ISSN 1512-7419

BILTEN

LJEKARSKE KOMORE

GODINA XVII, BROJ 23
FEBRUAR/VELJAČA, 2017.

GLASILO LJEKARSKE KOMORE
ZENIČKO - DOBOJSKOG KANTONA

impresum

Predsjednik Ljekarske komore

Tarik Kapidžić

Glavni urednik

Hakija Bečulić

Redakcioni odbor

E. Ljevaković,
S. Hundur,
A. Bureković,
Z. Smajlagić,
N. Škaljo,
M. Hodžić,
K. Huseinović,
A. Brčić,
A. Mulasmajić,
H. Muhić

V.d. sekretara časopisa
Jasenko Žilo

BILTEN LJEKARSKE KOMORE ZENIČKO – DOBOJSKOG KANTONA
Medical Chamber of Zenica – Doboj Canton

Bul.kralja Tvrtka I 4/II,
72 000 ZENICA,
Bosna i Hercegovina
tel/fax: 032 444 270
www.ljkzedo.ba
e-mail: ljkozedo@bih.net.ba

Tiraž: 900 primjeraka

Štampa:
Graforad d.o.o. Zenica
Zmaja od Bosne bb, Zenica
Tel.: 032 201-821;
e-mail: graforad@bih.net.ba

DTP:
B Panel d.o.o. Zenica, www.bpanel.ba

Uvodna riječ

Poštovane kolegice i kolege,

Čast mi je obratiti vam se ispred uredništva Biltena Ljekarske komore Zeničko - dobojskog Kantona. Pred nama ja 23. broj Biltena. Kao i u ranijim brojevima, kvalitet Časopisa svakim narednim brojem se povećava, prije svega zahvaljujući vama koji dajete doprinos pisanjem naučnih i stručnih članaka.

I u ovom broju objavljujemo nekoliko, veoma interesantnih, naučnih i stručnih radova iz različitih oblasti medicine. Na poziv uredništva Časopisa objavljujemo i jedan članak vezano za svojevrstan novitet liječenja povreda Ahilove tetive minimalno invazivnim pristupom. Svakako, i u ovom broju Biltena vodeću ulogu u pisanju i objavljivanju naučnih i stručnih radova su preuzele mlade kolege, što sve nas posebno raduje.

Osim naučnih i stručnih radova, u ovom broju Biltena donosimo izvještaje o aktivnostima Ljekarske komore Zeničko – dobojskog Kantona, kao i izvješaj o aktivnostima Ljekarske komore Federacije Bosne i Hercegovine. Kao i u prethodnom, tako i u ovom broju Biltena donosimo vijesti vezane za aktivnosti Sindikata doktora medicine i stomatologije, posebno informacije o novom Kolektivnom Ugovoru i Zakonu o radu.

I u ovom broju Biltena koristim priliku da pozovem kolegice i kolege da u što većem broju pišu i šalju naučne i stručne radove, kako bismo zajedno omogućili prezentaciju vlastitih znanja i rezultata rada, a svakako, i poboljšali kvalitet Časopisa.

Glavni urednik

Mr.sci.med. Hakija Bečulić, dr.med.

SADRŽAJ

1 **LIJEČENJE UPALA AHILOVE TETIVE KOD SPORTISTA METODOM PLAZME OBOGAĆENE TROMBOCITIMA (PRP)**
Aleksandar Jakovljević, Darko Jović, Marinko Domuzin, Božo Krivokuća

6 **RAZGOVOR SA PORODICOM OSOBE PREMINULE DIJAGNOZOM SMRTI MOZGA O DONIRANJU ORGANA**
Rizvanović Nermina, Čaušević Senada, Šabanović Adisa

12 **KAUDALNI BLOK UZ ANALGOSEDACIJU KAO TEHNIKA INTRAOPERATIVNE ANESTEZIJE I TERAPIJE POSTOPERATIVNOG BOLA KOD DJECE**
Adisa Šabanović, Nermina Rizvanović

16 **SAVREMENI KONCEPT EVALUACIJE I LIJEČENJA TRIGEMINALNE NEURALGIJE**
Fahrudin Alić, Rasim Skomorac, Hakija Bečulić, Aldin Jusić, Anes Mašović

28 **SAVREMENI KONCEPT LIJEČENJA HIDROCEFALUSA KOD DJECE**
Hakija Bečulić, Rasim Skomorac, Aldin Jusić, Alma Mekić – Abazović, Fahrudin Alić, Anes Mašović, Gouda Abdelhakim

36 **HRONIČNA LIMFATIČNA LEUKEMIJA**
Adnan Bureković, Amna Uzunović

43 **PRAVOVREMENA DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE LIMFOMA**
Amna Uzunović, Adnan Bureković

50 **SAVREMENA HIRURŠKA TEHNIKA OSTEOSINTEZE LOMA PERITROHANTERNE REGIJE BEDRENE KOSTI SA PROKSIMALNIM INTRAMEDULARNIM ČAVLOM**
Faruk Hodžić , Tarik Kapidžić, Meho Kovačević, Refik Muharemović, Adisa Šabanović

53 **PROPTER JUSJURANDUM „CORPUS HIPOCRATICUM“**
Prim. dr. Harun Drljević

55 **SAGLASNOST NA PROTOKOL O VOĐENJU PREGOVORA ZA ZAKLJUČIVANJE KOLEKTIVNOG UGOVORA U OBLASTI ZDRAVSTVA**
Dr Haris Husremović

56 **VIJESTI IZ LJEKARSKE KOMORE ZE-DO KANTONA**
Tarik Kapidžić, Jasenko Žilo

58 **KONGRESI I SEMINARI 2017.**

Originalni članak

LIJEČENJE UPALA AHILOVE TETIVE KOD SPORTISTA METODOM PLAZME OBOGAĆENE TROMBOCITIMA (PRP)

Liječenje upala Ahilove tetive

Aleksandar Jakovljević[1], Darko Jović[1], Marinko Domuzin[2], Božo Krivokuća[3]

Sažetak

Liječenje povreda i oboljenja koštano zglobnog sistema sportista predstavlja poseban izazov jer se pred ljekare postavlja, pored interesa potpunog oporavka i brzina tog oporavka. Kod određenih povreda i oboljenja koštano zglobnog sistema poznate metode liječenja ne uspijevaju dati adekvatne rezultate, te se kontinuirano pokušava pronaći rješenje kojim će se određena oboljenja i povrede moći u potpunosti sanirati. Upale Ahilove tetive su čest problem kod igrača skakačkih sportova, a predstavljaju sindrom prenaprezanja. Klasične metode liječenja koje podrazumijevaju fizikalnu terapiju i program vježbi, te aplikaciju preparata kortikosteroida u određenom broju slučajeva ne daju zadovoljavajući oporavak. Prateći savremene trendove u liječenju sportskih povreda i sindroma prenaprezanja u Bolnici "S.tetik" Banja Luka, u periodu od 01.02.2011. do 31.01.2016. godine, primjenjivali smo metodu Plazme obogaćene trombocitima *(Platelets Rich Plasma - PRP)* u liječenju upala Ahilove tetive. Na osnovu naših rezultata, te komparacijom sa rezultatima iz dostupne literature, metoda liječenja Plazmom obogaćenom trombocitima predstavlja novu metodu sa obećavajućim početnim rezultatima koji moraju biti naučno dokazani u budućim studijama kako bi postala standardizovani metod liječenja upale Ahilove tetive.

Ključne riječi: upala Ahilove tetive, sindrom prenaprezanja, plazma obogaćena trombocitima (PRP)

Autor za korespodenciju:

Aleksandar Jakovljević

Bolnica iz hirurških i internističkih oblasti "S.tetik" Banja Luka

Arsenija Čarnojevića 2

Tel: +387 51 430 888; Fax: +387 51 430 889

E-mail: jakab@teol.net

[1]Bolnica iz hirurških i internističkih oblasti "S.tetik" Banjaluka, [2]Klinika za ortopediju i traumatologiju, [3]Klinika za opštu i abdominalnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Banjaluka; Bosna i Hercegovina

Uvod

Upala Ahilove tetive je upalno stanje ovojnice i pripadajućih okolnih struktura. Poznata je pod imenom upala Ahilove tetive sa sinonimima *tenosinovitis* i *paratenonitis*. Simptomi upale Ahilove tetive uključuju bol u području tetive koja je bolna na dodir, a pritisak na mišiće zadnje lože potkoljenice *(m. triceps surae)* kao i ispružanje stopala izazivaju bol. Ponekad se može nad tetivom osjetiti pucketanje (tzv. krepitacije) prilikom pokreta.

Slika 1. Najčešća lokalizacija upale Ahilove tetive

Anatomski Ahilova tetiva je traka vezivnog tkiva koja povezuje mišiće potkoljenice sa petnom kosti te omogućava pokrete ispružanja, odnosno dorzifleksije stopala. Poznata je i kao kalkanearna tetiva.

Dva mišića zadnje strane potkoljenice *m. gastrocnemius* i *m. soleus* se u donjoj trećini potkoljenice spajaju i stvaraju Ahilovu tetivu koja se pruža do petne kosti. Oko Ahilove tetive pri samom pripajanju na petnu kost nalaze se male sluzne većice tzv. burze. Funkcija mišića zadnje strane natkoljenice omogućava nam stav hodanja, trčanja ili skakanja. Ime je dobila po Ahilu, grčkom mitskom junaku iz Ilijade, sinu Peleja i Tetide. Legenda kaže da je majka Tetida uronila Ahila u močvarnu vodu Stiksa. Na taj način je postao neranjiv po cijelom tijelu, osim na peti za koju ga je majka držala. Ahil je poginuo kada ga je Paris pogodio u petu strijelom koju je usmjerio Apolon. Ahilova tetiva, odnosno Ahilova peta, u prenesenom smislu označava nečiju slabu tačku.

Upala tetive *(tendinitis, tenosinovitis, paratenonitis…)* kod sportista najčešće nastaje usljed neadekvatnog treninga (intenzitet, opterećenost), a neki od predisponirajućih faktora jesu tvrda podloga (beton, asfalt, vještačka trava…), neadekvatna obuća, loša hidracija tokom trenažnog procesa, neadekvatan oporavak, a svakako i anatomske malformacije stopala (ravna stopala…). Nekada uzroci pojave upale Ahilove tetive mogu biti i druga oboljenja stopala, kao što su upala plantarne fascije, *Mortonova* neuralgija i slično. U širem smislu upala Ahilove tetive se može smatrati sindromom prenaprezanja (*overuse syndrome*) što predstavlja zbir ponavljanih mikrotrauma koje prevladaju mogućnosti organizma za oporavak (regeneracija). Liječenje upale Ahilove tetive započinje klasičnim metodama priznatim u sportskoj rehabilitaciji , a poznati su pod skraćenicom PRICE (P - *Protection* - zaštita, R – *Rest* - odmaranje, I - *Ice* – led, C – *Compression* – kompresija i E – *Elevation* – podizanje ekstremiteta), te ostalim metodama fizikalne rehabilitacije.

Pod prevencijom ili zaštitom se podrazumijeva adekvatno zagrijavanje, istezanje i priprema organizma za pojačanje fizičke aktivnosti, te korištenje odgovarajućih postupaka u oporavku (masaža, limfna drenaža, istezanje, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, suplementi…). Pod pojmom odmaranja smatramo adekavatan odmor nakon sportske aktivnosti, a u skladu sa intenzitetom i dužinom trajanja treninga, odnosno adekvatan trenažni proces. Za sve mišiće u organizmu hlađenje nakon sportske aktivnosti je jedan od ključnih elemenata u oporavku tako da pored klasične aplikacije leda i hladnih obloga danas se značajno koriste hladne kade neposredno nakon treninga. Pod kompresijom podrazumijevamo postavljanje odgovarajućih ortoza (steznika, elastičnih zavoja...) u cilju smanjivanja istezanja Ahilove tetive, dok pod elevacijom podrazumijevamo podizanje noge iznad nivoa srca nakon sportske aktivnosti u cilju oporavka.

Pored klasične metode liječenja PRICE paralelno se koriste sve metode fizikalne terapije (masaža, elektroterapija, ultrazvučna terapija, terapija magnetnim poljem, laserom, vakuumom, hidroterapija, *Tecar* terapija…) ,bandaža, neuromuskularni taping (kinezitaping)…

I pored svih gore navedenih i primjenjenih metoda prevencije i liječenja upale Ahilove tetive kod određenog broja sportista stanje se ne može sanirati te je potrebno primjeniti neke druge medicinske metode u liječenju.

Jedna od relativno novih metoda koja se koristi u liječenju povreda i oboljenja koštano zglobnog sistema jeste i metoda liječenja plazmom obogaćenom trombocitima (*Platelets Riched Plasma*) - PRP metoda, koja predstavlja upotrebu derivata vlastite krvi kod povrijeđenih i oboljelih, a u svrhu indukcije procesa zarastanja. PRP je jednostavno rečeno liječenje vlastitom krvlju povrije-

đenog ili oboljelog koju brzim laboratorijskim procesom dovedemo do stanja stvaranja ćelija koje imaju sposobnost indukcije regeneracije. Nove ćelije koje se nalaze u PRP predstavljaju neutralne ćelije koje su tzv. *stem* ćelije koje će se razviti u ćelije zrelog tkiva na mjestu povrede ili oboljenja. Prvi radovi na temu humane upotrebe PRP datiraju od početka 90 - ih godina prošlog vijeka kada započinje ozbiljnije korištenje PRP u medicini. Prva primjena u medicini u 90 - im je bila u maksilofacijalnoj, zubnoj, estetskoj i hirurgiji kožnih režnjeva (1-3).

Mishra i *Pavelko* zajedno sa kolegama sa Stanford Univerziteta u Sjedinjenim Američkim Državama objavili su prvu studiju kod ljudi sa korištenjem PRP 2006. godine. U ovoj studiji su prikazali svoje rezultate liječenja hronične upale lakta tzv. teniski lakat sa dvogodišnjim praćenjem (93% smanjenje bola). Oni su objavili i klasifikaciju PRP koju smo i mi koristili u našem radu (Tabela 1**.)**

Tabela 1. Klasifikacija PRP po *Mishra* i saradnicima

Vrsta	Leukociti	Aktivator PRP	Koncentracija trombocita
1	povišeni	bez aktivatora	A, 5x ili >B, <5x
2	povišeni	sa aktivatorom	A, 5x ili >B, <5x
3	znatno sniženi ili odsutni	bez aktivatora	A, 5x ili >B, <5x
4	znatno sniženi ili odsutni	sa aktivatorom	A, 5x ili >B, <5x

Načini djelovanja PRP je putem faktora rasta koji igraju ključnu ulogu u započinjanju i kontroli kompleksnog procesa sanacije povreda i oboljenja. Mnogi od ovih faktora se oslobađaju u trombocitima i aktiviraju se pri povredama ili oboljenjima. Kad se desi povreda ili oboljenje oslobađaju se faktori rasta kao što su trombocitni faktor rasta (PDGF – *platelet derived growth factor*), transformirajući faktor rasta (TGF-*transforming growth factor*), insulinski faktor rasta (IGF - *insulin growth factor*), fibroblastni faktor rasta (bFGF – *fibroblast growth factor*), vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF). Oslobađanjem ovih faktora rasta (kod PRP njihov broj raste do 25 x u odnosu na punu krv) započinje proces saniranja oboljenja ili povreda. Proces ide od proliferacije i diferencijacije različitih vrsta ćelija kao što su fibroblasti i hondroblasti, te stvaranja matriks formacija za proizvodnju kolagena i proteoglikana uz stimulaciju angiogeneze. Do sada nisu opisane bilo kakve promjene po tipu hiperplazije ili kancerogeneze nakon aplikacije PRP u bilo kom obliku i količini. Vrijednosti trombocita u PRP mogu varirati do 10 x u odnosu na primarnu krv prije centrifugiranja (4-6).

Količina krvi koja se uzima za liječenje metodom PRP je 10-100 ml pune krvi sa ili bez antikoagulansa. Centrifugiranje na brzini od 500 do 14000 obrtaja u minuti traje od 3-15 minuta. Pojedini autori i farmaceutske kompanije dodaju 10% kalcijum hlorid i/ili trombin u PRP (tzv. aktivatori). Na tržištu je dostupan veliki broj komercijalnih sistema za pripremu PRP (7,8).

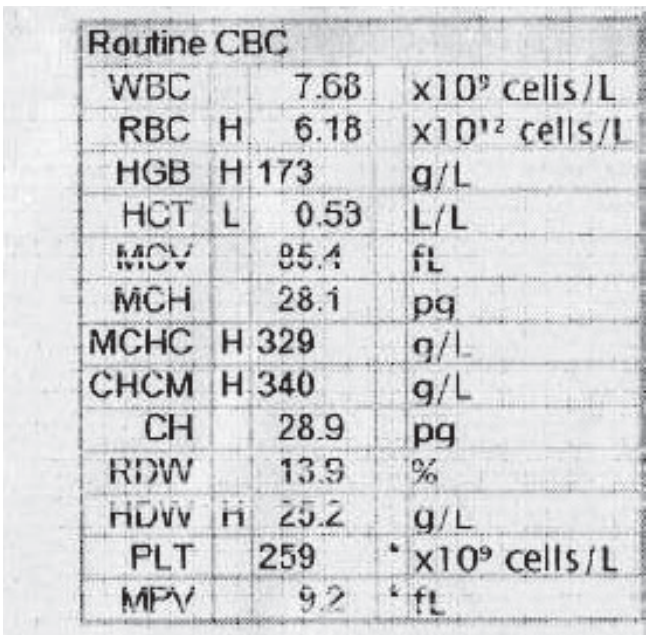
Materijal i metode

U periodu 01.02.2011. do 31.01.2016. u Bolnici "S.tetik" Banja Luka ukupno je liječen 31 sportista sa upalom Ahilove tetive metodom plazme obogaćene trombocitima (PRP). Sportisti koji su liječeni aktivno su se bavili sportom u takmičarskim pogonima sportskih klubova iz Bosne i Hercegovine, Srbije i Hrvatske. Od sportista je krv u količini od 20 - 40 ml bez antikoagulansa uzimana iz kubitalne ili vena dorzuma šake sa dezinfekcijom mjesta venepunkcije medicinskim alkoholom. Nakon toga je krv centrifugirana u klasičnoj medicinskoj centrifugi *(Hettich – UK, model EBA 20)* na brzinama od 500 do 4000 obrtaja u minuti u trajanju od 3 do 8 minuta. Broj trombocita u punoj krvi i dobijenoj PRP mjeren je na aparatu *Hemolab*, Njemačka. Aplikacija dobijene plazme bogate trombocitima radi se neposredno nakon odvajanja od ostataka segmentirane krvi sa prethodnom primjenom metoda antisepse područja u koje će se aplikovati PRP pomoću preparata joda. Koriste se klasične hipodermične igle za jednokratnu primjenu kao i kod svih sličnih aplikacija medikamenata u odgovarajuća područja (intraartikularna i intramuskularna aplikacija). Natrijum acetat kao antikoagulans koristili smo u početku liječenja ovom metodom, ali zbog bolnih sindroma na mjestu aplikacije dodavanje antikoagulansa smo izbacili tako da su kompletni rezultati našeg rada su bazirani na aplikaciji PRP bez dodataka bilo kakvih hemijskih supstanci. Pripremu i aplikaciju smo radili od 2-3 x u razmaku od 5 do 10 dana. Standardizovani broj davanja je 3 u razmaku od 7 dana, ali zbog nemogućnosti poštivanja termina i broja aplikacija od strane pojedinih sportista kod nekih su rađene aplikacije samo 2 plazme tako da te sportiste nismo uvrstili u rezultate ovoga rada. U ovom radu su uvršteni liječeni aplikacijom PRP u 3 doze u razmaku od 7 dana.

Rezultati

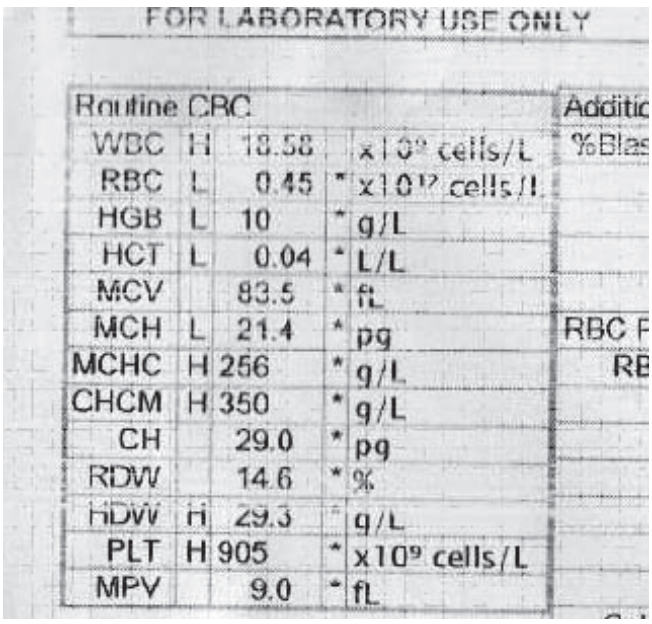
Ukupno smo liječili 31 sportistu sa hroničnom upalom Ahilove tetive. Od 31 liječenog sa upalom Ahilove tetive bilo je 28 osoba muškog spola, te 3 osobe ženskog spola. Prosječna starost liječenih je bila 21,7 godina (16-31). Od ispitanika uključenih u studiju, 21 liječeni sportista

bio je fudbaler, 4 su bila košarkaša te po 3 rukometaša i atletičara. Dijagnoza je postavljana na osnovu anamneze, kliničkog, ulrazvučnog (UZ) i nalaza magnetne rezonanse (MRI). Svi liječeni su prije primjene PRP liječeni fizikalnom terapijom u trajanju od 7 dana do 6 sedmica, a tegobe su se javile najmanje mjesec dana prije početka liječenja metodom PRP. Aplikacija PRP je vršena 3 x u razmaku od 7 dana. Srednja vrijednost PRP iz 10 ml krvi je bila 2,7 ml (1,4 – 4,3) sa srednjom vrijednošću trombocita po mililitru u punoj krvi 242 (130 do 352) (Slika 2) i srednje vrijednosti dobijene ACP od 623 trombocita po ml. (265 do 973) (Slika 3).



Routine CBC			
WBC		7.68	x10⁹ cells/L
RBC	H	6.18	x10¹² cells/L
HGB	H	173	g/L
HCT	L	0.53	L/L
MCV		85.4	fL
MCH		28.1	pg
MCHC	H	329	g/L
CHCM	H	340	g/L
CH		28.9	pg
RDW		13.9	%
HDW	H	25.2	g/L
PLT		259	* x10⁹ cells/L
MPV		9.2	* fL

Slika 2. Analiza elemenata pune krvi



FOR LABORATORY USE ONLY

Routine CBC				Additic
WBC	H	18.58	x10⁹ cells/L	%Blas
RBC	L	0.45	* x10¹² cells/L	
HGB	L	10	* g/L	
HCT	L	0.04	* L/L	
MCV		83.5	* fL	
MCH	L	21.4	* pg	RBC F
MCHC	H	256	* g/L	RE
CHCM	H	350	* g/L	
CH		29.0	* pg	
RDW		14.6	* %	
HDW	H	29.3	g/L	
PLT	H	905	* x10⁹ cells/L	
MPV		9.0	* fL	

Slika 3. Analiza elemanata PRP

Aplikacija PRP je rađena sa i bez kontrole ultrazvuka, a UZ praćenje je rađeno na svakih 14 dana sa završnim nalazom nakon 3 mjeseca. Uz aplikaciju PRP liječenje je podrazumijevalo osnovne principe liječenja povreda (PRICE) i sve poznate metode fizikalne terapije Prosječna dužina liječenja do povratka punim takmičarskim sportskim aktivnostima je bila 21,3 dana (14 - 37). Evaluacija rezultata je rađena na osnovu objektivnih (UZ i MRI), te subjektivnih faktora (bol, pokretljivost) (Tabela 2).

Tabela 2. Rezultati klasifikovani na osnovu objektivnih i subjektivnih parametara

Bol	Ocjena	Pokreti	Ocjena
U miru	1	Bez pokreta	1
Pri manjem opterećenju (hodanje 4 km/h)	2	Pasivni pokreti ograničeni	2
Pri umjerenom opterećenju (brzo hodanje 4-6 km/h)	3	Aktivni pokreti ograničeni	3
Pri srednje jakom do jakom opterećenju (6-10 km/h)	4	Pasivni pokreti puni, aktivni ograničeni	4
Bez bola pri maksimalnom opterećenju (trčanje 10-15 km/h)	5	Puni aktivni pokreti	5

Odličan rezultat (9 - 10 bodova) imali smo kod 26 (84%) liječenih, dobar rezultat kod 4 (13%) liječena (bol pri opterećenju u trenažnom procesu sa blago ograničenjem aktivnih pokreta), te kod 1 (3%) sportiste loš rezultat te je urađena operativna intervencija. Praćenje (klinički pregled i ultrazvučni pregled) smo vršili 3,6 i 12 mjeseci nakon tretmana plazmom obogaćenom trombocitima i nismo imali ni jedan slučaj ponovne pojave istih ili sličnih tegoba kod liječenih metodom PRP.

Diskusija

PRP u liječenju sportskih povreda kod aktivnih sportista predstavlja metodu sa zavidnim početnim rezultatima i trebalo bi da zauzima značajno mjestu u liječenju upala Ahilove tetive. Studije u svijetu nemaju standardizovane norme broja i frekvencije davanja, kao ni komparativne rezultate različitih vrsta komercijalnih sistema za dobijanje PRP. Studije koje su posljednjih 10 godina rađene na ovu istu temu pokazale su da PRP ima pozitivan efekt u liječenju upala Ahilove tetive (9-12). Tako se u studijama *Lyras* i saradnika (2009.) ukazuje se na angiogenezu (formiranje novih krvnih sudova u području Ahilove tetive nakon aplikacije PRP) u prve dvije sedmice nakon aplikacije što se ne dešava kod kontrolne grupe gdje je aplikovan placebo – NaCl (13). *Gaweda* i saradnici (2010.) u prospektivnoj studiji na 15 pacijenata pokazuju nedvosmislene pozitivne efekte i ubrzanje liječenja u od-

nosu na druge metode liječenja upale Ahilove tetive (14). *Filardo* i saradnici (2014.) su kod 27 pacijenata različitih dobnih grupa i nivoa fizičke aktivnosti pokazali dobre rezultate u liječenju Ahilove tetive metodom PRP sa srednjeročnim praćenjem (4 godine) te su dali preporuke za praćenje i drugih parametara kao što BMI, fizička aktivnosti, godine i broj i periodičnost davanja PRP (15). Aplikacija PRP mora ići paralelno sa metodama fizikalne terapije te ostalim metodama liječenja i jedino ovakvim multidisciplinarnim pristupom možemo omogućiti brz (odnosno brži) i pravovremen povratak sportista u pune vrhunske sportske aktivnosti. Regenerativna medicina i metoda liječenja Plazmom obogaćenom trombocitima na velika vrata ulazi u oblast ortopedske hirurgije te je potrebno ovu metodu uključiti u protokole liječenja ortopedskih oboljenja među kojima je i upala Ahilove tetive. Dobri početni rezultati ne treba da nam daju lažnu nadu da smo na pragu rješavanja svih problema jednom metodom, ali nam ovi rezultati omogućavaju da oboljelima pružimo još jednu efikasnu savremenu metodu liječenja.

Reference

1. *Mazzocca* AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA. Platelet-Rich Plasma Differs According to Preparation Method and Human Variability. J Bone Joint Surg Am 2012; 94:308-16
2. *Sundman* EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth Factor and Catabolic Cytokine Concentrations Are Influenced by the Cellular Composition of Platelet - Rich Plasma. Am J Sports Med 2011; XX:1-6.
3. Mazzocca AD. The Positive Effects of Different Platelet - Rich Plasma Methods on Human Muscle, Bone, and Tendon Cells. Am J Sports Med 2012; 40:1742-49
4. Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GA, Orchard J. Platelet - rich plasma treatment for ligament and tendon injuries. Clin J Sport Med 2011; 21(1):37-45.
5. Deans VM, Miller A, Ramos J. A Prospective Series of Patients with Chronic Achilles Tendinopathy Treated with Autologous - conditioned Plasma Injections Combined with Exercise and Therapeutic Ultrasonography. The Journal of Foot and Ankle Surgery 2012; 51(6): 706-10
6. Andia I. Basic Science: Molecular and Biological Aspects of Platelet - Rich Plasma Therapies; Oper Tech Orthop 2012; 22:3-9.
7. Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. Clin J Sport Med 2011; 21(4):344-52.
8. Edwards D. et al. Transforming Growth Factor Beta Modulates the Expression of Collagenase and Metalloproteinase Inhibitor. The EMBO Journal 1987; 6(7):1899-904.
9. Lynch S. et al. Role of Platelet-derived Growth Factor in Wound Healing: Synergistic Effects with other Growth Factors. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:7696-700.
10. Andia I. Basic Science: Molecular and Biological Aspects of Platelet - Rich Plasma Therapies. Oper Tech Orthop 2012; 22:3-9.
11. Stanco D, Vigano M, Croiset SJ, De Girolamo L. Applications and limits of platelet - rich plasma in sports related injuries. J Biol Regul Homeost Agents 2012; 26:53-61.
12. Vannini F, Di Matteo B, Filardo G, Kon E, Marcacci M, Giannini S. Platelet - rich plasma for foot and ankle pathologies: a systematic review. Foot and Ankle Surgery 2014; 20(1):2–9.
13. Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, Botaitis S, Agrogiannis G, Kokka A, Pitiakoudis M, Kotzakaris A. The effect of platelet - rich plasma gel in the early phase of patellar tendon healing. Arch Orthop Trauma Surg 2009; 129(11):1577-82.
14. Gaweda K, Tarczynska M, Krzyzanowski. Treatment of Achilles tendinopathy with platelet - rich plasma. Int J Sports Med 2010; 31(8):577-83.
15. Filardo G, Kon E, Di Matteo B, Di Martino A, Tesei G, Pelotti P, Cenacchi A, Marcacci M. Platelet - rich plasma injections for the treatment of refractory Achilles tendinopathy: results at 4 years. Blood Transfus 2014; 12(4):533–40.

Pregledni članak

RAZGOVOR SA PORODICOM OSOBE PREMINULE DIJAGNOZOM SMRTI MOZGA O DONIRANJU ORGANA

Kadaverična eksplantacija organa

Rizvanović Nermina, Čaušević Senada, Šabanović Adisa

Sažetak

Bosna i Hercegovina ima nisku stopu doniranja organa od osoba preminulih smrću mozga. Mali broj kadaveričnih transplantacija je uslovljen činjenicom da se smrt mozga dijagnosticira u samo tri hospitalna centra u zemlji kao i velikim brojem odbijanja doniranja organa od strane porodice preminule osobe. Navedeni razlozi upućuju na neadekvatnu organizaciju zdravstvenog sistema na polju programa transpantacije i neadekvatnu zdravstvenu svijest o doniranju organa kako kod zdravstvenih profesionalaca tako i stanovništva. Bez doniranja organa nema ni liječenja transplantacijom. Aktuelna zakonska forma „*informiranog pristanka*" podrazumijeva obavezan razgovor sa porodicom preminule osobe nakon utvrđivanja smrti mozga, tokom kojeg se postavi upit za doniranje organa. U proceduri je zakonsko riješenje u formi „*pretpostavljenog pristanka*" prema kojem je svaka osoba potencijalni donor organa osim ako se za života izjasnila da ne želi donirati organe. I forma „*pretpostavljenog pristanka*" podrazumijeva razgovor sa porodicom preminule osobe i upit o doniranju organa. Nameće se pitanje u čemu je razlika između dva zakonska rješenja? U trenutnim uslovima, porodica najčešće ne poznaje stav preminule osobe o doniranju organa. Članovi porodice se u trenucima velikog ličnog gubitka i boli suočavaju sa odlukom o doniranju organa, a da se prethodno najčešće nikada nije razgovaralo u krugu porodice o toj temi. Forma „pretpostavljenog pristanka" daje mogućnost da porodica od ranije poznaje stav i želju osobe preminule smrću mozga o doniranju organa i u 95% slučajeva porodica tu želju poštuje. U Kantonalnoj bolnici Zenica, u 2016. godini dijagnosticirano je 11 smrti mozga. Kod 2 (18,1%) preminule osobe postojale su medicinske kontraindikacije za doniranje te nije obavljen razgovor sa porodicom. Procedura razgovora sa porodicom i upit o doniranju organa je obavljen u 9 (81,8%) preostalih slučajeva smrti mozga. Pristanak za doniranje organa je ostvaren u 3 (27,2%) razgovora, a 6 (54,5%) puta je upit o doniranju odbijen.

Cilj razgovora sa porodicom je dobiti što veći broj pristanaka na doniranje organa uz što je moguće veću satisfakciju porodice vlastitom odlukom. Namjera članka je rasvijetliti okolnosti u kojima se obavlja razgovor o doniranju organa sa porodicom preminule osobe, najčešće razloge za odbijanje doniranja te mogućnosti za povećanje stope pristanaka na doniranje organa.

Ključne riječi: smrt mozga, potencijalni donor organa, porodica potencijalnog donora, razgovor, bolnički koordinator, doniranje organa

Autor za korespodenciju:

Nermina Rizvanović

Služba za anesteziju, intenzivnu njegu i terapiju bola

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Kantonalna bolnica Zenica

Telefon: +387 32 404 714; fax: +387 32 226 576

E-mail: rizvanovic.nermina@gmail.com

Služba za anesteziju, reanimaciju i terapiju bola, Kantonalna Bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Zemlje zapadne Evrope su prihvatile koncept smrti mozga sedamdesetih godina prošlog vijeka. Kadaverični donori su najznačajniji izvor organa za transplantaciju tim više jer su jedini izvor srca za transplaciju. Iako u posljednjoj deceniji, u zemljama razvijenog svijeta, broj kadaveričnih donora kontinuirano raste, odbijanje doniranja organa od strane porodice preminule osobe je ključni razlog gubitka mnogih potencijalnih donora. U Holandiji, tokom 2010. godine, broj potencijalnih donora sa dijagnozom smrti mozga je bio tri puta veći nego broj realiziranih donora (1). U Velikoj Britaniji, u 2012. godini stopa pristanaka za doniranje nakon smrti mozga je bila 64%, a nakon cirkulatorne smrti 50% (2). Podaci prikupljeni od 30 nacionalnih transplant rganizacija u SAD pokazuju da stopa pristanaka na doniranje kreće od 65% do 95% (3). Nivo involviranja porodice u odluku o doniranju organa je uslovljen zakonskim normama jedne zemlje. Prema „*the opting-in"* sistemu koji je zastupljen u Njemačkoj, Velikoj Britaniji i Švicarskoj osoba mora imati registrovan pristanak za doniranje organa ili članovi porodice nakon smrti osobe moraju dozvoliti doniranje. Prema *„the opting-out"* sistemu koji je na snazi u Španiji, Švedskoj, Hrvatskoj, Finskoj, svi građani su potencijalni donori izuzev ako su se za života registrovali kao nedarivatelji (4). U ovom slučaju, traži se i poželjan je pristanak porodice, ali ne nužno. Zemlje imaju različite načine za registovanje odluke građana o doniranju. Nacionalni donor registri su uspostavljeni u Švedskoj, Belgiji, Francuskoj, Holandiji, Velikoj Britaniji. Donorske kartice su uspostavljene u Španiji, Italiji, Njemačkoj, Finskoj i Švicarskoj. U SAD odluka o doniranju se unosi u vozačku dozvolu. Hrvatska ima Nacionalni registar nedarivatelja (5). Okolnosti u kojima se vodi razgovor sa porodicom preminule osobe o doniranju organa su krajnje delikatne. To je najteže moguće pitanje koje je potrebno postaviti u najtežem i krajnje emotivnom momentu kako za rodbinu tako i za medicinsko osoblje koje vodi razgovor. Razgovor sa porodicom potencijalnog donora organa je najosjetljiviji i presudni korak u postupku kadaverične eksplantacije. U postupku edukacije transplantacijskih koordinatora, procesu vođenja razgovora sa porodicom potencijalnog donora se posvećuje najviše vremena i naročita pažnja.

