kliničku vrednost, jer one pored dijagnoze sadrže i podatke koji upućuju i na moguće terapijske zahvate. I pored značajnog skraćanja vremena potrebnog za izvođenje ove metode (u odnosu na prethodne metode primenjivane u ovoj kući), očuvan je visok nivo tačnosti dobijenih rezultata.

UDC: 616-008.841.5:616-008.811

Key words — blood volume determination-diagnostic use, computerized data analysis

Radiol. lugosl. 17: 457—460, 1983

Uvod — Mogućnost određivanja volumena krvi, eritrocita i plazme dilucionom metodom poznata je dugo vremena (3), no njeno korišćenje u svakodnevnom radu od strane lekara-kliničara vrlo je neujednačeno u raznim medicinskim centrima. I pored toga što je metoda određivanja volumena krvi obeleženim eritrocitima i/ili albuminom uvedena u našoj sredini pre više godina, njeno korišćenje je bilo svedeno na sporadične slučajeve. Objašnjenje ove pojave treba tražiti u dva osnovna uzroka:

1. Ili je metoda nedovoljno tačna i brza za kliničke potrebe,

2. Ili su podaci tačni, ali je njihov značaj kao kliničke informacije mali, jer ne pružaju veću dijagnozu ili terapijsku pomoć.

Radi razjašnjenja ove dileme u našoj su sredini preduzete mere za razvijanje optimalnog metodološkog postupka (1, 6) koji bi bio najtačniji i najbrži, a istovremeno je izvršeno okupljanje tima lekara iz raznih grana medicine koji bi bili potencijalni korisnici metode. U odabiranju metodologije osnovni zahtevi su rešeni na sledeći način:

— Odabrana je upotreba markiranih eritrocita, jer oni ne difunduju u druge pro-

store, pa je cirkulatorni volumen krvi moguće smatrati jednodimenzionalnim zatvorenim sistemom (4).

— Markiranje eritrocita tehnecijumom, jer je on prisutan u svakoj laboratoriji u svako vreme, a omogućuje svakodnevno ponavljanje merenja (7).

— Upotreba posebne metode markiranja eritrocita razvijene u ovoj laboratoriji (2), jer i pored manjeg prinosa daje najveću brzinu izvođenja uz tolerantnu grešku.

— Korišćenje, po savetu transfuziologa, eritrocita 0 krvne grupe Rh(D) negativne, dobrovoljnih davalaca krvi. Ovo zbog toga što često zbog stanja pacijenta (šok, kolaps) nije moguće izvršiti merenje volumena krvi sa krvlju ispitivane osobe, a davanje krvi druge osobe indentične u AB0 i Rh(D) sistemu zahteva izvođenje određene procedure, što u urgentnim slučajevima nije moguće sprovesti. Antigeničnost ovih eritrocita je veoma mala, pa su oni, u datim uslovima najbezbedniji za izvođenje određivanja volumena krvi, a postiže se i potrebna brzina pretrage.

— Računarska obrada podataka (5) na kompjuteru PDP-11/34 sa sopstvenim soft-

verskim rešenjem, čime se izbegavaju greške u obračunu, a veoma brzo daje gotove rezultate merenja. Programsko rešenje kao izlazne podatke daje: volumen krvi, plazme i eritrocita sa njihovim idealnim vrednostima, odstupanja od idealne vrednosti, kao i diskusiju dobijenih vrednosti i dijagnozu dobijenog stanja.

Materijal i metode — Postupak određivanja: u plastičnu epruvetu od 50 ml se uzima 5 ml krvi 0 grupe, Rh(D) negativne. Krv se uzima iz vena koja nije starija od 8 dana i dodaje joj se 18,5 MBq ^{99m}Tc pertehnetata, promeša se i posle 3 min. se ubaci nekoliko zrna kalaj hlorida (SnCl_2). Dopuni se do 50 ml fiziološkim rastvorom, a zatim se 3 min. centrifugira na 2000 obrtaja, odsisa se supernatant i dopuni fiziološkim rastvorom do 25 ml. Dobro se promeša i odmah navlači u špric 20 ml suspenzije obeleženih eritrocita, izmeri u kalibratoru doza a zatim inicira pacijentu. Posle 10 min. iz druge ruke pacijenta uzima se uzorak krvi iz koga se 5 ml prebaci u plastičnu epruvetu za merenje i doda 0,1 ml rastvora saponina. Iz ostatka suspenzije markiranih eritrocita se spremi standard, a iz krvi uzorka se odredi hematokrit. Odmah se izvrši merenje radioaktivnosti standarda i uzorka i ti se podaci, zajedno sa onima o polu, težini, visini i hematokritu ubacuju u kompjuter.

Rezultati — Na ovaj način izvršeno je određivanje volumena krvi i drugih pokazatelja u 45 bolesnika sa dijagnozom prave policitemije Hematološkog odeljenja interne klinike i 12 bolesnika Centra za anesteziju i reanimaciju klinike za hirurške bolesti sa akutnom cirkulatornom insuficijencijom. Nakon prvih dobijenih rezultata izvršena je laboratorijsko-klinička konfrontacija čiji se rezultati ovde iznose.

Kod 43 bolesnika sa dijagnozom prave policitemije određivanje volumena krvi je dalo odgovarajuće rezultate: volumen eritrocita je kod svih pacijenata bio patološki povišen, te ih je računarski program interpretirao kao policitemičnu hipervolemiju. Izdvaja se slučaj bolesnika P. Đ. hospitalizovanog sa vertiginoznim smetnjama, glavoboljom, povraćanjem, pojačanim znojenjem,

crvenilom lica i zategnutim trbušnim zidom koji onemogućuje adekvatnu palpaciju slezine, sa $6,21 \cdot 10^{12}$ Er i povišenim vrednostima Hb-a i HTC-a. Prvi klinički utisak je bio da se radi o pravoj policitemiji, ali je određivanje volumena krvi ukazalo na relativnu eritrocitozu uslovljenu dehidratacijom (povraćanje, znojenje) što je daljim praćenjem bolesnika i potvrđeno. U bolesnika E. I. koji je primljen sa subjektivnim tegobama i graničnim vrednostima broja eritrocita i koncentracije hemoglobina, volumen krvi je bio u fiziološkim granicama, što je bio prvi pokazatelj u isključivanju dijagnoze prave policitemije.

Od 12 bolesnika Centra za anesteziju i reanimaciju sa akutnom cirkulatornom insuficijencijom kojima je određen volumen krvi izdvajamo dva primera: Pacijentkinja Ž. B. koja je primljena u teškom stanju sa znacima ileusa praćenog povraćanjem po tipu mizerere. Intraoperativno je dijagnostikovana gangrena tankog creva sa perforacijom i difuzni fibrinozno-purulentni peritonitis, pa je oko 40 cm creva resecirano. Postoperativno pacijentkinja je i dalje u vrlo teškom stanju, a nalaz volumena krvi odgovara oligocitemičnoj normovolemiji što se u potpunosti uklapa u kliničku sliku.

	Nađeno	Idealno	Odstupanje	Diskusija
Volumen krvi	4,53	4,73	—0,04	normalan
Volumen eritrocita	1,34	1,79	—0,25	znatno snižen
Volumen plazme	3,18	2,94	—0,08	normalan
Nalaz: OLIGOCITEMIČNA NORMOVOLEMIJA				

Određivanjem volumena krvi dobijen je podatak da je potrebno nadoknaditi manjak uobličjenih elemenata krvi što je i učinjeno. Pozitivni terapijski efekti se najbolje vide iz uporednog prikaza biohemijskih nalaza na dan izvođenja određivanja volumena krvi i sutradan (u zagradi): Er 3,58 (3,82), Hb: 110 (120), HTC: 0,32 (0,34), proteini: 55 (58). Istog dana beleže se prva poboljšanja opšteg stanja pacijentkinje, što se i dalje nastavlja, pa se petog dana premešta na odeljenje.

Drugi primer je pacijent G. R. koji je primljen zbog tromboze aortorealnog »by pass-a«, te je urađena dezopstrukcija istog. Trećeg postoperativnog dana se javljaju znaci kardiocirkulatorne nestabilnosti, zbog čega je posumnjano na hipovolemiju, a što je nalaz volumena krvi i potvrdio. Adekvatna rehidracija dovodi do uspostavljanja normalne kardiocirkulatorne funkcije. Jedanaestog postoperativnog dana pacijent je relaparatomiran zbog pojave ileusa. Dalji tok je uredan, te se pacijent dvadesetdrugog dana otpušta kući.

Diskusija — Međusobno upoređivanje vrednosti metode određivanja volumena krvi i kliničkog toka bolesti pokazalo je u svim do sada ispitivanim slučajevima da je nalaz adekvatan kliničkoj slici. U slučajevima kada je vršena provera terapijskog stava dobijeni su povoljni rezultati koje su potvrdili i biohemijski nalazi, a i dalji tok bolesti.

Od internističkih slučajeva metoda se pokazala najkorisnijom u slučajevima eritrocitoza nejasne patogeneze. Zbog različitog terapijskog pristupa (i različite prognoze) vrlo je značajno razlikovati pravu policitemiju od eritropoetske i od relativne (»lažne«) eritrocitoze u čemu veliki značaj ima određivanje volumena krvi. Navedena metoda ne može pouzdano da razlikuje pravu policitemiju od eritrocitoze, ali je to relativno lako učiniti kliničkim i hematološkim pregledima. Međutim, i kliničkim i hematološkim pregledima se ne može pouzdano razlikovati relativna eritrocitoza od drugih eritrocitoza i u takvim stanjima metoda određivanja volumena krvi, plazme i eritrocita pokazuje svoju pravu vrednost.

Pored prave policitemije, indikacija za izvođenje ove metode u urgentnim stanjima postavljene su u sledećim stanjima: izolovana povreda mozga, politrauma sa povredom mozga, traumatska povreda abdomena, ileus, zapaljenjski procesi u trbušnoj duplji, diferencijalna dijagnoza u ranom periodu »stress« ulkusa (pre pojave klinički sigurnih znakova), vaskularna oboljenja — postoperativno stanje, opekotine, akutni pankreatitis, izolovane ili kombinovane povrede grudnog koša, politraume i šok.

Ova metoda bi mogla da nađe primenu i u ginekologiji (krvareća stanja), gastroenterologiji (ciroze jetre, gastroenteroragije), endokrinologiji (hipotireoza), nefrologiji (bubrežna insuficijencija), pedijatriji (sva urgentna stanja), infektologiji (dijareje, septična stanja, hepatiti), kardiologiji (kardiogeni šok), neurologiji (cerebralne hemoragije i tromboze), kao i u preoperativnoj pripremi starijih osoba, neurohirurških pacijenata i sveže povređenih osoba. Posebna vrednost metode je u tome što koristi trenutno dostupnu krv, sa skraćenom procedurom pripreme krvi za iniciranje, uz istovremeno očuvan visoki nivo tačnosti, i kompjuterskom obradom podataka koja brzo, tačno i pregledno prikazuje dobijene rezultate, tako da u našim uslovima vreme od momenta postavljanja indikacije do izdavanja rezultata iznosi oko 1 čas. Ipak, radi predostrožnosti, rezultati se moraju upoređivati sa kliničkom slikom i ostalim laboratorijskim nalazima.

Zaključak — Prikazana je metoda određivanja volumena krvi, plazme i eritrocita pomoću heterolognih ^{99m}Tc obeleženih eritrocita. Metoda je proverena u kliničkom radu i pokazala se veoma dobrom jer daje vrlo pouzdane rezultate, može se primeniti u svim uslovima i ne predstavlja opterećenje za teške bolesnike. Rezultati dobijeni ovom metodom imaju naročitu kliničku vrednost u proceni stanja i odabiru terapijskog postupka kod urgentnih pacijenata sa akutnom cirkulatornom insuficijencijom. Takođe ova metoda je neophodna za dijagnostikovanje prave policitemije i razlikovanje relativne od ostalih eritrocitoza. Njena tačnost može biti kompromitovana jedino greškama u iniciranju suspenzije eritrocita i vađenju krvi što se skoro uvek može izbeći, ali se u interpretaciji rezultata ipak mora voditi računa i o ostalim laboratorijskim nalazima i kliničkom stanju pacijenta.

Abstract

CLINICAL-LABORATORY CONFRONTATION OF THE BLOOD VOLUME DETERMINATION

Miličević B., Temerinac S., Gavrilović S.,
Popović S., Bošnjaković P., Sekulić S., Borota R.

A method for the blood volume (plasma and erythrocyte) determination, developed in our institute is presented. The advantage of this method is in a short term blood labeling procedure and in computerised data analysis. This programme gives the following output data: the actual and ideal blood, plasma and erythrocyte volume, the differences between the actual values and a pathophysiologic diagnosis of the patient's condition. The method was chequed in clinical work in 45 hematologic and 12 urgent surgical patients. It is pointed out that in all of the cases the blood volume values were in accordance with the clinical conditions and biochemical findings, and that the informations obtained in that way had a great clinical value as, besides the correct diagnosis, they led to the best therapeutic interventions.

Literatura

1. Arnold J. E.: Nuclear Medicine, London, 1972.
2. Borota R.: Tehnika obeležavanja eritrocita tehnecijumom. Radiol. Jugosl. 11: 347—350, 1977.
3. Gray J., Sterling K.: The Tagging of Red Cells and Plasma Proteins with Radioactive Chromium. J. Clin. Invest. 29: 1604, 1950.
4. Guyton A. C.: Udžbenik medicinske fiziologije. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1978 (430—432).
5. Hidalgo J. U., Nadler S. B., Block T.: The Use of The Electronic Digital Computer to Determine Best Fit of Blood Volume Formulas. J. Nucl. Med. 3: 94, 1962.
6. International Committee for Standardization in Haematology: Recommended Methods for Measurement of Red-Cell and Plasma Volumen. J. Nucl. Med. 21: 793—800, 1980.
7. Tadžer I.: Opšta patološka fiziologija. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1981 (388—390).

Adresa autora: B. Miličević, Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet, 21000 Novi Sad.

ODNOSI SADRŽAJA NEKIH ELEMENATA U TRAGOVIMA U NEIZMENJENOJ MUKOZI KOLONA DOBIJENIH NEUTRONSKOM AKTIVACIONOM ANALIZOM

Božanić M., Drašković R. J.

Sažetak — Polazeći od histopatološkog kriterijuma, autori su ispitali grupu uzoraka zdrave kolonske mukoze u pogledu sadržaja elemenata u tragovima i njihovih međusobnih odnosa. Ustanovljeno je prisustvo 6 elemenata u tragovima: 4 iz grupe esencijalnih — Fe, Cr, Zn i 2 iz grupe neesencijalnih — Sc i Sb. Rasponi vrednosti esencijalnih elemenata u tragovima su se kretali u okviru istog reda veličina (sa izuzetkom Fe), a neesencijalnih u rasponu dva reda veličina. Ispitivanje oblika međuzavisnosti posmatranih elemenata kompleksnom regresionom analizom izdvaja 2 kombinacije parova elemenata na visokom nivou signifikantnosti (1%), sa visokim koeficijentom korelacije ($R^2 > 0,8$) — Cr/Fe i Fe/Co.

Prikazane regresije pokazuju dobro korelativnost samo za većinu ispitivanih esencijalnih elemenata. Oblik krive je rastući, međuzavisnost porasta potpuno definisana, a najviša korelativnost je nađena kod regresija višeg ranga — polinomne kvadratne i kubne.

UDC: 611.348:611-018.25:612.015.31

Key words — colon, mucous membrane, elements in traces

Radiol. lugosl. 17: 461—465, 1983

Uvod — Kožu, endotel respiratornog trakta i mukožu digestivnog trakta možemo posmatrati i kao tri osnovna granična područja između organizma s jedne strane i okoline s druge. Kad se radi o mukozi digestivnog trakta, zahvaljujući procesima sekrecije, ekskrecije i apsorpcije, neke materije koje su dotle predstavljale deo okoline postaju deo organizma, a neke koje su bile deo organizma postaju deo okoline. U ovim procesima učestvuju i elementi u tragovima (9).

S obzirom na položaj mukoze kolona kao graničnog tkiva, verovatno je, da na sadržaje elemenata u tragovima mogu da utiču ove tri grupe činilaca:

— morfološko i funkcionalno stanje samog mukoznog tkiva, sa stanovišta njegovih uloga u metaboličkom putu ovih elemenata u normalnim i patološkim izmenjenim uslovima;

— sadržaji elemenata u tragovima u crevnom lumenu; i

— sadržaji elemenata u tragovima u organizmu.

Preplitanje ovih činilaca u svakom pojedinom slučaju je, svakako, dinamičan proces te i posmatranje sadržaja elemenata

u tragovima u jednom histopatološkom stanju ovog tkiva treba uzeti samo kao stanje jednog trenutka u kontinuiranom procesu (1). Brzina dinamike ovih promena u vremenu, posmatrana na sadržajima elemenata u tragovima u mukoznom tkivu je veoma značajna, no nije nam poznata. Ceneći da određena morfološka karakteristika promena, odnosno patohistološka slika oboljenja (a stim i funkcionalna promena) verovatno predstavlja važan, ako ne i presudan činilac u pogledu izmene sadržaja elemenata u tragovima, obavili smo ispitivanje odnosa sadržaja 6 elemenata na mukozi rektosigmoida koja nije pokazivala odstupanje od normale, odnosno na histološki neizmenjenoj, zdravoj, mukozi. Odredili smo sadržaje 4 elementa iz grupe esencijalnih — Fe, Cr, Co i Zn i 2 iz grupe neesencijalnih — Sb i Sc.

Bolesnici i metode — Ispitivanje je obavljeno na uzorcima mukoznog tkiva kolona (levi kolon, odnosno sigma i rektum) 16 bolesnika, hospitalizovanih iz drugih razloga, tj. onih koji nisu imali kliničke ni histopatološke znake oboljenja ovog dela digestivnog

trakta. Kod svih posmatranih, klinički i histopatološki nalaz je bio verifikovan od strane kompetentnih osoba.

Sa histološke tačke gledišta, mukoza kolona je relativno jednostavno sagrađena, a dominantne ćelijske populacije, odnosno tkivne strukture, naših uzoraka predstavljale su peharaste i apsorptivne ćelije Liberkinovih kripti, kao i retke argentafine, potom intersticijum sa tankim vezivnim vlaknima i retkim raznorodnim ćelijama (limfociti, fibroblasti i dr.) (3, 4). Analizirani uzorci su predstavljali zahvate u tkivo samo do laminae propriae mucosae, čime je bar donekle izbegnuto uplitanje brojnih tkivnih činilaca, kao što su krvni sudovi i sama krv, mišićna vlakna i dr. iz dublje položenih struktura, a koji bi mogli znatno da utiču na rezultate. Tehnički detalji uzimanja, pripreme i obrade uzoraka su izloženi na drugom mestu (2, 4, 6).

S obzirom na male mase pojedinih uzoraka (približno oko 0,1 g) i vrlo malu procentnu zastupljenost elemenata u tragovima u tkivu, pa stoga i na očekivane veoma male apsolutne iznose ovih u pojedinim uzorcima, kao najpodesnija analitička metoda je odabrana neutronska aktivaciona analiza, upotrebom komparacione metode. Detaljniji opisi same metode, kao i praktična primena iste u ovakvim istraživanjima, izloženi su na drugom mestu (2, 4, 6).

Rezultati — Pregled rezultata obavljenog ispitivanja dat je tabelarno, a vrednosti su

date u ppm liofiliziranog tkiva (tabela 1). Osnovni statistički podaci su prikazani na tabeli 2. Ovde se, između ostalog, može uočiti da je raspon vrednosti (RV) ispitivanih esencijalnih elemenata (Cr, Co, Zn) — sa izuzetkom Fe — bio mali, u jednom redu veličina, dok je isti kod neesencijalnih elemenata (Sc i Sb) bio veći, u 2 reda veličina (tabela 2).

Dalje ispitivanje međuzavisnosti posmatranih obeležja (sadržaji elemenata u tragovima i starost bolesnika) izvršeno je određivanjem Spearmanovog koeficijenta korelacije ranga za sve kombinacije parova elemenata, odnosno elemenata i godina starosti. Ovo je urađeno na 3 nivoa sinjifikantnosti (1 %, 5 %, 10 %). Na nivou visoke sinjifikantnosti (1 %) izdvojeno je 7 kombinacija i to: Sc/Cr; Sc/Fe; Sc/Co; Cr/Fe; Cr/Co; Cr/Zn; Fe/Co.

Dalja analiza, odnosno bliže utvrđivanja oblika međuzavisnosti, sa određivanjem stepena korelativnosti, izvršeno je regresionom analizom. Ova je urađena po 6 tipova regresija (linearna, eksponencijalna, logaritamska, kriva snage, polinomna kvadratna i polinomna kubna), pri čemu neke od regresija nižeg ranga treba posmatrati kao specijalne slučajeve regresija višeg ranga.

