

ISSN 1512-7419

BILTEN

**GODINA XVIII, BROJ 26
AUGUST/KOLOVOZ, 2018.**

LJEKARSKE KOMORE

**GLASILO LJEKARSKE KOMORE
ZENIČKO - DOBOJSKOG KANTONA**



Autor slike: Mirza Subašić



Printanje podržao
"Grad Zenica"

impresum

Predsjednik Ljekarske komore

Tarik Kapidžić

Glavni urednik

Hakija Bečulić

Redakcioni odbor

E. Ljevaković,
H. Sestić,
A. Bureković,
V. Blažević,
E. Hadžić,
Z. Smajlagić,
N. Škaljo,
M. Hodžić,
F. Fakić,
E. Hondo,
S. Rožajac,

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:

Planjax komerc

Bobare 55, 74264 Jelah
TEL: +387 32 667 350
muamera@planjaxgroup.com
www.planjaxgroup.com

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 26. broj Biltena. Kao i u prethodnim brojevima, rad mladih kolega kroz pisanje naučnih i stručnih radova je značajno unaprijedio kvalitet Biltena.

I u ovom broju objavljujemo nekoliko, veoma interesantnih, naučnih i stručnih radova iz različitih oblasti medicine.

Osim naučnih i stručnih radova, u ovom broju Biltena donosimo izvještaje o aktivnostima, kao i vijesti iz Ljekarske komore Zeničko – dobojskog Kantona i Ljekarske komore Federacije Bosne i Hercegovine.

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 UČESTALOST TESTIKULARNE MIKROLITIJAZE KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM TESTISA

Branislava Jakovljević, Snježana Miličević, Siniša Maksimović, Anđa Čazić, Dejan Čazić, Dejan Đokanović, Aleksandra Salapura, Milka Vještica

6 ISPITIVANJE UTICAJA ELEKTROMAGNETNOG POLJA NISKE FREKVENCIJE NA SMANJENJE BOLA U ZGLOBOVIMA KOLJENA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Amela Granić, Dženeta Pojskić, Amra Direk, Nerminka Čehajić, Šećović Čamdžić Anisa, Drljević Sanja

11 EVALUACIJA IMUNOG SISTEMA KOD PACIJENATA SA DUGOGODIŠNJIM OBOLJENJEM ŠEĆERNE BOLESTI

Adnan Bureković, Amna Uzunović, Jasmina Omerović

16 INCIDENCA AMPUTACIJA KOD DIJEBETIČARA SA NEREGULISANIM NIVOOM GLUKOZE U KRVU

Gouda Abdelhakim, Šišman Hamid, Leto Vedad, Smajlović Adel, Jamal Mughrabi

21 DISTALNE VASKULARNE PREMOŠNICE DONJIH EKSTREMITETA

Savan Kuridža, Haris Vukas, Senad Dervišević, Jamal Mughrabi, Ibrahim Cero, Hamid Šišman, Anel Okić, Elvedin Selimanović, Senad Ljuca, Elvis Cikotić, Samra Vukas

24 ARTERIOVENSKA FISTULA

Mahir Omanović, Senad Dervišević, Haris Vukas, Samra Vukas

29 NEUROHIRURŠKO LIJEČENJE TUMORA ORBITE

Hakija Bečulić, Rasim Skomorac, Aldin Jusić, Anes Mašović, Fahrudin Alić, Alma Mekić-Abazović, Igor Sladojević, Lejla Bečulić

35 PRINCIPI MIKRONEUROHIRURŠKOG LIJEČENJA SPINALNIH TUMORA

Hakija Bečulić, Rasim Skomorac, Aldin Jusić, Anes Mašović, Fahrudin Alić, Alma Mekić-Abazović, Igor Sladojević, Lejla Bečulić

43 TROMBOCITOZA

Adnan Bureković, Amna Uzunović, Jasmina Omerović

48 EVALUACIJA OPERATIVNOG I POSTOPERATIVNOG ISHODA KOD PACIJENATA SA URAĐENOM HERNIOPLASTIKOM U KANTONALNOJ BOLNICI ZENICA

Gouda Abdelhakim, Smajlović Adel, Šišman Hamid, Leto Vedad

53 TROMBOCITOPENIJA

Amna Uzunović, Adnan Bureković, Jasmina Omerović

58 PRIMJENA ANTI-VEGF TERAPIJE U OFTALMOLOGIJI

Sabina Kandić, Elida Hadžić, Edin Muharemović

63 INTOKSIKACIJA KLOZAPINOM UZ ZLOUPOTREBU ALKOHOLA

Asmira Ljuca, Senad Ljuca

67 "Corpus Hipokraticum" e nouvo

prim. dr. Harun Drljević

68 Novosti iz Samostalnog strukovnog sindikata doktora medicine i stomatologije Zeničko-dobojskog kantona

dr. Elvis Cikotić

69 Vijesti iz Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona

Tarik Kapidžić, Jasenko Žilo

Originalni članak

UČESTALOST TESTIKULARNE MIKROLITIJAZE KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM TESTISA

Testikularna mikrolitijaza

Branislava Jakovljević¹, Snježana Milićević², Siniša Maksimović³, Anđela Čazić¹, Dejan Čazić⁴, Dejan Đokanović⁵, Aleksandra Salapura⁶, Milka Vještica⁵

Sažetak

Maligni tumori testisa su rijetke neoplazme i čine oko 1% svih tumora kod muškaraca. Javljaju se u mlađoj životnoj dobi, između 18 i 35 godina, i u toj dobi predstavljaju najučestaliji solidni maligni tumor. Posljednjih nekoliko decenija prati se kontinuiran porast broja oboljelih. Definirani su brojni etiološki faktori koji se dovode u vezu sa nastankom karcinoma testisa. Istražuje se učestalost testikularne mikrolitijaze i njen potencijalni značaj za razvoj karcinoma testisa. Mikrolitijaza u parenhimu testisa se konstatuje ultrazvučnim pregledom i asimptomatski je nalaz. Rad obrađuje pacijente sa germinativnim tumorom testisa liječene na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Banjoj Luci i Zdravstvenoj ustanovi Bolnici iz hirurških i internističkih oblasti „S.tetik“ Banja Luka, u periodu od 2010. do 2014. godine. Cilj rada je bio utvrditi učestalost UZV nalaza mikrolitijaze kod pacijenata sa karcinomom testisa, u odnosu na kontrolnu grupu – pacijente bez urološke simptomatologije kojima je urađen rutinski UZV testisa.

Ključne riječi: testikularna mikrolitijaza, etiologija, karcinom testisa

Autor za korespondenciju:

Branislava Jakovljević

ZU Bolnica iz hirurških i internističkih oblasti „S.tetik“

Arsenija Čarnojevića 2

78000 Banja Luka

Tel. 0038765876102

Email: onkologija.estetik@gmail.com

¹ZU Bolnica iz hirurških i internističkih oblasti „S.tetik“ – Dnevna onkološka bolnica, Banjaluka, ²Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za urologiju Banjaluka, ³Opšta bolnica „Sveti Vračevi“ Bijeljina, ⁴Centar za radioterapiju Banja Luka (International Medical Center IMC), ⁵Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za onkologiju, Banja Luka, ⁶Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Zavod za patologiju, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Uvod

Maligni tumori testisa su najčešći solidni tumori muškaraca u dobi između 18 i 35 godina, a čine oko 5% svih uroloških maligniteta. Zapaža se kontinuiran porast broja oboljelih, uz značajne geografske varijacije. Zadnjih decenija najveća učestalost je konstatovana u skandinavskim zemljama i to u Danskoj (13,4/100 000 muškaraca godišnje), Švajcarskoj (12,7/100 000 muškaraca godišnje) i Norveškoj (12,7/100 000 muškaraca godišnje) (1).

Procjena koju daje Le Cornet i saradnici u istraživanju u kom su koristili NORDPRED model, je da će u Evropi do 2025. godine, godišnje biti 23 000 novih slučajeva tumora testisa, što predstavlja povećanje od 24% u poređenju sa 2005. god. Neki od najbržih porasta broja slučajeva tumora testisa uočavaju se u Hrvatskoj, Sloveniji, Italiji i Španiji (2).

Serrano i saradnici su svojim istraživanjem zaključili da se trenutno bilježi alarmantan porast broja oboljelih u Finskoj i slovenskim zemljama, posebno u Slovačkoj, Sloveniji i Hrvatskoj (3-5).

Važno je napomenuti da je mortalitet značajno smanjen otkrićem i primjenom hemioterapije bazirane na cisplatinu od sredine sedamdesetih godina XX vijeka. Zahvaljujući ovom otkriću, tumori testisa predstavljaju bolest sa visokom stopom preživljavanja, sa petogodišnjim preživljavanjem od oko 89%. Prema podacima istraživanja Oldenburga i saradnika preživljavanje pacijenata oboljelih od germinativnog karcinoma testisa u stadijumu I je 100%, a u slučaju metastatske bolesti čak 80%. Preživljavanje kod tumora testisa ostaje na stabilno visokom nivou od 1999. godine (6-8).

Za nastanak testikularnih karcinoma vezani su brojni etiopatogenetski faktori:

- Nespušteni testis (kriptorhizam)
- Porodična istorija testikularnog karcinoma
- Lična istorija testikularnog karcinoma
- Klinefelterov sindrom
- Izloženost pesticidima
- Infertilitet
- Depoziti kalcijuma u testisu
- Marihuana
- Prenatalna izloženost estrogenu
- Izloženost N,N-dimetilformamidu
- Izloženost DDT-u

Kriptorhizam se smatra najvažnijim etiološkim faktorom sa procentom rizika koji varira od 2,5 do 14 u kontrolnim studijama slučaja (9). Smatra se da je jedan

od uzroka nastanka kriptorhizma poremećaj ravnoteže između androgena i estrogena. Testisi zaostali u abdomenu su rizičniji od testisa zaostalih u ingvinumu. Orhipeksiju treba uraditi svakako prije puberteta. Rana orhipeksija smanjuje rizik od GCT i povećava mogućnost da se testis sačuva.

Klinefelterov sindrom (KS), 47, XXY karakteriše progresivna testikularna disfunkcija koja za posljedicu ima male testise tvrde konzistencije, deficit androgena i azoospermiju. Najčešća je hromozomska aberacija (javlja se kod ~1 od 660 novorođenčadi muškog pola), te je jedan od najčešćih genetskih uzročnika neplodnosti. Zapažena je značajna udruženost KS sa germinativnim tumorima testisa. Kod pacijenata sa unilateralnim germinativnim tumorom testisa takođe je povećan rizik od pojave novog primarnog tumora kontralateralnog testisa. Zavisno od ispitivane populacije i intervala od primarne dijagnoze, kod oko 2-8% pacijenata će tokom života biti dijagnostikovani drugi germinativni tumor testisa (10-13).

Histologija primarnog tumora ima samo marginalni uticaj na rizik, pri čemu su seminomi predominantni kod sinhronih germinativnih tumora testisa, a primarni nese-minomski tumori se najčešće javljaju kod mladih pacijenata sa metahronim tumorima koji se razvijaju nakon kraćih intervala. Prisustvo testikularne atrofije značajno povećava rizik od pojave bilateralne neoplazije (14,15).

Povezanost tumora testisa sa slabom funkcijom testisa, kriptorhizmom, hipospadijom i abnormalnostima u diferencijaciji testisa imala je za rezultat hipotezu da su slabo razvijene gonade i testikularna neoplazija etiološki povezane. Predložen je koncept sindroma testikularne disgeneze (TDS), prema kojem je tumor testisa jedan od simptoma (16).

Iako je tumor testisa u većini slučajeva sporadično oboljenje, porodični rizik od pojave germinativnog tumora testisa je među najvećima ukoliko ga uporedimo s drugim vrstama karcinoma; kod braće pacijenata sa germinativnim tumorom testisa ovaj rizik je 8-10 puta veći, a kod sinova 4-6 puta (17).

Procjena dobijena nedavnom studijom blizanaca iz nor-dijskih zemalja je da je nasljednost testikularnog karcinoma 37%, pri čemu se 24% pripisuje zajedničkom okruženju (18).

U posljednjih nekoliko godina sprovedeno je nekoliko izučavanja genomskih asocijacija (GWAS), kojima je utvrđen sve veći broj značajnih genetičkih asocijaci-

ja sa rizikom od pojave germinativnog tumora testisa (19, 20). Najsnažnija asocijacija (koja je identifikovana u svim izučavanjima genomskih asocijacija), a koja je ujedno i najinteresantnija sa biološkog aspekta, jeste asocijacija sa klasterom jednonukleotidnih polimorfizama unutar ili blizu KIT ligand gena (KITLG), kao i u nekim od gena nizvodno od signalnog puta KIT/KITLG/MAPK, npr. *SPRY4*. KIT ligand aktivira receptor tirozin kinaze KIT i ovaj put je od suštinskog značaja za migraciju i preživljavanje germinativnih ćelija, a veoma je aktivan u GCNIS i seminomima.

Testikularna mikrolitijaza je stanje koje se dijagnostikuje ultrazvukom testisa. Javlja se kod 1,5-5% normalnih muškaraca, a može se javiti i kod čak 20% osoba sa subfertilitetom. Ovo stanje je neprogresivno, bez simptoma. Uzrok je nepoznat, a povezuje se sa tumorom testisa kod male grupe pojedinaca, kriptorhizmom, zauškama, neplodnošću i germinativnom intraepitelnom neoplazijom. Klasična testikularna mikrolitijaza definiše se kao pet ili više ehogenih fokusa u jednom ili oba testisa, dok se ograničena testikularna mikrolitijaza definiše kao jedan ili više ehogenih fokusa koji ne zadovoljavaju kriterijume za svrstavanje pod klasičnu testikularnu mikrolitijazu. Smatra se da ova podjela nema prognostički značaj. Nekad se radi o difuzno raspoređenim mikrokalcifikatima. U 80% slučajeva promjene su prisutne u oba testisa.

Materijal i metode

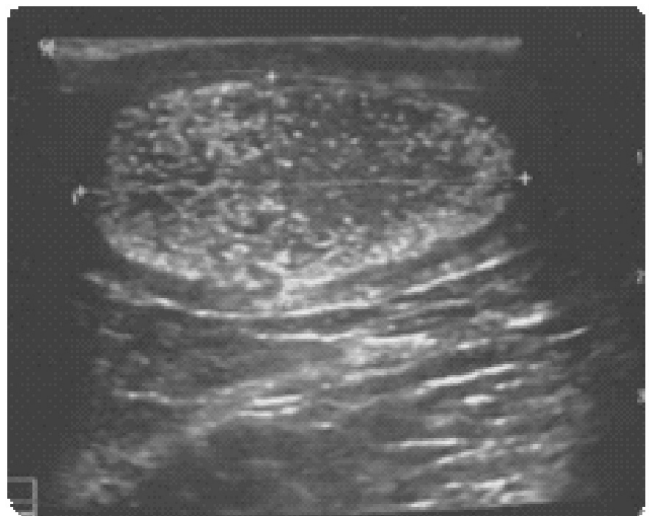
Rad obrađuje 50 pacijenata sa germinativnim tumorom testisa liječenih na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Banjoj Luci i Zdravstvenoj ustanovi Bolnici iz hirurških i internističkih oblasti „S.tetik“ Banja Luka, u periodu od 2010. do 2014. godine. Svi ispitanici su imali preoperativno urađjen UZV testisa koji je analiziran u više aspekata. UZV pregled je rađjen linearnom sondom (7,5MHz). Ispitanici su obrađjeni prema anamnestičkim podacima, vrijednostima tumorskih markera (alfa fetoprotein - AFP, humani horionski gonadotropin - HCG i laktat dehidrogenaza - LDH) prije i poslije orhiektomije (kategorija S), patohistološkom tipu tumora (PH). Svim pacijentima je urađjen CT toraksa, abdomena i karlice, a takodje i spermogram. Većini je savjetovana krioprezervacija sperme. Kontrolu grupu je činilo 10 ispitanika bez uroloških simptoma, kojima je u rutinskoj dijagnostičkoj obradi urađjen UZV testisa.

Rad predstavlja retrospektivno istraživanje.

Rezultati

Srednja životna dob pacijenata je bila 29 godina (19-37 god.). Od 50 obrađenih pacijenata kod 22 se radilo o seminomu (44%), a kod 28 pacijenata (56%) o nese-minomskom tumoru (NSGCT), od kojih je kod 2 pacijenta bio čisti horiokarcinom dok je kod svih ostalih u pitanju bila miksna forma tumora. U različitom procentu i raznim kombinacijama konstatovali smo horiokarcinom, embrionalni karcinom, yolk sac tm, teratom, sa ili bez komponente seminoma.

UZV pregledom je kod 6 pacijenata (12%) uočena testikularna mikrolitijaza i to kod 4 pacijenata klasična, a kod 2 pacijenta ograničena mikrolitijaza (Slika 1). Kod 3 pacijenta je UZV konstatovano prisustvo hidrokele (tečnost oko testisa), kod 2 pacijenta je u pitanju bila varikokela (proširenje vena u skrotumu). Kod 2 pacijenta se radilo o manjim dimezijama oboljelog testisa. Kod jednog pacijenta je uočeno prisustvo multiplih mikrocista u parenhimu testisa.



Slika 1. UZV testisa – testikularni mikrokalcifikati

26 pacijenata (52%) je dalo anamnestički podatak da nisu radili samopregled testisa. Prethodnu traumu testisa (udarac prilikom sportskih aktivnosti), navela su 2 pacijenta (4%), dok je 6 pacijenata (12%) dalo podatak o pozitivnoj porodičnoj anamnezi (bliži rođaci bolovali od raznih maligniteta). Nije bilo pacijenata koji su naveli da su rođena braća bolovala od iste bolesti. Nije bilo pacijenata koji su imali kontralateralni tumor na testisu. Pacijenti sa seminomom su bili u kliničkom stadijumu I i II. Pacijenti sa NSGCT su bili u kliničkom stadijumu IB – IV. Kod svih pacijenata sa seminomom radilo se o S 0 kategoriji, dok je kod 2 pacijenta sa NSGCT bio u pitanju S 1 stadijum (status vrijednosti

tumorskih markera u serumu). Spermiogram je analiziran kod pacijenata sa seminomskim i neseminomskim tumorima odvojeno, bez analize prema histološkim podtipovima tumora. Kod pacijenata sa seminomima nađen je patološki nalaz spermiograma kod ukupno 8 pacijenata (16%). Kod pacijenata sa NSGCT patološki nalaz spermiograma je dokazan kod 10 pacijenata (20%), a u obe ispitivane grupe radilo se o različitom postotku zastupljenosti oligospermije, azospermije i astenozospermije što nije primarni cilj analize ovog rada te se precizni podaci ne navode.

Kontrolnu grupu (50 ispitanika) su činili muškarci u dobi između 20 i 40 godina, koji su se javili na UZV pregled abdomena i karlice i bili saglasni da se uradi UZV ingvinuma i skrotuma. UZV abdomena i karlice je bio indikovao zbog abdominalnih simptoma ili je urađen rutinski.

U kontrolnoj grupi, kod 2 ispitanika (2,5%) je uočena testikularna mikrolitijaza. Jedan od tih ispitanika je imao manje dimenzije testisa, te mu je savjetovana dalja DG obrada, kojom je isključeno postojanje malignog tumora. Kod oba pacijenta se radilo o tzv. klasičnoj mikrolitijazi, što podrazumijeva prisustvo više od 5 pojedinačnih mikrokalcifikata uočenih na UZV. Kod 3 pacijenata iz ove grupe primijećene su promjene u skrotumu i to kod 2 pacijenta (4%) je u pitanju bila hidrokela i kod jednog ispitanika varikokela (2%).

Diskusija

Testikularna mikrolitijaza(TM) je stanje koje karakteriše prisustvo mikrokalcifikacija unutar parenhima testisa i najčešće se otkriva slučajno ultrazvučnim pregledom skrotuma. Povezanost između postojanja testikularne mikrolitijaze i rizika od nastanka maligniteta testisa nije jasna i predstavlja predmet istraživanja brojnih svjetskih studija. Kalcifikacije u skrotumu i malignitet testisa su prvi put dovedeni u vezu 1988. Godine (21). Tri godine nakon toga u jednom prikazu slučaja opisana je TM i neoplazija intratubularnih germinativnih ćelija testis (22). Nakon toga, publikovan je veliki broj radova koji potvrđuju povezanost između TM, intratestikularne neoplazije germinativnih ćelija neklasifikovanog tipa (ITGCNU – karcinom testisa in situ i intraepitelna testikularna neoplazma) i testikularnog tumora germinativnih ćelija (TGCT) (23). Uprkos tome što postoje snažni dokazi o povezanosti ova dva stanja, uzročno-posljedična veza još uvijek nije razjašnjena.

Jedna od meta-analiza velikog obima je pokazala da se mikrolitijaza uočava istovremeno sa dijagnozom ger-

minativnog tumora testisa ili „in situ“ tumora testisa i da prisustvo TM povećava rizik za nastanak tumora osam do deset puta.

Rowland i saradnici su u svom istraživanju u periodu od 4 godine (1994-1999) UZV pratili 3026 pacijenata sa testikularnim simptomima. Testikularna mikrolitijaza je pronađena kod 54 pacijenta (1,77% svih praćenih). Od ovih pacijenata 16 ih je imalo malignitet testisa (30% od svih sa mikrolitijazom). Relativni rizik nastanka testikularnog tumora u prisustvu mikrolitijaze je bio 13,2 (CI 8,3-21,5) (24). Shetty i saradnici su u svom istraživanju u Britaniji elektronskim upitnikom intervjuisali 1482 ljekara ultrasoničara koji su se bavili ultrazvukom skrotuma. Zaključili su da postoje velike varijacije u shvatanju rizika nastanka testikularnog karcinoma na terenu testikularne mikrolitijaze, te zbog različitih interpretacija UZV nalaza savjetovali su standardizaciju dijagnostičke UZV procedure i naglasili značaj formiranja vodiča od strane ESUR (*European Society of Urogenital Radiology*)(25).

Neki autori smatraju da ipak ne postoji definitivna povezanost TM i karcinoma. Zbog toga bi praćenje pacijenata trebalo biti usmjereno na faktore rizika za nastanak karcinoma testisa više nego na prisustvo TM. U studiji koja je obuhvatila 1535 pacijenata praćenih UZV-om skrotuma, TM je dijagnostikovana kod 63 (4,1%) pacijenata, od kojih je 29 (46%) imalo i konkomitantni tumor testisa (26).

Zbirni podaci prikupljeni iz 15 studija koje su obuhvatile 752 muškarca sa testikularnim simptomima pokazuju da je 17,2% imalo koegzistujuću tumor testisa sa TM, što pokazuje da je relativni rizik od postojanja TGCT između 13,2 i 36,5. Zbog toga neki autori preporučuju različite metode praćenja : samopregled, klinički pregled i ispitivanja, ultrazvučno praćenje, praćenje tumor markera, testikularna biopsija – uprkos malom broju dokaza koji govore u prilog njihove uzročno-posljedične veze.

Zaključak

S obzirom na evidentan porast broja oboljelih od karcinoma testisa, te činjenicu da je to bolest mladih ljudi, neophodno je raditi na edukaciji i podizanju svijesti opšte populacije o ovom oboljenju. Jednostavnim UZV pregledom skrotuma koji je bezopasan, bezbolan i pristupačan, na relativno lak način se može otkriti bolest u ranom stadijumu. Pacijenti sa testikularnom mikrolitijazom treba da budu podvrgnuti redovnim kontrolama.

Reference:

1. Kroke S. Diagnosis and Management of Testicular Cancer. Springer International Publishing 2015; 3-15.
2. Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, Béranger R, Flechon A, Fervers B, Schüz J, Bray F. Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer* 2014; 50(4):831-9.
3. Serrano T, Chevrier C, Multigner L, Cordier S, Jégou B. International geographic correlation study of the prevalence of disorders of male reproductive health. *Hum Reprod* 28: 2013; 1974-1986.
4. Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A, Virtanen HE, Skakkebaek NE, Toppari J. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl* 34(4 Pt 2): 2011; e37-e48.
5. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology* 2015; 3(1):4-12.
6. Gatta G, Tramma T. Epidemiology of Testicular Cancer. In *Pathology of Testicular and Penile Cancer*. Springer International Publishing Switzerland 2016; 3-18.
7. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, Horwich A, Beyer J, Kataja V. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6:vi125-32.
8. Trama A, Foschi R, Larrañaga N, Sant M, Fuentes-Raspall R, Serrano D, Tavilla A, Van Eycken L, Nicolai N. EUROCARE-5 Working Group. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999-2007: Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51(15):2206-16.
9. Hanna N, Timmerman R, Foster R, Roth B, Einhorn L, Nichols C. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. BC Decker; 2003.
10. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, Travis LB. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1056-66.
11. Zequi Sde C, da Costa WH, Santana TB, Favaretto RL, Sacomani CA, Guimaraes GC. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review. *BJU Int* 2012; 110: 1102-9.
12. Hoei-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies of 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol* 2003; 200: 370-4.
13. Dieckmann KP, Anheuser P, Sattler F, Von Kügelgen T, Matthies C, Ruf C. Sequential bilateral testicular tumours presenting with intervals of 20 years and more. *BMC Urol* 2013; 13:71.
14. Harland SJ, Cook PA, Fosså SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC, Roberts JT, Stenning SP. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol* 1998; 160:1353-7.
15. Rud CN, Daugaard G, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Petersen JH, Jørgensen N. Sperm concentration, testicular volume and age predict risk of carcinoma-in-situ in contralateral testis of men with testicular germ cell cancer. *J Urol* 2013; 190:2074-80.
16. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev* 2016; 96:55-97.
17. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Brit J Cancer* 2004; 90:1765-70.
18. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T et al. Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016; 315(1):68-76. Erratum in: *JAMA* 2016; 315(8):822.
19. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, Dermitzakis ET, Linger R, Huddart RA, et al. UK Testicular Cancer Collaboration, Rahman N, Bishop DT, Easton DF, Stratton MR. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2009; 41:807-10.
20. Litchfield K, Shipley J, Turnbull C. Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application. *Andrology* 2015; 3(1):34-46.
21. Martin B, Tubiana J-M. Significance of scrotal calcifications detected by sonography. *J Clin Ultrasound* 1988; 16: 545-52.
22. Kragel PJ, Delvecchio D, Orlando R, Garvin DF. Ultrasonographic findings of testicular microlithiasis associated with intratubular germ cell neoplasia. *Urology* 1991; 37:66-8.
23. Miller FNAC, Sidhu PS. Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol* 2002; 57:883-90.
24. Rowland R.G. Testicular microlithiasis: is it a benign condition with malignant potential? *Eur urol* 2001; 40:538-42.
25. Shetty D, Bailey AG, Freeman SJ. Testicular microlithiasis an ultrasound dilemma: survey of opinions regarding significance and management amongst UK ultrasound practitioners, *Br J Radiol* 2014; 87(1034):20130603.
26. Derogee M, Bevers RFM, Prins HJ, Jonges TGN, Elbers FH, Boon TA. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology* 2001; 57:1133-7.
27. Mullooly C, Hickerton B, Weston R, Woolley PD. Testicular microlithiasis: is it significant? *Int J STD AIDS* 2012; 23:620-2.

Originalni članak

ISPITIVANJE UTICAJA ELEKTROMAGNETNOG POLJA NISKE FREKVENCIJE NA SMANJENJE BOLA U ZGLOBOVIMA KOLJENA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Utjecaj elektromagnetnog polja na reumatoidni artritis

Amela Granić, Dženeta Pojskić, Amra Direk, Nerminka Čehajić, Šećović Čamdžić Anisa, Drljević Sanja

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je hronična sistemska bolest nepoznata uzroka koja prvenstveno zahvaća sinoviju zglobova i očituje se perzistirajućim sinovitisom perifernih zglobova, u pravilu simetričnim.

Promijenjeni imunološki odgovor u genetski predisponiranih osoba rezultira

hroničnim upalnim procesom sinovije sa strukturalnim oštećenjima hrskavice, kosti i ligamentarnog sistema. U većine bolesnika upalom su zahvaćeni brojni organi. Reumatoidni artritis očituje se različito, od blage i samo-ograničavajuće bolesti, do hronično-progresivne bolesti s opsežnom destrukcijom zglobova i klinički jasnim izvanzglobnim očitovanjem (1, 2). Od RA boluje 1-3% odraslog stanovništva većine europskih zemalja i SAD. RA se pojavljuje svuda u svijetu, zahvaća sve etničke skupine i javlja se u svakoj dobi, ali je najveća incidencija u dobi od 40-60 godina života.

Žene obolijevaju 2.5 puta češće od muškaraca. Nema jasnih spoznaja o infektivnom uzročniku, niti čimbenicima okoliša koji utječu na razvoj bolesti. RA ima veliko socijalno medicinsko značenje, jer bolest s progresivnim tokom značajno umanjuje radnu sposobnost bolesnika i dovodi do teške invalidnosti (1-3).

Glavni cilj istraživanja je bio ispitati efikasnost elektromagnetnog polja niske frekvencije na bol u koljenom zglobu kod bolesnika sa RA, te uporediti efikasnost elektromagnetnog polja niske frekvencije na bol u koljenom zglobu kod bolesnika sa RA u odnosu na efikasnost drugih fizikalnih procedura

Autor za korespondenciju:

Dženeta Pojskić

Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 405 133

E-mail: dzenetapojskic@yahoo.com

Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Pacijenti i metode istraživanja

Istraživanje je koncipirano kao retrospektivno-prospektivno. Grupu ispitanika čini slučajno odabrani uzorak pacijenata na Odjelu za fizikalnu medinu i rehabilitaciju Kantonalne bolnice Zenica, u dobi od 20-60 godina (ženskog spola). Ukupno je obuhvaćeno 46 ispitanika, od toga 23 ispitanika koji su podvrgnuti magnetoterapiji i 23 ispitanika koji nisu podvrgnuti magnetoterapiji. Ispitanici su prema dodjeljenoj terapiji na početku programa podjeljeni u dvije grupe, po 23 ispitanika u svakoj grupi. Inicijalno mjerenje provedeno je na početku terapije, a finalno mjerenje provedeno je krajem terapije, na isti način kao i prvo mjerenje. Bol je ocijenjena prema VAS i RITCHY skali

Praćeni parametri u toku ispitivanja bili su bol u koljenom zglobu. Bol je ocjenjivana od strane bolesnika korištenjem vizuelne analogne skale (VAS) i Ritchy artikularnog indexa.

Vizuelana analogna skala VAS je najčešće primjenjivan način ocjene jačine boli. Može se primjenjivati za mjerenje i drugih kliničkih parametara, gdje se daje ocjena za neku aktivnost ili stanje. VAS je centimetarska traka dužine 10 cm (100 mm), označena od 1, kao znak za stanja bez boli, do 10 (100), što predstavlja ocjenu za maksimalnu moguću bol.