Kako razgovarati sa porodicom preminule osobe o doniranju organa

Preporučeno je da razgovor sa porodicom u kojem se traži pristanak za doniranje organa vodi bolnički koordinator. Koordinator je ujedno i osoba koja će zatraziti pristanak za doniranje. Razgovoru može prisustvovati i druga osoba, najčešće anesteziolog intenzivista koji je liječio preminulog (6). Medjutim, komunikacija između članova porodice i osoblja intenzivne njege se vodi kontinuirano, od početka hospitalizacije pacijenta. Svakom kontaktu sa porodicom je potrebno posvetiti naročitu pažnju jer nerijetko uspjeh konačnog razgovora o doniranju organa zavisi od nivoa prethodno ostvarene komunikacije sa porodicom.

Kontakt između anesteziologa intenziviste koji liječi pacijenta sa potencijalnom dijagnozom smrti mozga i porodice treba da bude od samog početka iskren i otvoren. U ovom periodu anesteziolog će se diskretno informisati o određenim pojedinostima koje su značajne za dalju komunikaciju sa porodicom kao što su adresa, broj telefona, zanimanje, nivo obrazovanja, psihosocijalni uslovi života. Porodici je potrebno pružiti tzv. *informacioni suport*. Informacioni suport podrazumjeva da se težište komunikacije usmjeri na najracionalnijeg člana porodice, da se sa porodicom komunicira razumljivim jezikom i sa puno ozbiljnosti. Potrebno je detaljno objasniti trenutno zdravstveno stanje pacijenta i težinu povrede/oboljenja. Porodica mora znati ozbiljnost pacijentove prognoze. Nužno je steći povjerenje porodice, stvoriti utisak o optimalnom tretmanu pacijenta i generalno dobrim namjerama cjelokupnog osoblja u jedinici intenzivnog liječenja (7).

Kada kliničkim pregledom pacijenta utvrdimo kliničke znake smrti mozga, potrebno je pozvati porodicu na novi razgovor. Objasniti da postoji klinička sumnja da je nastupila smrt mozga. Rastumačiti da dijagnoza smrti mozga znači stanje nepovratno izgubljene svijesti i sposobnosti disanja dok je očuvan rad srca. Odgovoriti na sva pitanja koja porodica postavi, razjasniti sve dileme i nejsnoće. Objasniti da smo obavezni smrt mozga dokazati instrumentalnim testom i zamoliti porodicu za novi razgovor nakon provedene instrumentalne metode. Porodici se neprekidno pruža tzv. *emocionalni suport.* Emocinalni suport podrazumijeva pažljivo slušanje sagovornika, iskazivanje empatije i razumijevanja porodice. Nužno je omogućiti porodici kontakt sa pacijentom i da provede očekivano vrijeme sa njim (8). Nakon što je instrumentalnom metodom potvrđena smrt mozga, anesteziolog intenzivi-

sta poziva porodicu na konačni razgovor. Tek pri konačnom razgovoru sa porodicom komunicira bolnički koordinator. Bolnički koordinator ne smije biti osoba uključena u liječenje pacijenta. Tokom konačnog razgovora nužno je obezbjediti tzv. *istrumentalni, okolišni i bihevioralni suport* za porodicu. Instrumentalni suport podrazumijeva da se razgovor se vodi u posebnoj i mirnoj prostoriji, u blizini intenzivne njege, koja porodici obezbjeđuje privatnost (9, 10,11). Tokom razgovora potrebno je obratiti pažnju na svaku najmanju sitnicu. Bihevioralni suport podrazumijeva prikladan način ponašanja zdravstvenih djelatnika tokom razgovora. Npr. način sjedenja: nikada ne sjediti nasuprot porodici, već pored porodice. Odgovarajući položaj ruku i nogu, način gestikuliranja i tonalitet glasa su neki od elemenata bihevioralnog suporta koji se moraju poštovati (12). Bihevioralne smjernice su kreirane na temelju multidisciplinarnog pristupa u kojem su sudjelovali psiholozi (13), socijalni radnici, stručnjaci iz oblasti mentalnog zdravlja (14), nezavisni savjetnici iz oblasti komunikologije (15). Okolišni suport podrazumijeva odgovarajući komfor u prostoriji u kojoj se vodi razgovor. Nužno je pripremiti čaše sa vodom, maramice, tablete sedativa, cigarete, tlakomjer.…Bitno je obezbjediti neometan razgovor, bez naknadnog ulaska u prostoriju, kucanja, prekidanja telefonom (16, 17) Anesteziolog intenzivista koji liječi pacijenta saopštava porodici da je potvrđena dijagnoza smrti mozga. Obavezno je pokazati nalaz instrumentalne metode koju smo proveli: prazan scintigram, prazan angiogram, EEG zapis električne tišine... i uporediti ga sa normalnim nalazom. Potrebno je objasniti da smrt mozga znači smrt čovjeka i da aparat održava funkciju disanja, a srce radi zbog stimulacije lijekova. Sa punim poštovanjem i saosjećanjem jasno reći vrijeme smrti pacijenta (a to je vrijeme potpisivanja Zapisnika o moždanoj smrti) i izraziti saučešće porodici. Tokom daljeg razgovora ne koristiti termin pacijent već preminula osoba. Nakon toga je porodici potrebno omogućiti tzv. „*vrijeme žalovanja"*. Vrijeme žalovanja je period u kojem se koriste elementi okolišnog suporta pripremiljeni od ranije. Porodici treba omogućiti vrijeme da izraze vlastita osjećanja, da odu u intenzivnu njegu do preminule osobe, zadrže se uz krevet koliko žele, odgovoriti im saosjećajno na sva pitanja koja postave, objasniti sve nejasnoće koje imaju. Porodici je potrebno dozvoliti vremena koliko je potrebno za dalji nastavak razgovora. Nikada ne požurivati porodicu (18). Kada se procijeni da je porodica spremna za nastavak razgovora, smjernice nalažu da treba razgovarati o pokopu preminule osobe, kada se namjerava obaviti, koja je medicinska dokumentacija potrebna i sl.

Nakon toga razgovarati o preminuloj osobi, o njegovim dobrim osobinama, djelima, spremnosti da pomogne drugome ... O preminuloj osobi govoriti sa dužnim dignitetom.

Pristanak na doniranje organa će zatražiti bolnički koordinator. U određenom pogodnom trenutku, koji se procjeni od slučaja do slučaja, bolnički kordinator treba objasniti da aparat još izvjesno vrijeme može održavati disanje, a lijekovi mogu održavati rad srca te tako organi preminule osobe mogu biti održani u dobrom stanju. To daje mogućnost da preminula osoba spasiti više ljudskih života. Izravno zatražiti pristanak na donaciju organa, naglašavajući humanost takvog postupka i njegovu potrebu i opravdanost. Objasniti da smo svi potencijalni primatelji organa i da je za svaku osobu dvadeset puta veća vjerovatnoća da će trebati organ, nego li imati priliku da bude donor. Porodici i u ovom trenutku treba posvetiti dovoljno pažnje i vremena. Ni u kom slučaju ne požurivati odgovor. Kroz razgovor istaći potrebu velikog broja ljudi za organima i štetu ukoliko se pokopa nešto što bolesnim ljudima može pomoći da bolje i duže žive. Objasniti da pristanak na doniranje, neće uticati na pomjeranje termina pokopa koji se planira. Ukliko članovi porodice žele da se konsultuju sa još nekim članovima ili vjerskim službenikom, te osobe treba pozvati da dođu u bolnicu. Ukoliko izraze želju otići kući na dodatne konsultacije sa drugim osobama, treba ljubazno zamoliti da se to ne čini jer se gubi dragocjeno vrijeme u kojem se mogu održavati organi adekvatni za transplantaciju. Zamoliti članove porodice da odluku o doniranju donesu prije napuštanja bolnice. *Jednom započeti razgovor o pristanku na doniranje se tom prilikom mora i završiti, bilo pristankom bilo odbijanjem i neovisno o tome koliko taj razgovor trajao!*

Ukoliko porodica dozvoli doniranje organa to je potrebno i pismeno potvrditi na posebnom zakonom predviđenom obrazcu. Nakon dobijenog pristanka, nastavljaju se medicinski postupci održavanja donora, procjene organa i priprema se postupak eksplantacije organa. Porodici je potrebno ispuniti određene želje- da se zadrže u intenzivnoj njezi koliko žele, da uzmu pramen kose i sl. Porodici treba pružiti svu potrebnu pomoć koja je u nadležnosti medicinskog osoblja, posebno narednog dana oko preuzimanja medicinske dokumentacije i tijela preminule osobe iz bolničkih prostorija.

Ukoliko porodica odbije doniranje, komunikaciju treba i dalje nastaviti sa empatijom i poštovanjem odluke. Omogućiti porodici da se dostojanstveno oprosti od preminule osobe nakon čega se u skladu sa zakonom, prekidaju svi dalji terapijski postupci.

Razlozi zbog kojih porodica odbija donirati organe osobe preminule moždanom smrću

Iako su razlozi odbijanja snažno uslovljeni lokalnim kulturnim, socijalnim i religijskim prilikama jedne zemlje, ipak se mogu uočti mnogi zajednički faktori prisutni širom svijeta.

Studije su analizirale razloge obijanja doniranja organa na dva načina:

- anketiranjem porodica koje su odbile doniranje, u periodu od tri do šest mjeseci nakon odbijanja (19, 20)
- anketiranjem zdravstvenih profesionalaca i eksplantacijskih koordinatora koji sudjeluju u razgovoru sa porodicom (21, 22).

Uobičajeni razlozi odbijanja su: strah od hirurškog narušavanja integriteta tijela preminule osobe, prisutno uvjerenje da je preminuli već dovoljno patio, nepoznavanje želje preminule osobe o doniranju, neslaganje članova porodice o doniranju, religijski razlozi, nezadovoljstvo pruženom zdravstvenom uslugom, nemogućnost pihvatanja smrti, emotivna uzmemirenost rodbine, nerazumijevanje koncepta moždane smrti, loša komunikacija sa osobljem u jedinici intenzivnog liječenja, zakonske formalnosti ili jednostavno porodica ne želi donirati (23).

U drugim studijama se analizirala satisfakcija vlastitom odlukom u porodicama koje su imale priliku odlučivati o doniranju organa. Oko 94% porodica koje su iskazale pristanak na doniranje iskazuju satisfakciju i nisu požalile zbog vlastite odluke (24), dok 38% porodica koje su odbile doniranje izražavaju žaljenje zbog takve odluke (25).

Faktori koji unapređuju stopu pristanaka na doniranje

Prethodno iskazani stav preminule osobe u smislu pristanka ili odbijanja značajnao determiniše odluku rodbine o doniranju (26). Stav preminule osobe može biti iskazan u formi potpisane donorske kartice, u obliku pisanog pristanka ili upisa u registar darivatelja. U Holandiji je donor registar uveden 1998. godine što je povećalo stopu pristanaka na doniranje za 35% (27). Članovi porodice su najčešće motivirani da ispune želju preminule osobe u pogledu doniranja (28), ali i nedoniranja organa (29). Pozitivan stav o doniranju, prethodno znanje o transplantaciji ili pozitivno iskustvo transplantiranih poznanika te religijski stavovi i altruizam su najčešći razlozi potpisivanja donorske kartice ili upisivanja u registar darivatelja. Najčešći razlozi neupisivanja u registar darivatelja su: odbijanje da se razmišlja o smrti, bojazan da se potpisivanjem donorske kartice priziva vlastita smrt, bojazan da medicinsko osoblje neće poduzeti sve potrebne mjere pomoći, „skrnavljenje“ tijela i slično.

Vrijeme u kojem se postavlja pitanje o doniranju organa u odnosu na faze utvrđivanja smrti mozga je važan faktor koji utiče na stopu odbijanja za doniranje. Tokom transplantacijske ere mijenjao se vremenski interval u kojem se doniranje organa predlagalo porodici. Nekada se razgovor o doniranju vodio nakon provedenog kliničkog pregleda kojim je utvrđena smrt moždanog stabla, a kasnije je usvojeno stanovište da razgovor treba voditi nakon provedenog instrumentalnog testa kada je potvrđena smrt mozga (30). Studija koje je upoređivala stopu pristanaka ako je prvi put diskutovano o doniranju nakon provedenog kliničkog pregleda pokazuje značajno nižu stopu pristanaka nego ako se razgovor vodi nakon potvrđene smrti mozga (31). Pitanje treba biti postavljeno nakon što su ispunjeni svi usvojeni medikolegalni i etički kriteriji moždane smrti.(32).

Nužno je jasno razdvojiti vrijeme između nagovještaja moždane smrti, obavještenja o provedenom dijagnostičkom postupku i potvrde kriterija moždane smrti sa jedne strane i postavljanja upita o doniranju organa sa druge strane (33). Serija od devet studija pokazuje veću stopu pristanka na doniranje kada se razgovor obavlja nakon definitivne dijagnoze smrti mozga (34). U slučaju postavljanja pitanja za doniranje prije definitivne dijagnoze smrti mozga, članovi porodice su kao razlog odbijanja naveli: nejasno i neprikladno obavještenje o moždanoj smrti, nerazumijevanje moždane smrti, iznenađenost postavljenim pitanjem, emocionalni pritisak, nedovoljno vremena da se prihvate sve informacije i donese odluka.

Ko treba postaviti pitanje o doniranju organa? Mogući odgovori su: bolnički kordinator, zdravstveni profesionalci koji liječe pacijenta ili kombinovani tzv. *kolaborativni pristup* koji podrazumijeva zajednički angažman specijalno edukovanih bolničkih koordinatora i zdravstvenih profesionalaca. U zemljama sa razvijenim transplant programom, ovo pitanje je vrlo intenzivno analizirano tokom dugog niza godina. Cilj razgovora sa porodicom je dobiti što veći broj pristanaka na doniranje organa uz što je moguće veću satisfakciju rodbine vlastitom odlukom. Zdravstveni profesionalci nemaju priliku značajno savladati vještine komuniciranja tokom medicinske edukacije i samo su periodično uključeni u razgovor o doniranju, ali su u stalnom kontaktu sa porodicom, od samog početka hospitalizacije povrijeđenog/oboljelog i do detalja su upućeni u njegovo zdravstveno stanje.

Sa druge strane bolnički koordinatori prolaze sistematične treninge u kojima se definišu vještine i znanja za vođenje razgovora, postavljanje pitanja o doniranju, načine odgovora na različite reakcije rodbine tokom razgovora itd. Mnogo ćešće su involvirani u razgovor o doniranju, ali se bolnički koordinator pojavljuje u komunikaciji sa porodicom tek nakon što je potvrđena dijagnoza smrti mozga. Cilj provedenih analiza je utvrditi koji pristup razgovoru sa porodicom daje najveću stopu pristanaka i taj pristup implementirati u svakodnevnu praksu. Brojne studije u SAD su pokazale da prisustvo bolničkog koordinatora pokazuje benefit u stopi pristanaka (35, 36, 37). U Velikoj Britaniji je tokom dvogodišnje studije zabilježen porast stope pristanaka na doniranje nakon smti mozga nakon uvođenja kolaborativnog pristupa razgovoru u svakodnevnu praksu (38). U prospektivnoj opservacionoj studiji koja je uključivala 707 razgovora o doniraju, *Gortmaker* i saradnici su zaključili da su tri varijable asocirane sa porastom stope pristanaka na doniranje za 20%. Te varijable su: prethodno poznat stav preminule osobe o doniranju, vremanski razdvojen razgovor o smrti mozga i razgovor o doniranju te prisustvo bolničkog koordinatora u razgovoru (39).

„The long contact model" je model koji se počeo primjenjivati u SAD polovinom prošle decenije. Ovaj pristup podrazumjeva svakodnevno prisustvo koordinatora i osoblja iz transplant organizacija u svim trauma centrima prvog nivoa. Od samog početka hospitalizacije kritično povrijeđenog pacijenta sa potencijalnom dijagnozom smrti mozga koordinatori su u kontaktu sa porodicom pacijenta (40). Na taj način su koordinatori podrobnije upoznati sa zdravstvenim stanjem pacijenta, ali i u dužoj komunikaciji sa porodicom što povećava povjerenje i prisnost porodice prema koordinatoru. *Shafer* i sar. su utvrdili da i duži kontakt koordinatora sa porodicom i razgovori koji se obavljaju prije samog razgovora o donaciji povećava stopu pristanka. U skupini porodica koje su imale 3 i više predhodnih razgovora sa koordinatorom stopa pristanka u razgovoru o doniranju je bila 75% veća nego u skupini porodica koje su bolničkog koordinatora upoznali tek u konačnom razgovoru (41).

Praktične smjernice za unapređenje razgovora sa porodicom potencijalnog donora

- Aktivnost osoblja u intenzivnoj njezi fokusirati na podršku porodici potencijalnog donora i dosljedno provoditi principe intenzivnog tretmana terminalnih bolesnika.
- Kontinuirano informisanje porodice o stanju bolesnika kao i pravovemeno obavještenje o postojanju sumnje na dijagnozu smrti mozga.
- Porodici detaljno objasniti suštinu smrti mozga koristeći materijale i omogućiti dovoljno vremena da shvate njeno značenje.
- Obavezno vremenski razdvojiti razgovor o smrti mozga i razgovor o doniranju organa.
- Razgovor o doniranju organa voditi isključivo nakon definitivnog postavljanja dijagnoze smrti mozga.
- Obezbijediti privatnost i posebnu prostoriju u kojoj se vodi razgovor o doniranju.
- Uključiti transplant koordinatore u razgovor.
- Ujediniti angažman osoblja intenzivne njege i osoblja iz transplant organizacija.
- Obezbijediti usmjerenu edukaciju svih ososba uključenih u postupak komunikacije i razgovora sa porodicom (42).

Reference

1. Kompanje EJ, de Groot YJ, Bakker J. Is organ donation from brain dead donors reaching an inescapable and desirable nadir? Transplantation 2011; 91:1177-1180.
2. National Health Service Blood and Transplant. Potential donor audit: Summary report for the 12-month period 1 April 2011-31 March 2012. 2012. Retreived from: http://www.organdonation.nhs.uk/ukt/statistics/potential_donor_audit/
3. Nathan HM, Conard SL, Held PJ, et al. Organ donation un the United States. Am J Transplant 2003; 3:29-40.
4. Jansen NE, Hasse-Kromwijk BJJM, Van Leiden HA et al. A plea for uniform Eurpoean definitions for organ donor potential and family refusal rates. Transplant Int 2009; 22:1064.
5. van Leiden HA, Jansen NE, Hase- Kromwijk BJJM, Hoitsma AJ. Higher refusal rates for organ donation among older potential donors in the Netherlands: impact of the donor register and relatives. Transplantation 2010: 90;677-682.
6. Improving donor identification and consent rates for cadaveric organ donation. Available from http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave24/3
7. Long T, Sque M, Addington-Hall J. What does a diagnosis of brain death mean to family members approached about organ donation? A review of literature. Prog Transplant 2008; 18:118.
8. Jacoby L, Jaccard J. Perceived support among families deciding about organ donation for their loved ones:donor vs nondonor next of kin. Am J Crit Care 2010; 19:e52.

9. Jacoby LH, Breitkopf CR, Pease EA. A qualitative examination of the needs of families faced with the option of organ donation. Dimens Crit Care Nurs 2005; 24:183.
10. Martinez JM, Lopez JS, Martin A et al. Organ donation and family decision-making within the Spanish donation system. Soc Sci Med 2001; 53:405.
11. Williams MA, Lipsett PA, Rushton CH et al. The physician's role in discussing organ donation with families. Crit Care Med 2003; 31:1568.
12. Siminoff LA, Triano HM, Wilson Genderson M. Comminicating effectively about organ donation: A randomized trial of about a behavioral communication intervevtion to improve discussions about donation. Transplant Direct 2015; 1:e5
13. Sade RM, Kay N, Pitzer S et al. Increasing organ donation: a successful new concept. Transplantation 2002; 74:1142.
14. Aldridge A, Guy BS. Deal breakers in the organ donation request process. Health Mark Q 2008; 23:17.
15. Greene JO. Models of adult communication skill acquisition: practice and the course of performance improvement. In: Green JO, Burleson BR (eds), Handbook of communication and social interaction skils. New York, NY:Routledge; 2003:51-91.
16. Kesselring A, Kainz M, Kiss A. Traumatic memories of relatives regarding brain death, request for organ donation and interactions with profesionals in the ICU. Am J Transplant 2007; 7:211.
17. Lopez Martinez JS, Martin Lopez MJ, Scandroglio B et al. Family perception of the process of organ donation. Qualitative psychological analysis of the subjective interpretation of donor and nondonor families. Spain J Psychol 2008; 11:125.
18. Ebadat A, Brown CVR, Ali S et al. Improving organ donation rates by modifying the family approach proces. J Trauma Acute Care Surg 2014; 76:1473-1475.
19. Singh P, Kumar A, Sharma RK. Factors influencing refusal by relatives of brain dead patients to give consent for organ donation:experience at a transplant centre. J Indian Med Assoc 2004; 102:630-632.
20. Rodrigue JR, Cornell DL, Haward RJ. Does family disagreement affect donation decisions by next of kin? Prog Transplant 2010; 20:239-247.
21. Siminoff LA, Lawrence RH. Knowing patients preferences about organ donation: does it make a difference? J Trauma 2002; 53:754-760.
22. Anker AE, Feeley TH. Why families decline donation: the perspective of organ procurement coordinators. Prog Transplant 2010; 20:239-246.
23. Sque M, Long T, Payne S. Organ donation: Key factors influencing families' decision-making. Transplant Proc 2005; 37:543-546.
24. DeJong W, Franz HG, Wolfe SM et al. Requesting organ donation: An interview study of donor and nondonor families. Am J Crit Care 1998; 7:13-23.
25. Burroughs TE, Hong BA, Kappel DF et al. The stability of family decisions to consent or refuse organ donation: Would you do it again? Psychosom Med 1998; 60:156-162.
26. Vincent A, Logan L. Consent for organ donation. Br Med J 2012; 108:80-87.
27. Donorregister. Available from: http://www.donorregister.nl/organisatie/cijfers/registraties/cijfersoverregistratie/default.aspx
28. Exley M, White N, Martin JH. Why families say no to organ donation. Critical Care Nurse 2002; 22:4-51.
29. Human Tissue Authority. Code of practice 2: Donation of solid organs for transplantation 2009. Available from: http://www.hta.gov.uk/legislationpoliciesandcodesofpractice/codesofpractice/code2donationoforgans.cfm?Faareal=customwidgets.content_view_1&cit_id=674&cit_parent_cit_id=699
30. Niles PA, Mattice BJ. The timing factor in the consentproces. J Transpl Coord 1996; 6:84-87.
31. Siminoff LA, Lawrence RH, Zhang A. Decoupling: what is it and does it really help increase consent to organ donation? Prog Transplant 2002; 12: 52-60.
32. De Groot YJ, Lingsma HF, Van der Jagt M, Bakker J, Ijzermans JMN, Kompanje EJO. Remarkable changes in choice of timing to discuss organ donation with the relatives of patient: a study in 228 organ donations in 20 years. Critical Care 2011; 15:R235.
33. Andres A, Morales E, Vasquez S, Cebrian MP, Nuno E, Ortuno T, Morales JM, Hernandez E, Gonzalez E, Gutierrez MJ, Hernandez A, Polanco N, Gutierrez E, Praga M. Lower rate of family refusal for organ donation in non-heart-beating versus brain-dead donors. Transplant Proc 2009; 41:2304-2305.
34. Simpkin AL, Robertson LC, Barber VS, Young JD. Modifiable factors influencing relatives' decision to offer organ donation: systematic rewiew. Br Med J 2009; 338:b991.
35. Siminoff LA, Gorgon N, Hewlett J, Arnold RM. Factors influencing families' consent for donation of solid organs for transplantation. J Am Med Assoc 2001; 286: 71-77.
36. Rodrigue JR, Cornell DL, Howard RJ. Organ donation decision: comparison of donor and non-donor families. Am J Transplant 2006; 6:190-198.
37. Brown CV, Foulkrod KH, Dworaczyk S et al. Barriers to obtaining family consent for potential donors. J trauma 2010; 68:447-451.
38. The ACRE Trial Collaborators. Effect of „collaborative requesting" on consent rate for organ donation: randomised controlled trial (ACRE trial). Br Med J 2009; 339:b3911.
39. Gortmaker SL, Beasley CL, Sheehy E et al. Improving the request process ti increase family consent for donation. J Transpl Coord 1998; 8:210-217.
40. Dickerson J, Valadka AB, LeVert T, Davis K, Kurian M, Robertson CS. Organ donation rates in a neurosurgical intensive care unit. J Neurosurg 2002; 97:811-814.
41. Shafer TJ, Ehrle RN, Davis KD et al. Increasing organ recovery from level 1 trauma centres: the in house co-ordinator intervention. Prog Transplant 2004; 14:250-263.
42. Williams MA, Lipsett PA, Rushton CH et al. The physician's role in discussing organ donation with families. Crit Care Med 2003; 31:1568.

Pregledni članak

KAUDALNI BLOK UZ ANALGOSEDACIJU KAO TEHNIKA INTRAOPERATIVNE ANESTEZIJE I TERAPIJE POSTOPERATIVNOG BOLA KOD DJECE

Pedijatrijska anestezija

Adisa Šabanović, Nermina Rizvanović

Sažetak

Kaudalni blok je vid periduralne anestezije koji se postiže ubrizgavanjem rastvora lokalnog anestetika u periduralni prostor kroz sakralni hijatus u kaudalni kanal. Primjena ove tehnike anestezije kod djece podrazumjeva izostanak medikamentozne depresije disanja, endotrahealne intubacije i vještačke ventilacije, čime se isključuju brojne intraoperativne i postoperativne komplikacije od strane respiratornog i kardiovaskularnog sistema. Kaudalni blok uz analgosedaciju djeteta primjeren je za operacije do nivoa pupka (retencija testisa, torzija testisa, fimoza, ingvinalna kila, operacije apendiksa u mladjem uzrastu, cistoskopija...) U radu će se prikazati kompletna procedura od odabira djeteta, preoperativnog anesteziološkog pregleda, anesteziološkog pregleda, pripreme djeteta na dan operativnog zahvata, izvodjenja kaudalnog bloka, intaoperativnog monitoringa i postoperativnog nadzora djeteta. Cilj rada je da se pokaže prednost kaudalnog bloka uz analgosedaciju u odnosu na opštu endotrahealnu anesteziju kod djece.

Ključne riječi: kaudalni blok, analgosedacija, tehnika intraoperativne anestezije, postoperativni tretman bola.

Autor za korespodenciju:

Dr Adisa Šabanović

Služba za anesteziju, intenzivnu njegu i terapiju bola, Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67,Zenica,Bosna i Hercegovina

Telefon:+38732 405 133 ; fax: +387 32 226 572

E-mail: adisa sabanovic@live.com

Služba za anesteziju, reanimaciju i terapiju bola, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Lokalna anestezija nastala ubrizgavanjem rastvora lokalnog anestetika u periduralni prostor torakalnog, lumbalnog ili sakralnog dijela kičmenog stuba naziva se periduralnom anestezijom (1). Ova vrsta bloka spada u grupu centralnih neuroblokova. Kaudalni blok je vid periduralne anestezije, koji se postiže ubrizgavanjem rastvora lokalnog anestetika u periduralni prostor kroz sakralni hijatus u kaudalni kanal (2). Analgosedacija uz kaudalni blok podrazumjeva kontinuiranu i frakcioniranu implementaciju medikamenata sedativnog i analgetskog učinka intravenoznim putem (3).

Praksa kupiranja bola kod djece se svakodnevno usavršava. Kliničari su od ranih 80-tih preopoznali da neonatusi i novorođenčad prepoznaju bol i uče iskustva bola. Istraživači su demonstrirali neželjene dugoročne efekte neadekvatno zbrinutog bola, uključujući štetni neuroendokrini odgovor, uticaj na ciklus hranjenja i sna, uz povečanu percepciju bola pri ponovljenim sličnim bolnim iskustvima (4). Različitosti u tremtanu bola su aktivirale organizacije kao što su *Agency for Healthcare Reasrch and Quality* (AHRQ), *American Pain Society* (APS) da uvedu smjernice, a *Joint Comission on Accreditation of Healthcare Organization* (JCHAO) da izdaju preporuke za pojačano praktikovanje menadžmenta bola. Neadekvatne metode i alati za procjenu bola kod djece su ohrabrile nadležne institucije da uvrste i djecu u istraživanje analgetika. Nakon čega je zbog povećanog broja adekvatnih dokaza o prirodi bola kod djece dovelo do uvođenja adekvatnih smjernica za menadžment bola kod djece (5). Mnoge dječije bolnice su uvele multidisciplinarne specijalizacije za menadžment akutnog i hroničnog bola. Uvođenje metoda regionalne anestezije je dovelo do razvoja *Pediatric Regional Anesthesia Network* (PRAN), čiji je cilj registrovanje metoda izvođenja i komplikacija regionalne anestezije. Razvoj velikog broja tehnika menadžmenta akutnog bola u djece, razvoj pedijatrijske službe za bol, i istraživanje i uvođenje inovativnih modela u terapiji svjedoči o važnosti ovog aspekta perioperativne njege.

Nociceptivni putevi na periferiji, kičmenoj moždini i mozgu kod ploda se razvijaju tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće. Do 26. sedmice nakon oplodnje aferentna transmisija kroz periferiju i kičmenu moždinu sazrije dovoljno da bi fetus u kasnoj gestaciji ili prematurus adekvatno odgovorio na oštećenje tkiva ili upalu sa refleksom povlačenja, autonomnim nadraživanjem i metaboličkim odgovorom na stres (6). Promjene koje se dešavaju u odgovoru nakon povrede ili ponavljane stimulacije govore u prilog o nadražaju centralnog nervnog sistema. U poredjenju sa starijom novorodjenčadi i djecom, prematurusi imaju snižen prag povlačenja na termalne i mehaničke stimulacije.

Istraživači su pregledali znakove koji bi upućivali na kortikalnu aktivaciju, uključujući i blisku infracrvenu spektroskopiju i elektroenecefalografiju u odgovoru na neugodno dešavanje. Koristeći blisku infracrvenu spektroskopiju, prilikom unilateralnog uboda pete proizvedene su promjene signala koji upućuju na kontralateralnu kortikalnu aktivaciju.

Uprkos dokazima, priroda bola kod svjesnog neonatusa pri posmatranju „patnje“ ostaje nepoznata. Ostali istraživači su posmatrali dugoročne posljedice bolnih dešavanja (kod tretiranih i netretiranih pacijenata) u ljudskim i životinjskim modelima. Uprkos naporima da se nađe model kojima bi se objasnile ove studije, preporuka je da se rezultati posmatraju sa velikim oprezom (7). Neoanatusi koji prolaze bolne procedure su češće bolesniji. Razlikovanje posljedica bola sa posljedicama drugih faktora, kao što su prematuritet, kritična bolest, deprivacija socijalnog ili taktilnog kontakta i malnutricije je veoma teška. Mnogi kliničari i istraživači su prihvatili stav da u odsustvu bolje informacije o prirodi patnje koju doživljava neonatus ili potencijalnih neželjenih posljedica bola u smislu dugotrajnog razvoja, osobe koje brinu o pomenutim pacijentima ne bi trebali okljevati ili uskraćivati analgeziju (8). Uzveši u obzir da ovo mišljenje koje dominira važno je napomenuti tri naredne činjenice:

1. dostupne studije imaju poteškoća da pokažu efekte rutinske upotrebe analgezije
2. ponovljena ili prolonogirna upotreba anestetika i sedativa kod animalnih modela pokazuje štetan efekat na razvoj mozga čime su onemogućena adekvatna testiranja na humanim modelima
3. mlađi organizmi razvijaju bržu toleranciju na opioide i benzodiazepine u odnosu na starije oranizme, čime se razvijaju univerzalne posljedice ovisnosti i odvikavanja na pomenute supstance kod djece i novorodjenčadi (9).

Razvojem tehnika kojim bi se unaprijedila dječija anestezija, došlo se do kaudalnog bloka sa analgosedacijom, koja podrazumjeva izostanak čitavog spektra kardiovaskularnih i respiratornih komplikacija, koje se očekuju primjenom opšte endotrahealne anestezije (10).

Preoperativni anesteziološki pregled

Anesteziološki pregled djece se obavlja dan prije planiranog operativnog zahvata. Na osnovu opšteg stanja djeteta, stanja respiratornog i kardiovaskularnog sistema, djetetu se pridruži ASA fizikalni status I-V (*engl. American Society of Anaesthesiologists*), kojim se označi rizik djeteta za operativni zahvat (11).

ASA klasifikacija je nastala od strane Američke asocijacije anesteziologa, kojom se procjenjuje operativni rizik za bolesnike na osnovu njihovog opšteg stanja. Sledeći korak u preoperativnom pregledu djeteta jeste evidencija svega navedenog na obrazac „*Preoperativni pregled i mišljenje anesteziologa*". Staratelj djeteta usmeno dobije sve potrebne informacije o planiranoj vrsti anestezije. U pismenoj formi se ponudi obrazac „*Lista pristanka na anesteziju*", koji staratelj pročita i potpiše pristanak za planiranu anesteziju. Kaudalni blok uz analgosedaciju djeteta primjeren je za operacije do nivoa pupka (retencija testisa, torzija testisa, fimoza, ingvinalna kila, operacije apendiksa u mladjem uzrastu, cistoskopija...).

Kontraindikacije za kaudalni blok

Kontraindikacije za kaudalni blok su: hipovolemija, vodno - elektrolitni disbalansi većeg stepena, šok, infekcija u blizini medjupršljenskog prostora kroz koji treba pristupiti periduralnom prostoru, znatniji deformiteti kičmenog stuba, neurološka oboljenja, dermoidne ciste.

Anesteziološki pregled na dan operativnog zahvata

Pregled djece prije elektivnog operativnog programa, kao i uvid u njihovu medicinsku dokumentaciju obavlja specijalista anesteziolog. Anesteziolog obavi ponovni kompletan pregled respiratornog i kardiovaskularnog sistema djeteta, kao i lokalnu inspekciju prostora za izvodjenje kaudalnog bloka. U svrhu lagane preoperativne sedacije djeteta, ordinira se sedativ peroralnim putem u količini 0,4 mg/kg ketalara uz 3 ml soka od jabuke.