Regresionom analizom smo izdvojili 2 kombinacije parova elemenata sa visokim koeficijentom korelacije ($R^2 > 0,8$) i to: Cr/Fe i Fe/Co sa R^2 od 0,865 odnosno 0,806, dok su odbačene kombinacije imale R^2 od 0,11 do 0,78. Napomenućemo da se ovako

i	Sc (ppm)	Cr (ppm)	Fe (ppm)	Co (ppm)	Zn (ppm)	Sb (ppm)	GD (god)	(pol)
1	24,57	33,46	4551,21	29,76	34,71	22,96	33,00	Ž
2	1,74	5,36	783,48	6,20	141,15	141,61	51,00	M
3	2,42	7,23	1282,10	17,76	160,43	247,72	61,00	M
4	15,82	25,67	4502,07	31,38	178,89	140,91	71,00	M
5	30,58	44,46	7730,94	60,15	161,22	214,46	50,00	M
6	5,77	9,03	1074,71	16,88	181,96	251,25	59,00	Ž
7	2,17	21,32	1719,46	21,67	162,68	286,88	47,00	M
8	15,83	28,87	3224,19	25,15	136,23	88,23	48,00	Ž
9	3,25	16,73	1177,67	16,90	124,64	263,72	48,00	Ž
10	37,95	33,65	5325,75	36,67	100,32	43,68	31,00	Ž
11	19,24	17,84	3049,94	23,05	120,36	23,32	53,00	**
12	18,31	20,59	3388,98	22,87	—	13,76	39,00	Ž
13	44,91	19,32	1983,45	37,08	122,41	366,00	34,00	M
14	9,73	14,86	3251,90	44,33	150,23	90,14	29,00	Ž
15	7,77	7,06	558,33	7,90	136,61	3,80	53,00	Ž
16	46,73	32,19	5447,32	44,21	123,13	25,38	50,00	M

Tabela 1 — Sadržaji elemenata u tragovima u mukoznom tkivu zdravog humanog kolona
Table 1 — Contents of trace elements in mucosa tissues of human healthy colon

Sc	Cr	Fe	Co	Zn	Sb	Gd
n = 16 XMIN = 174 XMAX = 46,73 R = 44,99 XBAR = 17,94 SDEV = 15,19 V % = 84,69 RV = $2,68 \times 10^1$ SE = 3,8 SE % = 21,17	n = 16 XMIN = 5,36 XMAX = 44,46 R = 39,10 XBAR = 21,86 SDEV = 11,33 V % = 53,80 RV = $8,29 \times 10^0$ SE = 2,83 SE % = 13,45	n = 16 XMIN = 558,33 XMAX = 7730,94 R = 7172,61 XBAR = 3065,72 SDEV = 2035,81 V % = 66,41 RV = $1,38 \times 10^1$ SE = 508,95 SE % = 16,60	n = 16 XMIN = 6,20 XMAX = 60,15 R = 53,95 XBAR = 27,62 SDEV = 14,29 V % = 51,73 RV = $9,70 \times 10^0$ SE = 3,57 SE % = 12,93	n = 15 XMIN = 34,74 XMAX = 181,96 R = 147,25 XBAR = 135,66 SDEV = 36,23 V % = 26,71 RV = $5,24 \times 10^0$ SE = 27,0 SE % = 16,75	n = 16 XMIN = 3,80 XMAX = 366,00 R = 362,20 XBAR = 138,99 SDEV = 117,43 V % = 84,49 RV = $9,63 \times 10^1$ SE = 29,36 SE % = 21,12	n = 16 XMIN = 29,00 XMAX = 71,00 R = 42,00 XBAR = 47,31 SDEV = 11,64 V % = 24,60 RV = $2,44 \times 10^0$ SE = 2,91 SE % = 6,15

Legenda: n — broj ispitanika, XMIN i XMAX — najmanje i najveće vrednosti sadržaja elementa

R — opseg, XBAR — srednja vrednost sadržaja, SDEV — standardna devijacija, V % varijanca u %

SE — standardna greška, SE % — standardna greška u %

Tabela 2 — Polazni i osnovni podaci statističkog karaktera koji se odnose na numeričke podatke u tabeli 1

Table 2 — Initial and basic data of statistical character corresponding on numerical data in table 1

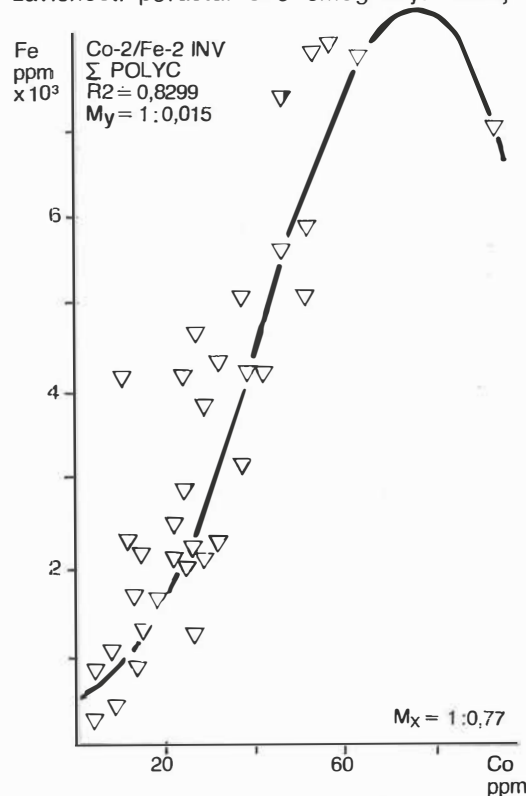
visok usvojeni limit za koeficijent korelacije ($R^2 > 0,8$) u biomedicinskim istraživanjima smatra vrlo visokim (slika 1).

Obe izdvojene regresije pokazuju neke zajedničke karakteristike:

— Visoka korelativnost je ustanovljena samo za većinu esencijalnih elemenata, dok se kod neesencijalnih nije pojavljivala. U našem slučaju to se odnosilo na Cr, Fe i Co.

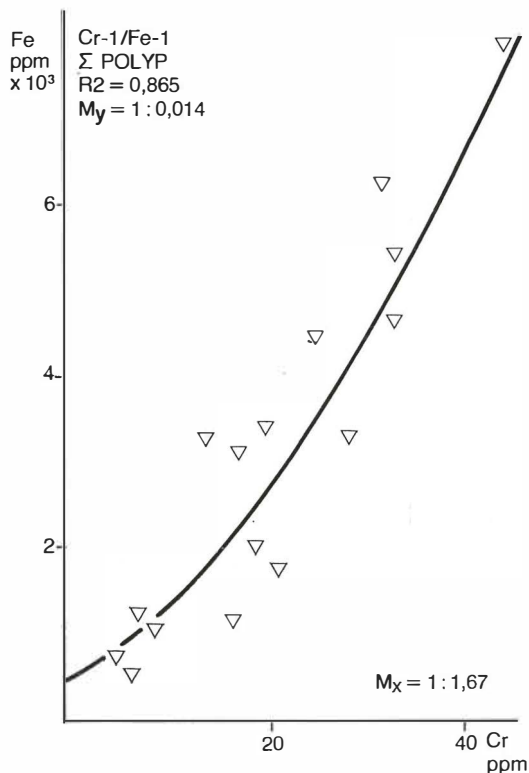
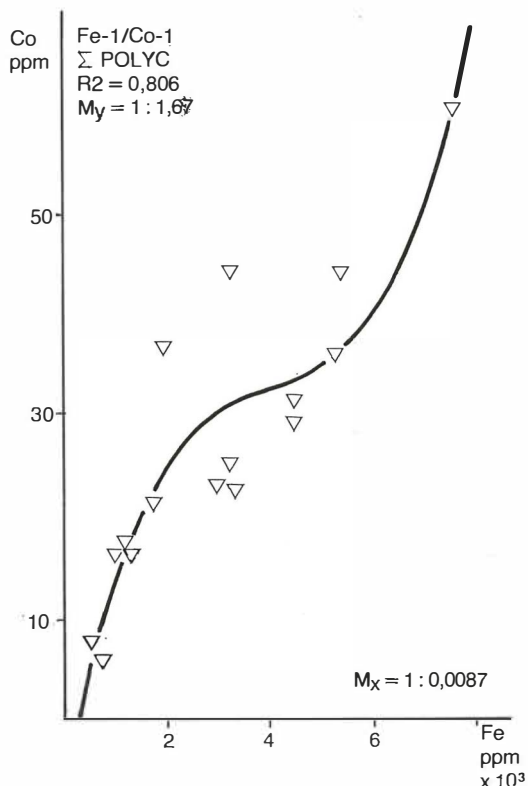
— Neesencijalni elementi u tragovima (u našem posmatranju Sb i Gd), kao ni godine starosti ispitanika, ne daju visoku korelativnost, kako sa gore izdvojenim elementima, tako ni međusobno.

— Izdvojene regresije visokog koeficijenta korelacije pokazuju rastući tip krive, tj. porast jednog elementa je praćen porastom drugog po potpuno definisanoj međuzavisnosti porasta. Ovo omogućuje oceni-



Slika 1 a, b, c — Izdvojene regresije kombinacija elemenata Cr (Fe i Fe) Co u mukoznom tkivu zdravog humanog kolona — fitovane krive

Fig. 1 a, b, c — Selected Regression of Elements's Combinations Cr (Fe and Fe) Co in Mucosa tissues of Human Healthy Colon — fitted curve

Slika 1 b
Fig. 1 bSlika 1 c
Fig. 1 c

vanje vrednosti jednog elementa, ukoliko je drugi određen, sa velikim poverenjem u tu ocenu.

— Mada su ustanovljene i neke regresije visoke korelativnosti i kod regresija nižeg ranga, kombinacije međuzavisnosti 2 elementa sa najvišim koeficijentima korelacije su nađene kod regresija višeg ranga. Ovo upućuje na postojanje relativno složenijih uslovljavanja izdvojenih elemenata.

Diskusija i zaključak — Istraživanje elemenata u tragovima u materijalima biološkog i humanog porekla poslednjih godina se sve više okreću ka definisanju značaja nađenih sadržaja elemenata u tragovima i anatomske, odnosno histološke stanja istraživanog supstrata, kao i korelisanju kliničkih parametara i međusobnih odnosa nađenih elemenata u funkciji dijagnostike, prevencije i terapije određenih stanja (8).

Traženje odgovora na ova pitanja vodi nas ka tačnim saznanjima o tako važnim

aspektima kao što je značaj hemijskih oblika, valentnog stanja i biotransformacije pojedinog elementa, selektivnosti efekata ovih elemenata s obzirom na selektivno nakupljanje u pojedinim tkivima i subcelijskim strukturama, kao i pitanje selektivnosti receptora za pojedine elemente u pojedinim organima i tkivima (5).

Međusobni odnosi pojedinih elemenata, odnosno promena ovih odnosa u pojedinim patološkim stanjima, kao i dinamika ovih promena, verovatno su odraz promenjenih (pojačanih ili oslabljenih) metaboličkih procesa, odnosno enzimskih sistema u kojima elementi u tragovima učestvuju (8).

Specifičnost proučavanja ove problematike je i u tome da i pored brojnih proučavanja, podaci o normalnim opsezima elemenata u tragovima u tkivima su još uvek jako nekompletni i ne odgovaraju dijagnostičkim i terapijskim potrebama (8). Ovome svakako pridonosi i šarolikost korišćenih metoda i analitičkih postupaka pojedinih

laboratorija. Stoga je i razumljivo kritičko preispitivanje dobijenih rezultata i komparativna analiza istih, kao i pokušaji standardizacije (3).

Naše istraživanje nije ni po kojoj navedenoj tački imuno od navedenih pitanja. Dajući pregled sadržaja nekih elemenata u tragovima dobijenih u uzorcima mukoze zdravog kolona, želeli smo da proučavajući sa ovog aspekta jedno neistraženo tkivo pokažemo:

— nivo sadržaja elemenata u tragovima u zdravoj mukozi kolona,

— opsege, raspone i međusobne odnose istih,

— koristeći se ovim podacima, odnosno upoređujući ih sa podacima (dobijenim istom tehnikom) na oboleloj mukozi istaknemo odstupanja koja se mogu uočiti u pojedinim oboljenjima, a što će predstavljati predmet narednih izlaganja.

Abstract

RELATIONS OF SOME CONTENTS OF TRACE ELEMENTS IN NON-ALTERED COLONIC MUCOSA OBTAINED BY NEUTRON ACTIVATION ANALYSIS

Božanić M., Drašković R. J.

Considering colonic mucosa as a boundary tissue of organism and environment, authors' opinion is that, morphological and functional condition, contents of trace elements in luminary of intestine and contents of elements in organism are the most important determining parameters in distribution these elements in tissues.

Using histopathological criterion, contents of trace elements and their ratios were investigated in a series of samples of healthy colonic mucosa tissue. Presence of 6 elements has been proved; 4 essential — Fe, Cr, Zn and Co, and 2 non-essential — Sc and Sb. Except of Fe, essential elements' values varied within the same order of magnitude, and those of the non-essential elements within two potencies. Two combinations of pairs elements (Cr/Fe and Fe/Co) with high significance (1%) and high correlation coefficient ($R^2 > 0,8$) has been found, by observing interdependence of the investigated elements, using the complex regression analysis.

The obtained regression show good correlation for majority of investigated essential elements, growing curve, clearly defined interdependence and very good correlation for polynomial square and cubic functions. From the obtained results, it can be concluded that existing relations among oligoelements in the investigated tissue are complex and influenced by numerous factors.

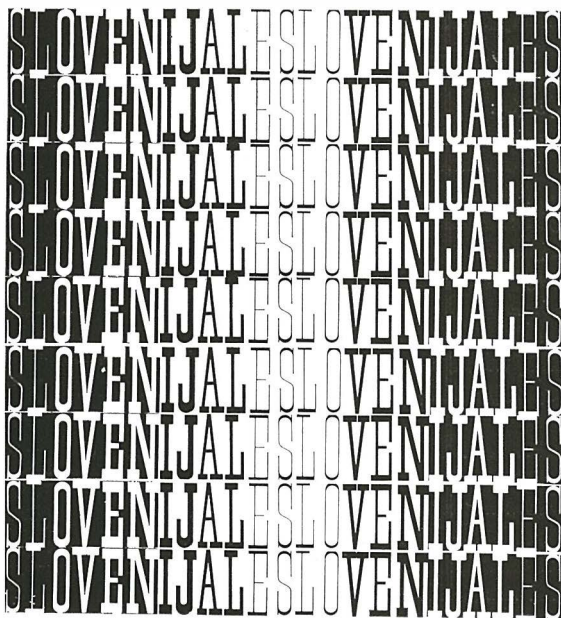
Literatura

1. Arambašić M., Đorđević M., Jovanović V.: Opšta patologija. Svetozar Marković, Beograd, 1983.
2. Božanić M.: Određivanje elemenata u tragovima u mukozi humanog kolona metodom neutronske aktivacione analize. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, 1983.
3. Cornelis R.: Critical Evaluation of the Literature Values of Eithteen Trace Elements in Human Serum or Plasma, Detto.
4. Drašković R.: Ispitivanje geohemijskih karakteristika komponenata nekih kontinentalnih vodenih sistema nedestruktivnom radioaktivacionom analizom. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, 1978.
5. Feinedegen L. E., Kasperek K.: Medical Aspects of Trace Elements Research. U: Trace Elements Analytical Chemistry in Medicine and Biology, W. de Gruyter, Berlin-New York, 1980.
6. Jačimović Lj.: Određivanje elemenata u tragovima u nekim konkcijama humanog porekla radioaktivacionom analizom. Magistarski rad, Sveučilište u Zagrebu, 1978.
7. Laban A.: Morfološka dijagnostika gastrointestinalnih biopsija. U: Dijagnostika i diferencijalna dijagnostika u gastroenterologiji i hepatologiji (Perišić V., Glišić Lj. i sarad.), Medicinska biblioteka, Beograd-Zagreb, 1981.
8. Parizek J.: Toxicological Studies Involving Trace Elements. U: IAEA Symposium on Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences, Ljubljana, 1972 (SM-157/82).
9. Tadžer I.: Opšta patološka fiziologija. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1981.
10. Whitehead R.: Mucosal Biopsy of the Gastrointestinal Tract. W. B. Saunders Comp., London, 1973.

Adresa autora: Dr. M. Božanić, KBC »Dr Dra-
giša Mišović«, 11000 Beograd.



delovna organizacija slovenijales-trgovina ljubljana



Izvozna dejavnost DO Slovenijales-trgovina vključuje polfinalne izdelke: žagan les in elemente listavcev, žagan les iglavcev, lesne plošče, furnir, gozdne proizvode, lesene gradbene elemente in konstrukcije, celulozo, papir, kemične surovine in repromaterial. Med finalnimi izdelki so najpomembnejši izvozni artikli kolonialno in rustikalno pohištvo iz masivnega lesa, moderno ploskovno pohištvo, športni artikli, kemični izdelki in stroji ter naprave za lesno industrijo. Velik razvoj je dosegel izvoz inženiringa objektov in opreme, predvsem hotelskih, turističnih in drugih gospodarskih objektov. Uvozna dejavnost obsega proizvode kemične, bazne in finalne industrije, repromateriala za lesno industrijo in druge industrijske veje, papir in celulozo, lesno obdelovalne in gradbene stroje ter orodja. V okviru uvozne dejavnosti so organizirana zastopstva in konsignacijska prodaja repromaterialov, orodij, strojev in avdiovizualnih programov.

Na notranjem trgu prodaja delovna organizacija Slovenijales-trgovina stanovanjsko opremo, ki vključuje pohištvo, belo tehniko, svetila, talne in zidne obloge ter ostalo notranjo dekoracijo. Ustrezno širok asortiment, gosta mreža prodajnih lokalov in sodobna skladišča omogočajo ob podpori računalnika uvajanje družinskega inženiringa in zadovoljujejo najzahtevnejše kupce. Poleg stanovanjske opreme za izgradnjo in finalizacijo stanovanjskih in drugih objektov nudi delovna organizacija Slovenijales-trgovina veliko izbiro žaganega lesa, lesnih tvoriv, stavbnega pohištva, osnovnih gradbenih in instalacijskih materialov, sanitarne keramike ter izolacijskih materialov. Izvajalcem gradbenih del DO Slovenijales-trgovina posreduje dobavo vseh gradbenih elementov in oskrbuje lesno industrijo s surovinami in repromaterialji. Na področju opreme in inženiringa, ki vključuje kompletne hotelske in poslovne objekte, šole in vrte, bolnišnice, banke ter športne in kulturne objekte delovna organizacija Slovenijales-trgovina nudi investitorjem svetovanje, projektiranje, celotno organizacijo, montažo in tehnični prevzem.

Delovna organizacija Slovenijales-trgovina oskrbuje jugoslovansko tržišče s hlodovino, žaganim lesom, furnirjem in drugimi elementi iz tropskih drevesnih vrst. Del tropskega lesa izvira iz mešanega podjetja Slovenla Bois, ki ga je 1971. leta ustanovila delovna organizacija Slovenijales-trgovina v CAR. Poleg gozdne proizvodnje (sečnja in izvoz hlodovine) se podjetje od leta 1978, ko je bila zgrajena sodobna žagalnica in furnirnica z lastno energetsko postajo, ukvarja s proizvodnjo žaganega lesa in furnirja. Precejšen del uvožene tropske hlodovine se razžaga v sodobnem obratu, ki je bil v ta namen ustanovljen v Kopru v neposredni bližini mednarodnega pristanišča.

KLINIČKA PRIMJENA HOLESCINTIGRAFIJE I ENDOSKOPSKE RETROGRADNE HOLANGIO PANKREATOGRAFIJE U BOLESTIMA HEPATO BILJARNOG TRAKTA

Rubinić M., Burić A., Vučemilović A., Rahelić V.

Sažetak — Sekvencijalna scintigrafija jetre i žučnih vodova s ^{99m}Tc -dietilidom učinjena je kod 47 ikteričnih bolesnika, s namjerom da se na jednostavan način prepozna ekstrahepatična opstrukcija i tako omogućiti što ranije poduzimanje odgovarajućih terapijskih postupaka. U bolesnika s funkcionalno očuvanom jetrom moguće je razlučiti oblik opstrukcije, no u slučaju bolesti jetre nije to ovom pretragom moguće pouzdano. U takvim slučajevima smo dodatno primenjivali i endoskopsku retrogradnu holangio pankreatografiju. Ovu smo pretragu koristili i u slučajevima kada je holescintigrafijom sigurno utvrđen opstrukcijski ikterus, a tok i narav bolesti su zahtijevali operativni zahvat uz prethodno točno utvrđivanje mjesta i uzroka opstrukcije.

UDC: 616.36+616.36-008.8:616-007.272

Key words — extrahepatic obstruction-diagnosis, cholangiopancreatography endoscopic retrograde, radionuclide imaging

Radiol. lugosl. 17: 467—470, 1983

Uvod — O hepatotropnosti N substituirane iminodictene kiseline obilježene radiofarmaceuticima izvjestio je Loberg 1976. godine (6). Nakon što je Ronai 1977. godine uveo ^{99m}Tc -dietil-IDU u kliničku upotrebu pa do danas holescintigrafija kao neinvazivna funkcionalna pretraga našla je široku primjenu u dijagnostici oboljenja hepatobilijarnog trakta (10). S druge strane o mogućnosti endoskopske kanulacije Papille Vateri te morfološkoj analizi pankreatičko bilijarnoga sistema izvjestili su McCunne i suradnici 1968. godine a kasnije i mnogi drugi (7).

Indikacije za holescintigrafiju jesu svi tipovi opstrukcijskog ikterusa, alergija na rentgenološka kontrastna sredstva, holangitis, akutni holescititis, sve kronične i maligne bolesti jetre, praćenje stanja bilio digestivnih anastomoza, evaluacija postholecistektomičkog sindroma, praćenje izlaska žuči poslije trauma i nekih dijagnostičkih postupaka (perkutane transhepatičke holangiografije i slijepe biopsije jetre) (1, 9, 15, 11). Kontraindikacija za ovu pretragu nema. Indikacije za endoskopsku retrogradnu holangiopankreatografiju (ERHP) jesu: sumnja

na bolest pankreasa (kronična upala i karcinom), diferencijacija sviholestaznih stanja, sumnja na bolesti hepatobilijarnoga stabla kod negativnih konvencionalnih rentgenoloških pretraga, postholecistektomični sindrom te kontrola kirurške ili endoskopske papilotomije.

Osim poznatih kontraindikacija za endoskopiju gornjega gastrointestinalnoga segmenta ovdje posebice navodimo akutni pankreatitis i cistu pankreasa (ultrazvučno utvrđena prije ERHP) (8, 12, 14, 4).

Materijal i metode — Za holescintigrafiju koristimo ^{99m}Tc -dietil-IDU, u prosjeku 185,0 MBq intravenozno (2,59 MBq/kg). Prolaz radioindikatora kroz hepatobilijarni sustav pratimo na gama kameri. Rađeni su sekvencijalni scintigrami u anteriornoj projekciji uz ekspoziciju od 5 min. do ukupno četrdesete minute. Po potrebi smo radili i kasne scintigrame 2, 4, 6 i 24 sata od davanja aktivnosti.

Za retrogradnu holangiografiju upotrebjavamo duodenoskop s lateralnom optikom. Bolesnik leži na lijevom boku. Nakon lokalne anestezije ždrijela instrument se uvodi u

Bilirubin u krvi	Broj bolesnika	Hepatocelularni ikterus (H. I.)		Ekstrahepatalna opstrukcija (E. O.)	
		^{99m} Tc-dietil-IDA		^{99m} Tc-dietil-IDA	
		ERHP		ERHP	
		20 H. I.		14 E. O.	
Niži od 180 umol/l	34	5 ERHP	3 H. I. + E. O. 2 H. I.	8 ERHP	8 E. O.
		6 H. I.		7 E. O.	
Viši od 180 umol/l	13	2 ERHP	1 H. I. + E. O. 1 H. I.	5 ERHP	4 E. O. 1 nije uspjela
		26 H. I.		21 E. O.	
Ukupno	47	7 ERHP	4 H. I. + E. O. 3 H. I.	13 ERHP	12 E. O. 1 nije uspjela

Legenda: H. I. — hepatocelularni ikterus, E. O. — ekstra hepatalna opstrukcija
 Legend: H. I. — hepatocellular icterus, E. O. — extrahepatic obstruction

Tabela 1 — Rezultati ^{99m}Tc-dietil-IDE i ERHP kod naših bolesnika
 Table 1 — Results of ^{99m}Tc-diethyl-IDA and ERCC in our Patients

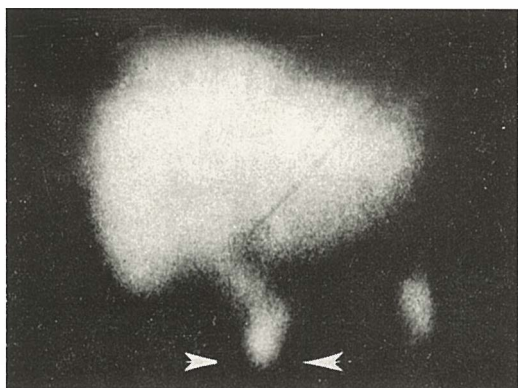
duodenum, Papilla Vateri se kanulira plastičnim kateterom kroz kojega ubrizgavamo jedno kontrastno sredstvo u žučne vodove. Sekvencijalnu scintigrafiju jetre i žučnih vodova s ^{99m}Tc-dietil-IDOM smo učinili kod 47 ikteričnih bolesnika. Podijeljeni su u dvije grupe i to na osnovu razine bilirubina u serumu. U prvoj grupi su 34 bolesnika s vrijednostima bilirubina do 180 umol/l, a u drugoj 13 s višim vrijednostima bilirubina. Na temelju holetsintigrafije u svakoj od ovih grupa, odvojili smo bolesnike u kojih je utvrđena hepatocelularna bolest od onih sa smetnjama drenaže ekstrahepatalnoga porijekla. Za završnu dijagnozu u ovom smislu koristili smo osim kliničke slike i biokemijske pretrage i neke druge dijagnostičke postupke (ultrazvuk i slijepa biopsija jetre). U nejasnim slučajevima i onda kada je bilo nužno utvrditi mjesto opstrukcije učinili smo ERHP. U većine bolesnika, kojima je na ovaj način utvrđena ekstrahepatalna opstrukcija nalaz je provjeren i operativno.