1...2...3...4...5...6...7...8...9...10

Ritchie artikularni index: Bol je ocjenjivana ocjenom od 0 do 3 na sljedeći način:

- 0 bez bola
- 1 bol na dodir
- 2 pri dodiru jaukne
- 3 pri dodiru jaukne i izmiče ispitivani zglob

Parametri su praćeni na početku ispitivanja tj. pri hospitalizaciji pacijeta i pred odlazak, odnosno kraj hospitalizacije.

Rezultati istraživanja

Uspoređujući vrijednosti dobivene t-testom sa graničnim vrijednostima uz zadani broj stupnjeva slobode ($df = n-1$), koja nam govori da nema statistički značajne razlike među prosjecima uzoraka na oba mjerenja.

Tabela 1. Deskriptivna statistika i vrijednosti t-testa za grupu koja je provodila terapiju sa magnetom. T-test for Dependent Samples Marked differences are significant at $p < ,05000$

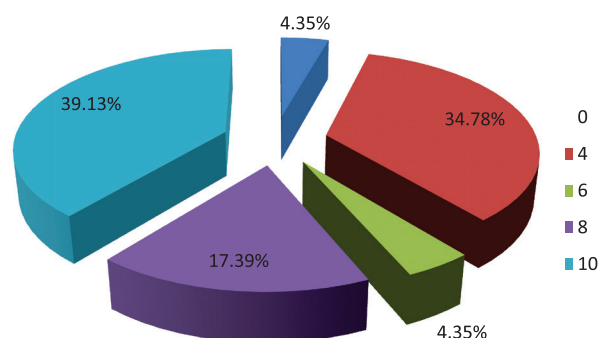
Mjerenje	Parametri	n	M	SD	MIN	MAX
I mjerenje	VAS skala	23	6,96	3,07	0	10
	RITCH skala	23	2,17	1,37	0	4
II mjerenje	VAS skala	23	2,22	2,56	0	8
	RITCH skala	23	0,70	0,93	0	3

Legenda: n- Broj ispitanika; M- Aritmetička sredina; SD- Standardna devijacija; MIN- Najmanja vrijednost; MAX- Najveća vrijednost

VAS skala	RITCH skala
Dobiveni $t = 6.70$	Dobiveni $t = 6.09$
$df = 22$	$df = 22$
Granični $t (5\%) = 2.07$	Granični $t (5\%) = 2.07$
Granični $t (1\%) = 2.82$	Granični $t (1\%) = 2.82$
$P > 0.05$	$P > 0.05$

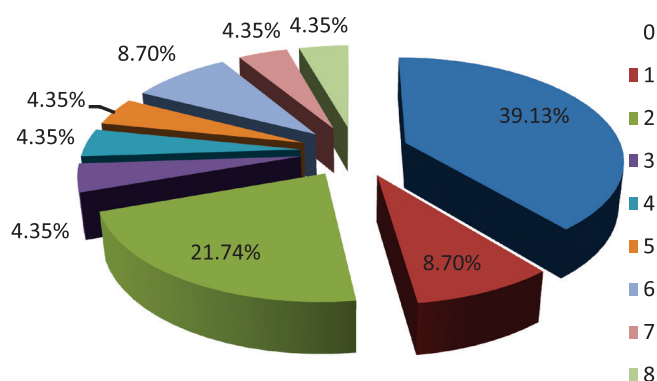
Postoji signifikatno značajna razlika: pacijenti poslije magnetoterapije imali su manji doživljaj boli.

SA MAGNETOM VAS SKALA - dolazak



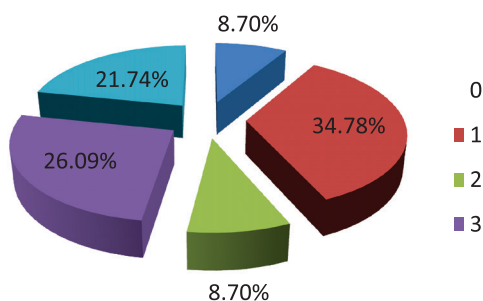
Grafikon 1. Prikaz ocjene jačine boli (VAS skalom) koljenog zgloba pri dolasku pacijenata.

SA MAGNETOM VAS SKALA - odlazak



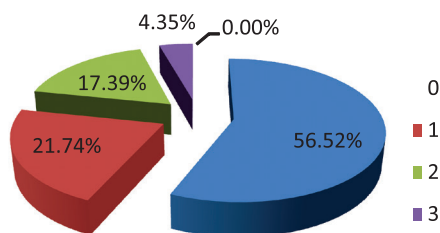
Grafikon 2. Prikaz ocjene jačine boli (VAS skalom) koljenog zgloba pri odlasku.

SA MAGNETOM RICHY SKALA - dolazak



Grafikon 3. Grafički prikaz ocjene boli objektivnom metodom RICHY pri dolasku.

SA MAGNETOM RICHY SKALA - odlazak



Grafikon 4. Grafički prikaz ocjene boli objektivnom metodom RICHY pri odlasku.

Tabela 2. Deskriptivna statistika i vrijednosti t-testa za grupu koja je provodila terapiju bez magneta.

Mjerenje	Parametri	n	M	SD	MIN	MAX
I mjerenje	VAS skala	23	6,87	2,30	0	10
	RITCH skala	23	2,13	1,06	0	4
II mjerenje	VAS skala	23	5,17	2,69	0	10
	RITCH skala	23	2,17	1,15	0	3

Legenda: n-Broj ispitanika; M- Aritmetička sredina; SD- Standardna devijacija; MIN- Najmanja vrijednost; MAX- Najveća vrijednost

VAS skala	RITCH skala
Dobiveni t = 3.689	Dobiveni t = -0.19
df = 22	df = 22
Granični t (5%) = 2.07	Granični t (5%) = 2.07
Granični t (1%) = 2.82	Granični t (1%) = 2.82
P > 0.05	P > 0.05

Postoji signifikatno značajna razlika: pacijenti i poslije terapije bez magneta su imali su manji doživljaj boli. Analiza rezultata postignuća pokazuje da izračunata t-vrijednost iznosi 3,689 ($t=3,689$), što pokazuje da je razlika aritmetičkih sredina I i II mjerenja značajna. Ta značajnost se ogleda i na razini 0,05 i na razini 0,01, jer je veća od graničnih vrijednosti tih razina (na razini 0,05 je 2,07, a na razini 0,01 je 2,82).

Shodno analizi VAS skale, pacijenti poslije terapije magnetom imali su manji doživljaj boli u odnosu na pacijente koji su imali terapiju bez magneta.

Diskusija

Glavne kliničke karakteristike RA kao hronične, sistemske, zapaljenske bolesti je postojanje poliartikularnog, simetričnog sinovitisa. Sinovitis se u aktivnoj fazi karakteriše inflamacijskim bolom u zglobovima, otokom zglobova i njihovom smanjenom i bolnom pokretljivošću (1-12). Sinovitis ima progresivni tok dovodeći do oštećenja hrskavice, gubitka periartikularne kosti, promjena na okolnim mekotkivnim strukturama i posljedičnih ireverzibilnih deformacija zglobova (12-18).

Elektromagnetno polje je našlo svoje mjesto u liječenju bolesnika sa zapaljenskim i degenerativnim reumatizmom (17-26).

Bazičnim ispitivanjem dejstva elektromagnetnog polja iz oblasti reumatologije bave se mnogi autori.

Pavlović i saradnici ispitivali su efekat EMP kod bolesnika sa RA, dobili su značajno smanjenje bola, jutarnje ukočenosti i otoka zahvaćenih zglobova (26-31). Pozitivne efekte na smanjenje simptoma bolesti kod bolesnika sa RA pokazali su i drugi autori (2, 3) pri čemu su slabiji odgovori dobijeni kod seropozitivnih bolesnika (5). Primjenom EMP 40mT30 minuta 15-20 dana dobijeno je poboljšanje kliničkog nalaža zahvaćenih zglobova kod bolesnika sa psorijaznim artritisom (6, 7). Analgetski efekat EMP na zglobove postoji i kod bolesnika sa SLE (5, 7). Pored ispitivanja efekata EMP kod bolesnika sa RA njegovo dejstvo je predmet ispitivanja i kod pacijenata sa degenerativnim reumatizmom. U duplo slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji, dokazan je analgetski efekat EMP kod bolesnika sa osteoartritisom koljena i cervikalne kičme (8). Većina autora je primjenivši EMP niske frekvence kod bolesnika sa RA našao statistički značajno smanjenje bola u zahvaćenim zglobovima (10-15).

Žene oboljevaju od RA češće od muškaraca 3-5 puta, što je pokazalo i naše istraživanje.

Od 46 bolesnika sve su bile žene. Obje grupe su bile homogene sa po 23 pacijenta. U prvoj grupi bila je uključena magnetoterapija, a u drugoj grupi uključene su dreg fizikalne procedure bez magnetoterapije. Pri dolasku pacijenti obje grupe imali su sličnu jačinu boli, što je dokazano VAS skalom i Richi artikularnim indeksom. Prilikom ispitivanja jačine boli koristeći VAS ska-

lu većina pacijenata pri dolasku dala je ocjenu 10.

Slične rezultate dobili su ljekari koristeći Richi articularni indeks. Kod većine pacijenata ljekari su dali ocjenu 3.

Prilikom odlaska broj pacijenata sa najvećom ocjenom boli, a sa uključenom magnetoterapijom se smanjio gotovo za polovinu. Kod pacijenata kod kojih su uključene druge fizikalne procedure ne postoji statistički signifikantna razlika u jačini boli u odnosu na pacijente kod kojih je uključena magnetoterapija.

Zaključak

Na osnovu našeg ispitivanja došlo se do sljedećih zaključaka:

Rereference

1. Lipsky P.E. Rheumatoid arthritis. U: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Ed. Mc.Graw-Hill, New York 2001; 1928-37.
2. Anić B, Babić-Naglić Đ. Reumatoidni artritis. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. (ur.) Interna medicina. Naklada Ljevak, Zagreb 2008; 1371-8.
3. Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid Arthritis – Epidemiology, pathology and pathogenesis. U: Klippel JH. Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, Atlanta 2001 pp. 209-217.
4. Brennan P, Silman AJ. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37: 808-813
5. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:9203-8.
6. Klimiuk PA, Yang H, Goronzy JJ, Weyand CM. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent. Clin Immunol 1999; 90:65-78.
7. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. Springer Semin Immunol 1998; 20:133-47.
8. Kapidžić- Bašić N. Uticaj medikamentozne i fizikalne terapije na ishod reumatoidnog artritisa. Doktorska disertacija, medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli. 2002: 1-183
9. Kapidžić- Bašić N, Kikanović Š, Halilabegović E i sar. Promjene na kuku u toku reumatoidnog artritisa i njihov uticaj na funkcionalnu sposobnost bolesnika. Reumatizam 2004; 51 82): 60-61.
10. Anderson RJ. Clinical and laboratory features of rheumatoid arthritis U: Klippel JH. Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, Atlanta 2001:218-25.
11. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. Arthritis Rheum 2002; 46:328-46.
12. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Arthritis & Rheumatism 2002; 46(2):328-346.
13. Kirwan JR. Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995; 333:142-6.
14. Kuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Rev Environ Health 2002; 17:307-15.
15. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1594-602.
16. Moreland LW. Biologic therapies on the horizon for rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2004; 10(suppl): 32-9.
17. Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. Ann Intern Med 1999; 131:768-74.
18. Bassett CA. Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed EMFs (PEMFs). Crit Rev Biomed Eng 1989; 17 (5):451-529.
19. Charnen FS. Cellular effects of electromagnetic radiation. IEEE Eng Med Biol Mag 1990; 6 (1):26-30.
20. Turk Z, Barović J, Reutar S, tovarnik B. Analiza mpžnih vplivov magnetega polja na žive organizme. Elektrobiološka indukcija osteogeneze. I edukacioni seminar sa međunarodnim učešćem. Zbornik radova. Novi Sad; 1989; 103-7.

21. Pekarić - Nađ N. Karakteristike elektromagnetnog polja u terapijskom programskom spektru. Elektrobiološka indukcija osteogeneze. I edukacioni seminar sa međunarodnim učešćem. Zbornik radova. Novi Sad: Društvo lekara Vojvodine, 1989; 1-1.
22. Luben RA. Effects of low energy electromagnetic fields on membrane signal transduction process in biological systems. Health Phys 1991; 61 (1):15-28.
23. Bersani F et al. Intramembrane protein distribution in cell cultures is affected by 50 Hz pulsed magnetic fields. Bioelectromagnetic 1997; 18(7):963-9.
24. Carlone M, Granero L, Novellon G, Diaferia G.L, elektromagnetoterapia nel trattamento degli edemi posttraumatici e degli ematomi. Laser News 1989; 2(1): 13-8.
25. Tagliabue Ad, Riva A, Di Blasi F. Applicazioni terapeutiche della elettromagnetoterapia THELF system in traumatologia sportiva. Med Sport 1987; 40 (6):405-8.
26. Annaratone G, Repell G, Graziano G. Electromagnetic fields in clinical and outpatients. Minerva Ortop 1982; 73 (3):129-33.
27. Bocca M, Crovella V, Maliglia F, Fasano O. II „Gosso Braccio“ postmastectomia. Riv Ital Chir Plat 1987; 19(2):350-60.
28. Valtonen JE, Lilius GH, Svinhufvild V, Effects of three modes of application of short wave diathermy on the cutaneous temperature of the legs. Eur Medicophys 1973; 9 (2):49-52.
29. Spinella G et al. High frequency, low intensity electromagnetic therapy in peripheral chronic obliterant arteropathies, first results of a polygraphic study. IX electromagnetic therapy course. Program and Abstract of Proceedings. Acireale 1986: 22.
30. Mariotti U, Carannante G, Fenoglio E, Ferrero A. La nostra esperienza nell'uso delle onde elettromagnetiche come complemento al trattamento della pseudoartrosi ed ai ritardi di consolidazione. Minerva Ortop 1982; 33:1-8.
31. Sep D, Krajčinović J. Naši rezultati elektrobiološke stimulacije kalusa. Elektrobiološka indukcija osteogeneze. I edukacioni seminar sa međunarodnim učešćem. Zbornik radova. Novi Sad; Društvo lekara Vojvodine; 1989: 31-46.

Originalni članak

EVALUACIJA IMUNOG SISTEMA KOD PACIJENATA SA DUGOGODIŠNJIM OBOLJENJEM ŠEĆERNE BOLESTI

Šećerna bolest

Gouda Abdelhakim¹, Hamid Šišman², Vedad Leto¹, Jamal Mughrabi¹, Murhaf Tawakoll²

Sažetak

Uvod Dijabetes melitus je najrasprostranjenija bolest moderne civilizacije. Sa prevalencom u FBiH Dijabetes tipa 2 je najrasprostranjeniji oblik šećerne bolesti. Kod pacijenata sa šećernom bolesti nedvojbeno je udružena sa ubrzanim razvojem upalne reakcije na zid krvnog suda te posljedično razvojem ateroskleroze. Jedan od mogućih uzroka ove povećane prevalence infekcija su defekti imuniteta.

Cilj rada Utvrditi odnos neutrofila i leukocita kao prediktor razvoja mikrovaskularnih komplikacija kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Metode i materijali U radu su slučajevi pacijenata sa dugogodišnjim dijabetesom sa uznapredovalim komplikacija te monitoringom diferencijalne krvne slike sa evidentnim smanjenjem odnosa neutrofila i limfocita.

Zaključak Procjena stanja imuniteta kod dijabaetičara bitna je zbog mogućeg stanja anergije i razvoja komplikacija.

Cljučne riječi: dijabetes melitus, ateroskleroza, imuni sistem.

Autor za korespondenciju:

Hamid Šišman,

Odjel za vaskularnu hirurgiju,

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 62 258 933

E-mail: hamid.sisman@gmail.com

¹Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica; Privatna ordinacija dr Tawakoll, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Dijabetes i komplikacije dijabetesa nameću ogromna opterećenja oboljelim, njihovim porodicama, i društvu u cjelini. Nekontrolirani dijabetes i komplikacije dijabetesa uzrokuju značajan pad kvaliteta života i produktivnosti. U Federaciji Bosne i Hercegovine, prema procjenama Internacionalne Dijabetes Federacije (IDF), sa dijabetesom živi preko 166.000 osoba, odnosno oko 9,2% odrasle populacije. Procjene IDF-a ukazuju da je u svijetu u 2011. godini oko 4,6 miliona ljudi u dobnoj grupi od 20-79 godina umrlo zbog dijabetesa, što predstavlja oko 8,2% svih smrtnih slučajeva u ovoj dobnoj grupi (1).

Povećana količina bijelih krvnih stanica (WBC) je konvencionalni upalni parametar/marker, koji je povezan sa razvojem faktora rizika od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i njihove progresije. Pored broja bijelih krvnih stanica, upalni markeri kao što je interleukin (IL) -1, IL6, IL8, transformirajući rast faktor β 1, faktor nekroze tumora- α povezan je sa bolesti kod dijabetesa (2). Ograničenja ovih markera predstavlja nedostatak njihove dostupnosti i primjene u rutinskoj kliničkoj praksi te pridruženim povećanim troškovima. Među višestrukim parametrima potpuna količina krvi, odnos neutrofila-limfocita (NLO) je opsežno proučavan kao upalni marker u srčanih oboljenja te prognostički marker u akutnom miokardijalnom infarktu (2, 3).

NLO ističe se kao novi znak hronične upale koja odražava balans između dvije komplementarne komponente imunog sistema; neutrofilu su aktivni nespecifični posrednik upale, dok limfociti djeluju kao regulacijska komponenta upale (4, 5).

Aterosklerotske promjene kod osoba sa šećernom bolešću proširenije su i javljaju se ranije nego u opštoj populaciji i jedan su od uzroka povećanog mortaliteta osoba sa šećernom bolešću. Aterosklerotska lezija počinje oštećenjem endotelnih stanica. Početne aterosklerotske promjene mogu izazvati i spazmi arterija ili imunosni mehanizmi.

U osoba sa šećernom bolešću postoji endotelna disfunkcija u smislu oštećene vazodilatacije ovisne o endotelu kao prvi znak poremećaja makrocirkulacije, a vjerovatno je i brža inaktivacija i degradacija vazodilatatora nitričnog oksida slobodnim radikalima.

Centralni patološki mehanizam u makrovaskularnim oboljenjima je proces ateroskleroze, koji vodi sužavanju arterijskih zidova u organizmu. Za aterosklozu se pretpostavlja da je rezultat hronične inflamacije i oštećenja arterijskog zida perifernog ili koronarnog vasku-

larnog sistema. Kao odgovor na oštećenje endotela i inflamaciju, oksidovani lipidi iz LDL partikula se nakupljaju u endotelnom zidu arterija. Angiotenzin II može podstaći oksidaciju takvih partikula. Slijedi infiltracija arterijskog zida monocitima i njihova diferencijacija u makrofage, koji akumuliraju oksidovane lipide formirajući tzv. „pjenušave“ stanice. Formirane „pjenušave“ stanice stimulišu proliferaciju makrofaga i atrakciju T-limfocita. Neto rezultat cjelokupnog procesa je formacija lipidno bogatim aterosklerotičnim lezijama sa fibroznim pokrovom (6, 7).

U tih osoba postoji i prokoagulantno stanje zbog promjena trombocita (izraženija agregacija i otpuštanje sadržaja alfa-granula, uključujući tromboglobulin i trombocitni faktor, pojačana sinteza tromboksana A2 i vezanje fibrinogena na povećani broj receptora glikoproteina IIb/IIIa) te abnormalnosti koagulacije i fibrinolize (povećana koncentracija fibrinogena u plazmi s oštećenom fibrinolitičkom aktivnošću, povišena koncentracija inhibitora tkivnog aktivatora plazminogena, relativni deficit proteina C (7).

Zašto su vrijednosti leukocita i diferencijalne krvne slike i insulinska rezistencija povezani?

Jedino moguće objašnjenje je da je i veći broj leukocita i insulinska rezistencija reflektira osnovnu aktivaciju imunog sistema. Na primer, pokazano je da je interleukin-6 (IL-6), snažan faktor diferencijacije bijelih krvnih ćelija koji se proizvodi uglavnom u masnom tkivu te je povezan insulinskom rezistencijom fosforilizacijom insulinskih receptora (8, 9, 10).

Mnoga istraživanja su pokazala da su periferni broj neutrofila, monocita i limfocita povezani sa dijabetičnom nefropatijom (6, 11).

Biološki mehanizmi pomoću kojih leukociti mogu uticati na razvoj i progresiju dijabetičke nefropatije su višestruki. Podaci iz istraživanja pokazuju da leukociti igraju važnu ulogu u iniciranju i progresiji bubrežnih bolesti, uključujući inflamatorne mehanizme nezavisno od infekcije, što izaziva proteolitička i oksidativna oštećenja na mesangijalne ćelije (1). Makrofagi i limfociti su istaknuti u ljudskim glomerulima dijabetičke nefropatije, čak iu najranijim fazama procesa bolesti. Aktivirani leukociti izdvajaju mnoge vrste citokina i faktore transkripcije koji imaju ključnu ulogu u upali (12).

Zbog sve većih dokaza da bijele krvne stanice (WBCs) igraju ulogu u razvoju i napredovanju komplikacija di-

Tabela 1. Evaluacija imuniteta kod dijabetičara (S.E. Geerlings, A.I.M. Hoepelman / FEMS Immunology and Medical Microbiology 26 (1999) 259^2)

Summary of the different immune dysfunctions found in diabetic patients

	Humoral		Cellular	
Innate	Complement	↓	PMNs	↓ =
	Cytokines without stimulation	↑	Monocytes/macrophages	↓
	Cytokines after stimulation	↓ =		
Adaptive	Immunoglobulins	=	T lymphocytes	↓
Adherence		↑		

↓ means that this function is decreased, = means that this function is the same and ↑ means that this function is increased in diabetic patients compared with nondiabetic controls.

jabetesa, periferni ukupni brojevi bijelih krvnih stanica, monociti i neutrofili povećani su paralelno sa napretkom dijabetičke nefropatije. Nasuprot tome, smanjen je broj limfocita (13).

Generalno, bolja regulacija dijabetesa dovodi do poboljšanja ćelijske funkcije. Poremećaj celularnog urođenog imuniteta igra važnu ulogu u patogenezi povećane prevalence infekcija kao i komplikacija kod pacijenata sa dijabetesom. Drugi važan mehanizam je povećana adherentnost mikroorganizma na dijabetičke stanice. Osim toga, neki mikroorganizmi postaju sve virulentniji u visokoj koncentraciji glukoze.

Dijabetičari su skloni bakterijskim i gljivičnim infekcijama zbog nepovoljnog učinka hiperglikemije na funkcije granulocita i T limfocita. Najčešće su mukokutane infekcije gljivicama (npr. oralna ili vaginalna kandidijaza) i bakterijske infekcije stopala (uključujući *Candida albicans*, osteomijelitis), koje se tipično pogoršavaju pri insuficijenciji krvotoka i dijabetičnoj neuropatiji donjih ekstremiteta. Gljivice ispuštaju toksine koji sprječavaju rad T-limfocita, glavnih imunoloških stanica u tijelu čiji je posao da uništavaju patogene mikrobe (12, 14, 15).

Ciljevi istraživanja

Na osnovu laboratorijskih nalaza kao i komplikacija dijabetesa utvrditi odnos neutrofila i leukocita kao prediktor razvoja mikrovaskularnih komplikacija kod pacijenata sa dijabetesom tip 2. Odnos neutrofila i limfocita će pokazati da udruženost trajanja dijabetesa sa razvojem komplikacija dovodi do relativne neutrofilije i razvoja limfocitoze te da je manje izražena kod pacijenata koji nemaju dijabetes.

Ispitanici i metode istraživanja

Podaci dobiveni u istraživanju je preuzeta iz medicinske dokumentacije laboratorijskih analiza laboratorijskih nalaza u Kantonalnoj bolnici Zenica, uzeti brisevi rana, te ordinirana terapija. Broj urađenih nalaza odnose se na jednogodišnje razdoblje, a koji su prikupljeni retrospektivno 2017 godini. Istraživanjem je obuhvaćeno 50 ispitanika. Rezultati istraživanja korištena su tabelarno prikazani uz deskriptivnu statistiku.

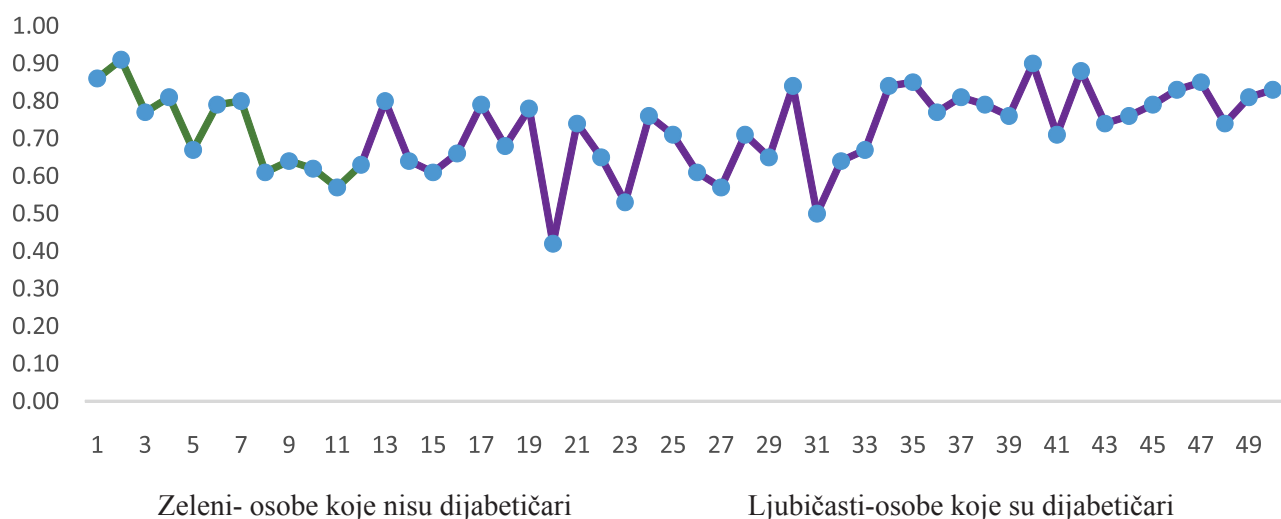
Rezultati istraživanja

Analizom podataka utvrđeno je da je u 2017-oj godini na odjelu vaskularne hirurgije u Kantonalnoj bolnici u Zenica hospitalizirano 50 pacijenata kojima su urađeni laboratorijski nalazi ciljane grupe pacijenata. Rezultati istraživanja pokazuju da je riječ o u prosječnoj dobi pacijenata od 50 do 70 godina i to 20 osoba ženskog spola i 30 osoba muškog spola. Prosječna starost liječenih pacijenata bila je 58 godina. Od tog broja 42 pacijenta su imala dijagnozu dijabetes melitus. Kontrola grupa imala je različite osnovne bolesti, kao što su hipertenzija, arterioskleroza, kongestivna srčana insuficijencija i gojaznost.

U više radova pokazana je signifikantna razlika pojave dijabetesa mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija u odnosu 2:1 za razliku od pacijenta koje iste nisu imale iste (15).

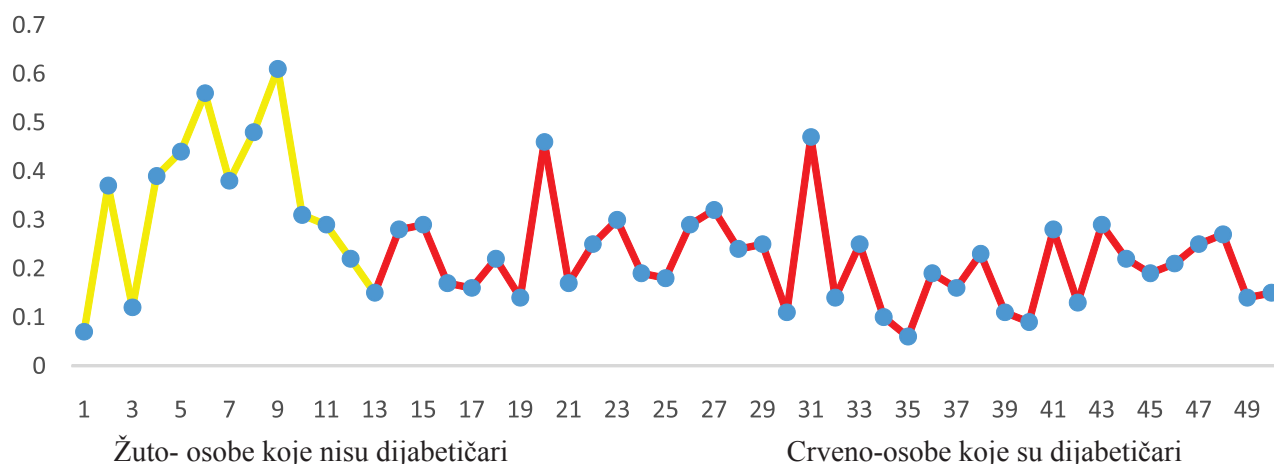
U istraživanju koji su proveli autori Dutta et al. je dokazana sličan rezultat kod pacijenta koji su imali duže vrijeme dijabetes udružen sa komplikacijama vrijednosti neutrofila su bili relativno povišene u odnosu koji to nisu bili. U istom istraživanju je pokazano da je vrijednost NLO sa BMI dobar pokazatelj mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa (16).

Dijagram povećanja/smanjenja vrijednosti neutrofila kod dijabetičara i ne dijabetičara (normalna granica 0,40-0,70)



Grafikon 1. Na grafikonu je prikazana vrijednosti neutrofila u komapraciji sa pacijentima koji nemaju dijabetes te je pokazana relativna neutrofilija kod pacijenata koji su dijabetičari.

Dijagram povećanja/smanjenja vrijednosti limfocita kod dijabetičara i kod ne dijabetičara (normalna vrijednost 0,30-0,50)



Grafikon 2.