Izvođenje kaudalnog bloka i intraoperativni monitoring djeteta

Po dolasku u operativnu salu, a prije izvodjenja kaudalnog bloka, obezbjedi se kontinuirani neinvazivni monitoring vitalnih parametara, koga čine: dvokanalni EKG monitoring, krvni pritisak, spO2, frekvencija srčanog pulsa. Takođe je neophodno obezbjediti provjeren i spreman anesteziološki aparat, opremu i medikamente za eventualnu endotrahealnu intubaciju djeteta i rješavanje intraoperativnih komplikacija. Ordiniraju se medikamenti sa sedativnim i analgetskim učinkom i to Propofol kontinuirano u dozi od 1 ml/kg/h a Ketalar frakcionirano u dozi od 1-2 mg/kg (12). Jedan anestetičar pozicionira i održava pravilan položaj djeteta, a drugi kontroliše disajni put, te ordinira medikamente po potrebi. Važno je napomenuti da dijete tokom cijelog procesa od ulaska u operativnu salu do kraja operativnog zahvata diše spontano i spava mirnim snom!

Dijete se postavlja u lateralni dekubitus ili položaj na trbuh (korisno je pod karlicu podmetnuti savijenu kompresu) i pristupa se određivanju lokalizacije za kaudalni blok. Rogovi sakralnog hijatusa se palpiraju kao dva koštana grebena međusobno udaljena 0,5 do 1cm. Kada sakralni rogovi nisu prominentni, palpira se L4-L5 intervertebralni prostor duž središnje linije pa se spušta polako u kaudalnom pravcu dok se ne stigne do sakralnog hijatusa (13). Često se spoj sakruma i kokcigealne kosti pogrešno protumači kao sakralni hijatus!

Kaudalni blok se izvodi u strogo sterilnim uslovima. Nadležna instrumentarka u operativnoj sali priprema stalak sa sterilnom kompresom, sterilnim gazama, sterilnim posudama sa jodom, sterilnim peanom i parom sterilnih rukavica. Pripremi se lokalni anestetik u šprici, a postupak se obavlja u sterilnim uslovima. Doza lokalnog anestetika je 1 ml/kg 0,25% rastvora ropivakaina (14). Polje za apliciranje kaudalnog bloka se pere povidonskom pjenom, a potom otopinom povidon - jodida, kružnim pokretima od mjesta predviđenog za ubod iglom ka periferiji. Potom se postavlja druga sterilna kompresa na leđa djeteta, sa otvorom koji omogućava pristup i izvodjenje kaudalnog bloka. Najbolje je korisititi igle posebno dizajnirane za izvodjenje kaudalne anestezije kod djece. Takođe se mogu koristiti injekcione igle odgovarajućeg promjera ili intravenski kateter (15).

Igla se inicijalno uvodi pod uglom od 45 do 60 stepeni kroz kožu, potkožno tkivo i sakrokokcigealni ligament do kaudalnog kanala. Ugao se zatim smanjuje na 30 stepeni, praktično se igla upravlja paralelno sa ledjima djeteta. Nakon prolaska kroz sakrokokcigealni ligament iglom se napreduje dalje jedan do dva milimetra, pri čemu se pravac igle obezbjeđuje (održava) nedominantnom rukom. Prije injektovanja anestetika obavezno aspirirati, uz poželjnu primjenu test doze (16). Nakon izvedenog kaudalnog bloka, mjesto uboda iglom se prekriva sterilnom gazom, dijete se pažljivo okreće i postavlja u ledjni položaj, te se može pristupiti operativnom zahvatu. Nastavlja se ordiniranje Propofola i kristaloida kontinuirano do kraja operativnog zahvata (17).

Postoperativni nadzor djeteta

Po završetku operativnog zahvata, dijete se proslijedi u pratnji medicinske sestre na matični odjel, gdje su djeca pod stalnim nadzorom nadležne medicinske sestre. Djeca se lagano, spontano bude, bez spoljnih stimulacija, kada se uspostavlja per os ishrana (18).

Zaključak

Kaudalni blok uz analgosedaciju djeteta primjeren je za operacije do nivoa pupka: retencija testisa, torzija testisa, fimoza, ingvinalna kila, operacije apendiksa u mladjem uzrastu, cistoskopija... (19).

Kaudalni blok uz analgosedaciju je vid anestezije koji umnogome ima prednost u odnosu na opštu endotrahealnu anesteziju. Ovom tehnikom uključujući i preoperativnu premedikaciju djeteta drastično umanjujemo izlaganje djeteta stresu tokom cijelog perioperativnog vremena, od trenutka plasiranja intravenozne kanile, odvajanja od roditelja, odlaska u operacionu salu pa do samog operativnog zahvata. Kaudalni blok uz analgosedaciju obezbjeđuje miran san i spontano disanje, kao i hemodinamsku stabilnost tokom operativnog zahvata. Sveukupnom anesteziološkom procedurom osiguravamo i postoperativnu analgeziju u trajanju od nekoliko sati, što je period koji je najčešće dovoljan za sveukupnu postoperativnu analgeziju. Za razliku od opšte endotrahealne anestezije, ova tehnika ne zahtjeva medikamentoznu depresiju disanja, te plasiranje endotrahealnog tubusa i vještačku ventilaciju tokom operativnog zahvata, što isključuje čitav spektar komplikacija na nivou respiratornog i kardiovaskularnog sistema (20). Osim jednostavnosti izvođenja i sveukupne sigurnosti djeteta, benefit kaudalnog bloka uz analgosedaciju je i drastično niža cijena u odnosu na opštu endotrahealnu anesteziju. Ne koriste se opijatni analgetici, mišićni relaksanti, oprema za endotrahealnu intubaciju, inhalacioni anestetici, lijekovi za postoperativnu analgeziju.

Reference

1. Butterworth J, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail′s Clinical Anesthesiology, Section IV, Regional anesthesia&pain management. Mc Grraw Hill Education, New York, 2013.
2. Liewellyn N, Moriarty A. The national pediatric epidural audit. Paediatr Anaesth 2007; 17:520-33.
3. Hermanns H, Stevens MF, Werdehausen R et al. Sedation during spinal anaesthesia in infants. Br J Anaesth 2006; 97:380-4.
4. Anand KJ. Pain, plasticity and premature birth: A prescription for permanent suffering? Nat Med 2000; 6:971-973.
5. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in neonate: An update. Pediatrics 2006; 118:2231-41.
6. Cote JCH, Lerman J, Anderson BJ. A practice of Anesthesia for Infants and Children. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2013.
7. Simić D. Novine u dečjoj anesteziologiji. Obeležja, Posebna izdanja, Beograd, 2011.
8. Yaksh TL. Regulation of spinal nociceptive processing: Where we went when we wandered onto the pathmarked by the gate. Pain 1999; 82:149-52.
9. Jacqz-Aigrain E, Burtin P. Clinical pharmacokinetics of sedatives in neonates. Clin Pharmacocinet 1996; 31:423-43.
10. Uguralp S et al. Regional anesthesia is a good alternative to general anesthesia in pediatric surgery: Experience in 1,554 children. J Pediatr Surg 2002; 37:610–13.
11. American Society of Anaesthesiologists. ASA Physical Status Classification System 2014. Available from: https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system
12. Jöhr M. Practical pediatric regional anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2013; 26:327-32.
13. Marhofer P, Chan VW. Ultrasound-guided regional anaesthesia: Current concepts and future trends. Anesth Analg 2007; 104:1265-9.
14. Jöhr M. Regional anaesthesia in neonates, infants and children: an educational review. Eur J Anaesthesiol 2015; 32:289-97.
15. Suresh S, Long J, Birmingham PK, De Oliveira GS. Are caudal blocks for pain control safe in children? an analysis of 18,650 caudal blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network (PRAN) database. Anesth Analg 2015; 120:151-6.
16. Baird R, Guilbault MP, Tessier R, Ansermino JM. A systematic review and meta-analysis of caudal blockade versus alternative analgesic strategies for pediatric inguinal hernia repair. J Pediatr Surg 2013; 48:1077-85.
17. Benz-Wörner J, Jöhr M. Regional anaesthesia in children--caudal anaesthesia and trunk blocks. Anasthesiol Intensivmed 2013; 48:272-7.
18. Zaidi RH, Casanova NF, Haydar B, Voepel-Lewis T, Wan JH. Urethrocutaneous fistula following hypospadias repair: Regional anesthesia and otherfactors. Pediatr Anesth 2015; 25:1144–50.
19. Cyna AM, Middleton P. Caudal epidural block versus other methods of postoperative pain relief for circumcision in boys. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD003005.
20. Beyaz SG, Tokgöz O, Tüfek A. Caudal epidural block in children andinfants: Retrospective analysis of 2088 cases. Ann Saudi Med 2011; 31:494–7.

Stručni članak

SAVREMENI KONCEPT EVALUACIJE I LIJEČENJA TRIGEMINALNE NEURALGIJE

Neuralgija petog kranijalnog nerva

Fahrudin Alić, Rasim Skomorac, Hakija Bečulić, Aldin Jusić, Anes Mašović

Sažetak

Međunarodno društvo za glavobolju (IHS) definira trigeminalnu neuralgiju kao iznenadnu, obično jednostranu, intenzivnu, kratkoročnu, probadajuću i ponavljajuću bol u distribuciji jednog ili više ogranaka trigeminalnog živca (1). U većini slučajeva javlja se u dobi između 50-70. godine života sa predominacijom ženskog dijela populacije u omjeru koji varira od 2:1 do 4:3. Učestalost trigeminalne neuralgije je 4-5:100.000 stanovnika i uglavnom je lokaliziran na desnoj strani lica u omjeru od oko 3:2 (2). Bolni sindrom može biti uzrokovan nizom različitih etioloških faktora,a kao glavni navodi se pulsatilni efekat susjednih vaskularnih struktura na sam trigeminalni živac unutar pontocerebelarnog ugla (3). Dijagnoza trigeminalne neuralgije temelji se gotovo isključivo na anamnezi bolesti i kliničko-neurološkom pregledu, dok slikovne metode služe isključivo u svrhu eliminacije mogućih patoloških promjena cijelim tokom petog kranijalnog živca (4). Inicijalno liječenje uvijek je farmakološko, a ukoliko ono onemogući kupiranje bola pribjegava se jednom od hirurških oblika liječenja (5).

Ključne riječi: trigeminalna neuralgija, pontocerebelarni ugao, neurovaskularne strukture, tumor

Autor za korespodenciju:

Fahrudin Alić

Služba za neurohirurgiju, Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +397 32 405 133; fax: +387 32 405 534;

E-mail: alifahrudyn@gmail.com

Služba za neurohirurgiju Kantonalna bolnica Zenia, Bosna i Hercegovina

Uvod

Trigeminalna neuralgija, odnosno *tic douloureux*, predstavlja iscrpljujuće, bolno stanje koje najčešće pogađa osobe u dobi između 50-70. godine života (srednja životna dob 67. godina) (1). Ona predstavlja stereotipni, jednostrani bol u licu koji nalikuje strujnom elektricitetu sa jasnim intervalima bezbolnosti. Suicidalne ideje kod takvih bolesnika okarakterisale su ovaj sindrom kao bolest samoubice. Učestalost trigeminalne neuralgije je 4-5:100.000 stanovnika. U većini slučajeva bol je lokaliziran na desnoj strani lica u omjeru od oko 3:2. Žene su češće pogođene nego muškarci u omjeru koji varira od 2:1 do 4:3 (2). Ovo je jedinstveni bolni sindrom u kome patogeneza, prognoza i tretman nisi tipični kao kod određenih neuropatskih stanja. U literaturi trigeminalna neuralgija često se navodi pod skraćenicom *tic* što ćemo koristiti i u ovom članku radi lakšeg razumijevanja.

Etiologija i patogeneza

Tic može biti uzrokovana nizom različitih etioloških faktora. U najvećem broju slučajeva kompresija odnosno pulsacije susjednih vaskularnih struktura na trigeminalni živac na samom izlazu iz moždanog stabla predstavlja najčešći uzrok ovog bolnog sindroma. U oko 1% - 2% slučajeva, bol je rezultat benignih lezija pontocerebelarnog ugla, poput meningeoma, epidermoidnih tumora, akustičkih neurinoma ili čak arterijsko - venske malformacije. Ostali autori ukazuju na to da 1% - 8% pacijenata sa tic-om primarno boluju od multiple skleroze (1). Vrlo rijetko, tic može predstavljati simptom multiple skleroze. Zabilježeno je mnoštvo drugih rijetkih etioloških faktora koji svi zajedno čine veoma mali postotak slučajeva. U značajnom broju pacijenata, uzrok neuralgije je nepoznat. Patogeneza tic-a i dalje je nejasna, kao i mehanizmi efikasnih tretmana. Neki autori pretpostavljaju da demijelinizacija korijena živca, nastalog kao rezultat neuralne kompresije od strane krvnog suda ili tumora odnosno kao rezultat sistemske multiple skleroze, je važna karakteristika koja omogućava efaptički prijenos ili sumiranje impulsa između susjednih ogoljenih aksona. *Kalvin* i kolege predstavili su sveobuhvatnu teoriju sa dva poznata fiziološka mehanizama: refleks stražnjeg trigeminalnog korijena i repetitivno „ispaljivanje“ dodatnih akcionih impulsa iz fokalne regije izmijenjenih aksona. Oba mehanizma, centralni i periferni, su najvjerovatnije potrebni za nastanak trigeminalnih simptoma. Centralni koncept odnosi se na poremećene centralne veze unutar aksona i hiperaktivnost neurona uzrokovanu deaferencijacijom, dok periferni koncept podrazumijeva promjene mijelinske ovojnice trigeminlanog živca koje mogu dovesti do izmijenjenene periferne osjetljivost na kemijske i mehaničke podražaje (9). Ipak, do sada nijedna teorija nije utvrđena kao postulat koji objašnjava sve aspekte trigeminalne neuralgije poput bezbolnih perioda koji mogu trajati mjesecima ili godinama u ranijoj fazi, izazivanje trigeminalne boli netoksičnim podražajima, odvajanje stimulativnog područja od bolne regije, kao i odgovor na antikonvulzivnu terapiju. Dekompresija korijena živca od susjednih vaskularnih struktura ne uzima se u obzir učinkovitost kod brojnih kirurških zahvata, ali u ovom slučaju ona može obezboliti pacijenta čime je olakšan proces remijelinizacije.

Kliničke karakteristike

Tic se dijagnosticira skoro isključivo na osnovu historije bolesti pacijenta. Međunarodno društvo za glavobolju (IHS) definirana trigeminalnu neuralgiju kao iznenadnu, obično jednostranu, tešku, kratkoročnu, probadajuću i ponavljajuću bol u distribuciji jednog ili više ogranaka trigeminalnog živca. Da bi uopšte govorili o ovom kliničkom entitetu i načinili preciznu dijagnozu bola u licu potrebno je zavidno poznavanje anatomije kraniocerebralnih struktura i petog kranijalnog živca.

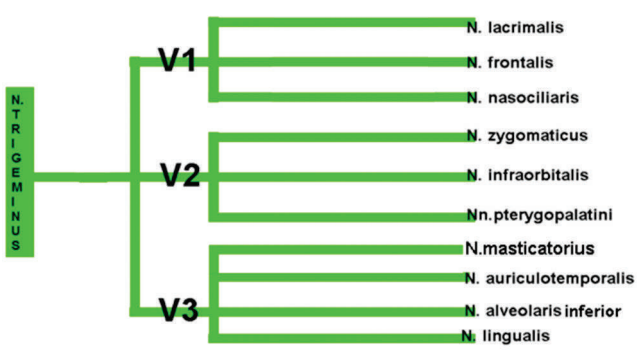
Trigeminus je mještoviti živac, sastavljen od motornih i senzitivnih vlakana koji polaze iz ponsa i kao zajednička vlakna nastavljaju do nivoa *Gasserovog* ganglija. Iz njega se odvajaju tri periferne grane zbog čega se naziva i trograni živac. Prve dvije grane (V_1,V_2) su čisto senzitivne, dok je treća grana (V_3) mještovita. Motorna vlakna odlaze iz motorne jezgre, a senzitivna završavaju na tri senzitivna jezgra: *nc. sensorius superiror, nc. tractus spinalis, nc. tractus mesencephalicus n. trigemini.* Sastavljen je iz dva korijena: *radix motoria v.s. portio minor i radix sensitiva v.s. portio maior.* Trigeminalni živac ima vijugav tok. Oba njegova korijena izlaze iz moždanog stabla u području ponsa, a međusobno su odvojeni jednim snopićem ponsa zvanim *lingula Wrisbergii*. Zajedničkim tokom nastavljaju naprijed prema vrhu piramide temporalne kosti, zatim sijeku gornji petrozni sinus i ulaze u duplikaturu tvrde moždane ovojnice tzv. *cavum Meckeli.* U njoj se odvoje senzitivna vlakna koja kasnije formiraju polumjesečasti *ganglion semilunare Gasseri*. On je svojim konkavnim

rubom okrenut prema natrag i medijalno, a konveksnim prema naprijed i lateralno. Medijalna vlakna motornog korijena zavijaju ispod samog ganglija i zajedno sa senzitivnim vlaknima formiraju mandibularni živac. Od konveksnog ruba ganglija odlaze tri grane: *n. ophtalmicus* V_1 (najmedijalnije), *n. maxillaris* V_2 (u sredini), *n. mandibularis* V_3 (najlateralnije).

Najmedijalnija grana nakon odvajanja od ganglija nastavlja prema naprijed i medijalno kroz kroz kavernozni sinus. U lateralnom zidu sinusa smještena je ispod oklumotornog i trohlearnog živca. Potom daje meningealni ogranak preko tentorijuma. Idući prema naprijed križa prethodno spomenuta dva kranijalna živca i ulazi u orbitu. Prije toga daje tri ogranka: *n. lacrimalis, n. frontalis, n. nasociliaris.*

Središnja grana trigeminalnog živca nakon odvajanja od ganglija nastavlja prema naprijed i kroz *foramen rotundum* napušta lobanju, te dolazi u pterigopalatinu jamu gdje mu je pridodat parasimpatički ganglion. Nakon toga nastavlja svoj tok kroz orbitu kao n. infraorbitalis. Prethodno daje sljedeće grane: *n. zygomaticus i nn. pterygopalatini*.

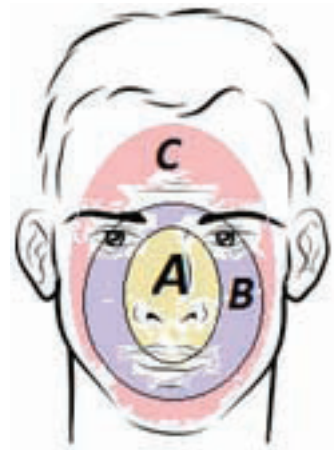
Najlateralnija, najduža i mješovita grana trigeminalnog živca napušta lobanju kroz *foramen ovale* i završi intratemporalnoj jami gdje daje svoje ogranke: *n. masticatorius, n. auriculotemporalis, n. alveolaris inferior, n. lingualis.*



Slika 1. Trigeminalni živac i njegove periferne grane

Neurološki pregled trigeminalne inervacije obuhvata ispitvanje senzitivnih i motornih funkcija.

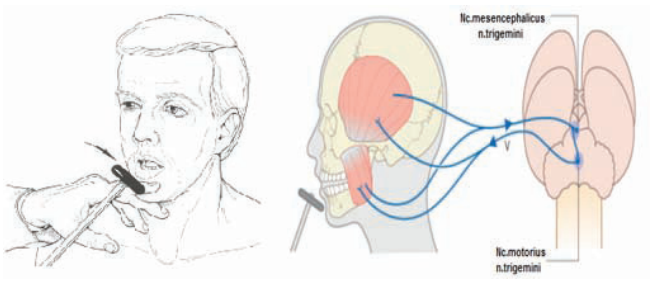
Ispitivanje senzibiliteta lica na dodir, bol i temperaturu vrši se u njegovim inervacionim područjima. Prilikom pregleda potrebno je porediti inervaciona područja jedne i druge strane lica. Ispitivanje vršimo od strane normalnog prema strani abnormalnog senzibiliteta. Treba zapamtiti da sam ugao vilice nije inervisan trigeminalnim živcem. Duga silazna vlakna koja prenose osjećaj bola i temperature sa lica odlaze prema *nc.tractus spinalis*, koji se proteže od mezencefalona i ponsa do C2 segmenta kičmene moždine. Ovo jedro ima specifičan raspored završetka vlakana. Naime, gornji dio jedra dobija informacije iz regije nosa, a donji dio iz najlateralnijih dijelova lica. Zbog opisane distribucije, zavisno od toga koji dio jedra je lediran, ispoljiće se ispad senzibiliteta za bol i tempreturu, uz očuvan senzibilitet za dodir, po tipu" koncentričnih krugova" ili ***Zelderovih prstenova.***



Slika 2. Zelderovi prstenovi i nivoi lezije
A - niske lezije ponsa; B - produžene moždine; C - cervikalna oštećenja

Ispitivanje motorne funkcije podrazumijeva ispitivanje mastikatornih mišića. Motorno jezgro mastikatornih mišića u ponsu prima impulse iz obje hemisfere (bikortikalna inervacija) putem kortikobulbarnih puteva. Njihovo obostrano oštećenje je praćeno pojačanim refleksom masetera. U slučaju oštećenja samog motornog jedra ili mandibularne grane (oštećenje po tipu perifernog motoneurona), ispoljit će se slabost istostranih mastikatornih mišića, njihova hipotrofija i devijacija vilice pri otvorenim ustima na stranu oštećenja zbog slabosti pterigodinih mišića. Inspekcija podrazumijeva da se sagleda stanje temporalnih jama *(m. temporalis)* i simetrična voluminoznost ramusa mandibule. Potom od bolesnika tražimo da drži otvorena usta: kod jednostrane slabosti trigeminusa vilica skreće put slabije, oštećene strane. Palpacijom, jagodicama srednja tri prsta, ispitujemo stanje maseteričnog i temporalnog mišića tokom kontrakcije i relaksacije (stiskanje zuba). Od ispitanika tražimo da protiv našeg otpora otvara i zatvara usta čime ispitujemo stanje pterigoidnih, maseteričnih i temporalnih mišića. Potom tražimo da izvrši protruziju i uvlačnje vilice, kao i njeno pokretanje lijevo-desno

pri čemu ispitujemo stanje pterigodinih mišića. Kod jednostranog oštećenja, ispitanik nije u stanju da vilicu pokreće kontralateralno, odnosno ona devira u pravcu oslabljenog mišića. Unilateralna slabost mišića inervisanih od strane trogranog živca u principu ukazuje na leziju moždanog stabla, *Gasserovog* ganglija ili motornih korijenova ovog živca na bazi lobanje. Teško obostrano oštećenje mastikatornih mišića ukazuje na bolest motoneurona, miasteniju gravis ili miopatiju. Drugi dio ispitivanja motorne funkcije obuhvata ispitivanje odgovarajućih miotatskih refleksa. Kod maseteričnog/mandibularnog refleksa od ispitanika tražimo da drži poluotvorena usta, dok ispitivač na pregib brade stavlja svoj palac i neurološkim čekićem udara po svom prstu. Pri tome pratimo odgovor. Normalni odgovor je pokret u pravcu zatvaranja usta uzrokovan kontrakcijom maseteričnih mišića. Kod normalnih osoba ovaj refleks je minimalno prisutan ili čak odsutan. Pojačan je kod obostranih oštećenja kortikobulbarnih puteva iznad motornih jezgara ovog živca.



Slika 3. Ispitivanje maseteričnog/mandibularnog refleksa

Ispitivanje kornealnog refleksa zasniva se na činjenici da čak i lagani dodir jedne rožnice uzrokuje treptaj oba oka. Aferentni dio refleksnog luka čini V_1 grana trigeminalnog živca, dok je eferentna u sklopu facijalnog živca. Sam refleks se izaziva lakim i brzim dodirom gornje polovine rožnice zašiljenim komadićem vate. Obzirom da i samo vizuelno iskustvo približavanja predmeta oku izaziva odbrambeno zatvaranje oka (optički refleks), od ispitanika tražimo da gleda u stranu suprotno od ispitanikovog oka i naviše. Pod odgovorom podrazumijevamo reakciju treptaja na istostranom, ali i suprotnom oku. Međutim ukoliko je oštećen eferentni luk ovog refleksa onda se prilikom nadražaja jednog oka ne izaziva direktni, ali nastaje konsenzualna reakcija (treptaj) suprotnog oka. Odsustvo kornealnog refleksa može biti najraniji znak senzorne trigmeninalne lezije, npr. u slučaju tumoroznih procesa pontocerebelarnog ugla.

Slika 4. Ispitavanje kornealnog refleksa

Tabela 1. Status kornealnog refleksa u slučaju lediranja trigeminalnog i facijalnog živca

		Direktni kornealni refleks	Konsenzualni kornealni refleks
Jednostrana lezija n. trigeminusa	Istostranog oka	Odsutan	Odsutan
	Suprotnog oka	Normalan	Normalan
Jednostrana lezija n.facialis-a	Istostranog oka	Odsutan	Normalan
	Suprotnog oka	Normalan	Odsutan

Po definiciji, trigeminalna bol je ograničena na distribuciju jedne grane trigeminalnog živca i češće pogađa donji dio lica nego gornji. U 45% slučajeva bol je prisutna u projekciji maksilarne grane (V_2) ili je pak najčešće u kombinaciji sa mandibularnom granom (V_3), dok je oftalmološka grana (V_1) najmanje pogođena. Mali broj pacijenata ima slične bolne sindrome u polju inervacije VII, IX, X kranijalnog nerva. Intenzivni bol kod netretiranih pacijenata javlja se upočetku nepredvidivo i iznenadno. Često pacijent može doživjeti paroksizme boli unutar jednog sata i takvi napadi mogu trajati danima uz fluktuacije frekvencije iz sata u sat i iz dana u dan. U ranoj fazi nastanka, bezbolni periodi u trajanju od par mjeseci su česti, ali kako vrijeme prolazi oni postaju sve kraći i rjeđi. Iako trigeminalna bol obično nastane spontano, ipak ona može često biti izazvana nizom netoksičnih stimulusa poput dodira kože, žvakanja, gutanja ili govora. Neki pacijenti su osjetljiviji u određenim područjima lica, tzv. *trigger* zonama, koji pri dodiru uzrokuju atak bola. Kod nekih pacijenata čak i blagi povjetarac može izazvati bol koja je opisana kao probadajuća, poput munje ili elektriciteta. Često se može usporediti sa bolovima prilikom otvaranja zubne pulpe pri čemu pacijent može da se trgne kao

odgovor na bol, odakle i potiče sam naziv *tic douloureux*. Bilateralni tic može biti izazvan u 3% bolesnika, iako nije zabilježen pacijent ticom tokom jedne epizode. Često pacijent kod koga se razvije trigeminalna simptomatologija prvo posjeti stomatologa, jer mu se učini da probadajući bol u donjem dijelu lica proizlazi iz određenog zuba ili više njih. Stomatolozi su često stava da je bol perifernog tipa i da tu treba tražiti uzrok nastanka. Kariozni zub u gornjoj vilici može izazvati istostranu glavobolju koja može zračiti u orbitu ili lice. Kariozni zub u donjoj vilici može uzrokovati bolove u distribuciji mandibularne grane trigeminalnog živca, uključujući i bol duboko u uhu. Osim toga, zubobolja je mnogo češća nego tic. Zubi se mogu ekstrahovati i načiniti drugi stomatološki zahvati, a da pri tome ne bude bilo kakvog oblika olakšanja bolova po tic tipu. Pacijent može konsultovati više od jednog ljekara prije donošenja ispravne dijagnoze. U većine pacijenata, trigeminalna neuralgija je idiopatska. Međutim, prisustvo senzornog gubitka nalaže temeljitu pretragu strukturalne patologije. Pacijenti sa idiopatskom trigeminalnom neuralgijom vremenom mogu razviti mnoštvo atipičnih simptoma u odsustvu efikasne terapije. Po svemu sudeći, ovaj razvoj poklapa sa tekućom neuropatskom povredom. Konstantni bol kome nedostaju kvalitete elektriciteta,a povezan je sa objektivnim dokazima o leziji kranijalnog nerva treba pobuditi sumnju na intrakranijalnu leziju prije nego na idiopatsku trigeminalnu neuralgiju. Međutim, najvjerovatniji uzrok ove vrste bola je prethodni ablacijski postupak koji oštećuje sam trigeminalni živac. Takva atipična bol lica opisana je kao duboka, goruća i kontinuirana bez probadajućeg početka kao što se dešava u kod trigeminalne boli. Ona može zračiti iza uha, dolje na vratu ili preko do suprotnog maksilarnog područja. Ovi pacijenti često se hvataju za svoje lice za razliku od pacijenta sa trigeminalnom neuralgijom koji štite svoje lice, ali veoma oprezno da ga zapravo i ne dodirnu. Miofacijalni bolovi porijeklom iz žvakaćih mišića i bolovi temporomandibularnog zgloba uglavnom se javljaju na lateralnoj strani lica,a opisuju se kao bolne, poput peckanja ili grčeva, senzacije prilikom palpacije involviranih mišića. Osim toga, hirurške procedure koje oštećuju trigeminalni živac mogu proizvesti promjene u neurološkom statusu i simptomima pacijenta. Oštećenje nerva može dovesti do tzv. goruće komponente boli, iako jatrogene stečene promjene bolnog sindroma ne mijenjaju pravu dijagnozu. Zbog toga je neophodno utvrdi koji su simptomi bili prisutni prije bilo kakve intervencije.

Dijagnoza

Dijagnoza trigeminalne neuralgije temelji se gotovo isključivo na anamnezi bolesti i kliničko - neurološkom pregledu. Kako je bol jedina značajna komponenta ovog sindroma onda radiološke pretrage ili fiziološke studije ne mogu zamijeniti kvalitetan klinički pregled i adekvatno uzetu historiju bolesti. Neurološki pregled je uobičajan osim u slučaju blagih senzornih promjena kod manjeg broja pacijenata sa multiplom sklerozom ili velikim strukturalnim lezijama, poput tumora pontocerebelarnog ugla, koji obično pokazuju izmijenjenu trigeminalnu senzaciju i druge simptome koji upućuju na osnovni poremećaj. Tradicionalno, dijagnostičke radiološke studije, kao što su kompjuterizirana tomografija ili magnetna rezonanca, uobičajene su kod pacijenta sa tic simptomima, a one se vrše za praćenje pojedinih pacijenta sa ranije pomenutim etiološkim stanjima. Pacijenti sa *Chiari* malformacijom mogu razviti trigeminalnu neuralgiju kao rezultat venske ili arterijske kompresije kranijalnih nerava uz ektopiju tonzila malog mozga. Nedavni napredak u kvalitetu magnetne rezonance (MRI) i angiografije (MRA i MRV) poboljšala je osjetljivost i specifičnost dijagnoze neurovaskularne kompresije živca i evaluacijom anatomskih odnosa vaskularnih i nervnih strutkura u zoni pontocerebelarnog ugla. Međutim, do sada ove studije su više koristile kao preoperativni dodatak nego u realne dijagnostičke svrhe. Nastavak razvoja MRI vjerovatno će dovesti do mogućnosti saznanja da li postoji vaskularni pritisak na živac i time uticati na izbor liječenja.

Tretman

Uprkos relativnom nepoznavanju patofizioloških mehanizama trigeminalne neuralgije, razvijeni su vrlo efikasni medikamentozni i hirurški tretmani liječenja. Iako su općenito na raspolaganju različiti efikasni tretmani trigeminalne neuralgije, nijedan nije uspješan u svim slučajevima. Postoji veoma malo randomiziranih studija koje porede odnos medikamentoznog i hirurškog oblika liječenja, te zbog toga odluka liječenja ovih pacijenata sa neuropatskom boli može biti izazovna i uglavnom empirijska. Osim toga, za svakog pacijenta često je potrebno više od jednog oblika tretmana tokom akutne faze sindroma. Odgovori na psihosocijalne obrasce i obrasce ponašanja pacijenata sa hroničnim bolom lica slične su onima kod drugih pacijenata sa hroničnim bolnim sindromom. U tih nekoliko pacijenata sa abnormalnostima u okolini trigeminalnog živca

koje se mogu otkriti radiološki, kao što je tumor pontocerebelarnog ugla, tretman je usmjeren na leziju koja je verificirana. Ovaj pristup obično će rasteretiti pacijenta trigeminalnog bola. Međutim, velika većina pacijenata ne spada u tu kategoriju i njihovi simptomi moraju biti tretirani uprkos izostanku strukturalne patologije.

Medikamentozni tretman

Inicijalno liječenje pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom uvijek je farmakološko. Lijekovi sa antikonvulzivnim svojstvima, prije nego analgetskim, su najefikasniji. Antikonvulzivi karbamazepin, fenitoin i gabapentin umanjuju odnosno kontrolišu trigeminalnu bol (11). Isto tako, smatra se da okskarbazepin, lamotrigin i baklofen imaju korisne efekte u tretmanu tic-a, iako su dokazi vrlo ograničeni. Karbamazepin se smatra prvim izborom liječenja pacijenata sa tic-om sa početnom dozom od 200 mg dnevno koja se vremenom povećava na tolerirajućih 200mg tri do četiri puta na dan. Više od 70% pacijenata prijavi simptomatsko poboljšanje, iako to nije analgetik i mora se redovno uzimati da bi na taj način održali željenu efikasnost. Cilj je kupiranje bola najmanjom efikasnom dozom. Visoke doze mogu pokazati nuspojave u vidu letargije, usporenog razmišljanja i neravnoteže. Doze veće od 1800 mg/dan nisu pokazale efikasnost. Karbamazepin može ometati proizvodnju krvnih stanica i poremetiti jetrenu funkciju. Dakle, pacijent tretiran karbamazepinom treba imati periodične pretrage kompletne krvne slike i funkcije jetre. Okskarbazepine je još jedan antikonvulziv koji je nedavno postao popularan, jer se može dozirati rjeđe i ima manje nuspojava nego karbamazepin, iako se čini da imaju istu efikasnost. Kada su pacijenti bezbolni određeno vrijeme, karbamazepin može da se postepeno snižava kroz nekoliko sedmica. Terapija fenitoinom obično počinje u dozi od 100 mg tri puta dnevno. Intravenski fenitoin se koristi kod nekih pacijenata sa akutnom egzacerbacijom i učestim, lako aktivirajućim i visoko intenzivnim napadima bola. Oko 25% bolesnika dobije zadovoljavajuće olakšanje bolova, iako je, za razliku od epilepsije, dokazano olakšanje trigeminalnog bola u korelaciji sa nivoom fenitoina u krvi. Njegova upotreba zajedno sa karbamazepinom može podići koncentraciju fenitoina u serumu, dok fenitoin može smanjiti poluživot karbamazepina. Baklofen, GABA analog, može se koristiti samostalno ili u kombinaciji sa fenitoinom ili karbamazepinom. Ostali agensi uključuju klonazepam, valproičnu kiselinu, lamotrigin, topiramat i gabapentin. Gabapentin je također pokazao obećavajuće efekte ublažavanja mnogih oblika neuropatske boli i veoma dobro se podnosi. Postoji veoma malo ili nimalo dokaza koji podržavaju upotrebu ne-antiepileptika u terapiji trigeminalne neuralgije. Bilo koji od ova tri antikonvulziva koristi se incijalno samostalno, a doza se povećava uz zavisnosti od potrebe za kontrolu facijalnog bola. Vremenom, pacijent može zahtijevati progresivno povećanje doze koje će pružiti isti stepen olakšanja simptoma. Razvoj toksičnost može zahtijevati smanjenje doze,a pojava nekih drugih značajnih nuspojava može zahtijevati prestanak njihovog korištenja uz razmatranje drugih oblika liječenja. U ovom slučaju, drugi lijek može biti pridodat prvom ili zamijeniti primarni. S vremena na vrijeme, potrebno je koristiti dva ili tri medikamenta istovremeno. Oko 2/3 pacijenata adekvatno odreaguje na antiepileptike, ali 1/3 ne može tolerirati nuspojave ovih lijekova. Dakle, oko 1/2 bolesnika su kandidati za operativni tretman nakon neuspjele medikamentozne terapije. Važno je prepoznati da opijati nisu odgovarajući lijekovi za dugoročno liječenje tic-a. Ova vrsta neuropatske boli često ne odgovori na opioidnu terapiju. Jedini izuzetak može predstavljati prvo iskustavo tic-a i potrebno je vrijeme da bi se uspostavila adekvatna razina antikonvulzivnih lijekova. U takvim slučajevima opioidi mogu umanjiti bol i anksioznost pacijenta, ali oni nikada nisu adekvatan tretman tic-a tokom dužeg vremenskog perioda. Drugi oblici terapije, kao što su akupunktura, biljni preparati, vitamini, magneti i ostalo, nemaju nikakvu ulogu u liječenju tic-a. Suština kupiranja trigenimalne boli ogleda kroz adekvatnu antikonvulzivnu terapiju ili hirurški tretman. Blokada živca rijetko pruža olakšanje bola smanjenjem dužine dejstva potencijalne nokse.