Rezultati i rasprava — Rezultati naših ispitivanja prikazani su na tabeli 1. U skupini od 34 bolesnika s vrijednostima bilirubina do 180 umol/l holetsintigrafijom je u dvadeset nađena hepatocelularna bolest jetre. Radi nedovoljno pouzdanog nalaza i neslaganja s kliničkim tokom kod petorice je naknadno učinjena i ERHP. U trojice je, uz hepatocelularnu bolest jetre, nađena i ekstrahepatalna opstrukcija. U ostalih 14

bolesnika iz prve skupine holetsintigrafijom je utvrđena ekstrahepatalna opstrukcija. Osmorici je dodatno učinjena i ERHP te potvrđen tip i točno mjesto kao i uzrok opstrukcije.

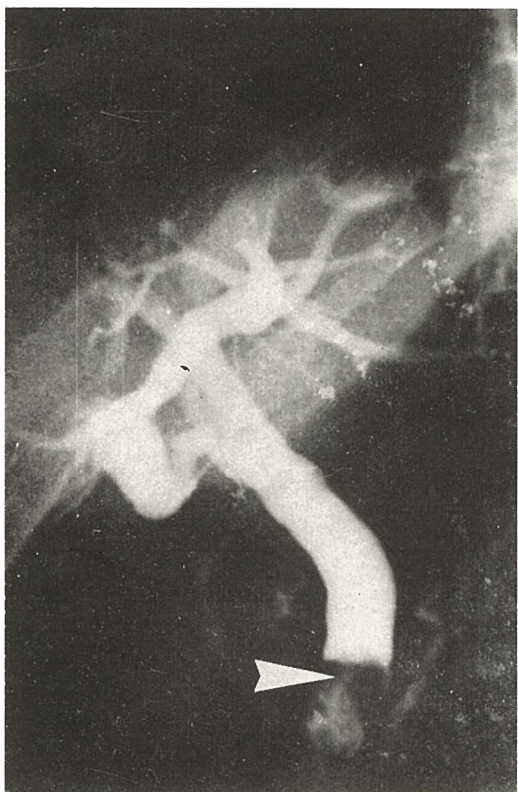
U drugoj skupini bolesnika s vrijednostima bilirubina iznad 180 umol/l od ukupno 13 u šestorice je holetsintigrafijom utvrđena hepatocelularna bolest jetre. Kod dvojice je naknadno učinjena ERHP te njom u jednoga utvrđena i ekstrahepatalna opstrukcija. Kod sedmorice bolesnika je holetsintigrafski utvrđena ekstrahepatalna opstrukcija žučnih vodova. Petorici je učinjena ERHP. Kod jednoga pretraga nije uspjela, a u četvorice je utvrđeno točno mjesto i uzrok opstrukcije.

Usprkos mnogim modernim dijagnostičkim postupcima prepoznavanje bolesti hepatobilijarnoga trakta, posebice razlikovanjeolestaznih stanja, nije uvijek moguće i lako. Najvažniji podaci koje je u dijagnostičkom postupku potrebno utvrditi jesu: funkcionalno stanje jetre, tip ikterusa te točno mjesto i uzrok opstrukcije. Ovo ćemo pouzdano utvrditi kombinacijom holetsintigrafije i ERHP (2, 13, 15). Iz našega materijala je vidljivo da je holetsintigrafija bez obzira na razinu bilirubinemije pouzdana u diferencijaciji ikterusa i dijagnosticiranju ekstrahepatalne opstrukcije uvijek kada je funkcionalno stanje jetre uredno. Tok bolesti i ERHP su u svih takvih bolesnika potvrdili da se radilo o ikterusu opstrukcijskog



Slika 1 — Opstrukcija u završnom dijelu duktus holedokusa — 4 sata od davanja aktivnosti ^{99m}Tc -dietil-IDA (strelica)

Fig. 1 — Obstruction in the distal part of common bile duct — 4 hours after admitting ^{99m}Tc -dietil-IDA (arrow)



Slika 2 — ERHP u istoga bolesnika — kamenac u završnom dijelu holedokusa (strelica)

Fig. 2 — ERCP in the same patient — stone in the distal part of common bile duct (arrow)

tipa. Kod takvih bolesnika ERHP pruža dodatni podatak o točnom mjestu i uzroku opstrukcije. Kod funkcionalne slabosti jetre diferencijalna dijagnostika holetsintigrafijom u prije spomenutom smislu je manje pouzdana. Tada je neophodno još učiniti i ERHP jer smo u nekih bolesnika uz bolest jetre našli i ekstrahepatalnu smetnju drenaže žuči (slika 1 i 2).

^{99m}Tc -dietil-IDA je radioindikator koji se brzo i u visokoj koncentraciji izlučuje u žučne vodove što može biti samo djelomično limitirano visokim koncentracijama bilirubina u krvi (3, 16). U naših bolesnika nismo opazili značajne razlike pouzdanosti rezultata ovisno o razini bilirubina u krvi. Obzirom na mali broj bolesnika pouzdani zaključak nije moguće dati. U novije vrijeme stoje na raspolaganju selektivni radioindikator kod kojih visoke vrijednosti bilirubina nemaju posebnoga značaja (5). Vjerovatno je da će zato nakon holetsintigrafije biti potrebno manje i rjeđe koristiti ERHP za razjašnjavanje pojedinih slučajeva. Time će biti neugodnosti i komplikacije sasvim zanemarljive.

Zaključak — U diferencijalnoj dijagnostici ikterusa kombinacijom holetsintigrafije i ERHP moguće je dobiti dovoljno pouzdanih funkcionalnih i morfoloških podataka o hepatobilijarnom stablu. Prethodnim korištenjem holetsintigrafije kao neinvazivne pretrage smanjuje se potreba za invazivnim dijagnostičkim postupcima kao što je perkutana ili endoskopska holangiografija.

Kod funkcionalno očuvane jetre holetsintigrafijom se pouzdano može razlikovati hepatocelularni od opstrukcijskog ikterusa. U bolestima s funkcionalnim oštećenjem jetre to nije moguće sasvim pouzdano. Tada se mora dodatno primijeniti i ERHP. Također valja primijeniti kada se holetsintigrafijom nađe ekstrahepatalna opstrukcija, a tok i narav bolesti zahtjeva operativni zahvat i prethodno utvrđivanje točnoga mjesta i uzroka opstrukcije.

Abstract

CLINICAL APPLICATION OF CHOLESCINTIGRAPHY AND ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATO- GRAPHY IN THE DISEASES OF THE HEPATOBILIARY TRACT

Rubinić M., Burić A., Vučemilović A., Rahelić V.

Sequential scintigraphy of liver and biliary ducts with ^{99m}Tc -diethyl-IDA was performed in 47 patients suffering from icterus. The intention was to recognize the extrahepatic obstruction in a simple manner, and to start the adequate therapy as soon as possible. In patients in which the function of the liver is preserved it is possible to define the form of obstruction, but in the case of liver disease this method is not quite reliable. ERCP was in such cases additionally applied. This examination was also used in the cases where the obstructive icterus was definitely detected by means of cholescintigraphy, and the development and nature of illness required a surgical operation with the previous exact diagnosis of location and cause of obstruction.

Literatura

1. Ackery D. M.: Radio-isotope Imaging. U: Liver and Biliary disease (Wright R., ed.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1979 (455—473).
2. Belber J. P.: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and the skinny needle. U: Gastrointestinal Disease (Sleisenger M. H. and Fordtran J. S., ed.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1978 (1366—1387).
3. Erjavec M., Pahor S., Simčić V. and Šnajder J.: Nenavadna opažanja pri delu z dietil-IDA. Radiol. Jugosl. 14: 343—346, 1980.
4. Koch H., Belohovek D., Schaffner O. and Demling L.: Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP). Internist 17: 197—202, 1976.
5. Kostić K. and Obradović V.: Značaj sekvencijalne holohepatoscintigrafije i dinamskog ispitivanja bilijarnog sistema za otkrivanje poremećaja protoka žuči. Gastroenterohepatološki arhiv. 1: 14—19, 1982.
6. Loberg M. D., Cooper M., Harvey E.: Development of new radiopharmaceutical based on N-substitution of iminodiacetic acid. J. Nucl. Med. 17: 633—638, 1976.
7. McCunne W. S., Shorb P. E., Moscovitz H.: Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: A preliminary report. Ann. Surg. 167: 752—756, 1968.
8. Ossenberg F. W. and Classen M.: Papilla Vateri-Gallenwege-Pankreas. Wander Pharma GmbH, Nürnberg, 1980.
9. Pauwels S., Steels M., Piret L. and Beckers C.: Clinical Evaluation of Tc-99-diethyl-IDA in Hepatobiliary Disorders. J. Nucl. Med. 19: 783—788, 1978.

10. Ronai P. M.: Hepatobiliary radiopharmaceutical: defining their clinical role will be a galling experience. J. Nucl. Med. 18: 448—490, 1977.

11. Rubinić M., Burić A., Vučemilović A., De-polo A. i Blažević M.: ^{99m}Tc -dietil-IDA i perkutana transhepatička holangiografija u diferencijalnoj dijagnostici ikterusa. Radiol. Jugosl. 14: 347—359, 1980.

12. Rubinić M., Švalba B.: Perkutana transhepatička holangiografija (PTH) i endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERHP) u dijagnostici bolesti bilijarnog trakta. Radiol. Jugosl. 16: 401—404, 1982.

13. Seifert E., Sender H. S., Framm H., Huchzermeyer H., Lesch P., Misaki F. and Rasmaussen Ch. W.: Zur klinische Bedeutung der endoskopischen retrograden Cholangio-Pankreatographie (ERCP). Inn. Med. 2: 279—285, 1975.

14. Sochendra N.: Technik, Schwierigkeiten und Ergebnisse der endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatographie (ERCP). Chirurg 48: 98—104, 1977.

15. Weissmann H. S., Frank M., Rosenblatt R., Goldman M. and Freeman L. M.: Cholescintigraphy, Ultrasonography and Computerized Tomography in the Evaluation of Biliary Tract Disorders. Sem. Nucl. Med. 9: 22—35, 1979.

16. Wistrow B. W., Subramanian G., Hertum R. L., Henderson R. W., Gagne G. M., Hall R. C., McAfec J. G.: An evaluation of ^{99m}Tc -Labelled hepatobiliary agents. J. Nucl. Med. 18: 455—461, 1977.

Adresa autora: dr sc. Rubinić dr Milivoj, Interna klinika, Bolnički centar, 51000 Rijeka.

KOMPJUTERSKA ANALIZA PODATAKA O SADRŽAJIMA NEKIH ELEMENATA U MUKOZNOM TKIVU I NORMALNOG I PATOLOŠKI IZMENJENOG HUMANOG KOLONA

Drašković R. J., Božanić M., Božanić V., Bohuš T.

Sažetak — Dati su rezultati statističke analize sadržaja elemenata Sb, Cr, Sc, Zn, Fe i Co u normalnim i patološki promenjenim mukoznim tkivima humanog kolona pacijenata sa dijagnozama: normalni nalaz — N; Colitis chronica — CCh; Colitis ulcerosa — CU; Adenoma Tubulare — AT i Adenocarcinoma — AC.

Korišćene su pored određivanja standardne devijacije i grešaka, varijanse, SRKK-, F-, T-testovi i test regresione analize.

Ovaj postupak je potvrdio da postoji, sa velikom pouzdanošću i sinjifikantnošću, međusobna zavisnost sadržaja Sb, Co i Fe i parametra »GD« u ovim tkivima bilo da su ona uzrok ili posledica nastalih patoloških promena.

UDC: 616.348.611-018.73

Key words — colonic diseases, mucous membrane, metals, computerized data analysis

Radiol. Iugosl. 17: 471—476, 1983

Uvod — Za objašnjavanje uloge elemenata u tragovima u oblasti medicine ili biologije, neophodno je dobijanje podataka o njihovim sadržajima u ispitivanim uzorcima žive materije (3, 5, 6, 7, 8) proverenih sa što većom pouzdanošću i sinjifikantnošću, kako bi kao kvantitativni parametri poslužili u daljim razmatranjima.

Mada se biološki i drugi uzorci žive materije ne mogu u opštem smislu posmatrati kao sredine definisane u statističkom smislu, ipak se primenom rigoroznijih statističkih postupaka mogu izdvojiti podaci sa visokom pouzdanošću koji, dosta verodostojno, mogu da posluže u razmatranjima uloge ovih elemenata u živoj materiji uopšte.

U našem članku biće izložen jedan takav statistički prilaz, a koji je primenjen na istraživanja uloge nekih elemenata u tragovima u normalnim i patološki izmenjenim mukoznim tkivima humanog kolona (2).

Materijal i metode — Uzorci mukoznog tkiva humanog kolona (dijagnoze: normalni nalaz — N; Colitis chronica — CCh; Colitis ulcerosa — CU; Adenoma Tubulare — AT i Adenocarcinoma — AC), analizirani su sa

INAA po postupku koji je razvijen u našoj laboratoriji i objavljen u nekim našim saopštenjima (1, 4).

Statistička kompjuterska analiza numeričkih podataka obuhvatala je sledeće:

1 Podatke o sadržajima elemenata (C_x) u svim dijagnostičkim grupama sa parametrima:

n — broj pacijenata (analiza) u svakoj dijagnostičkoj grupi;

X_{MIN} — X_{MAX} — najmanje i najveće vrednosti C_x (opseg);

$\bar{C}_x$ — srednja vrednost sadržaja elemenata ($\bar{C}_x$), izračunata po jednačini:

$$\bar{C}_x = \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad 1$$

SDEV — standardna devijacija određivanja C_x -parametara izračunata po jednačini:

$$SDEV = S_x = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n(\bar{x})^2}{n-1}} \quad 2$$

$V\%$ — koeficijent varijacije određivanja C_x -parametra u $\%$ izračunat po jednačini:

$$v\% = v_x = \frac{S_x}{x} \cdot 100 \quad 3$$

SE — standardna greška određivanja C_x -parametara izračunata po jednačini:

$$SE = \frac{S_x}{\sqrt{n}} \quad 4$$

SE $\%$ — standardna greška izračunata u $\%$.

Svi ovi parametri izračunati su i za muške (M) i ženske (Ž) — podgrupe u svim dijagnostičkim grupama.

II Testiranje hipoteze o nezavisnosti C_x -parametara.

Sperman-Rank-ov korelacioni koeficijent izračunat je po jednačini:

$$RS = R_s = 1 - \frac{\frac{i = n}{6 \cdot \sum D_i^2} \quad i = 1}{n \cdot (n^2 - 1)} \quad 5$$

gde su:

n — broj posmatranih pojava;

D_i — diferencija pojedinih pojava sadržaja elemenata.

(Testiranje hipoteze o jednakosti posmatranih sadržaja elemenata i njihovih srednjih vrednosti — $\bar{C}_x$ u okviru jedne dijagnostičkih grupa.)

III Testiranje hipoteze o jednakosti posmatranih srednjih vrednosti sadržaja elemenata $\bar{C}_x$ za sve nivoe sinjifikantnosti jedne dijagnostičke grupe — F-test (jednosmerna analiza varijansi).

IV Testiranje hipoteze o jednakosti srednjih vrednosti sadržaja elemenata — $\bar{C}_x$ i varijansi za sve dijagnostičke grupe — T-test.

V Regresiona analiza je fitovanje naših numeričkih vrednosti odnosa sadržaja elemenata (C_x/C_y) sa tipovima funkcije:

Linearna: $y = a + bx$ Σ LIN; kriva snage: $y = ax^b$ Σ POW; eksponencijalna: $y = ae^{bx}$ Σ EXP; polinomna kvadratna funkcija: $y = a + bx + cx^2$ Σ POLYP; logaritamska: $y = a + b \cdot \ln x$ Σ LOG; polinomna kubna funkcija $y = a + bx + cx^2 + dx^3$ Σ POLYC.

Rezultati i diskusija — I U tabeli 1 prikazani su podaci za dijagnozu »Colitis chronica« — CCh. I ostale dijagnostičke grupe analizirane su kompjuterski, ali ovde nisu dati rezultati zbog prostora. Neki od ovih podataka uključeni su u dalji statistički postupak.

II SRKK — analiza omogućava proveru postojanja zavisnosti odnosa C_x/C_y -parametara odbacivanjem tzv. »nulte hipoteze« (tvrdnja: posmatrani par sadržaja elemenata je nezavisan) — omogućavajući dalja statistička ispitivanja. U tabeli 2 dati su rezultati ove analize (tabela odluke) na 1 $\%$, 5 $\%$ i 10 $\%$ -nim nivoima sinjifikantnosti za sve dijagnostičke grupe. Može se zaključiti da je za većinu kombinacija odnosa C_x/C_y -parametara potvrđena nezavisnost sa izrazito visokom sinjifikantnošću. Međusobna zavisnost ovih odnosa (C_x/C_y) je dalje analizirana samo za elemente za koje je alternativna hipoteza bila potvrđena (u tabeli 2 označena: —).

III Jednosmerna analiza varijansi (T-test) je korišćena za određivanje sinjifikantnosti nađenih diferencija srednjih vrednosti C_x -parametara za jednu dijagnostičku grupu pacijenata (provera »postojanja« ili »nepostojanja« značajnih diferencija).

Iz tabele 3 može se videti da su značajne diferencije potvrđene za parametar »GD« (starosna dob) i za sadržaje elemenata Sb, Co i Sc.

IV Sinjifikantnost odnosa C_x/y -parametara i »GD«-parametara je analizirana u daljem postupku sa T-testom (tabela 4). Iz ove tabele se može zaključiti da su ove razlike značajne.

V Regresiona analiza. Tabela 5 daje rezultate regresione analize sadržaja parova elemenata i njihovih odnosa (C_x, C_y) sa po-

i	Sc (PPM)	i	Cr (PPM)	i	Fe (PPM)	i	Co (PPM)	i	Zn (PPM)	i	Sb (PPM)	i	ST (god)	(pol)
1	3,51	1	12,49	1	2185,27	1	27,19	1	199,64	1	500,61	1	48,00	1
2	42,67	2	6,11	2	1610,05	2	22,68	2	132,62	2	367,34	2	60,00	2
3	2,04	3	6,37	3	881,28	3	15,54	3	152,38	3	162,83	3	70,00	3
4	3,55	4	12,20	4	1713,77	4	19,48	4	149,15	4	323,62	4	42,00	4
5	1,42	5	38,64	5	1126,94	5	9,56	5	167,42	5	161,91	5	81,00	5
6	17,07	6	43,79	6	5861,07	6	52,29	6	118,49	6	166,59	6	75,00	6
7	3,02	7	3,84	7	1501,95	7	22,83	7	143,43	7	299,13	7	52,00	7

etc.

n = 43	n = 41	n = 43	n = 43	n = 43	n = 43	n = 43	n = 43	n = 43	n = 43
XMIN = 1,26	XMIN = 0,00	XMIN = 323,40	XMIN = 4,61	XMIN = 0,00	XMIN = 4,62	XMIN = 28,00	XMIN = 4,62	XMIN = 1471,20	XMIN = 4,62
XMAX = 49,72	XMAX = 49,53	XMAX = 8062,81	XMAX = 93,78	XMAX = 225,09	XMAX = 93,78	XMAX = 81,00	XMAX = 225,09	XMAX = 1471,20	XMAX = 225,09
R = 48,46	R = 49,53	R = 7739,41	R = 89,17	R = 225,09	R = 89,17	R = 53,00	R = 225,09	R = 1466,58	R = 1466,58
XBAR = 14,02	XBAR = 19,35	XBAR = 3162,48	XBAR = 28,62	XBAR = 115,97	XBAR = 28,62	XBAR = 52,77	XBAR = 115,97	XBAR = 247,66	XBAR = 247,66
SDEV = 13,74	SDEV = 13,78	SDEV = 2217,53	SDEV = 18,15	SDEV = 63,17	SDEV = 18,15	SDEV = 11,55	SDEV = 63,17	SDEV = 266,89	SDEV = 266,89
V % = 97,97	V % = 71,23	V % = 70,12	V % = 63,40	V % = 54,47	V % = 63,40	V % = 21,89	V % = 54,47	V % = 107,77	V % = 107,77
SE = 2,10	SE = 2,99	SE = 338,17	SE = 2,77	SE = 9,63	SE = 2,77	SE = 1,76	SE = 9,63	SE = 40,70	SE = 40,70
SE % = 14,94	SE % = 13,39	SE % = 10,69	SE % = 9,67	SE % = 8,31	SE % = 9,67	SE % = 3,34	SE % = 8,31	SE % = 16,43	SE % = 16,43
XBARM = 16,28	XBARM = 29,15	XBARM = 3849,60	XBARM = 34,81	XBARM = 108,73	XBARM = 34,81	XBARM = 54,47	XBARM = 108,73	XBARM = 256,11	XBARM = 256,11

etc.