Grafikon 2. Na grafikonu je prikazan odnos limfocita te je pokazano da je broj limfocita kod pacijenata koji su imali dijabetes udružen sa razvojem komplikacija i dužinom trajanja dijabetesa više izražena limfocitopenija-smanjen broj limfocita, nego kod pacijenta koji su imali samo udruženu aterosklerozu ili gojaznost. Istraživanje koje su proveli autori Bijela krvne stanice (WBC) *Pickup et al.* su poredili vrijednosti limfocita kod pacijena-

ta sa dijabetesom je slično našem istraživanju. Jedan od razloga koji su naveli jeste participacija bijelih krvnih stanica u akutnoj fazi upale te dužini staža pacijenata koji imaju dijabetes. Zbog visokih vrijednosti šećera u krvi pacijenti su podložni raznim bakterijskim i gljivičnim infekcijama kao i bez razložna upotreba antibiotika kod pacijenta koji imaju oslabljen odbrambeni sistem pogoduju pogoršanju njihovog stanja.

Zaključak

Ovaj rad je imao za cilj da istraži odnos ukupnog broja leukocita i diferencijalnu krvnu sliku kod pacijenata sa komplikacijama dijabetesa tipa 2. Broj bijelih krvnih stanica i njegove komponente su klasični upalni parametri koji su uobičajeno dostupne i jeftina mjera.

Pacijenti koji su imali znatno snižene vrijednosti odnosa neutrofila i leukocita imali su signifikantno duže trajanje dijabetesa, kao i pojave komplikacije dijabetesa (nefropatije, albuminurije, retinopatije).

Obzirom na sve navedeno potrebna je bolja regulacija šećera u krvi i kompletna obrada pacijenata sa dijabetesom. Potrebno je ciljana terapija kod komplikacija dijabetesa posebno kod komplikacija dijabetesa, primjena antibiotika širokog spektra ili prema antibiogramu, toaleta rana.

Ukoliko se ne bude poštovalo sve navedeno dijabetičari sa oslabljenim imunitetom mogu doći u stanje anergije i progresije komplikacija.

Reference

1. Strategija borbe protiv dijabetesa u Federaciji Bosne i Hercegovine 2014-2024, Federalno ministarstvo zdravstva.
2. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Müller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med* 2006; 24:451-4.
3. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting longterm mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101:74752.
4. Ulu S, Bucak A, Ulu MS, Ahsen A, Duran A, Yucedag F et al. Neutrophillymphocyte ratio as a new predictive and prognostic factor at the hearing loss of diabetic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:26816.
5. Casey JJ, Heeter BJ, Klyshevich KA. Impaired response of lymphocytes of diabetic subjects to antigen of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1977; 136:495-501.
6. Vojarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C et al. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51:455-61.
7. Nguyen DV, Shaw LC, Grant MB. Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3:170.
8. Sims E. Humoral Factors. Oxford, IRL Press, 1993, p. 1-373.
9. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196-200.
10. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1154-9.
11. Lim AK, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy. *Mediators Inflamm* 2012;2012:146154.
12. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system. *Diabetologia* 1998; 41:1241-8.
13. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysohooou C, Nomikos T et al. Association between lowgrade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA study. *Rev Diabet Stud* 2007; 4:98104.
14. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: Analysis of the factors and mechanisms involved in relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabetes Metab* 1992; 18:187-201.
15. Carton JA, Maradona JA, Nuno FJ, Fernandez-Alvarez R, Perez-Gonzalez F, Asensi V. Diabetes mellitus and bacteraemia: A comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Eur J Med* 1992; 1:281-7.
16. Chittawar S, Dutta D, Qureshi Z, Surana V, Khandare S, Dubey TN. Neutrophil-lymphocyte ratio is a novel reliable predictor of nephropathy, retinopathy, and coronary artery disease in Indians with type-2 diabetes. *Indian J Endocr Metab* 2017; 21:864-70.

Originalni članak

INCIDENCA AMPUTACIJA KOD DIJEBETIČARA SA NEREGULISANIM NIVOOM GLUKOZE U KRV

Incidencija amputacije kod dijabetičara

Gouda Abdelhakim¹, Šišman Hamid¹, Leto Vedad¹, Smajlović Adel², Jamal Mughrabi¹

Sažetak

Amputacija je odstranjenje ne vitalnih i inficiranih tkiva zbog periferne vaskulopatije, često udružene sa dijabetesom. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom u osnovi govorimo o dva klinička entiteta hroničnih komplikacija na krvnim sudovima: makrovaskularnoj i mikrovaskularnoj dijabetičnoj angiopatiji.

Kod pacijenata dijabetičara sa arterijskom okluzivnom bolesti, životne dobi 35-55 godina, prevalencija arterijske okluzivne bolesti iznosi 3,5% kod muškaraca i 2,6% kod žena. Od ove ukupne prevalencije, 1,4% pacijenata ima klinički stadij Fontaine II, 2,1% ima klinički stadij Fontaine III i IV.

U istraživanju je korištena u istraživanju medicinska dokumentacija o amputacijama uzrokovanim dijabetesom u Kantonalnoj bolnici Zenica. Podaci o broju amputacija odnose se na dvogodišnje razdoblje, a prikupljeni su retrospektivno. Naše istraživanje je pokazalo veoma visoku incidencu amputacija kod dijabetičara, što je u direktnoj vezi sa loše reguliranom šećernom bolešću.

Ključne riječi: Dijabetes, visoka stopa amputacije, pozivanje diabetologa

Autor za korespondenciju

Gouda Abdelhakim

Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica

Tel. +38761 166 228

Bistua Nuova br. 14

E-mail: goudaabdelhakim@hotmail.com

¹Odjel za hirurške bolesti, ²Odjel za očne bolesti, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Prema studijama, prevalenca arterijske okluzivne bolesti u starasnoj dobi između 50-70 godina kreće se oko 8%, a kod dijabetičara 22% (1, 2).

Vrlo je interesantan rezultat prevalance arterijsko okluzivne bolesti kod dijabetičara u zavisnosti od trajanja dijabetesa. Nakon 2 godine trajanja dijabetesa arterijsku okluzivnu bolest ima 14% pacijenata, nakon 10 godina 15%, a nakon 20 godina 45% (4-9).

Dijabetes ili šećerna bolest je hronična bolest povećane razine glukoze u krvi koja se javlja zbog djelomične ili potpune nemogućnosti gušterače da izluči inzulin. Liječenje dijabetesa obuhvata primjenu lijekova i inzulina, pravilnu prehranu, tjelesnu aktivnost, redovito kontroliranje i edukaciju bolesnika kako bi se smanjila ili eliminirala pojava akutnih i hroničkih komplikacija. Najčešća hronična komplikacija je dijabetičko stopalo (8, 10-15). To je termin koji se odnosi na stopalo bolesnika sa dijabetesom i sa potencijalnim rizikom od nastanka različitih patoloških posljedica, kao što su infekcija, ulceracija i destrukcija dubokih tkiva povezana s neurološkim abnormalnostima, različitim stupnjevima periferne vaskularne bolesti i/ili metaboličkim komplikacijama šećerne bolesti u donjem ekstremitetu (6, 8, 9).

Pravovremena dijagnostika dijabetičkog stopala važna je za adekvatnu terapiju, s ciljem spriječavanja ili odgađanja daljnjih posljedica dijabetesa (2). Dijagnoza se temelji na anamnezi, kliničkom pregledu stopala, te primjeni adekvatnih specifičnih dijagnostičkih postupaka i pretraga (15-17). Terapija ulkusa dijabetičkog stopala uključuje rasterećenje stopala, obnavljanje perfuzije kože, liječenje infekcije, metabolička kontrola i korekcija općeg stanja te lokalnu njegu rane i previjanje (2). Prevencija dijabetičkog stopala može se podijeliti na primarnu, sekundarnu i tercijarnu.

Ciljevi istraživanja su bili: ispitati incidenciju (učestalost) amputacije kod dijabetičkog stopala u Kantonalnoj bolnici Zenica u dvogodišnjem razdoblju, utvrditi o kojim je operacijama, odnosno amputacijama riječ i ispitati koje su amputacije uzrokovane dijabetesom najviše zastupljene.

Pacijenti i metode istraživanja

Istraživanje je koncipirano kao retrospektivna, nerandomizirana, klinička studija u koju je uključeno 500

ispitanika, koji su u dvogodišnjem periodu (od 1. januara 2013. do 31. decembra 2017. godine) liječeni na Odjelu za hirurške bolesti Kantonalne bolnice Zenica, i to na Odsjeku vaskularne hirurgije. U istraživanjima su korišteni podaci iz historija bolesti, operativni nalazi, kao i rezultati dijagnostičkih procedura i kontrolnih pregleda.

Za obradu rezultata istraživanja korištena je deskriptivna statistika, a rezultati su prikazani u tabelama.

Rezultati istraživanja

Analizom medicinske dokumentacije utvrđeno je da je u analiziranom periodu, tačnije od 1. januara 2016. do 31. decembra 2017. godine, na Odjelu hirurške bolesti u Kantonalnoj bolnici u Zenica izvršeno 249 operacija, odnosno amputacija uzrokovanih dijabetesom. Rezultati istraživanja pokazuju da je riječ o slijedećim amputacijama: amputacije prstiju na nozi, metatarzalne amputacije, amputacije ispod koljena, amputacije iznad koljena, te amputacije kuka. Na temelju retrospektivne analize medicinske dokumentacije moguće je utvrditi koje su amputacije uzrokovane dijabetesom bile najviše zastupljene u analiziranom periodu. U tabeli 1 prikazana je incidenca amputacija uzrokovanih dijabetesom u Kantonalnoj bolnici Zenica u razdoblju od 1. januara 2016. do 31. decembra 2017. godine. Prema podacima prikazanim u tabeli 1, a koji se odnose na incidencu amputacija uzrokovanih dijabetesom u Kantonalnoj bolnici Zenica u razdoblju od 1. januara 2016. do 31. decembra 2017. godine, vidljivo je da se najviše amputacija odnosi na amputacije prstiju na nozi, kojih je bilo 120 (48.1%). Slijede amputacije iznad koljena, kojih je bilo 99 ili 39,6 %, te amputacije ispod koljena kojih je bilo 34 ili 13,6 %. Izvršen je manji broj metatarzalnih amputacija, tačnije njih 11 ili 4,4 %.

Te podatke potrebno je usporediti s brojem dijabetičara u Zeničko-dobojskom (ZE-DO) kantonu. Tako se pokazalo da od ukupnog broja stanovnika u ZE-DO kantonu (115 584) ima 5 942 dijabetičara (prevalencija je 6,89), te da je u analiziranom periodu hospitalizirano 250 dijabetičara sa dijagnozom dijabetičkog stopala. Prema tome, u Kantonalnoj bolnici Zenica u razdoblju od 1. januara 2016. do 31. decembra 2017. godine izvršeno je 7,57 % amputacija dijabetičkog stopala od ukupnog broja dijabetičara u tom kantonu, odnosno 0,39 % od ukupnog broja stanovnika toga kantona.

Tabela 1. Incidenca amputacija uzrokovanih dijabetesom u Kantonalnoj Bolnici Zenica od 1. januara 2013. do 31. decembra 2013.

Amputacije uzrokovane dijabetesom	Broj amputacija	Postotak amputacija
Amputacije prstiju na nozi	28	37.83%
Transmetatarzne amputacije	1	1.35%
Amputacije ispod koljena	24	32.43%
Amputacije iznad koljena	20	27.03%
Amputacije kuka	-	-
Amputacije podlaktice	1	1.35%
Ukupno	74	100%

Tabela 2. Incidenca amputacija uzrokovanih dijabetesom u Kantonalnoj Bolnici Zenica od 1. januara 2014. do 31. decembra 2014.

Amputacije uzrokovane dijabetesom	Broj amputacija	Postotak amputacija
Amputacije prstiju na nozi	30	37.97%
Transmetatarzne amputacije	2	2.53%
Amputacije ispod koljena	18	22.78%
Amputacije iznad koljena	28	35.44%
Amputacije kuka	-	-
Amputacije nadlaktice	1	1.26%
Ukupno	79	100%

Tabela 3. Incidenca amputacija uzrokovanih dijabetesom u Kantonalnoj Bolnici Zenica od 01. januara 2015. do 31. decembra 2015.

Amputacije uzrokovane dijabetesom	Broj amputacija	Postotak amputacija
Amputacije prstiju na nozi	35	42.68%
Transmetatarzne amputacije	1	1.22%
Amputacije ispod koljena	18	21.95%
Amputacije iznad koljena	27	32.93%
Amputacije kuka	-	-
Amputacije podlaktice	1	1.22%
Ukupno	82	100%

Tabela 4. Incidenca amputacija uzrokovanih dijabetesom u Kantonalnoj Bolnici Zenica od 1. januara 2016. do 31. decembra 2016.

Amputacije uzrokovane dijabetesom	Broj amputacija	Postotak amputacija
Amputacije prstiju na nozi	60	49.59%
Transmetatarzne amputacije	5	4.13%
Amputacije ispod koljena	13	10.74%
Amputacija iznad koljena	42	34.71%
Amputacije kuka	-	-
Ukupno	121	100%

Tabela 5. Incidenca amputacija uzrokovanih dijabetesom u Kantonalnoj Bolnici Zenica od 1. januara 2017. do 31. decembra 2017.

Amputacije uzrokovane dijabetesom	Broj amputacija	Postotak amputacija
Amputacije prstiju na nozi	60	41.67%
Transmetatarzne amputacije	6	4.17%
Amputacije ispod koljena	21	14.58%
Amputacija iznad koljena	57	39.58%
Amputacije kuka	-	-
Ukupno	144	100%

Diskusija

Dijabetička angeopatija je hronična komplikacija na magistralnom arterijskom sistemu u sklopu dijabetesa ima jasnu i dokazanu podlogu u, tzv. akceliranoj aterosklorozu, ubrzanju aterosklerotskih procesa dijabetičara (16, 17). Dokazana je korelacija između nivoa holesterola i triglicerida i aterosleroze kod oba tipa dijabetesa. Utvrđeno je da je nivo LDL-holesterola i triglicerida značajno povišen, a smanjen nivo HDL (19, 20). Potvrđeno je, isto tako, da metabolizam holesterola i triglicerida više alterirani kod dijabetesa tipa 2. Na osnovu toga autori su zaključili da dijabetes akcelirira proces ateroskleroze, kao i da su višestruko ugroženiji oni pacijenti koji uz dijabetičku angiopatiju imaju i koronarnu ishemičnu bolest kao i cerebrovaskularnu bolest (2). Arterijska okluzivna bolest kod dijabetičara ima cijeli niz razlika u odnosu na arterijsku okluzivnu bolest kod nedijabetičara (1). Kod dijabetičara:

- češće napada mlađu populaciju,
- klinički tok je brži,
- odnos muškarci-žene je 2:1,
- okluzije su uglavnom multisegmentalne (kod nedijabetičara podjednako zastupljene multisegmentalne i unisegmentalne),
- pogođene su i kolateralne arterije,
- kod nedijabetičara kolaterale su većinom sačuvane,
- hospitalni mortalitet je povećan i iznosi 1,5-3%, prema 0,5-1,0% kod nedijabetičara (1-4).

Prema TASC II preporukama, amputacija je indicirana kao primarna, u slučajevima:

- opsežne gangrene stopala, kada prijete sepsa,
- kada su prisutne okluzivne multisegmentalne promjene, bez varijabilnog distalnog krvnog suda na koji bi se mogla plasirati distalna anastomoza,
- kada je uz prisutnu ishemiju razvijena i ireverzibilna kontraktura donjeg ekstremiteta.

Rezultati amputacija su bolji kod potkoljenih amputacija u odnosu na natkoljene amputacije kod kojih je ukupan post operativni mortalitet 2-3 puta veći (2, 10-14).



Slike 1 i 2. Dijabetično stopalo

Pravovremena dijagnostika dijabetičkog stopala važna je za pravovremenu i adekvatnu terapiju, sa ciljem sprječavanja ili odgađanja daljih posljedica dijabetesa, kao što su infekcija ili amputacija ekstremiteta, te smanjenje kvalitete života bolesnika s dijabetesom (2).

Anamneza dijabetičara daje informacije o osnovnim podacima u odnosu na dijabetes i otkriva prisustvo karakterističnih neuro - vaskularnih simptoma zbog kojih se bolesnik obraća ljekaru.

Kliničkim pregledom stopala kod bolesnika sa dijabetesom otkrivaju se deformiteti stopala, promjene kože i mekih tkiva, prisustvo infekcije, znaci vaskularne insuficijencije, dijabetičke neuropatije i dr (2-5).

U dijagnostici dijabetičke angiopatije metode mogu biti:

1 - Invazivne

2 - Neinvazivne

Invazivna dijagnostička metoda je angiografija koja je „zlatni standard“ u dijagnostici, unatoč prednostima neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Metode angiografije jesu digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) i magnetska angiografija (2).

Neinvazivne metode u dijagnostici dijabetičke angiopatije odnose se na mjerenje segmentalnih tlakova, indeks tlaka nožnog zgloba, indeks tlaka nožnog palca, transkutana oksimetrija i doplerska ultrasonografija (2, 12-16).

U kliničkoj dijagnostici dijabetičke polineuropatije također postoji nekoliko pretraga, a to su ispitivanje tetivnih refleksa, test senzibiliteta monofilamentom – *Semmes-Weinstein*, vibrometrija, termotest i test vlažnosti kože (2).

Dijagnostika dijabetičke osteoartropije, te dijagnostika kožnih i mekkih tkivnih promjena podrazumijevaju radiološku obradu stopala, kompjuteriziranu tomografiju i magnetnu rezonanciju (1).

Kod prijema dijabetičara sa gangrenoznim promjenama potrebno je odmah sprovesti sljedeće mjere:

- odmah primiti pacijenta,
- u prijemnoj ambulanti se uradi bris rane,
- uraditi RTG torakalnih organa,
- laboratorijska obrada pacijenta i adekvatna hidracija,

- kvalitetna regulacija glikemije,
- ACEI/ARB za regulaciju hipertenzije,
- obavezno statini sa ciljem holesterol < od 4.5 mmol/L i LDL < 1.8 mmol/L,
- antiagregaciona terapija: aspirin 100 mg, ili clopidogrel 75 mg, ili aspirin 100 mg + clopidogrel 75 mg,
- Cilostazol 2x 50-100 mg., enoxaparine 60 mg 1x s.c., ili fondaparinux 2.5 ml s.c., antibiotika i.v., i iloprost, infuzije 20µg ili 50 µg,
- ukoliko su vrijednosti fibrinogena preko 20 mmol/L, ancrod, 1 amp. s.c. svaki drugi dan (uz kontrole fibrinogena) Vitamin B,
- ukoliko je pridružena i dijabetična neuropatija sa bolovima: analgetika, i sedativa i/ili karbamazepin 200 mg i berlithion 300-600 mg IV. -dovoljno vitamin B i E i antioksidans,
- nadoknada krvi i proteina prema krvnoj slici i proteionogramu,
- antibiotik prema antibiogramu,
- konsultacija interniste i diabetologa.

LOKALNE MJERE: toaleta sa 3- 6% hidrogenom, previjanje i oblozi sa hipertonom salinom (5-10%) ili oblozi povidon jodida antibiotika lokalno, neutralne hidratantne kreme na okolnu kožu stopala.

OBAVEZA KONSULTACIJA HIRURGA za eventualnu inciziju, nekroktomiju, parcijalnu amputaciju, ili major amputaciju.

Kod oba tipa koristi se hiperbarična terapija uz primjenu 100% kisika pod pritiskom do 2.5 ATM.

- Kod torpidne vlažne gangrene ekstremiteta uz obaveznu hitnost u postupku dijagnostike, konsultativnih pregleda i preduzimanja hirurškog zahvata, postupak je: odmah uraditi kardiovaskularni pregled, uraditi lab. nalaze, *Color Doppler* i radiografske pretrage, odmah konsultacija hirurga za eventualnu operativnu intervenciju (2, 10-17).

Zaključak

Naš zadatak je da sprovedemo sve opšte lokalne i preventivne mjere da ne bi došlo do komplikacija šećernih bolesti u smislu nastanka gangrenoznih promjena, povećanje invalidnosti gubitkom ekstremiteta, morbiditeta i mortaliteta.

Reference

1. Chessler SD, Lernmark A. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. In: Davidson JK. Clinical Diabetes Mellitus-Third Edition. New York: Thieme, 2000; 37-57.
2. Heljić B, Hrisafović Z. Vodič za diabetes mellitus šećernu bolest. Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo, Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo 2005.
3. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26:S5-S20.
5. Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. Am J Med 2007; 120:12-17.
6. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA 1979; 241:2035-8.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364:685-96.
8. Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. Stroke 1996; 27:63-8.
9. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002; 287:2570-81.
10. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. Annu Rev Med 1975; 26:521-36.
11. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2004; 27:2540-53.
12. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005; 28:164-76.
13. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2007 [Position Statement]. Diabetes Care 2007; 30:4-41.
14. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ER, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJ. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. Diabet Med 2002; 19:377-84.
15. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28:956-62.
16. Vučić Lovrenčić M. U traganju za idealnim pokazateljem kontrole glikemije. Biochemia Medica 2009; 19(Suppl1):81-2.
17. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28:1039-57.
18. WHO. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Org. Tech Rep Ser 1980; 646:1-80.
19. Antman EM, Selwyn AP, Loscalzo J. Ischaemic Heart Disease In: Longo D, Kasper DL et al. Harrison's principles of Internal medicine, New York, 2008.
20. Heljić B, Popović-Pejičić S i sar. Vodič za diabetes mellitus 2008; 1: 9-10.

Stručni članak

DISTALNE VASKULARNE PREMOSNICE DONJIH EKSTREMITETA

Savan Kuridža¹, Haris Vukas¹, Senad Dervišević¹, Jamal Mughrabi¹, Ibrahim Cero¹, Hamid Šišman¹, Anel Okić¹, Elvedin Selimanović¹, Senad Ljuca¹, Elvis Cikotić¹, Samra Vukas²

Sažetak

Pedalni bajpas je hirurška premosnica koja povezuje femoralnu ili popljetalnu arteriju sa pedalnim arterijama što u hirurško-tehničkom smislu predstavlja svojevrsan izazov. Indikacija za konstrukciju pedalnog bajpasa je okluzivna bolest perifernih arterija kao posljedica aterosklerotičnih ili dijabetičnih promjena koje zahvataju kruralne arterije, te kritična ishemija ekstremiteta i rjeđe trauma. Osim hirurških (otvorenih) metoda revaskularizacije, postoje i endovaskularne metode koje su u ovom segmentu dale mnogo slabije rezultate dugoročne prohodnosti u odnosu na otvorenu hiruršku metodu. Preoperativna dijagnostika podrazumijeva klinički pregled, laboratorijske nalaze, mjerenje ABI (*ankle brachial index*), te radiološke metode među kojima je DSA (digitalna subtrakcijska angiografija) zlatni standard. Kao graft najčešće se koristi velika vena safena, međutim postoje i drugi graftovi kao što su krioprezervirani graftovi, te HUV - *human umbilical vein graft*, sintetički graftovi od dakrona i drugi. Velika vena safena je najbolji graft za infraingvinalne rekonstrukcije, što su pokazale mnoge dugoročne studije koje ćemo u nastavku navesti, a pedalni bajpas je zlatni standard u rješavanju kruralnih okluzija

Cljučne riječi: okluzivna bolest perifernih arterija, kritična ishemija, pedalni bajpas.

Autor za korespondenciju:

Savan Kuridža

Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 405 133

E mail: savan.ze@gmail.com

¹Odjel za hirurške bolesti, ²Odjel za neurologiju, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Pedalni bajpasi predstavljaju hiruršku anastomozu koja povezuje proksimalni prohodni sa distalnim prohodnim segmentom krvnih sudova ekstremiteta. Proksimalni prohodni segment je najčešće femoralna ili poplietalna arterija. Moguće je da to bude i ilijačna arterija, ali se izbjegava zbog činjenice da je dužina grafta obrnuto proporcionalna *outflow* pritisku u distalnom segmentu. Distalni segment anastomoze je najčešće stražnja tibijalna arterija, plantarne arterije i arterija *dorsalis pedis*. Iako naizgled neobično zbog činjenice da fibularna arterija završava u području skočnog zgloba, mnogi autori objavljuju dobre rezultate nakon anastomoze sa navedenom arterijom zbog dobro razvijenih kolaterala sa prednjom i stražnjom tibijalnom arterijom, koje u manjem procentu slučajeva bivaju zahvaćene okluzivnim promjenama. Distalna anastomoza se može napraviti i arterijalizacijom duboke vene, u slučajevima kalcificiranih promjena svih kruralnih arterija u cilju spašavanja ekstremiteta (1). Pramook Mutirangura i sar opisuju 26 operisanih slučajeva sa arterijalizacijom duboke vene, gdje je nakon dvije godine praćenja preživljavanje bilo 87,5 %, gdje je očuvanost ekstremiteta nakon navedenog perioda bila 76%, a prohodnost grafta je bila 49,17 %, dok je 23, 1 % pacijenata bio je podvrgnut amputaciji. Proksimalna anastomoza je pravljena sa PTFE graftom, gdje je nakon 15-20 cm isti anastomoziran sa venom, a distalna anastomoza je konstruisana sa dubokom venom retromaleolarno. Optimalni dijametar duboke vene je 2-4 mm (3,4).

Način formiranja anastomoze na distalnom kraju može biti jednostruki i dvostruki (razgranati), gdje se za razliku od jednostrukog (*single*) kada se formira jedna distalna anastomoza, kod razgranatog grafta formiraju dvije anastomoze (jedna na arteriji *dorsalis pedis* ili na arteriji *plantaris medialis*, a druga na arteriji *tibialis posterior* perimaleolarno ili na arteriji *plantaris medialis*) (2). Tomas Grus i saradnici opisuju dobre rezultate koristeći dvostruku anastomozu, gdje u dvogodišnjoj studiji bilježe značajno veći procenat očuvanja ekstremiteta, prohodnosti grafta i poboljšanja ulceroznih i ishemičnih promjena u odnosu na drugu grupu pacijenta kod kojih je formirana *single* anastomoza. Ugao grafta i anastomoze treba da bude što manji u cilju sprječavanja neointimalne hiperplazije u distalnoj arteriji (5).

Najčešće korišteni graftovi za rekonstrukciju su VSM (vena *safena magna*) i PTFE (dakron) impregniran heparinom. Norgren i saradnici u petogodišnjoj studiji u kojoj su upoređivali graftove VSM i PTFE utvrdili da

je trogodišnja prohodnost grafta VSM 74%, a petogodišnja 60,5%, za razliku od grafta PTFE koji bilježi petogodišnju prohodnost od 30,5%, što govori u prilog kvaliteta autolognog grafta VSM.

Operativna tehnika

Nakon preoperativne pripreme, pacijent se uvede u operacionu salu i podvrgne OETA. Pacijent se postavi u ležeći položaj sa nogom abduciranom u kuku i polusavijenom u koljenom zglobu. Nakon pranja i pokrivanja operativnog polja, napravi se rez u području VSM, koja se pažljivo ispreparira, nakon čega se ista u proksimalnom i distalnom dijelu klema, a zatim se pod pritiskom ispuni heparinskom otopinom. Zatim se bočne grane ligiraju. Vena se proksimalno i distalno podveže probodnim šavom, a zatim se proksimalno ispod, a distalno iznad navedenog šava postavi ligatura, te se VSM ispreparira, odstrani i odloži u hepariniziranu fiziološku otopinu.

Ukoliko se koristi prostetski graft, navedeno nije potrebno uraditi.

Arteriji poplitei se pristupa sa medijalne strane, kada se napravi incizija duž tetive m *semitendinosus* a potom se spušta niz stražnju ivicu tibije. Duboka fascija se otvara uzdužno na oko 1 cm od zadnje ivice tibije. Medijalna glava *gastrocnemijusa* se lako odvaja od tibije, a zatim se postavi poluautomatski ekarter. Ponekad je neizbježna resekcija pes *anserinus* na oko 3 cm od pripoja kako ne bi došlo do lezije burze, te se isto ne mora naknadno rekonstruisati. *Muskulus soleus* se odvoji od svog pripoja, a na *muskulus popliteus* se verificira neurovaskularna struktura. Nerv se pažljivo odvoji, a arterija koja se nalazi ispred vene se pažljivo ispreparira i prikaže do odvajanja arterije *tibialis anterior*. Distalni rez se na unutrašnjoj strani potkoljenice između medijalnog maleolusa i Ahilove tetive. Nakon prepariranja potkožnog tkiva, otvori se duboka fascija gdje se između medijalnog maleolusa i Ahilove tetive nalazi neurovaskularna peteljka. Arterija se zauzda, te se prema potrebi ispreparira proksimalnije ili distalnije. Ukoliko je distalna anastomoza na arteriji *dorsalis pedis*, incizija se pravi sredinom dorzuma *pedis* od linije skočnog zgloba prema distalno, nakon što se presječe *lig cruriale*, te se u intermetatarzalnom prostoru nalazi na dorzalanu pedalu arteriju. Pristup medijalnoj plantarnoj arteriji je iza medijalnog maleolusa rezom prema planti, gdje se presječe *ligamentum lacinatum* i prikažu neurovaskularne strukture, nakon čega slijedi anastomoza. Nakon toga se tunelizatorom napravi tunel

kroz koji se provuče graft. Slijedi konstruisanje dvije anastomoze parashoot tehnikom, nakon čega slijedi drenaža, zatvaranje tkiva po slojevima i prevoj.

Postoperativni tok

Nakon operativnog zahvata, u bolnici se ostaje 4-7 dana. Postoperativno se može javiti bol u području incizija, te otok potkoljenice. Jasno poboljšanje se osjeća nakon 7 dana, potpuni oporavak nakon 2-3 mjeseca. Radna sposobnost za kancelarijske poslove je nakon 1,5 mjeseci. Postoperativne komplikacije su krvarenje, infarkt miokarda, infekcija rane, otok potkoljenice, tromboza i insuficijencija grafta, što često zahtijeva reintervenciju.

Reference

1. Mutirangura P, Ruangsetakit C, Wangwanit C. Pedal bypass with deep venous arterialisation. Vascular 2011.
2. Grus T, Janak D, Lambert L, Grusova g. Simple versus Branched pedal bypass in the treatment of critical limb ischemia. Vascular 2015.
3. Nirgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG et al. Inter - society consensus for management of peripheral arterial disease; European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2006;33: 1-75.
4. Kalra M, Gloviczki P, Thomas C, Jean B, Panneton M et al. Management of peripheral arterial disease presented at the Joint Annual Meeting of the Society for Vascular Surgery and the American Association for Vascular Surgery, Toronto, Ontario, Canada, Jun 11-14, 2000.
5. Good DW, Al Chalabi H, Hameed F, Egan B. Popliteo - pedal bypass surgery for critical limb ischemia; Irish journal of medical science. 2011; 180:829-35.