Hirurški tretman

Medikametozni tretman uvijek treba prethoditi hirurškom zahvatu koji je neopravdan, osim ako farmakološka terapija nije dovela do ublažavanja bolova ili su se javile određene nuspojave. Tri primarna hirurških tretmana su radiofrekventna gangliolizа, stereotaksijska radiohirurgija i mikrovaskularna dekompresija.

Gangliolizа ganglion Gasseri

Trigeminalna gangliolizа sprječava rizik kraniotomije i otvorenog hirurškog tretmana, a ima za cilj da ugasi selektivna A-δ i C vlakna (nociceptivna) uz očuvanje A-α

i ß vlakana (na dodir). Repetitivna je ukoliko se bol ponavlja, a povezana je sa minimalnom stopom morbiditeta. U postupku gangliolize, *ganglion Gasseri* i pripadajući senzorni korijen trigeminusa su ledirani, uz očekivanje da se tako postiže dugotrajniji učinak nego nakon neurektomije, zato što je neuronska regeneracija manje vjerovatna nego u oblastima perifernih trigeminalnih grana. U prošlosti izvođena je anteriorna trigeminalna rizotomija prikazujući tako ledirani dio svih vlakana ili glavnog vlakna trigeminalnog senzornog korijena pripadajućeg Gasservog ganglija. Postupak radiofrekventne gangliolize izvodi se pod ultrazvučnim monitoringom pri čemu se igla plasira kroz obraz, duž mandibularne grane (V_3) koja prolazi kroz foramen ovale, a zatim pozicioniranjem igle u ganglion Gasseri i odgovarajući senzorni korijen trogranog živca. Mjesto ulaska igle je 2,5 cm lateralno od ugla usana koja se vodi naprijed kroz foramen ovale do petrosfenoidalne junkcije i pozicionira u nivou ganglija i odgovarajuće aficirane trigeminalne grane koja onda može biti lagano stimulirana preko vrha igle. Generalno, na mandibularnu granu nailazimo 1 cm, maksilarnu granu na 2 cm, a oftalmičku na 3 cm nakon penetracije kroz foramen ovale. Kada se vrh igle idealno pozicionira, pacijent se lagano budi i jedan od korijenova trigeminalnog živca stimulira u cilju potvrđivanja stimulo - provocirajuće kožne parestezije u bolnoj trigeminalnoj arei. Kontrakcije mastikatornog i pteroigoidnog mišića mogu se javiti već prilikom nižih stimulacija. Pacijent se tada reanestezira i producira neuralno oštećenje pomoću struja radiofrekvencije koje stvaraju termalne lezije. Gangliolizа se može načiniti i u općoj anesteziji koristeći Fogartijev balon kateter u cilju mehaničkog oštećenja ganglija ili ubrizgavanjem glicerola u cisternu trigeminalnog ganglija. Cilj je produciranje najmanjeg neurološkog deficita koji će kontrolirati bol pacijenta. Gangliolizа bilo kojom metodom proizvodi olakšanje bolova duže nego blokada živca ili avulzije periferne grane. Radiofrekventna gangliolizа nudi 80% šanse za jednogodišne olakšanje bolova i 50% šanse za petogodišnji uspjeh u oslobađanju bolova. Oko 5% do 10% neće osjetiti olakšanje simptoma upočetku ili će imati rane rekurence bola. Pet godina nakon procedure oko 25% pacijenata doživjet će recidiv bola. Stopa komplikacija radiofrekventne gangliolize je od 0,5% - 1% i uključuju meningitis, leziju drugih kranijalnih nerava, kornealnu anesteziju, slabost žvakaćih mišića i tzv. anestezija Dolorosa (kompletni senzorni gubitak) koja predstavlja najstrašniju komplikaciju ablativnih lezija trigeminusa. Nažalost, ne postoji farmakološki ili ablativni hirurški tretman koji je efikasan za ovu vrstu komplikacije. Kompresija balonom se izvodi u općoj anesteziji. Pod kontrolom ultrazvuka, uvodi se vodič igla promjera od 14-Ga kroz foramen ovale, a potom se polako naduva balon. Kompresija balonom tehnički je lakše izvodljiva od radiofrekventne termokoagulacije i proizvodi slične rezultate,te ne zahtijeva kooperativnost pacijenta. Međutim, tokom izvođenja procedure treba misliti na moguću bradikardiju. Iz tog razloga, instilacija glikopirolata bila bi poželjna prije insercije igle vodiča tokom obavljanja bilo koje vrste gangliolize. Neki autori smatraju da je rizik od hipoestezije i tzv. anestezije Dolorose niži kompresivnom tehnikom balonom i stoga je postupak izbora u bolesnika sa involviranošću oftalmološke grane trigeminusa ili kod pacijenata sa visokim hirurškim rizikom. Glicerol gangliolizа danas se rjeđe obavlja u odnosu na radiofrekventnu ili balon gangliolizu. S obzirom da se ne može precizno odrediti area insercije glicerola, rezultati su donekle nepredvidivi. Stoga je niža učestalost senzornog gubitaka i anestezije dolorose nego kod radiofrekventne gangliolize. Sa glicerol Gasseri rizolizom, dugoročni rezultati nisu baš tako dobri. Postoji 5%-15% učestalosti ranog neuspjeha i oko 20%-30% učestalosti kasnijeg neuspjeha. U principu, pacijenti su oslobođeni na duži vremenski period nakon gangliolize u odnosu na blokadu alkoholom ili avulzijom perifernih grana. Dakle, periferna neurektomija je indicirana samo kada gangliolizа nije dala željene rezultate i pacijent ne može ili ne pristaje na subokcipitalni mikrovaskularni dekompresivni hirurški tretman. Alternativno, instilacija lokalnog anestetika u "trigger" ili bolnoj zoni može dati tranzitorno olakšanje simptoma, dok se definitivna terapija ne preduzme.

Mikrovaskularna dekompresija

Vaskularna kompresija u nivou pontocerebelarnog ugla najčešći je etiološki faktor trigeminalne neuralgije. Sredinom prošlog vijeka *Peter Jannetta* razvio je operativnu tehniku u cilju odmicanja iritirajućih krvnih sudova od samog živca. Ovaj postupak naziva se mikrovaskularna dekompresija zato što iziskuje upotrebu operativnog mikroskopa i mikrohirurške tehnike. U ciljanu regiju pristupa se lateralnom kraniotomijom stražnje lobanjske jame (retromastoidna kraniotomija), a nakon što je krvni sud ili više njih odvojeno od živca, materijal u vidu sintetičke spužve ili teflona ubacuje se između njih s ciljem održavanja razdvojenosti. Trigeminalni živac se mora pažljivo i cirkumferentno prikazati cijelim intrakranijalnim to-

kom od izlaska korijena iz moždanog stabla do lateralnog ulaska u *Meckelovu* pećinu. Retrosigmoidni pristup lateralnom dijelu stražnje lobanjske jame i pontocerebelarnom uglu (APC) prvi je opisao i načinio *Sir C. Ballance* 1894. godine. Pri tome je resecirao meningealni fibrosarkom grubom disekcijom pomoću kažiprsta u dva akta. Pacijent je preživio uz ireverzibilnu leziju trigeminalnog i facijalnog živca. S obzirom da je u ranim počecima pristup lezijama cerebeluma i njegove okoline bio izrazito težak i neuspješan, *H. Oppenhaim* 1902. godine okarakterisao je cerebelarne lezije kao inoperabilne sa visokim stepenom mortaliteta od preko 70%. Stoga su početkom XX vijeka neurohirurzi postavili kao primarni zadatak istraživanje i etabliranje što sigurnijeg i minimalno invazivnog pristupa lezijama pontocerebelarnog ugla u cilju smanjenja izrazito visokog mortaliteta. 1905. godine *H. Cushing* opisao je bilateralni pristup cerebelarnim hemisferama putem tzv. *crossbow* incizije u cilju dekompresije moždanog stabla. Na temeljima ovog pristupa *Fraizer* 1905. godine preporučuje unilateralni pristup stražnjoj lobanjskoj jami s ciljem resekcije dijela cerebelarne hemisfere. Svoja iskustva vezana za resekciju akustičkih neurinoma *H. Cushing* prezentovao je u publikaciji *Tumors of the Nervous Acusticus* (1917). Impresioniran kurabilitetom akustičkih neurinoma *W.E. Dandy* 1925. godine opisao je znatno agresivniji pristup putem unilateralne, subokcipitane kraniotomije, a 1934. godine načinio postulat trigeminalne neuralgije po kome je kao njen glavni uzrok naveo arterijsku kompresiju odnosno pulzacije gornje cerebelarne arterije (SCA) na senzornu granu trigeminalnog živca unutar pontocerebelarnog ugla. Upočetku ova teorija nije naišla na podršku od strane drugih neurohirurga, da bi *W.K. Gardner* 1959. godine citirao *Dandijevu* teoriju i sugerirao da bi ipak mehanički faktor mogao biti uzrokom ozbiljne neuralgije. Kao rezultat toga usavršen je mikrovaskularni dekompresivni metod rješavanja trigeminalne simptomatologije (13).

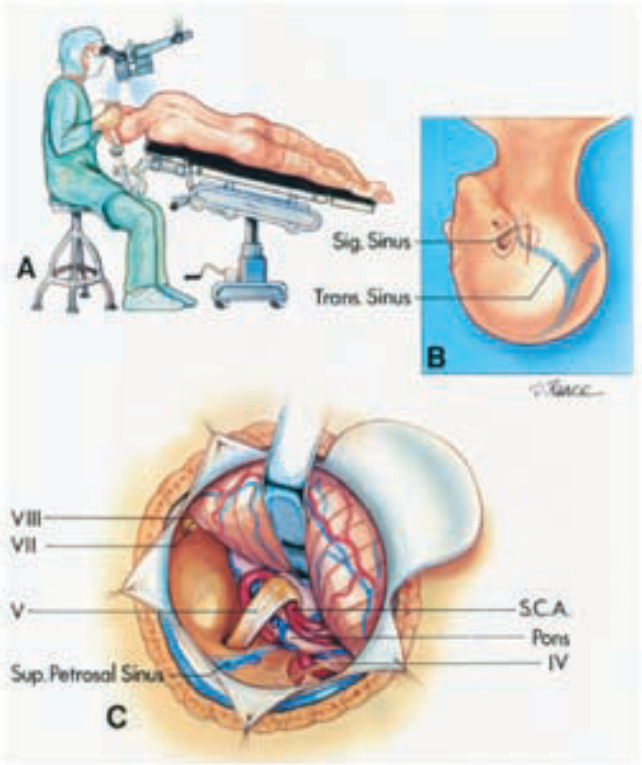
Benefiti *keyhole* koncepta lateralnog subokcipitalnog, retrosigmoidnog pristupa uveliko zavise od poznavanja anatomije pontocerebelarnog ugla. On je smješten između stražnje površine petroznog dijela temporalne kosti, moždanog kraka i petrozne površine moždanog stabla. Šest od dvanaest kranijalnih nerava smješteno je u njemu između dvije grane cerebelopontine fisure koju formiraju petrozni dio površine malog mozga i ponsa sa jedne i srednjeg kraka malog mozga sa druge strane. Pontocerebelarni ugao predstavljen je u obliku virtuelne piramide koja je svojim vrhom usmjerena anteromedijalno prema stražnjem klinoidnom nastavku,a bazom na unutrašnjoj površini skvamoznog dijela temporookcipitalne kosti. Gornja površina piramide odgovara retroselarnoj arei i inferiornoj površini tentorijuma sa trohlearnim nervom koji prolazi kroz nju. Inferomedijalna površina piramide veoma je bliska foramen magnumu, vertebralnoj arteriji i *n. hypoglossusu*. Prednja površina piramide odgovara stražnjoj površini petroznog dijela temporalne kosti,a stražnja petroznoj površini moždanog stabla i malog mozga. Većina neurovaskularnih struktura (SCA, AICA, PICA, III-XII KN) smješteni su u medijalnoj trećini piramide. Pozicija i veličina retrosigmoidne kraniotomije zavisi od mjesta ciljane lezije. Stoga postoji niz varijacija ovog pristupa:

- Triangularna kraniotomija - za pristup strukturama gornjeg dijela virtuelne piramide koristi se superiorna varijacija retrosigmoidnog pristupa. Kraniotomija odgovara mjestu sjecišta transferzalnog i sigmoidnog sinusa, a vizuelizacija trigeminalnog nerva omogućena je nakon retrakcije malog mozga špatulom paralelno pozicioniranom sa gornjim petroznim sinusom
- Kvadrangularna kraniotomija - za pristup strukturama središnjeg dijela virtuelne piramide koristi se centralni retrosigmodini pristup u kome je kraniotomija načinjena ispod transferzalnog,a medijalno od sigmoidnog sinusa. Prilikom retrakcije lateralne površine malog mozga špatula je plasirana paraleleno sa gornjim petroznim sinusom
- Triangularna kraniotomija - za pristup strukturama donjeg dijela virtuelne piramide koristi se kaudalni retrosigmoidni pristup dužinom sigmoidnog sinusa

Pozicioniranje pacijenta za lateralni subokcipitalni, retrosigmoidni pristup visoko je kontraverzno. U većini slučajeva, pacijent je u supinaciji pri čemu operater ostaje na ipsilateralnoj strani odignutog ramena. Ispuštanjem likvora omogućeno je rasterećenje hemisfere malog mozga čime je retrakcija špatulom nepotrebna. Ovakvo supinacijsko pozicioniranje neprihvatljivo je jedino kod osoba sa kratim vratom i izraženim ramenima gdje se pri rotaciji vrata komprimiraju neurovaskularne strukture vrata. Redoslijed pozicioniranja je sljedeći:

1. Supinacija sa odignutim ipsilateralnim ramenom
2. Elevacija glave

3. Kontralateralna rotacija za 75-100° uz ipsilateralno odignuto rame, a stepen rotacije zavisi od mjesta lezije: 75°- za lezije u novu moždanog stabla i > 90°- za lezije u nivou stražnje lobanjske jame i unutrašnjeg slušnog hodnika
4. Anterofleksija za 10°
5. Laterofleksija nije potrebna u slučaju vizueliziranja neurovaskularnih struktura APC oko unutrašnjeg slušnog hodnika. Međutim, pristup strukturama oko foramen magnuma zahtjeva laterofleksiju od 10-15°. Kod vizueliziranja struktura gornje trećine virtuelne piramide glava treba biti minimalno lateroflektirana.



Slika 5. Pozicionirnaje pacijenta za lateralni subokcipitalni retrosigmoidni pristup

Zajedničko za sve pristupe je da su smješteni ispod transferzalnog sinusa i straga u odnosu na sigmoidi sinus.

Kratak sažetak subokcipitalnog retrosigmoidnog pristupa

Nakon adekvatnog pranja i garniranja operativnog polja sterilnim materijalom načini se vertikalna incizija kože retroaurikularno. Potom slijedi longitudinalna incizija sternokleidomastoidnog mišića (SCM) sa prikazivanjem okcipitomastoidne aree.

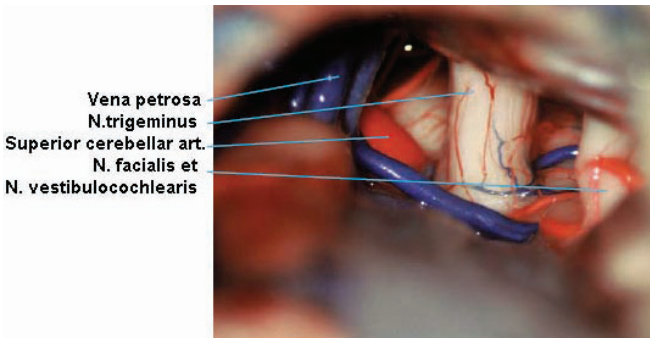
Slika 6. Linearna incizija retroaurikularno

Retrakcija muskularnog sloja treba biti pažljiva prema naprijed, a energična straga prema okcipitalnoj regiji. Pažnju treba obratiti na okcipitalnu arteriju u sklopu njenog žlijeba unutar okcipitalne kosti. Mjesto trepanacije odgovara okcipitomastoidnoj suturi kaudalno od asteriona. Uobičajna je osteoklastična kraniektomija zbog opasnosti lediranja izraženih sinusa. Drilanje unutrašnjeg ruba kosti vrši se do stražnjeg ruba sigmoidnog i donjeg ruba transferzalnog sinusa u cilju povećanja hirurškog prozora. Durotomija je oblika zakrivljenog slova C sa bazom na sigmoidnom sinusu i fiksirana lateralno duralnim šavovima. Proširenje duralnog otvora omogućava bolju vizuelizaciju oko foramen magnuma i tentorijuma. Ispuštanjem likvora iz cerebelomedularne cisterne omogućena je retrakcija cerebelarne hemisfere potpomognuta plasiranjem špatule uz gornji petrozni sinus omogućavajući tako odličnu vizuelizaciju pontocerebelarnog ugla i njegovih struktura:

- Gornja trećina: bazalna/*Rozental* vena, petrozna/ *Dandy* vena, KN V
- Centralni dio: KN III, V, VII,VIII , SCA, PCoA, BA, AICA
- Donja trećina: KN IX, X, XI, XII, VA, PICA

*KN- kranijalni nerv, SCA- superior cerebellar artery, PCoA- posterior communicating artery, BA-basilar artery, AICA- anterior inferior cerebellar artery, VA-vertebral artery, PICA-posterior inferior cerebellar artery

Nakon završetka intrakranijalne procedure intraduralni prostor se ispuni arteficijalnom otopinom uz zatvaranje dure vodonepropusnim šavovima. Koštani defekt se zatvori cementom spriječavajući tako prirastanje mišića za duru. Slijedi lokalna hemostaza i zatvaranje kože po slojevima bez epiduralne drenaže.



Slika 7. Intraoperativni prikaz neurovaskularnih struktura pontocerebelarnog ugla

Potencijalne greške

- Neadekvatna preoperativna priprema i pozicioniranje pacijenta
- Neadekvatna kraniotomija i pristup ciljanoj regiji dovodi do lezije sinusa i ozbiljnog venskog krvarenja
- Neadekvatno ispuštanje likvora posljedično prouzrokuje kontuzioni efekat na hemisferi malog mozga prilikom retrakcije špatulom
- Lezije neurovaskularnih struktura lateralnog dijela stražne lobanjske jame i pontocerebelarnog ugla
- Neadekvatno zatvaranje dure uzrokuje likvorsku fistulu odnosno likvoreju kod otvorenih mastoidnih stanica
- Neadekvatna hemostaza dovodi do nastanka značajnog potkožnog hematoma

Mikrovaskularna dekompresija obično pruža olakšanje bolova bez senzornog gubitka u licu i ima veći potencijal za proizvodnju dugotrajnog olakšanja boli. Zanimljivo je napomenuti da trigeminalna bol ne mora iščeznuti odmah nakon mikrovaskularne dekompresije. Osim toga, manipulacija živca bez odvajanja arterije prolazno će zaustaviti trigeminalnu bol koja će uskoro ponoviti javiti. Pregled literature ukazuje da je u 88,6 % slučajeva intraoperativno neurovaskularna kompresija bila odgovorna za trigeminalnu simptomatologiju, a samo u 7,5% slučajeva nije pronađena nikakva patologija (7). Rezultati mikrovaskularne dekompresije je odlična ako se identificira arterijska kompresija živca. Pulzacije gornje cerebelarne arterije (SCA) najčešći su (70-80%) uzrok tic-a. Kada se bol doživljava u regiji V_2 ili V_3 grane, uobičajeno intraoperativni nalaz ukazuje na kompresiju rostralnog i prednjeg dijela živca. U 10% slučajeva kompresiju uzrokuje prednja inferiorna cerebelarna arterija (AICA) u kaudalnom i stražnjem dijelu živca, najbliže VI KN. Venska kompresija utiče na živac u 5%-13% slučajeva. Početna stopa neuspjeha mikrovaskularne dekompresije je u rasponu od 5%-10%. Nakon toga, stopa recidiva bola u prosjeku je oko 3,5% godišnje. Ovaj postupak je kontraindiciran kod pacijenata sa atipičnim facijalnim bolom zbog postignutih loših rezultata. Magnetna angiografija efikasno isključuje sekundarne uzroke tic-a čime se opravdava mikrovaskularni dekompresivni tretman. Ako ne postoji značajna vaskularna kompresija tokom operativnog tretmana, glavni senzorni korijen trigeminusa može biti djelomično podijeljen u nivou ponsa (posteriorna trigeminalna rizotomija). Ovaj oblik ima sličnu vjerovatnost ublažavanja bolova, ali će izazvati određeni stepen hipoestezije lica. Intrinzična somatotopska organizacija živca ima tendenciju poštede superiornog oftalmičkog segmenta prilikom djelomične senzorne rizotomije 2/3 lateralnog dijela živca. U poređenju sa drugim hirurškim tretmanima, široko je prihvaćeno da je mikrovaskularna dekompresija povezana sa najnižom stopom recidiva i senzornog gubitka, iako postoji veći i ozbiljniji rizik od morbiditeta (5%) i mortaliteta (0,5%) nego nakon tretmana *Gamma Knife* radiohirurgijom ili gangliolizom. On ima najbolju dugoročnu stopu uspjeha u odnosu na bilo koji drugi raspoloživi hirurški tretman. U slučaju recidiva bola nakon mikrovaskularne dekompresije, reeksploracija živca se može izvesti, međutim uz manje zadovoljavajuće rezultate. Pri tome se najčešće ne nađe patološki kompresivni vaskularni efekat na trigeminalni živac, pa se parcijalna rizotomija treba uzeti u obzir kao oblik tretmana.

Stereotaksijska radiohirurgija

Gamma Knife radiohirurgija zagovarana je kao minimalno invazivni hirurški pristup i alternativa mikrovaskularnoj dekompresiji ili perkutanoj operativnoj metodi liječenja. Kratkoročni rezultati su više-manje slični kao u slučaju gangliolize, iako kao što je navedeno za sve druge vrste tretmana ovog sindroma, atipična klinička slika ili historija prethodnog hirurškog tretmana smanjuje stopu uspjeha. Trenutno postoje dvije vrste radiohirurških tretmana: linearni akceleratori (linacs) i *Gamma Knife*. Izvještaj iz 2009. godine pokazuje da je više od 2.800 pacijenata širom svijeta

od 1999. godine tretirano *Gamma Knife* metodom. Oko 70%-80% pacijenata su u kratkom vremenskom periodu bili oslobođeni bola, iako je kod 50% slučajeva nastupio relaps simptoma. Doze od 60-90 Gy korištene su u jednoj seansi, a većina pacijenata je odgovorilo pozitivno na šestomjesečni radiohirurški tretman, sa medijanom od 2 mjeseca uz veoma malu učestalost komplikacija. Ovi rezultati su obećavajući, iako ostaje da se vidi stopa recidiva i dugoročnog morbiditeta. U drugoj nedavnoj studiji od 102 bolesnika, bez obzira na stopu ranog odgovora od 81%, 56% pacijenata koji su imali početno olakšanje bola pretrpjeli su kasniji neuspjeh liječenja. Nuspojave uključuju dizestezije lica, iritaciju rožnice, vaskularna oštećenja, gubitak sluha i slabost lica, varirajući u zavisnosti od doze i ciljane regije. Čudno, umanjenje bolova obično se ne javlja 2-12 sedmica nakon radiohirurškog tretmana.

Periferna neurektomija

Resekcija ili avulzija jednog od trigeminalnih ogranaka ima svoje mjesto u historijatu liječenja trigeminalne neuralgije, ali danas je rijedak modalitet liječenja u zemljama sa razvijenim zdravstvenim sistemima. To stvara potpunu anesteziju u distribuciji avulzirane grane, što može predstavljati značajan invaliditet za pacijenta. Obezboljavanje rijetko traje više od godinu dana ili slično, a ponavljanje postupka ne proizvodi dobre rezultate kao i primarni tretman. Međutim, ukliko gangliolizа i radiohirurgija nisu moguće ili nisu dovele do željenih razultata kod pacijenta, onda bi se takav treman mogao razmatrati kao opcija.

Trigeminalna traktomija

Kada svi tretmani nisu doveli do poboljšanja kliničke slike, sekcionisanje silaznog trigeminalnog trakta u produženoj moždini proizvodi gubitak osjećaja bola i senzacije temperature na istostranoj strani lica i ždrijela uz poštedu osjećaja za dodir. To se ostvaruje kroz malu subokcipitalnu kraniotomiju i C1 - C2 laminektomiju. U današnjim uslovima ovaj oblik tretmana nije toliko čest, iako je također opisana perkutana metoda.

Zaključak

Pacijentu sa trigeminalnom neuralgijom koji nema verificiranu mass leziju cijelim tokom trigeminalnog stabla i njegovih ogranaka, potrebno je preporučiti odgovarajući farmakološki tretman. Medikamentozni tretman je uspješan u oko polovine pacijenata. Ukoliko on ne pokaže zadovoljavajuće rezultate onda je potrebno uzeti u obzir jedan oblika hirurškog liječenja. Izbor treba biti zasnovan na lokalizaciji bola, starosti i zdravstvenom stanju pacijenta, iskustvu i preferencijama hirurga. Na primjer, za pacijente starije životne dobi sa dosta komorbiditetih stanja tretman tic-a Gamma knife metodom ili gangliolizom treba ponuditi kao primarni hirurški tretman. Sekundarne ablativne procedure, poput avulzije perifernih grana trigeminusa, trigeminalna rizotomija ili trigeminalna traktotomija, treba uzeti u obzir kada tri osnovne procedure nisu moguće. Pacijent sa tic-om može trebati različite oblike tretmana tokom života. Ljekar treba biti svjestan mogućnosti odabira jedne, najvjerovatnije metode liječenja u datom trenutku sa najmanjim mogućim rizikom.

Reference

1. Ellenbogen RG, Abdulrauf SI, Sekhar LN. Principles of neurological surgery. Elsevier Health Sciences, 2012.
2. Rengachary SS, Ellenbogen RG, eds. Principles of neurosurgery. Elsevier Mosby, 2005.
3. Obermann M, Zaza K. Update on trigeminal neuralgia. Expert review of neurotherapeutics 2009;9: 323-9.
4. Cruccu G et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. European Journal of Neurology 2008;15: 1013-28.
5. Jannetta PJ. Vascular decompression in trigeminal neuralgia. The cranial nerves. Springer Berlin Heidelberg, 1981; 331-40.
6. Joffroy A, Levivier M, Massager N. Trigeminal neuralgia. Pathophysiology and treatment. Acta Neurologica Belgica 2001;101: 20-5.
7. Zakrzewska JM, Akram H. Neurosurgical interventions for the treatment of classical trigeminal neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2011; 9:CD007312.
8. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology 2008; 1:1183–90.

9. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia—pathophysiology, diagnosis and current treatment. British Journal of Anaesthesia 2001;87:117-32.
10. Perić B et al. Trigeminal Neuralgia – Case and Treatment Analysis at the Department of Oral Surgery of the University Hospital Dubrava. Collegium antropologicum 2014;38:685-9.
11. Dos R, Cristiane R et al. Clinical aspects and pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia 2014; 11: 286-92.
12. Standring S et al. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. American Journal of Neuroradiology 2005;26:2703.
13. Perneczky A. Keyhole Approaches in Neurosurgery: Volume 1: Concept and Surgical Technique. Vol. 1. Springer Science & Business Media, 2009.
14. https://quizlet.com/112972944/reflexes-signs-and-neurologic-tests-flash-cards/
15. https://www.google.ba/search?q=ispitivanje+mandibularnog+refleksa&client=firefox-a&rls=org.mozilla:enUS:official&channel=fflb&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwji3cbf9NvLAhUFYpoKHaZwAMwQ_AUIBygB&biw=1280&bih=885#channel=fflb&tbm=isch&q=corneal+reflex&imgrc=p3EiG-dO0yuwDM%3A

Stručni članak

SAVREMENI KONCEPT LIJEČENJA HIDROCEFALUSA KOD DJECE

Hidrocefalus kod djece

Hakija Bečulić[1], Rasim Skomorac[1], Aldin Jusić[1], Alma Mekić – Abazović[2], Fahrudin Alić[1], Anes Mašović[1], Gouda Abdelhakim[3]

Sažetak

Hidrocefalus predstavlja porast volumena intraventrikularnog sadržaja sa konsekutivnom dilatacijom moždanih komora i porast volumena vanjskog subarahnoidalnog prostora. Hidrocefalus se može javiti u svim dobnim skupinama, ali je njegova etiologija i patofiziologija značajno različita kod određenih dobnih skupina. U slučaju poznatog uzroka hidrocefalusa, npr. opstrukcija uzrokovana intrakranijalnim tumorom, uklanjanjem uzroka bolesti u većini slučajeva dolazi do regresije bolesti. U ostalim slučajevima postoji niz metoda i operativnih tehnika kojima se liječi hidrocefalus. Izbor metode i tehnike liječenja ovisi o vrsti, ekstenzivnosti hidrocefalusa, ostalim oboljenima i sl. Najčešće se koristi ventrikuloperitoneostomija kao metoda liječenje hidrocefalusa. Osim toga, postoje i privremene metode za redukciju volumena likvora i povišenog intrakranijalnog pritiska, kao što je plasiranje vanjske ventrikularne drenaže. Bez obzira koliiko jednostavno izgledale tehnike kojima se liječi hidrocefalus, treba imati na umu da je to jako kompleksno oboljenje sa veoma velikim brojem komplikacija.

Ključne riječi: povišen volumen likvora, opstrukcija, drenaža, komplikacije

Autor za korespodenciju:

Hakija Bečulić

Služba za neurohirurgiju

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 405 133; +387 32 405 534;

E-mail: dr_beculichakija@hotmail.com

[1]Služba za neurohirurgiju, [2]Služba za onkologiju i radioterapiju, [3]Služba za vaskularnu hirurgiju, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Hidrocefalus se najjednostavnije definira kao porast volumena intraventrikularnog sadržaja sa konsekutivnom dilatacijom komora (unutarnji hidrocefalus) i porast volumena eksternog subarahnoidalnog prostora (vanjski hidrocefalus). Prema uzroku nastanka može biti urođeni i stečeni. Incidenca urođenog hidrocefalusa iznosi oko 0,8 do 1,9/1000 živorođenih. Ipak, iako je relativno rijedak, hidrocefalus je najčešće neurohirurško oboljenje u pedijatrijskoj neurohirurgiji, bilo da je primaran ili se radi o sekunadarnoj kondiciji kao posljedica drugog oboljenja (1-3).

Tretman hidrocefalusa historijski ima tri perioda. Prvi period je otkrivanje prve valvule od strane *Holtera*. Drugi period obuhvata podešavanje valvule za regulaciju pritiska, uvođenje antisifon mehanizma i programabilnih valvula, dok je treći period primjena endoskopije u liječenju hidrocefalusa (2-6).

Moderne neuroradiološke tehnike su nezaobilazne u dijagnostici hidrocefalusa i evaluaciji njegovog porijekla (1).

Cerebrospinalni likvor

Cerebrospinalni likvor (CSF) je bistra, bezbojna tekućina koja ispunjava ventrikularni sistem mozga i subarahnoidalni prostor. Sekrecija CSF-a je aktivan proces. Oko 70% likvora producira pleksus horoideus lateralnih komora, dok je oko 30% ekstraarahnoidalnog porijekla (kapilarna ultrafiltracija, ependim, metabolička voda). Produkcija likvora kod djece i kod odraslih je konstantna i identična i iznosi oko 0,35 ml u minuti, odnosno 500 ml dnevno. Likvor iz lateralnih moždanih komora preko *Monroovog* otvora odlazi u treću moždanu komoru, a iz nje preko akvedukta u četvrtu moždanu komoru (1). U subarahnoidalni prostor odlazi kroz *apertura mediana Magendi* i *aperturae laterales Luscka*. Dalja cirkulacija se odvija na osnovu razlike pritisaka prema sagitalnom sinusu u kojeg se drenira preko arahnoidalnih vilusa. Arahnoidni vilusi se razvijaju u prvih 18 mjeseci života (1, 2). Razvojem arahnoidnih vilusa dolazi do postepenog kompenzovanja hidrocefalusa, tako da kod nekih pacijenata, i pored insuficijencije šanta dolazi do uspostavljanja ravnoteže u likvorskoj drenaži. U ovom periodu postoje alternativni pravci resorpcije koji su dominantniji: pleksus horoideus, perivaskularni i perineuralni prostori. Ovo su veoma važni mehanizmi koji omogućavaju kompenziranje hidrocefalusa jako razvijenim alternativnim putevima resorpcije. Kod odraslih osoba ovaj mehanizam je mnogo oskudniji nego kod djece, što je razlog za slabiju mogućnost kompenzovanja hidrocefalusa kod odraslih osoba. Proces resorpcije likvora je u linearnoj korelaciji sa njegovim pritiskom, koji obezbjeđuje gradijent pritiska za njegovu drenažu (1).

Patofiziologija hidrocefalusa

Postoji više etioloških faktora koji mogu dovesti do razvoja hidrocefalusa:

1. Povećana produkcija likvora je veoma rijedak uzrok hidrocefalusa: hipervitaminoza A, tumori horoidnog pleksusa;
2. Opstrukcija protoka likvora: ispred mjesta opstrukcije raste pritisak likvora koji uzrokuje porast gradijenta pritiska na zid komore, parenhim i subarahnodalni prostor. Ventrikularna dilatacija dovodi do lediranja parenhima mozga, te posljedičnog reduciranja subarahnoidalnih prostora na konveksitetu mozga;
3. Opstrukcija resorpcije likvora na nivou vilusa može uzrokovati hidrocefalus: unutarnji i vanjski.