Tabela 1 — Sadržaji (C_x) Sc, Cr, Fe, Co, Zn i Sb, podaci o starosnom dobu i polu, i statistički parametri dobijeni kompiuterskom analizom za grupu pacijenata sa dijagnozom Colitis Chronica — CCh

Table 1 — Contents (C_x) Sc, Cr, Fe, Co, Zn and Sb, data of age and sex, and statistical parameters obtained by computer analysis for group of patients with diagnosis Colitis Chronica — CCh

X, Y	NIVO SIGNIFIKANTNOSTI														
	1 %					5 %					10 %				
	grupa					grupa					grupa				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sc, Cr	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+
Sc, Fe	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sc, Co	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+
Sc, Zn	+	—	+	—	+	—	—	+	—	+	—	—	+	—	+
Sc, Sb	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	—	—	+	+	+
Sc, GD	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+
Cr, Fe	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
Cr, Co	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cr, Zn	—	—	+	—	+	+	—	+	—	+	+	—	+	—	+
Cr, Sb	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	—	+
Cr, GD	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+	+	—
Fe, Co	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fe, Zn	+	—	+	+	+	+	—	+	—	+	+	—	—	—	+
Fe, Sb	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fe, GD	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+	+	—
Co, Zn	+	+	+	+	+	+	—	+	—	+	+	—	+	—	—
Co, Sb	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Co, GD	+	+	+	+	—	—	+	+	+	—	—	+	+	+	—
Zn, Sb	+	—	+	+	+	—	—	+	+	+	—	—	+	+	+
Zn, GD	+	+	+	+	+	—	+	+	+	—	—	+	+	+	—
Sb, GD	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabela 2 — Tabela odluka o testiranju hipoteze o nezavisnosti posmatranih C_x -parametara dobijena kompjuterskom analizom odgovarajućih Sperman-Rank-ovih korelacionih koeficijenata

Table 2 — Decision's table of observed C_x -parameters' Independence hypothesis Testing obtained by computer analysis of corresponding Spearman-Rank's Correlation Coefficients

	NIVOI SIGNIFIKANTNOSTI							NS
	1	5	10	15	20	25	>25	
Sc	+	+	+	+	—	—	—	20,2
Cr	+	+	+	+	+	+	+	51,2
Fe	+	+	+	+	+	+	+	45,1
Co	+	+	+	+	+	—	—	23,2
Zn	+	+	+	+	+	+	+	62,2
Sb	+	+	—	—	—	—	—	9,3
DG	—	—	—	—	—	—	—	0,00001

Tabela 3 — Tabela odluka o testiranju hipoteze o jednakosti srednjih vrednosti C_x -parametara za dijagnostičke grupe (F-test)

Table 3 — Decision's table of hypothesis testing of equality of C_x -mean values parameters for diagnostic groups (F-test)

dacima o tipu regresije, nivoima sinjifikantnosti, najvećim vrednostima korelacionih koeficijenata sa dobijenim odgovarajućim fitovanim krivama. Na slici 1 prikazana je fitovana kriva za par sadržaja elemenata C_{Co} ; C_{Fe} za grupu pacijenata sa dijagnozom Co -litis chronica — CCH (polinomna kubna parabola).

Zaključak — Prikazan je statistički postupak koji omogućava da se sa visokom po-

uzdanošću i sinjifikantnošću izdvoje podaci — u našem slučaju o sadržajima elemenata Cr, Sb, Sc, Zn, Fe, i Co u normalnim i patološki promenjenim mukoznim tkivima humanog kolona — koji se dalje mogu sa dovoljno velikom pouzdanošću koristiti pri objašnjavanju povećavanja ili smanjivanja koncentracija nađenih elemenata u zavisnosti od nastalih patoloških promena u ispitivanim uzorcima žive materije.

Ovim postupkom su u seriji N-, CCh-, Cu-, AT- i Ac-mukoznih tkiva izdvojeni sadržaji Sb, Sc i Co kao i parametar »GD« koji su zavisni od patoloških promena i koji se mogu sa velikom pouzdanošću i sinjifikantnošću uzeti u obzir pri daljem razmatranju nastajanja ovih promena bilo da su prisutnost ovih elemenata i njihove koncentracije uzrok ili posledica patoloških stanja ispitivanih tkiva.

TSTAT Tabela odluka	TSTAT Tabela odluka	TSTAT Tabela odluka	TSTAT Tabela odluka
HO: D = O D = E/XJ/ — E/XR/ X = SC Oznaka + —	HO: D = O D = E/XJ/ — E/XR/ X = CO Oznaka + —	HO: D = O D = E/XJ/ — E/XR/ X = SB Oznaka + —	HO: D = O D = E/XJ/ — E/XR/ X = GD Oznaka + —
HØ SE PR / OD	HØ SE PR / OD	HØ SE PR / OD	HØ SE PR / OD
Nivo signif %	Nivo signif %	Nivo signif %	Nivo signif %
1 5 10 25	1 5 10 25	1 5 10 25	1 5 10 25
XJ, XR	XJ, XR	XJ, XR	XJ, XR
SC-1, SC-2 SC-1, SC-3 SC-1, SC-4 SC-1, SC-5	CO-1, CO-2 CO-1, CO-3 CO-1, CO-4 CO-1, CO-5	SB-1, SB-2 SB-1, SB-3 SB-1, SB-4 SB-1, SB-5	GD-1, GD-2 GD-1, GD-3 GD-1, GD-4 GD-1, GD-5

etc.

 Tabla 4 — Tabla odluka analiza sinjifikantnosti razlika C_x-parametara i godina starosti ispitanika

 Table 4 — Decision's table of analysis of C_x-parameters' significance and age of patients

PREGLED REGRESIJE X, Y

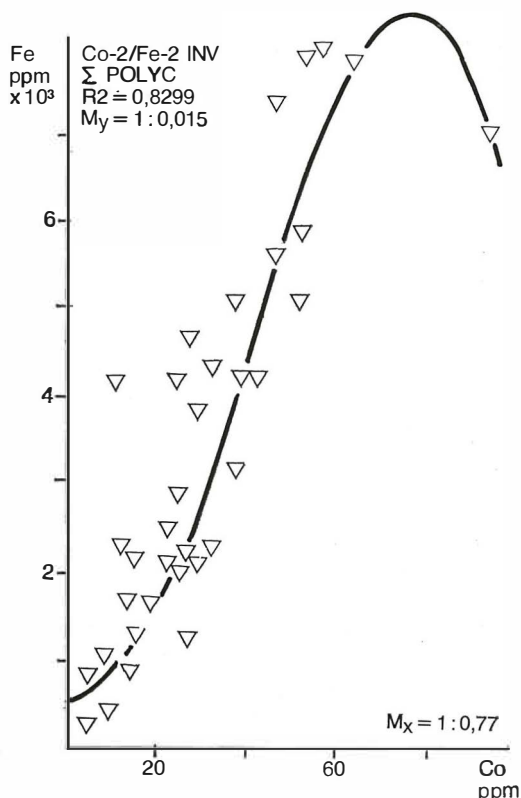
TYP	Oznaka
LIN	1
EXP	2
LOG	3
POW	4
POLYP	5
POLYC	6

X, Y, G	R2MAX	TYP 123456	NS
Sc, Cr			
1	0,69	*	1
2	0,43	*	1
3	0,93	*	1
4	0,97	*	5
5 N			
Sc, Fe			
1	0,70	*	1
2	0,57	*	1
3	0,98	*	1
4	1,00	*	5
5	0,75	*	5
Sc, Co			
1	0,54	*	1
2	0,38	*	1
3	0,89	*	1
4	0,99	*	5
5 N			
Sc, Zn			
1	0,25	*	5
2	0,21	*	1
3 N			
4	0,94	*	1
5 N			
Sc, Sd			
1	0,35	*	10
2	0,19	*	1
3 N			
4 N			
5 N			
Sc, GD			
1	0,19	*	10
2 N			
3 N			
4 N			
5 N			

Legenda: X, Y — elementi, 1 — normalni nalaz
 — N, 2 — colitis chronica — CCh, 3 — colitis
 ulcerosa — CU, 4 — adenoma tubulare — AT,
 5 — adenocarcinoma — AC, NS — nivoi sinjifi-
 kantnosti u %, N — nedostaje podatak, R2 max
 — najveći korelacioni koeficijent

Tabla 5 — Primer regresione analize odnosa
 C_x-parametara za sve grupe ispitanika sa poda-
 cima o tipu regresije i najvišim nivoima sinjifi-
 kantnosti dobijenih fitovanih krivih

Table 5 — Example of C_x-parameters'
 regression analysis for all groups of patients
 with data of type of regression and the highest
 level of significance of obtained fitted curves



Slika 1 — Fitovana kriva odnosa $C_{Co[2]}/C_{Fe[2]}$ za grupu ispitanika sa dijagnozama Colitis Chronica — CCh

Figure 1 — Fitted Curve of $C_{Co[2]}/C_{Fe[2]}$ Relations for group of Patients with Diagnosis Colitis Chronica — CCh

Abstract

COMPUTER TREATMENT OF THE CONTENTS OF SOME ELEMENTS' DATA IN THE NORMAL AND PATHOLOGICALLY ALTERED HUMAN COLON MUCOSA TISSUES

Drašković R. J., Božanić M., Božanić V., Bohuš T.

The results of statistical analysis of the contents of elements Sb, Sc, Cr, Fe, Co and Zn in normal and pathologically altered mucosa tissues of human colon of the patients with diagnoses: normal finding — N; Colitis Chronica — CCh; Colitis Ulcerosa — CU; Adenoma Tubulare — AT and Adenocarcinoma — AC, are presented.

Besides computation of standard deviations, standard errors and variances, SRCC-, F-, T- and regresion analysis tests have also been performed.

This treatment enabled verification of "existence" or "non-existence" of interdependence

of the contents of the contents of Co, Sb and Fe and parameter "GD" (age of patients), with great confidence and significance.

Irrespective of these concentrations being lower or higher, they are always the cause or the consequence of pathological processes in the investigated tissues.

Literatura

1. Božanić M.: Određivanje elemenata u travovima u mukozi humanog kolona metodom neutronske aktivacione analize. Doktorska disertacija; Univerzitet u Beogradu, 1983.

2. Božanić M., Drašković R. J., Kostić K.: Investigation of Some Elements Distribution in Normal and Pathologically Altered Samples of Colon Mucosa Tissues. U: Zbornik First International Conference on Elements in Health and Disease, New Delhi, 1983.

3. Drašković R. J.: Ispitivanje geohemijskih karakteristika komponenata nekih prirodnih vodenih sistema nedestruktivnom radioaktivacionom analizom. Doktorska disertacija; Univerzitet u Beogradu, 1978.

4. Drašković R. J., Božanić M., Božanić V., Bohuš T.: Computer Treatment of the Contents of Some Elements' Data in the Normal and Pathologically Altered Human Mucosa Colonic Tissues. U: Zbornik 3-rd Meeting on Nuclear Analytical Methods, Dresden, 1983.

5. Drašković R. J., Jaćimović Lj., Drašković R. S.: Some application of AA in Medicine. U: Trace Elements Analytical Chemistry in Medicine and Biology. W. De Gruyter and Co., Berlin — New York, 1980 (173).

6. Drašković R. J., Jaćimović Lj., Stojićević M., Pajić M., Filipović V.: Ibid 70: 117—132, 1982.

7. Kostić K., Drašković R. J., Drašković R. S., Ristić D., Obradović D., Đorđević M.: Study of Distribution Homogeneity of Fe, Co and Zn in Different Parts of Normal and Cirrhotic Human Liver by the Neutron AA. Detto, p. 601.

8. Kostić K., Drašković R. J.: J. Radioanal. Chem. 69: 417—426, 1983.

Adresa autora: dr Rade Drašković, Institut »Boris Kidrič«, Vinča.

SCINTIGRAFIJA SAKROILIJAČNIH ZGLOBOVA

Tajfl D.,^a Mitrović D.,^b Odavić M.,^a Bečanović S.^b

Sažetak — U 10 bolesnika sa Mb. Bechterew i 7 bolesnika sa Mb. Reiter izvršeno je merenje SI/s odnosa. Nalaz povećanog SI/s odnosa u bolesnika sa kliničkom sumnjom na Mb. Bechterew i Mb. Reiter, a koji imaju uredan ili nejasan rendgenološki nalaz je naročito značajan u ranom otkrivanju oboljenja, a pogotovo ako je HLA-B27 antigen pozitivan.

UDC: 611.711.7:611.728.1:616-073.75

Key words — sacroiliac joint, radionuclide imaging

Radiol. Jugosl. 17: 477—480, 1983

Uvod — Scintigrafija kostiju sa polifosfatnim jedinjenjima obeleženih sa radioaktivnim tehnecijumom (^{99m}Tc) je jednostavna, veoma osetljiva i relativno jeftina metoda u prikazivanju malignih i benignih oboljenja kostiju. Iako je osetljivija od rendgenoloških snimanja, scintigrafija kostiju je nespecifična. Nedostatak joj je da daje pozitivne, a ređe i lažno negativne nalaze u mnogim oboljenjima. Zbog toga scintigrafske nalaze treba oprezno tumačiti u zajednici sa kliničarima i rendgenolozima (1, 2, 3, 7, 8, 9).

Prednosti scintigrafije kostiju nad rendgenskim snimanjem su u ranijem otkrivanju metastaza, boljoj proceni proširenosti oboljenja, kao i ranijem otkrivanju osteomijelitisa, aseptične nekroze glave butne kosti, stresnih fraktura i metaboličkih oboljenja kostiju. Zbog svoje nespecifičnosti scintigrafija kostiju ima prvenstveni značaj u otkrivanju i lokalizaciji promena u kostima, a ne u određivanju njene etiologije (1, 7, 8, 9).

Radijaciona doza od 54 mrad/mCi (0,54 mGy/Bq) je prihvatljiva, a toksičnost i idiosinkrazija prema ovim radiofarmacima nije zabeležena, te se scintigrafija kostiju sve

više koristi i za ispitivanja hroničnih oboljenja kostiju (4).

Opšte je poznato da je otkrivanje oboljenja sakroilijačnih (SI) zglobova rendgenološkim metodama u ranoj fazi oboljenja dosta subjektivno i ne uvek sasvim pouzdano (6). Kako se SI zglobovi i normalno jače prikazuju na scintigramima, a da bi se izbegla subjektivna procena pojačane radioaktivnosti u njima, uvedena je jednostavna i objektivna metoda za merenje aktivnosti u SI zglobova (4, 5). Putem obrade na računaru mere se zone radioaktivnosti u SI zglobovima i nad sakrumom (SI/s odnos) uz profilno prikazivanje istih.

Koristeći ovu metodu, od 1981. godine, u ovom radu iznosimo svoje rezultate scintigrafije SI zglobova u bolesnika sa Mb. Bechterew i Mb. Reiter ciljanom obradom kliničkih, rendgenoloških i scintigrafskih nalaza.

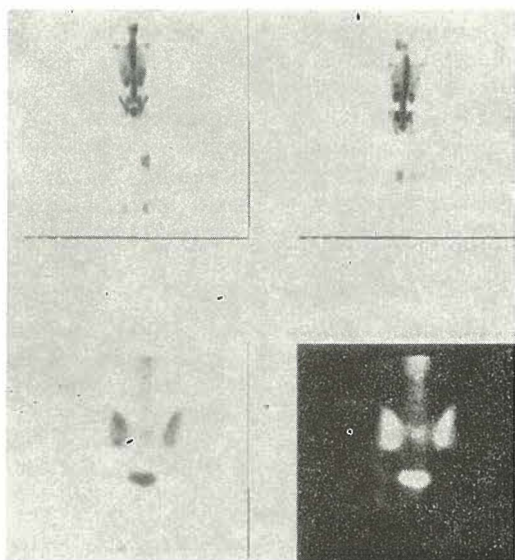
»Normalne« vrednosti SI/s odnosa smo određivali na osnovu dosadašnjeg iskustva na preko 1300 scintigrafija kostiju, te prikazujemo i svoje normalne vrednosti, uz neke napomene.

Materijal i metode — 10 bolesnika (svi muškarci) sa Mb. Bechterew, životne dobi od 21—49 godina (prosek 34 god.) i 7 bolesnika (svi muškarci) sa Mb. Reiter (prosek 28 god.) su klinički ispitani i obrađeni rendgenološki i scintigrafski, a u 11 je uzet i HLA-B27 antigen.

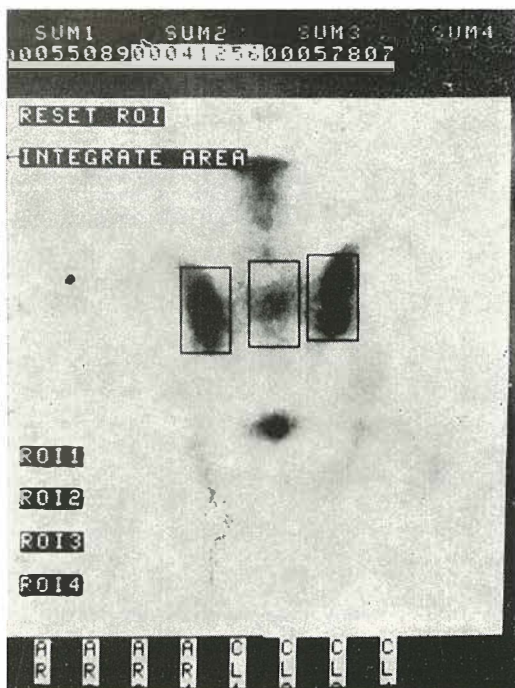
Za scintigrafiju smo koristili 555 MBq ^{99m}Tc DPD (dikarboksipropion difosfonat) i snimali posle 2,5 časa ili 555 MBq ^{99m}Tc MDP (metilen difosfonat) i snimali posle 3 časa. Scintigrami su rađeni na gama kameri koristeći kolimator za niske energije, a pri gustini 400 imp/cm² nad normalnom kosti.

Odmah po završetku snimanja celog tela, snimana je sakroilijačna regija u PA-ležećem položaju. Podaci su zatim obrađivani na predprogramiranom računaru »Scintiview« ili PDP 11/34, uz određivanje zona interesa (ROI) nad oba SI zglobo i sakrumom i izračunavan SI/s odnos, a u većine je urađeno i profilno prikazivanje aktivnosti. Po dobijanju scintigrafskih rezultata isti su upoređeni sa rendgenskim nalazima i kliničkim podacima.

Rezultati — U 59 bolesnika, životne dobi od 21—56 godine, koji su bili ispitivani zbog



Slika 1 — M. D., 23 g., m., Scintigrami celog tela u AP i PA-ležećem položaju, kao i SI zglobova sa SI/s odnosom 1,47 : 1,30



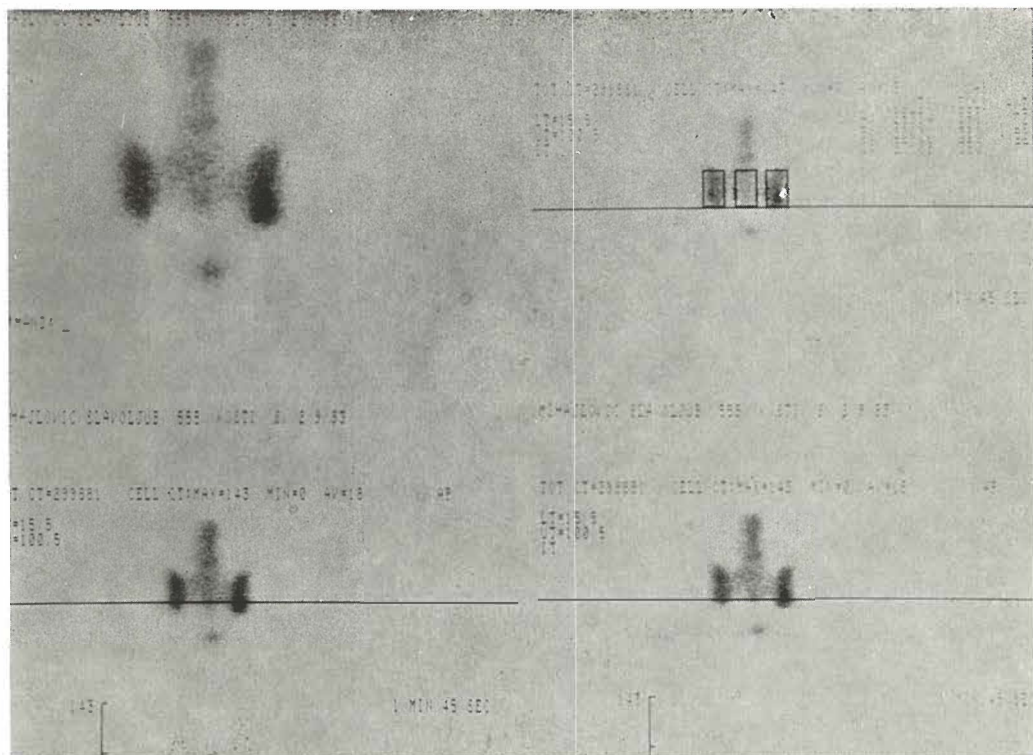
Slika 2 — Izračunavanje SI/s odnosa na predprogramiranom računaru Scintiview

drugih oboljenja i nisu imali kliničke i scintigrafske znake artropatija, SI/s odnos je uvek bio manji od 1,36 (prosečna vrednost 1,23).

Od 10 bolesnika sa Mb. Bechterew, u 7 bolesnika u srednjoj fazi oboljenja, scintigrafski i rendgenološki nalazi su se poklapali, a srednje vrednosti SI/s odnosa su bile levo 1,454, a desno 1,501, sa najvećim vrednostima 1,90 : 1,90; u jednog bolesnika u najranijoj fazi oboljenja rendgenološki nalaz je bio uredan, HLA-B27 antigen pozitivan, a SI/s odnos 1,382 : 1,388; u 2 bolesnika gde je oboljenje duže trajalo (5, odnosno 26 godina) rendgenološki nalaz je bio pozitivan kao i HLA-B27 antigen, a SI/s odnos nizak (1,13 : 1,05; 1,16 : 1,15).

Pored toga u 3 bolesnika sa Mb. Bechterew su na scintigramima nađene promene na torakalnom i lumbalnom delu kičme i perifernim zglobovima.

Od 7 bolesnika sa Mb. Reiter, u 6 je na scintigramima nađeno pojačano-asimetrično vezivanje radiofarmaka u jednom SI zglobo (SI/s odnos 1,26—1,57; prosečno 1,391),



Slika 3 — Izračunavanje SI/s odnosa i profilno prikazivanje aktivnosti u SI zglobovima na računaru PDP 11/34

a rendgenološki nalaz je bio uredan u 3 bolesnika, dok je HLA-B27 antigen bio pozitivan u 6 bolesnika. U 5 bolesnika je scintigrafski nađena artropatija, a rendgenološki u 3 bolesnika. U sedmog bolesnika (K. F., 25 g., m.) postoji klinički suspektan Mb. Reiter (porodično opterećenje, pozitivan HLA-B-27 i HLA-B13 antigen) dok su rendgenološki i scintigrafski nalazi uredni (SI/s odnos 1,13 : 1,14). Ovakav nalaz nameće potrebu daljeg praćenja ovog bolesnika. Na kraju navodimo i to da smo u bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, Mb. Hodgkin i karcinomom dojke, a bez subjektivnih tegoba ili kliničke sumnje zahvaćenosti SI zglobova našli povećane vrednosti SI/s odnosa (1,43 : 1,43; 1,42 : 1,41; 1,31 : 1,37).

Diskusija — ^{99m}Tc polifosfatna jedinjenja omogućavaju značajno proširivanje ispitivanja benignih oboljenja kostiju, a naročito zbog svoje osetljivosti i relativno male radijacione doze.

Korišćenje scintigrafije kostiju u merenju SI/s odnosa mora biti krajnje pažljivo, a rezultate treba tumačiti konzilijarno (kliničar, rendgenolog i specijalista nuklearne medicine).

Pozitivni scintigrami u bolesnika gde postoji sumnja na rani sakroileitis, uz pozitivan HLA-B27 antigen a uredan rendgenski nalaz, imaju naročiti značaj u ranoj dijagnostici sakroileitisa. Scintigrafiju SI zglobova i određivanje SI/s odnosa u završnoj fazi oboljenja ne treba raditi pošto je dijagnoza jasna iz kliničke slike i rendgenološkog nalaza, a SI/s odnos je nizak (pošto se sklerotične promene u kostima scintigrafski ne prikazuju).