Zaključak

Pedalni bajpasi predstavljaju spasonosnu hiruršku intervenciju za ekstremitet u tretmanu okluzivne bolesti donjeg ekstremiteta, traume i kritične ishemije ekstremiteta. Operativni zahvat je sa hirurške strane jako delikatan, a idealan graft za njegovo izvođenje je autologni graft VSM. Procenat petogodišnjeg očuvanja ekstremiteta je 74%, a petogodišnja prohodnost grafta VSM je 60,5%, dok je kod drugih graftova znatno niža. Procenat amputacija je 23 %. Bez obzira na navedeno, a obzirom na loše rezultate endovaskularnih procedura na nivou kruralnih arterija, pedalni bajpas je još uvijek tretman izbora u liječenju kruralnih okluzija.

Stručni članak

ARTERIOVENSKA FISTULA

Mahir Omanović¹, Senad Dervišević¹, Haris Vukas¹, Samra Vukas²

Sažetak

Kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom koji se liječe redovnom hemodijalizom, neophodan je pristup krvotoku. Kreiranje arteriovenskih fistula predstavlja vaskularni pristup koji je najsigurniji, najdugotrajniji i ima manji broj komplikacija. Arteriovenska fistula je prvi izbor kod svih bolesnika koji započinju hemodijalizu. Kod bolesnika koji kao vaskularni pristup koriste AVF, imaju manji mortalitet u poređenju s onima koji koriste arteriovenski graft (AVG) ili trajni vaskularni kateter. Komplikacije pristupa krvotoku su brojne. Kod AV fistula i AV grafta one mogu biti stenoza, tromboza, aneurizma, pseudoaneurizma, srčanožilne komplikacije, infekcije, te perifernaishemija distalnoga dijela ekstremiteta. Komplikacije povezane sa vaskularnim pristupom za hemodijalizu predstavljaju jedan od najčešćih razloga hospitalizacija ovih bolesnika.

Ključne riječi: fistula, renalna insuficijencija, hemodijaliza

Autor za korespondenciju:

Mahir Omanović

Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 405 133

¹Odjel za hirurške bolesti, ²Odjel za neurologiju, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Bolesnicima sa akutnim bubrežnim zatajenjem (ABZ) i hroničnim bubrežnim zatajenjem (HBZ) koji se liječe hemodijalizom (HD), potrebno je osigurati odgovarajući pristup krvotoku. Time se osigurava protok krvi u sistemu izvantjelesne cirkulacije, koja prolazi kroz dijalizni filter (dijalizator), a održava se pomoću krvne pumpe na monitoru za hemodijalizu. Zadovoljavajući protok krvi trebao bi biti između 300 i 400 ml/min. Potreba za vaskularnim pristupom kod bolesnika sa bubrežnim zatajenjem može biti privremena ili trajna. Privremeni pristup krvotoku potreban je bolesnicima za koje se predviđa liječenje u intervalu od nekoliko dana do šest mjeseci, a radi se najčešće o bolesnicima sa ABZ različite etiologije. Ovaj pristup osigurava se kateterima za hemodijalizu, koji se uvode perkutano u neku od velikih središnjih vena (unutarnja jugularna, subklavija ili femoralna vena), koristeći lokalnu anesteziju. Nakon postavljanja katetera preporučuje se učiniti preglednu snimku grudnih organa radi potvrde ispravnog položaja katetera, te isključivanja mogućih komplikacija (1). Osiguravanje privremenog pristupa krvotoku za hemodijalizu ponekad je indicirano i kod bolesnika sa HBZ u V stadiju – terminalnim bubrežnim zatajenjem (TBZ) koji se liječi redovnom dijalizom, a u slučaju neadekvatne funkcije arteriovenske (AV) fistule ili grafta (najčešće kao posljedica stenozе ili tromboze) ili kod novih bolesnika na hemodijalizi koji nisu pravovremeno pripremljeni konstrukcijom AVF.

Trajni pristup krvotoku osigurava se bolesnicima najčešće u IV. stadiju HBZ, a u svrhu stvaranja preduvjeta za trajno liječenje HD. Moguće ga je ostvariti pomoću AV šanta (nije više u kliničkoj upotrebi), AV fistule, AV grafta, te tuneliranim ili netuneliranim kateterom za hemodijalizu.

Arteriovenski (AV) šant

Korištenje vanjskog AV šanta pripada historiji. On se koristio od 1960. do 1965. kada je konstruirana prva AV fistula (Kenneth C. Apple), odnosno radiocefalična (Brescia–Cimino 1966).

Arteriovenska (AV) fistula

Bolesniku na liječenju hroničnom hemodijalizom trebalo bi na vrijeme osigurati vaskularni pristup, najčešće nativnom AV fistulom koja predstavlja zlatni standard pristupa krvotoku. Pregledom vaskularnog hirurga,

koji se učini kada bolesnik dosegne IV. stadij HBZ (GFR 30 – 15 ml/min/1,73 m²), procjenjuje se stanje krvožilnog sistema zbog planiranja konstrukcije AV fistule. U slučaju da se radi o progresivnom bubrežnom zatajenju i/ili dijabetičaru, AV fistula bi se trebala konstruirati ranije (2). Prije izbora vaskularnog pristupa potrebno je kliničkim pregledom i ultrazvukom procijeniti stanje perifernih krvnih žila (arterija i vena). U slučaju da su krvne žile zadovoljavajuće, s obzirom na promjer i kvalitetu stijenke, AV fistula obično se konstruira na nedominantnom gornjem ekstremitetu što distalnijom anastomozom radijalne arterije i cefalične vene. AV fistula je hirurškim putem učinjena supkutana anastomoza između arterije i vene koja sazrijeva venskom dilatacijom i arterijalizacijom venske stijenke.

Preko AV anastomoze arterijska krv se preusmjerava u venu koja se širi zahvaljujući novim hemodinamskim uvjetima. Vremenom se lumen vene širi, a protoci krvi se pojačavaju, te je nakon procesa sazrijevanja podesna za punkciju i izvođenje hemodijalize, najčešće nakon tri do pet sedmica. Anastomoza se najčešće izvodi na dva načina:

a) “*Side vein to side artery*” (standardna anastomoza koju je opisao Brescia) kojom se longitudinalnim rezom otvori arterija i susjedna vena, te se sašije anastomoza. Ova anastomoza odgovorna je za moguću pojavu venske hiperemije šake.

b) “*End vein to side artery*” – cefelična se vena na mjestu anastomoze sa arterijom u cijelosti presječe, distalni dio prema šaci se podveže, a proksimalni segment se prišije na pripadajuću arteriju. U slučaju da konstrukcija fistule nije moguća na tipičnom mjestu zapešća, ista se može konstruirati proksimalnije u srednjem segmentu nadlaktice ili kubitalno. Moguća je konstrukcija fistule i između ulnarne arterije i bazilične vene (1).

Komplikacije AVF

Najčešće komplikacije arteriovenskih pristupa su stenozа, tromboza, ishemija ekstremiteta, ishemijska polineuropatija, formiranje aneurizmi i pseudoaneurizmi, infekcija, zastoja srčana slabost (2).

Stenozа je uz trombozu najčešća komplikacija AV pristupa. U osnovi nastanka stenozе je proces neointimalne hiperplazije koji nastaje u venskom dijelu, tj. poslije arterio-venske anastomozе, a za koju su odgovorne, s jedne strane povredа endotelijalnih ćelija (tokom operacije, punkcije AVF, izmjenjene hemodinamske sile),

kao i odgovori na ovu povredu (adhezija inflamatornih ćelija, proliferacija i migracija glatkih mišićnih ćelija iz medije u intimu). Sumnju na stenozu treba postaviti ako postoji: rekurentna pojava tromba, otežano plasiranje igala prilikom kanulacije, teško uspostavljanje hemostaze nakon završenog hemodijaliznog tretmana ili ako je ruka duže vreme otečena. Incidenca stenoza se prijavljuje u 14 — 42% AVF (2).

Tromboza

Tromboza – pored neointimalne hiperplazije koja je u osnovi nastanka stenozе, posljedično i tromboze, postoji i dodatni patofiziološki proces koji učestvuje u nastanku tromboze, a nastaje nakon kreiranja arteriovenske anastomoze. Naime, oštećene endotelijalne ćelije, pored drugih citokina, oslobađaju i von Willebrandov faktor čime se stvara mogućnost za adheziju trombocita. U nastavku procesa formiranja tromba, adherisani trombociti luče tromboksan A2 (TxA2) i adenozinodifosfat (ADP) koji deluju kao stimulatori dalje adhezije. Istovremeno, „ogoljeni“ kolagen i oslobađanje tkivnog faktora dovode do pokretanja koagulacione kaskade aktiviranjem faktora X, koji zajedno sa faktorom V, joni- ma kalcijuma i fosfolipidima oslobođenim iz trombocita, formiraju faktor V kompleks. Ovaj kompleks dovodi do konverzije protrombina u trombin, koji dovodi do pretvaranja fibrinogena u fibrin. Aktivirani faktor VIII vodi umrežavanju fibrinskih polimera čime se stvara „potka“ za dalji rast tromba. Učestalost tromboze kao komplikacije AVF je između 17 — 25%. Sumnja na trombozu se postavlja u slučaju pojave bola u regionu AVF, palpiranjem tromba u AVF, te gubitkom „trilla“ iznad AVF (2).

Ishemija ekstremiteta se može pojaviti distalno od AV pristupa u bilo kom trenutku nakon njegove kreacije, a nastaje zbog neadekvatnog protoka krvi distalno od anastomoze. Stepен ishemije može biti različit: od blage (prezentuje se osećajem hladnoće, promjenom u boji ekstremiteta) do izražene („steal“ fenomen: izražen bol u ruci, pojava ulceroznih promjena). Izražena ishemija predstavlja indicaciju za hirurški tretman, tj. zatvaranje pristupa mada se mogu koristiti i rekonstruktivne vaskularne operacije s ciljem ponovnog obezbjeđivanja perfuzije. Veći rizik za razvoj ishemije imaju pacijenti sa DM aterosklerozom, pušači. Učestalost ishemija ekstremiteta se prijavljuje u 10 — 25% slučajeva u različitim studijama kada se za kreiranje AV pristupa koristi a. brachialis, a svega u 1 — 2% kod radiocefalične AVF (2).

Ishemijska polineuropatija – javlja se brzo nakon kreacije vaskularnog pristupa, česta je kod dijabetičara koji već imaju perifernu arterijsku bolest, pogotovo kada se koristi i *arteria brachialis* za formiranje pristupa. Osnovni simptomi su: slabost ruke, parestezije, bol. Neurološkim pregledom obično se konstatuje slabost mišićne grupe inervisane *nervus medianus*. Učestalost ove komplikacije je između 1-10% (2).

Formiranje aneurizmi i pseudoaneurizmi – aneurizma AVF predstavlja proširenje krvnog suda koje je ograničeno zidom krvnog suda, dok je pseudoaneurizma takođe proširenje krvnog suda, uz otok perivaskularnog tkiva uz postojanje komunikacije sa krvnim sudom. Najčešći razlozi nastanka aneurizmi i pseudoaneurizmi AV pristupa su neadekvatna hemostaza i ekstravazacija krvi iz ubodnih mesta nakon vađenja igala za hemodijalizu, slabost zida venskog krvnog suda koja nastaje zbog čestih punkcija, te oštećenje proteze čestim punkcijama. Kada je već formirana, K/DOQI vodič savjetuje da se aneurizmatiski izmjenjen dio ne upotrebljava, tj. da se izbjegava za punkciju. Isti vodič preporučuje da se, ukoliko je uočeno uvećanje aneurizme ili postoji izražena stenozа na AVF, pristupi hirurškoj resekciji (2).

Infekcija - veoma se rijetko javlja na AVF, svega u oko 3% slučajeva, što je 10 puta rjeđe nego na AVG. Ako postoje lokalni znaci infekcije regije oko AVF, trebalo bi uzeti bris i započeti antibiotsku terapiju u ukupnom trajanju od 4 — 6 sedmica (2).

Zastojna srčana slabost – može se pojaviti kod pacijenata koji već imaju graničnu srčanu rezervu, a kod kojih postoji visokoprotokna AVF. Češće se javlja kod bolesnika koji imaju fistulu u nadlaktici ili u femoralnom predjelu. Može se pokušati s hirurškom intervencijom u cilju smanjenja protoka. Dugoročno gledano, prisustvo AV pristupa ne bi trebalo da ima uticaj na srčanu funkciju (2).

Vaskularni pristup za hemodijalizu kod gojaznih

Evidentno je povećanje broja pacijenata sa povišenom tjelesnom masom (*“Overweight” - Body Mass Index — BMI > 25 — 30 kg/m²* i gojaznih pacijenata (*“Obesity” — BMI > 30 kg/m²*) kako u svim populacionim istraživanjima, a tako i u epidemiološkim istraživanjima koje prate populaciju na dijalizi. Populacija gojaznih na dijalizi ima stopu mortaliteta u SAD oko 20% i oko 10—15% u zemljama evropske unije. Interesantan je rezultat velikih epidemioloških studija koji je doveo do korištenja termina *“paradoks gojaznosti”*. Naime, iako je učestalija pojava terminalne bubrežne insuficijencije kod gojaznih pa-

cijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, iako je i učestalija pojava terminalne bubrežne insuficijencije kod gojaznih uopšteno, preživljavanje pacijenata na dijalizi sa povišenim BMI je bolje. Kod populacije gojaznih pacijenata, smanjenje potentnosti vaskularnog pristupa za hemodijalizu je, prije svega, uzrokovano otežanom kanulacijom, zbog anatomske dublje postavljenih venskih konduita. Lokalizacija konduita dublje od 10 mm u odnosu na površinu kožnog pokrova je povezana sa značajno većim brojem komplikacija kanulacija konduita, koje neminovno vode značajno kraćom kumulativnom patentnošću vaskularnog pristupa za hemodijalizu. Metoda izbora za vaskularni pristup jeste kreiranje AVF, potom površnija transpozicija arterijalizovane vene, a kao alternativa postoje AVG ili centralno venski kateter (3).

Vaskularni pristup za hemodijalizu kod djece

Kod djece najčešći etiološki činioc koji dovodi do razvoja terminalne bubrežne insuficijencije jeste opstruktivna uropatija, a na drugom mjestu je aplazija, displazija i hipoplazija bubrega posljedice glomerulonefritisa, sistemske imunopatije i nefropatije. Kao i u odrasloj populaciji, u zavisnosti od procjene dužine vremena korištenja vaskularnog pristupa i stepena urgentnosti, razlikujemo akutni i hronični vaskularni pristup. Za akutni vaskularni pristup svakako metoda izbora su centralno venski kateteri, a specifičnost kod novorođenčeta jeste mogućnost korištenja umbilikalne arterije i vene. Kod potrebe za "Renal Replectment" terapijom, ako nije moguće sprovesti transplantaciju metoda izbora kod male dece (< 10 kg) jeste peritonealna dijaliza. Kod djece tjelesne mase iznad 15 kg kreiranje AVF jeste metoda izbora za hronični hemodijalizni tretman. Princip je što distalnija fistula uz izbjegavanje protetskog materijala. S obzirom na gracilnost perifernih krvnih sudova mandatorna je mikrohiruska tehnika sa obaveznom korištenjem pomagala za uveličanje operativnog polja. Također, važno je naglasiti da statički parametri krvnih sudova kao što su granični dijometri za arteriju i venu, koji se uzimaju za uslov u kreiranju AVF kod odraslih, ovdje ne važe, iz razloga što krvni sudovi kod djece imaju veće funkcionalne kapacitete i veći potencijal remodeliranja (3).

Vaskularni pristup za hemodijalizu kod populacije starije životne dobi

Sve epidemiološke studije govore u prilog sve starijoj populaciji koja se dijalizira. Prema preporukama metoda

izbora vaskularnog pristupa za hemodijalizu i u starijoj životnoj dobi jeste AVF, ali i ovdje postoje kontradikcije i nesuglasice. Vrlo interesantno zapažanje iznosi Astor u svom radu, koji ističe da se kod osoba starijih od 72 godine gubi razlika između AVF i AVG na svim pozicijama, čak je AVG u statistički nesignifikantnoj povoljnijoj poziciji sa boljom kumulativnom patentnošću, zahvaljujući većem broju uspješnih endrepair procedura. Slične stavove nalazimo i u drugim studijama, gdje autori objašnjavaju razlog za ovakvu situaciju učestalijom potrebom za urgentnom dijalizom, lošim kvalitetom krvnih sudova zbog prethodnih učestalih venepunkcija i venskih kanulacija, izraženijim promjenama na arterijskom bazenu, inicijalno nižim protokom na svim segmentima arterijskog sistema, učestalijom sklonošću trombotskim komplikacijama, nižim stepenom uspješnih REDO a pogotovo REPAIR procedura. Razvoj kardijalne dekompenzacije je znatno učestaliji u populaciji starije životne dobi, koji se razvija nakon kreiranja vaskularnog pristupa za hemodijalizu, što potencira primjenu alternativnih metoda ili vaskularnog pristupa (centralni venski kateter) ili terapijske procedure (peritoneumska dijaliza). Iako je komorbiditet pacijenata na dijalizi starije životne dobi i izraženiji i učestaliji, i pored toga kumulativna patentnost svih vaskularnih pristupa je manja. Također, učestalije su i sve komplikacije vaskularnog pristupa za hemodijalizu, a pogotovo trombotske komplikacije i "Steal" sindrom (3).

Šećerna bolest i vaskularni pristup za hemodijalizu

Pacijenti starije životne dobi i dijabetičari su populacija čiji se porast registruje svake godine u dijaliznim centrima. Kod dijabetičara, kako zbog prisutne arteriopatije, tako i zbog izraženog komorbiditeta, kreiranje i održavanje vaskularnog pristupa za hemodijalizu je s velikim brojem poteškoća. Nakon analize komplikacija vaskularnog pristupa za dijalizu kod dijabetičara, došlo je do pomjeranja fokusa interesovanja s venskog krvnog suda na arterijski krvni sud, za to su bile presudne dvije činjenice: izostanak očekivane dilatacije utočne arterije kod dijabetičara, izraženije kalcifikacije podlaktatnih arterija kod dijabetičara za razliku od nadlaktatnih arterija. Ovo su dva glavna razloga za "proksimalizaciju" anastomoze, ali samo do određenog nivoa, tj. do proksimalnog segmenta radijalne arterije, jer kreiranje anastomoze na kubitalnoj ili ipak brahijalnoj arteriji češće dovodi kod populacije dijabetičara do razvoja simptomatskog "Steal" sindroma. Osim "proksimalizacije" anastomoze kod dijabetičara, glavni pro-

blem je utočna arterija uz često očuvan venski sistem, te da bi se što veći dio venskog sistema arterijalizovao (i retrogradno na podlaktici) za anastomozu u predjelu lakta često se koristi kubitalni perforator (v. *mediana cubiti profunda*) za kreiranje, tzv. *Graczove* fistule, jer omogućava da veličina anastomoze odgovara dijametru perforatora i na taj način da se prevenira "Steal" sindrom. Također, zbog dijabetesne imunopatije i infektivne komplikacije kod dijabetičara su signifikantno učestalije, te se upotrebe AVG ne preporučuju. Važna činjenica je da pacijenti sa šećernom bolešću često imaju i komplikacije na donjim ekstremitetima vezane za dijabetesnu poliarteriopatiju i simulantnu perifernu arterijsku bolest, te su i česta stanja koja iziskuju upotrebu ortoza i ortopedskih pomagala tipa potpazušnih štaka što može bitno da kompromituje otočne karakteristike vaskularnog pristupa do te mjere da se insistira na peritonealnoj dijalizi ili kao posljednja solucija primjena centralnovenskog katetera (3).

Reference

1. Maleta B i sar. Pristupi krvotoku za hemodijalizu medicina fluminensis. 2010; (1):403-4121.
2. Janković A. Uticaj različitih faktora na preživljavanje arteriovenskih fistula kod bolesnika na hemodijalizi. 2017; (2):5-12.
3. Pasternak J. Značaj kontinuiranog praćenja protoka arteriovenskih fistula za hemodijalizu. 2008; (3):44-46.

Zaključak

Bolesnicima sa bubrežnim zatajenjem koji se liječe hemodijalizom potrebno je osigurati odgovarajući pristup krvotoku. AVF predstavlja prvi izbor vaskularnog pristupa u bolesnika kod kojih se započinje hemodijalizni program, AVF je najsigurniji, najdugotrajniji pristup krvotoku sa najmanjim brojem komplikacija. Kreiranjem AVF se omogućava priliv dovoljne količine krvi do hemodijaliznog filtera. AVF obično se konstruiše na nedominantnom gornjem ekstremitetu što distalnijom anastomozom radijalne arterije i cefalične vene. AVF je kirurškim putem učinjena supkutana anastomoza između arterije i vene koja sazrijeva venskom dilatacijom i arterijalizacijom venske stijenke. Za prestanak funkcionisanja AVF najodgovornije su vaskularne kalcifikacije, DM se pokazao kao faktor koji utiče na nastanak kalcifikacija samim tim i na funkcionisanje AVF. Veliki problem predstavlja neointimalna hiperplazija koja je u osnovi nastanka stenozе i tromboze kao najčešćih komplikacija AVF.

Stručni članak

NEUROHIRURŠKO LIJEČENJE TUMORA ORBITE

Tumori orbite

Hakija Bečulić¹, Rasim Skomorac¹, Aldin Jusić¹, Anes Mašović¹, Fahrudin Alić¹, Alma Mekić-Abazović², Igor Sladojević³, Lejla Bečulić⁴

Sažetak

Orbitalni tumori predstavljaju veliku skupinu, histološki različitih tumora, koji mogu da vode porijeklo iz tkiva orbite ili iz okolnih tkiva, te potom sekundarno invadirati orbitu. Radi se o, hirurški, veoma kompleksnim lezijama zbog veoma složene anatomije orbite, te brojnih veoma važnih struktura unutar orbite koje moraju biti prezervirane za vrijeme resekcije tumora. Osim kompleksne anatomije, ni dijagnostika tumora orbite nije lahka. Manifestiraju se simptomima koji mogu biti posljedica drugih, mnogo češćih oboljenja, što dijagnostiku može da odvede u pogrešnom smjeru. Osnovni princip hirurškog liječenja tumora orbite je radikalna ili što radikalnija resekcija, koja omogućava adekvatnu dekopresiju intraorbitalnih struktura, obezbjeđuje uzorak za patohistološku verifikaciju, te omogućava kasniju primjenu adjuvantne terapije.

Ključne riječi: tumori, orbita, hirurško liječenje

Autor za korespondenciju:

Hakija Bečulić

Odjel za neurohirurgiju, Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 447 461

E mail: dr_beculichakija@hotmail.com

¹Odjel za neurohirurgiju, ²Odjel za onkologiju i radioterapiju, Kantonalna bolnica Zenica; ³Institut za anatomiju, Medicinski fakultet Banjaluka; ⁴Kantonalni Zavod za medicinu rada i sportsku medicinu Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Tumori orbite obuhvataju veoma širok spektar ekspanzivnih lezija. Mogu rasti iz bilo kojeg tkiva prisutnog u orbiti. Mogu imati primarno porijeklo u tkivu orbite, ali sekundarno invadirati orbitu rastom iz okolnih struktura, obično paranazalnih sinusa. Osim rasta iz tkiva orbite, često je mjesto lokaliziranja hematoloških malignih oboljenja. Postoje određene razlike u prezentiranju, dijagnostici i liječenju tumora orbite kod djece i odraslih, pa ćemo ih tako i opisivati (1,2).

Anatomija

Orbita predstavlja koničnu strukturu koju ograničava sedam kostiju: frontalna, mala i velika krila sfenoidalne kosti, zigomatična kost, maksila, lakrimalna kost, nepčana kost i etmoidalna kost (1).

Pod orbite grade tri kosti, anterolateralno lična kost, iza maksila i nepčana kost. Na granici poda i lateralnog zida nalazi se donja orbitalna fisura kroz koju prolaze *n. maxillaris*, *a. Infraorbitalis*, ogranci za *ganglion sphenopalatinum* i ogranci od donje oftalmične vene za pteriogoidni pleksus. Lateralni zid grade frontalni nastavak lične kosti i veliko krilo sfenoidalne kosti, lateralno od optičkog foramena. Gornja orbitalna fisura demarkira lateralni zid od krova orbite (2).

Krov orbite gradi orbitalni dio frontalne kosti, a samo mali dio posteriorno gradi veliko krilo sfenoidalne kosti. Anterolateralno se nalazi *fossa gl. lacrimalis* u kojoj leži istoimena žlijezda. Medijalni zid orbite sastoji se od frontalnog nastavka maksile, lakrimalne kosti, *laminae papiraceae* etmoidalne kosti i, djelomično malog krila sfenoidalne kosti. Straga, ekcentrično se nalazi lokaliziran optički foramen koji je u odnosu sa posteriornim etmoidalnim ćelijama (2,4).

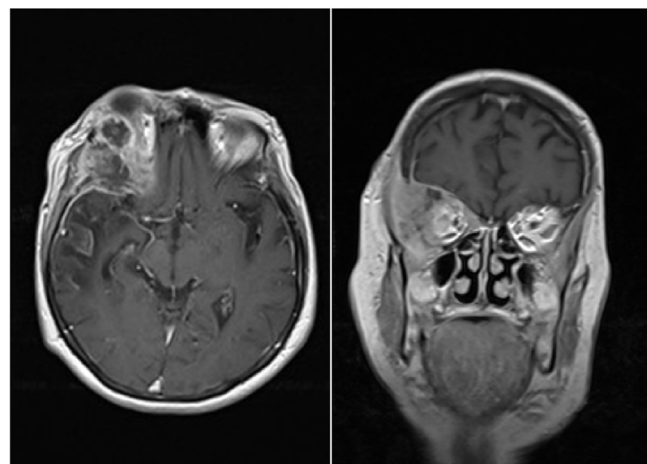
Orbita je separirana fascijama. Postoji nekoliko vezivnih ovojnica i septa unutar orbite koji ju dijele u kompartimente. Najperifernije se nalazi periorbita, koja predstavlja nastavak dure koja u orbitu ulazi kroz optički kanal i gornju orbitalnu fisuru. Od nje se odvaja nekoliko tankih septa koje masno tkivo orbite separiraju u lobule. Virtuelni prostor između kosti i periorbite naziva se subperiostealnim prostorom. Od periorbite, u predjelu rima, odvaja se tanak list fascije koji prolazi kroz orbitu i naziva se *septum orbitale*. Unutar orbite nalazi se bulbus sa već opisanim neurovaskularnim elementima i mišićima (1-5).

Evaluacija pacijenta sa orbitalnom lezijom

Evaluacija pacijenta sa orbitalnom lezijom je kompleksna. Osim detaljne neurološke potrebna je detaljna oftalmološka evaluacija.

Pacijent sa orbitalnim tumorom se obično prezentira proptozom, poremećajem vida, limitiranim pokretima bulbusa i bolom. Često se dobiju anamnestički podaci o postojanju nazalne opstrukcije, epistaksama i o tegobama vezanim za paranazalne sinuse. Potiskivanje bulbusa prema dolje i lateralno sugerira proces na frontalnoj i na etmoidalnoj kosti, tumori maksile potiskuju bulbus prema gore, medijalno pomijeranje se dešava kod postojanje tumora koji ekstendira iz temporalne fose i lakrimalne žlijezde. Potiskivanje bulbusa ravno prema naprijed može sugerirati postojanje optičkog glioma i/ili *Basedovljeve* oftalmopatije (1,2).

U dijagnostičkoj evaluaciji pacijenta sa tumorom orbite koriste se i radiološke metode kojima se objektivizira lezija. Ultrazvučni pregled može dati sumnju na postojanje lezije u orbiti, međutim nije signifikantan za određivanje njene ekstenzije i planiranje resekcije. U tom kontekstu mnogo više podataka daju CT i MRI. CT detaljno prikazuje leziju, njen odnos prema okolnim strukturama, posebno koštanim. Radi evaluacije ekstenzije lezije i odnos sa mekotkivnim strukturama koristi se MRI. Arteriografija je korisna u diferenciranju hemangiopericitoma i kavernoznog hemangioma, kao i planiranije preoperativne embolizacije tumora (5-8).



Slike 1 i 2. MRI glave (T1 aksijalna i sagitalna sekvenca sa kontrastom): veliki orbitalni tumor (metastatski karcinom)

Orbitalni tumori pokazuju određene specifičnosti prema uzrastu, pa će se posebno obraditi pedijatrijski, a posebno tumori orbite kod odraslih.

Pedijatrijski orbitalni tumori

Pedijatrijski pacijenti se u kontinuitetu patologije orbite, mnogo razlikuju od odraslih. Pokazuju mnogo veću incidencu infekcija, kongenitalnih malformacija, malignih i benignih tumora. Najčešće intraorbitalne ekspanzivne lezije ove dobi su cistične lezije, obično dermoidi, zatim kapilarni hemangiomi i limfangiomi, te kavernozi angiomi. Nešto rjeđe lezije, ali značajne u diferencijalnoj dijagnozi su infektivni procesi u masnom tkivu orbite, procesi u lakrimalnoj žlijezdi, limfoidni tumori i leukemije, meningeomi optičkog nerva, koštane i fibrokoštane mase, rabdomiosarkomi i metastaze. Najčešći maligni procesi u orbiti kod djece uključuju rabdomiosarkome, leukemije i metastaze (7-11).

Shodno lokalizaciji orbitalni dermoidi se klasificiraju na suturalne, jukstasuturalne i mekotkivne. Najčešći su jukstasuturalni koji se lokaliziraju superotemporalnim i superonazalnim kvadrantima. Obično se javljaju kod predškolske djece, prekriveni su netaknutom kožom, mobilni, bolni i mekani. Suturalni i mekotkivni rastu mnogo sporije i obično se inicijalno manifestiraju proptozom, te rijetko izazivaju smetnje vida (5-9).

Teratomi su rijetki kongenitalni tumori koji sadrže elemente sva tri zametna lista. Mogu biti benigni i maligni. Masivne intraorbitalne lezije uzrokuju izraženu proptozu što može rezultirati razvojem ulceracija na rožnici i posljedičnim smetnjama vida. Veliki teratomi orbite se obično liječe njenom egzenteracijom.

Kapilarni hemangiom je česta intraorbitalna lezija u dječijoj dobi i obično se dijagnosticira kod djece starije od 6 mjeseci. Obično su praćeni pojavom teleangiektatičnih krvnih sudova na koži, kao stigme. Duboke lezije se manifestiraju stvaranjem nodula i mogu rezultirati pojavom proptoze. Tipično je pogoršavanje proptoze za vrijeme *Valsava* manevra i/ili plača. Ove lezije se povećavaju u prve 1-2 godine života, a nakon postepeno involuiraju u periodu od 4-8 godine. Obično se dobro liječe konzervativno, intralezionalnim davanjem steroida i interferona, dok je radioterapija vezana za veću mogućnost maligne alteracije. Operativna resekcija najčešće u cijelosti nije moguća (4-9).