U načelu hidrocefalus se može razvijati u dva pravca:

- Akutni hidrocefalus: intrakranijalna hipertenzija i cerebralni perfuzioni pritisak dovode do cirkulatornog aresta u mozgu. Klinička slika je progresivna sa iznenadnim i naglim pogoršanjem kliničko – neurološkog statusa. Zahtijeva hitnu operativnu intervenciju.
- Hronični hidrocefalus: ventrikularna dilatacija se zaustavlja kada se uspostavi ravnoteža sa kompenzatornim mehanizmima. Gradijent pritiska opada, ali ostaje ventrikularna dilatacija sa svim konsekvencama na okolni mozak (2, 7-10).

Specifične situacije kod novorođenčadi i dojenčadi su subduralni higrom i benigni vanjski hidrocefalus. Evolucija i jednog i drugog ide u smislu spontane regresije i obično nije potrebna drenaža. Mehanizam nastanka se tumači insuficijencijom drenaže likvora tzv. alternativnim putevima resorpcije koji su ranije opisani. Obzirom da u tom periodu još uvijek nisu razvijeni arahnoidni vilusi, dolazi do smetnji u resorpciji likvora i nakupljanju u subarahnoidalnom prostoru (pericerebelarni higrom). Vremenom dolazi do pucanja arahnoideje i ulaska tekućine u subduralni prostor (subduralni higrom).

U većini slučajeva se prate i spontano regrediraju do druge godine života. Razlog regresije je značajniji razvoj i diferencijacija arahnoidnih vilusa (1-9). Operativna intervencija je indicirana kod izražene kompresije mozga. Najčešći uzroci zatvaranja alternativnih puteva resorpcije likvora su meningitis i encefalitisi, povrede po tipu sitnih krvarenja kod difuzne aksonalne lezije, ostala intrakranijalna krvarenja itd. Ovakve subduralne kolekcije se često viđaju kod zlostavljane djece *(Shaken baby syndrome)*. Druga karakteristika sindroma zlostavljanog djeteta je postojanje tačkastih hemoragija na retini. Zbog toga se svakom djetetu sa postojanjem subduralnih higroma treba napraviti pregled očnog dna (1, 2, 10-12).

Etiologija

Etiološke faktore koji uzrokuju hidrocefalus kod djece dijelimo na antenatalne i postnatalne. U narednom tekstu ćemo evaluirati najznačajnije uzroke i mehanizme koji dovode do razvoja hidrocefalusa kod djece.

Opstrukcija Silvijevog akvedukta, koja je prisutna kod 10% slučajeva hidrocefalusa kod novorođenčadi. Može se manifestirati kao primarna i kao sekundarna stenoza akvedukta (intrauterine infekcije, hemoragija i tumori). Može se dijagnosticirati u kasnijoj dobi i kod odraslih. Kod odraslije djece i odraslih manifestira se kao perzistentna makrokranija i glavobolja (1).

Dandy - Walker malformacija čini 2-4% uzroka hidrocefalusa kod djece. Karakterizira se parcijalnom ili totalnom agenezijom vermisa, ekspandiranjem četvrte komore u stražnju jamu formirajući veliku cističnu ekspanzivnu leziju prekrivenu tankim meningo - ependimalnim slojem. Može biti izolirana ili u sklopu drugih malformacija, kao što su agenezija korpus kalozuma, rascjepi nepca, malformacije oka i srca, te angiomi lica. Hidrocefalus kao posljedica opstrukcije toka između četvrte komore i subarahnodalnog prostora razvija se obično u prva tri mjeseca života (2).

Arnold - Chiari II malformacija se prezentira malom stražnjom lobanjskom jamom, povećanim foramen magnumom, hipoplazijom malog mozga, klinastom devijacijom moždanog stabla, kaudalnom descenzijom tonzila malog mozga kroz foramen magnum. Obično je asocirana sa meningomijelokelom (1, 2).

Malformacije Galenove vene i opstrukcije vene cave superior mogu biti uzrok hidrocefalusa (2, 13).

Intraventrikularna hemoragija predominantno uzrokuje hidrocefalus kod prematurusa. Hidrocefalus se razvija najčešće unutar mjesec dana.

Intrauterine infekcije, kao što su toksoplazmoza, citomegalovirus itd., mogu uzrokovati hidrocefalus upalom i sklerozom arahnoidnih prostora i sekundarnom akveduktalnom gliozom (10-14).

Krvarenja kao posljedica traume novorođenčeta prisutna su kod oko 25% asimptomatskih neonatusa. Najčešće su lokalizirana u stražnjoj lobanjskoj jami. Razvoj hidrocefalusa korelira sa obimom krvarenja. Hidrocefalus može biti tranzitoran (12, 14).

Infektivni meningitis može uzrokovati komunikantni hidrocefalus, posebno tuberkulozni i purulentni. Kod neonatusa teško oštećenje mozga može nastati kao posljedica djelovanja gram negativnih bakterija sa konsekutivnim hidrocefalusom (2).

Karcinomatozni meningitis dovodi do opstrukcije protoka likvora (1).

Ekspanzivni procesi, kao što su: tumori, apscesi, arahnoidne ciste i hematomi, mogu uzrokovati hidrocefalus. Tumori lateralnih komora, kao što su gliomi horoidnog pleksusa, papilomi i karcinomi), tumori poda treće komore (optički gliomi, kraniofaringeomi, pinealni tumori), tumori stražnje jame (astrocitom, meduloblastom i ependimom), mogu uzrokovati hidrocefalus (1-8).

Hidrocefalus je rijetko posljedica traume glave i uglavnom se radi o tranzitornom hidrocefalusu (2).

Neurohirurške procedure sa posljedičnom hemoragijom mogu dovesti do opstrukcije toka likvora i hidrocefalusa (1, 2).

Klinička prezentacija

Svakako iznenadna i progresivna simptomatologija akutnog porasta intrakranijalnog pritiska zahtijeva urgentnu dijagnostiku i hirurško intervenciju. Dakle, akutni hidrocefalus, bez obzira na etiologiju zahtijeva hitnu intervenciju.

Klinička slika ovisi o dobi i uzrocima koji su doveli do hidrocefalusa (2).

Hidrocefalus kod prematurusa

Najvažniji znak hidrocefalusa kod prematurusa je nagao i rapidan porast obima glave. Kod zdravog pre-

maturusa obim glave (OG) raste 1 cm sedmično. Kod hidrocefalusa glava ima globoidan oblik sa napetom velikom fontanelom, izbočenom iznad nivoa poglavine, sa distenzijom vena poglavine, epizodama apneje i bradikardije koji ukazuju na intrakranijalnu hipertenziju. Uz navedeno postoje i neki nespecifični simptomi kao što su odbijanje hrane i povraćanje. Edem papile i pareza abducensa su rijetki u ovoj dobi. Prema tome, pregled fundusa nema dijagnostički značaj (1, 2, 8-12).

Tabela 1. Fiziološki porast obima glave u odnosu na dob

Rast obima glave u odnosu na dob	
Prematurus	1 cm sedmično
Terminsko dijete	2 cm mjesečno
0-3 mjeseci starosti	1 cm mjesečno
4-6 mjeseci starosti	0,5 cm mjesečno
6-12 mjeseci starosti	0,5 cm mjesečno

Hidrocefalus kod donesenog djeteta

Najčešći incijalni znak je napetost prednje fontanele i abnormalan rast glave, koji, ukoliko se hidrocefalus razvija u prva dva mjeseca, vode do makrokranije. Od ostalih znakova to su iritabilnost, poraćanje, pospanost, hipotonija skeletne muskulature, znak zalazećeg sunca, distenzija vena poglavine. Edem papile je rijedak i stoga, pregled fundusa u ovoj dobi nema značaja u procjeni hidrocefalusa. Kod izražene intrakranijalne hipertenzije može se vidjeti retinalna hemoragija (2, 12-14).

Hidrocefalus kod malog djeteta

Znaci akutnog hidrocefalusa: glavobolja, povraćanje, diplopije (pareza abducensa), *Perinaud* znak, dvoslike, gubitak oštrine vida, edem papile (obično prisutan ako proces traje više od dvije sedmice). Perzistentan hidrocefalus može dovesti do atrofije optičkih nerava i sljepila. Bol u vratu, napetost vrata, opistotonus, kardiorespiratorne smetnje, *Cheyne - Stokesovo* disanje i poremećaji stanja svijesti su znaci tonzilarne hernijacije (2).

Hronični hidrocefalus se karakterizira makrokranijom, ukoliko se proces razvija u prve dvije godine života, zatim mentalnom deteriorizacijom (smetnje pažnje u školi, smanjenje uspjeha u školi, poremećaji memorije i ponašanja), smetnjama hoda, smetnjama mokrenja i umokravanjem ili kasnijim uspostavljanjem kontrole sfinktera (2, 4-8).

Epileptički napadi su rijetki kao manifestacija unutarnjeg hidrocefalusa (5% slučajeva). Obično nastaju kod eksternog hidrocefalusa i postraumatskog subduralnog hematoma (2).

Dijagnostika

U evaluaciji neonatalnog hidrocefalusa, posebno postavljanju sumnje na njegovo postojanje, koristan je transkranijalni ultrazvuk. Ipak, slikovne pretrage su dominantne kada je u pitanju preciznija evaluacija hidrocefalusa i odluka o eventualnom operativnom liječenju (2).

CT glave sa i bez kontrasta ukazuje na slijedeće momente:

- Povećan volumen moždanih komora (posebno temporalni rogovi), baloniranje frontalnih rogova *(Mickey mouse ventricles)* i dilatacija treće moždane komore. Dilatacija ventrikula se mjeri na slijedeći način: bifrontalni dijametar je odnos najvećeg dijametra vanjskih ivica frontalnih rogova sa dijametrom koji povezuje tabule interne u istoj ravni. Ukoliko je ovaj odnos veći od 0,50 postoji aktivni hidrocefalus. *Evanov* dijametar je odnos maksimalnog dijametra vanjskih rubova frontalnih rogova sa biparijetalnim dijametrom. Hidrocefalus postoji ukoliko je ovaj dijametar veći od 0,30 (1-9).
- Transependimalan tok CSF i sniženje denziteta periventrikularne zone koja ukazuje na aktivan hidrocefalus (1).
- Promjene subarahnoidnih prostora: komprimirani kod unutarnjeg hidrocefalusa i prošireni kod vanjskog hidrocefalusa. Međutim ne daje najpreciznije podatke o karakteru kolekcije (2).
- Kalcifikacije kod arteriovenske malformacije i oligodendroglioma.
- Aplikacijom kontrasta preciznije se vizualiziraju tumorske lezije, arteriovenske malformacije, malformacije Galenove vene, tromboza duralnih sinusa (1, 2).

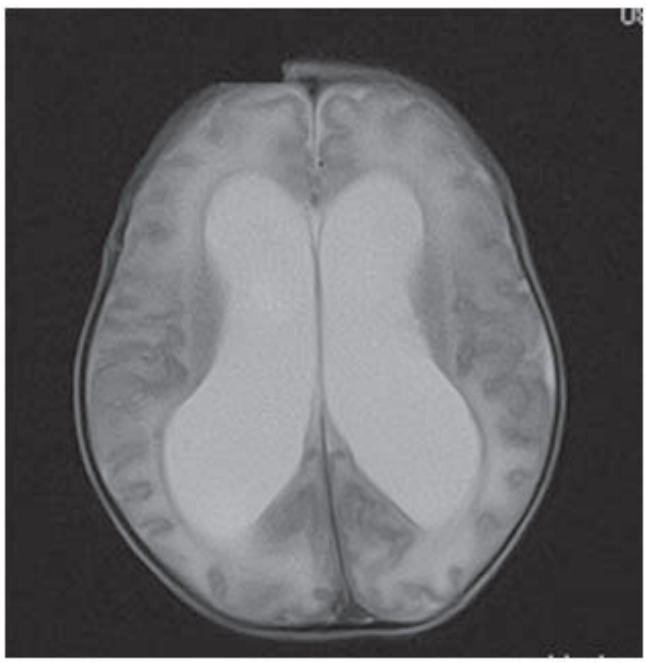
MRI kod djece se obično radi u sedaciji i daje preciznije podatke od CT-a.

MRI može ukazati na:

- Unutarnji hidrocefalus: dilatacija komora proksimalno od mjesta opstrukcije. Na T2 sekvencama se preciznije vizualizira transependimalni protok likvora u vidu hipersignala (slika 1).
- Vanjski hidrocefalus se prezentira kao ekstraasijalna kolekcija tečnosti deblja od 1 cm. Češći je kod

muškaraca. Obično je posljedica traume i nalazi se oko frontalnih režnjeva i interhemisferično. Pokazuje tendencu spontane rezolucije. Ne treba ga zamijeniti sa hroničnim subduralnim hematomom.

- MRI može ukazati na mjestu i prirodu opstrukcije toka likvora: tumori, akveduktalna stenoza, AVM itd. Vizualizacija vaskularnih lezija kao uzroka hidrocefalusa se upotpunjuje angiografskim snimcima (1, 2, 4-6).



Slika 1. MRI snimak (T2 aksijalna sekcenca) unutarnjeg hidrocefalusa (Služba za neurohirurgiju, Kantonalna bolnica Zenica)

Klasična angiografija se rijetko koristi u evaluaciji hidrocefalusa i to kada je posrijedi vaskularna anomalija kao uzrok (2).

Kontinuiramo praćenje pritiska CSF i hidrodinamički testovi se rijetko koriste. Koriste se onda kada se slikovnim pretragama ne može postaviti dijagnoza i kada je nejasan uzrok bolesti. Kod novorođenčeta kontinuirano mjerenje pritiska se vrši kroz prednju fontanelu. Kod djece pritisak se mjeri intraparenhimskim kateterom ili konekcijom manometra na intraventrikularni ili lumbalni dren (2).

Liječenje hidrocefalusa

Nakon dijagnosticiranja hidrocefalus treba liječiti što ranije. Treba imati na umu da svako čekanje produžava period kompresije mozga i smanjuje izglede za uspjeh. Raniji stavovi da dijete kompenzuje povišen intrakranijalni pritisak nemaju uporišta u modernom pristupu liječenju hidrocefalusa kod djece. Koliko god je bitno da se načini drenaža likvora i spasi život djeteta, toliko je važno da se to što ranije uradi radi budućeg intelektualnog i psihomotornog razvoja.

Medikamentozni tretman

Medikamentozni tretman se primjenjuje prije primjene operativnog zahvata. Intravenska aplikacija manitola se preporučuje kod akutnog hidrocefalusa radi preveniranja unkalne i tonzilarne hernijacije. Ova metoda samo privremeno reducira intrakranijalni pritisak.

Acetazolamid reducira sekreciju likvora u pleksusu. Koristan je kod hipersekretornog hidrocefalusa i primjenjuje se skupa sa lumbalnom punkcijom.

Lumbalne punkcije mogu privremeno smanjiti pritisak likvora. Nekada se kroz perforiranu duru može napraviti likvorska fistula.

Hirurško liječenje

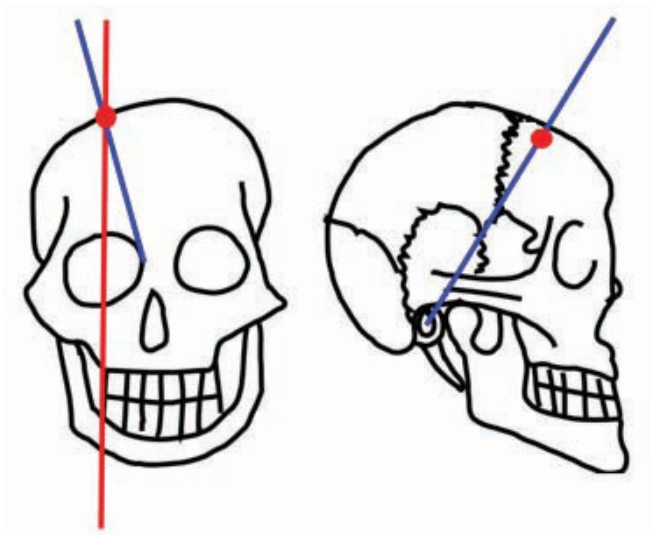
Etiološko liječenje podrazumijeva uklanjanje uzroka hidrocefalusa. Ovaj vid liječenja podrazumijeva hiruršku resekciju tumora koji uzrokuje hidrocefalus. Postresekciono, hidrocefalus regredira kod 90% slučajeva (10-14).

Pericerebralna drenaža se primjenjuje kod simptomatskog vanjskog hidrocefalusa. Sastoji se u plasiranju proksimalnog katetera u frontalni subarahnoidalni prostor kroz trepan koji se načini lateralno od vanjskog dijela VF 1 cm iza koronarne suture. Distalni dio se provede intraperitonealno. Ovdje se ne mora stavljati valvula. U najvećem broju slučajeva šant se može ukloniti nakon 2-3 godine (7-12).

Vanjska ventrikularna drenaža *(External ventricular drainage - EVD)* se sastoji od plasiranja ventrikularnog katetera u frontalni rog lateralne komore, obično desne, u lokalnoj ili općoj anesteziji. Intervencija se izvodi tako što se načini linearna sagitalna incizija kože duga oko 2.5 cm, 10 cm iza naziona. Načini se trepan 1 cm ispred koronarne suture. Slijedi koagulacija i incizija dure, te plasiranje proksimalnog katetera u frontalni rog lateralne komore. Kateter se supkutano tunelizira, fiksira i konektira za sistem za vanjsku ventrikularnu ndrenažu. Mehka tkiva se zatvore po slojevima (slika 2).

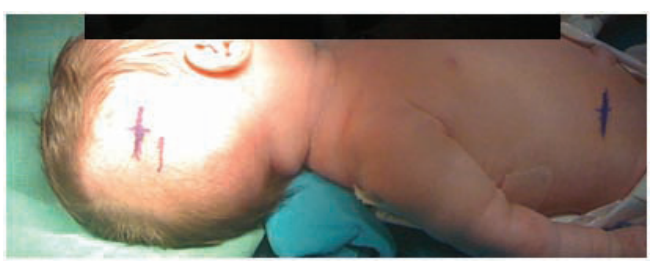
Visina pritiska na kojem drenira likvor ovisi o dobi i očekivanom intrakranijalnom pritisku kod pacijenata. Naj-

više se može drenirati oko 500 ml likvora dnevno, pod uslovom potpune opstrukcije toka likvora (8-11). EVD se primjenjuje kao urgentna metoda kod akutno povišenog intrakranijalnog pritiska. Može se plasirati u intenzivnoj njezi, ali savjetujemo plasiranje u operacionoj sali, zbog visokog rizika od infekcije. Naravno, osim rasteretne funkcije, EVD obezbjeđuje likvor za svakodnevnu analizu u okviru praćenja pacijenata. Ukoliko kod SAH-e padne nivo proteina ispod 0,5 grama po litru drenaža se može zatvoriti. Ukoliko i dalje postoji visok intrakranijalni pritisak, plasira se unutarnji drenažni sistem.



Slika 2. Anatomska projekcija Kocherove tačke

Ventrikuloperitonealna drenaža je najčešći vid definitivnog zbrinjavanja hidrocefalusa kod djece. Ventrikularni kateter se plasira proksimalno od mjesta opstrukcije, načelno u desni okcipitani ili parijetalni rog lateralne komore. Može se plasirati i u frontalni rog, ali intervencija zahtijeva duže tuneliziranje potkožnog tkiva. Sve šant operacije, kada je to moguće, izvode se sa desne strane. Pacijent se za ventrikuloperitonealni (VP) šant pozicionira su supinaciju sa blago eleviranim ipsilateralnim (obično desnim) ramenom (Slika 3).



Slika 3. Pozicioniranje pacijenta za ventrikuloperitonealnu drenažu sa markiranjem mjesta incizije mekih tkiva

Nakon adekvatnog pranja i garniranja operativnog polja sterilnim materijalom, načini se manji poprečni rez kože desno okcipitalno, te jedan trepanski otvor u projekciji Keenove tačke. Slijedi rez kože desno paraumbilikalno i preparacija slojeva do peritoneuma. Potom se, tunelizira potkožno tkivo i provuče distalni kateter. Incidira se i koagulira dura, te punktira desna lateralna moždana komora komora, odnosno njen okcipitalni rog. Plasira se ventrikularni kateter na odgovarajuću dubinu (planirati prema slici na MRI), te konektira proksimalni kateter za valvulu i provjeri njena funkcionalnost, a zatim se konektira i distalni kateter i opet provjeri funkcioniranje cijelog sistema. Oba katetera se fiksiraju za valvuvlu. Distalni kateter se plasira u peritonealnu šupljinu. Slijedi hemostaza, te šav po slojevima i prevoj obje rane.

Tabela 1. Tačke na glavi u predjelu kojih se punktira lateralna moždana komora

Lokalizacija tačke	Naziv	Mjere	Način uvođenja katetera
Okcipitalno	Fraizerova tačka	3-4 cm lateralno od srednje linije, 6 cm iznad iniona	Perpendikularno na korteks, dubina 4-5 cm
Okcipitalno	Dandyjeva tačka	2 cm lateralno od medijalne linije, 3 cm iznad iniona. Ova tačka se kod novorođenčeta i dojenčeta često preklapa sa lambdoidnom suturom, te se tada pomijera u mediopupilarnu ravan	Perpendikularno na korteks i blago prema gore, na dubinu oko 4-5 cm
Frontalno	Kocherova Tačka	2-3 cm lateralno od medijalne linije paralelno sa mediopupilarnom linijom, 1 cm ispred koronarne suture.	U koronarnj ravni blago prema ipsilateralnom kantusu, au AP ravni blago prema vanjskom zvukovodu, na dubinu od oko 5-6 cm.
Parijetalno	Keenova tačka	2,5-3 cm iza uha, 2,5-3 cm iznad uha	Perpendikularno na korteks, na dubinu 5-6 cm.

Kontraindikacije za ventrikuloperitonealnu drenažu su ekstenzivne operacije u abdomenu koje stvaraju veće ožiljke, infekcija i peritonealna karcinomatoza. Neki navode i intrakranijalni maligniteti, iako nisu zabilježene česte metastaze kroz kateter (1-5).

Kod ventrikuloatrijalnog (VA) šanta distalni kateter se uvodi u jugularnu venu kroz facijalnu venu. Uvodi se u desnu pretkomoru koja se nalazi u visini šestog torakalnog kralješka (C luk) (2, 4). Preoperativna flebografija može biti korisna. Indikacije za ovu intervenciju su rijetke i ona se izvodi u slučaju postojanja kontraindikacija za ventrikuloperitonelanu drenažu. Kod VA

drenaže pacijent se uvodi u opću anesteziju, pozicionira u supinaciju uz kontralateralnu rotaciju glave. Nakon adekvatnog pranja i garniranja operativnog polja sterilnim materijalom, načini se poprečni rez kože desno retroaurikularno, te u projekciji Keenove tačke jedan trepanski otvor. Istovremeno se submandibularno, uz prednji rub *m. sternocleidomastoideusa* (SCM), načini uzdužni rez kože i ispreparira *v. facialis* koja se ulijeva u *v. jugularis interna*. Prikažu se obje vene i njihovo ušće. Tunelizira se potkožno tkivo i plasira distalni kateter. Slijedi koagulacija i incizija dure u predjelu trepana, te se plasira ventrikularni kateter. Nakon dobijanja likvora kateter se konektira za valvulu. Provjeri se funkcionalnost valvule, a potom valvula konektira za distalni kateter. Ponovno se provjeri funkcionalnost sistema. Sada se dovrši preparacija vena i ispod postave po dvije privremene ligature. Nakon zaustavljanja protoka kroz facijalnu venu ligaturama, načini se uzdužna incizija njenog zida i kroz otvor plasira distalni kateter. Obično su kateteri fabrički odgovarajuće dužine. Pozicija se može provjeriti flebografijom, C - lukom, ili jednostavno, pojava ekstrasistole tokom plasiranja distalnog katetera ukazuje da je kateter u desnoj pretkomori. Slijedi podvezivanje facijalne vene ligaturom radi fiksacije katetera.

Lumboperitonealni šant se može koristiti kod komunikantnog hidrocefalusa. Šant nije konektovan na valvulu i njegov distalni dio regulira *outflow* likvora. Odsutnost valvule povećava rizik od tonzilarne hernijacije i arteficijelne Chiari malformacije (2-8).

Ventrikulostomija ili ventrikulocisternostomija formira bajpas između dilatirane komore i subarahnoidalnog prostora. Koristi se kod nekomunikantnog hidrocefalusa. Može se koristiti i kao urgentna procedura kod opstrukcije toka likvora tumorom (10-14). Procedura se radi u općoj anesteziji, pacijent pozicionira u supinaciju sa fleksijom vrata za 30 stepeni. Načini se trapanski otvor 1 cm prekoronarno u mediopupilarnoj liniji, 3 cm lateralno od medijalne linije. Veći trepan daje dovoljno manevarskog prostora za endoskop. Za vrijeme intervencije vrši se kontinuirana irigacija ventrikula sterilnim fiziološkim rastvorom. Rigidni endoskop se uvodi u lateralnu komoru: graničnici su medijalna septalna vena, talamostrijatne vene i horoidni pleksus. Endoskopom se ulazi u treću moždanu komoru kroz *Monroov* otvor. Fenestracija poda treće komore se vrši ispred bazilarne arterije, između mamilarnih tijela i infundibuluma (premamilarna membrana). Balon za dilataciju se uvodi u otvor da bi ga proširili. Praktično, uspostavlja se komunikacija treće moždane komore sa interpedunkularnom cisternom u kojoj se nalazi bazilarna arterija. Prije intervencije treba imati nalaz angiografije radi mogućnosti postojanja bazilarne aneurizme.

Komplikacije

Kod pericerebralne drenaže to je opstrukcija proksimalnog katetera (2).

Komplikacije kod EVD:

- Opstrukcija je najčeće posljedica subarahnoidalne ili intraventrikularne hemoragije. Obično se može osloboditi prošpricavanjem sistema slanim rastvorom.
- Infekcija je obično posljedica prolongirane EVD (preko 10 dana). Kutane infekcije se liječe lokalno. Oko 75% šant infekcija uzrokuje *Staphylococcus epidermidis.*
- Klinička slika meningitisa uz porast proteina i ćelija u likvoru sugeriraju šant meningitis. Liječi se sistemskim antibioticima. Sistem se uklanja i plasira novi sterilan.
- Pretjerana drenaža i subduralni hematom su posjedica prebrze evakuacije likvora i pucanja mostnih vena (8-14).

Kod šant operacija postoji više potencijalnih komplikacija:

- Krvarenje u vidu subduralnog hematom, često akutnog zbog lediranja ipsilateralnih krvih sudova ili pucanja kontralateralnih mostnih vena.
- Sindrom slijepljenih komora *(Slit ventricles syndrome)* se manifestira glavoboljom, prvenstveno pri ustajanju, redukcijom uspjeha u školi, astenijom i poremećajem stanja svijesti. Patofiziologija je nejasna, ali naglo smanjenje komplijanse likvora je najubjedljivije (3-10).
- Hronični subduralni hematom nastaje pucanjem mostnih i kortikalnih vena, te kontinuiranim rastom i osmotskim nakupljanjem tekućine u subduralnom prostoru.
- Malfunkcija sistema je česta komplikacija i uglavnom zahtijeva promjenu dijela nefunkcionalnog sistema. Diskonekcija šanta se nerijetko događa i vizualizira se pomoću radiograma (RTG) kojim se evaluira cijeli tok sistema (2, 3).

- Peritonealne pseudociste se stvaraju oko distalnog kraja katetera i mogu biti razlogom njegove disfunkcije. Manifestiraju se abdominalnim bolom i hroničnom disfunkcijom šanta. Dijagnosticiraju se ultrazvukom.
- Sepsa i infekcije se liječe shodno tipu infekcije.
- Lokalna infekcija se liječi lokalnim metodama. Pojava sepse i menigitisa zahtijeva bakteriološko ispitivanje krvi i likvora. Odstranjuje se šant sistem i prevodi u EVD (15-20).

Kao komplikacija lumboperitonealnog šanta javlja se arteficijelni Chiari (1-5).

Komplikacije ventrikulocisternostomije su relaps hidrocefalusa zbog premalog otvora, lezija bazilarne arterije, poremećaji hipotalamičke funkcije i subduralni hematomi (2-7).

Reference

1. Dias MS, McLone DG. Normal and abnormal early development of the nervous system, in McLone DG (ed). Pediatric Neurosurgery: Surgery of the Developing Nervous System. Philadelphia, W.B. Saunders 2001; 31-71.
2. Rengachary SS, Ellenbogen RG. Principles of Neurosurgery, second edition. Elsevier Mosby, 2005.
3. Rekate HL. A contemporary definition and classification of hydrocephalus. Semin Pediatr Neurol 2009; 16(1):9-15.
4. Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA, Rigamonti D. Cerebrospinal fluid drainage and dynamics in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2009; 64(5):919-25.
5. Garne E, Loane M, Addor MC, Boyd PA, Barisic I, Dolk H. Congenital hydrocephalus - prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions. Eur J Paediatr Neurol 2009.
6. Carey CM, Tullous MW, Walker ML. Hydrocephalus: etiology, pathologic effects, diagnosis and natural history. In: Cheek WR, Marlin AE, McLone DG, Reigel DH, Walker ML, editors. Pediatric Neurosurgery. Surgery of the Developing Nervous System. 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders Co, USA. 1994; 185-201.
7. Artington MD. Congenital hydrocephalus. Neurosurg Clin N Am 2001; 12(4):737-42.
8. Vinchon M, Rekate HL, Kulkarni AV. Pediatric hydrocephalus outcomes: a review. Fluids Barriers CNS 2012; 9(1):18.
9. Colak A, Albright AL, Pollack IF. Follow-up of children with shunted hydrocephalus. Pediatr Neurosurg 1997; 27(4):208-10.
10. Kulkarni AV, Drake JM, Lamberti-Pasculli M. Cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective study of risk factors. J Neurosurg 2001; 94:195-201.
11. Sgouros S, Malluci C, Walsh AR, Hockley AD: Long-term complications of hydrocephalus. Pediatr Neurosurg 1995; 23:127-32.
12. Mangram AJ, Horna IP, Silver LC, Jarvis WR. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Guidelines for prevention of surgical infection. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20:247-80.
13. Drake JM, Kestle JR, Milner R, Cinalli G, Boop F, Piatt JJr, Haines S, Schiff SJ, Cochrane DD, Steinbok P, MacNeil N. Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. Neurosurgery 1998; 43:294–305
14. Baskin JJ, Manwaring KH, Rekate HL. Ventricular shunt removal: the ultimate treatment of the slit ventricle syndrome. J Neurosurg 1998; 88:478-84.

Pregledni članak

HRONIČNA LIMFATIČNA LEUKEMIJA

Adnan Bureković, Amna Uzunović

Sažetak

Hronična limfatična leukemija/sitnostanični limfocitni limfom je najčešća hronična leukemija u svijetu, praktično neizlječiva konvencionalnim terapijskim protokolim. Pretežno je bolest starije životne dobi i značajno smanjuje ukupno preživljenje i kvalitetu života bolesnika. Predstavlja značajan zdravstveni problem obzirom na incidencu i prevalencu jer se za liječenje i kontrolu bolesti danas izdvajaju značajna finansijska sredstva.

Karakteriše se prisustvom monoklonalne limfocitoze u perifernoj krvi i najčeše se otkriva sasvim slučajno pri rutinskoj kontroli krvne slike. Oko 70% bolesnika pri dijagnozi nemaju simptome vezane uz bolest i ne zahtijevaju diferentan hematološki tretman već se prate od strane ljekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u sprezi sa specijalistima hematolozima.

Bitno je prepoznati pravi trenutak za početak liječenja, na vrijeme prepoznati komplikacije vezane za bolest i prema potrebi primijeniti odgovarajući simptomatsko - suportivni tretman. Pored standardnih (poli) kemoterapijskih protokola baziranih na „neselektivnim“ citostaticima, posljednjih godina postignut je značajan napredak u tretmanu hronične limfatične leukemije upotrebom novih terapijskih agenasa tipa imunomodulatora kakav je lenalidomid, inhibitora tirozin kinaze kakvi su ibrutinib i idelalisib, te monoklonalnih antitijela kakvi su rituximab, ofatumumab, obinutuzumab i alemtuzumab.

Ključne riječi: limfoproliretivne bolesti, kemoterapija, ishod

Autor za korespodenciju:

Adnan Bureković

Služba za hematologiju

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 405 133

E-mail: adnan.burekovic@gmail.com

Služba za hematologiju, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Hronična limfatična leukemija je hronična limfoproliferativna (zloćudna) bolest koju karakteriše apsolutna limfocitoza u perifernoj krvi ≥5x109/L. Kod nekih zdravih individua nalazi se mali broj monoklonalnih B limfocita u perifernoj krvi (<5x109/L) i oni se klasifikuju kao monoklonalna B limfocitoza (MBL).

Obzirom na podjelu limfoproliferativnih neoplazmi prema porijeklu, kliničkom toku i mjestu najveće tumorke mase, hronična limfatična leukemija spada u grupu limfoproliferativnih neoplazmi porijekla B zrelih limfocita, indolentnog je toka i u najvećem broju slučajeva prezentuje se leukemijskom formom. Kod manjeg broja bolesnika prezentuje se isključivo limfomskom formom, odnosno dominiraju tumorski uvećani limfni čvorovi, jetra i slezena, a nerijetko i ekstralimfatični organi i tkiva (1).

U literaturi se za hroničnu limfatičnu leukemiju najčešće koristi skraćenica CLL/SLL koja predstavlja akronim engleskih izraza Chronic lymphatic leukemia/ *small lymphocitic lymphom*. Zapravo radi se o jednoj te istoj bolesti jer većina bolesnika ima istovremeno i leukemijsku i limfomsku formu bolesti tako da ta podjela nije apsolutna i danas joj se ne pridaje veći značaj. U daljem tekstu koristiće se pomenuta skraćenica CLL/SLL umjesto punog naziva hronična limfatična leukemija/sitnostanični limfocitni limfom.

CLL/SLL je bila model za naučna istraživanja o porijeklu tumorskih stanica i zloćudnih bolesti u onkologiji. Limfociti u toku svog fiziološkog sazrijevanja u imunokompetentne stanice prolaze više faza od nezrelih formi do zrelih stanica. Hronične leukemije karakteriše zastoj u sazrijevanju limfocita na nivou zrelih stanica, izbjegavanju mehanizama apoptoze odnosno programirane stanične smrti i istovremeno njihova patološka proliferacija tako da se detektuju u perifernoj krvi, formiraju infiltrate u koštanoj srži, limfnim čvorovima, jetri i slezeni kao i u drugim ekstralimfatičnim organima i tkivima.

Patološki B limfociti citomorfološki se ne razlikuju ili se diskretno razlikuju od normalnih zrelih limfocita, ali se razlikuju imunofenotipski te se u daljem dijagnostičkom postupku mora dokazati njihova monoklonalnost, da vode porijeklo od jedne maligno alterirane stanice.

Bolest se spominje još 1845. godine u nezavisnim radovima *Benneta* i *Virchowa* koji su opisali bolesnike sa leukocitozom i uvećanjem limfnih čvorova, jetre i slezene.