Prema podacima iz literature (4, 5) ovu metodu ne treba koristiti u bolesnika mlađih od 20 godina, jer u njih normalno postoji pojačano vezivanje radiofarmaka u SI zglobovima zbog »nezrelosti«
zglobova, koje se završava posle 20-te godine. I pored svojih

prednosti, a naročito osetljivosti, ova metoda je nespecifična što se vidi i u povećanom SI/s odnosu i naših bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, Mb. Hodgkin i karcinomom dojke.

No vrednost ove metode je u tome što može potvrditi ili isključiti kliničku impresiju dali bolesnik ima ili nema oboljenje SI zglobova, a naročito rani sakroileitis, što je od značaja.

Treba istaći i to da svaka radioizotopska laboratorija, koja koristi ovu metodu, mora odrediti svoje normalne vrednosti SI/s odnosa pod konstantnim uslovima rada.

Zaključak — U 10 bolesnika sa Mb. Bechterew i 7 bolesnika sa Mb. Reiter smo koristili metodu izračunavanja SI/s odnosa i profilne aktivnosti iznad SI zglobova i sakruma.

Scintigrafija kostiju sa ^{99m}Tc polifosfatnim jedinjenjima daje pozitivne scintigrafske nalaze u SI zglobovima u bolesnika sa aktivnim sakroileitisom potvrđenih rendgenološkim snimanjem.

Nalaz povećanog SI/s odnosa u bolesnika sa kliničkom sumnjom na Mb. Bechterew i Mb. Reiter, a koji imaju uredan ili nejasan rendgenološki nalaz je naročito značajan i mnogo pomaže kliničarima u ranom otkrivanju oboljenja, a pogotovo ako je HLA-B27 antigen pozitivan.

Abstract

THE SCINTIGRAPHIC INVESTIGATION OF SACROILIAC JOINTS

Tajfl D.^a, Mitrović D.^b, Odavić M.^a, Bečanović S.^b

In 10 patients with Mb. Bechterew and 7 patients with Mb. Reiter sacroiliac-to sacral ratio (SI/s) has been measured. For an early detection of disease it is particularly important to discover increased SI/s ratio in clinically suspected Mb. Bechterew and Mb. Reiter, especially if HLA-B27 antigen is positive and conventional radiographic examination is within normal limits.

Literatura

1. Bell E. G. and all.: Bone Scanning. U: Nuclear Medicine in Clinical Practice (Schneider P. B., Travers S. eds.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1978 (61—83).

2. Brown M. L.: Joint Scanning. U: Manual of Nuclear Medicine Procedures, 3rd edition, CRC Press, Florida, 1978 (10—12).

3. Hoffer P. B. & Genant H. K.: Radionuclide Joint Imaging. Sem Nucl Med. 6: 121—137, 1976.

4. Lentle B. C. and all: The Scintigraphic Investigation of Sacroiliac Disease. J Nucl Med. 18: 529—533, 1977.

5. Lentle B. C. and all.: Scintigraphic Findings in Ankylosing Spondylitis. J Nucl Med. 18: 524—528, 1977.

6. Macrae I. F. and all.: Grading of films for sacro-ileitis in population studies. Ann. rheum. Dis. 30: 58—66, 1971.

7. Maisey M.: Imaging the Skeleton with Radionuclides. U: Nuclear Medicine, A Clinical Introduction. Update Books, London, 1980 (42—52).

8. Merrick M. V.: Review Article-Bone Scanning. Brit. J. Radiol. 48: 327—351, 1975.

9. Tajfl D. i sar.: Naša iskustva sa scintigrafijom kostiju. Srpski Arhiv 10, 1275, 109, 1306—1316, 1981.

Adresa autora: Tajfl dr Dragutin, Vojnomedicinska akademija Beograd, Institut za nuklearnu medicinu, 11000 Beograd, Crnotravska ul. bb.

RADIOIZOTOPSKO TESTIRANJE DENTOGENIH INFLAMACIJA KOŠTANOG TKIVA VILICA

Popović A., Paunković N.

Sažetak — Vršena je scintigrafija viličnih kostiju ^{99m}Tc -metilen difosfonatom, sa ciljem ispitivanja inflamacije koštanog tkiva vilica, dentogenog porekla. Ispitivanje je obavljeno u 27 bolesnika posle ekstrakcije zuba ili nirurške intervencije provedene radi sanacije dentogene infekcije. U svih bolesnika na scintigramu je moglo da bude prikazano mesto inflamacije. Kvantitativnom procenom intenziteta akumulacije obeleživača u inflamiranom području, moglo je da se sa velikom verovatnoćom ukaže na postojanje akutnog osteomijelitisa vilica.

UDC: 616.71-002.1:616-716.8:616-073.75

Key words — jaw-pathology, osteomyelitis, radionuclide imaging

Radiol. lugosl. 17: 481—484, 1983

Uvod — Dentogene infekcije po svojoj genezi su najčešće posledice zubnog kvara. Danas, kada karijes ima karakter epidemije, i od njega boluje 95 % ljudi, problem dentogenih infekcija i pored sveg napretka medicine predstavlja svakodnevni domen rada stomatologa (7, 9). Anatomska zona lica i vilica je mesto odvijanja ovih infekcija, koja zbog specifičnosti tkivnih struktura predstavlja izuzetno pogodnu regiju za brz razvoj i širenje infekcije u susedna tkiva (1). Veliki broj autora smatra da među infekcijama lica, vilica i vrata, dominiraju baš dentogene infekcije. Škokljev navodi da se njihova zastupljenost kreće i do 90 % slučajeva, a da ostatak otpada na druga oboljenja (9). Uzroci dentogenih infekcija su mnogobrojni. To su najčešće gangrenozni zubi, u vilicama zaostali korenovi, paradontopatični zubi, perikoroniti donjih umnjaka, postekstrakcione infekcije, povreda mekog i košnog tkiva i drugi rezidualni procesi u kostima (7, 9). Propagacija infekcije zavisi od opštih i lokalnih odbranbenih snaga, a vrši se u dva pravca: češće, ka površini kosti u meka tkiva usta i lica, formirajući apscese, flegmone i fistule; i znatno ređe,

ka kostanoj srži, uz nastanak osteomijelitisa. Ipak, kod oba načina širenja, u manjoj ili većoj meri, angažovana je i kost (7, 8, 9, 10).

Osteomijelitis je zapaljenje kosti koje zahvata sve njene strukture: koštnu srž, spongiozu, korteks i periost, a karakteriše se osteolitičnim razaranjem koštnih elemenata, stvarajući pri tome manje ili veće defekte košnog tkiva (2, 4, 5, 8). Po nekim statističkim podacima, oko 40 % svih osteomijelitisa je lokalizovano u maksilofacijalnoj regiji (5). Po učestalosti i značaju su osteomijelitisi dentogenog porekla najčešći. Dentogeni faktor je prema nekim zastupljen u preko 95 % slučajeva (2, 6). Ipak, u odnosu na veliku učestalost dentogenih infekcija, broj osteomijelitisa i nije tako veliki. Pišćević je na 1645 bolesnika sa infekcijama lica i vilica imao osteomijelitis u 98, odnosno 5,34 % obolelih (7). Grupa ruskih autora smatra da svako zapaljenje kosti predstavlja osteomijelitis (3). Osteomijelitis vilica je najčešći kod osoba između 20 i 30 godina, a kod dece od 10—12 godina, što se poklapa i sa najvećom učestanošću karijesa (3, 12). Češće je zahvaćena donja vilica (60,3

do 91 %) od gornje (9—39,7 %), uz predilekciju molarne i premolarne regije donje vilice, odnosno alveolarnog grebena, pretežno tubera i frontalnog predela gornje vilice (8).

Dijagnostika koštanih inflamacija dentogenog porekla konvencionalno ima sledeći tok: anamnestičke podatke, klinički nalaz, rendgenografska ispitivanja, laboratorijske analize, bakteriološka i patohistološka ispitivanja. Ipak, često je teško dati odgovor da li je, i u kolikoj meri, zapaljenjskim procesom zahvaćena i kost. Često je moguće predvideti infekcije kosti, pa čak i akutni osteomijelitis, za čiju je detekciju nekada neophodno dovoljno dugo vremena da se jasno objektivizira, na pr. rentgenografski. Međutim, za uspešnu primenu danas veoma moćne antibiotske terapije, neophodno je što ranije započinjanje iste. Iz tih razloga, mi smo u određenog broja bolesnika sa opravdanom sumnjom na mogućnost razvoja osteomijelitisa, primenili scintigrafiju kosti, sa ciljem dokazivanja postojanja i stepena inflamatornog procesa u kosti vilica.

Cilj ovog saopštenja je prikaz rezultata pomenute metode, u korelaciji sa drugim korišćenim nalazima.

Materijal i metod rada — Ispitivanje je obavljeno na grupi od 27 bolesnika, u svih posle ekstrakcije zuba ili hirurške intervencije koja je vršena u cilju sanacije infekcije. Na osnovu kliničke procene, bolesnici su razvrstani u tri grupe:

Prvu grupu činilo je 6 bolesnika sa prisutnim periapikalnim razaranjem vilične kosti. Znakova akutne dentogene infekcije nije bilo. Antibiotiska terapija nije bila primenjena.

Drugu grupu je činilo 17 bolesnika sa izraženim kliničkim znacima akutne dentogene infekcije. Kod 11 bolesnika (podgrupa II b) bilo je prisutno nekih pojedinačnih znakova koji mogu da se sretnu kod osteomijelitisa. Antibiotici nisu bili primenjeni.

Treću grupu je činilo 4 bolesnika sa razvijenom kliničkom slikom osteomijelitisa akutnog dentogenog tipa. Svi su bili pod antibiotskom terapijom.

Pored grupe ispitivanih bolesnika, ispitano je i 4 sa jasnom inflamacijom samo me-

kog tkiva, nedentogenog porekla (furunkuli i apscesi lica). Kontrolna grupa sasvim zdravih nije formirana, već su korišćeni podaci naših ranijih ispitivanja (12).

Primenjena je scintigrafija kostiju lica i vilica, scintilacionom gama kamerom, sa predprogramiranim računom (Searle, USA). Za kvantitativnu analizu akumulacije obeleživača u »regionima od interesa« korišćen je poseban kompjuterski program. Kao test supstancu upotrebljen je metilen-difosfonat proizvodnje IBK-Vinča, obeležen ^{99m}Tc iste proizvodnje (12).

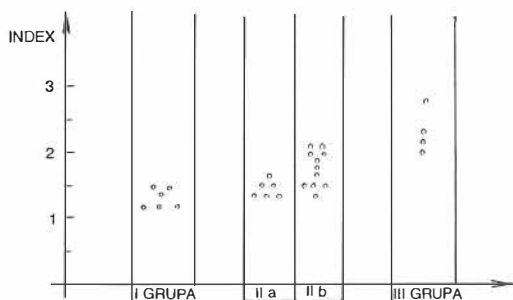
Rezultati — Analiziran je scintigram ispitivane regije kvalitativnim prikazom inflamirane zone. U svih ispitivanih bolesnika registrovana je zona hiperakumulacije, koja je odgovarala kliničkoj lokalizaciji (slika 1).

U zdravih osoba takav nalaz nikada nismo nalazili, kao ni u četiri bolesnika sa sigurno dokazanom inflamacijom samo u mekom tkivu.

Kvantitativni prikaz akumulacije obeleživača u inflamiranoj zoni, predstavljen kao indeks u odnosu na simetrično određenu neinflamiranu regiju, predstavljen je na slici 2. Grupe bolesnika su formirane na osnovu kliničkog i drugog ispitivanja.



Slika 1 — Scintigram kostiju lica sa zonama koštane inflamacije



Legenda: INDEX — odnos akumulacije u inflamiranom i zdravom tkivu
 I grupa: bez znakova osteomijelitisa i dentogene infekcije
 II a: sa dentogenom infekcijom, bez znakova osteomijelitisa
 II b: sa pojedinačnim znacima osteomijelitisa
 III grupa: sa tipičnim znacima osteomijelitisa

Slika 2 — Intenzitet akumulacije ^{99m}Tc -MDP u ispitivanih bolesnika

Diskusija — Znatna učestanost inflamatornih oboljenja kostiju vilica dentogenog porekla, nalaže precizno i pravovremeno detektovanje ovih procesa. Konvencionalne metode u praksi ne zadovoljavaju često ove zahteve. Mi smo zato, pored uobičajenih dijagnostičkih metoda, za detekciju koštane inflamacije, koristili osetljivu metodu scintigrafije kostiju.

Već sama kvalitativna interpretacija scintigrafskih snimaka opravdava primenu korišćene metode. U svih ispitanih bolesnika, u kojih je na osnovu mnogih indicija postojala opravdana sumnja da se radi o lakšem ili težem stepenu koštane inflamacije, registrovana je bila zona hiperakumulacije obeleživača. Ovo je od utoliko većeg značaja, što je takav nalaz bio često nepristupačan drugim metodama koje smo koristili (predmet studije koja je u toku).

Izgleda nam da je kvantitativna ocena veličine obeleživača u inflamiranoj kosti, dalji doprinos značaju korišćene metode. Uvek izrazita akumulacija (indeks preko 2,0) u obolelih sa klinički ispoljenim osteomijelitisom, kao i u dela onih sa suspektim osteomijelitisom vilice (oko polovina bolesnika iz podgrupe II b) obećava, da će metoda na ovakav način primenjivana biti korisna i za ocenu stepena zapaljenjskog procesa u zahvaćenoj koštanoj regiji.

Zaključak — Prikazali smo rezultate scintigrafije kostiju sa ciljem detekcije dentogenih inflamacija koštanog tkiva vilica. Pored dobijanja vrlo kvalitetnih scintigrama koji kvalitativno prikazuju mesto inflamacije, ispitali smo i korisnost kvantitativne procene akumulacije obeleživača u inflamiranoj kosti. Na osnovu dobijenih rezultata smatramo da će opisana metoda naći opravdano mesto u dijagnostici osteomijelitisa vilica dentogenog porekla.

Abstract

RADIOISOTOPE TESTING OF DENTOGENE INFLAMMATION OF JAW BONE TISSUE

Popović A., Paunković N.

Scintigraphy of jaw bones by using of ^{99m}Tc methylenediphosphonate has been performed in order to investigate jaw bone tissue inflammation. The investigation has been done in 27 patients after tooth extraction or surgical treatment of dental infections. In all patients the inflammatory area could be visualized on bone scans. The quantitative evaluation of radionuclide uptake intensity in inflammatory region could significantly indicate the existence of acute jaw osteomyelitis.

Literatura

1. Abrikosov A. I.: Osnovi specijalne patološke anatomije, V izdanje. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1965.
2. Djoković Lj., Djordjević R., Jocić M. i sar.: Naša iskustva u lečenju osteomijelita vilica. SGS 1—2, 27—34, 1959.
3. Evdokimov A.: Rukovodstvo po hirurgičkoj stomatologiji. Izdatelstvo »Medicina«, Moskva, 1972.
4. Korolenko A.: Osobnosti patogeneza, kliniki i dijagnostiki odontogenno osteomijelita vetvi nižnjeg čeljusti. U: hirurgičeskaja stomatologija, »Zdorovija«, Kijev, 1976 (25—29).
5. Lukomskij I. G.: Odontogenije osteomijeliti čeljusti. Moskva, 1929.
6. Miletić M., Pop-Nikolov D., Ilijev D.: Osteomijelitis vilica sa ekstraoralnim fistulama. Stomatološka nedelja, Priština, 1974.
7. Pišćević A., Jojić B., Karapandžić M., Perović J.: Infekcija lica i vilica dentogenog porekla. Stom. ned. Srbije, 1971 (9—14).
8. Sjerobabin I., Djordjević V., Bojović M.: Osteomijelitis vilica dentogenog porekla. SGS 4, 229, 1974.
9. Škokljav A. i sar.: Akutni inflamatorni procesi dentogenog porekla. U: VIII Stomatološka nedelja, 1971 (29—32).

10. Trauner R.: Die Osteomyelitis der Kiefer, Fortschritte der Fieber-und Gesichts-Chirurgie. Band IX, Stuttgart, 1964 (146—152).

11. Vanlić-Razumenić N., Djokić D., Paunković N. et al.: Hemijske i biološke osobine Tc-99m-metilendifosfonata (MDP). I. Priprema osteotropnog reagensa. Radiol. Jugosl. 16: 135—139, 1982.

12. Vasiljev G. A., Suslova E. A.: Osteomijeliti čeljustej v detskom vozraste. Stomatologija, 1937.

Adresa autora: Prim. dr Aleksandar Popović,
Odsek oralne hirurgije Stomatološke službe, Medicinski centar, 19000 Zaječar.

ZNAČAJ RADIOALERGOSORBENT TESTA (RAST-a) U DIJAGNOZI ALERGIJE NA INHALACIONE ALERGENE — KOMPARACIJA DIJAGNOSTIČKIH METODA

Zekan Lj., Cvitanović S., Tocilj J.

Sažetak — Rezultati radioalergosorbent testa (RAST-a) uspoređivani su s intradermalnim testovima na alergene kućne prašine, *Dermatophagoideus pteronyssinus* — grinje i polena trava (*poa pratensis*, *phleum pratense* i *secale cereale*), kod bolesnika sa respiratornom alergijom. Obradeno je 67 bolesnika i nađena je dobra korelacija između intradermalnih testova i RAST-a za alergijski ekstrakt *dermatophagoideus pteronyssinus* ($r = 0,70$) u slučajevima pozitivne anamneze alergije, a slabija korelacija sa ekstraktom kućne prašine ($r = 0,40$).

U slučaju polena trava korelacija je iznosila od $r = 0,97$ do $r = 0,99$.

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je RAST korisna dodatna metoda za utvrđivanje precizne dijagnoze.

UDC: 616-056.3:616.211-002.12:576.8.097.2

Key words — hypersensitivity, allergens, radioalergosorbent test

Radiol. Jugosl. 17: 485—489, 1983

Uvod — U svim slučajevima alergijske bronhalne astme i polenoze, sudjeluje anafilaktički oblik preosjetljivosti (tip I) posredovan reaginskim antitijelima, IgE. Taj imunoglobulin sintetiziraju plazma stanice u sluznici nosa, respiratornog trakta, gastro-intestinalnog trakta i limfoidnog tkiva. Na-lazimo ga u različitim tkivima, tjelesnim tekućinama, nazalnom i bronhalnom sekretu alergičnih osoba. Prisutnost IgE u sekretu respiratornog trakta možda je posljedica lokalne sekrecije, ili predstavlja pasivnu eksudaciju iz seruma. IgE su vezani za membranu mastocita i bazofilnih leukocita, a poslije spajanja dvije molekule IgE sa odgovarajućim antigenom dolazi do degranulacije i time se oslobađa i aktivira čitav niz medijatora, koji su uzrok pojavi kliničke manifestacije alergije (atopije).

Mnogi izvještaji o alergiji na inhalacione alergene, kožnim testom i RAST-om, pokazali su se imunološki specifični i da su u vezi sa hipersenzitivnošću posredovanom sa reagenima (IgE antitijela), ali sa različitim pouzdanošću, ovisno a alergenima koji se upotrebljavaju (1, 2, 3, 4, 6, 12, 13, 15). Ova studija poduzeta je da se ispita na što

se može upotrijebiti kožni test i RAST da bi se sigurno utvrdila klinički aktualna alergija na različite inhalacione alergene.

Materijal i metode — Ispitano je 67 bolesnika koji su, po kriterijima Američkog torakalnog društva, bolovali od ekstrinzičke bronhalne astme i/ili rinitisa (39) i od polenoze (28).

Ni jedan bolesnik nije ranije bio liječen. Kod svih bolesnika izvršeno je, na volarnoj strani podlaktice, intrakutano testiranje sa alergenima kućne prašine u 0,3 % vodenoj otopini, *dermatophagoideus pteronyssinus* u koncentraciji od 0,002 % vodene otopine i sa alergenima polena trava u 0,02 % vodenoj otopini. Svi alergeni priređeni su u Imunološkom zavodu u Zagrebu.

U svakom slučaju primijenili smo pufer fiziološku otopinu 0,9 % NaCl sa 0,5 % fenolom, kao negativnu kontrolu, i histamin hidroklorid 0,1 mg/ml, kao pozitivnu kontrolu.

U interpretaciji ishoda rezultata intrakutanih testova koristili smo se kriterijem koji je donesen na Prvom naučnom sastanku alergologa Jugoslavije u Beogradu, prema

kojem se smatra pozitivna reakcija s urtikom od 9 mm i više, i kriteriji prema Chai i sur. koji smatraju pozitivnom urtiku za najmanje 6 mm veću od kontrolne pufer otopine.

Svakom bolesniku prije početka testiranja i bilo kakve terapije uzeta je venska krv i spremljen serum na -20°C do analize.

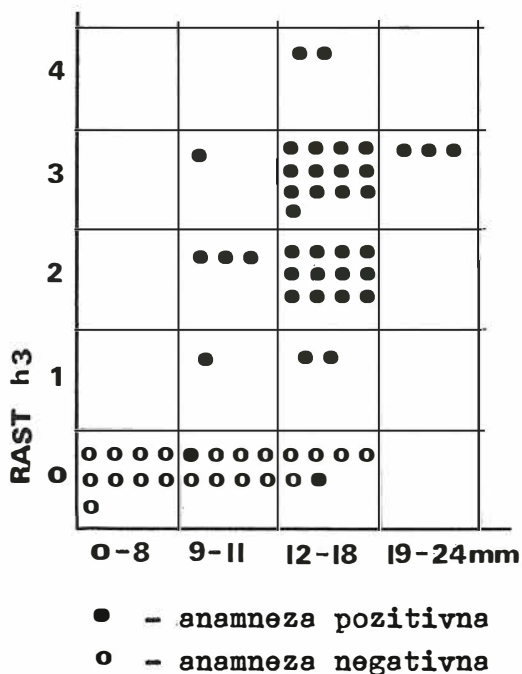
Veoma male koncentracije specifičnih IgE u serumu određivali su vrlo osjetljivom metodom radioalergosorbent testom (RAST), koristeći standardizirane reagense firme Pharmacia.

Određeni alergen (kućna prašina, grinje i poleni trava), koji je kovalentno vezan na papirnate diskove, reagira sa specifičnim IgE, ako je on prisutan u serumu ispitivane osobe. Nakon inkubacije nespecifični IgE se odstrani ispiranjem, a vezani IgE se markira s anti-IgE-J125 stvarajući kompleks disk-alergen-IgE-anti-IgE-J125. Radioaktivnost ovog kompleksa se mjeri u scintilacionom brojaču i ova je proporcionalna količina specifičnog IgE prisutnog u serumu ispitanika. Broj impulsa se direktno uspoređuje s brojem impulsa referentnih seruma koji se obrađuje paralelno s nepoznatim uzorcima i rezultat se izražava u gradaciji od 0 do 4 (0 — negativan, 1 — graničan, 2 — niska pozitivnost, 3 — pozitivan, 4 — jako pozitivan). U kontrolnoj skupini obrađeno je 30 zdravih ljudi, bez anamneze o atopičnoj konstytuciji.