Limfangiomi se obično pojavljuju u prve dvije dekade života. Klinički se manifestiraju proptozom ili iznenadnom proptozom kao posljedica intratumoralne hemoragije (čokoladne ciste). Pokazuju tendencu infiltrativnog rasta i liječe se operativnom resekcijom, koja s obzirom na infiltrativno ponašanje, najčešće nije moguća u ci-

jelosti.

Rabdomiosarkom je najčešći maligni orbitalni tumor kod djece. Prezentira se u prvoj dekadi života sa unilateralnom proptozom i dislokacijom bulbusa. Kao posljedica intranazalne ekstenzije tumora javlja se epistaksa. Liječi se operativno, radioterapijski i hemioterapijski. Bez obzira na modalitete liječenja prognoza je loša. Petogodišnje preživljavanje kod stadija I i II je 90%, dok je kod stadija III i IV 35% (5-8).

Gliom optičkog nerva je treći najčešći tumor orbite u dječijoj populaciji i čini oko 3,5% svih orbitalnih tumora. Može se javiti izolirano, ali najčešće u sklopu neurofibromatoze I i II, posebno kod postojanja bilateralne lezije. Najčešće se dijagnosticiraju prije 8. godine života. Inicijalno se prezentiraju smetnjama vida i proptozom, dok se kod intrakranijalne ekstenzije javlja glavobolja. Pregledom se objektivizira edem ili atrofija papile optičkog nerva, te reducirana pokretljivost bulbusa. Uprkos benignom ponašanju tumor je praćen značajnim morbiditetom i mortalitetom, zbog tendence zahvatanje optičke hijazme i hipotalamusa. Liječi se resekcijom, radiohirurški, dok se manje lezije sa intaktnim vidom mogu pratiti povremenim MRI snimcima (7,8).

Fibrozna displazija je fibrozno-koštani tumor, koji se obično razvija u prve dvije godine života. Histološki se sastoji od koštanih i fibroznih elemenata. Postoje dva tipa ove lezije: poliohistični (*Albrightov sindrom*) i monohistični. Kod poliohističnog tipa uključeno je više kostiju, praćen je kožnim pigmentacijama i ranim pubertetom. Monohistični tip zahvata kosti na licu, obično orbitu i to najčešće njen krov. Manifestira se asimetričnom proptozom (9-11).

Potpuna resekcija ove lezije zahtijeva rekonstrukciju defekta. Prilikom svake resekcije, bilo da se radi o parcijalnoj ili o totalnoj, treba voditi računa o odgovarajućem kozmetičkom efektu.

Najčešći metastatski tumor orbite kod djece je neuroblastom. Od ostalih to su *Ewingov* sarkom, leukemija i limfomi. Neuroblastom se obično javlja prije pete godine života. Obično se javljaju abdominalni bol i hipertenzija kao posljedica zahvaćenosti nadbubrega, a nakon toga i proptoza zbog razvoja metastatske lezije. U oko 90-95% djece su povećani kateholamini u urinu. Liječe se operativno, radioterapijski, hemioterapijski i transplantacijom koštane srži (3-6).

Adultni orbitalni tumori

Adultni orbitalni tumori se značajno razlikuju od dječijih. Najčešći tipovi tumora su karcinomi (porijeklom iz paranazalnih sinusa i metastaze), upalne lezije (pseudotumori), tumori lakrimalne žlijezde, ciste, limfomi i meningeomi i vaskularni tumori (kavernozni hemangiomi). Sekundarno, orbita može biti invadirana mukokelama, planocelularnim karcinomima, meningeomima, vaskularnim lezijama i bazocelularnim karcinomima (1-4).

Ekspanzivne lezije iz paranazalnih sinusa mogu invadirati i erodirati orbitu. Najčešća lezija koja se tako ponaša je mukokela. Mukokela nastaje zatvaranje ostiuma sinusa i svojim povećavanjem dovodi do erodiranja zida sinusa i ekstenzije u orbitu. Najčešće se javlja oko pedesete godine života vodi porijeklo iz frontalnog ili iz etmoidalnog sinusa. Pacijenti se prezentiraju proptozom, dislokacijom bulbusa, te otokom očnih kapaka. Najčešći malignitet koji invadira orbitu je planocelularni karcinom. Osim toga, orbitu mogu invadirati tumori porijeklom iz žlijezda, zatim adenokarcinomi iz sinusa, adenocistični karcinomi, mukoepidermoidni karcinomi. Osim toga, treba misliti i na lokalno invazivne neoplazije kao što je estenzioneuroblastom, zatim benigne neoplazme tipa papiloma. Tretman izbora je operativna resekcija, sa postoperativnom iradijacijom i shodno tipu tumora hemioterapijom (5-9).

Orbitalni pseudotumor (idiopatska inflamacija orbite) je prvi puta opisana 1905. godine, od strane *Birch-Hirschfelda*. Radi se o upalnom procesu koji se karakterizira polimorfnom infiltracijom upalnim ćelijama sa znakovima fibrozne proliferacije. Može imati multicentričan karakter. Manifestira se kao subakutna ili hronična upala. Manifestira se hemozom konjunktive, diplopijama i smetnjama vida. Liječi se medikamentozno, steroidima, imunosupresivima i iradijacijom. Operativna resekcija se koristi kod lokaliziranih lezija. Međutim, nakon operativnog liječenja može doći do pogoršanja upalne reakcije. Steroidi (oralni metil prednison 60-100 mg dnevno) daju jako dobro rezultate. Imunosupresivi tipa ciklofosfamida i ciklosporina se rijetko koriste. Radioterapija se može primijeniti i daje dobar efekat kod limfoidne infiltracije i nefibrotičnih lezija, ili ukoliko je kontraindicirana primjena steroidne terapije (4-7).

Ekspanzivne lezije u predjelu suzne žlijezde mogu biti različite prirode i mnogobrojne su. Inferolateralno po-

tiskivanje bulbusa je visoko suspektno na postojanje ekspanziviteta u predjelu suzne žlijezde. Od tumorskih procesa tu se lokaliziraju epiteloidne i limfoproliferativne neoplazme. Od primarnih epiteloidnih neoplazmi tu se lokaliziraju pleomorfni adenom (benigni miješani tumor). Javlja se između 20 i 50 godine života i manifestira se proptozom i medijalnim dislociranjem ocnog bulbusa. Radikalna resekcija obično rezultira izlječenjem. Najčešći malignitet u ovom području je adenoid cistični karcinom koji vodi porijeklo iz suzne žlijezde. Ima lošu prognozu, uprkos liječenju (8-11).

Limfoidni tumori su česti u orbiti, uprkos tome što u orbiti nema limfnih čvorova. Čine 4-13% svih orbitalnih tumora. Orbitalni limfomi mogu biti primarni ili udruženi sa sistemskim oboljenjem. Obično se javljaju između 50. i 70. godine života. Klinički se manifestiraju kao mas lezija koja uzrokuje bezbolnu proptozu tokom nekoliko sedmica i mjeseci. Vizualizira se kao ružičasta subkonjunktivalna lezija izgleda lososovog mesa. Sa hirurške strane indicirana je biopsija. Verifikacija orbitalnog limfoma zahtijeva detaljnu sistemsku evaluaciju pacijenta (1-5).

Orbitalni meningeom raste iz ovojnice optičkog nerva i oko 70% meningeoma sekundarno invadira orbitu. Najčešće se manifestira proptozom, glavoboljom i smetnjama vida. Švanom je benigni, neinvazivni tumor koji se javlja u dobi između 20. i 70. godine života. Manifestira se bezbolnom proptozom i diplopijama. Afekcija papile rezultira progresivnim gubitkom vida. Najčešće se radi o intrakonikalnom tumoru, ali može biti i ekstrakonikalni i asociran sa IV. moždanim nervom. Kompletna resekcija ima odlične rezultate (5-7).

Kavernozni angiomi su najčešće orbitalne vaskularne lezije, pik incidence je oko 40. godine života. Češći su kod žena i manifestiraju se progresivnom bezbolnom proptozom. Interesantno, nisu povezani sa orbitalnim krvnim sudovima i ne mijenjaju veličinu pri *Valsava* manevru. Liječe se operativnom resekcijom. Rekurens je vrlo rijedak.

Metastaze čine 8% orbitalnih tumora kod odraslih. Kod žena se najčešće radi o metastazama iz dojke i iz pluća, a kod muškaraca iz pluća i iz prostate. Klinički se manifestiraju bolom, proptozom, otokom kapka i gubitkom vida. Češći su kod žena i obično se javljaju u sedmoj deceniji. Liječenje se biopsijom ili resekcijom, nakon kojih se primjenjuje iradijacija i hemioterapija ovisno o tipu tumora (4-8).

Operativni tretman tumora orbite

Glavni cilj operativnog liječenja orbitalnih tumora je njihova što radikalnija resekcija. Ono što treba imati na umu je potencijalna prezervacija vida, pokreta bulbusa, njegove pozicije te zadovoljavajući estetski momenat. Postoje tri intraorbitalna hirurška prostora, koji definiraju poziciju leziju i shodno tome se pristupa njihovoj resekciji. To su:

1. Subperiostalni prostor koji je virtualni prostor između zida orbite i periorbite. Mukokele porijeklom iz etmoidalnog i frontalnog sinusa, ekspanzivne lezije, primarne i metastatske najprije invadiraju ovaj prostor, prije prodora u dublje strukture;
2. Periferni hirurški prostor postoji između periorbite i ekstraokularnih mišića. Lezije koje involviraju ovaj prostor su: limfangiomi, hemangiomi, dermoidne ciste, tumori suzne žlijezde i metastaze;
3. Treći hirurški prostor se nalazi iza bulbusa unutar konusa kojeg omeđuju ekstraokularni mišići. Ovdje se primarno lokaliziraju hemangiomi, hemangiopericitomi, neurofibromi i pseudotumori.

Poznavanje tačne lokalizacije i odnosa sa pojedinim intraorbitalnim strukturama je ključno pri izboru pristupa za resekciju ovih tumora. U načelu postoje tri vrste pristupa na orbitu: anteriorni, lateralni i superiorni (transkranijalni) (6-11).

Prednji ili anteriorni pristupi

Prednje pristupe najčešće koriste oftalmolozi i zgodni su prilikom planiranja biopsije lezije, posebno u prednjim segmentima orbite. Pristup može ići incizijom kože ili transkonjuktivalno.

Transkonjuktivalni pristup se koristi za neke prednje periokularne ili intrakonikalne lezije. Pri ulasku u intrakonikalni prostor medijalni rektus se dezinserira. Plasira se retraktor između mišića i bulbusa radi lakšeg prikaza lezije. Pored biopsije i resekcije lezije, koristan je kod dekompresije optikusa kod hroničnog edema papile (7-9).

Prednji ekstraperiostalni pristup se koristi kod lezija koje se nalaze u perifernom hirurškom prostoru, koje involviraju kost i ne prodiru kroz periorbitu. Tipična lezija za ovaj pristup je dermoidna cista. Incizija kože se načini duž ruba orbite i retrahira. Prikaže se periost i incidira, te postepeno distalno preparira. Postepeno se uđe u ekstraperiostalni prostor i isti eksplorira, te postepeno odstranjuje lezija. U principu nije neophodna koštana resekcija, osim kod velikih ekspanzivnih lezija

kod kojih se parcijalno odstranjuje dio gornje orbitalne margine. Nerv se ne treba presijecati, nego se disecira i ispreparira otvaranjem koštanog kanala ili presijecanjem ligamenta koji ga premoštava (3-7).

Transseptalni pristup predstavlja tehniku pri kojoj se u orbitu ulazi kroz septum uz prezervaciju periosta. Obično se koristi kod velikih i potencijalno neresektibilnih tumora orbite, ali i za potpuno odstranjenje manjih i sprijeda situiranih lezija. Incizija kože se načini na gornjoj margini uz prikazivanje supraorbitalnog i supratrohlearnog nerava. Otvori se *m. orbicularis oculi*, ekartira i prikaže septum. Sada se nježno potiskuje gornji kapak prema dolje, što rezultira potiskivanjem orbitalnog masnog tkiva i septuma prema naprijed. Slijedi otvaranje septuma, retrakcija orbitalnog masnog tkiva i postepeno oklanjanje lezije ili njena biopsija (3-9).

Lateralni pristupi

Kronlnein je, 1889. godine, prvi opisao lateralnu orbitotomiju. Isti pristup, uz manje modifikacije koristi se i danas. Lateralna orbitotomija je pristup izbora za posteriorno i ekstrakonikalno situirane lezije. Za retrobulbarne i parabolbarne lezije može se kombinirati sa prednjim pristupima.

Pacijent se pozicionira u supinaciju sa minimalnom elevacijom i kontralateralnom rotacijom glave. Glava se fiksira u *Mayfield* držaču. Mogu se načiniti dvije vrste incizija kože. *Wright* incizija počinje na lateralnoj polovini obrve, ide linijom zigomatične kosti i završava ispred linije kosmatosti. Omogućava dobar pristup na suznu žlijezdu i lezije u gornjim i stražnjim kvadrantima. Dužina incizije se može prilagođavati i ovisna je o lokalizaciji, veličini i ekstenziji lezije. Disekcija se distalno produžuje i obuhvata i periost temporalnog mišića. Druga incizija je *Berke* incizija koja obuhvata 3-5 cm horizontalnu inciziju nakon kompletne lateralne kantotomije. Gornji i donji dio, kao i lateralna tetiva kantusa se u potpunosti diseciraju od ruba orbite. Periost se incidira uz gornji aspekt zigomatičnog luka do fronto-zigomatičnog spoja. Periost i temporalni mišić se diseciraju posteriorno. Slijedi postepeno odvajanje periorbite od unutarnje strane orbitalnog zida. Ovo se mora raditi pažljivo uz protekciju bulbusa i laganu retrakciju. Slijedi otvaranje kosti tako da gornja margina ide iznad frontozigomatične suture, a donja uz gornji rub zigomatičnog luka. Dodatna stražnja ekstenzija može se načiniti drilom ili ranžerom. Slijedi incizija

orbite jednim anteroposteriornim rezom, a nakon toga vertikalnim tako da dobija izgled slova T. Slijedi identifikacija lateralnog rektusa. Nakon nježne preparacije na njega se plasira nježna trakcija, radi lakše resekcije tumora. Kod manjih lezija, posebno u predjelu optičkog nerva, trakcija se može pomjeriti uz samu skleralnu inserciju lateralnog mišića, što omogućava dobru vizualizaciju optičkog nerva. Ovdje treba napomenuti da centralna retinalna arterija ulazi u optikus sa donje strane na oko 10-15 mm od bulbusa. Ukoliko se mora otvarati duralna ovojnica onda se to radi duž anterolateralne površine radi prezervacije vaskularizacije (3-11).

Gornji ili superiorni pristupi

Transkranijalnu resekciju orbitalnih tumora uveo je Dandy, 1921. godine. Obično se koristi kod traume orbite radi dekompresije optičkog nerva i za uklanjanje apikalnih orbitalnih i apikalnih intrakranijalnih lezija.

1. Frontoorbitotemporalni pristup

Ovaj pristup omogućava *en block* uklanjanje krova i lateralnog zida orbite, te široku vizualizaciju obje orbite i okolnih intrakranijalnih struktura. Ovaj pristup se sastoji od unilateralne ili bikoronarne incizije kože, pažljive preparacije tkiva, frontalne ili bifrontalne kraniotomije, retrakcije frontalne dure i prikazivanja krova orbite. Slijedi njeno otvaranje i atak na leziju.

2. Frontalni pristup

Nakon bikoronarne incizije kože i preparacije mekih tkiva, načini se bikoronarna kraniotomija, nakon koje

slijedi subperiostalna disekcija do ruba orbite. Ukoliko je tumor ograničen na orbitu koristi se ekstraduralni pristup. Dura se otvara od poda prednje lobanjske jame i prikaže krov orbite. Slijedi otvaranje krova orbite drilom ili ranžerom. Otvaranje optičkog kanala se vrši sa drilom, bez korištenja ranžera. Orbitotomija se proširuje medijalno do oko 1.5 cm od medijalne linije i lateralno do oko 1 cm od margine orbite. Nakon otvaranja krova orbite vidi se periorbita i frontalni ogranak V. moždanog nerva koji prolazi preko gornjeg rektusa i levatora. Otvara se koštani kanal i presijeca *anulus Zinni*. Anulus se presijeca medijalno između hvatišta gornjeg oblikvusa i levatora gornje vjeđe. *N. trochlearis* iznad navedenih struktura. Nekada, kod veoma masivnih tumora, mora se načiniti njegova transsekcija. Slijedi postepena disekcija i odvajanje optičkog nerva od okolnih struktura. Na meningeom i gliom optičkog nerva najlakše se pristupa retrakcijom gornjeg rektusa i levatora lateralno. Disekcija kroz masno tkivo se vrši postepeno i uz korištenje neurohirurških vatica. Nakon resekcije tumora okrov orbite se rekonstruira sa titanijskim mesh ili koštanim tkivom korištenjem flapa od unutarnje površine kosti (5-11).

Komplikacije

Postoperativne komplikacije se u različitom obimu javljaju nakon operacija tumora orbite. Najčešće se radi o infekciji, krvarenju, leziji bulbusa i neurovaskularnih struktura orbite, mišića pokretača bulbusa itd. Postoperativni mortalitet je nizak (5-10).

Reference

1. Dutton JJ. Clinical and surgical orbital anatomy. *Ophthalmol Clin North Am* 1996; 9(4):527-39.
2. Eagle RC. Eye Pathology. *An Atlas and Basic Text*. WB Saunders; 1999; 247-83.
3. Lin LK, Andreoli CM, Hatton MP, Rubin PA. Recognizing the protruding eye. *Orbit* 2008; 27(5):350-5.
4. Shields JA. *Diagnosis and Management of Orbital Tumors*. WB Saunders; 1989.
5. Kennerdell JS, Maroon JC, Malton ML. Surgical approaches to orbital tumors. *Clin Plast Surg* 1988; 15(2):273-82.
6. Rootman J, Stewart B, Goldberg RA. General indications for orbital surgery. *Orbital Surgery: A Conceptual Approach* Lippincott-Raven; 1995. 12.
7. Jian T, Sun F, Tang D, Wang S, Wu T, Zhao L. Clinical Analysis of Transcranial Orbitotomy Approach on Cranio-orbital Tumors. *J Craniofac Surg* 2015; 26(2):441-6.
8. Paluzzi A, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Tormenti MJ, Stefkó ST, Snyderman CH et al. "Round-the-Clock" Surgical Access to the Orbit. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015; 76(1):12-24.
9. Goldberg SH, Cantore WA. Tumors of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8(5):51-6.
10. Wells TS, Harris GJ. Orbital dermoid cyst and sinus tract presenting with acute infection. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2004; 20(6): 465-7.
11. Neudorfer M, Leibovitch I, Stolovitch C et al. Intraorbital and periorbital tumors in children—value of ultrasound and color Doppler imaging in the differential diagnosis. *American Journal of Ophthalmology* 2004; 137(6):1065-72.

Stručni članak

PRINCIPI MIKRONEUROHIRURŠKOG LIJEČENJA SPINALNIH TUMORA

Spinalni tumori

Hakija Bečulić¹, Rasim Skomorac¹, Aldin Jusić¹, Anes Mašović¹, Fahrudin Alić¹, Alma Mekić-Abazović², Igor Sladojević³, Lejla Bečulić⁴

Uvod

Spinalni tumori se definiraju kao ekspanzivne lezije koje rastu unutar kičmenog kanala, te u ili oko kičmene moždine. To su rijetki tumori. Jedan spinalni tumor dolazi na 4-5 intrakranijalnih tumora. Mogu rasti ekstraduralno, intraduralno ekstramedularno i intramedularno (1).

Oko 20% tumora CNS-a se nalazi u spinalnom kanalu: 25% ekstraduralno, 50% intraduralno ekstramedularno, 25% intramedularno (1-3).

Autor za korespondenciju:

Hakija Bečulić

Odjel za neurohirurgiju, Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 447 461

E mail: dr_beculichakija@hotmail.com

¹Odjel za neurohirurgiju, ²Odjel za onkologiju i radioterapiju, Kantonalna bolnica Zenica; ³Institut za anatomiju, Medicinski fakultet Banjaluka; ⁴Katonalni Zavod za medicinu rada i sportsku medicinu Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Relevantna anatomija

Kičmena moždina (*medulla spinalis*) predstavlja dio centralnog nervnog sistema (CNS) smješten u kičmenom kanalu (*canalis vertebralis*), koji je formiran od strane otvora 7 cervikalnih, 12 torakalnih, 5 lumbalnih i 5 sakralnih kralježaka. Kičmena moždina sastoji se od 31 segmenta: 8 vratnih (C), 12 torakalnih (Th), 5 lumbalnih (L), 5 sakralnih (S), i 1 coccygealnog (CO) koji je uglavnom zakržljao. Svakom od segmenata odgovara po jedan spinalni nerv, te odgovarajući dermatom i miotom (1).

Kičmena moždina se proksimalno proteže do velikog potiljačnog otvora (*foramen occipitale magnum*), a kaudalno do gornje trećine trupa L2 kralješka. Gornju granicu prema produženoj moždini čini donji rub ukrštanja piramidalnih puteva (*decussatio pyramidum*), dok se kaudalno završava kupastim završetkom (*conus medullaris*). Distalno od kupastog završetka kičmena moždina se nastavlja svojim embrionalnim završetkom (*filum terminale*), koji se proteže u sakralni kanal. Od koštanog dijela kičmenog kanala, kičmena moždina je odvojena sa nekoliko slojeva. Najlateralnije uz kost, nalazi se vanjski list spinalne tvrde moždanice (*endorachis*), koji predstavlja periost. Slijedi epiduralni ili ekstraduralni prostor sa periduranim venskim krvnim sudovima, koji su uloženi u masno tkivo. Medijalno se nalazi unutrašnji list tvrde moždanice (*dura mater spinalis*), nakon toga subduralni prostor, a potom *arachnoidea*. Medijalnije je subarahnoidalni prostor u kojem se nalaze likvor i krvni sudovi. Uz samu medulu intimno je pripijena mehka moždanica (*pia mater*), koja intimno oplakuje kičmenu moždinu i pripadajuće krvne sudove (1-5). *Arachnoidea* i *pia mater spinalis* kontaktiraju pomoću poprečno postavljenih veza, koje se nazivaju zupčaste veze (*ligamenta denticulata*).

Kičmena moždina je, kao i ostatak CNS-a, izgrađena od sive i bijele mase. Siva masa se nalazi u unutrašnjosti, ima oblik slova H i građena je od tijela neurona. Bijela masa je oko sive mase i separirana je u tri snopa ili funikulusa. Siva masa kičmene moždine je smještena u unutrašnjosti okružena bijelom masom. Na svojoj masi se razlikuju prednji rogovi (*cornua anteriora*), stražnji rogovi (*cornua posteriora*), a između njih *zona intermedia*, koju čini *substantia gelatinosa centralis Rolandi*, a lateralno od nje lateralni rog (*cornu laterale*). Oni grade lateralnu kolumnu i čine centar spinalnog simpatikusa (1, 6).

Siva masa kičmene moždine dijelu bijelu u tri snopa: *funiculus anterior*, *funiculus lateralis* i *funiculus poste-*

rior. Kroz svaki od navedenih snopova prolaze putevi bijele mase koji povezuju kičmenu moždinu sa višim partijama centralnog nervnog sistema.

Kičmena moždina je duga oko 45 cm, sa poprečnim dijametrom oko 1,5 cm, te sagitalnim oko 1 cm. Prema tome, djeluje kao da je lagano spljoštena od sprijeda prema natrag. Gradi dva proširenja: cervikalno (*intumescencia cervicalis*), koje se proteže od C3 do Th2 kralješka i prouzrokovano je rađanjem korijenova za gornje udove, i lumbalno proširenje (*intumescencia lumbalis*), koje je prouzrokovano rađanjem vlakana za živce donjih ekstremiteta i proteže se od Th9 do Th12 kralješka (1).

Na prednjoj strani, duž medijalne linije, nalazi se duboki žlijeb koji zauzima prednje dvije trećine sagitalnog dijametra kičmene moždine, a naziva se *fissura mediana anterior*. Sa stražnje strane mu odgovara *sulcus medianus posterior*, koji je slabije izražen od prethodnog. Lateralno od prednje fisure nalazi se *sulcus anteroateralis* s. *sulcus lateralis anterior*; dok se lateralnije od stražnjeg žlijeba nalazi *sulcus posterolateralis* s. *sulcus lateralis posterior*. Kroz anterolateralne sulkuse izlaze prednji korijeni spinalnih nerava (*radix spinalis anterior* s. *motoria*), skupa sa simpatikusnim vlaknima, dok kroz posterolateralne ulaze stražnji korijeni spinalnih nerava (*radix spinalis posterior* s. *sensoria*). U cervikalnom dijelu, između *sulcus medianus posterior* i *sulcus posterolateralis*, nalazi se *sulcus intermedius posterior*, koji pokazuje vanjsku granicu između puteva stražnje kolumne. Spomenuti žlijebovi na vanjskoj površini kičmene moždine imaju veliki klinički značaj, jer predstavljaju vanjske granice između pjedinih funikulusa (1, 7-9).

U vaskularizaciji kičmene moždine učestvuju *arteria spinalis anterior*, dvije *arteriae spinales posteriores*, *ramii spinales* od *a. vertebralis*, *a. cervicalis profundae*, *aa. intercostales*, *aa. ileolumbales*, *aa. lumbales*, *aa. sacrales laterales*.

Tri spinalne arterije skupa sa uzdužnim anastomotičnim granama grade tri uzdužna snopa oko kičmene moždine: *tractus arteriosi ventralis, dorsalis et dorso-lateralis*. Međusobno povezani čine *vasocorona perimedullaris Adamkiewicz*. Od spomenute mreže odvajaju se probojne ili intraspinalne grane, koje hrane sivu i bijelu masu.

Postoje tri vaskularne zone kičmene moždine.

Cervikotorakalna vaskularna area obuhvata sve cervikalne i prva dva ili tri torakalna segmenta kičmene

moždine. Dobija ishranu od spinalnih arterija, te segmentalnih ogranaka od dubokih cervikalnih i gornjih interkostalnih arterija, rijetko *a.cervicalis ascendens*.

Srednji torakalni region (segmenti th3-th4 do th7) ima slabije vaskularno snabdijevanje („*Watershed zone*“), što ga čini mnogo osjetljivijim na vaskularne inzulte, naročito hipoksiju. Dobija vaskularizaciju od samo jedne radi-kularne arterije koja ulazi sa th4, th5 ili th7 nervnim vlaknima. Ovo je veoma važno imati na umu pri izvođenju operacija na kičmenoj moždini u spomenutoj regiji (1, 2).

Torakolumbosakralna area se proteže od th8 segmenta pa do konusa. Hrani ju *Adamkiewiczova* arterija (*a. radicularis anterior magna Adamkiewicz*). Obično vodi porijeklo od desete interkostalne arterije. Kod 80% osoba nalazi se sa lijeve strane, u 85% slučajeva locirana je između th9 i L2, te 15% th5 i th8.

Što se tiče venske drenaže, ona je slična arterijskoj. Spinalne vene dreniraju se u anteromedijalnu vensku porciju, dok iz područja stražnjeg funikulusa venska drenaža ide u stržnje longitudinalne vene. Dalje se venska drenaža odvija u unutrašnji vertebralni plexus koji se nalazi u epiduralnom prostoru. Iz njega se venska krv drenira u područje totakalnih, lumbalnih ili iliolumbalnih vena. Vene kičmene moždine i periduralnog venskog spleta nemaju valvule. Njihova povezanost za prostaticim venskim spletom vjerovatno predstavlja jedan od puteva za distribuciju metastatskih lezija (1-7).

Intramedularni tumori

Prvu operativnu resekciju intramedularnog tumora načinio je *Eiselsberg-Renzi*, 1907 godine. Već 1925 godine *Charles Elsberg* objavljuje prvu veću seriju reseciranih spinalnih tumora.

U narednom periodu dolazi do značajnih inovacija koje su unaprijedile tretman spinalnih neuopazmi u cijelosti:

- Godine 1919., *Dandy* uvodi mijelografiju;
- Godine 1940., *Greenwald* uvodi bipolarnu koagulaciju;
- Godine 1964., *Kurze* primjenjuje operativni mikroskop (1).

Intramedularni tumori čine 2-10% svih tumora centralnog nervnog sistema, te oko 25% spinalnih tumora. Kod odraslih čine oko 2 %, a kod djece 10% tumora CNS-a. Najčešće se radi o ependimomima i astrocitomima. U odrasloj dobi ependimomi su češći od astrocitoma, dok

je u pedijatrijskoj dobi obrnuto. Osim navedenih, ovdje se mogu naći hemangioblastomi koji čije 5% intramedularnih tumora, dok su gangliogliomi, oligodendrogliomi, melanomi, metastaze itd., rjeđi (2-5).

Ependimom je najčešći intramedularni tumor u adultnoj dobi. Pokazuje mali invazivni potencijal i raste raslojavajući dijelove medule, te često stvara cistu. Histološki ćelije grade rozete i pseudorozete. Zbog obrasca rasta radikalna resekcija je većinom moguća. Petogodišnji rekurens je 5-10% (1).

Astrocitomi kičmene moždine su obično dobro diferencirani. Dije se u dvije grupe: difuzno infiltrirajući i pilocitični. U intimnom su odnosu medulom, koju često infiltriraju što otežava resekciju (3, 4).

Patofiziologija intramedularnih tumora

Etiologija intramedularnih tumora je nepoznata. Povećana učestalost registrovana je kod pacijenata sa neurofibromatozama 1 i 2 (astrocitom i ependimom), te kod pacijenata sa VHL sindromom (hemangioblastom). Detaljnijom analizom i primjenom citogenetičkih studija obično se nađu mutacije 22 i 3 para hromozoma.

Intramedularni tumori rastu u intimnom odnosu sa putevima koji prolaze kroz kičmenu moždinu. Ovisno o tipu tumora rastu raslojavajući medulu i komprimirajući puteve (ependimom i pilocitični astrocitom), što olakšava resekciju uz mogućnost maksimalne prezer-vacije okolnog tkiva. Mogu difuzno infiltrirati tkivo medule, što je uglavnom karakteristika difuznih i visokogradusnih astrocitoma, što otežava resekciju i povećava mogućnost lediranja okolne medule, te progresije neurološkog deficita (1, 4-7).