Epidemiologija

CLL/SLL je najčešća leukemija u odraslih sa incidencom od 2 do 6 slučajeva. Incidenca raste sa godinama života tako da se povećava i do 50 slučajeva poslije 70 godina starosti. Brojčano je najzastupljenija leukemija u zapadnoj Evropi u bijeloj rasi, čini 30% svih leukemija, odnosno 7% od svih non Hodgkin limfoma. U USA dijagnostikuje se 15.000 novih slučajeva godišnje. Sporadično se javlja u istočnoj Aziji i subsaharskoj Africi, u crnaca je rjeđa, u Azijata jako rijetka tako da Japan ima najnižu incidencu CLL/SLL.

Incidenca je općenito veća u razvijenim zemljama, zemljama sa velikom prevalencom HIV infekcije, kod imunokompromitiranih po raznim osnovama, kao što su osobe koje primaju imunosupresivnu terapiju zbog autoimnih bolesti, kod osoba ranije izloženih citostatskoj terapiji odnosno jonizirajućem zračenju. Razlog tome leži u činjenici da T limfociti kod imunokompromitiranih nisu u mogućnosti da eliminiraju infekcije limfotropnim virusima koji se smatraju mogućim etiološkim faktorima maligne alteracije stanica.

Skoro je 2 puta češća kod muškaraca nego kod žena i obično se javlja kod starijih osoba poslije pedesete godine života iako sporadično oboljevaju i mlađe osobe.

Pojam „familijarna" CLL/SLL označava činjenicu da rođaci prvog stepena imaju 3 puta veću vjerovatnoću da obole od neke limfoproliferativne bolesti (zloćudne bolesti limfocita tipa leukemije, raznih vrsta limfoma) u odnosu na opću populaciju.

U Federaciji Bosne i Hercegovine (FBiH) ne postoji registar za limfoproliferativne bolesti, pa tako ni za CLL/SLL, iz kojeg bi se mogli dobiti kvalitetni epidemiološki podaci; jedino postoji Registar za rak Bosne i Hercegovine (BiH) koji uz sve nedostatke za hematološke malignitete predstavlja jedini izvor epidemioloških podataka vezanih za zloćudne bolesti. Maligne bolesti treba prijavljivati svaki ljekar koji prvi put dođe u kontakt sa bolesnikom oboljelim od zloćudne boelsti, a istovremeno uz komunikaciju i interakciju sa epidemiološkim službama iznalaziti moguća rješenja za unapređenje Registra.

Etiologija i patogeneza

Poznato je da limfociti tokom sazrijevanja i diferencijacije u imunokompetentne stanice mutiraju svoju DNA

(deoxyribonucleic acid). Tim procesom nastaje velika raznolikost u građi T staničnih receptora i imunoglobulina što ima za cilj efikasniju borbu protiv različitih infekcija. Međutim, istovremeno je proces mutacije DNA podložniji greškama koje mogu dovesti do nastanka stanice koja je izgubila sposobnost odgovora na kontrolne mehanizme što je prvi korak ka malignoj alteraciji odnosno nastanku limfoproliferativnih bolesti. Zbog toga je i učestalost CLL/SLL kao i svih limfoproliferativnih neoplazmi veća u osoba izloženih trajnoj antigenoj stimulaciji kao što je npr. hronična, aktivna *Epstein-Barr* virusna infekcija (1).

Patologija

Patologija limfoproliferavinih neoplazmi spada u najsloženije grane patologije. Citološke analize ne mogu se koristiti za postavljanje dijagnoze već kao testovi probiranja. Uvijek treba težiti ekscizijskoj biopsiji u odnosnu na iglenu što zbog rasporeda tumora npr. u limfnom čvoru što zbog mogućnosti da tumorskog tkiva ima malo pa postoji realna mogućnost lažno negativnih nalaza.

Dijagnoza CLL/SLL može se postaviti iz uzoraka periferne krvi i koštane srži, histoloških preparata koštane srži, limfnih čvorova i drugih limfatičnih i ekstralimfatičnih (ekstranodalnih) uzoraka tkiva zahvaćenih bolešću. Važno je naglasiti da sama citomorfološka dijagnoza bez dodatne imunofenotipske i imunohistokemijske analize danas nije prihvatljiva u postavljanju dijagnoze CLL/SLL odnosno niti jedne bolesti iz skupine limfoproliferativni neoplazmi.

Tumorske stanice na svojoj površini nose neke zajedničke markere (antigene) karakteristične za limfoproliferativne bolesti. Markeri koji su karakteristični za sve B limfoproliferativne neoplazme su CD19, CD20 i CD79α. Bitno je napraviti razliku između različitih limfoproliferativnih oboljenja; za to nam koriste dodatni biljezi karakteristični za pojedina oboljenja unutar limfoproliferativne skupine. Karakteristični markeri za CLL/SLL su CD5, CD23, CD20 dim, κ ili λ (2).

Svakako najjednostavnija metoda za postavljanje dijagnoze CLL/SLL jeste imunofenotipizacija periferne krvi protočnom citometrijom. Radi se o brzoj metodi jer rezultat analize možemo imati za par sati, jednostavnoj i bezbolnoj za bolesnike jer je dovoljan uzorak periferne krvi kakav se uzima prilikom izvođenja nalaza krvne slike. Najvažnije je da je metoda visoko specifična i senzitivna. Na protočnom citometru mogu se analizirati i stanice koštane srži.

Osim citomorfološkog pregleda histoloških preparata obojenih hemalaun-eozinom nužna je već pomenuta imunohistokemijska analiza specifičnih markera tumorskih stanica.

Klinička slika

U 70% slučajeva CLL/SLL otkriva se slučajno u nalazu krvne slike koji je načinjen rutinski, nađe se leukocitoza sa apsolutnom limfocitozom koja zahtijeva dodatnu dijagnostičku obradu. Zbog toga je važno naglasiti potrebu da se uz kompletnu krvnu sliku uvijek radi i nalaz diferencijalne krvne slike. Diferencijalna krvna slika ima značaj ne samo kod sumnje na CLL/SLL već i kod drugih nejasnih leukocitoza te ljekara može pravilno usmjeriti u daljoj dijagnostičkoj obradi. Prilikom rutinskog pregleda pacijenta palpacija perifernih limfnih loža, odnosno palpacija vrata, pazušnih jama, prepona i femoralnih regija treba da postane uobičajena praksa.

Simptomi i znakovi limfocitnih tumora pa tako i CLL/SLL mogu se podijeliti u četiri skupine. To su (1):

1. opći simptomi i znakovi predstavljeni su uz umor najčešće tzv. sistemskim B tegobama: a) novonastalo obilno noćno znojenje zbog kojeg se bolesnik mora presvlačiti; b) gubitak više od 10 % tjelesne mase zadnjih šest mjeseci uz normalan unos hrane; c) nejasna i ponavljana febrilna stanja preko 38 stepeni C pretežno u večernjim satima i bez znakova infekta; d) svrbež kože naročito poslije kupanja;
2. simptomi i znakovi uzrokovani oštećenjem normalne hematopoeze i imunopoeze: najčešće prezentovani zbog izražene malokrvnosti; potom znaci krvarenja radi trombocitopenije; sklonost infekcijama osobito respiratornog i urinarnog trakta radi neutropenije i supresije imunopoeze;
3. simptomi i znakovi uzrokovani tumorskom masom: ekstranodalno zahvatanje pojedinih organa može dovesti do disfunkcije istih zavisno od lokalizacije;
4. simptomi i znakovi specifični za pojedini entitet: CLL/SLL npr. vrlo često prate autoimuni fenomeni koji mogu biti potencijalno letalni i zahtijevaju promptno liječenje kao što su autoimuna hemolitična anemija i trombocitopenijska purpura.

Dijagnostička obrada

Nakon što se postavi sumnja na CLL/SLL uvidom u krvnu sliku, diferencijalnu krvnu sliku, razmaz perifer-

ne krvi i koštane srži te klinički pregled, potrebno je sprovesti dodatnu dijagnostičku obradu (1) da bi se:

- potvrdila dijagnoza;
- ocijenila proširenost bolesti i bolest klasifikovala u jedan od kliničkih stadija;
- odredili prognostički faktori citogenetskim i molekularnim metodama;
- procijenilo opće stanje i prisustvo komorbiditeta koji mogu biti ograničavajući faktor u liječenju;
- odabrao pravi trenutak za početak liječenja;
- na vrijeme prepoznale komplikacije vezane uz bolest.

Za potvrdu dijagnoze koristimo se imunofenotipizacijom periferne krvi i koštane srži protočnom citometrijom i imunohistokemijskim pretragama koštane srži, limfnog čvora ili tumorom zahvaćenog organa.

Za ocjenu proširenosti koriste se tri klasifikacije: Rai, Binet i TTM -Jakšić i Vitale (3, 4). Pomenute klasifikacije su prikazene u tabeli 1. Njihov značaj ogleda se u pravovremenom odabiru trenutka za početak liječenja jer indolentne limfoproliferativne bolesti treba početi liječiti kad se za to pokaže potreba, a ne ranije. Sem toga imaju značaj i u procjeni ukupnog preživljenja koje se bitno razlikuje u zavisnosti od kliničkog stadija. Za procjenu proširenosti koristimo se dodatnim dijagnostičkim procedurama kao šti su: proširena paleta laboratorijskih nalaza, radiološka dijagnostika (radiografija - RTG, ultrazvuk - UZV, druge *imaging* metode).

Tabela 1. Klinički stadiji bolesti

Rai	
Niski rizik	
Rai 0	limfocitoza u perifernoj krvi ≥ $5x10^9$/L i infiltracija koštane srži >40% monoklonalnim limfocitima
Intermedijarni rizik	
Rai I	stadij 0 + limfadenopatija
Rai II	stadij 0-I + splenomegalija i/ili hepatomegalija
Visoki rizik	
Rai III	stadij 0- II + Hgb<110 g/L ili Hct <33%
Rai IV	trombocitopenija < 100 x 10^9/l zbog smanjenog stvaranja trombocita
Binet	
A	Hemoglobin ≥ 100 g/L, trombociti ≥ $100x10^9$/L, < 3 regije uvećanih limfonoda
B	Hemoglobin≥100 g/L, trombociti ≥ $100x10^9$/L, ≥ 3 regije uvećanih limfonoda
C	Hemoglobin<100 g/L, trombociti < $100x10^9$/L i bilo koji broj regija uvećanih limfonoda
Ukupna tumorska masa (TTM) Jakšić i Vitale	
TTM < 9	mala tumorska masa
TTM > 9	velika tumorska masa
TTM	promjer najvećeg limfonoda u cm + slezena pod lijevim rebarnim lukom u cm + √(broj limfocita/10^9)
Udvostručenje tumorske mase = TTM dvaput veći od prethodnog	

Citogenetske i molekularne analize su značajne za prognozu bolesti i u nekim slučajevima odabir adekvatnog (polikemo)terapijskog protokola. Prikazane su u tabeli 2. Određene citogenetske promjene imaju povoljan efekat na prognozu CLL/SLL, neke su neutralne i nemaju većeg utjecaja dok većina citogenetskih promjena utječu nepovoljno na prognozu i ukupno preživljenje. Posebno je značajna delecija kratkog kraka sedamnaestog hromozoma del(17p); njeno prisustvo označava vrlo lošu prognozu i kratko ukupno preživljenje te refrakternost na standardne polikemoterapijske protokole; kod takvih bolesnika opravdano je započeti liječenje korištenjem novijih lijekova iz reda inhibitora tirozin kinaze kakvi su ibrutinib i idelalisib; prisustvo ove citogenetske promjene predstavlja praktično jedinu indikaciju u CLL/SLL za sprovođenje alogene trasplantacije matičnim stanicama hematopoeze kod mlađih osoba dobrog perfomans statusa.

Tabela 2. Citogenetske promjene

Kompleksan kariotip		
nepovoljan		
≥ 3 nepovezane hromozomske abnormalnosti u više od jedne stanice kariotipa		
Interfazna citogenetika (FISH)		
nepovoljne	neutralne	povoljne
del (11q) del (17p)	normalan +12	del (13q) kao izolovana abnormalnost
Mutacije teškog lanca imunoglobulina (IGHV) i surogat markeri		
	povoljne	nepovoljne
DNA sekvencioniranje IGHV	>2% mutacija	≤2% mutacija
protočna citometrija CD38 Zap 70	<30% <20%	≥30% ≥20%

Za procjenu performans statusa možemo se koristiti nekim od kliničkih skorova kao što je CIRS skoring sistem koji ocjenjuje 14 organskih sistema i za koji je razvijena aplikacija za mobilne telefone da bi se pojednostavila njegova upotreba i bila dostupna svim ljekarima. Uz već opisanu standardnu dijagnostičku obradu sprovode se i dodatna testiranja: testiranje na virusne hepatitise, Coombs-ovi testovi, UZV srca i procjena ejekcione frakcije lijeve komore osobito kod bolesnika koji se planiraju liječiti kardiotoksičnim lijekovima, test na trudnoću kod žena u regenerativnoj dobi ako se planira liječenje. Posebno treba naglasiti značaj ponavljanja testiranja na virusne hepatitise obzirom da se zna desiti reaktivacija infekcije u toku ili nakon liječenja (imuno)polikemoterapijom kod određenog broja bolesnika.

Liječenje

Iako se radi o leukemiji 70% bolesnika pri dijagnozi nemaju nikakve simptome i liječenje za njih nije potrebno, odnosno stopa ukupnog preživljenje nije signifikantno veća u slučajevima ranijeg početka liječenja u toj grupi bolesnika. Klinički tok bolesti može biti izuzetno varijabilan; tako da jedna trećina bolesnika neće nikada zahtijevati liječenje; druga trećina će zahtijevati liječenje kasnije obzirom na sporu progresiju bolesti; treća trećina bolesnika sa simptomima i kliničkim znacima aktivne bolesti će zahtijevati liječenje odmah pri postavljanju dijagnoze.

Bolesnici koji ne ispunjavaju kriterije za započinjanje liječenja redovno se prate u hematološkom savjetovalištu svakih tri do šest mjeseci, zavisno od dinamike bolesti - pristup poznat kao *„Watch and wait"*.

Radi odabira pravog trenutka za početak liječenja koristi se pojam aktivne bolesti. Ukoliko bolesnik ima jedan ili više pobrojanih simptoma i znakova aktivne bolesti to će nam biti indikacija za aktivan terapijski tretman:

- Razvoj ili pogoršanje anemije (CS: III Rai, Binet C);
- Razvoj ili pogoršanje trombocitopenije (CS: IV Rai, Binet C);
- Razvoj autoimune anemije i/ili autoimune trombocitopenije;
- Postojanje sistemskih „B" tegoba;
- Progresivna limfocitoza, povećanje broja limfocita za ≥50% u zadnja dva mjeseca;
- Performans status ≥ 2;
- Simptomatska ili progresivna ili masivna splenomegalija;
- Simptomatska ili progresivna ili masivna limfadenopatija;
- velika tumorska masa (J & V TTM: HTM).

Obzirom da je CLL oboljenje starije populacije opće stanje bolesnika važnije je nego hronološka dob u izboru terapije te je zbog toga od velikog značaja procjena komorbiditeta i performans statusa prije odluke o vrsti tretmana. S tim u vezi sve bolesnike kojima je indicirano započeti liječenje svrstavamo u tri grupe: grupa „go-go" su bolesnici dobrog performans statusa kojima se može primjeniti standardno liječenje; druga grupa „slow-go" su bolesnici lošijeg performans statusa koji ne mogu primiti standardni već reducirani terapijski režim; treća grupa „no-go" su bolesnici kojima se može primjeniti samo simptomatski i suportivan tretman bez diferentnog hematološkog liječenja.

Izbor terapije u prvoj liniji liječenja

Najučinkovitija prva linija terapije kod bolesnika dobrog općeg stanja *(„go-go")* je R-FC protokol (rituximab, fludarabin, cyclophosphamid). Kod starijih bolesnika (preko 65 godina starosti) i onih lošijeg općeg stanja sa prisutnim komorbiditetima preporučuju se kombinacija bendamustina ili chlorambucila uz različita monoklonalna antitijela (rituximab, obinuzutumab, ofatumumab). U posebnu grupu se izdvajaju bolesnici sa prisutnom citogenetskom promjenom del(17p) koji imaju lošu prognozu i skraćeno ukupno preživljavanje te često rezistenciju na primijenjene standardne terapijske protokole. Za takve bolesnike terapija izbora su noviji i skupi lijekovi inhibitori tirozin kinaze kakav je ibrutinib i idelalisib. Alternativno za ovu skupinu bolesnika može se ordinirati monoklonalno antitijelo alemtuzumab ili eventualno pulsne visoke doze metilprednizolona u kombinaciji sa rituximabom, ponekad se u nedostatku pomenutih lijekova može pokušati i sa standardnim R-FC protokolom.

Ukoliko se postigne remisija bolesti, ona traje različito dugo. Na standardni R-FC polikemoterapijski protokol odgovori oko 90% bolesnika sa prosječnim trajanjem remisije oko 3 godine. Kriteriji odgovora na primijenjenu terapiju prikazani su u tabeli 3. CLL/SLL je hronična i neizlječiva limfoproliferativna neoplazma tako da bolesnici u svom kliničkom toku često budu liječeni sa više linija terapije. Bolesnici kod kojih se javi relaps nakon više od dvije godine mogu se liječiti istom terapijskom shemom kao u prvoj liniji. One koji relapsiraju u periodu manjem od dvije godine treba pokušati liječiti drugim terapijskim protokolima. Danas se za liječenje CLL/SLL koriste lijekovi kao monoterapija ili u različitim polikemoterapijskim kombinacijama uz bitnu napomenu da sve važnije mjesto zauzimaju lijekovi koji po definiciji nisu citostatici već djeluje ciljano na različite dijelove stanice i procese u stanici. Lijekovi koji se koriste su: kortikosteroidi, chlorambucil, cyclophosphamid, fludarabin, doxorubicin, vincristin, rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, alemtuzumab, bendamustin, pentostatin, cladribin, lenalidomid , ibrutinib, idelalisib.

Autolognom transplantacijom se postiže duža remisija, ali ne i ukupno preživljenje te je njena uloga u tretmanu CLL/SLL upitna. Alogena transplantacija je rezervisana za mlađe pacijente sa del(17p) i ukoliko je trajanje remisije kraće od dvije godine (4, 5).

Tabela 3. Kriteriji odgovora na terapiju

Parametar	CR	PR	PD
Grupa A*			
Limfadenopatija	Nema > 1.5 cm	Smanjenje ≥50%	Povećanje ≥50%
Hepatomegalija	Nema	Smanjenje ≥50%	Povećanje ≥50%
Splenomegalija	Nema	Smanjenje ≥50%	Povećanje ≥50%
Koštana srž	Normocelularna koštana srž, <30% limfocita, nema B-limfoidnih nodula; hipocelularna koštana srž definiše se kao kompletna remisija sa nepotpunim oporavkom	50% redukcija infiltracije koštane srži ili B-limfoidnih nodula	
Limfociti u perifernoj krvi	<4x109/L	Smanjenje ≥50% u odnosu na početne vrijednosti	Povećanje ≥50% u odnosu na početne vrijednosti
GRUPA B**			
Trombociti bez faktora rasta	>100x109/L	>100x109/L ili povećanje ≥50% u odnosu na početne vrijednosti	Smanjenje ≥50% u odnosu na početne vrijednosti kao posljedica CLL
Hemoglobin bez transfuzija ili faktora rasta	>110 g/L	>110 g/L ili povećanje ≥50% u odnosu na početne vrijednosti	Smanjenje > 20 g/L u odnosu na početne vrijednosti kao posljedica CLL
Neutrofili bez faktora rasta	>1.5x109/L	>1.5x109/Lili povećanje ≥50% u odnosu na početne vrijednosti	

* definira veličinu tumorske mase, **definira funkciju hematopoetskog sistema

Komplikacije bolesti

Infekcije - Bolesnici oboljeli od CLL/SLL su imunokompromitirani kako zbog prirode same bolesti tako i zbog primijenjenog polikemoterapijskog liječenja koje može imati značajnu imunološku i hematološku toksičnost. Jedna od najčešćih komplikacija bolesti su specifične i nespecifične bakterijske infekcije, najčešće respiratornog i urinarnog trakta. Česte su i gljivične i virusne infekcije. Potrebno ih je na vrijeme prepoznati i etiološki djelovati na njihovom suzbijanju jer predstavljaju jedan od najčešćih uzroka smrtnosti u toj populaciji. Preporuke su da se tim bolesnicima ordinira antiinfektivna profilaktička terapija (trimetoprim+sulfametoksazol, aciclovir, flukonazol) kroz duži vremenski period, u toku i najmanje tri mjeseca nakon ordiniranja terapije. Značajno mjesto ima i suportivna primjena humanih imunoglobulina za prevenciju infektivnih epizoda osobito kod bolesnika sa uznapredovalom bolešću i hipogamaglobulinemijom.

Autoimune citopenije - Najznačajnije među njima su autoimuna hemolitička anemija koja se pojavljuje u 5 do 10% slučajeva i autoimuna trombocitopenijska purpura. Obje mogu imati težak klinički tok i biti potencijalno smrtonosne. Obično se javljaju u uznapredovalim stadijima mada se ponekad mogu prezentovati i pri dijagnozi, a nerijetko biti i prvi znak aktivnosti bolesti. Liječe se stavljanjem pod kontrolu osnovne bolesti kao i primjenom svih drugih mjera koje se inače koriste za liječenje ovih autoimunih fenomena kao što su visoke doze kortikosteroida, a u refrakternim slučajevima upotrebom rituximaba i splenektomijom. Poseban termin označava autoimuna hemolitička anemija vezana uz terapiju, izazvana najčešće primjenom fludarabinskih protokola.

Richterov sindrom - Transformacija indolentne limfoproliferativne bolesti, u ovom slučaju CLL/SLL, u agresivni limfom, najčešće difuzni B velikostanični (DLBCL). Prognoza bolesnika sa Richter-ovim sindroma je lošija nego bolesnka sa primarnim DBLC limfomom.

Suportivni tretman

Sindrom lize tumore - Relativno česta komplikacija koja zavisi od vrste tumora i veličine tumorske mase; najčešće se javlja kod hematoloških maligniteta. Sindrom se karakteriše hiperurikemijom koja dovodi do akutne bubrežne insuficijenicije i elektrolitnog disbalansa: hiperkalijemija može dovesti do po život opasnih aritmija, a hiperfosfatemija sa posljedničnom hipokalcijemijom, sem aritmija, i do tetanije. Prevencija sindroma lize tumora sprovodi se adekvatnom hidracijom i primjenom alopurinola. U težim kliničkim slikama indiciran je dijalizni tretman (1).

Neutropenija i agranulocitoza - Agranulocitoza se karakteriše vrijednostima apsolutnog broja neutrofila ispod 0.5x109/L, a ukoliko je prisutna povišena tjelesna temperatura preko 38 stepeni C govori se o febrilnoj agranulocitozi. Tešku neutropeniju karakterišu vrijednosti apsolutnog broja neutrofila ispod 1.0x109/L. U tim stanjima, pored opštih mjera antisepse, uspješno se primjenjuju granulocitni faktori rasta za brži oporavak neutrofila .

Transfuzije krvi i krvnih pripravaka - Prema kliničkim indikacijama bolesnicima se transfuniraju različiti krvni pripravci: deplazmatizirani i deleukocitirani eritrociti najčešće kod vrijednosti hemoglobina ispod 70 g/L kod mlađih i bolesnika dobog općeg stanja bez pridruženih bolesti, a u različitim kliničkim stanjima i kod viših vrijednosti hemoglobina; trombocitni koncentrati kod vrijednosti trombocita ispod 10x109/L odnosno 20x109/L, a u bolesnika sa znacima manifestnog trombocitopenijskog krvarenja i sa višim vrijednostima trombocita; svježe smrznuta plazma i krioprecipitat kod poremećaja koagulacionog statusa u zavisnosti od etiologije istog.

Vakcinacija - Preporučuju se redovne godišnje vakcinacije protiv sezonske gripe, vakcinacije protiv pneumokoka sa revakcinacijama svakih pet godina, imunizacija protiv virusnog B hepatitisa.

HBV profilaksa i liječenje - U bolesnika koje se liječe (imuno)kemoterapijom sprovodi se profilaksa reaktivacije i liječenje virusnog B hepatitisa antiviralnom terapijom novije generacije; u bolesnika anti-HBc pozitivnih i/ili HBsAg pozitivnih sa negativnim PCR HBV DNA profilaksa, a liječenje u slučajevima HBsAg i PCR HBV DNA pozitivnosti.

Tromboprofilaksa - Koristi se, između ostalog, kod bolesnika liječenih lenalidomidom, primjenom niskih doza acetilsalicilne kiseline, a u slučajevima visokog rizika od nastanka trombotskih incidenata koristi se antikoagulantna terapija npr. varfarinom.

Prognoza i dužina preživljenja

U odnosu na opću populaciju preživljenje bolesnika oboljelih od CLL/SLL je smanjeno i ovisi od kliničkog stadija bolesti, općeg stanja, prisustva komorbiditeta, odgovora na terapiju, citogenetskih promjena, komplikacija koje prate osnovnu bolest kao i komplikacija liječenja. Tako bolesnici sa kliničkim stadijem Rai 0/ Binet A imaju očekivano preživljenje 14-17 godina, a bolesnici sa kliničkim stadijem Rai III/Binet C imaju očekivano preživljenje od 3 godine. Ipak, u poređenju sa oboljelim od metastatskog karcinoma dojke ili kolorektalnog karcinoma dužina preživljenja bolesnika sa CLL/SLL je veća (6, 7).

Reference

1. Bešlija S, Vrbanec D. Medicinska/internistička onkologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu 2014; 491-513.
2. Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I i sar.. Klinička hematologija. Zavod za udžbenike, Beograd 2012; 486-627.
3. Labar B, Hauptmann E i sur. Hematologija. Školska knjiga, Zagreb 2007; 243-95.
4. NCCN guidelines 2016 (https://www.nccn.org/professionals/physician)
5. ESMO Lymphomas essentials for clinicians. 2015; 43-48.
6. Office for National Statistics. Interim Life Tables, UK. 2008.
7. Montserrat E. Hematology. Am Soc Hematol Educ Program 2006; 279284.3.

Pregledni članak

PRAVOVREMENA DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE LIMFOMA

Terapija limfoma

Amna Uzunović, Adnan Bureković

Sažetak

Pravovremena dijagnostika jedna od najvažnijih karika u uspješnom liječenju limfoma, bolest je manje proširena, a opće stanje bolesnika je bolje i dozvoljava, u slučaju potrebe, i agresivnije protokole liječenja.

Samo prisustvo limfadenopatije nije jednako dokazu hematološke bolesti što govori i različita etiologija limfadenopatija. Jedina prihvatljiva dijagnoza je patohistološka dijagnoza pa je potrebno odstraniti hirurški kompletan limfni čvor radi patohistološke analize. Iglena biopsija može se učiniti iznimno, samo u slučajevima kada nije moguća kompletna ekstirpacija limfonoda radi otežane dostupnosti, npr. u abdomenu ili lošeg općeg stanja bolesnika koje ne dozvoljava operativni zahvat.

Nakon postavljanja patohistološke dijagnoze neophodno je odrediti stepen proširenosti bolesti, opće stanje bolesnika, prisustvo komorbiditeta i prognostički indeks. Sve navedeno važno je zbog odluke o početku tretmana i odabira adekvatnog terapijskog protokola za liječenje bolesnika.

Liječenje limfoma, u ovisnosti od njihovog histološkog tipa i podtipa, sprovodi se kemoterapijom, imunoterapijom, imunokemoterapijom, radioterapijom, visokodoznom polikemoterapijom uz potporu transplantacijom matičnih stanica hemotopoeze.

Procjene odgovora na terapiju izvode se tokom liječenja i na kraju tretmana prvom ili kasnijim linijama liječenja.

Cilj liječenja limfoproliferativnih neoplazmi je potpuno izlječenje, ukoliko je to moguće; odnosno poboljšanje kvaliteta života bolesnika, produženje perioda bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja.

Ključne riječi: limfoproliferativne neoplazme, terapija, ishod

Autor za korespodenciju:

Amna Uzunović

Služba za hematologiju

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 405 133

E-mail: amna.uzunovic@gmail.com

Služba za hematologiju, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Jedan od preduslova uspješnog liječenja limfoma je njihova pravovremena dijagnostika, bolest je manje proširena te je opće stanje pacijenta bolje i dozvoljava, u slučaju potrebe, agresivnije protokole liječenja.

Limfomi su grupa limfoproliferativnih neoplazmi, monoklonalnih tumora zrelih i nezrelih B, T ili NK stanica. Kako su limfociti ubikvitarni limfoproliferativna neoplazma može nastati u bilo kom organu, ali je većina lokalizovana u limfnim čvorovima (65%) i/ili drugim limfopoeznim organima (1). Postoje razne vrste klasifikacija ovih bolesti, u kliničkoj praksi koristi se klasifikacija SZO koja je 2016. godine doživjela reviziju (tabela 1). Zasebni entiteti ove klasifikacije su: limfoidne neoplazme B-staničnog porijekla, T i NK-staničnog porijekla (NHL) te Hodgkin limfom. Izdvojen entitet su limfoproliferativne neoplazme koje se javljaju kod teško imunokompromitiranih bolesnika, obično onih s transplantiranim organima, tzv. posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti. Prema stepenu diferencijacije stanica od kojih nastaju dijele se na prekursorne i zrele neoplazme.

Prema kliničkom toku dijele se na:

1. Indolentne limfome/leukemije- sporo napreduju i bolesnik može godinama živjeti, ponekad i bez ikakvog liječenja (npr. hronična limfatična leukemija/ sitnostanični limfocitni limfom, limfom marginalne zone, folikularni limfom);
2. Agresivne limfome/leukemije- brzo napreduju i bez liječenja bolesnik umire u toku nekoliko mjeseci (npr. difuzni B velikostanični limfom, limfom plaštenih stanica);
3. Vrlo agresivne limfome- bez liječenja dovode do smrti bolesnika u roku nekoliko dana ili sedmica (npr. limfoblastni limfom/leukemija, Burkitt limfom);
4. Hodgkinov limfom po kliničkom toku odgovara agresivnom limfomu.

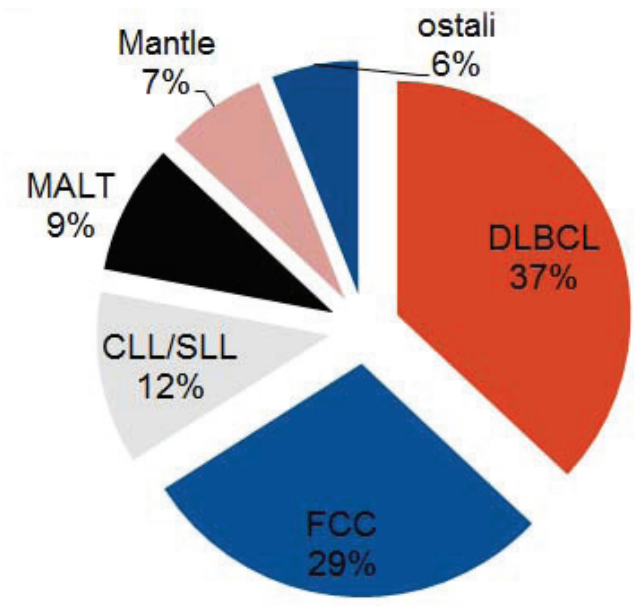
Tabela 1. Klasifikacija zrelih limfocitnih, histiocitnih i dendritičnih neoplazmi SZO 2016

Mature B-cell neoplasms	**Mature T and NK neoplasms**
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	T-cell prolymphocytic leukemia
Monoclonal B-cell lymphocytosis*	T-cell large granular lymphocytic leukemia
B-cell prolymphocytic leukemia	Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
Splenic marginal zone lymphoma	Aggressive NK-cell leukemia
Hairy cell leukemia	Systemic EBV1 T-cell lymphoma of childhood*
Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable	Hydroa vacciniforme–like lymphoproliferative disorder*
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	Adult T-cell leukemia/lymphoma
Hairy cell leukemia-variant	Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
Lymphoplasmacytic lymphoma	Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Waldenström macroglobulinemia	Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*	Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*
m heavy-chain disease	Hepatosplenic T-cell lymphoma
g heavy-chain disease	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
a heavy-chain disease	Mycosis fungoides
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*	Sézary syndrome
Plasma cell myeloma	Primary cutaneous CD301 T-cell lymphoproliferative disorders
Solitary plasmacytoma of bone	Lymphomatoid papulosis
Extraosseous plasmacytoma	Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*	Primary cutaneous gd T-cell lymphoma
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	Primary cutaneous CD81 aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
	Primary cutaneous acral CD81 T-cell lymphoma*
Nodal marginal zone lymphoma	Primary cutaneous CD41 small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*
Pediatric nodal marginal zone lymphoma	Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Follicular lymphoma	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
In situ follicular neoplasia*	Follicular T-cell lymphoma*
Duodenal-type follicular lymphoma*	Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*
Pediatric-type follicular lymphoma*	Anaplastic large-cell lymphoma, ALK1
Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*	Anaplastic large-cell lymphoma, ALK2*
Primary cutaneous follicle center lymphoma	Breast implant–associated anaplastic large-cell lymphoma*
Mantle cell lymphoma	**Hodgkin lymphoma**
In situ mantle cell neoplasia*	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS	Classical Hodgkin lymphoma
Germinal center B-cell type*	Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
Activated B-cell type*	Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)	Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
Primary cutaneous DLBCL, leg type	Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
EBV1 DLBCL, NOS*	Plasmacytic hyperplasia PTLD
EBV1 mucocutaneous ulcer*	Infectious mononucleosis PTLD
DLBCL associated with chronic inflammation	Florid follicular hyperplasia PTLD*
Lymphomatoid granulomatosis	Polymorphic PTLD
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
Intravascular large B-cell lymphoma	**Classical Hodgkin lymphoma PTLD**
ALK1 large B-cell lymphoma	Histiocytic and dendritic cell neoplasms
Plasmablastic lymphoma	Histiocytic sarcoma
Primary effusion lymphoma	Langerhans cell histiocytosis
HHV81 DLBCL, NOS*	Langerhans cell sarcoma
Burkitt lymphoma	Indeterminate dendritic cell tumor
Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*	Interdigitating dendritic cell sarcoma
High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*	Follicular dendritic cell sarcoma
High-grade B-cell lymphoma, NOS*	Fibroblastic reticular cell tumor
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma	Disseminated juvenile xanthogranuloma
	Erdheim-Chester disease*

*Promjene u odnosu na klasifikaciju SZO 2008

Mjesta najveće tumorske mase i pretpostavljena mjesta nastanka limfocitnog tumora dijele ih uslovno u nodalne, ekstranodalne limfome i leukemije. U nodalnim limfomima najveća tumorska masa nalazi se u limfnim čvorovima, u ekstranodalnim zahvata ekstralimfatične i ekstramedularne organe (mozak, pluća, kosti, jetru, gastrointestinalni trakt), a u leukemijama zahvaćene su uglavnom koštana srž i periferna krv. Pojedini tumori limfocita istovremeno se prezentiraju i kao leukemijska i kao limfomska forma bolesti, npr. kronična limfatična leukemija/sitnostanični limfocitni limfom, limfom/leukemija plaštenih stanica, limfoblastni limfom/leukemija. Stoga ova podjela sve više gubi značaj u savremenoj hematološkoj praksi (2).