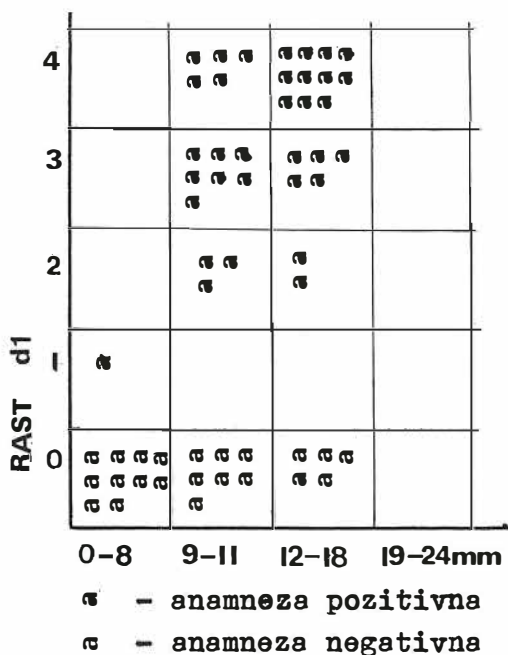
Rezultati — Klinička alergija podijeljena je prema alergiji na kućnu prašinu ($n = 39$), na dermatophagoideus pteronyssinus ($n = 34$), na polen trava i to: secale cereale ($n = 21$), poa pratensis ($n = 28$), phleum pratense ($n = 24$). Komparacija rezultata intradermalnih testova na kućnu prašinu i rezultata RAST-a pokazala je korelaciju $r = 0,40$, za slučajeve sa kliničkom preosjetljivošću na kućnu prašinu iz anamneze. Među testovima postoji saglasnost koja je statistički signifikantna ($p < 0,05$). Slika 1.

Za slučajeve kliničke preosjetljivosti na grinje iz anamneze, intradermalni testovi i RAST slagali su se sa stupnjem korelacije $r = 0,70$ ($p < 0,001$). Slika 2.

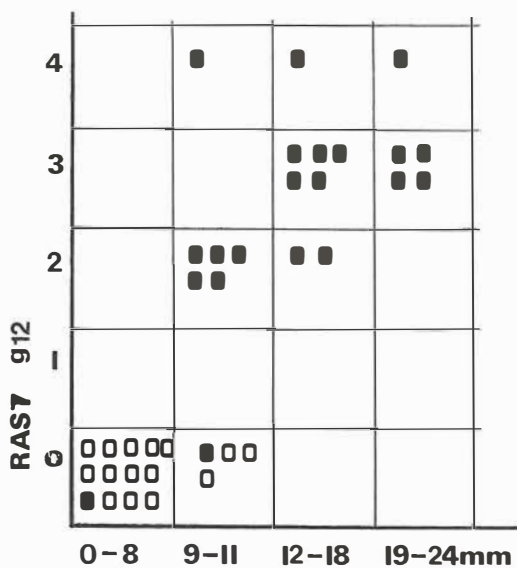
Kod polena trava intradermalni testovi i RAST, za slučajeve s kliničkom preosjetljivošću iz anamneze, slagali su se sa stupnjem korelacije za polen, secale cereale



Slika 1 — Odnos kožnog testa na ekstrakt kućne prašine i razine specifičnih IgE antitijela u serumu

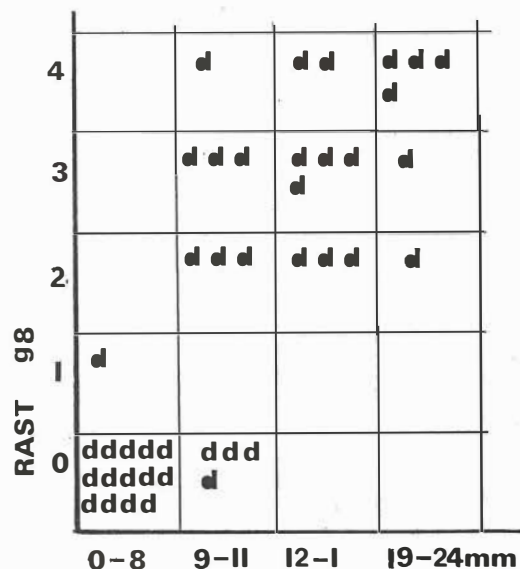


Slika 2 — Odnos kožnog testa na dermatophagoideus pteronyssinus — grinje i razine specifičnih IgE antitijela u serumu



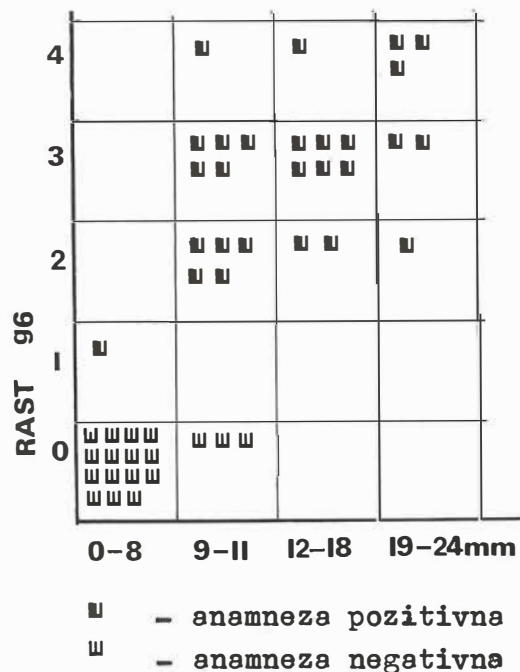
■ - anamneza pozitivna
□ - anamneza negativna

Slika 3 — Usporedba rezultata kožnog testa na polen secale cereale i razine specifičnih IgE u serumu



■ - anamneza pozitivna
□ - anamneza negativna

Slika 5 — Usporedba rezultata kožnog testa na polen phleum pratense i razine specifičnih IgE antitijela u serumu



■ - anamneza pozitivna
□ - anamneza negativna

Slika 4 — Usporedba rezultata kožnog testa na polen poa pratensis i razine specifičnih IgE u serumu

$r = 0,97$, za poa pratensis $r = 0,99$, za phleum pratense $r = 0,995$. Slike 3, 4, 5.

U svakom slučaju među testovima postoji statistički signifikantna saglasnost ($p < 0,001$).

U kontrolnoj skupini neatopičara, koji su imali intradermalne testove negativne (9) i pozitivne (12) na alergen kućne prašine, nisu nađena, ni u jednom slučaju, specifična IgE antitijela na kućnu prašinu. Slika 1. Intradermalni testovi na dermatophagoideus pteronyssinus grinje, bili su negativni u 10 slučajeva, a pozitivni u 11 slučajeva, dok specifična IgE antitijela nisu nađena ni u jednom slučaju (slika 2).

Intradermalni testovi na polene trava bili su pozitivni samo u tri slučaja, a negativni u 15 ispitanika, a specifična IgE antitijela nisu pronađena ni u jednom slučaju (slike 3, 4, 5).

Diskusija — Preliminarne studije govore da je RAST najdragocjeniji za rad u kliničkoj alergologiji i da je od koristi za preciznu dijagnozu alergije in vitro. Stenius i Wide (12) našli su podudarnost rezultata za kućnu

prašinu u 79 % slučajeva, a za dermatophagoideus cullinae u 73 %.

Aas i sur. (1) nalaze u 59 % slučajeva sukladne rezultate RAST-a i provokativnog bronhalnog testa za kućnu prašinu, a Wüthrich i Kooper (15) našli su podudarnost u 53 % slučajeva za isti alergen, istim tehnikama, a u 79 % slučajeva za dermatophagoideus pteronyssinus. Slične rezultate dobili su Pauli i sur. (1976).

Za neke alergene, osobito polene trava i korova, nađen je visok stupanj korelacije između intradermalnog testa i RAST-a, što iznose Stenius (13); Bryant i sur. (6); Gleich i sur. (9, 10); Yuninger i sur. (16); Belin (5).

U našoj studiji, korelacija između intradermalnih testova na kućnu prašinu i RAST-a je slaba, $r = 0,40$, a za grinje, dermatophagoideus pteronyssinus, iznosi $r = 0,70$. Uzrok neslaganja kožnih testova s alergenskim ekstraktom kućne prašine i RAST-om, vjerojatno je u slaboj standardizaciji alergenskog pripravka. Očito je, da što su definiraniji i pročišćeniji alergeni za kožne testove i RAST, utoliko su rezultati i klinički sigurniji.

Ne začuđuje stoga, da je korelacija s heterogenim i nestandardiziranim ekstraktom kućne prašine, grinja u kućnoj prašini nezadovoljavajuća. Vjerojatno se alergenski ekstrakt kućne prašine različitih firmi razlikuju međusobno ovisno o količini sadržanog dermatophagoideus pteronyssinus-a. Sigurno je ova pojava došla do izražaja u našem radu, jer smo koristili u RAST-u kućnu prašinu firme Bencard, a u in vivo testovima domaću prašinu Imunološkog zavoda u Zagrebu.

Rezultati slaganja intradermalnih testova na grinje sa RAST-om bili su bolji, vjerojatno zbog upotrebe čistog alergena u RAST-u, što su utvrdili i drugi autori (11, 12).

Većina astmatičara sa preosjetljivošću na kućnu prašinu, bilo je preosjetljivo na grinje (osim 6 bolesnika), a ni u jednom slučaju nije postojala samo preosjetljivost na grinje.

Za praksu je važna činjenica da RAST razreda od 2 do 4 kod astmatičara, općenito upućuje na aktualnu senzibilizaciju (1).

Korelacija među intradermalnim testovima sa polenima i RAST-om je visoka,

$r = 0,97$ do $r = 0,99$, što je uvjetovano dobrom standardizacijom alergenskog pripravka za polene trava.

Zaključak — Naši rezultati pokazali su da se RAST u 'alergodijagnostici može svrstati iza dobro urađenog i kritički ocijenjenog kožnog testa kod alergije na polen trava. Kod manje uvjerljive anamneze i nepouzdanе kožne reakcije, kao u slučaju kućne prašine, RAST je od neprocjenjive vrijednosti, dok u slučaju dermatophagoideus pteronyssinus RAST je dopunska metoda.

Abstract

SIGNIFICANCE OF THE RADIO-ALLERGOSORBENT TEST (RAST) IN THE DIAGNOSIS OF ALLERGY TO INHALANT ALLERGENS- A COMPARISON OF DIAGNOSTIC METHODS

Zekan Lj., Cvitanović S., Tocilj J.

The results of the radioallergosorbent test (RAST) were compared with intradermal tests to allergens of house dust, dermatophagoides pteronyssinus and grasses pollen (secale cereale, poa pratensis, phleum pratense) in patients with respiratory allergy.

A group of 67 patients was investigated and a good correlation was found for the allergen extract of dermatophagoides pteronyssinus ($r = 0,70$) for the case history on the hypersensitivity, and it was less satisfactory for the extract of house dust ($r = 0,40$).

In the case of grasses pollen the correlation coefficient was varied from 0,97 do 0,995.

According to the results obtained, the RAST is considered to be a supplement method to confirm the precise diagnosis.

Literatura

1. Aas K., Johansson S.G.O.: The radioallergosorbent test in the in vitro diagnosis of multiple reaginic allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 48: 134-142, 1971.
2. Aas L., Sundkvist N.: The radioallergosorbent test with a purified allergen. Clin. Allergy 3: 255—261, 1973.
3. Aas K., Backman A., Belin L., Weeke B.: Standardization of Allergen Extracts with Appropriate Methods. Allergy 33: 130—137, 1978.
4. Aas K.: The diagnosis of hypersensitivity to ingested foods. Reliability of skin prick test and the radioallergosorbent tests with different materials. Clinical Allergy 8: 39—50, 1978.

5. Belin., Lanner A., Schroder H., citat in Aas et al.: Standardization of Allergen Extracts with Appropriate Methods. *Allergy* 33: 130—137, 1978.

6. Bryant D., Burns M., Lazarus L.: The correlation between skin test, bronchial provocation tests and serum level of IgE specific for common allergens in patients with asthma. *Clin. Allergy* 5: 145—157, 1975.

7. Chai H. et al.: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J. Allergy Clin. Immunol.* 56: 323—327, 1975.

8. Frostad A. B., Bolle R., Grimmer Ø., Aas K.: A new wellcharacterized, purified allergen preparation from timothy pollen. *Int. Arch. Allergy* 55: 35—40, 1977.

9. Gleich G. J., Larson J. B., Jones R. T. et al.: Measurement of the potency of allergy extracts by their inhibitory capacities in the radioallergosorbent tests. *J. Allergy Clin. Immunol.* 53: 158—169, 1974.

10. Gleich G. J., Leiferman K. M. et al.: Analysis of the potency of extract of June grass pollen by their inhibitory capacities in the radioallergosorbent tests. *J. Allergy Clin. Immunol.* 58: 31—38, 1976.

11. Miyamoto T.: Purification and characterization of allergens house dust. U.: *Allergology, Excerpta medica*, Amsterdam 1973 (403—407).

12. Stenius B., Wilde L.: Reagin antibody (IgE) skin, and provocation tests to dermatophagoides cullineae and house dust in respiratory allergy. *Lancet* 30: 455—458, 1969.

13. Stenius B.: Skin and provocation tests with Dermatophagoides pteronyssinus in allergic rhinitis. Comparison of prick and intracutaneous skin test methods and correlation with specific IgE. *Acta Allergologica* 28: 81—100, 1973.

14. Wide L., Benich H., Johansson S. G. O.: Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 2: 1105—1109, 1967.

15. Wüthrich A., Kopper E.: Bedeutung des Radio-Allergo-Sorbens Tests (RAST) in der spezifischen Diagnostik des atopischen Asthme Bronchiale. *Deutsch. med. Wschr.* 103: 603—609, 1978.

16. Yuninger J. W., Jones R. T., Gleich G. L.: Studies on Alternaria extracts by the direct RAST and by RAST inhibition. *J. Allergy Clin. Immunol.* 58: 405—413, 1976.

Adresa autora: Lj. Zekan, Odjel za nuklearnu medicinu, Opća bolnica, 58000 Split.

RADOVI TEHNIČARA
COMMUNICATIONS OF TECHNICIANS

TEHNIČKI POSTUPAK RADA I MOGUĆI IZVORI GREŠAKA PRI RADIOHEMIJSKOJ KONTROLI ^{99m}Tc RADIOFARMACEUTIKA

Bzenić J., Jovanović V.

Sažetak — U radu su opisane separacione metode, koje se najčešće primenjuju za kontrolu radiohemijske čistoće ^{99m}Tc radiofarmaceutika (papirna hromatografija, ITLC, Sefadeks separacija, niskonaponska elektroforeza i centrifugaciona metoda).

Kao najpodesnija se pokazala ITLC primenom dva sistema rastvarača, pri čemu se postiže razdvajanje ^{99m}Tc hidrolizata i $^{99m}\text{TcO}_4^-$ od obeleženog jedinjenja na jednoj istoj traci.

Ukazano je na moguće izvore grešaka pri radiohemijskoj kontroli ^{99m}Tc radiofarmaceutika.

Takođe je opisana primena komercijalnog pribora kataloške oznake TcP-K pomoću koga se uspešno razdvaja slobodan neredukovani $^{99m}\text{TcO}_4^-$ od ^{99m}Tc radiofarmaceutika uz primenu odgovarajućeg sistema rastvarača.

UDC: 545.8:615.849.2

Key words — radiochemistry, technetium radioisotopes, separation methods

Radiol. lugosl. 17: 493—497, 1983

Uvod — Radiohemijska kontrola ^{99m}Tc radiofarmaceutika obuhvata razne separacione metode, pomoću kojih se razdvajaju ^{99m}Tc radiofarmaceutici od radiohemijskih nečistoća, koje su uglavnom slobodan neredukovani $^{99m}\text{TcO}_4^-$, ^{99m}Tc redukovani hidrolizat, a ponekad i obeleženi stabilizator (2). Za ovu separaciju radiohemijskih nečistoća najčešće se primenjuju razne hromatografske metode kao što su: ulazna papirna hromatografija, ITLC, Sefadeks i tankoslojna hromatografija. Od ostalih metoda uspešno se primenjuje niskonaponska elektroforeza i centrifugaciona metoda.

Tačnost rezultata dobijena ovim analizama zavisi od mnogih faktora u prvom redu od kvaliteta samog eluata, koji treba da je bez oksidacionih sredstva i Al^{+3} . Poznato je da oksidaciono sredstvo utiče na pojavu pertehnetata u preparatima dok $\text{Al} \pm 3$ jon menja biodistribuciju ^{99m}Tc -S koloidu, ^{99m}Tc -difosfonatu i $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (2, 6). Takođe je važan vremenski period koji protekne između obeležavanja i analize, jer stabilnost većine preparata kreće se i između tri i šest sati posle obeležavanja. Nadalje, mogući su razni izvori grešaka koji nastaju usled pogreš-

no primenjene tehnike izvođenja radiohemijske analize ^{99m}Tc radiofarmaceutika.

Neke od grešaka, koje menjaju tačnost finalnog rezultata analize su sledeće: uzorak za analizu potrebno je da bude homogen što je naročito važno za MAA i koloidne preparate ^{99m}Tc -S i ^{99m}Tc -Sn koloid. Ovi preparati sedimentiraju na dno bočice i ukoliko nije uzet homogen uzoraka za analizu, rastvorene radiohemijske nečistoće dokažu se u većoj koncentraciji od dozvoljene (3).

Zatim potrebno je pažljivo nanositi uzorak na hromatografsku traku, kako ne bi došlo do kontaminacije usled prapšivanja preparata ili bilo kojeg drugog oblika kontaminacije. Nakon nanošenja preparata na hromatografsku traku potrebno je brzo uroniti istu u odabrani sistem rastvarača, kako bi preparat bio što kraće vreme u kontaktu sa vazduhom, jer kiseonik iz vazduha oksidiše redukovani ^{99m}Tc do $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

USP XX preporučuje da se na hromatografske trake nanose 20.000 imp/min. (5). Visoke radioaktivnosti dovode do pogrešnog rezultata zbog mrtvog vremena na glavnom piku, što je uzrok relativnog povećanja ra-

dioaktivnosti manjeg pika koji pripada radiohemijskoj nečistoći.

U izvesnim slučajevima ketonski rastvarači mogu pod uticajem svetlosti nagraditi peroksid, koji oksidiše redukovani ^{99m}Tc do $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

U kliničkoj praksi, nepoželjno je držati preparat duže vremena u injekcionom špricu, kiseonik iz vazduha može oksidovati ^{99m}Tc ili se preparat usled adhezije veže za zidove šprica.

Materijali i metode — U svim eksperimentima korišćeni su liofilizirani komercijalni pribori kao i ^{99m}Tc eluat dobijen od Mo-Tc generatora proizvedenog u Institutu za radioizotope u Vinči.

1) **Hromatografske metode.** Za kontrolu jednog ^{99m}Tc radiofarmaceutika često se primenjuju dve do tri metode kako bi se dobio tačan uvid u sve prisutne radiohemijske nečistoće (4).

a) Papirna hromatografija na Whatman N^o1 ili 3MM korišćena je za analizu $^{99m}\text{Tc-S}$, $^{99m}\text{Tc-Sn}$ koloida i $^{99m}\text{Tc-MAA}$ a kao mobilna faza upotrebljen je 80 % metanol.

b) ITLC (SA) primenjena je sa dva sistema rastvarača na jednoj istoj traci. Prvo je korišćen aceton, koji migrira do 14 cm i nakon sušenja ista traka razvijana je sa 1 N NaCl do 6 cm. Prvi rastvarač razdvaja $^{99m}\text{TcO}_4^-$, a drugi obeleženi preparat od ^{99m}Tc hidrolizata. Ova metoda korišćena je za određivanje radiohemijske čistoće $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, $^{99m}\text{Tc-dimetil HIDA}$ i $^{99m}\text{Tc-dietil HIDA}$.

c) ITLC (SG) primenom MEK koristi se za separaciju $^{99m}\text{TcO}_4^-$ u preparatima $^{99m}\text{TcPyP}$, $^{99m}\text{Tc-MDP}$ i $^{99m}\text{Tc-DMSA}$.

d) TLC na silika gelu, primenom dva sistema rastvarača na jednoj istoj traci korišćena je za ispitivanje radiohemijske čistoće $^{99m}\text{Tc-Gl}$ i $^{99m}\text{Tc-Gh}$.

e) Sefadeks hromatografija korišćena je za separaciju ^{99m}Tc hidrolizata u preparatima $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ i $^{99m}\text{Tc-HSA}$. Za određivanje radiohemijske čistoće u pomenutim preparatima kolona je eluirana pomoću 0,9 % NaCl. Kod manje stabilnog kompleksa kao što je $^{99m}\text{Tc-PyP}$ kolona je eluirana pomoću $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$.

2) **Niskonaponska elektroforeza** korišćena je kao rutinska metoda za

kontrolu kvaliteta $^{99m}\text{Tc-MAA}$ i $^{99m}\text{Tc-HSA}$. Elektroforeza je rađena primenom barbiturnog pufera na naponu od 200 V u toku jednog sata.

3) **Centrifugacionu metodu** preporučuje USP za određivanje ukupnih radiohemijskih nečistoća u preparatu $^{99m}\text{Tc-MAA}$.

Institut za radioizotope isporučuje pribor za određivanje slobodnog pertehnetata u ^{99m}Tc radiofarmaceuticima. Opšti izgled komercijalnog pribora koji nosi katalošku oznaku »TcP-K« prikazan je na slici 1.



Slika 1 — Opšti izgled komercijalnog pribora kataloške oznake TcP-K

Fig. 1 — General view of the commercial kit, catalogue label TcP-K

Pribor sadrži hromatografske trake i 85 % metanol kao mobilnu fazu za separaciju pertehnetata u svim preparatima izuzev $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ za koji se koristi MEK i za $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ 2N NaCl.

Postupak rada je veoma jednostavan i sastoji se u tome da se kap ispitivanog ^{99m}Tc radiofarmaceutika nanese na mesto na traci označeno sa »O«. Traku odmah zatim

pažljivo staviti u bočicu sa mobilnom fazom koja migrira do oznake »F« u trajanju od 5 minuta. Posle toga traka se izvodi iz bočice, osuši na vazduhu i preseče na dva dela na najznačajnijoj liniji. Svakom delu odvojeno izmeriti radioaktivnost i u odnosu na ukupnu izračunati procenat slobodnog $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

Ovu metodu pomoću komercijalnog pribora »TcP-K« preporučujemo da se uvede kao rutinska metoda u nuklearno medicinskim centrima, jer je brza za izvođenje i daje reproduktivne rezultate.

Rezultati i diskusija — Najpogodnije hromatografske metode za određivanje radiohemijske čistoće sa odgovarajućim sistemima rastvarača i dobijenim Rf-vrednostima prikazane su u tabeli 1.