Hemangioblastom pokazuje tipične karakteristike rasta kao i intrakranijalna varijanta. Cilj operativne resekcije je nidus.

Klinička prezentacija intramedularnih tumora

Inicijalne manifestacije su nespecifične, podsjećaju na bilo koje neuromuskularno oboljenje i obzirom na rijetkost spinalnih tumora, na njih se i ne pomisli. U SAD je prosječno vrijeme za dijagnostiku spinalnih tumora 2-3 godine od početka tegoba. Obično se inicijalno javlja bol, dubok, tup, lokaliziran u predjelu kičme, nekada iradira pojasno ili prema ekstremitetima. Vremenom ima tendencu porasta intenziteta. Osim bola, inicijalno

se mogu pojaviti parestezije u projekciji odgovarajućeg dermatoma. U narednom periodu razvija se slabost koja ima tendencu pojačavanja. Tek se neurološkim pregledom može objektivizirati deficit, odrediti njegov intenzitet i karakter te nivo lezije (1).

Sfinkterijalna disfunkcija, ukoliko tumor nije u konusu, nastaje u kasnijoj fazi. Nagli neurološki deficit može biti posljedica intratumorske hemoragije i inicijalno je veoma rijedak.

Postoje određene kliničke karakteristike kod pojedinih vrsta tumora. Ependimom je obično asociran sa slijedećim karakteristikama: srednja starosna dob, češće ženski spol, lokaliziran bol u predjelu kičme-tumora (65% pacijenata) koji je jači noću i nakon jutarnjeg buđenja, žareći bol u vidu disestezija, duža historija bolesti. Kod miksopapilarnog ependimoma srednja dob pojave je 21 godina i nešto češći je kod muškaraca (1, 3-9).

Astrocitomi se sa manifestiraju slijedećim simptomima: jednaka učestalost kod oba spola, lokaliziran bol u predjelu kičme, jači uveče ili nakon jutarnjeg ustajanja, parestezije.

Hemangioblastom ima slijedeće kliničke karakteristike: pojava simptoma u četvrtoj dekadi, podaci o familiarnoj bolesti (VHL) prisutni kod trećine pacijenata, sindrom stražnje kolumne, lokaliziran bol u predjelu lezije.

Shodno kliničkoj prezentaciji u neurološkom nalazu se mogu naći slijedeći ispadi:

- Poremećaji senzibiliteta koji uključuju redukciju dodira, bola i temperature, hiperestezijske, redukciju propriocepcije, abnormalne senzacije na nivou i ispod nivoa lezije;
- Hiperrefleksija uključuje pojavu klonusa, pozitivan Babinskijev znak i pozitivan Hoffmanov znak (cervikalna lezija);
- Ostali nalazi uključuju motornu slabost koja se razvija u kasnijoj fazi, spastičnost, porast mišićnog tonusa i mišićnu atrofiju (1, 5).

Dijagnoza intramedularnih tumora

CT i CT mijelografija mogu pomoći u dijagnostici, međutim potisnuti su savremenijim metodama. Zlatni standard za detekciju ovih tumora je MRI uz obaveznu kontrastnu seriju (slika 124). Omogućava precizno lokaliziranje tumora, evaluaciju njegove ekstenzije, odnosa sa okolnim strukturama i vaskularizacije (1).



Slika 1. MRI grudne kičme (T2 sagitalna sekvenca): tumor u predjelu grudnog dijela kičmene moždine

Liječenje

Osnovni modalitet liječenja je operativna resekcija. Naravno postoje određene kontraindikacije u koje spadaju koagulopatija, infekcija, loš opći status i inoperabilne ekstenzivne visokogradusne lezije koje se primarno mogu tretirati radioterapijski. Relativna kontraindikacija je pacijent sa potpunim deficitom dužim od 24 sata i očekivanim kratkim preživljavanjem (1, 3).

Na većinu intramedularnih tumora pristupa se dorzalnom mijelotomijom, između stražnjih kolumni. Preduvjet je pristupanje i otvaranje dure kako je opisano kod ekstramedularnih tumora. Kao ulaz se može iskoristiti *dorsal root entry zone*. Nakon evidentiranja tumora slijedi njegova postepena disekcija uz maksimalnu protekciju krvnih sudova i okolnog zdravog tkiva medule. Tumorski sudovi se koaguliraju. Većina ependimoma i pilocitičnih astrocitoma su dobro ograničeni i mogu se potpuno resekirati, dok je kod difuznog astrocitoma potpuna resekcija nemoguća, a da se ne nanese dodatni deficit. Kod hemangioblastoma je ključna resekcija nidusa, jer zid ciste ne predstavlja zonu rasta tumora i ne treba forsirati njegovu resekciju (1, 9-13).

Tumori kaude ekvine

Najčešći tumor u ovoj zoni je miksopapilarni ependimom. Radi se o nodularnom tumoru koji inkorporira krvne sudove. Osim navedenog, ovdje se pojavljuju

epidermoidi i dermoidi, švanomi, meningeomi, lipomi, limfomi i metastaze.

Klinički se prezentira bolom u početku, koji je izraženiji noću. Može imati radikularan karakter. Zbog bola pacijent često spava sjedeći. Vremenom nastaje karakterističan ispad senzibiliteta po tipu kaude ekvine, motorna slabost i sfinkterijalna disfunkcija (1).

I ovdje, kao i kod ostalih spinalnih tumora, MRI je zlatni standard u dijagnostici (slike 125 i 126).



Slike 2 i 3. MRI lumbosakralne kičme (T2 sagitalna i aksijalna sekvenca): cistični intramedularni tumor u predjelu medularnog konusa

Operativni tretman je osnovni modalitet liječenja ovih tumora i vrši se po istim principima kao i kod ostalih spinalnih tumora.

Prognoza u smislu preživljavanja nakon resekcije ovih tumora je dobra, jer se većinom radi o dobroćudnim lezijama. Kada je u pitanju oporavak neurološkog deficita on ovisi o preoperativnom neurološkom nalazu. Pacijenti sa težim preoperativnim deficitom imaju mnogo manje šanse sa kompletnim oporavakom od pacijenata sa manjim deficitom ili bez neurološkog deficita (1-7).

Komplikacije

Resekcija spinalnih tumora je povezana sa nizom potencijalnih komplikacija.

Postoperativni bol nastaje kao posljedica manipulacije sa nervnim tkivom. Može biti periferni i centralni. Periferni bol je posljedica manipulacije sa nervima i kaudom ekvinom. Uspješno se tretira analgeticima i steroidima (1).

Centralni bol se javlja kao posljedica resekcije intramedularnih tumora, ima hroničan karakter i teži je za kontroliranje. Može biti tup ili žareći. Mehanizam nastanka

nije dovoljno poznat i slabo reagira na analgetike i neurostimulaciju (4, 7).

Progresija neurološkog deficita nastaje zbog dodatne neurološke lezije i/ili edema. Može biti tranzitorni, koji se neposredno postoperativno oporavlja i trajni.

Infekcija nije česta, ali pokazuje veću incidencu kod gojaznih, dijabetičara, reoperacija i posthemioterapijski (5, 9).

Likvoreja je posljedica nezatvaranja ili dodatne lezije dure koja nije intraoperativno evidentirana. Najčešće spontano prestaje ili nakon plasiranja lumbalnog drenena. Nekada je potrebna kompletna revizija i dodatna plastika dure. Značajno povećava rizik od meningitisa.

Postoperativna nestabilnost kičme je udružena sa ekstenzivnijim laminektomijama, koje zahvataju više od tri nivoa sa ekstenzivnijim skidanjem zglobnih faseta. Rizik je veći kod mlađih osoba (1).

Rezidualni neurološki ispadi kao što su pareze, paralize, erektilna i sfinkterijalna disfunkcija mogu postepeno regresirati i/ili perzistirati postoperativno (2, 4).

Intraduralni ekstramedularni tumori

Prvu operaciju intraduralnog ekstramedularnog tumora načinio je sir *Victor Horsley*, 1888. godine. Bio je to tumor lokaliziran u torakalnom regionu. Operacija je načinjena 44 godine prije uvođenja mijelografije u dijagnostiku.

Intraduralni ekstramedularni tumori čine oko dvije trećine spinalnih neoplazmi. Meningeomi i švanomi čine 90% intraduralnih ekstramedularnih tumora. Ostalih 10% čine dermoidi, epidermoidi, ependimomi, filum terminale, angiomi, lipomi, metastaze, arahnoidne ciste, hordomi, limfomi, miksomi, sarkomi i melanomi (1, 3-8).

Klinička prezentacija

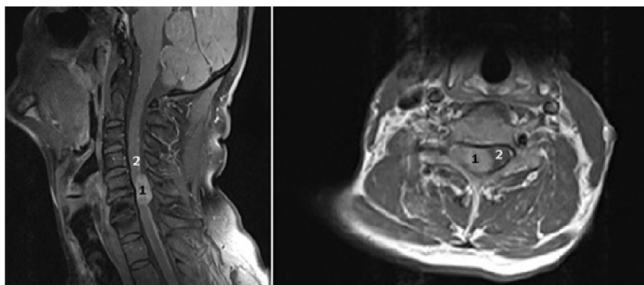
Većina se manifestira postepenim razvojem neurološkog deficita. Inicijalna manifestacija može biti bol, radikularni ili difuzni. Obično ima karakter disestezija i izraženiji je noću. Često se javljaju i parestezije. Uz navedeno razvija se postepena motorna slabost sa hipo- ili hiperrefleksijom, ovisno o visini lezije. Poremećaj sfinkterijalnih funkcija se razvija postepeno i može trajati mjesecima i godinama, osim kod brzorastućih tumora kod kojih je taj period znatno kraći (1).

Dijagnostika

Nigdje kao kod spinalnog tumora ne dolazi do izražaja vještina ljekara u pogledu neurološkog pregleda. Dobrim neurološkim pregledom se može odrediti visina lezija i shodno tome primjeniti dodatna dijagnostika. Nakon postavljanja sumnje na postojanje spinalne lezije indicira se odgovarajuća radiološka dijagnostika, kojom se lezija objektivizira i detaljnije evaluira (1, 5).

CT nije suveren kada je u pitanju detekcija ovih tumora. Dolazi u obzir kontrastna serija, kojom se može prikazati spinalni tumor, posebno kada je lezija većih dimenzija (2-5).

MRI je superioran i može se reći zlatni standard kada je u pitanju preoperativna evaluacija spinalnih lezija. Omogućava jasnu prezentaciju tumora, granice prema meduli i odnosa prema krvnim sudovima (slike 127 i 128). Švanomi se na T1 sekvencama prezentiraju kao izointenzne lezije, rijetko hipointenzni, dok su na T2 pojačanog intenziteta signala. Kod meningeoma je tipičan nalaz dural tail i centralnog opadanja signala na T2 sekvenci (7-11).



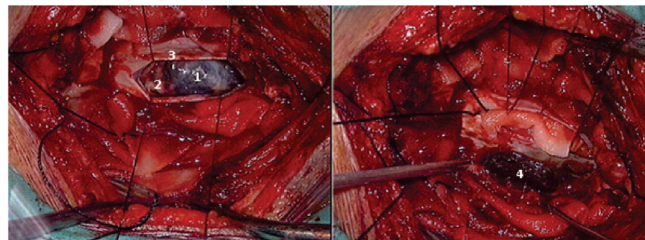
Slike 4 i 5. MRI cervikalne kičme (T1 sekvenca sakontrastom): ekstramedularni intra- i ekstraduralni cervikalni spinalni tumor (1-tumor, 2-kičmena moždina)

Analiza likvora nije specifična u detekciji, ali u općem nalazu postoji porast proteina. Dokazivanje pojedinih tumorskih markera ovisi o tipu tumora i isti mogu biti prisutni u likvoru (1).

Liječenje

Osnovni modalitet liječenja intraduralnih ekstramedularnih tumora je operativna resekcija. Hirurški pristup je determiniran lokalizacijom i ekstenzijom tumora. Preoperativno treba obezbijediti elektrofiziološki monitoring i praćenje somatozenzornih evociranih potencijala. Nažalost, u svim ustanovama u našoj zemlji tehnički nismo u mogućnosti obezbijediti ovake uslove. I pored toga, rezultati operativnog tretmana ne zaostaju za rezultatima u najrazvijenijim zemljama (1, 5-11).

Pacijent se pozicionira u pronaciju. Nakon adekvatne pripreme operativnog polja načini se rez kože čija dužina je proizvoljna, ali mora obezbijediti jasan prikaz kralježaka svih nivoa u visini kojih postoji tumorska ekstenzija. Nakon reza kože incidira se fascija obostrano paraspinozno i denudira paravertebralna muskulatura uz prikazivanje lamina kralježaka svih ciljanih nivoa. Načini se laminektomija, koja obuhvata onoliko nivoa koliko je potrebno za optimalan prikaz tumora. Slijedi središnja incizija dure uz odizanje i fiksaciju šavovima. Incidira se arahoida i postepeno otpreparira. Slijedi postepena disekcija tumora pod kontrolom mikroskopa. Prilikom resekcije maksimalno se prezervira medula. Ukoliko se radi o većem tumoru, načini se resekcija centralnog dijela tumora (*debulking*), a zatim postepeno odvoji i resecira ostatak tumora (6-13). Ukoliko postoji sumnja na meningeom, obavezno se resecira origo tumora (slike 129 i 130).



Slike 6 i 7. Intraoperativni snimak resekcije primarnog ekstramedularnog intra- i ekstraduralnog primarnog cervikalnog spinalnog melanoma (1-intraduralni tumor, 2-medula, 3-dura, 4-ekstraduralni dio tumora)

Proгноza i komplikacije

Petogodišnji rekurens kod meningeoma je 20%, dok je kod švanoma 10%.

Komplikacije mogu biti lediranje medule i progresija deficita, likvoreja, hemoragija i infekcija (1).

Ekstraduralni tumori

Ekstraduralni spinalni tumori se dijele na primarne i metastatske. Većina tumora raste unutar spinalnog kanala potiskujući duru sa ekstenzijom prema ili kroz neuralni foramen (*dumbell tumor*). Epiduralne mass lezije imaju štetan efekat na kičmenu moždinu ili na kaudu ekvinu, ovisno o lokalizaciji, na dva načina:

1. Kompresija neuralnih struktura-demijelinizacija i aksonalna destrukcija
2. Poremećaj vaskularizacije sa venskom kongestijom i edemom, te posljedičnom ishemijom i gubitkom mijelina (1).

Oko 85% epiduralnih mass lezija čine metastaze, od kojih 10-15 % pokazuju foraminalnu ekstenziju (tipično sa renalni karcinom i limfom). Nakon pluća i jetre kičma je trećenajčešće sjedište metastatskih lezija. Oko 40-80% pacijenata sa malignitetima razvija spinalne metastaze, od kojih je svega 10% simptomatskih (9-13).

Veliki afinitet malignih ćelija za kičmeni stub tumači se na dva načina:

- Razvijenom venskom mrežom i
- Obiljem faktora rasta u koštanoj srži.

Širenje metastaze u kičmu se tumači na tri načina: širenje arterijskom krvlju, retrogradno širenje venskim krvnim sudovima za vrijeme *Valsava* manevra kroz periduralne krvne sudove (*Batsonov* pleksus) i per kontinuitetom širenje kroz foramene (1, 3-9)

Najčešće se radi o metastazama iz prostate i iz dojke, nešto rjeđe pluća, bubreg i želudac.

Najčešće se lokaliziraju u torakalnom segmentu (70%), lumbosakralnom (20%) i cervikalnom (10%).

Primarni koštani tumori kičme su 3-25 puta rjeđi od metastaza. Shodno vrsti tkiva iz kojeg vode porijeklo dijele se na:

- Koštane (osteoid osteom, osteoblastom, osteosarkom)
- Hrskavične (osteohondrom, hondrosarkom)
- Limforpoliferativne (multipli mijelom-plazmociotom, limfom)
- Tumori porijeklom iz notohorda (hordom)
- Ewing sarcoma (*round cell tumor*)(1).

Klinička prezentacija

Najčešći inicijalni simptom je lokalni i/ili radikularni bol koji se pojačava noću ili nakon buđenja, te nakon *Valsava* manevra.

Lokalni bol je posljedica koštane destrukcije. Može pokazivati i pojasnu ekstenziju.

Kao posljedica iritacije korijena razvija se radikularni bol.

Obično nakon toga, nastaje postepeni razvoj neurološkog deficita po perifernom ili centralnom tipu, ovisno o visini lezije (8-13).

Dijagnoza

U laboratorijskim nalazima postoji porast sedimentacije, anemija, porast alkalna fosfataze i hiperkalcemija kao posljedica koštane destrukcije, te odgovarajući na-

laz elektroforeze proteina ukoliko se radi o limfoproliferativnim oboljenjima.

Na klasičnoj radiografiji se može evidentirati oko 50% ekstraduralnih lezija.

Prezentiraju se na više načina:

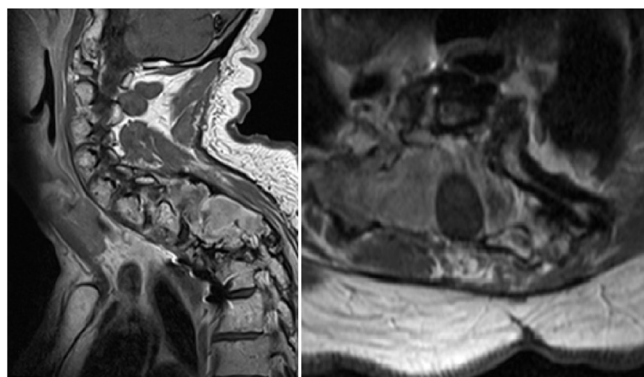
Osteoblastične lezije (osteoskleroza) daje prostatični karcinom, *Hodgkin* limfom, osteom, sarkom, rijetko karcinom dojke, drugi oblici limfoma i hemangiom (1).

Na RTG se mogu vidjeti slijedeći fenomeni:

- Znaci –erozija pedikla (povećan foramen), porast sjene paravertebralnog mekog tkiva, vertebralni kolaps i kifoskolioza;
- „*Owl-eye*“ karakterističan fenomen koji se vidi na AP snimcima, a nastaje kao posljedica erozije pedikla i upućuje na metastazu;
- Intervertebralni prostor obično nije zahvaćen, tako da njegov kolapsi i izmijenjenost mogu upućivati na bolest diska;
- Na RTG se ne vide promjene u epiduralnom prostoru (1, 6-13).

CT je superioran kod prikazivanja koštanih lezija i njihove ekstenzije.

Za finiju analizu odnosa prema meduli, korijenima i drugim mekim tkivima koristimo se MRI tehnikama koje pokazuju senzitivnost preko 95%. Obično se radi o tumorima na T1 sekvencama hipointenznim sa izraženim postkontrastnim pojačanjem (slike 130 i 131). Opet napominjemo ekspanzivne lezije ne idu u i iz diskalnog prostora, za razliku od infekcije (1, 12, 13).



Slike 8 i 9. MRI cervikalne kičme (T1 sagitalna i aksijalna sekvencsa sa kontrastom): veliki ekstraduralni tumor koji u cijelosti razara koštane strukture kralježaka, ekstenzira u spinalni kanal i paravertebralno meko tkivo

Primjena scintigrafije je korisna u evaluaciji koštanih metastaza sa senzitivnošću preko 60%.

U evaluaciji odnosa prema krvnim sudovima, posebno *a. radicularis magna*, koristi se MR ili spinalna angiografija.

Kod postojanja spinalne ekspanzivne lezije ne preporučuje se uzimanje likvora lumbalnom punkcijom, obzirom da može dovesti do pogoršanja neurološkog deficita (1, 5).

U diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir hernija diska, lipomi i epiduralni hematomi (13).

Liječenje

Akutna spinalna kompresija (terapija nije efektivna kod pacijenata sa deficitom dužim od 48h):

- Steroidi (4-24 mg svakih 6 sati) prije primjene slikovnih tehnika. Omogućava prezervaciju funkcije kičmene moždine i redukciju edema;
- Hitna radioterapija kombinirana sa steroidima: 30Gy u 10 frakcija najbolje efekte ima ukoliko se primijeni unutar 24-48 sati;
- Operativna dekompresija je svakaoko indicirana kod pacijenata sa ovim tumorima, posebno ukoliko se radi o progresiji neurološkog deficita ili akutno nastaloj simptomatologiji (1).

Lokalna kontrola bolesti se postiže na više načina:

- Radioterapija je procedura izbora za većinu pacijenata. Ordinira se frakcionirano 30Gy. Polje zračenja obuhvata leziju, te po dva kralješka ispod i iznad lezije;

Reference

1. Rengachary SS, Ellenbogen RG. Principles of Neurosurgery, second edition. Elsevier Mosby, 2005.
2. Izbudak I, Tekes A, Baez JC, Murphy K. Imaging of spinal tumors. Cancer Treat Res 2008; 143:43-66.
3. Do-Dai DD, Brooks MK, Goldkamp A, Erbay S, Bhadelia RA. Magnetic Resonance Imaging of Intramedullary Spinal Cord Lesions: A Pictorial Review. Curr Probl Diagn Radiol 2010; 39(4): 160-85.
4. Lotfinia I, Vahedi P, Tubbs RS, Ghavame M, Meshkini A. Neurological manifestations, imaging characteristics, and surgical outcome of intraspinal osteochondroma. J Neurosurg Spine 2010; 12(5):474-89.
5. Albanese V, Platania N. Spinal intradural extramedullary tumors: personal experience. J Neurosurg Sci 2002; 46(1):18-24.
6. Tredway TL, Santiago P, Hrubes MR, Song JK, Christie SD, Fessler RG. Minimally invasive resection of intradural-extramedullary spinal neoplasms. Neurosurgery 2006; 58(1) Suppl:ONS52-ONS58.
7. Saito T, Arizono T, Maeda T, Terada K, Iwamoto Y. A novel technique for surgical resection of spinal meningioma. Spine 2001; 26(16):1805-8.

- Hirurška terapija. Za operativno liječenje postoji nekoliko indikacija: solitarna lezija, radioterapijski rezistentan tumor (npr. melanom), nestabilnost kičme, kompresija medule tumorom ili fragmentom, progresivna neurološka deteorizacija, nepoznata dijagnoza, očekivano preživljavanje preko 6 mjeseci (1, 7-12).

Na ove tumore se, hirurški, može pristupiti na dva načina. Stražnjim pristupima sa stražnjom dekompresijom (laminektomijom) koja omogućava resekciju stražnje ekstenzije tumora i dekompresiju medule, ali ne omogućava dobru vizualizaciju i uklanjanje ostatka tumora. Osim toga, dodatno destabilizira kičmu. Kod ekstenzivnih tumora treba planirati i stražnju stabilizaciju. Prednji pristupi se obično koriste kod pristupa na kraio-cervikalnu funkciju (transoralni i transcervikalni retrofaringelani pristup), anterolateralni pristup na cervikalnu kičmu, transoralni na grudni i retroperitonealni na slabinsku kičmu. Svaki od navedenih podrazumijeva i postoperativnu stabilizaciju kičme. Od modernih tehnika koriste se endoskopski asistirana dekompresija kičmene moždine, perkutana vertebroplastika itd (5-13).

Prognoza

Medijana preživljavanja pacijenata sa spinalnim metastazama je 10 mjeseci. Prognoza u smislu oporavka neurološkog deficita zavisi o preoperativnom neurološkom nalazu. Sfinkterijana disfunkcija je obično ireverzibilna (1)

8. Asazuma T, Toyama Y, Watanabe M, Suzuki N, Fujimura Y, Hirabayashi K. Clinical features associated with recurrence of tumours of the spinal cord and cauda equina. Spinal Cord 2003; 41(2):85-89.
9. Parsa AT, Lee J, Parney IF, Weinstein P, McCormick PC, Ames C. Spinal cord and intradural-extraparenchymal spinal tumors: current best care practices and strategies. J Neurooncol 2004; 69(1-3):291-318.
10. Slin'ko EI, Al-Qashqish II. Intradural ventral and ventrolateral tumors of the spinal cord: surgical treatment and results. Neurosurg Focus 2004; 17(1):ECP2.
11. Shin BJ, Lee JC, Yoon TK, et al. Surgical treatments of intradural extramedullary tumor. J Korean Soc Spine Surg 2002; 9(3):230-7.
12. Bartels R, van der Linden Y, and van der Graaf W. Spinal Extradural Metastasis: Review of Current Treatment Options. CA Cancer J Clin 2008; 58:245-59.
13. Mizumoto M, Harada H, Asakura H, Hashimoto T, Furutani K, Hashii H et al. Radiotherapy for Patients with Metastases to the Spinal Column: A Review of 603 Patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010.

Stručni članak

TROMBOCITOZA

Adnan Bureković, Amna Uzunović, Jasmina Omerović

Sažetak

Trombocitoza ili trombocitemija je stanje sa brojem trombocita preko $450 \times 10^9/L$. Obično je asimptomatska, ali sa porastom vrijednosti trombocita preko $1000 \times 10^9/L$ povećava se i rizik za nastanak tromboza ili krvarenja.

Trombocitoza može biti primarna, kao posljedica bolesti koštane srži, ili češće sekundarna, kao reaktivna pojava koja prati različite bolesti i stanja. Infekcije, osobito hronične, najčešća su stanja koja dovode do trombocitoze. Hronične neinfektivne upalne bolesti kao što su reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, ulcerozni kolitis, Kronova bolest i dr. također mogu biti praćene reaktivnom trombocitozom, naročito u akutnim pogoršanjima bolesti.

Reaktivna trombocitoza može biti i manifestacija solidnih tumora, kao što su karcinomi pluća, želuca, jajnika i kolona.

U slučajevima sekundarnih (reaktivnih) trombocitoza, liječenje bolesti i stanja koja su je uzrokovala dovodi i do normalizacije vrijednosti trombocita.

Liječenje primarne trombocitoze usmjereno je prema sprečavanju trombotskih i hemoragijskih komplikacija.

Ključne riječi: porast nivoa trombocita, krvarenje, tromboza

Autor za korespodenciju:

Adnan Bureković

Odjel hematologije

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 447 192

E-mail: adnan.burekovic@gmail.com

Odjel hematologije, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod, definicija i podjela

Trombocitoza ili trombocitemija je stanje sa brojem trombocita preko $450 \times 10^9/L$. Obično je asimptomatska, ali sa porastom vrijednosti trombocita preko $1000 \times 10^9/L$ povećava se i rizik za nastanak tromboza ili krvarenja. U zavisnosti od uzroka nastanka dijele se na primarne kao posljedica bolesti koštane srži i sekundarne odnosno reaktivne.

Primarna trombocitoza javlja se kod bolesti koštane srži, kao posljedica klonske proliferacije u koštanoj srži u mijeloproliferativnim neoplazmama, osobito esencijalnoj trombocitozi, a može se javiti i kao manifestacija mijelodisplastičnog sindroma sa delecijom dugog kraka hromozoma 5 (tzv. 5q minus sindrom) ili refraktorne anemije sa prstenastim sideroplastima i trombocitozom (1).

Sekundarna trombocitoza je reaktivna pojava koja prati različite bolesti i stanja (slika 1). Infekcije, osobito hronične, najčešća su stanja koja dovode do trombocitoze. Obično su to bolesti poput tuberkuloze, osteomijelitisa, subakutnog miokarditisa, mada i akutne infekcije mogu dovesti do porasta vrijednosti trombocita. Obično su to trombocitoze blagog ili umjerenog stepena sa trombocitima $500-700 \times 10^9/L$. Tačan mehanizam njihovog nastanka se ne zna, ali se najčešće povezuju sa inflamatornim odgovorom posredovanim citokinima koji su prisutni u infekcijama. Hronične neinfektivne upalne bolesti kao što su reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, ulcerozni kolitis, Kronova bolest i dr. također mogu biti praćene reaktivnom trombocitozom, naročito u akutnim pogoršanjima bolesti (2).

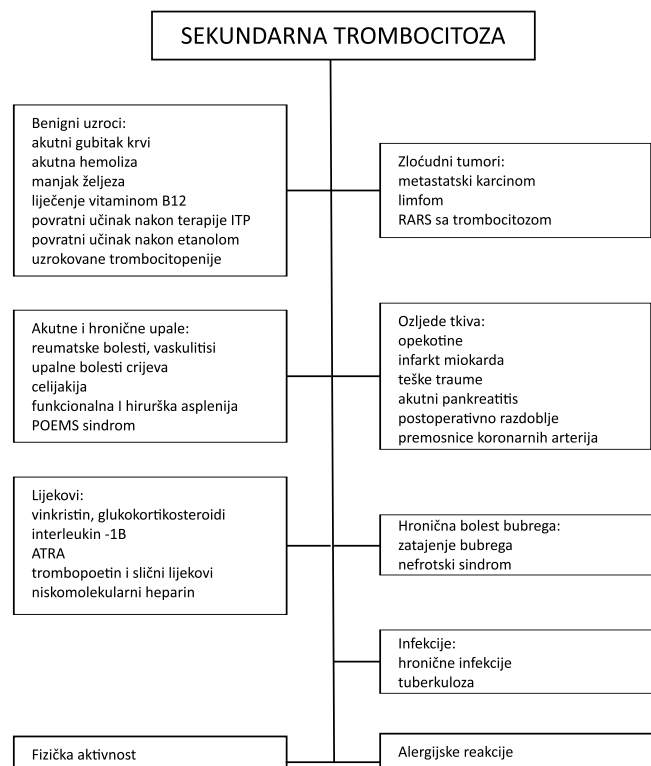
Kako u fiziološkim uslovima otprilike jedna trećina trombocita nalazi se u slezeni, poslije splenektomije ili u slučaju atrofije slezene, može se javiti blaga do umjerena trombocitoza.

Reaktivna trombocitoza može biti i manifestacija solidnih tumora, kao što su karcinomi pluća, želuca, jajnika i kolona. Udružena sa drugim poremećajima hemostaze, ova vrsta trombocitoze dovodi do hiperkoagulabilnog stanja koja se česta u malignim bolestima.

U praksi, često se susrećemo sa sekundarnom trombocitozom kod sideropenijske anemije.

U osoba u kojih se registruje trombocitoza potrebno je uraditi dijagnostičku obradu u cilju utvrđivanja radi li se o primarnoj ili sekundarnoj trombocitozi. Dijagnostička obrada podrazumijeva laboratorijsku dijagnostiku,

uvid u razmaz periferne krvi, radiološke dijagnostičke metode, endoskopske dijagnostičke pretrage te prema procjeni ljekara i genske mutacije PCR metodom JAK2 i BCR/ABL, CALR i MPL.