U našem podneblju najčešći su limfomi B stanica i čine otprilike 2/3 svih limfocitnih tumora, 1/4 su Hodgkinovi, dok na limfome T i NK stanica otpada oko 10% (2). U grupi zrelih B-staničnih non-Hodgkin limfoma najčešći su njih pet: difuzni B velikostanični limfom (DLBCL), folikularni limfom (FCC), kronična limfatična leukemija/sitnostanični limfocitni limfom (CLL/SLL), ekstranodalni limfom marginalne zone limfnog tkiva vezanog uz sluznice (MALT), limfom plaštenih stanica (MCL); čine preko 90% zrelih non-Hodgkin limfoma (1).



Slika 1. Zastupljenost zrelih B-staničnih NHL

Klinički pristup limfadenopatiji i pravovremena dijagnostika

Pravovremena dijagnostika jedan je od najbitnijih preduslova uspješnog liječenja limfoma. Važno je blagovremeno prepoznati simptome zbog kojih je potrebno bolesnika uputiti na dodatne dijagnostičke pretrage; anamneza i klinički pregled su i dalje najvažniji dio ljekarskog posla. Iz razgovora s bolesnikom može se doznati o njegovim subjektivnim tegobama te uz neizostavan klinički pregled dolazi se do dragocjenih informacija koje ljekara usmjeravaju da zatraži dodatne dijagnostičke pretrage. Sastavni dio svakog kliničkog pregleda bolesnika treba da bude i palpacija limfonoda u regijama dostupnim pregledu- vrat, aksile, ingivnumi i femoralne regije.

Tegobe bolesnika mogu biti izazvane prisustvom općih simptoma, prisustvom velike tumorske mase, kao što je osjećaj gušenja i suhi podražajni kašalj kod velikih tumorskih masa medijastinuma, prisustvom supresije normalne funkcije hematopoeze i imunopoeze zbog infiltracije koštane srži ili kao posljedice paraneoplastičnog sindroma (anemije, trombocitopenije sa ili bez prisustva autoimunih fenomena- autoimune hemolitičke anemije i imunotrombocitopenije), kao i simptomima vezanim za specifične entitete, npr. poremećajem u pasaži crijeva kod limfoma sa zahvaćanjem organa gastrointestinalnog trakta (2).

Pri razgovoru s bolesnikom važno je obratiti pažnju na prisustvo općih simptoma koji su uzrokovani hipermetabolizmom samog tumora, otpuštanjem raznih citokina iz tumorskih stanica i stanica imunološkog sistema koje reagiraju na prisustvo tumora u organizmu. Obavezna pitanja koja ljekar postavlja bolesniku trebaju biti i pitanja o prisustvu sistemskih B tegoba: gubitku na tjelesnoj težini preko 10% u posljednjih šest mjeseci uz normalan unos hrane; novonastalom obilnom noćnom znojenju koje traje duže od mjesec dana bez potvrđene infekcije; febrilnosti >38 stepeni C, najčešće u večernjim satima, u trajanju od ≥ 2 sedmice bez potvrđene infekcije; neobjašnjivom svrbežu kože koji se pojačava nakon kupanja. Prisustvo jednog ili više simptoma znači pozitivne sistemske B tegobe (1, 2).

Iako je limfadenopatija najčešće prisutna kod limfoma, njeno odsustvo ne isključuje njegovu dijagnozu. Bolesnik se ljekaru najčešće javi tek kad primjeti uvećane limfne čvorove u jednoj od regija na tijelu dostupnih palpaciji, a rjeđe zbog prisustva općih i simptoma uzrokovanih zahvatanjem drugih organskih sistema limfomom. Ponekad se promjene u krvnoj slici zabilježe slučajno, kao usputni nalaz pri redovnim ljekarskim kontrolama, kod potpuno aspimtomatičnih pacijenata, takav slučaj je najčešći kod CLL/SLL.

U praksi, osim veličine bitna je i distribucija i druge karakteristike limfonoda kao što su njihova bolnost i pomičnost. Ljekar kliničar mora uzeti u obzir sve navedno kako bi se donijela ispravna odluka o daljem postupanju i dijagnostici. U zdravih pojedinaca limfonodi na vratu, osim tokom upale nisu veći od 10 do 15 mm; u preponama većine odraslih osoba mogu se palpirati limfonodi oko 15 mm; u aksilama se obično ne palpiraju. Limfonodi mogu biti pojedinačno uvećani, lokalizirani u jednoj ili više regija i generalizirano uvećani. Bolni uvećani limfonodi obično se sreću kod infektivnih bolesti, iako u nekim slučajevima bol može biti izazvan krvarenjem u tumorom zahvaćen limfonod, odnosno imunološkom stimulacijom receptora za bol ili brzim tumorskim širenjem. Bezbolni na palpaciju, tvrdi i fiksirani za podlogu sreću se kod metastaza solidnih tumora- karcinoma; bezbolni, gumaste konzistencije i pomični karakteristični su za hematološke malignitete. Iako ove karakteristike limfonoda ne moraju biti pravilo, ipak mogu pomoći pri procjeni za dalju dijagnostiku.

Etiologija limfadenopatije je raznolika, uvećani limfonodi javljaju se kod zloćudnih bolesti (limfoproliferativnih neoplazmi i metastaza karcinoma), specifičnih i nespecifičnih infektivnih bolesti (tuberkuloze, bolesti mačjeg ogreba, infektivne mononukleoze), granulomatoznih bolesti kao što je sarkoidoza, autoimunih bolesti kao što je sistemski lupus eritematodes, rijetkih bolesti nakupljanja *Gaucher, Fabry, Niemann-Pickove* bolesti i dr. (2, 4).

Uvijek se postavlja pitanje kada bolesnika uputiti na biopsiju limfonoda. Biopsija je nedvojbeno potrebna u slučajevima: generalizirane limfadenopatije, lokalizirane koje se ne može objasniti infektom, lokalizirane limfadenopatije koja perzistira duže od 3-4 sedmice, limfadenopatije udružene sa sistemskim B tegobama. U ostalim slučajevima, kada je limfadenopatija slučajan nalaz i nema drugih simptoma, a veličinom i drugim karakteristikama ne čini se klinički signifikantna, bolesnik se klinički prati uz redovne UZV (ultrazvučne) kontrole te se u slučaju porasta limfonoda ili pojave drugih simptoma radi biopsija.

Prisustvo periferne limfadenopatije uvijek treba da pobudi sumnju i na postojanje tumorske mase u medijastinumu koja može dovesti do naglog pogoršanja općeg stanja uključujući i životno ugrožavajuće stanje sindroma v. cavae superior. Stoga je uvijek potrebno načiniti standardni radiogram grudnih organa. Za procjenu veličine limfonoda, njihovog odnosa sa organima, magistralnim krvnim sudovima, prisustva ektranodalnih tumorskih masa, potrebno je uraditi i ultrazvuk abdomena, retroperitoneuma i periferije (vrat, aksile, prepone). Načinjene pretrage, uz laboratorijske nalaze koji se mogu uraditi ambulantno, daju više informacija, kome od specijalista/subspecijalista uputiti bolesnika u ovisnosti od simptoma i nalaza. Ukoliko opće kliničko stanje bolesnika ne dozvoljava navedenu dijagnostičku obradu u ambulantnim uvjetima, istu treba što prije sprovesti u hospitalnim uvjetima.

Slika 2. Radiografija (RTG) grudnih organa bolesnika sa velikom tumorskom masom medijastinuma (Služba za hematologiju, Kantonalna bolnica Zenica)

Dijagnoza

Važno je naglasiti da samo prisustvo limfadenopatije nije jednako dokazu hematološke bolesti što govori i različita etiologija limfadenopatija. Jedina prihvatljiva dijagnoza je patohistološka dijagnoza pa je potrebno odstraniti hirurški kompletan limfni čvor radi patohistološke analize. Iglena biopsija limfonoda može se učiniti iznimno, samo u slučajevima kada nije moguća kompletna ekstirpacija limfonoda radi otežane dostupnosti, npr. u abdomenu ili lošeg općeg stanja bolesnika koje ne dozvoljava operativni zahvat (5, 6, 7). Aspiraciona punkcija i citološka analiza nisu zamjena za biopsiju limfonoda i samo na osnovu nje ne može se postaviti decidna patohistološka dijagnoza. Potrebna je analiza kompletnog limfnog čvora kako bi se mogla analizirati

njegova arhitektonika u cjelosti, u slučajevima iglene biopsije dobije se uzorak koji često nije dovoljno reprezentativan za analizu, biopsijom može biti dobijen samo nekrotični uzorak ili može biti dobijen uzorak dijela limfnog čvora koji nije zahvaćen tumorom. Patohistološka analiza esktirpiranog limfonoda podrazumijeva i citomorfološku i obavezno imunohistokemijsku analizu jer bez potvrđene patohistološke dijagnoze liječenje nije moguće.

Za postavljanje dijagnoze limfoproliferativne neoplazme rade se: biopsija limfonoda, biopsija ekstranodalne tumorske promjene, biopsija koštane srži, imunofenotipizacija koštane srži ili periferne krvi protočnom citometrijom, citogenetske analize (klasični kariogram i FISH- fluorescentna in situ hibridizacija), različite genske analize.

Proširenost bolesti, prognoza i podobnost za liječenje

Nakon postavljanja patohistološke dijagnoze neophodno je odrediti stepen proširenosti bolesti, opće stanje bolesnika, prisustvo komorbiditeta i prognostički indeks. Detaljnost određivanja proširenosti bolesti ovisi o agresivnosti bolesti, terapijskim mogućnostima i ciljevima tretmana. Najdetaljnija je u bolesnika koje planiramo liječiti sa ciljem izliječenja. Cilj određivanja proširenosti bolesti je identifikacija lokalizacije i veličine limfnih čvorova zahvaćenih tumorom te zahvaćenost ekstranodalnih organa. Ocjena proširenosti bolesti neophodna je prije odluke o početku i vrsti tretmana, jer samo se na taj način može odabrati adekvatan protokol liječenja za bolesnika (2, 3).

U sklopu dijagnostičke obrade obavezne pretrage koje se izvode su: kompletni laboratorijski nalazi, Coombs-ovi testovi, imaging metode (PET-CT, CT, MRI), biopsija koštane srži. Uvijek su obavezna i testiranja na viruse hepatitisa i HIV jer utječu na izbor terapije, odgovor na liječenje i moguće komplikacije tokom tretmana.

Prema potrebi rade se: lumbalna punkcija kako bi se isključila ili potvrdila zahvaćenost centralnog nervnog sistema bolešću; imunofenotipizacija koštane srži ili periferne krvi protočnom citometrijom kako bi se odredio imunofenotip monoklonalnih limfocita; citogenetska i molekularna testiranja koja su od značaja za prognozu, procjenu odgovora na terapiju i rizika od progresije bolesti, odnosno refrakternosti na terapiju; endoskopske pretrage npr. ezofagogastroduodenoskopija i kolonoskopija kod zahvaćanja gastrointestinalnog trakta limfoidnom neoplazmom; različite radiološke pretrage, npr. irigografija, pasaža tankog crijeva.

U praksi se koristi ECOG skala ocjene općeg stanja pacijenta:

0 - normalno obavlja sve poslove

1 - obavlja sve poslove uz dodatni napor

2 - manje od pola vremena dok je budan provodi ležeći

3 - više od pola vremena dok je budan provodi ležeći

4 - vezan za krevet

Opće stanje pacijenta ima svoj značaj u izboru terapije, jer loše opće stanje ograničava mogućnosti liječenja visokoagresivnim polikemoterapijskim protokolima.

U praksi klinički stadiji i opseg proširenost bolesti klasificiraju se prema *Ann Arbor* klasifikaciji (tabela 2).

Tabela 2. *Ann Arbor* klasifikacija proširenosti limfoma

Stadij	
I	Zahvaćeni limfonodi jedne limfne regije ili jedan ekstralimfatički organ
II	Zahvaćeno više regija limfonodi s jedne strane dijafragme ili primarno ili per continuitatem zahvaćen ekstralimfatički organ i limfonodi s jedne strane dijafragme
III	Kao II samo s obje strane dijafragme
IV	Difuzno zahvaćanje ekstralimfatičkih organa
Sufiksi	
A	Bez B simptoma
B	Prisutan barem jedan B simptom
E	Zahvaćen ekstralimfatički organ (u stadijima I-III)
S	Zahvaćena slezena

Prognoza tumora limfocitne loze ovisi o vrsti i veličini tumora te o dobi i općem stanju bolesnika, a ostali prognostički faktori razlikuju se u ovisnosti od vrste limfoma. Za B, T i NK limfome u upotrebi je već više od 20 godina međunarodni prognostički indeks (IPI) koji dijeli limfome u četiri prognostičke skupine uz posebne prilagodbe za bolesnike mlađe ili starije do 60 godina (aaIPI) gdje se razlikuju 3 prognostičke skupine (tabela 3). Veličina tumorske mase je prognostički faktor neovisan o IPI skoru, bolesnici sa velikom tumorskom masom imaju lošiju prognozu. Iako nema općeprihvaćenog konsenzusa o veličini tumorske mase koja se smatra velikom masom- „bulky disease“ , u ovisnosti od vrste limfoma i pojedinih autora velikom tumorskom masom smatraju se promjene >5-10 cm.

Prije početka liječenja rutinski se procjenjuju funkcija koštane srži, jetre, bubrega i imunološkog sistema. Vrijednost LDH kao tumorskog markera jedan je od

najvažnijih prognostičkih faktora u bolesnika s tumorima B, T i NK stanica; vrijednost beta-2 mikroglobulina i CRP imaju prognostički značaj u pojedinim entitetima, a sedimentacija eritrocita, haptoglobin i bakar su parametri aktivnosti Hodgkinovog limfoma. UZV srca sa procjenom ejekcione frakcije neophodan je u slučajevima liječenja kardiotoksičnim citostaticima; ukoliko je ejekciona frakcija manja od 50%, liječenje ovom vrstom citostatika nije moguće i koriste se alternativni lijekovi (2, 3).

Potreban je test na trudnoću kod žena u regenerativnoj dobi ako se planira liječenje, krioprezervacija sperme i jajnih stanica preporučuje se u mlađih bolesnika koji planiraju porodicu.

Tabela 3. Međunarodni prognostički indeks (IPI)

IPI		
Faktor	Broj bodova	Rizik
Dob > 60 godina	0-1	Niski rizik
Performans status > 1	2	Niski srednji rizik
Povišen LDH	3	Visoki srednji rizik
Klinički stadij bolesti > 2	4-5	Visoki rizik
Broj zahvaćenih ekstranodalnih organa > 1		
Svaki faktor nosi jedan bod		
aaIPI		
Performans status > 1	Broj bodova	Rizik
Povišen LDH	0	Niski rizik
Klinički stadij bolesti > 2	1	Srednji rizik
Svaki faktor nosi jedan bod	2-3	Visoki rizik

Liječenje

U našoj ustanovi za liječenje limfoproliferativnih neoplazmi, kao i ostalih hematoloških maligniteta, koriste se BIHEM (Bosansko-hercegovačka kooperativna grupa za hematološke bolesti, NCCN *(National Comprehensive Cancer Network),* ESMO *(European Society for Medical Oncology)* smjernice. Važno je naglasiti da u našoj zemlji nisu dostupni svi najsuvremeniji lijekovi za liječenje hematoloških maligniteta te je samim time posao ljekara značajno otežan, a uspjeh u liječenju bolesnika ima poseban značaj.

Liječenje limfocitnih tumora, u ovisnosti od njihovog histološkog tipa i podtipa, sprovodi se kemoterapijom, imunoterapijom, imunokemoterapijom, radioterapijom, visokodoznom polikemoterapijom uz potporu transplantacijom matičnih stanica hemotopoeze.

Kemoterapija je najčešći oblik liječenja bolesnika oboljelih od limfoma. Limfomi su kemosenzitivni tumori i dobro reagiraju na primjenu velikog broja citostatika i njihovih različitih kombinacija. Za dobar uspjeh liječenja važno je kemoterapiju davati redovno i u punoj dozi pa se periodi neutropenija skraćuju tretmanom granulocitnim faktorima rasta, a neki protokoli zahtijevaju i rutinsko davanje granulocitnog faktora rasta.

Kako kemosenzitivni, limfomi su i radiosenzitivni tumori. Radioterapija se rijetko koristi sama, već u kombinaciji sa sistemskom terapijom. U današnje vrijeme koriste se zračenja manjih područja nego ranije, tzv. involved field (IF) i involved site (IS) radioterapija kada se zrače limfonodi zahvaćeni bolešću i nekoliko centimetara okolnog tkiva ili zahvaćena regija. Limfocitni tumori idealni su za liječenje imunoterapijom zbog prisustva velikog broja antigena na stanicama limfocita, neki od tih monoklonalnih antitijela su rituximab anti-CD20 monoklonalno antitijelo, ofatumumab anti-CD20 monoklonalno antitijelo, alemtuzumab anti-CD52 monoklonalno antitijelo.

Visokodozna polikemoterapija uz potporu autolognom transplantacijom matičnih stanica hematopoeze (auto-PBSCT) koristi se kao standardni protokol u liječenju nekih limfocitnih tumora, kao što su npr. limfom plaštenih stanica i tzv. double-hit i triple-hit limfomi, odmah nakon završetka prve linije polikemoterapije, čak i kod postizanja kompletne remisije (CR). Kod određenih entiteta liječenje auto-PBSCT koristi se u drugoj liniji liječenja kod neadekvatnog odgovora na prvu liniju terapije ili u slučajevima relapsa bolesti. Alogena transplantacija matičnih stanica hematopoeze allo-PBSCT primjenjuje se u bolesnika kod kojih nije postignuta remisija bolesti liječenjem (imuno)polikemoterapijom, radioterapijom i auto-PBSCT.

Procjena odgovora na terapiju i praćenje bolesnika

Procjene odgovora na terapiju (5, 7, 8) izvode se tokom liječenja i na kraju tretmana prvom ili kasnijim linijama liječenja (tabela 4). Cilj liječenja limfoproliferativnih neoplazmi je postizanje kompletne remisije (CR) tj. potpunog odsustva bolesti.

Povoljnim odgovorom smatra se postizanje barem parcijalne remisije (PR) bolesti; kod pacijenata sa indolentnim limfomima u tim slučajevima moguće je dalje samo praćenje; kod bolesnika sa agresivnim limfomima kod postizanja parcijalne remisije bolesti nastavlja se liječenje drugom linijom terapije uz auto-PBSCT do postizanja kompletne remisije bolesti.

U slučajevima nepovoljnog odgovora na terapiju i progresije bolesti (PD) koriste se alternativni protokoli liječenja.

Tabela 4. **Kriteriji procjene odgovora na terapiju**

KOMPLETNA REMISIJA (CR) trebaju biti ispunjeni sva 3 kriterija 1. Nema kliničkih niti laboratorijskih znakova bolesti. Jetra i slezena se ne palpiraju 2. CT: Limfni čvorovi koji su prije liječenja u najvećem promjeru bili > 1.5 cm su ≤ 1.5 cm Manja dimenzija čvorova zahvaćenih bolešću koji su prije liječenja bili 1.1x1.1 – 1.5x1.5 cm je ≤ 1.0 cm. Fokalne promjene u jetri i slezeni, ako ih je bilo, su nestale ili PET-CT: prije nema patološkog nakupljanja (bez obzira na veličinu rezidualne mase) 3. Koštana srž je bez histoloških i citoloških znakova infiltracije tumorom
NEPOTVRĐENA KOMPLETNA REMISIJA (nCR) Kao CR osim što se CT nalaze čvorovi > 1,5 cm, ali za ≥ 75% manji od inicijalnih. Ova kategorija odgovora ne postoji ako se za procjenu odgovora koristi PET-CT
PARCIJALNA REMISIJA (PR) trebaju biti ispunjena sva 4 kriterija 1. Regresija veličine čvorova za > 50% 2. Regresija veličine fokalnih promjena u jetri, slezeni i drugim organima za > 50% 3. Nema novih sijela limfoma 4. Nisu ispunjeni kriteriji za CR niti nCR
STABILNA BOLEST (SD) Nisu ispunjeni kriteriji ni za CR, nCR ili PR, niti za PD
PROGRESIVNA BOLEST (PD) Dovoljan je jedan kriterij 1. Novo sijelo limfoma 2. Povećanje bilo kojeg čvora ili fokalne promjene za > 50% u odnosu na najmanju izmjerenu vrijednost s tim da obje dimenzije čvora moraju biti > 1,5 cm Čvorovi, odnosno fokalne promjene moraju biti PET-CT pozitivne ako se radi o B-LCL, HL ili FL ili su prije početka liječenja bile PET-CT pozitivne.

I poslije liječenja, bez obzira na postignutu remisiju bolesti, hematološki bolesnici se prate doživotno, obično svaka 3 mjeseca prve dvije godine, potom svakih 4-6 mjeseci tri godine, a potom jednom godišnje doživotno (7). Bolesnici se kontroliraju klinički i laboratorijski uz ultrazvučne preglede abdomena, retroperitoneuma i periferije te standardni radiogram grudnih organa. CT i PET-CT kontrole u asimptomatskih bolesnika dokazano nemaju koristi pa ih ne treba raditi izvan kliničkih studija.

Bolesnici liječeni zbog limfoma imaju povećan rizik pojave sekundarnih maligniteta te im treba preporučiti redovne preglede dojki (UZV i mamografija) i druge skrining metode. Potreban je odgovarajući higijensko-dijetetski režim sa izbjegavanjem faktora rizika kao što je pušenje i intenzivan tretman dislipidemija, hipertenzije, diabetes mellitusa zbog povećanog rizika kardiovaskularnih događaja. Bolesnicima kojima je sprovedena radioterapija regija vrata potrebno je kontrolisati vrijednosti hormona štitne žlijezde. Smatra se da prepreka za trudnoću nema ako je od kraja liječenja prošlo više od dvije godine. Trudnoće treba nadzirati kao rizične, ali ih više od 90% završi uredno (2).

Redovne kontrole pružaju bolesnicima osjećaj sigurnosti i omogućuju ljekarima praćenje rezultata liječenja.

Reference

1. Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I i sar. Klinička hematologija. Zavod za udžbenike, Beograd 2012; 486-627.
2. Bešlija S, Vrbanec D. Medicinska/internistička onkologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, 2014; 491-513.
3. Labar B, Hauptmann E i sur. Hematologija. Školska knjiga, Zagreb 2007; 243-95.
4. Mohseni S, Shojaiefard A, Khorgami Z, Alinejad S, Ghorbani A, Ghafouri A. Peripheral Lymphadenopathy: Approach and Diagnostic Tools. Iran J Med Sci 2014; 39(2 Suppl): 158–70.
5. NCCN guidelines 2016 (https://www.nccn.org/professionals/physician)
6. ESMO Lymphomas essentials for clinicians, 2015; 1-30.
7. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015.
8. Cheson BD, Pfi stner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffi er B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosent ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25:579-86.

Prikaz slučaja

SAVREMENA HIRURŠKA TEHNIKA OSTEOSINTEZE LOMA PERITROHANTERNE REGIJE BEDRENE KOSTI SA PROKSIMALNIM INTRAMEDULARNIM ČAVLOM

Proksimalni femoralni intramedularni nail

Faruk Hodžić[1] , Tarik Kapidžić[1], Meho Kovačević[1],Refik Muharemović[1], Adisa Šabanović[2]

Sažetak

Ugradnja proksimalnog femoralnog intramedularnog naila se pokazala izvrsnom metodom hirurškog rješavanja prijeloma pertrohanterne regije femura, posebno kod starijih pacijenata. Ova metoda je primjenjiva i kod pacijenata svih ostalih dobnih skupina. Hirurška metoda omogućava brz oporavak i uspješnu rehabilitaciju u smislu samostalnog hoda. Posebna prednost je izbjegavanje potencijalno životno opasnih komplikacija, kao što su duboka venska tromboza i konsekutivna plućna embolija.

U radu smo prikazali savremeni način zbrinjavanja kompleksnog prijeloma desne bedrene kosti kod starijeg pacijenta sa uspješnim oporavkom.

Ključne riječi: proksimalni femoralni intramedularni nail, peritrohanterični prijelom, tromboza

Abstract

Implantation of proximal femoral intramedular Nails, is successfully performed at our ward for 7 years. The method proved excellent at elderly patients with pertrochanteric fracture of the femur neck and other patients diferent ages. Operation of this kind enables quick recovery and successful rehabilitation, in terms of walking on one's own and we avoid other complications (thrombosis). The presented case is a 85 years old man which, had pertrochanteric fracture of the right femur, cosing with the fall.

Key words: proximal femoral intramedular nail, pertrochanteric fracture, thrombosis

Autor za korespodenciju:

Hodžić Faruk

Služba za traumatologiju i ortopediju ,

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Tel ++387 32 405 133; fax: +387 32 226 576

E-mail: farukhodjic@yahoo.com

[1]Služba za ortopediju i trumatologiju ,[2]Služba za anesteziju i reanimaciju, Kantonalna bolnica Zenica

Uvod

Kod pacijenata starosti do 75 godina ugrađuju se bescementne endoproteze kuka. Kod tih endoproteza površina endoproteze napravljena je tako da omogućuje kosti da uraste u površinu endoproteze. Kod osoba starijih od 75 godina, te kod pacijenata koji imaju osteoporozu, ugrađuju se "cementne" endoproteze kuka. Ta se endoproteza pomoću koštanog cementa fiksira za kost (1, 2). U našoj se bolnici najčešće ugrađuju bescementne endoproteze sa metalnom glavom većeg dijametra. Na taj se način postiže stabilnost zgloba i pacijentu se omogućava hodanje, odnosno opterećenje operirane noge prvi dan nakon operacije, kao i veći opseg kretnji bez opasnosti od luksiranja endoproteze. Međutim, usvajanjem nove operativne tehnike, ugradnje proksimalnog femoralnog intramedularnog naila, rezultati su znatno poboljšani, nego kod ugradnje endoproteza. Navedenu operativnu metodu karakterizira znatno manja invazivnost, što ju čini komotnijom za pacijenta. Postoperativni oporavak je brži posebno u smislu rane vertikalizacije i samostalnog hoda. Teza „Prirodno je bolje" je ovde primjenjiva se se anatomski rekonstruiše i sačuva zglob kuka. Operativni rez i manipulacija mehkim tkivima su daleko manji u odnosu na ugradnju proteze (2, 3). U radu smo prikazali slučaj pacijenta starosti 85 godina kod kojeg je, prijelom proksimalnog dijela bedrene kosti, adekvatno zbrinut savremenom metodom korištenjem proksimalnog femoralnog intramedularnog naila.

Prikaz slučaja

U radu smo prikazali interesantan slučaj pacijenta starosti 85 godina sa kompleksnim prijelomom natkoljenice koji je liječen primjenom gama naila, a nakon što konzervativne metode, koje su inače, prvi izbor kod ovakvih pacijenata, nisu polučile nikakvih rezultata. Nakon što konzervativno liječenje nije rezultiralo poboljšanjem i redukcijom tegoba, pacijentu je preporučeno liječenje naprijed navedenom metodom, na koju su pacijent i porodica dali pristanak. Pacijentu je detaljno prezentirana metoda operacije, vrsta implantata, te očekivani rezultat liječenja. Nakon dobijene saglasnosti za operativno liječenje, pacijent je podvrgnut preoperativnoj pripremi uz aktivno provođenje tromboprofilakse.

Dan prije operativnog zahvata, pacijenta i njegove nalaze pregledali su anesteziolog i ortoped.-Nakon provedene preoperativne pripreme pacijent je podvrgnut operativnom zahvatu. Operacija je rađena u općoj anesteziji. Standardnim pristupom na velikom trohanteru napravili smo otvor kroz koji smo uveli metalnu vodilicu. Preko vodilice smo adekvatno pripremili i obradili femoralni kanal, te pod kontrolom radiografije (RTG) uveli, stabilizirali i fiksirali proksimalni femoralni intramedularni nail. Nakon toga, izvršili smo kontrolu stabilnosti implantata, kontrolu operativnog polja i hemostaze. Plasirali smo aspiracionu drenažu i ranu sašili po slojevima (slika 1). Rani postoperativni tok je protekao uredno, pacijent je neposredno nakon operacije probuđen i ekstubiran bez komplikacija.

Slika 1. Metoda fiksacije peritrohanternog prijeloma kuka metodom proksimalnog femoralnog intramedularnog naila

Drugog postoperativnog dana smo uklonili dren, previli ranu i uradili kontrolni RTG snimak operiranog kuka. Kontrolni RTG snimak je pokazao dobru poziciju ulomaka i proksimalnog femoralnog intramedularnog naila, te smo započeli sa laganom mobilizacijom pacijenta. Tokom hospitalizacije pacijent je potpuno mobiliziran. Oporavak je bio više nego zadovoljavajući. Otpušten je uz odgovarajuće preporuke. Pacijent je bio pod kontrolom operatera. Svi kontrolni laboratorijski i upalni parametri su bili uredni.

Diskusija

U radu smo prikazali slučaj prijeloma kuka kod muškog pacijenta starosti 85 godina. Glavni riziko faktor za ovu vrstu peritrohanternih prijeloma je osteoporoza. Osteoporoza je bolest kostiju koja utječe na smanjenje gustine kostiju, uzrokuje probleme sa rastom kosti itd...

Osteoporoza je postala jedno od najozbiljnijih oboljenja današnje generacije pedesetogodišnjaka i starijih ljudi. Osteoporotski prijelom prijeti svakoj trećoj ženi i svakom šestom muškarcu. Naprimjer, žena od 50 godina starosti izložena je 40% riziku da će pretrpjeti osteoporotski prelom i 17 % riziku da će do kraja života pretrpjeti osteoporotski prelom kuka, s tim da je stopa smrtnosti usljed prijeloma kuka, kod žene od pedeset godina starosti, ista kao kod karcinoma dojke (3-6).

U starosti od 50 godina, od osteoporoze pati i jedan od osam muškaraca. Najčešće dolazi do osteoporotskih prijeloma nadlaktice, kičme i kuka, s tim da je stopa smrtnosti u prvoj godini nakon prijeloma čak 36 %. Oko 80 % pacijenata koji su pretrpjeli prijelom kuka, godinu dana nakon prijeloma otežano hoda, 40 % pacijenata nije u stanju da hoda bez pomoći i 15 % pacijenata ne može bez pomoći da pređe sobu u stanu (6-8).

Pacijenti kod kojih je ugrađen proksimalni femoralni intramedularni nail, treći dan nakon operacije počinju hodati uz pomoć dvije štake, opterećujući operiranu nogu koliko im bol dopušta. U nekim slučajevima, operater može zahtijevati manje opterećenje (9). Desetog dana nakon operacije, (ukoliko je postoperativni tok protekao uredno) pacijent napušta bolnicu i odlazi na stacionarnu fizikalnu terapiju sa uputama kako nastaviti vježbati i opterećivati operiranu nogu. Kod odlaska iz bolnice pacijent može bez opasnosti od neke komplikacije, sjediti u osobnom automobilu (ne treba poseban prijevoz sanitetskim vozilom). Pacijent nekoliko sedmica nakon operacije hoda postupno sve više opterećujući operiranu nogu. Tri sedmice nakon operacije većina pacijenata počinje hodati skoro potpuno opterećujući nogu, da bi nekoliko sedmica kasnije počeli potpuno opterećivati operiranu nogu, odnosno hodati bez pomagala. Isto tako tri sedmice nakon operacije pacijent može sam oblačiti čarape, čučnuti i sjediti na niskoj stolici. Pacijent svakog dana mora hodati najmanje 100 metara. Nakon hodanja preporučuje se odmor, kako bi se oporavili mišići i tkivo oko operiranog kuka. Svakodnevno je potrebno jedan sat ležati na leđima i raditi vježbe jačanja mišića i razgibavanja kuka. Deset dana nakon operacije odstranjuju se šavovi ili metalne kopče, kojima se zatvara rana. Šest sedmica nakon operacije pacijent dolazi na kontrolni pregled, koji se ponavlja tri mjeseca kasnije, te ponovno nakon šest mjeseci. Potom pacijent dolazi na pregled jednom godišnje (10).

Zaključak

Operativna metoda riješavanja pertrohanternih prijeloma kuka proksimalnim femoralnim intramedularnim nailom se pokazala jako efikasnom iz više razloga. Kao metoda je, nakon određenog broja operacija, jako jednostavna i brzo se završi. Pri tome pacijent ima manje posljedice, gubi manje krvi itd.. Najvažnije je da je prijelom čvrsto saniran i da pacijent veoma brzo, nekoliko dana nakon operacije, može hodati uz oslonac do granice bola, čime se znatno smanjuje smrtnost i postoperativne komplikacije, kao što su DVT i sl...

Reference

1. Masson M, Parker MJ, Fleischer S. Internal fixation versus arthroplasty for intracapsular proximal femoral fractures in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.P.230
2. American Academy of Orthopedic Surgeons: Prevention of hip fractures (on-line). Available: www.aaos.org/wordhtml/papers/position/hipfrac.htm
3. Campbell W. Fractures of the Hip: Campbell's Operative Orthopedics. Mosby, St. Louis 1998;2181-279.
4. Janecek M, Pokorny V. Total hip endoprosthesis in trauma surgery, European Journal of Trauma - E-Supplement 1/2001.
5. Krämer A, Loho G, Scharf W. Zement oder nicht Zement? Das ist hier die Frage bei Hüftteilprothesen, Die positiven Erfahrungen der zementfreien Implantation European Journal of Trauma - E-Supplement 1/2001.
6. Kyle RF, Cabanela ME, Russell TA et al. Fractures of the proximal part of the femur. Am J Bone Joint Surg 1994; 76:924-49.
7. Lieberman JR, Huo MM, Hanway J et al. The prevalence of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 1994; 76:341-8.
8. Ochs M. Surgical management of the hip in the elderly patient. Clin Geriatr Med 1990; 6(3):571-87.
9. Orwoll E. Osteoporosis in Men. www.geocities.com/HotSprings /8741/. 1997; 1-6.
10. Zuckerman JD, Skovron ML, Koval KJ et al. Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have fracture of the hip. J Bone Joint Surg 1995;77-A:1551.

Propter jusjurandum „CORPUS HIPOCRATICUM“

Po završetku dugog i teškog studija medicine slijedi dodjela diploma mladim doktorima medicine i stomatologije. Na toj promociji postoji jedan bitan detalj – polaganje Hipokratove zakletve. Koliko znam, ni jedna struka nema tako svečan i tako bitan događaj u toku svoje promocije, kao što to ima naša. Polaganjem Hipoktraove zakletve naše mlade kolege prestaju biti studenti i postaju ljekari/liječnici, moralno i zakonski odgovorni za svoje prakticiranje...

Kada naše mlade kolege otpočnu polagati ovu zakletvu riječima : “U času kada stupam među članove liječničke profesije, svečano obećajem da ću ...“, malo njih zna da je ova „varijanta“ Hipokratove zakletve (koja se polaže danas) samo jedna od mnogobrojnih varijati ove zakletve koja se mjenjala mnogo puta kroz vijekove. Tačnije, danas se polaže tzv. „Ženevska zakletva“ – varijanta Hipokratove zakletve ustanovljena 1946. godine u Ženevi na kongresu „Međunarodnog saveza liječničkih društava“.