Prikazane radiohromatografske metode koriste se za rutinsku kontrolu ^{99m}Tc radiofarmaceutika, brze su za izvođenje i daju

reproduktivne rezultate. Veoma je korisna ITLC (SA) i TLC na silika gelu jer se istovremeno postiže separacija $^{99m}\text{TcO}_4^-$ i ^{99m}Tc hidrolizata od obeleženog preparata.

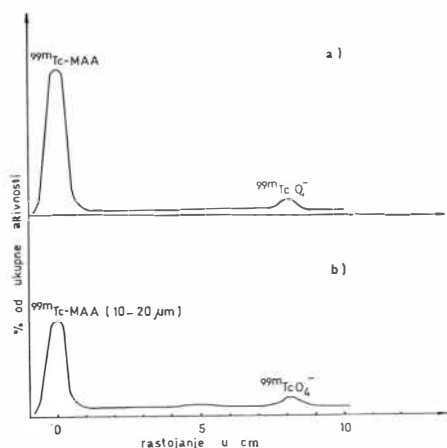
Na sledećim dijagramima prikazani su uporedni rezultati korektno određenih analiza sa onima kod kojih je pogrešno primenjen postupak rada doveo do netačnog rezultata analize.

Na slici 2 prikazani su elektroforogrami jednog istog preparata ^{99m}Tc -MAA kada je uzet homogen uzorak za analizu, radiohemijska čistoća je veća od 95 %. Drugi uzorak za analizu uzet je nakon sedimentacije čestica. Iz dobijenih rezultata vidi se da supernatant ne sadrži neagregirani ^{99m}Tc -HSA niti $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Detektovano je u supernatantu 34 % ^{99m}Tc -MAA čija je veličina čestica između 10 i 20 μm .

Na slici 3 prikazani su radiohromatogrami ^{99m}Tc -glukonata; 3 a razvijen u struji azota

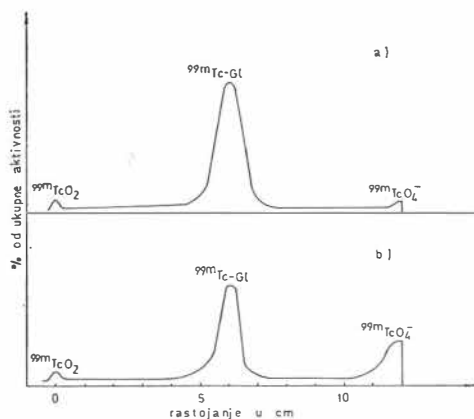
Preparati i kataloška oznaka	Stacionirana faza	Mobilna faza (W/W)	Front razvi- janja (cm)	Vreme razvi- janja (min)	Rf vrednosti		
					^{99m}Tc radiofar.	$^{99m}\text{TcO}_2$	$^{99m}\text{TcO}_4$
^{99m}Tc -S koloid TcP-1	Whatman 3 MM	Metanol : A_2O (8 : 2)	15	45	0,00	0,00	0,65
^{99m}Tc -DTPA TcP-2	ITLC (SA)	Aceton, 1 N NaCl 0,9 % NaCl	14	15 45	0,50	0,00	1,0
^{99m}Tc -PyP TcP-4	Silika gel ITLC (SG) Sefadeks	Metanol : H_2O (8,5 : 1,5) Metanol : Aceton $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$	14 12	60 15 45	0,00 0,00	0,00 0,00	0,75 1,0
^{99m}Tc -DMS TcP-5	ITLC (SG) ITLC (SA)	MEK Aceton, 1 N NaCl	12 14	10 15	0,00 0,50	0,00 0,00	1,0 1,0
^{99m}Tc -Gl TcP-7	Silika gel	Metanol 2 N NaCl	14	30	0,50	0,00	1,0
^{99m}Tc -MDP TcP-8	Silika gel Sefadeks	Metanol, H_2O (8,5 : 1,5) Metanol, Aceton $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$	14 12	60 15 45	0,50 0,00	0,00 0,00	0,75 1,0
^{99m}Tc -MAA TcP-9	Whatman N°1	Metanol, H_2O (8 : 2)	20	60	0,00	0,00	0,75
^{99m}Tc -Sn koloid TcP-11	Whatman N° 3 MM	Metanol, N_2O (8 : 2)	15	45	0,00	0,00	0,75
^{99m}Tc -Gh TcP-12	ITLC (SA)	Aceton 1 N NaCl	14	10	0,50	0,00	1,0
^{99m}Tc -EHIDA TcP-14	ITLC (SA)	Aceton 2 N NaCl	14	10	0,50	0,00	1,0

Tabela 1 — Radiohromatografska analiza ^{99m}Tc radiofarmaceutika
Table 1 — Radiochromatographic analysis of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals



Slika 2 — Elektroforogram ^{99m}Tc -MAA — a) homogeno uzet uzorak za analizu; b) nehomogeno uzet uzorak za analizu

Fig. 2 — Electrophorogram ^{99m}Tc -MAA — a) test sample taken homogeneously; b) test sample taken unhomogeneously



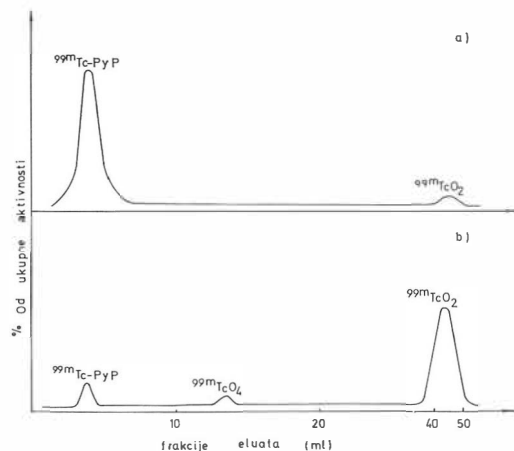
Slika 3 — Radiohromatogram ^{99m}Tc -glukonata — a) preparat nije sušen na hromatografskoj traci i razvijen je u struji azota; b) preparat je sušen na hromatografskoj traci i razvijen u prisustvu kiseonika iz vazduha

Fig. 3 — Radiochromatogram ^{99m}Tc -gluconate — a) preparete no dried on chromatographic band and developed in nitrogen current; b) preparete dried on chromatographic band and developed in the presence of air oxygen

i na 3 b prikazan je negativan uticaj kiseonika iz vazduha za vreme sušenja preparata na traci i za vreme razvijanja hromatograma. Radiohemijska čistoća od 96,3 % opala je na 82,3 %.

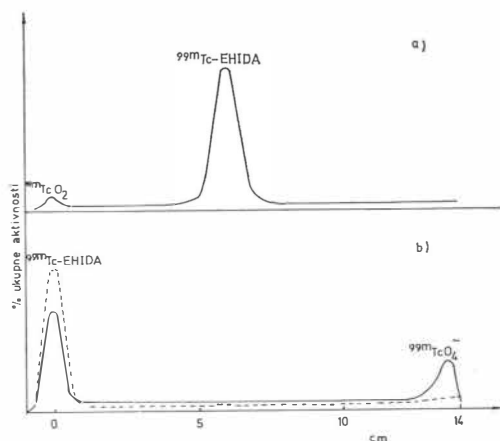
Sefadeks hromatografija je pogodna metoda za odvajanje ^{99m}Tc hidrolizata od obe-

ležanih preparata. Međutim, bitno je odabrati odgovarajući eluens. Na slici 4 prikazani su rezultati analize ^{99m}Tc -PyP eluiranog sa rastvorom $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ iste koncentracije kao u preparatu. ^{99m}Tc hidrolizat prisutan je u malom procentu (5 %). Ukoliko je kolona eluirana sa 0,9 % NaCl sadržaj ^{99m}Tc hidrolizata je povećan na 75 %.



Slika 4 — Elucioni dijagram ^{99m}Tc -PyP dobijen na sefadeks koloni — a) ^{99m}Tc -PyP eluiran pomoću $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$; b) ^{99m}Tc -PyP eluiran pomoću 0,9 % NaCl

Fig. 4 — ^{99m}Tc -PyP elution diagram obtained on sefadex column — a) ^{99m}Tc -PyP eluted by $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$; b) ^{99m}Tc -PyP eluted by 0.9 % NaCl



Slika 5 — Radiohromatogram ^{99m}Tc -EHIDA — a) ITLC (SA), acetone and 2 N NaCl ; b) Whatman No 1, MEK distillate (—), MEK nodistillate (---)

Fig. 5 — Radiochromatogram ^{99m}Tc -EHIDA — a) ITLC (SA), acetone and 2 N NaCl , b) Whatman No 1, MEK distillate (—), MEK nodistillate (---)

Radiohemijska analiza EHIDA na ITLC (SA) sa acetonom i 2 N NaCl (slika 5) pokazuje da je preparat visoke radiohemijske čistoće, sadrži 2,3 % ^{99m}Tc hidrolizata, a $^{99m}\text{TcO}_4^-$ nije detektovan. Međutim, ako je primenjena papirna hromatografija i ketonski rastvarač tj. MEK koji nije sveže destilisan dobija se 25 % $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Ovaj rastvarač daje korektne rezultate ako je sveže destilovan.

Zaključak — Na osnovu dobijenih rezultata o radiohemijskoj čistoći ^{99m}Tc -radiofarmaceutika može se zaključiti da je neophodno voditi računa o tehničkom postupku izvođenja ove kontrole. U toku rada potrebno je što više zaštititi preparat od uticaja kiseonika iz vazduha, od adhezije preparata na unutrašnjim zidovima injekcionih špriceva, u radu koristiti sveže destilovane ketonske rastvarače, kako bi se izbegao uticaj peroksida na ispitivani preparat za eluiranje hromatografskih kolona koristiti odgovarajuće eluense. Svi pomenuti faktori utiču na tačnost dobijenog rezultata analize.

Za izvođenje rutinske kontrole u nuklearno medicinskim centrima prikladan je komercijalni pribor »TcP-K«, pomoću koga se za kratko vreme sa velikom tačnošću razdvaja $^{99m}\text{TcO}_4$ od ^{99m}Tc farmaceutika.

Abstract

TECHNICAL PROCEDURE AND POSSIBLE SOURCES OF ERRORS IN RADIOCHEMICAL CONTROL OF ^{99m}Tc RADIOPHARMACEUTICALS

Bzenić J., Jovanović V.

The paper deals with methods of separation, mostly used for the radiochemical purity control of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals (paper chromatography, ITLC, Sephadex separation, low voltage electrophoresis and centrifuge method). The most convenient performances showed the ITLC method, applying the two systems of solvents. Thus, the separation of ^{99m}Tc hydrolizate and $^{99m}\text{TcO}_4^-$ from the labelled compound was obtained at the same band. It has also been pointed out to possible sources of errors appearing at radiochemical control of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals.

Also, the new commercial kit, Catalogue label TcP-K is described. Its succesful use for the separation of a free unreduced $^{99m}\text{TcO}_4^-$ from ^{99m}Tc radiopharmaceuticals is presented.

Literatura

1. Chaudhuri T. K.: The Effect of Aluminium and pH on Altered Body Distribution of ^{99m}Tc -HEDP. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 3: 27, 1967.
2. Jovanović V., Čvorić J., Jovanović O., Teofilovski Č.: Production of Liophilized Albumin Macroaggregates and Labelling with ^{99m}Tc . *Nucl. Med.* 17: 66, 1978.
3. Jovanović V.: Chemical and Biological Properties of ^{131}I -Albumin Macroaggregates. *Nucl. Med.* 12: 328, 1974.
4. Pauwels E. K. J., Feitsma B. I. J.: Radiochemical Quality Control of ^{99m}Tc -Labeled Radiopharmaceuticals. *Eur. J. Nucl. Med.* 2: 97, 1977.
5. The United States Pharmacopeia XX USP Convention Inc., Rockville Med., 1980.
6. Wang T. S., Fawwaz R. A., Esser P. D., Johanson P. M.: Altered Body Distribution of ^{99m}Tc Pertechnetate in Iatrogenic Hyperalbuminemia. *J. Nucl. Med.* 19: 381, 1977.

Adresa autora: Jagoda Bzenić, Institut »Boris Kidrič«, Vinča.



tiskarna slovenija

61001 Ljubljana, Kumerdejeva 15

Telefon: centrala 061/572 260, direktor 572 470,
komerciala 576 227,
nabava in računovodstvo 576 379

V naših proizvodnih prostorih izdelujemo:

- industrijske prospekte
- turistične kataloge
- kataloge
- almanahe
- monografije
- brošure
- etikete
- plakate
- formularje
- reklamne kartone

Za naročila se priporočamo!

REGISTROVANJE AKUMULACIJE OBELEŽIVAČA ($^{99m}\text{Tc-MDP}$) U ZONAMA ZAPALJENJA KOŠTANOG TKIVA VILICA

Živković Z., Jojić O., Stefanović D.

Sažetak — Metodom uobičajene scintigrafije kostiju ispitano je 20 bolesnika sa kliničkim znacima verovatnog ili sigurnog zapaljenja koštanog tkiva vilica. U svih je na scintigramu prikazana zona hiperakumulacije obeleživača. U 5 bolesnika sa fokalnim gnojnim zapaljenjem mekog tkiva, nalaz je bio negativan. Kvantitativna modifikacija metode, merenjem indeksa akumulacije u zonama zapaljenja, bila je korisna za procenu jačine zapaljenja.

UDC: 616.716.8:616.71-002.1:616.073.75

Key words — jaw, osteomyelitis, radionuclide imaging, technetium radioisotopes

Radiol. Jugosl. 17: 499—501, 1983

Uvod — Zapaljenjski procesi u kostima vilica nisu retki. Oni najčešće nastaju kao posledica infekcije, koja se iz obolelih zuba širi na okolna tkiva. Za njihovo dokazivanje se koriste brojne metode, u prvom redu klinički pregled stomatologa i rentgen snimanja. Ipak, relativno često zapaljenjski procesi u predelu zubnih alveola i susednog tkiva vilične kosti prolaze nezapaženi, ili se kasno otkrivaju (2).

Za rano dokazivanje zapaljenja koštanog tkiva (osteomijelitis) koristi se scintigrafija kostiju. Postoje mnogobrojni radovi za ovakvu primenu scintigrafije skeleta, međutim u ispitivanju vilične lokalizacije zapaljenjskih žarišta, podaci, pogotovo u domaćoj literaturi su retki (3). Mi smo zato pokušali da uvedemo metodu za dokazivanje zapaljenja koštanog tkiva vilica, i ovde prikazali neke njene tehničke aspekte.

Metoda — Za kvantitativni prikaz zapaljenjske zone u kosti vilica koristili smo uobičajenu scintigrafiju kostiju ^{99m}Tc metilendifosfonatom (MDP) (1, 4). Davana je intravenski doza veličine oko 550 MBq, a scintigrafija je rađena nakon 2 sata. Za registro-

vanje je korišćena gama kamera Pho/gamma IV sa malim računarnom, Scintiview, proizvodnje Searle. Korišćen je paralelni kolimator za male energije.

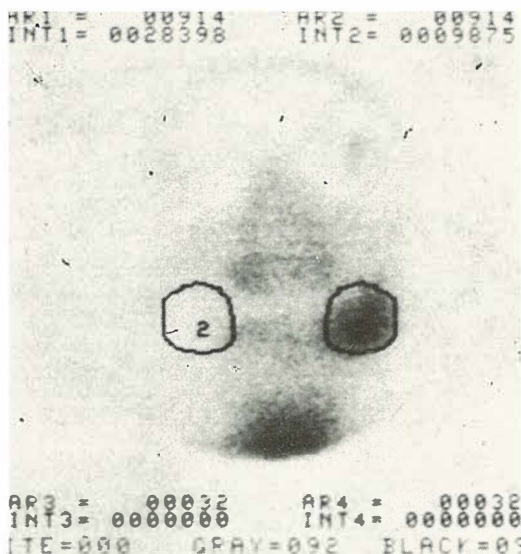
Procena intenziteta akumulacije obeleživača u zonama zapaljenja vršena je merenjem intenziteta zračenja u pomenutim zonama, i upoređivanjem sa istim parametrom dobijenim merenjem simetričnog »regiona od interesa« suprotne, zdrave strane.

Na opisan način (kvalitativno i kvantitativno) ispitano je 20 bolesnika, u kojih je na osnovu kliničkog i drugog ispitivanja (bakteriološko, rentgensko) bilo izvesno da se radi o zapaljenju koštanog tkiva vilica (10 bolesnika), ili se samo predpostavljalo da je procesom zapaljenja zahvaćena i kost (10 bolesnika). Ispitana je i grupa od 5 bolesnika koji su imali žarišno gnojno zapaljenje samo mekog tkiva lica (usne, obrazi).

Pokušan je i drugi način kvantitativne procene akumulacije obeleživača, praćenjem dinamike nakupljanja u zoni zapaljenja, od trenutka aplikacije doze pa do scintigrafisanja (2 sata). Dinamika je prikazana u vidu krivulja dobijenih kontinuiranom re-

gistracijom. Ovakvo ispitivanje je urađeno u 5 bolesnika.

Rezultati — Kod svih ispitivanih bolesnika na scintigramima su registrovane jače ili slabije prikazane zone zapaljenja u predelu viličnih kostiju. Njihova lokalizacija je odgovarala klinički registrovanoj (slika 1).



Slika 1 — Scintigram kostiju lica bolesnika sa osteomijelitisom vilice

Indeksi akumulacije obeleživača (regiona sa zapaljenjem/simetričan region zdrave strane) za ispitivane bolesnike u obe napred definisane grupe (objašnjene u legendi) navedeni su pojedinačno na tabeli 1.

U svih 5 bolesnika sa zapaljenjem samo mekog tkiva lica, nije bilo značajne razlike u veličini akumulacije ^{99m}Tc -MDP u zoni zapaljenja i zdravoj strani (indeks oko 1).

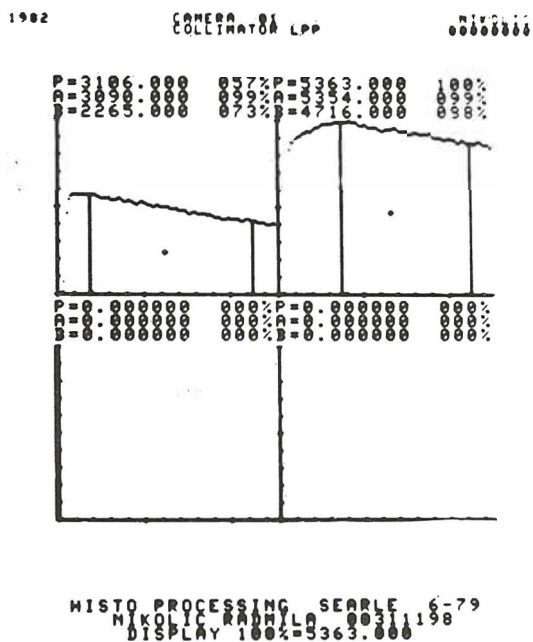
Kontinuirano praćenje akumulacije obeleženog MDP, od vremena aplikacije do 2 h od nje prikazano je na krivuljama (slika 2). Vidljivo je da je akumulacija i na zdravoj i na oboleloj kosti brza, a apsolutno veća na strani zapaljenja. Krivulje nisu pogodne za kvantitativnu analizu, ne pokazuju duži, pravilan uspon, i sl.

Diskusija — Ispitali smo neke aspekte metode za registrovanje zapaljenja koštanog tkiva vilice. Koristili smo scintigrafiju ko-

Redni broj	Indeks grupa I	Indeks grupa II
1	1,4	1,8
2	1,4	1,9
3	1,4	2,0
4	1,5	2,0
5	1,5	2,1
6	1,5	2,3
7	1,6	2,5
8	1,6	2,5
9	1,6	2,7
10	1,7	2,9

Legenda: grupa I — bolesnici sa verovatnim (slabijim) zapaljenjem vilične kosti
grupa II — bolesnici sa sigurnim zapaljenjem koštanog tkiva (pojedinačni ili brojni znaci osteomijelitisa)

Tabela 1 — Vrednosti indeksa akumulacije obeleživača u zonama zapaljenja



Slika 2 — Krivulje kontinuirane registracije akumulacije obeleživača u »regione od interesa« kosti vilica

stiju, uz pokušaj primene nekih kvantitativnih merenja.

Sama kvalitativna registracija mesta zapaljenja se pokazala kao vrlo osetljiva metoda. Mesto zapaljenja je prikazano na scintigramima u svih 20 bolesnika. U nekih od njih je na osnovu rentgen snimka bilo neizvesno da li je u pitanju zapaljivo žarište,

mada je kasnije klinički tok to potvrdio. Metoda se pokazala i kao dovoljno specifična. Nije se prikazivalo ograničeno zapaljenje mekih tkiva bez bližeg kontakta sa kosti (5 bolesnika).

Kvantitativno analiziranje intenziteta nakupljanja obeleživača u zapaljenom tkivu pruža dalje mogućnosti za procenu zapaljenjskog procesa. U 10 bolesnika gde je na osnovu kliničke ocene (i drugih nalaza) bilo verovatno da se radi o blagoj zahvaćenosti kosti procesom zapaljenja, indeks: zona zapaljenja/zdravo tkivo, bio je uvek ispod 1,8 dok je u bolesnika sa jasno ispoljenim i jačim zapaljenjem koštanog tkiva vilica ovaj indeks bio oko 2,0 ili preko. Četiri bolesnika sa najvišim indeksom imali su klinički jasno ispoljen osteomijelitis i bili lečeni velikim dozama antibiotika.

Kontinuirano registrowanje aktivnosti, od aplikacije obeleživača na dalje, nije se pokazalo kao koristan test. Krivulja na zonom zapaljenja, sem što je više amplitude, ne pokazuje bitne razlike u odnosu na istu nad zdravim tkivom, pa nije pogodna za analizu. Sem toga nije ni ugodno bolesnika imobilizirati duži vremenski interval, što je u slučaju kontinuirane registracije neophodno.

Zaključak — Metoda scintigrafije kostiju lica (kvalitativna) pokazala se kao dovoljno osetljiva i specifična. Njena kvantitativna modifikacija dala je korisne podatke za procenu stepena zapaljenja. Kontinuirano praćenje akumulacije obeleživača nije pogodno za rutinski rad.

Abstract

THE REGISTRATION OF TRACER (^{99m}Tc -MDP) ACCUMULATION IN AREAS OF JAW BONES TISSUE INFLAMMATION

Živković Z., Jojić O., Stefanović D.

Twenty patients with clinical signs of probable or certain jaw bone tissue inflammation were examined by method of conventional bone scintigraphy. In all patients, on bone scan, an area of tracer hyperaccumulation was shown. In 5 patients with focal purulent soft tissue inflammation, the results were negative. The quantitative modification of the method, by measurement of accumulation index in inflammatory area, was useful for evaluation of inflammation intensity.