Slika 1. Sekundarne (reaktivne) trombocitoze

Najprije treba dijagnostičkim postupcima isključiti sekundarnu trombocitozu. U slučaju da se načinjenim pretragama ne nađe uzroka sekundarnoj trombocitozi, čak i u odsustvu JAK2 i BCR/ABL genskih mutacija te CALR i MPL, radi se aspiraciona punkcija i/ili biopsija koštane srži radi dodatnih analiza. Patohistološkom analizom koštane srži mogu se registrovati tuberkulozni granulomi kao i infiltracija koštane srži različitim karcinomskim stanicama. Također, biopsijom koštane srži može se potvrditi i hematološka maligna bolest uključujući neku od podtipova mijeloproliferativnih neoplazmi, npr. esencijalnu trombocitozu ili primarnu mijelofibrozu. Citogenetska ispitivanja na prisustvo Philadelphia hromozoma te pozitivnost nalaz PCR BCR/ABL potvrđuju dijagnozu hronične mijeloične leukemije koja se također može prezentirati samo trombocitozom, ili dokazom delecije dugog kraka hromozoma 5, uz karakterističan patohistološki nalaz biopsije koštane srži, postavlja se dijagnoza mijelodisplastičnog sindroma- 5q minus sindroma (1).

Primarne trombocitoze

Ova vrsta trombocitoza je u domenu rada hematologa. U ovom članku poseban osvrt je na esencijalnoj trombocitozi, zasebnu entitetu unutar grupe bolesti koje se nazivaju mijeloproliferativne neoplazme, a karakteriše ih, kako je već navedeno klonska proliferacija u koštanoj srži.

Za esencijalnu trombocitozu karakteristična je hiperplazija megakariocita u koštanoj srži, perzistentna trombocitoza sa vrijednostima trombocita preko $450 \times 10^9/L$, nađena najmanje dva puta u razmaku od dva mjeseca, prateća leukocitoza je čest nalaz, a kod 1/3 bolesnika prisutne su umjerena eozinofilija i bazofilija.

Klinički je heterogeno oboljenje pri kome je 2/3 bolesnika pri prezentaciji bolesti asimptomatično pa se otkriva slučajno.

Tačna učestalost ove bolesti nije poznata, procjena incidence je 2 slučaja na 100.000 stanovnika godišnje. Obično se javlja u srednjoj životnoj dobi, između 50 i 60 godina i bez značajne razlike u odnosu na spol. Predominacija pojavnosti kod ženskog spola je samo u starosnoj dobi oko 30. godine života (1).

Etiologija bolesti nije poznata, tipično je klonalno oboljenje hematopoeze nastalo na nivou multipotentne matične stanice hematopoeze. Bolesnici sa esencijalnom trombocitozom (ET) imaju normalan vijek trombocita i trombocitoza nastaje kao posljedica povećane produkcije trombocita iz megakariocita. Megakariocitopoeza i produkcija trombocita zavisne su od trombopoetina i njegovog receptora Mpl. U ET postoji normalan ili blago povišen nivo trombopoetina, dok je značajno snižena ekspresija Mpl. Mutacija JAK2 prisutna je kod 40-60% bolesnika, CALR mutacija kod oko 25% bolesnika, a mutacija za receptor trombopoetina MPL prisutna je kod 1-4% bolesnika.

Klinički fenotip bolesnika razlikuje se u ovisnosti od prisustva JAK2 mutacije. Pri dijagnozi JAK2 pozitivni bolesnici su starije životne dobi, imaju veću učestalost tromboza, viši nivo hemoglobina, veći broj leukocita, a manje vrijednosti trombocita u odnosu na JAK2 negativne bolesnike.

Klinička slika

Pri prezentaciji bolesti 2/3 bolesnika su asimptomatični; povišene vrijednosti trombocita otkrivaju se slučajno pri rutinskim laboratorijskim analizama. Mali broj bolesnika prezentira se pojavom tromboza ili krvarenja.

Arterijske tromboze dominiraju, a posljedica su aktivacije trombocita u arteriolama sa komplikacijama kao što su eritromelalgija, glavobolja, distalne parestezije i tranzitorni ishemijski ataci.

Pod eritromelalgijom podrazumijeva se sindrom karakterisan crvenilom i gorućim bolom u distalnim dijelovima ekstremiteta kojima obično prethodi parestezija. Posljedica je trombocitima posredovane arteriolarne inflamacije i okluzivne tromboze koja može dovesti do akrocijanoze i gangrene prstiju. Primjena jedne doze acetilsalicilne kiseline dovodi do povlačenja simptoma i ima dijagnostičku vrijednost. Arterijske tromboze većih krvnih sudova najčešće su u koronarnim, renalnim, cerebralnim i perifernim arterijama pa za posljedicu imaju akutni infarkt miokarda, anginu pectoris, cerebrovaskularni inzult i gangrene prstiju ekstremiteta (1).

Nezavisni faktori rizika za razvoj arterijskih tromboza u ET su muški spol i pušenje, a za razvoj venskih tromboza prisustvo JAK2 mutacije. Venske tromboze mogu se javiti u karličnim, hepatičnim, spleničnim i dubokim venama nogu sa mogućnošću nastanka plućne embolije. Abdominalne venske tromboze češće su kod mlađih osoba ženskog spola.

ET nije kontraindikacija za planiranu trudnoću, ali je učestalost spontanijih pobačaja, uglavnom u prvom trimestru, dvostruko češća nego u općoj populaciji; višestruko je povećan rizik od gubitka ploda u odmakloj trudnoći, abrupcije placente i postpartalne tromboze. Krvarenja u trudnica sa ET su rijetka (1).

Za razliku od tromboza, krvarenja su rjeđa dominantna klinička manifestacija bolesti. Primarno mjesto krvarenja je sluznica probavnog trakta, a potom i druge sluzokože. Rijetko ugrožavaju život bolesnika, a osobit rizik od krvarenja prisutan je u bolesnika sa ekstremnom trombocitozom, $1500 \times 10^9/L$ i stečenim manjkom von Willebrandovog faktora. Klinički nalaz oboljelih od ET uglavnom je neupadljiv, splenomegalija se viđa u 40-50% bolesnika, a hepatomegalija manjeg stepena u svega 20% bolesnika.

Dijagnoza

Neophodna je distinkcija između sekundarne i primarne trombocitoze. Dijagnostičke analize koje uključuju laboratorijske pretrage, radiološke i endoskopske pretrage neizostavne su razlikovanju ova dva stanja. Otkriće genskih mutacija, prvenstveno JAK2 i BCR/ABL

značajno je olakšalo dijagnostiku ovih bolesti koja se ranije postavljala uglavnom per exclusionem. U uvodu ovog teksta pobrojana su stanja u kojih je prisutna sekundarna ili reaktivna trombocitoza. U dijagnostičkom smislu potrebno je obratiti pažnju na trajanje trombocitoze, postojanje ili odsustvo splenomegalije i prisustvo trombotskih ili hemoragijskih komplikacija. Citogenetska i molekularna ispitivanja omogućavaju utvrđivanje prisustva Philadelphia hromozoma, BCR/ABL transkripta, JAK2, CALR i MPL mutacija, delecije dugog kraka hromozoma 5, a potrebno je napraviti i distinkciju sa refraktornom anemijom sa prstenastim sideroplastima i trombocitozom (RARS-T) kod koje se, za razliku od ET, susreće umjerena do teška anemija sa splenomegalijom koja je čest nalaz, dok je u koštanoj srži prisutno više od 15% prstenastih sideroblasta. ET treba razlikovati i od drugih mijeloproliferativnih neoplazmi, posebno od prefibrotične faze primarne mijelofibroze.

Svjetska zdravstvena organizacija postavila je kriterije potrebne za dijagnozu ET (slika 2) koji su revidirani 2016. godine (3).

ESENCIJALNA TROMBOCITOZA

Veliki kriteriji:

1. Vrijednost trombocita $\geq 450 \times 10^9/L$
2. Biopsija koštane srži pokazuje proliferaciju uglavnom megakariocitne loze sa povećanim brojem velikih zrelih megakariocita hipersegmentiranih jezgara, bez znatnog povećanja pomaka ulijevo granulopoeze ili eritropoeze i veoma rijetkim malim (gradus 1) povećanjem retikulinskih vlakana
3. Nepostojanje kriterija SZO za BCR/ABL pozitivnu hroničnu mijeloičnu leukemiju, policitemiju veru, primarnu mijelofibrozu, mijelodisplastični sindrom ili druge mijeloidne neoplazme
4. Prisustvo JAK2, CALR ili MPL mutacije

Mali kriterij

1. Prisustvo klonalnih markera ili odsustvo dokaza za reaktivnu trombocitozu

Ukupno:

Za postavljanje dijagnoze potrebna su sva četiri velika kriterija ili prva tri velika i jedan mali kriterij

Slika 2. Revidirani kriteriji SZO iz 2016. godine za dijagnozu ET

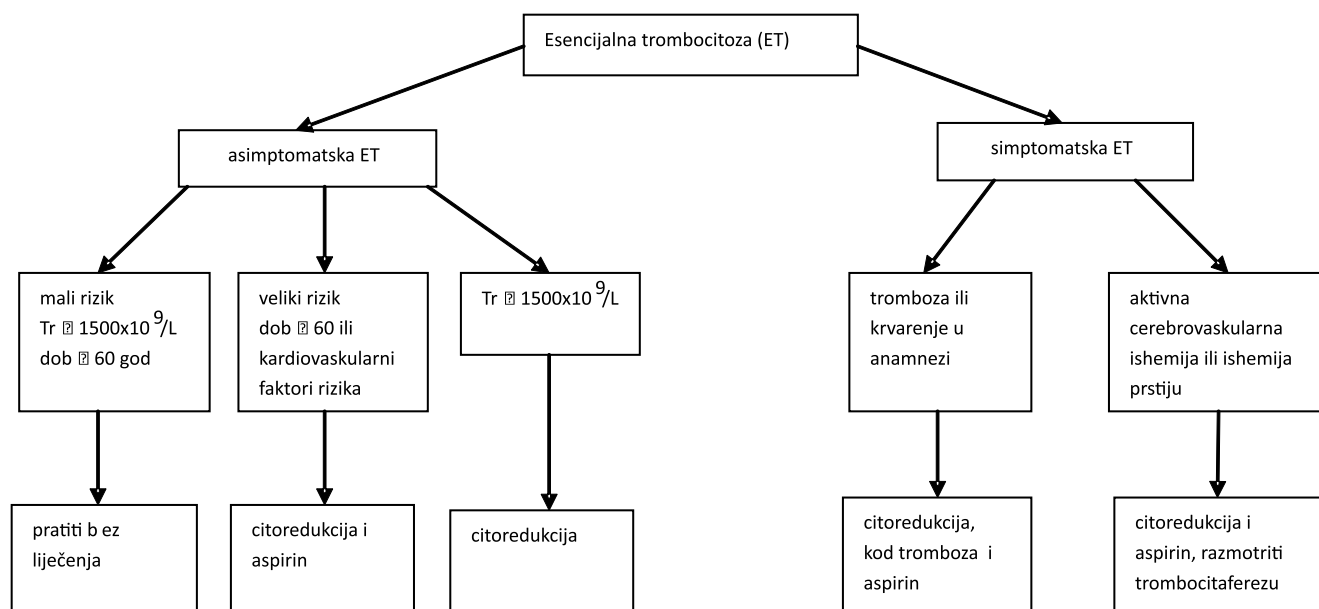
Terapija

Iako stepen trombocitoze nije u direktnoj korelaciji sa rizikom od trombotskih komplikacija, kontrola broja trombocita citoreduktivnim lijekovima smanjuje učestalost tromboza u dijela bolesnika. Stoga upotreba mijelosupresivne terapije ovisi o riziku za trombozu.

Terapija je indicirana u bolesnika sa velikim rizikom, a ne preporučuje se u onih s malim rizikom, osim u slučaju prisustva znakova i simptoma bolesti koji se drugačije ne mogu kontrolisati (glavobolja, eritromelalgija, svrbež i dr). U bolesnika sa intermedijarnim rizikom prvo treba uspostaviti kontrolu mogućih kardiovaskularnih faktora rizika, a tek potom primijeniti mijelosupresivnu terapiju. Načela terapijskog pristupa bolesniku sa esencijalnom trombocitozom navedena su na slici 3. Hidroksiureja, anagrelid i interferon djeluju citoreduktivno. Profilaktičko smanjenje broja trombocita u asimptomatskih bolesnika niskog rizika za razvoj tromboze, bez obzira na aktuelni broj trombocita, nije testirano. Bolesnici sa visokim rizikom za trombotične i vaskularne komplikacije su oni sa trombozom ili krvarenjem u anamnezi i stariji od 60 godina. U takvih bolesnika liječenje hidroksiurejom značajno smanjuje rizik od razvoja tromboze. Bolesnici sa ET i i aktivnom cerebrovaskularnom ishemijom ili ishemijom prstiju zahtijevaju brzu i agresivnu terapiju citoreduktivnim lijekovima. U hitnim slučajevima privremeno sniženje broja trombocita može se postići trombocitaferezom. Najdjelotvorniji lijek je hidroksiureja, najšeeće u početnoj dozi od 10-30 mg/kg/dan. Terapija održavanja je u nižim dnevnim dozama od početnih (2, 4).

Anagrelid inhibira proliferaciju i diferencijaciju megakariocita, alternativni je izbor za početnu terapiju, kada je potrebno smanjiti broj trombocita. Početna doza je 2 mg/dan u dvije do četiri podijeljene doze i može se povećavati za 0.5 mg svakih sedam dana sve do postizanja željenih vrijednosti trombocita. Zbog vazodilatatornog i pozitivnog inotropnog dejstva oko 30% bolesnika ne podnosi anagrelid, a poseban oprez potreban je u starijih i srčanih bolesnika.

Interferon-alfa najsigurniji je lijek koji se koristi za snižavanje vrijednosti trombocita. Najšeeća početna doza je 3 miliona jedinica na dan supkutano. Učinak se postiže za otprilike mjesec dana, a može se održati godinama nižim ili povremenim dozama (triput sedmično); liječenje ovim lijekom preporučuje se u mlađih bolesnika. Prikladan je za liječenje žena u generativnoj dobi jer je hidroksiureja teratogena, a anagrelid prolazi placentarnu barijeru i njegov utjecaj na fetus nije poznat (2).



Slika 3. Liječenje esencijalne trombocitoze

Tok bolesti i prognoza

ET je bolest hroničnog toka. Malokad prelazi u drugu mijeloproliferativnu neoplazmu, akutnu leukemiju ili mijelodisplaziju. Glavni uzroci morbiditeta i mortaliteta su krvarenja i tromboze, uglavnom kod starijih bolesnika koji imaju dodatne faktore rizika (2). Najnovija istraživanja pokazuju da je preživljenje u oboljelih od ET kraće nego u zdrave populacije iste životne dobi i spola. Pomoću međunarodnog prognostičkog skora

(IPSET- engl. International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia) bolesnici se svrstavaju u tri rizične skupine (5). Sistem bodovanja je sljedeći: dob ≥ 60 godina - 2 boda; leukociti $\geq 11 \times 10^9/L$ - 1 bod; pozitivna porodična anamneza na trombozu – 1 bod. Bolesnici malog rizika (bodovni skor nula) još nisu dosegli medijan preživljenja. Bolesnici intermedijarnog rizika (bodovni skor 1 ili 2) imaju medijan preživljenja 17 godina, a bolesnici velikog rizika (bodovni skor 3 ili 4) imaju medijan preživljenja 13.8 godina.

Reference

1. Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I i sar. Klinička hematologija. Zavod za udžbenike, Beograd 2012; 181-2;881-3;469-74.
2. Labar B i sur. Hematologija. Školska knjiga, Zagreb 2017; 223-27.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127(20):2391-405.
4. Rumi E and Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. Blood 2016; 128:2403-14.
5. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSETthrombosis). Blood 2012; 120(26):5128-33.

Stručni članak

EVALUACIJA OPERATIVNOG I POSTOPERATIVNOG ISHODA KOD PACIJENATA SA URAĐENOM HERNIOPLASTIKOM U KANTONALNOJ BOLNICI ZENICA

Evaluacija hernioplastike

Gouda Abdelhakim¹, Smajlović Adel², Šišman Hamid¹, Leto Vedad¹

Sažetak

Kila (lat. hernia, eng. hernia, nem. bruch) jest prodor preperitonealnog masnog tkiva ili peritoneuma sa viscelarnim organima trbuha ili bez njih kroz urođeno ili stečeno oslabljeno mjesto na trbušnom zidu ili u trbušnoj duplji.

U našem radu evaluiramo preponsku kilu jer prema statističkim podacima raznih autora postotak oboljelih kreće se između 2 i 3%. Brojčani odnos spolova je 4:1 u korist muškaraca. Takođe plastika preponskih kila je najčešći operativni zahvat u opštoj hirurgiji (30%). Planirana studija prospektivnog karaktera sprovedena je na odjelu za opštu i abdominalnu hirurgiju u KB Zenica u vremenskom periodu od januara 2014 do decembra 2017. Ispitivanjem je obuhvaćeno 105 pacijenata koji su operisani : tehnikom po Lichtensteinu (35 pacijenata), po modifikacijom Basini (Nylon Darn) (40 pacijenata), Shouldiceu (30 pacijenata), te praćenje pacijenata i broj recidiva (broj recidiva praćen do kraja 2017 god.).

Ključne riječi: ingvinalne hernije, hernioplastika, Shouldice, Bassini, Lichtenstein i broj recidiv.

Autor za korespodenciju

Gouda Abdelhakim

Služba za vaskularnu hirurgiju, Kantonalna bolnica Zenica

Tel. +38761 166 228

Bistua Nuova br. 14

E-mail: goudaabdelhakim@hotmail.com

¹Odjel za hirurgijske bolesti, ²Odjel za očne bolesti, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Hernije ili kile predstavljaju značajan zdravstveni problem od najstarijeg doba do danas. Na preponske (ingvinalne) kile otpada oko 70% svih kila. Hernija se definira kao slabost ili nenormalno razmicanje odgovarajućih slojeva tkiva. Druga definicija podrazumijeva protruziju tkiva ili organa kroz nasilno stvoren otpor. Trbušna stijenka je normalno građena od snažnih mišića i ovojnica da bi mogla izdržati pritisak trbušni organa i onda kada je intraabdominalni pritisak povišen zbog različitih fizioloških zbivanja, npr: kašljanja, kihanja, defekacije, ili zbog tjelesnih napora kao što su opterećenja pri fizičkom radu, sportu, u trudnoći, kao i u patološkim stanjima poput ileusa, ascitesa, velikih intraabdominalnih tumora... Tada organi koji stijenkju pritišću ne nailaze na dovoljno jak otpor i stvaraju se izbočenja trbušnog prostora koja većinom sežu do ispod kože te nastaju hernije (1, 2).

Ingvinalne hernije se dijele na:

1. DIREKTNE: Direktne ingvinalne hernije ulaze u ingvinalni kanal izvan unutrašnjeg ingvinalnog prstena i rezultat je insuficijentne transverzalne fascije.
2. INDIREKTNA: Indirektna hernija je hernija koja slijedi spermatični funikulus kroz unutrašnji ingvinalni prsten (2, 3).

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza otoka u preponi: ingvinalna (recidivna) kila; femoralna kila; incizionalna kila; uvećanje limfne žlezde; aneurizma; varikozitet (vena saphena magna); mekotkivni tumor; apsces; genitalne anomalije (ektopični testis); endometrioza.

Diferencijalna dijagnoza bola bez tipičnog otoka: tendinitis aduktora; pubični osteitis; artroza kuka; burzitis ileopektineja; iradirajući bol leđa; endometrioza (4-6).

Formulacija problema

U rješavanju ingvinalnih hernija, hirurzi danas imaju brojne varijacije različitih operativnih procedura (tenzione i netenzone tehnike). Metode rekonstrukcija, koje se primjenjuju u savremenoj hirurškoj praksi, podijeljene su u dvije grupe: 1-TENZIONE (Shouldice, Bassini...)

NETENZIONE : procedure koje mogu biti

2A Endoskopske procedure (transabdominalna preperitonealna herniorafija- TAPP),totalna ekstraperitonealna herniorafija- TEP)

2B klasične otvorene procedure (Lichtestein, Rives, Rutkow...)

Prve netenzone tehnike se počinju razvijati sredinom šezdesetih godina, a prva uspješna i široko korištena je metoda Lichtestein sa prefascijalnim postavljanjem mrežice se koristi od 1986.g.

- Amid sa saradnicima je utvrdio da je metoda Lichtenstein siguran, jednostavan i efikasan način u reparaciji hernije
- McGillienuddy je proveo prospektivnu randomiziranu studiju, koja je komparirala Lichtenstein reparaciju sa Shouldice reparacijom i svojim rezultatima takođe favorizirao Lichtenstein reparaciju. Meta analiza, učinjena od strane EU Hernia Trialists, je pokazala da reparacija sa korištenjem mrežice smanjuje omjer recidiva za 50% (2% sa mrežicom nasuprot 4,9% bez mrežice).

Definicija problema

Sve standardne metode operativnog liječenja kila zasnivaju se na međusobnom suturiranju tkiva, koja obično nisu u takvom prinudnom anatomskom odnosu. Ovo takođe narušava osnovni hirurški princip da tkiva ne smiju nikad biti pod tenzijom, što dovodi i do velikog i neprihvatljivog broja neuspješnih intervencija. Efektivniji pristup rješavanja ovog problema je primjena potpunog ojačavanja ingvinalnog poda odgovarajućim biomaterijalom (mrežice) sa upotrebom tzv. "tensio-free" tehnike. U hirurškoj praksi uvijek je aktuelno pitanje kojom tehnikom operisati preponske kile, kako dobiti optimalne dugotrajne rezultate, smanjiti pojavu recidiva i incidencu hronične boli.

Parametri ispitivanja

Ispitivanjem će biti praćeni sljedeći parametri:

- dužina operativnog zahvata hematom rane; hematom skrotuma; serum; otok rane; retencija urina; urinarna infekcija; rana reoperacija; ishemijski orhitis; atrofija testisa; hidrokele; postoperativna bol; neuralgija; dužina hospitalizacije; vrijeme vraćanja običnim aktivnostima (dužina bolovanja) i recidiv

Metoda rada

Klinički zadaci obuhvatata će demografske podatke pacijenata, različita kormobiditetna stanja, dijagnozu ingvinalne hernije, ranije hospitalizacije i hirurški tretman. Dijagnoza ingvinalne hernije kod pacijenata uključenih u studiju će biti postavljena tokom pregleda pacijenata u primarnoj i specijalističkoj ambulanti, a na osnovu anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda pacijenata. Vidljiva ili papabilna oteklina u ingvinalnoj regiji, pozitivan test na kašalj, kao i digitalno antriranje kroz vanjski ingvinalni prsten, su klinički znaci na osnovu kojih će biti postavljena dijagnoza, a kod nejasnih slučajeva dolazi u obzir ultrazvučna dijagnostika. Svim pacijentima će biti uzeti preoperativno osnovni laboratorijski nalazi. U analizi će se koristiti podaci iz istorija bolesti i operativni nalazi.

Nakon uspostavljanja dijagnoze da se radi o preponskoj kili traži se od pacijenta ambolantno da radi sve preoperativne pripreme za operativni tretman: KKS, INR, APTT, ŠUK, urea, kreatinin, jonogram, VKVZ, RTG pluća, EKG, pregled interniste i anesteziologa.

Tip ispitivanja

Planirana studija prospektivnog karaktera sprovedena je na odjelu za opštu i abdominalnu hirurgiju u KB Zenica u vremenskom periodu od januara 2014 do decembra 2014 sa praćenje komplikacija i recidiva do kraja 2017 god.

Studija je osnovana na komparativnom ispitivanju rane i kasne postoperativne komplikacije hirurškog tretmana ingvinalnih hernija, odnosno komparativno ispitivanje između dvije vrste operativnih tehnika (tenzionih i netenzionih). Ovdje imamo dvije grupe:

GRUPA "A" - Pacijenti koji su operisani tenzionom tehnikom (po Bassiniju, po Shouldiceu i modifikacija Bassinija po Nylon Darn)

GRUPA "B" - Pacijenti koji su operisani netenzionom tehnikom (tension free) po Lichtensteinu i Rivesu

Broj recidiva je uzet iz hirurškog protokola od 2014-te do kraja 2017-te god. Smatram da je to najduža studija i analiza podataka operisanih pacijenata nakon operacije preponske kile.

Svi podaci (ime i prezime pacijenta, godište, datum operacije, vrsta operacije, vrsta anestezije, ime operatera i asistenta, ime anesteziologa) argumentirani su u hirurškim protokolima na odjelu opšte hirurgije. Takođe u studiju se nalazi broj svih pacijenata koji su urađeni u

ovom periodu i broj recidiva radi kvaliteta i uspješnih operativnih tehnika na hirurškom odjelu KB Zenica.

Tabela 1. Broj operativnih zahvata, operativne tehnike i postoperativne komplikacije

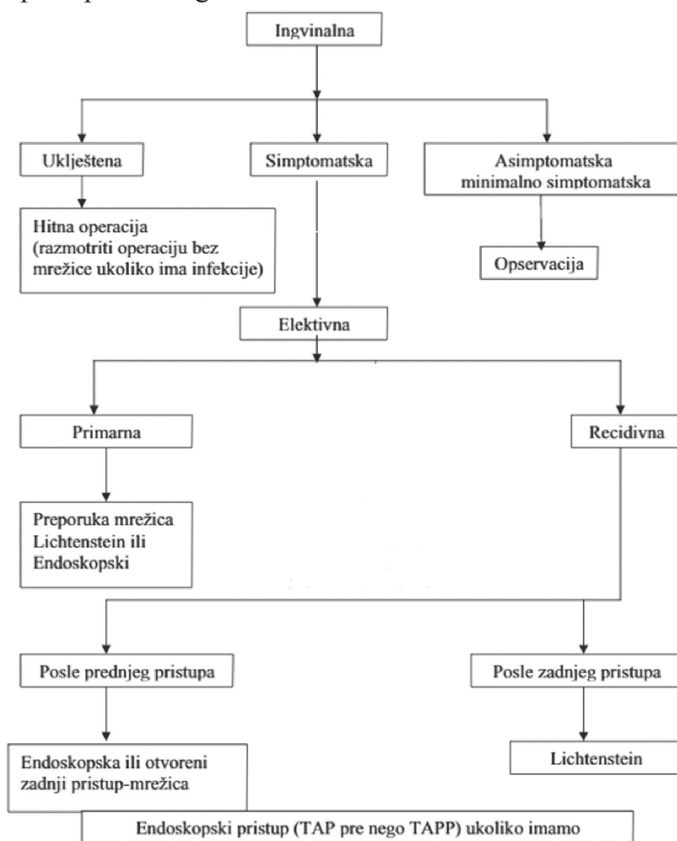
Metode op. tehnika	Op. sec Bassini cum mod. Nylon Darn	Op. sec. Shouldice	Op. sec. Lichtenstein	Ukupno
Broj op. zahvata	40	30	35	105
Pojava seruma	5	3	8	
Pojava infekcije	-	-	-	
Boravak u bolnici	3-4 dana	2-3 dana	1 dan	
Broj recidiva	3	1	2	
Jačina postoperativne boli	Jaka bol	Jaka bol	Umjerena bol	

Anestezija

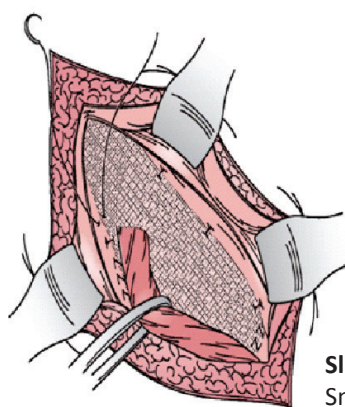
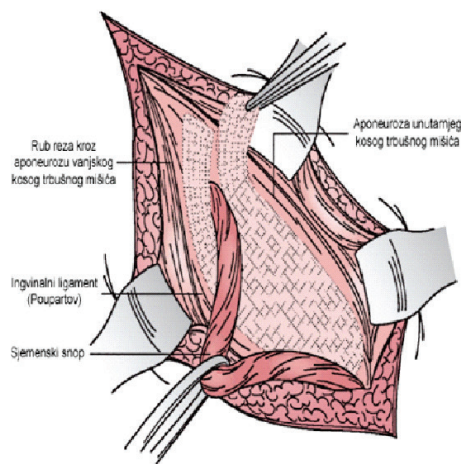
Najveći broj ingvinalnih kila pogodan je za operaciju u lokalnoj anesteziji.

Izuzimaju se: mladi anksiozni pacijenti, patološka gojaznost i ukleštena kila.

Kod prednjih tehnika: mogu se primjeniti sve vrste anestezije, uključujući lokalnu anesteziju; izbjegava se spinalna anestezija sa visokim dozama dugotrajnih anestetika; svi pacijenti treba da dobiju infiltrativnu anesteziju lokalnim anestheticima dugog dejstva za kontrolu postoperativnog bola.



Slika 1. Dijagram toka liječenja ingvinalnih kila kod odraslih muškaraca.



Slika 2. Metoda po Lichtensteinu. Smještaj mrežice.

Hirurške procedure

Metoda po Rivesu

Rives hernioplastika se takođe izvodi kroz standardnu paraingvinalnu inciziju. Kanal se otvori i pristupi herniji. Ako se nađe indirektna hernija, tretira se na isti način kao kod Lichenstein tehnike, sa resekcijom i ligacijom kilne kese i lipoma. Transferzalna fascija se otvori. Epi-gastrični krvni sudovi se identifciraju i prikaže se preperitonealni prostor. Ductus spermaticus i krvni sudovi se identifciraju i prezerviraju. Transverzalna fascija se onda zatvori, slijedeći zatvaranje aponeuroze vanjskog kosog mišića, Scarpa fascije i kože (6-11).

Metoda po Lichtensteinu

Lichenstein procedura biti će urađena kroz standardnu kosu paraingvinalnu inciziju. U slučaju indirektno kilne kese, ista se otvara, pregleda, ligira i resekira. Ukoliko postoji preperitonealni lipom, isti se ukloni. Polipropilenska mrežica veličine 6X11 cm se plasira prefascijalno ingvinalno i pričvrsti za pubični tuberkulum, duž Poupartovog ligamenta. Zatim za lateralnu ivicu musculus rectus abdominis-a korištenjem suture sa Proleonom 3-0. Mrežica se modelira oko unutrašnjeg prstena.