Smatra se da je „Corpus Hipocraticum“ nastao u Staroj Grčkoj između 5. i 3. stoljeća p.n.e. Izvorni tekst ovog „Corpus“-a napominje 59 dijela (radnji) koja su vezna za tadašnje etičke aspekte medicinskog rada jednog ljekara i predstavlja polaznu osnovu za sve brojne buduće varijante Hipokratove zakletve koje su nastajale u stoljećima koja su slijedila, pa sve do „Ženevske Zakletve“ iz. 1948. godine koje je danas u upotrebi.

Izvorni tekst „Corpus Hipocraticum“-a glasi :

“Kunem se Apolonom liječnikom, Asklepijem; Higijejom i Panakejom, svim bogovima i božicama, zovući ih za svjedoke, da ću po svojim silama i savjesti držati ovu zakletvu i ove obveze. Stoga ću učitelja ovoga umijeća štovati kao svoje roditelje, njegovu ću djecu držati svojom braćom, a budu li htjeli učiti ovu umjetnost, podučavat ću ih bez ugovora i bez plaće. Puštat ću da sudjeluju kod predavanja i obuke i u svemu ostalom u mom znanju moja djeca i djeca moga učitelja. Učit ću i đake koji se budu ugovorom obvezali i ovom zakletvom zakleli, ali nikoga drugoga. Svoje propise odredit ću po svojim silama(mogućnostima) i znanju na korist bolesnika i štitit ću ga od svega što bi mu moglo škoditi ili nanijeti nepravdu. Nikome ne ću, makar me za to i molio, dati smrtonosni otrov, niti ću mu za nj dati savjet. Isto tako ne ću dati ženi sredstvo za pometnuće ploda. Isto ću i pobožno živjeti i izvršavati svoju umjetnost (liječništva). Neću operirati mokraćne kamence, nego ću to prepustiti onima koji se time bave. U koju god kuću stupim, radit ću na korist bolesnika, kloneći se hotimičnog oštećivanja, a osobito zavođenja žena i muškaraca, robova i slobodnih. Što po svojem poslu budem saznao ili vidio, pa i inače, u saobraćaju s ljudima, koliko se ne bude javno smjelo znati, prešutjet ću i zadržati tajnu. Budem li održao ovu zakletvu i ne budem li je prekršio, neka mi bude sretan život i ugled ljudi do u daleka vremena; prekršim li ovu zakletvu i zakunem li se krivo, neka me zadesi protivno.”

Analizirajući ovaj teksti originalnog „Coprus Hipocraticum“-a, mogao sam primjetiti sljedeće važne principe: prvo, Hipokrat se zaklinjanje da će se pridržavati ove zakletve i odaje puno poštovanje i zahvalnost svojim učiteljima. Prihvata obavezu plaćanja školarine, ali i besplatog školovanja za svoju djecu i djecu svojih učitelja. Nadalje, Hipokrat svo svoje znanje stavlja na raspolaganje svojim učenicima i svojim pacijentima, obavezujući se da će svoj život i umjeće liječenja koje posjeduje staviti u službu liječenja bolesnika, a svoj život živiti čisto i pobožno. Apsolutno i nedvosmisleno je protiv eutanazije! Odbija i davanje abortivnih sredstava ženama, mada i u slučaju eutanazije i u slučaju davanja abortivnih sredstava tačno zna šta bi trebalo uraditi/dati.

Hipokrat odbija da se bavi onim za što nije osposobljen! („*Neću operirati mokraćne kamence, nego ću to prepustiti onima koji se time bave.“)* On, bez pogovora, prihvata ravnopravnost bolesnika, bez obzira na spol i klasu. Indirektno u vodi pojam „ljekarske tajne“ i zaklinje na čuvanje (kao tajne) svega onoga što vidi i dozna pri liječenju pacijenta, pa čak i onoga što smatra društveno lošim i neprihvatljivim. I na kraju, Hipokrat prihvata nagradu za uspješno ispunjenje ove zakletve i kaznu ako pristupi suprotno.

Osnova „Corpus Hipocraticum"-a i narednih svih varijanti „Hipokratove zakletve" svodi se na sljedeće:

- Stvaranje čvrstih veza među svojim kolegama („braće po struci") i uređivanje jasnih deontoloških odnosa unutar našeg esnafa.
- Potpuna posvećenost svom poslu i svakom bolesniku uz strogo pridržavanje stručnih, etičkih i deontoloških načela.
- Apsolutnog poštovanja prvog i osnovnog pravila medicine : „Primum non nocere!"

Sva tri ova zadatke Hipoktratove zakletve imaju za cilj izgradnju unutrašnje moralne strukture jednog ljekara/liječnika. Na žalost, danas u kontekstu moralno amorfnog i nedefinisanog društa u kojem živimo, javost pod uticajem pojednih nezrelih medija pokušava da Hipoktratovu zakletvu definiše drugačije. Pa tako, umjesto da služi svoji izvornoj i jedinoj namjeni - afiramciji unutrašnjeg, autonomnog morala jednog ljekara, ona se više koristi ka instrument spoljašnje, heteronomne prisile društva da pojedinci poštuju moralne norme iz te Zakletve. Zato mislim da javnost i mediji trebaju da znaju činjenicu, da ljekari neće postati puno moralniji polaganjem Hipokratove zakletve. Oni to već jesi ili već nisu, najprije po svom kućnom vaspitanju, zatim po svom općem obrazovanju, i na kraju po svom moralnom statusu. Ni jedno, ni drugo, ni treće ne definiše Hipokratova zakletva. Dakle, Hipoktratova zakletva nije insutument društvene prinude (kao se to danas interpretira), nego instrument za izgradnju profesionalnog i etičkog identiteta svakog ljekara (za što se ona koristi već više od 2400 godina).

I na kraju, nije loše znati i ovo. Historijski izvori kažu da je Hipokrat je bio privatnik i da je svoje usluge je naplaćivao vrlo skupo... (Poruka je ovo za Sindikat doktora medicine i stomatologije pred potpisivanje novog kolektivog ugovora za ljekare Federacije BiH.)

Predsjednik Ljekarske/liječničke komore Federacije BiH :

Prim. dr. Harun Drljević

Zenica, 29.12.2016. godine.

Poštovane kolegice i kolege,

Želim da Vas obavijestim da smo u proteklom periodu, nakon održanog štrajka upozorenja i brojnih istupa u medijima, uspjeli da napravimo bitan pomak u našim aktivnostima. U prilogu je tekst objavljen nakon sjednice federalne vlade 23.12.2016., dobijen od novinara „Dnevnog avaza“:

SAGLASNOST NA PROTOKOL O VOĐENJU PREGOVORA ZA ZAKLJUČIVANJE KOLEKTIVNOG UGOVORA U OBLASTI ZDRAVSTVA

Vlada Federacije BiH donijela je Odluku o davanju saglasnosti na Protokol o vođenju pregovora radi zaključivanja Kolektivnog ugovora o pravima i obavezama poslodavaca i zaposlenika – doktora medicine i doktora stomatologije u oblasti zdravstva na teritoriji Federacije BiH i ovlastila federalnog ministra zdravstva Vjekoslava Mandića da ga potpiše u ime Vlade FBiH.

Otpočinjanje pregovora u vezi zaključivanja granskog kolektivnog ugovora za doktore medicine i stomatologije inicirao je Savez strukovnih sindikata doktora medicine i stomatologije kojem je Federalno ministarstvo rada i socijalne politike, 12. jula 2016. utvrdilo reprezentativnost.

Ovaj sindikat je tražio i učešće u pregovorima koji su vođeni a Nezavisnim strukovnim sindikatom radnika zaposlenih u zdravstvu FBiH s jedne, i Pregovaračkim timom Vlade FBiH i vlada kantona, s druge strane u vezi usaglašavanja Kolektivnog ugovora o pravima i obavezama poslodavaca u oblasti zdravstva na teritoriji Federacije BiH iz 2007. godine sa novim Zakonom o radu.

Nezavisni strukovni sindikat radnika zaposlenih u zdravstvu Federacije BiH odbio je učešće u navedenim pregovorima Saveza strukovnih sindikata doktora medicine i doktora stomatologije, jer ovaj sindikat nije pregovarao niti zaključio granski kolektivni ugovor za oblast zdravstva u 2007. godini, a pregovori o usaglašavanju su vođeni između strana koje su i zaključile ovaj ugovor. Stoga je preostala jedino mogućnost da Pregovarački tim Vlade FBiH i vlada kantona pregovara i zaključi Kolektivni ugovor sa Savezom strukovnih sindikata doktora i medicine i stomatologije.

S tim u vezi, 29.7.2016. godine, Savezu strukovnih sindikata doktora medicine i stomatologije, kao i pregovaračkim timovima Vlade FBiH i vlada kantona, dostavljen je Prijedlog protokola o vođenju pregovora.

Nakon potpisivanja Protokola od obje strane, ispunit će se uvjeti za pokretanje postupka pregovaranja o Kolektivnom ugovoru o pravima i obavezama poslodavaca i zaposlenika – doktora medicine i doktora stomatologije u oblasti zdravstva na teritoriji Federacije BiH.

Pet vlada kantona ranije je dalo saglasnost za učešće u pregovorima. Vlada FBiH naglašava da nije pregovarač u ovom procesu.“

Nakon ovoga, samo čekamo poziv za početak pregovora od strane federalnog ministra zdravstva. S naše strane, pregovarački tim je davno određen, kao i prijedlog našeg kolektivnog ugovora. Nadam se da će do ovoga ubrzo doći, odmah nakon praznika.

Kada dođe poziv za pregovore, odnosno kada se odredi datum početka pregovora, možemo reći da prekidamo započete aktivnosti oko štrajka.

Srdačan pozdrav,

Dr Haris Husremović

Vijesti iz Ljekarske komore Ze-do kantona

Tarik Kapidžić, Jasenko Žilo

Na Izbornoj skupštini održanoj 20.10.2016. godine za novog/starog Predsjednika izabran je Prim.dr. Tarik Kapidžić, za zamjenika predsjednika **prim.doc.dr.med.sci. Enes Hodžić.**

Pored imenovanja predsjednika i zamjenika birana su iostala tijela komore pa su za ista izabrani:

Izvršni Odbor

Predsjednica IO: **prim.dr. Elvira Ljevaković**

Zamjenik predsjednika: **prim. mr. med. sci. Harun Šestić**

Članovi Izvršnog odbora:

1. *dr. Adnan Bureković* (Kantonalna bolnica Zenica Služba za hematologiju)
2. *dr. Velibor Blažević* (Kantonalna bolnica Zenica Služba za unutrašnje bolesti)
3. *dr. Edina Hamzić* (Dom zdravlja Zavidovići)
4. *dr. Faruk Fakić* (Dom zdravlja Maglaj)
5. *dr. Zijada Smajlagić* (Dom zdravlja Visoko)
6. *prim.dr. Nermina Škaljo* (Dom zdravlja Kakanj)
7. *prim.dr. Mujo Hodžić* (Dom zdravlja Olovo)
8. *prim. dr. Sead Rožajac* (Privatni sektor Medicus Tešanj)
9. *prim. dr. Samir Hundur* (Dom zdravlja Izudin Mulabećirović Izo Tešanj) stomatolog
10. *dr. Emir Hondo* (Opća bolnica Tešanj)

Nadzorni Odbor

Predsjednica NO: **prim.dr. Aida Arnaut** (Kantonalna bolnica Zenica, Služba za unutrašnje bolesti)

Zamjenik predsjednika NO: **dr. Elvis Cikotić** (Kantonalna bolnica Zenica, Služba za hirurške bolesti)

Član NO: **dr. Mirela Begovac** (Dom zdravlja Kakanj)

Član NO: **dr. Milada Repovac** (Dom zdravlja Visoko)

Zamjenik člana NO: **dr. Jasmina Omerović** (Kantonalna bolnica Zenica, Služba za hematologiju)

Zamjenik člana NO: **dr. Enida Brkić** (Dom zdravlja Olovo)

Sud i Tužitelji

Izbor za Sud Ljekarske komore Ze-do kantona:

Predsjednik Suda: **prim.dr. Ibrahim Cero** (Kantonalna bolnica Zenica, Služba za hirurške bolesti)

Zamjenik predsjednika Suda: **prim.doc.dr. med.sci. Merlina Kalajdžija** (Služba za anesteziju, intenzivnu njegu i terapiju bola)

Članovi suda:

1. *prim.dr. Nerma Mušić* (Kantonalna bolnica Zenica, Služba za zarazne bolesti i nejasna febrilna stanja)
2. *dr. Amira Trbonja-Zukić* (Dom zdravlja Visoko)
3. *dr. Lejla Pašić* (Dom zdravlja Breza)
4. *dr. Aida Mustajbegović Pripoljac* (Kantonalna bolnica Zenica Služba za dječije bolesti)
5. *prim.dr. Nezira Kovač* (Dom zdravlja Zenica)
6. *dr. Faketa Kadić* (Dom zdravlja Kakanj)
7. *dr. Doma Petrović* (Dom zdravlja Izudin Mulabećirović Izo, Tešanj)
8. *dr. Izudin Kućanović* (Dom zdravlja Olovo)
9. *dr. Janja Grgić* (Dom zdravlja Usora)
10. *dr. Sajma Bjelopoljak* (Dom zdravlja Kakanj)

Izbor za Tužitelja/zamjenika Tužitelja Ljekarske komore Ze-do kantona:

Tužitelj Komore: **dr. Hodžić Indira** (Kantonalna bolnica Zenica, Služba za zarazne bolesti i nejasna febrilna stanja)

1. zamjenik Tužitelja: *dr. Branka Gajanović* (Dom zdravlja Zenica)
2. zamjenik Tužitelja: *dr. Dženita Pašić* (Dom zdravlja Olovo)
3. zamjenik Tužitelja: *prim.dr. Nisvet Trako* (Dom zdravlja Kakanj)

Na prvoj sjednici IO održanoj 31.10.2016. godine, izabrane su Komisije Komore:

U Komisiju za registar članstva i za izdavanje, obnavljanje i oduzimanje odobrenja/licence za samostalan rad odabrani su:

Predsjednik: *prim. mr. sc. dr. Haris Husremović* - Kantonalna bolnica Zenica, Služba za unutrašnje bolesti

zamjenik Predsjednika: *dr. Mirsad Tursum* - Dom zdravlja Kakanj

član: *dr. Elvir Mehanović* - Dom zdravlja Žepče

član: *dr. Aida Mašić* - Dom zdravlja Olovo

zamjenik člana: *dr. Aida Zečević* - Dom zdravlja Visoko

zamjenik člana: *dr. Sanel Hrkić* - Dom zdravlja Zenica

U Komisiju za edukaciju izabrani su:

Predsjednik: *prof. dr. med. sc. prim. Belma Pojskić*, Kantonalna bolnica Zenica, Služba za unutrašnje bolesti

zamjenik Predsjednika: *prof. dr. med. sci. Besim Prnjavorac*, Opća bolnica Tešanj

član: *mr. sci. med. prim. dr. Senka Balorda*, Dom zdravlja Kakanj

član: *dr. Mersiha Mahmić* Kaknjo, Kantonalna bolnica Zenica, Služba za kliničku farmakologiju

član: *dr. Samra Limo*, Dom zdravlja Visoko

član: *dr. Goran Zovko*, Kantonalna bolnica Zenica, Služba za hirurške bolesti

član: *dr. Emina Ejubović*, Kantonalna bolnica Zenica, Služba za ženske bolesti, perinatologiju i neonatologiju

U Komisiju za kolegijalnu pomoć izabrani su:

Predsjednik: *dr. Alma Zildžić*, Kantonalna bolnica Zenica, Služba za unutrašnje bolesti

zamjenik Predsjednika: *dr. Alen Okanović*, Kantonalni zavod za medicinu rada

član: *dr. Enes Hundur*, Dom zdravlja Izudin Mulabećirović Izo, Tešanj

član: *dr. Sadeta Ganić-Sarač*, Dom zdravlja Visoko

član: *dr. Mubera Herceglija*, Dom zdravlja Kakanj

U Komisiju za praćenje pravila/kodeksa medicinske etike i deontologije i zaštitu građana izabrani su:

Predsjednik: *dr. Almir Rošić*, Kantonalna bolnica Zenica, Služba za interne bolesti

zamjenik Predsjednika: *dr. Sabina Mekić*, Dom zdravlja Zenica

član: *dr. Lejla Mahalbašić*, Dom zdravlja Tešanj

član: *dr. Dženana Alimanović*, Dom zdravlja Visoko

član: *dr. Rabija Trako*, Dom zdravlja Kakanj

U Komisiju za privatnu praksu izabrani su:

Predsjednik: *dr. Asmer Karabeg*, privatni sektor

zamjenik Predsjednika: *dr. Emir Alagić*, Dom zdravlja Visoko

član: *dr. Elvedin Selimanović*, Kantonalna bolnica Zenica, Služba za hirurške bolesti

član: *dr. Meliha Mutapčić*, Kantonalna bolnica Zenica, Služba za interne bolesti

zamjenik člana: *dr. Ibrahim Sobo*, Kantonalna bolnica Zenica, Služba za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju

zamjenik člana: *dr. Aldina Mešić*, Dom zdravlja Tešanj

Kako je Skupštini prihvaćen četverogodišnji program rada predložen od strane Predsjednika Komore, a kojim je predviđena i nabavka printera za izradu akreditacija pozivamo članove koji nisu dostavili sliku za novu akreditaciju da isto urade putem maila **ljkozedo@bih.net.ba** ili lično dostavljanjem slike.

Sa novom akreditacijom pored profesionalne identifikacije, omogućena je identifikacija prisustva na stručnim sastancima (trenutno samo predavanja u organizaciji Komore u Zenici).

Nakon što je uočeno da su prethodnih godina pojedina udruženja održavala komercijalne stručne sastanke, te stručne sastanke na kojima su učesnici bile farmaceutske kuće, a koje svoje prisustvo nisu prijavili Ljekarskoj komori Zeničko-dobojskog kantona, te su na taj način zloupotrijebili saradnju sa Komorom, Izvršni odbor Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona je na osnovu člana 66. Statuta Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona donio odluku da sva udruženja koja održavaju neki vid stručnih sastanaka su dužna Komori platiti certificiranje, kako bi Komora namirila svoje troškove.

Član 66.

Izvori finansiranja Komore su:

- upisnine,
- članarine,
- naknade za usluge Komore,
- dotacije, donacije i zavještanja,
- prihodi od izdavanja publikacija,
- ostali prihodi.

Sve prihode, koje ostvari, Komora će isključivo koristiti za finansiranje djelatnosti i aktivnosti i iste ne može raspoređivati članovima Komore.

KONGRESI I SEMINARI 2017.

Interna medicina

- 9th International Congress of Internal Medicine, Hilton Athens , Athens, Greece, 30 March 2017.
- European Congress of Internal Medicine, University of Milan, Milan Italy, 18 October 2018.
- 27th European Days Of The French Society Of Cardiology 2017, January 11, 2017 - January 14, 2017, Paris, France.
- 10th International Conference On Acute Cardiac Care 2017, January 15, 2017 - January 17, 2017, Tel Aviv, Israel.
- European Cardiac Arrhythmia Society 13th Annual Scientific Congress 2017, April 2, 2017 - April 4, 2017, Rome, Italy.
- Italian Society Of Digestive Diseases 23rd Congress 2017, March 29, 2017 - April 1, 2017, Bologna, Italy.
- European Gastro Update 2017, April 6, 2017 - April 8, 2017, Vienna, Austria.
- German Society Of Endoscopy And Imaging 47th Congress 2017, April 6, 2017 - April 8, 2017, Berlin, Germany.
- 5th International Symposium on Complications in GI Endoscopy 2017, November 2, 2017 - November 2, 2017, Hamburg, Germany.
- 60th German Congress of Endocrinology 2017, March 15, 2017 - March 17, 2017, Würzburg , Germany.
- Diabetic Foot Global Conference 2017, March 23, 2017 - March 25, 2017, Houston , United States.
- 9th International Conference on Advances in Diabetes and Insulin Therapy 2017, May 11, 2017 - May 13, 2017, Belgrade, Serbia.
- 19th European Congress of Endocrinology 2017, May 20, 2017 - May 23, 2017, Lisbon , Portugal.
- 6th Balkan Congress of Nuclear Medicine 2017, April 20, 2017 - April 23, 2017, Sofia , Bulgaria.
- British Nuclear Medicine Society Spring Meeting 2017, May 20, 2017 - May 22, 2017, Birmingham , United Kingdom.
- Austrian Society Of Nephrology Winter Meeting 2017, March 16, 2017 - March 18, 2017, Salzburg, Austria.
- British Renal Society UK Kidney Week 2017, April 26, 2017 - April 28, 2017, Nottingham, United Kingdom
- International Society of Hemodialysis 11th International Congress 2017, August 2, 2017 - August 5, 2017, Bangkok , Thailand.
- Turkish National Lung Helath Congress 2017, March 15, 2017 - March 19, 2017, Antalya , Turkey.
- 13th International Turkish Rheumatology Congress 2017, March 22, 2017 - March 26, 2017, Belek , Turkey.
- World Congress On Osteoarthritis 2017, April 27, 2017 - April 30, 2017, Las Vegas , United States.

Hematologija

- European Group For Blood And Marrow Transplantation 43rd Annual Meeting 2017, March 26, 2017 - March 29, 2017, Marseille, France.
- 4th Annual Summit on Hematologic Malignancies 2017, March 30, 2017 - April 2, 2017, Whistler, Canada.
- International Society on Thrombosis and Haemostasis 26th Congress 2017, July 8, 2017 - July 13, 2017, Berlin, Germany.

Dermatologija

- 13th European Association of Dermato-Oncology Congress 2017, May 3, 2017 - May 6, 2017, Athens, Greece.

Intenzivna njega

- Polish Society of Emergency Medicine 26th Winter Symposium of Emergency Medicine and Intensive Care 2017, March 1, 2017 - March 4, 2017, Karpacz , Poland.
- International Symposium On Intensive Care And Emergency Medicine 37th Annual Meeting 2017, March 21, 2017 - March 24, 2017, Bruxelles , Belgium.
- 16th International Conference on Complex Acute Illness 2017, July 27, 2017 - July 30, 2017, Milan, Italy.

Anestezija

- European Association Of Cardiothoracic Anaesthesiologists Annual Meeting 2017, April 19, 2017 - April 21, 2017, Berlin, Germany.
- German Society Of Anaesthesiology And Intensive Care 63rd Annual Meeting 2017, May 3, 2017 - May 5, 2017, Nürnberg , Germany.
- Principles of Pediatric Anesthesia and Critical Care Conference 2017, May 5, 2017 - May 7, 2017, Boston , United States.
- European Society of Anaesthesiology Euroanaesthesia 2017, June 3, 2017 - June 5, 2017, Geneva, Switzerland.

ONKOLOGIJA

- 11th International Symposium on Advanced Ovarian Cancer: Optimal Therapy. Update. 03 Mar - 05 Mar 2017, Valencia, Spain.
- ESMO Symposium on Signalling Pathways in Cancer 2017, 25 Mar - 30 Mar 2017, Barcelona, Spain.
- ELCC 2017 European Lung Cancer Conference, 17 Jun - 21 Jun 2017, Geneva, Switzerland.

Infektologija

- British HIV Association 23rd Annual Conference 2017, April 4, 2017 - April 7, 2017, Liverpool, United Kingdom.
- 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2017, April 22, 2017 - April 25, 2017, Vienna, Austria.
- European Society of Mycobacteriology 38th Annual Congress 2017, June 25, 2017 - June 28, 2017, Sibenik, Croatia.

Imunologija

- 11th World Immune Regulation Meeting 2017, March 15, 2017 - March 18, 2017, Davos, Switzerland.
- 1st International Congress of Micro-Immunotherapy 2017, May 18, 2017 - May 20, 2017, Palma de Mallorca, Spain.
- Introduction to Immunology 2017, July 10, 2017 - July 11, 2017, Coventry, United Kingdom.

Mikrobiologija

- Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 21st Congress 2017, May 10, 2017 - May 13, 2017, Malaga , Spain.
- European Society of Mycobacteriology 38th Annual Congress 2017, June 25, 2017 - June 28, 2017, Sibenik, Croatia.

Urgentna medicina

- Trauma, Critical Care and Acute Care Surgery 2017, March 20, 2017 - March 22, 2017, Las Vegas, United States.
- Resuscitation 2017, March 30, 2017 - April 1, 2017, Las Vegas, United States.
- Pediatric Emergency Medicine: An Evidence-Based Approach 2017, April 10, 2017 - April 14, 2017, Sarasota, United States.

Transfuzija

- The 27th Regional Congress of the ISBT, Copenhagen, Denmark, 17 - 21 June, 2017.

Hirurgija dojke

- 6th World Symposium on Lymphedema Surgery 2017, March 14, 2017 - March 15, 2017, Barcelona, Spain.
- Barcelona Breast Meeting 2017: Revisional Surgery and Complex Cases, March 16, 2017 - March 17, 2017, Barcelona, Spain.
- Association Of Breast Surgery Conference & AGM 2017, May 15, 2017 - May 16, 2017, Belfast, United Kingdom.

Kolorektalna hirurgija

- European Federation for coloRectal Cancer Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress 2017, April 20, 2017 - April 22, 2017, Vienna, Austria
- ESSO Course on Colorectal Cancer 2017, April 20, 2017 - April 22, 2017, Berlin, Germany.

Opća hirurgija

- American Hernia Society 18th Annual Hernia Repair 2017, March 8, 2017 - March 11, 2017, Cancun, United States.
- 134th Congress of the German Society of Surgery 2017, March 21, 2017 - March 24, 2017, München, Germany.
- European Hernia Society 39th International Congress 2017, May 24, 2017 - May 27, 2017, Vienna, Austria.

Ginekologija i akušerstvo

- Global Congress on Hysteroscopy 2017, May 2, 2017 - May 5, 2017, Barcelona, Spain.
- 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology 2017, May 17, 2017 - May 21, 2017, Antalya, Turkey.
- 11th European Congress on Menopause and Andropause 2017, May 22, 2017 - May 24, 2017, Amsterdam, Netherlands.

Oftalmologija

- 2nd Retina and Glaucoma Symposium 2017, March 24, 2017 - March 25, 2017, Lodz, Poland.
- 8th World Congress on Controversies in Ophthalmology 2017, March 30, 2017 - April 1, 2017, Madrid, Spain.
- 7th Balkan Ophthalmic Wetlab Course 2017, May 31, 2017 - June 3, 2017, Sofia, Bulgaria , Bulgaria.

Maksilofacijalna hirurgija

- Craniofacial Society Of Great Britain And Ireland Annual Scientific Conference 2017, April 5, 2017 - April 7, 2017, Gateshead, United Kingdom.
- Turkish International Meeting of Oral and Maxillofacial Surgery Society 2017, April 19, 2017 - April 23, 2017, Belek, Turkey.

Otorinolaringologija

- British Cochlear Implant Group Meeting 2017, March 20, 2017 - March 21, 2017, Birmingham, United Kingdom.
- 6th European Rhinoplasty Course 'Excellence in Rhinoplasty' 2017, April 21, 2017 - April 27, 2017, Brussels, Belgium.
- Functional & Aesthetic Rhinoplasty 25th Stuttgart Advanced Course 2017, April 26, 2017 - April 28, 2017, Stuttgart, Germany.

Ortopedija i traumatologija

- 8th Global Musculoskeletal Ultrasound Course with Basic MRI Correlation for Physicians 2017, March 19, 2017 - March 20, 2017, Penang Island, Malaysia.
- 29th European Musculo Skeletal Tumour Society Meeting 2017, April 26, 2017 - April 28, 2017, Budapest, Romania.
- Othopaedica Belgica 2017, April 27, 2017 - April 28, 2017, Brussels, Belgium.
- European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology 18th Congress 2017, May 31, 2017 - June 2, 2017, Vienna, Austria.
- German-Austrian-Swiss Society For Orthopedic And Trauma Sports Medicine 32nd Annual Congress 2017, June 22, 2017 - June 24, 2017, Berlin, Germany.

Pedijatrija

- 4th World Congress on Controversies in Pediatrics 2017, March 30, 2017 - April 1, 2017, Amsterdam, Utrecht, Netherlands.
- Royal College of Paediatrics and Child Health Annual Conference 2017, May 24, 2017 - May 26, 2017, Birmingham, United Kingdom.
- 8th Europaediatrics 2017, June 7, 2017 - June 11, 2017, Bucharest, Romania.
- World Summit on Pediatrics 2017, June 22, 2017 - June 25, 2017, Rome, Italy.

Neonatologija

- The Neonatal Society Spring Meeting 2017, March 30, 2017 - March 30, 2017, London, United Kingdom.

- World Congress on Maternal Fetal Neonatal Medicine 2017, April 23, 2017 - April 26, 2017, London, United Kingdom.
- German Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care Medicine 43rd Annual Meeting 2017, June 8, 2017 - June 10, 2017, Dresden, Germany.

Neurologija

- Austrian Society of Neurology 14th Annual Meeting 2017, March 22, 2017 - March 24, 2017, Villach, Austria.
- Controversies In Neurology 11th World Congress 2017, March 23, 2017 - March 26, 2017, Athens, Greece.
- ICCA Stroke 2017, March 24, 2017 - March 25, 2017, Moscow, Russia.
- 3rd Congress of the European Academy of Neurology 2017, June 24, 2017 - June 27, 2017, Amsterdam, Netherlands.

Neurohirurgija

- 6th Neurosurgery Update 2017, March 17, 2017 - March 18, 2017, Munich, Germany.
- Turkish Neurosurgical Society 31st Annual Scientific Meeting 2017, March 29, 2017 - April 2, 2017, Antalya, Turkey.
- World Federation of Neurosurgical Societies World Congress of Neurosurgery 2017, August 20, 2017 - August 25, 2017, Istanbul, Turkey.

Plastična i rekonstruktivna hirurgija

- 6th World Symposium on Lymphedema Surgery 2017, March 14, 2017 - March 15, 2017, Barcelona, Spain.
- Italian Association of Aesthetic Plastic Surgery 2017, March 17, 2017 - March 19, 2017, Firenze, Italy.
- European Association of Plastic Surgeons 28th Annual Meeting 2017, May 25, 2017 - May 27, 2017, Pisa, Italy.

Psihijatrija

- 1st World Congress of the World Association on Dual Disorders and the 5th International Congress of the Sociedad Española de Patologia Dual 2017, March 23, 2017 - March 26, 2017, Madrid, Spain.
- 25th European Congress of Psychiatry 2017, April 1, 2017 - April 4, 2017, Florence, Italy.
- 57th International Neuropsychiatric Pula Congress 2017, May 24, 2017 - May 27, 2017, Pula, Croatia.

Vaskularna hirurgija

- 10th Congress of the Vascular Access Society 2017, April 5, 2017 - April 8, 2017, Ljubljana, Slovenia.
- 43rd European Congress of Lymphology 2017, May 26, 2017 - May 27, 2017, Stuttgart, Germany.

Radiologija

- 6th European Conference on Clinical Neuroimaging 2017, March 27, 2017 - March 28, 2017, Roma, Italy.
- 8th European Conference on Interventional Oncology 2017, April 23, 2017 - April 26, 2017, Bilbao, Spain.
- European Society of Emergency Radiology and British Society of Emergency Radiology Joint Scientific Meeting 2017, April 25, 2017 - April 26, 2017, London, United Kingdom.
- 97th German Radiology Congress 2017, May 24, 2017 - May 27, 2017, Leipzig, Germany.

Radijacijska onkologija

- European Society For Therapeutic Radiology And Oncology 2017, May 5, 2017 - May 9, 2017, Vienna, Austria.
- German Society for Radiation Oncology 23rd Annual Meeting 2017, June 15, 2017 - June 18, 2017, Berlin, Germany.

Urologija

- Challenges in Endourology & Functional Urology 7th International Meeting 2017, May 21, 2017 - May 23, 2017, Paris, France.

- 11th European Congress on Menopause and Andropause 2017, May 22, 2017 - May 24, 2017, Amsterdam, Netherlands.

Porodična medicina

- Primary Care Challenges for Today's Practitioner: Practice Strategies for Internal and Family Medicine Specialists 2017, March 6, 2017 - March 10, 2017, Sarasota, United States.
- Family Medicine Congress 2017, April 27, 2017 - April 28, 2017, Kyiv, Ukraine.
- European General Practice Research Network Meeting 2017, May 11, 2017 - May 14, 2017, Riga, Latvia.

Fizikalna medicina i rehabilitacija

- German Medical Society for Paraplegia 30th Annual Meeting 2017, May 17, 2017 - May 20, 2017, Ulm, Germany.
- European Forum for Research in Rehabilitation 14th Congress 2017, May 24, 2017 - May 27, 2017, Glasgow, United Kingdom.
- Neurorehabilitation 2017, June 15, 2017 - June 17, 2017, Waltham, MA , United States.

Javno zdravstvo

- 15th World Congress on Public Health 2017, April 3, 2017 - April 7, 2017, Melbourne, Australia.
- Influenza Vaccines for the World 2017, April 19, 2017 - April 21, 2017, Lausanne, Switzerland.
- Faculty of Public Health Expo & Annual Conference 2017, June 20, 2017 - June 21, 2017, Telford, Shropshire, United Kingdom.

SPECIJALNA PONUDA NEC MEDICINSKIH MONITORA

3380,- KM **AKCIJSKA CIJENA**

IMTEC computer &technology

NEC SINGLE MDVIEW 272 MEDICINSKI MONITOR

Predstavljamo Vam novi model profesionalnog NEC medicinskog ekrana – Single MDView 272. Sa ekranom DICOM kalibracije namijenjen gledanju medicinskih snimaka i PACS pretraga (Picture Archive & Communication System – radiološki odjeli koji koriste računarsku mrežu i zamjenjuju film za elektronski pohranjene i digitalno prikazane medicinske snimke). Ispunjava zahtjevne potrebe za visokim kvalitetom reprodukcije slika iz kompjuterizovane tomografije, magnetne rezonance, nuklearne medicine / PET i kardiologije, kao i PACS pretraga*

U mogućnosti smo Vam u periodu do kraja tekuće godine dostaviti na testiranje model NEC Single MDView 271 na period od nekoliko dana, u dogovoru s Vama. Ukoliko ste zainteresovani za ekran 24“ veličine iz iste serije možemo Vam poslati ponudu.

TEHNIČKE SPECIFIKACIJE:

Tehnologija AH-IPS GB-R LED Backlight
Veličina ekrana 27“ / 68,6 cm ; Pixel 0.233 mm
Osvjetljenje 340 cd/m² ; Kontrast 1000:1
Ugao gledanja 178° horizontal / 178° vertical
Vrijeme odziva 16ms (8 white / black; 8 black / white)
Boje 1.073 (10-bit per colour)
Optimalna rezolucija 2560 x 1440 at 60 Hz
Konektori DisplayPort, DVI-D, HDMI i VGA

Radna temperatura +5 to +35 °C
Screen Tilt / Swivel -5 to +30° / -45 to +45°
Rotate 0 do 90° (landscape do portrait moda)
Posebne karakteristike Auto Black Level; Auto Brightness; DICOM preset; OmniColor™: sRGB and 6-Axis-Colour-Control
Picture-in-Picture Mode
GammaCompMD Client QA Software
Garancija 3 godine – mogućnost produženja na 5 godina

www.imtec.ba info@imtec.ba +387 33 944 300

NIBEL

NEBIVOLOL

ROSIX

rosuvastatin

VALPLUS®

valsartan / hidrohlorotiazid

PINOX®

LERKANIDIPIN

FARMAVITA