Literatura

1. Paunković N., Trailović I., Razumenić N.: Ispitivanje koštanog metabolizma bolesnika na hemodijalizi pomoću ^{99m}Tc -MDP, Radiol. Jugosl. 13: 125—128, 1982.
2. Popović A., Paunković N.: Radioizotopsko testiranje dentogenih inflamacija koštanog tkiva vilica. XVIII jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu, Donji Milanovac, 1983.
3. Simova N., Lazarevska B., Simonovski M.: Skenografske promene alveolarne kosti kod oboljenja parodonta. Radiol. Jugosl. 16: 471—475, 1982.
4. Vanlić-Razumenić N., Djokić D., Paunković N., Gorkić D.: Hemijske i biološke osobine ^{99m}Tc metilendifosfonata (MDP). I. Priprema osteotropnog reagensa. Radiol. Jugosl. 16: 135—139, 1982.

Adresa autora: Zorica Živković, med. laborant, Služba za nuklearnu medicinu, Medicinski centar, 19000 Zaječar.

PRETPLATNICIMA ODNOSNO PRIMAOCIMA REVIJE

Pretplatnike odnosno primaoce revije učtivo pozivamo na redovito uplaćivanje godišnje pretplate. Umoljavamo sve, da nam jave eventualne promene svojih adresa.

Godišnja pretplata iznosi za pojedince 500.— dinara, tako da za pretplatnike ne znači nikakav teret, a za redakciju revije predstavljaju prihodi od pretplata značajan finansijski izvor.

Reviju šaljemo po spiscima članova republičkih i pokrajinskih sekcija za radiologiju i nuklearnu medicinu, zato molimo one članove, koji ne žele biti pretplatnici, da nam to jave, a istovremeno i vrate sve primljene primerke našeg časopisa na adresu redakcije.

Redakcija revije

UPOREDNE VREDNOSTI UKUPNOG TIROKSINA U SERUMU DOBIJENE UPOTREBOM RIA KOMPLETA INEP I IBK-VINČA

Stojanović S., Ivanović Z.

Sažetak — Ispitana je preciznost određivanja ukupnog T_4 primenom komercijalnih kompleta INEP-Zemun i IBK-Vinča. Koeficijent varijacije je u oba slučaja zadovoljavajući ($KV = 6,5\%$ — INEP i $KV = 5,1\%$ IBK-Vinča). Korelacija pojedinih vrednosti nije zadovoljavajuća ($r = 0,2$).

UDC: 612.441:616.073.75

Key words — thyroxine, radioimmunoassay, diagnostic reagent kits

Radiol. lugosl. 17: 503—504, 1983

Uvod — Zbog velikog dijagnostičkog značaja koje ima određivanje ukupnog serumskog tiroksina i sve veće učestalosti ove analize u rutinskom dijagnostičkom postupku postoji veliki broj komercijalnih kompleta za radiosaturaciono ili radioimunološko određivanje koncentracije ovog hormona (1). Takođe, manji broj laboratorija ima i svoje »kućne« metode za doziranje tiroksina. Međutim, pri praktičnoj primeni metoda pojavljuje se čitav niz problema vezanih za preciznost i tačnost, odnosno reproducibilnost pa se za rutinski rad traži komplet reagenasa koji će biti najpogodniji u smislu jednostavnosti izvođenja uz najveću mogućnost reproducibilnosti i tačnosti rezultata. Ranije su korišćeni uvozni komercijalni pribori. Njihova neopravdano visoka cena i zavisnost od uvoza naveli su nas da koristimo domaće komplete reagenasa — INEP-Zemun i IBK-Vinča.

Cilj rada nam je da izvršimo uporedno određivanje koncentracije T_4 kompleti-
ma reagenasa INEP i IBK-Vinča kako bismo videli njihovu korelaciju kao i da ispitamo

preciznost koja se postiže primenom ovih kompleta.

Materijal i metode — Koristili smo komercijalne komplete INEP-Zemun i IBK-Vinča. Princip je radioimunološki a tehnika izvođenja analiza nalazi se u priloženim uputstvima.

Za ispitivanje preciznosti koristili smo pu-
lovan serum i u njemu odredili koncentraciju T_4 deset puta istim kompletom. Izračunali smo uobičajene statističke parametre: srednju vrednost ($\bar{X}$), standardnu devijaciju (SD) i koeficijent varijacije (KV).

Kod 15 osoba uporedo smo određivali koncentraciju ukupnog tiroksina sa oba kompleta reagenasa, izračunali smo koeficijent korelacije i konstruisali regresionu pravu.

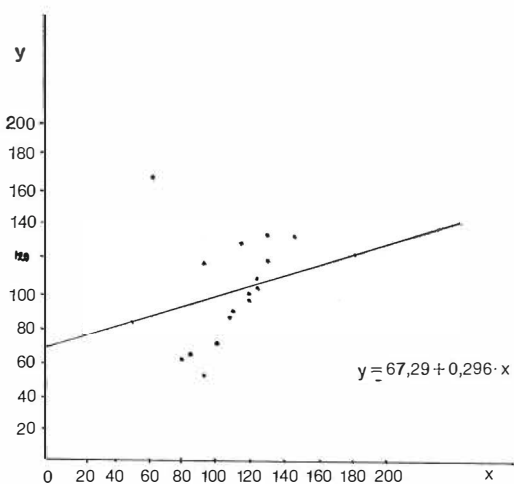
Rezultati rada i diskusija — Dobijene rezultate provere preciznosti prikazujemo na tabeli 1. Iz dobijenih podataka vidimo da oba kompleta zadovoljavaju kriterijume u pogledu preciznosti (2).

Korelaciju rezultata izračunali smo iz podataka prikazanih na tabeli 2. Koeficijent

Broj određivanja	Ukupni T_4 (nmol/l)	
	INEP	Vinča
1	150,0	78,0
2	143,0	67,0
3	155,0	69,0
4	168,0	74,0
5	167,0	75,0
6	163,0	72,0
7	155,0	79,0
8	151,0	76,0
9	165,0	72,0
10	175,0	72,0
	$\bar{X} = 160,64$	$\bar{X} = 73,4$
	SD = 10,55	SD = 3,78
	KV = 6,5 %	KV = 5,15 %

Tabela 1 — Preciznost određivanja ukupnog T_4 kompletima reagenasa INEP-Zemun i IBK-Vinča

Broj određivanja	Ukupni T_4 (nmol/l)	
	INEP	Vinča
1	125,0	108,0
2	120,0	94,0
3	100,0	69,0
4	80,0	60,0
5	73,0	50,0
6	115,0	128,0
7	130,0	132,0
8	85,0	62,0
9	124,0	106,0
10	110,0	90,0
11	93,0	116,0
12	65,0	170,0
13	110,0	88,0
14	130,0	116,0
15	120,0	88,0

Tabela 2 — Uporedne vrednosti koncentracija T_4 Slika 1 — Korelacija koncentracija ukupnog T_4 kompletima reagenasa INEP (X) i IBK-Vinča (Y)

korelacije (r) je 0,2 što ukazuje da korelacija nije zadovoljavajuća.

Iz regresione linije (slika 1) se takođe vidi da ne postoji dobro slaganje. Postavlja se pitanje koji komplet reagenasa treba koristiti u rutinskom radu. Na osnovu našeg iskustva i slaganja sa kliničkim nalazom u našoj laboratoriji se upotrebljava komplet reagenasa IBK-Vinča za određivanje ukupnog T_4 .

Zaključak — 1. Oba kompleta reagenasa za RIA određivanje ukupnog T_4 (INEP-Zemun i IBK-Vinča) pokazuju zadovoljavajuću preciznost.

2. Ne postoji dobra korelacija rezultata dobijenih ovim kompletima što stvara nedoumicu u opredeljenju laboratorije koji komplet reagenasa da koristi.

3. Naša laboratorija koristi komplet reagenasa IBK-Vinča zbog dobrog slaganja sa kliničkim nalazom.

Abstract

THE COMPARATIVE VALUES OF THYROXINE OBTAINED BY RADIOIMMUNOASSAY KITS OF INEP AND IBK-VINČA

Stojanović S., Ivanović Z.

The precision of total thyroxine determination by INEP-Zemun and IBK-Vinča RIA kits was tested. The coefficient of variation in both cases was satisfactory (CV = 6,5 % — INEP and 5,1 % — IBK Vinča). The correlation between separate values was not satisfactory ($r = 0,2$).

Literatura

1. Aleksić Ž., Šestakov D.: Komparativno određivanje T_4 radioimunološkom metodom (RIA) i radiosaturacionom metodom (CPBA). Radiol. Jugosl. 12: 450—451, 1978.

2. Spasić S., Berkeš I.: Statističke metode primenjene u biohemiji. Bilten 2-3-4, časopis farmaceutskog društva SR Srbije, Beograd 1979.

Adresa autora: Stojanović Slavko, Služba za nuklearnu medicinu, Medicinski centar Zaječar.

Rutinski radiološki pregledi često »nisu vredni utrošenog vremena« kažu eksperti Svetske zdravstvene organizacije

Veoma često, radiološki pregledi, bilo grudnog koša, skeleta, ili abdomena pružaju malo informacija koje mogu biti od kliničke koristi. Uopšte uzev preterano se upotrebljavaju širom sveta.

Mnogi se obavljaju rutinski, ili bez medicinskog opravdanja, prema izveštaju grupe vrhunskih radiologa koju je okupila Svetska zdravstvena organizacija, i tako »nisu vredni utrošenog vremena«.

»Pacijenti su počeli da veruju da im jedan pregled kod njihovog lekara nije potpun, ukoliko nisu pregledani i na rendgenu,« kaže se u izveštaju i dodaje: »Za lekara je zahtev pacijenta da se pregleda na rendgenu postao ugodni ritual«.

Među pregledima, slikanje grudnog koša je »najčešći oblik radiološkog pregleda širom sveta i dostiže 50 % celokupne radiološke dijagnostike,« kaže se u izveštaju. Na snimanje skeleta (ekstremiteta, glave i vrata) otpada otprilike 30 %.

Snimanje grudnog koša se upotrebljava rutinski, npr. za otkrivanje tuberkuloze, malignih oboljenja kao što je karcinom pluća, i kardiovaskularnih bolesti, prilikom prijema u bolnicu, u slučaju trudnoće, i pre operacije. Takođe se koristi i prilikom pregleda nekih profesionalnih grupa kao što je nastavno osoblje, učenici i oni koji rukuju hranom.

Takođe su radiološka snimanja česta posle manjih povreda glave, simptoma kao što su glavobolje, bol u lumbalnom delu kičme ili za »istraživanje nekih neodređenih tegoba u abdomenu«.

Proučavanja, navedena u izveštaju, pokazuju da se ispostavilo da su radiološki pregledi »klinički neproduktivni« tj. da pacijent od njih nema nikakve koristi u svim slučajevima kada se radi o asimptomatičnom pacijentu (onome kod koga nema simptoma bolesti) ili o onome čija se bolest može dijagnostikovati na drugi način.

Uopšte uzev, radiološki pregled je opravdan kada postoje kliničke indikacije bolesti, ili kada postoji epidemiološki dokaz o postojanju bolesti u jednom području, ili u grupi.

Masovni pregled grudnog koša je neproduktivan kod populacije gde je tuberkuloza retka, navodi se kao primer u izveštaju.

Međutim, u slučaju karcinoma dojke, čak i tamo gde postoji velika verovatnoća bolesti, »periodična mamografija kod asimptomatičnih žena treba da bude ograničena na one od 50 i iznad 50 godina«. Ispod te dobne starosti, redovan pregled se savetuje samo tamo gde postoji lična ili porodična istorija karcinoma dojke.

Tako preterana upotreba i zloupotreba rendgena, kaže se u izveštaju, »predstavlja glavni izvor izlaganja populacije jonizujućem zračenju čiji je uzrok čovek«. Radiološki pregledi su i skupi; računa se da na njih otpada 6 do 10 % celokupne svote novca iz zdravstvenih fondova svake zemlje.

Stoga je potrebno da se traži konsultacija sa radiolozima — ovo se sada uopšte ne radi — da bi oni svojim kolegama mogli da daju savet »da li je ili nije potreban radiološki pregled«, preporučuje se u izveštaju. Takođe je potrebno da se posveti veća pažnja »odabiranju pacijenata za dijagnostičku radiologiju da bi se smanjila neproduktivna primena radioloških pregleda«.

Izveštaj opominje: »Ni jedan radiološki pregled ne treba da se obavi bez utvrđivanja da li je nedavno sličan pregled bio urađen. Svaki prethodni snimak je deo pacijentovog dosijea i bitan je prilikom interpretacije novog pregleda.« Iznad svega, kaže se u izveštaju, »nije potrebno u svakoj prilici zahtevati pregled«.

Izveštaj zahteva istraživanje o »efektu dijagnostičke radiologije u lečenju pacijenata«. Jer, »postoje podaci da je samo ograničeni broj radioloških pregleda validan po kojima se korist od pregleda može objektivno procenjivati«.

Grupa radiologa eksperata Svetske zdravstvene organizacije, sastala se pod rukovodstvom E. Boijssena, iz univerzitetske bolnice u Lundu, Švedska. Drugi učesnici su bili iz Kine, Egipta, Indije, Japana, Nikaragve, Poljske, Tanzanije, Velike Britanije i SAD.

(Iz časopisa World Health; The magazin of the World Health Organization; april—may 1983)
Preveo sa engleskog jezika: mr. sci. med. dr. Radomir Gajić, radiolog, 37000 Kruševac, Jug Bogdanova kula AD/15

XII Kongres radiologa Jugoslavije i IV Kongres radioloških tehničara Jugoslavije

održaće se od 21.—23. juna 1984. godine u Beogradu (Sava centar)

GLAVNE TEME

Radiodijagnostika

1. Korelacija i evaluacija klasičnih rendgenoloških metoda pregleda, ultrazvuka, kompjuterizovane tomografije, endoskopije i izotopskih metoda u oboljenja centralnog nervnog sistema, torakalnih i abdominalnih organa
2. Racionalizacija u rendgenološkoj dijagnostici (okrugli sto)
3. Interventna radiologija
4. Nove tehnike u rendgenološkoj dijagnostici

Radioterapija

1. Radioterapija malignoma torakalnih organa
2. Problemi dijagnostike i terapije malignih oboljenja dojke (okrugli sto)
3. Nove tehnike u radioterapiji

Radiobiologija i radiozaštita

Izloženost bolesnika i personala jonizacionom zračenju kod raznih klasičnih, kompjuter-tomografskih i izotopskih metoda pregleda i problemi zaštite

SLOBODNE TEME

Radiodijagnostika

Patologija torakalnih organa i skeleta

Radioterapija

Slobodne teme po izboru

Radiofizika

Slobodne teme po izboru

Obzirom na značaj i obim prve glavne teme iz radiodijagnostike pozivamo na saradnju kolege iz Udruženja za nuklearnu medicinu i Udruženja gastroenterologa Jugoslavije, a za temu iz radiobiologije kolege iz Jugoslovenskog društva za radiološku zaštitu kao i radiobiologe iz ostalih ustanova.

INDEKS AUTORA AUTHORS' INDEX

Antić M.: 359, 405

Babić Lj.: **281**

Baltić V.: 331

Bečanović S.: 477

Bila S.: 307

Bogdanović M.: 449

Bogičević M.: 411, 415

Bohuš T.: 471

Bonefačić B.: **323**

Borojević D.: 247

Borota R.: 281, 457

Bošnjaković P.: 457

Bošnjaković V.: 395, **443**, 449

Božanić M.: **461**, 471

Božanić V.: 471

Brkić B.: **249**

Brumini D.: 323

Budihna N.: **261**

Burić A.: 323, 467

Bzenić J.: 381, 401, **493**

Collard M.: 415

Cvejić D.: 247

Cvetković M.: **295**

Cvijetić R.: 257

Cvitanović S.: 485

Čabrijan T.: **257**

Čemerikić B.: 295

Despotović N.: 453

Dinić A.: 411

Drašković R.: 371

Drašković R. J.: 461, **471**

Erjavec M.: **425**

Gabrilovac J.: **327**

Gall D.: 313

Gavrilović S.: 457

Genbačev O.: 287, 291, 307

Glišić Lj.: 319

Han R.: 277

Ignjatović M.: 411

Ivanović Z.: 503

Jačimović Lj. M.: 387

Jojić O.: 499

Jovanović V.: **381**, **401**, 493

Kaludjerski S.: 281, 419

Kladnik S.: **269**, 345

Konstantinovska-Djokić D.: **367**, 371

Korošec M.: **345**

Kostić G.: **341**, 349

Kostić K.: 375

Kostić S.: 411, **415**

Kovač T.: 281

Krainčanić M.: 341, 349, 391

Kruhonja K.: **431**

Lajtner S.: 299

Lazarov A.: **359**, **405**

Lemberger J.: **319**

Libman E.: 319

Lukić M.: 335

Maksin T.: **381**, 401

Malešević M.: **435**, 439

Margetić C.: 313, 431

Marić M.: 331

Marković D.: **299**

Marton B.: 319

Maslovarević S.: 335

Mičić J. V.: 247, 363

Mijalković D.: 253

Milenković S. M.: 387

Miličević B.: **457**

Milović V.: **453**

Milosavljević A.: **335**

Milutinović P. S.: **277**

Misjak M.: **265**

Mitić M.: 449

Mitrović D.: 477

Movsesijan M.: 341, 349, 363

Nikolić A.: **391**

Novaković R.: 319

Obradović V.: 375, 443

Odavić M.: 359, 405, 477

Osmak M.: 327

Pahor S.: 425

Papić N.: **291**, 295

Paunković N.: **273**, 355, 481

Paunović I.: **307**

Paunović R.: 273, 303, 355

Paunović R. Dj.: **303**

Pavlin K.: 261

Pavlović O.: 273

Pavlović S.: 395, 443, **449**

Pavlović T.: 299

Perić Lj.: **253**

Perišić V.: 319

Perišić-Savić M.: 319

Petrović M.: 453

Petrović V.: 449

Popović A.: **481**

Popović O.: 453

Popović S.: 457

Posavec Lj.: 265

Prelević G.: 253, 307

Prvulović M.: **331**

Rahelić V.: 467

Ratković M.: 247

Resanović V.: 341, 349

Rodić S.: 319

Rubinić M.: **467**

Savin S.: 247, **363**

Sedlak V.: **419**

Sekso M.: 257, 265

Sekulić S.: 457

Sinadinović J.: **247**, 341, 349, 363
Smoje J.: 313
Stefanović D.: 499
Stefanović Lj.: 435, **439**
Stefanović V.: **411**, 415
Stevanović M.: 449
Stevović J.: **395**
Stojanović S.: **503**
Stosić Z.: 419
Strahinjić S.: 415

Šnajder J.: 425
Šulović V.: 291, 307

Tajfl D.: **477**
Temerinac S.: 457
Terzić N.: 371, 381, 401

Tocij J.: 485
Trifunović S.: 435, 439

Ugrai V.: **313**

Vanlić-Razumenić N.: **375**
Vičovac Lj.: **287**
Vidaković B.: 291
Vircuburger M.: 253
Vrbaneć D.: 257
Vučemilović A.: 467
Vučina J. L.: **387**
Vučković S.: 273, 303, **355**

Zekan Lj.: **485**
Zmbova B.: 367, **371**

Živković Z.: **499**
Županović Ž.: 327

Erratum: str. 463, slika 1 a ne pripada članku Odnosi sadržaja ..., u koga je pogrešno postavljena, nego članku Kompiuterska analiza podataka ..., gde je i pravilno postavljena. Redakcija se izvinjava autoru članka.

efke®

FOTOMATERIJALI

Za brzu i točnu dijagnostiku

- medicinski rendgen film »SANIX R-90«, za brzu strojnu obradu
- medicinski rendgen film »ORWO HS-90«, za brzu strojnu i ručnu obradu
- medicinski rendgen film za mamografiju »SANIX M« za ručnu obradu
- medicinski rendgen film — zubni »SANIX super D-10«
- medicinski rendgen film za panoramska snimanja čeljusti »STATUS«
- film za koronarografiju KB 21 à 61 m
- kemikalije za strojnu i ručnu obradu filmova

Za potrebe medicinske dokumentacije

Diapozitiv film u boji
EFKECHROME 100

fotokemika®

TVORNICA FILMOVA I FOTO-PAPIRA
ZAGREB, HONDLOVA 2

Krkina kontrastna sredstva za angiografiju, urografiju, kompjutorsku tomografiju, holegrafiju i druge pretrage

UROTRAST*60%

UROTRAST*75% (diatrizoat)

ampule, boce

trijodno uroangiografsko kontrastno sredstvo — rezultat Krkine sinteze

- dugogodišnja iskustva u domaćim i stranim dijagnostičkim centrima

IODAMID*300, IODAMID*380

IODAMID*420, IODAMID*36% (jodamid)

ampule, boce, bočice, boca za infuziju

trijodno kontrastno sredstvo za angiografiju, urografiju i druge pretrage

- odgovara zahtjevima suvremene radiologije

ENDOBIL* (jodoksamska kiselina)

ampule, bočice, boca za infuziju

heksajodno kontrastno sredstvo za parenteralne holegrafske pretrage

- velike dijagnostičke mogućnosti — minimalne popratne pojave

HOLEVID* (jopanoična kiselina)

tablete

trijodno kontrastno sredstvo za oralne holegrafske pretrage

- jednostavna primjena — dobro podnošenje

* zaštićeno ime

*Za detaljnije informacije
obratite se proizvođaču.*



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

**OR
WO**

Röntgenfilm HS 90

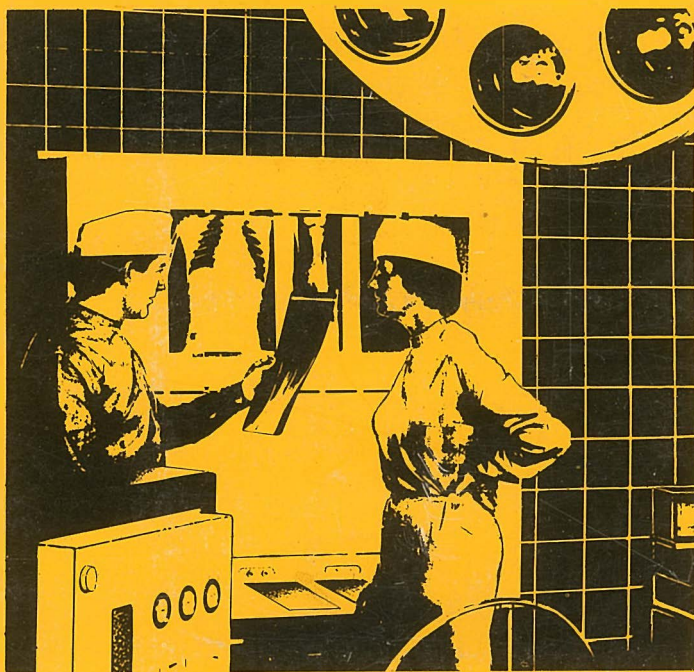
Standardni rentgen film za medicinsku rentgen dijagnostiku.

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 FOTOCHIMISCHE WERKE BERLIN
Preduzeće u VEB
Fotohemijskom kombinatu Wolfen

**OR
WO**

ORWO-EXPORT-IMPORT
Narodno preduzeće za spoljnu trgovinu
Nemačke Demokratske Republike