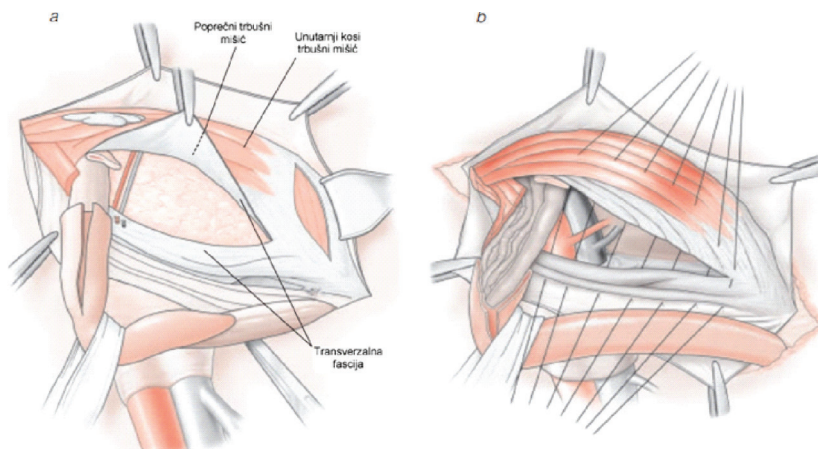
Gornji di mrežice se fiksira za unutrašnji kosi mišić. Aponeuroza vanjskog kosog mišića, Scarpa fascija i koža se onda zatvaraju (11-14).

Metoda po Bassiniju

Bassinijeva metoda donijela je ogromni napredak u smanjenju stope recidiva u usporedbi s dotadašnjim tehnikama. Trenutno je uporaba ove nekada popularne tehnike ograničena, jer druge tkivne metode, kao što je metoda po Shouldiceu, imaju nižu stopu recidiva.

Nakon razdvajanja mišićnih niti kremastera i ligacije kilne vreće duboko u području unutarnjeg ingvinalnog prstena, pristupa se preperitonealnom prostoru otvaranjem transversalne fascije od unutarnjeg ingvinalnog prstena prema pubičnoj kvržci. Preperitonealno masno tkivo se tupom disekcijom odstrani sa gornjeg ruba stražnje strane transversalne fascije kako bi se omogućila adekvatna mobilizacija tkiva. Šivanjem u tri sloja se pojačava dno ingvinalnog kanala. Unutarnji kosi trbušni mišić, poprečni trbušni mišić i transversalna fascija se pojedinačnim šavovima fiksiraju za ingvinalni ligament i periost s medijalne strane pubične kvržice. Lateralna stijenka pojačanog područja je medijalna granica unutarnjeg ingvinalnog prstena, koji se također pojačava ovim zahvatom. Bassinijeve

metode sa nižom stopom recidiva, a trenutna uporaba ove metode ograničena je na velike direktne hernije (Brunicardi 2009) (1-7).



Slika 3. Metoda po Bassiniju. a: Transverzalna fascija je otvorena i uklonjeno je preperitonealno masno tkivo kako bi se moglo pristupiti najdubljem sloju (sloj čine transversalna fascija, poprečni trbušni mišić i unutarnji kosi trbušni mišić). b: Trostruki sloj je superiorno aproksimiran ingvinalnom ligamentu i nalazi se medijalno od pubične kvržice, te se produljuje lateralno sve dok unutarnji ingvinalni prsten nije dovoljno sužen.

Zaključak

Iz navedenoga možemo zaključiti da je metoda bez napetosti prema Lichtensteinu još uvijek najbolja metoda za liječenje primarnih ingvinalnih hernija. Jednostavna

je i sigurna za izvođenje, ima nisku stopu recidiva, slabu postoperativnu bol i brz oporavak uz veliko zadovoljstvo pacijenata, ekonomski je isplativa, što je sve čini metodom izbora.

Reference

1. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL (1996) Open "tension-free" repair of inguinal hernias: the Lichtenstein technique. *Eur J Surg* 162:447–53.
2. Bringman S, Ramel S, Nyberg B, et al. (2000) Introduction of hernioplasty with mesh plug and Lichtenstein repair. *Eur J Surg* 166:310–12.
3. Brunicki FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB & Pollock RE (2009) *Schwartz's principles of surgery*, 9th edition. New York: McGraw-Hill.
4. Burchard J, Pedersen M, Bisgaard T, Pedersen C, Rosenberg J (2013) Nationwide Prevalence of Groin Hernia Repair. *PLoS ONE* 8:e54367.
5. Cheek CM, Black NA, Devlin HB (1998) Groin hernia surgery: a systematic review. *Ann R Coll Surg Engl* 80(Suppl 1):S1–S20.
6. Drake R, Vogl AW & Mitchell A (2009) *Gray's anatomy for students*, 2nd edition. Churchill Livingstone.
7. EU Hernia Trialists Collaboration (2002) Repair of groin hernia with synthetic mesh: metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 235:322–32.
8. Grant A. Mesh compared with non-mesh methods of open groin hernia repair: Systemic Haapaniemi S, Gunnarsson U, Nordin P, Nilsson E (2001) Reoperation after recurrent groin hernia repair. *Ann Surg* 2000; 234:122–6.
9. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989; 157:188–19.
10. MRC Laparoscopic Groin Hernia Trial Group. Laparoscopic versus open repair of groin hernia: a randomised comparison. *Lancet* 1999; 354:185–90.
11. Prieto-Díaz-Chávez E, Medina-Chávez JL, Anaya-Prado R. A cost-effectiveness
12. analysis of tension-free versus shouldice inguinal hernia repair: a randomized double-blind clinical trial. *Hernia* 2009; 13:233–8.
13. Shulman AG, Amid PK, Lichtenstein IL. The 'plug' repair of 1402 recurrent inguinal hernias. 20-year experience. *Arch Surg* 1990; 125:265–7.
14. Thaper V, Rao P, Deshpande A et al. Shouldice herniorrhaphy versus Moloney darn herniorrhaphy in young patients: A prospective randomized study. *J Postgrad Med* 2000; 46:9–12.

Stručni članak

TROMBOCITOPENIJA

Amna Uzunović, Adnan Bureković, Jasmina Omerović

Sažetak

Trombocitopenija je stanje koje se karakterizira sniženim brojem trombocita u perifernoj krvi. Povezane su sa povećanim rizikom od krvarenja, a rizik je obrnuto proporcionalan broju trombocita. Mogu nastati zbog smanjenog stvaranja trombocita, povećane razgradnje, poremećene distribucije i kombinacijom pomenutih mehanizama.

Veliki broj stanja i bolesti prezentiraju se i sekundarnom trombocitopenijom. Liječenjem osnovne bolesti koja ju je uzrokovala liječi se i trombocitopenija.

Za hematologiju, najznačajnija je idiopatska autoimuna trombocitopenija (ITP). Bolest se može prezentirati kao akutna ili kronična. Osnovne karakteristike bolesti su izolirana trombocitopenija i petehijalna krvarenja, obično u kožu i sluzokožu, epistakse, krvarenja iz desni, sklonost stvaranju hematoma nakon i najmanje traume. Mogu se javiti i teška, po život opasna krvarenja, uključujući intrakranijalna i krvarenja iz probavnog trakta.

Ključne riječi: manjak trombocita, krvarenja, hemostaza

Autor za korespondenciju:

Amna Uzunović

Odjel hematologije

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 447 192

E-mail: amna.uzunovic@gmail.com

Uvod i definicija

Trombocitopenija je stanje koje se karakterizira sniženim brojem trombocita u perifernoj krvi. Iako je donja referentna granica za vrijednosti trombocita $150 \times 10^9/L$ u većini laboratorija, trombocitopenijom se smatraju vrijednosti trombocita ispod $100 \times 10^9/L$. Povezane su sa povećanim rizikom od krvarenja, a rizik je obrnuto proporcionalan broju trombocita. Klinički se najčešće prezentiraju krvarenjem u kožu i sluznice, ali se mogu pojaviti i po život opasna krvarenja poput intrakranijalnih ili gastrointestinalnih.

Podjela trombocitopenija

Mogu nastati zbog smanjenog stvaranja trombocita, povećane razgradnje, poremećene distribucije i kombinacijom pomenutih mehanizama.

Trombocitopenije zbog smanjenog stvaranja trombocita

Smanjeno stvaranje trombocita može biti nasljedni ili stečeni poremećaj. Nasljedne trombocitopenije uzrokovane smanjenim stvaranjem trombocita rijedak su poremećaj i obično su udružene sa drugim skeletnim ili organskim nenormalnostima. Mogu se nasljeđivati, autosomno-dominantno, autosomno-recesivno ili vezano za X-hromozom (1). Stečene trombocitopenije uzrokovane smanjenim stvaranjem trombocita mnogo su češći poremećaji i nastaju usljed nedostatka megakariocita u koštanoj srži (amgakariocitne trombocitopenije) ili dejstva faktora koji sprečavaju sazrijevanje megakariocita (slika 1).

Trombocitopenije nastale kao posljedica ubrzane razgradnje trombocita

Dijele se na imune i neimune. Imune trombocitopenije zbog ubrzane razgradnje trombocita mogu biti autoimune idiopatske (ITP) i sekundarne autoimune u sklopu drugih imunoloških poremećaja (antifosfolipidnog sindroma, SLE, RA, autoimuni hepatitis, autoimuni tireoiditis i dr.), malignih bolesti (non Hodgkin i Hodgkin limfoma, mijelodisplazije), infekcija (HIV, HBV, HCV, H. pylori i dr.), utjecaja lijekova (kinidin, penicilin, heparin, sulfometoksazol, zlato, karbamazepin, cimetidin, ranitidin, paracetamol, acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, digoksin, furosemid i dr.). U neimune

trombocitopenije nastale zbog ubrzane razgradnje i potrošnje trombocita ubrajaju se trombotske mikroangiopatije (trombotska trombocitopenična purpura, TTP i hemolitičko-uremijski sindrom, HUS) te diseminirana intravaskularna koagulacija, DIK (2).

Zloupotreba alkohola može uzrokovati trombocitopeniju različitim mehanizmima- etanol pokazuje direktnu citotoksičnost prema megakariocitima, kod alkoholičara čest je nedostatak folata koji su neophodni za diferencijaciju megakariocita te kod portalne hipertenzije i posljedičnog hipersplenizma (u situacijama teške jetrene bolesti, razvijene ciroze jetre), ali i zbog smanjenog stvaranja faktora rasta trombocita koji se u velikoj mjeri sintetizira u jetri i čiji nedostatak prisutan i u cirozi jetre druge etiologije (virusnih hepatitisa, autoimunog hepatitisa i dr).

U zdrave osobe jedna trećina trombocita nalazi se u slezeni, a dvije trećine u cirkulaciji. U splenomegaliji ovaj omjer se mijenja pa se u slezeni tada može zadržavati i do 90% trombocita. Liječenje trombocitopenije u splenomegaliji i hipersplenizmu usmjereno je prema etiološkom liječenju bolesti koja ju je uzrokovala.

Trombocitopenije u trudnoći

Kao poseban entitet razmatra se i trombocitopenija u trudnoći. Gestacijske trombocitopenije pojavljuju se u 5-7% inače zdravih trudnica i čine oko 75% trombocitopenija u trudnoći. Poremećaj je benignan i nije povezan za povećanim rizikom od krvarenja. Vrijednosti trombocita rijetko su manje od $70 \times 10^9/L$, nakon porođaja se normaliziraju i liječenje nije potrebno. ITP je odgovoran za 4-5% trombocitopenija u trudnoći i uzrokuje umjerenu do tešku trombocitopeniju. Dijagnoza se postavlja temeljem isključivanja ostalih uzroka sniženih vrijednosti trombocita; ne postoji dijagnostički test koji razlikuje ITP od gestacijske trombocitopenije. Sama trudnoća može potaknuti egzacerbaciju ITP-a, međutim vrijednosti trombocita više od $50 \times 10^9/L$ nisu kontraindikacija za trudnoću. ITP u trudnoći treba početi liječiti ako su vrijednosti trombocita $<10 \times 10^9/L$, ako su $10-30 \times 10^9/L$ u trećem trimestru ili ako se pojave znakovi krvarenja. U liječenju se koriste humani intravenski imunoglobulini i kortikosteroidi, dok se splenektomija može načiniti u drugom trimestru. Moguće su i transfuzije trombocitnih koncentrata. Vaginalni porod je siguran kod vrijednosti trombocita $>50 \times 10^9/L$, dok je za carski rez i epiduralnu anesteziju potreban broj trombo-

cita $>80 \times 10^9/L$. Kod pojave trombocitopenije u trudnoći, uvijek se mora razmišljati i o HELLP sindromu (2).

Pseudotrombocitopenija

Pseudotrombocitopenija ili lažna trombocitopenija potvrđuje se uvidom u razmaz periferne krvi. Radi se o in vitro fenomenu aglutinacije trombocita sa EDTA te ih „hematološki brojač“ ne može adekvatno izbrojati. Kako bi se potvrdila pseudotrombocitopenija, sem uvida u razmaz periferne krvi radi se i nalaz krvne slike sa citritatom ili heparinom kao antikoagulantom, neposredno nakon vađenja uzorka krvi. Kod pseudotrombocitopenije in vivo vrijednosti trombocita su potpuno uredne odnosno radi se o benignom „poremećaju“.

Adekvatno liječenje trombocitopenije zasnovano je na utvrđivanju i razumijevanju odgovornih etiopatogenetskih mehanizama. Primjenjuje se niz dijagnostičkih procedura koje imaju za cilj detektirati uzrok trombocitopeniji. Obrada podrazumijeva kompletnu laboratorijsku dijagnostiku, mikrobiološke analize, imunološka testiranja, radiološke dijagnostičke metode, endoskopiju i dr.

Pseudotrombocitopenija

Trombocitopenije usljed nedovoljnog stvaranja trombocita

1. nasljedne trombocitopenije	2. stečene trombocitopenije
- May-Hegglinova anomalija - TAR sindrom - Fanconijev sindrom	- infiltracija koštane srži - infekcije (HBV, HCV, HIV, parvovirus, CMV, H. pylori, druge bakterijske infekcije) - radioterapija i kemoterapija - lijekovi - nutricioni deficit (vitamin B12 i folna kiselina) - aplastična anemija - mijelodisplazija

Trombocitopenije nastale zbog ubrzanog razgradnje i potrošnje trombocita

1. autoimune	2. aloimune	3. trombotske
- imunotrombocitopenija (ITP) - sekundarne trombocitopenije	- neonatalna trombocitopenija - posttransfuzijska purpura	- mikroangiopatije i DIK - TTP - HUS - DIK

Trombocitopenije zbog poremećaja raspodjele trombocita u cirkulaciji

- splénomegalijski i hipersplenizam
- hipotermija

Trombocitopenije uzrokovane lijekovima

- heparinom inducirana trombocitopenija (HIT)
- trombocitopenije uzrokovane drugim lijekovima

Trombocitopenije u trudnoći

- gestacijska trombocitopenija
- ITP u trudnoći
- HELLP sindrom

Idiopatska autoimuna trombocitopenija (ITP, autoimuna trombocitopenična purpura, Werlhofova bolest)

Bolest je koja se može prezentirati kao akutna ili kao kronična. Akutni oblik bolesti češći je u djece i njemu obično prethodi virusna infekcija. Ovaj oblik bolesti obično traje 2-6 sedmica nakon čega slijedi spontani oporavak.

Kronični oblik bolesti nastaje postepeno i javlja se u odraslih. Osnovne karakteristike bolesti su izolirana trombocitopenija i petehijalna krvarenja, obično u kožu i sluzokožu, epistakse, krvarenja iz desni, sklonost stvaranju hematoma nakon i najmanje traume. U žena prvi znak ITP-a mogu biti obilna menstrualna krvarenja. Mogu se javiti i teška, po život opasna krvarenja, uključujući intrakranijalna i krvarenja iz probavnog trakta. Trombocitopenija u ITP-u posljedica je skraćenog životnog vijeka trombocita zbog autoantitijelima posredovane destrukcije te smanjenog otpuštanja i stvaranja trombocita iz megakariocita koštane srži (2).

Dijagnoza

Ponekad je uzrok trombocitopenije očit pri prvom pregledu pacijenta. Dijagnoza autoimune trombocitopenije je dijagnoza isključenja, ukoliko se isključe svi drugi uzroci koji mogu dovesti do sniženih vrijednosti trombocita, smatra se da se radi o ITP-u. Najprije treba isključiti autoimune, infektivne i maligne bolesti. Punkcija i biopsija koštane srži treba se napraviti u starijih bolesnika kod kojih postoji sumnja na mijelodisplastični sindrom.

Terapijski pristup

Svrha liječenja je spriječiti pojavu spontanog krvarenja. Kod vrijednosti trombocita $>30 \times 10^9/L$ i bez znakova krvarenja liječenje nije potrebno, već samo praćenje. U slučajevima vrijednosti trombocita $20-30 \times 10^9/L$ liječenje se započinje u slučaju prisutnih krvarenja. Ako su vrijednosti trombocita $<20 \times 10^9/L$ bez obzira na prisustvo ili odsustvo znakova krvarenja, započinje se prva linija terapije- kortikosteroidi (slika 2). Povoljan terapijski učinak postiže se u oko 40% bolesnika. U slučaju masivnih po život opasnih krvarenja daju se i intraveniski imunoglobulini (IVIG) koji se koriste i u pripremi za splenektomiju (2, 3, 4).

Umjesto IVIG-a može se primijeniti i anti-D imunoglobulin koji je djelotvoran u Rh pozitivnih bolesnika, pri

Slika 1. Podjela trombocitopenija

čemu se imunoglobulini vežu za eritrocitni D-antigen. Anti-D je efikasan samo u nesplenektomiranih bolesnika, jer se anti-D, osim vezanja za eritrocite, veže i za Fc gama receptor makrofaga u slezeni.

U drugoj liniji terapije, kod neadekvatnog odgovora na prvu liniju liječenja, koriste se splenektomija, rituximab-CD20 monoklonoalno antitijelo, imunosupresivna terapija (azatioprin, ciklofosfamid), citostatici (vincristin), androgeni i dr. (1, 2, 3, 4).

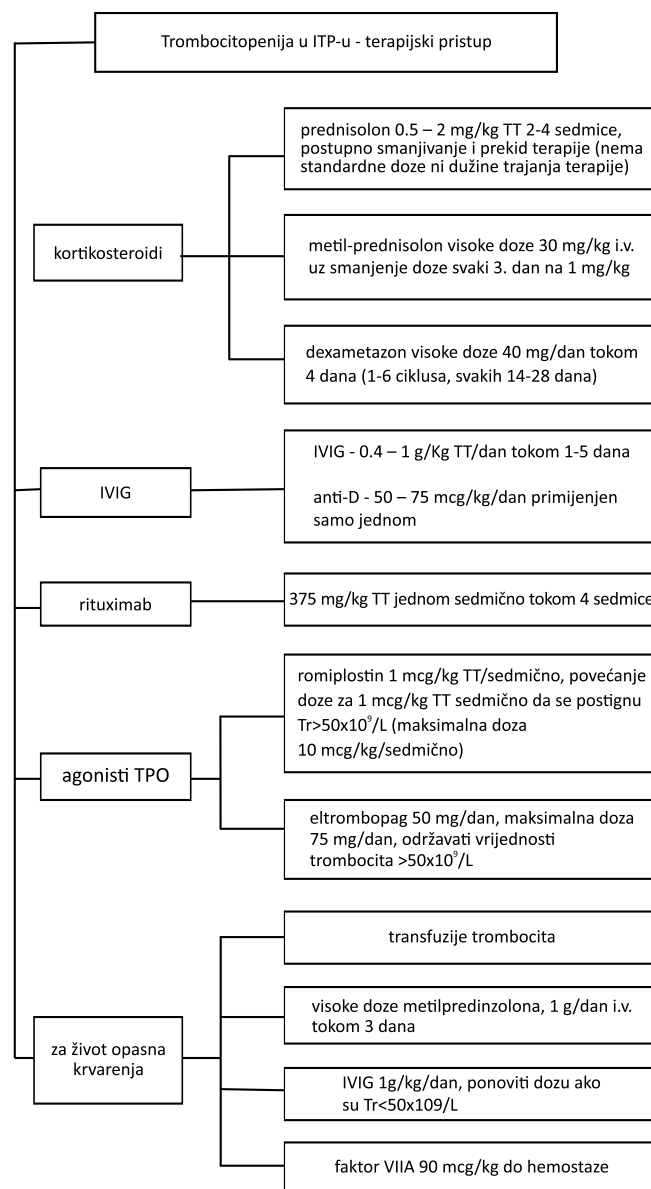
U trećoj liniji terapije, u bolesnika sa kroničnim refraktornim ITP-om, koriste se agonisti trombopoetinskih receptora (romiplostin i eltrombopag). U razvijenim i bogatim zemljama ova dva lijeka sve češće imaju prednost u drugoj liniji terapije u odnosu na splenektomiju i druge vidove liječenja. Romiplostin je lijek u parenteralnom obliku, a eltrombopag jedini agonist trombopoetinskih receptora u tabletnom obliku. Eltrombopag se koristi i u liječenju trombocitopenije kod pacijenata sa hepatitisom C, za liječenje teške aplastične anemije, a siguran je i za upotrebu kod djece (5).

Da se radi o kroničnom, refraktornom ITP-u određuju klinički i laboratorijski parametri. To je ITP sa vrijednostima trombocita $<50 \times 10^9/L$ koji traje duže od tri mjeseca, bez povoljnog terapijskog odgovora nakon splenektomije i liječenja rituximabom ili kod bolesnika kojima je kontraindicirana splenektomija, ali su liječeni drugim linijama terapije bez adekvatnog terapijskog odgovora.

Imunoprofilaksa kod splenektomiranih bolesnika

Kod splenektomije kao terapijske opcije, bez obzira na osnovu koje indikacije (ITP, nekih vrsta leukemija ili limfoma, traume i dr.), važna je imunoprofilaksa kao i antibiotska profilaksa, jer se kao komplikacije nakon splenektomije često javljaju infekcije. Dvije sedmice prije planirane ili najmanje dvije sedmice nakon splenektomije potrebna je imunoprofilaksa vakcinama protiv pneumokoka, meningokoka i hemofilusa influence. Svakih pet godina potrebna je revakcinacija vakcinama protiv pneumokoka i meningokoka, kao i redovne vakcinacije protiv sezonske gripe. Takođe, potrebno je profilaktički u terapiji uzimati Ospan tbl. 500 mg 2x1/2 tokom dvije godine, u slučaju alergije na penicilin umjesto Ospan tbl. ordinirati Erythromycin tbl. 250 mg 2x1. Pacijentu preporučiti da se uvijek u slučaju infekta i/ili povišene tjelesne temperature javi ordinarijusu. Iako se splenektomijom ne eliminira uzrok bolesti već samo

mjesto na kome propada najveći procenat trombocita, „izlječenja“ splenektomijom su moguća, a indiciraju se kod potrebe za dugotrajnom terapijom.



Slika 2. Najčešći terapijski pristupi za liječenje trombocitopenije u ITP-u

Proгноza bolesti

Proгноza bolesti ovisi o vrsti trombocitopenije, ako se radi o sekundarnim trombocitopenijama prognozu dikтира sama vrsta bolesti koja ju je uzrokovala.

ITP danas u manjem procentu završava smrtnim ishodom, prije svega zahvaljujući boljim terapijskim opcijama u modernoj medicini. Akutni oblici ITP-a, najčešće u djece, završavaju kompletnim oporavkom i

relapsi su rijetki. Kod odraslih bolesnika, najčešće se susreće kronični oblik bolesti koji karakteriziraju povremena pogoršanja i potreba za dugotrajnom terapi-

jom. Ipak, moguće su i dugotrajne remisije bolesti bez bilo kakvog liječenja.

Reference

1. Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I i sar. Klinička hematologija. Zavod za udžbenike, Beograd 2012; 178-81;881-3;1212-13.
2. Labar B i sur. Hematologija. Školska knjiga, Zagreb 2017; 475-87.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117(16):4190-207.
4. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115(2):168-86.
5. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017; 129:2829-35.

Pregledni članak

PRIMJENA ANTI-VEGF TERAPIJE U OFTALMOLOGIJI

Anti-VEGF terapija

Sabina Kandić¹, Elida Hadžić², Edin Muharemović¹

Sažetak

Makula je malo mjesto centralne retine odgovorno za oštar vid. Retina je izrazito osjetljiva na hipoksiju te kao odgovor na takvo stanje stvara velike količine faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF) koji stimulira stvaranje novih krvnih žila. Ovaj proces, nazvan neovaskularizacija, je glavna karakteristika tri najčešće vaskularne bolesti retine: dijabetičke retinopatije, okluzije centralne vene, te senilne makularne degeneracije. Glavni simptomi su pad vidne oštine i gubitak centralnog vida. Donedavno, ove bolesti su bile tretirane samo pomoću laserfotokoagulacije i injekcijama kortikosteroida. Otkriće anti-VEGF terapije, čija uloga je inhibicija faktora rasta vaskularnog endotela, prvobitno se koristila u onkologiji. Ona se danas koristi u liječenju vaskularnih bolesti retine i pokazala se veoma uspješnom.

Ključne riječi: makula, VEGF, neovaskularizacija, dijabetička retinopatija, okluzija centralne vene, senilna makularna degeneracija, anti-VEGF terapija

Abstract:

The macula is a small area in the central retina that is responsible for high resolution vision. The retina is very sensitive to hypoxia and in this condition, it produces abnormal amounts of vascular endothelial growth factors (VEGF) which stimulate the production of abnormal blood vessels. This process, called neovascularization, is a main characteristic of three most common vascular diseases of retina: diabetic retinopathy, central retinal vein occlusion and age-related macular degeneration. The main symptoms of these diseases are decrease in visual acuity and loss of central vision. Until recently, they were treated only with laser photocoagulation and corticosteroid injections. The discovery of anti-VEGF therapy, which activity is based on inhibition of vascular endothelial growth factor, was initially used in oncology. It is used today for the treatment of vascular diseases of the retina and it has been proved to be very successful.

Keywords: macula, VEGF, neovascularization, diabetic retinopathy, central retinal occlusion, age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy

Autor za korespondenciju:

Sabina Kandić

Odjel za očne bolesti, Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72000 Zenica,

Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 44 72 86

Email: sabinaze69@gmail.com

¹Odjel za očne bolesti, ²Bolnička apoteka Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Zbog svoje prirodne avaskularnosti rožnica je, uz hrskavicu, jedinstveno tkivo. Imunoprivilegirano je, prozirno vezivno tkivo koja služi kao mehanička prepreka i prednja refraktivna površina oka.

Krvnu opskrbu prima perilimbalnim cilijarnim arterijama. Angiogeneza je proces rasta novih krvnih žila iz već postojećih krvožilnih struktura. Neovaskularizacija (NV) rožnice je stanje koje obilježava patološko urastanje perilimbalnih krvnih žila u rožnicu, zbog hroničnog nedostatka kisika, koji rožnica apsorbira iz zraka. Patološka stanja koja uzrokuju neoangiogenezu rožnice su hemijske ozljede, ishemija, infekcije, degeneracije, trauma i imunološki procesi. Abnormalne krvne žile uzrokuju stvaranje ožiljaka rožnice i kompromitiraju vidnu oštrinu. Rijetko imaju pozitivnu ulogu u zarastanju rožničnih defekata i sprječavanju 'topljenja' (*engl. melting*) rožnice. NV rožnice pogađa do 4,14 % pacijenata koji traže oftalmološku pomoć ili oko 1,4 miliona ljudi godišnje. Neovaskularizacija rožnice nastaje kada je ravnoteža između proangiogenih i antiangiogenih faktora narušena u korist proangiogenih molekula. Najznačajnije proangiogene molekule su: vaskularni endotelni faktor rasta (*engl. vascular endothelial growth factor; VEGF*), osnovni faktor rasta fibroblasta (*engl. basic fibroblast growth factor; bFGF*) i matriks metaloproteinaze. Također, u neoangiogenezi postoji i nedostatak antiangiogenih faktora.

Dosadašnji uobičajeni tretmani za liječenje NV-a rožnice uključuju: topičku kapljičnu primjenu kortikosteroida i nesteroidnih protuupalnih lijekova, destrukciju neovaskularizacija: fotodinamičkom terapijom, laserskom fotokoagulacijom krvnih žila, dijatermijom finom iglom te transplantaciju spojnice, limbalnih stanica i amnijske membrane (1). Nažalost, ovi oblici liječenja imaju ograničenu kliničku djelotvornost i uzrokuju nuspojave te ne ciljaju molekularne posrednike angiogeneze. Ciljani tretman na prednjem segmentu oka zahtijeva lijekove s mogućnosti difuzije kroz netaknuti epitel.

Historija primjene anti-VEGF terapije

Do prije nekoliko godina nije postojalo konkretno liječenje makularnih bolesti, prije svega dijabetičke retinopatije, vlažne forme senilne makularne degeneracije i okluzije retinalne vene kao vodećih makularnih bolesti. Osim laserfotokoagulacije i kortikosteroidnih injekcija nije postojala nikakva druga terapija. Pacijenti bi se žali-

li na značajno slabljenje centralog vida zbog kojeg nisu mogli obavljati svakodnevne životne aktivnosti (2).

Međutim, značajan napredak u liječenju ovih bolesti je razvoj nove vrste lijekova čije djelovanje se temelji na otkriću VEGF-a (faktor rasta vaskularnog endotela), proteina čija je uloga formiranje abnormanih krvnih žila (neovaskularizacija).

Još 1948. profesor I. Michaelson je, proučavajući vaskularizaciju retine, postavio hipotezu o postojanju „faktora X“, hemijske tvari koja je odgovorna za retinalnu vaskularizaciju. Ubrzo nakon toga, slično su potvrdili Ashton i Wise, da bi 1971. dr. Folkman, čije je područje bila antiangiogeneza tumora, došao na ideju da bi se takva metoda mogla primijeniti i u oftalmologiji tj. biti korisna u liječenju očnih bolesti (2). U to vrijeme, dr. Ferrara objavljuje svoje otkriće o faktoru rasta vaskularnog endotela (VEGF), mitogenu kojeg izlučuju stanice hipofize goveda. S dotadašnjim znanjem 1993. godine provedena je prva studija čiji su rezultati pokazali da ishemija retine dovodi do izrazitog porasta VEGF-a, a novou su korelirali s neovaskularizacijom šarenice. Iste godine tim, uključujući i dr. Ferrara, razvio je prvi inhibitor VEGFa, rana verzija Bevacizumaba, čiji su se rezultati (inhibicija neovaskularizacije) vidjeli već nakon prvog injiciranja. 2004. godine, Pegaptanib (Macugen) postaje prvi anti-VEGF lijek u oftalmologiji odobren od strane US Food and Drug Administration (FDA).

Faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF)

Kako se može zaključiti na temelju prethodnog historijskog dijela, zasigurno najznačajnija uloga VEGF-a je stimulacija angiogeneze, međutim VEGF je i snažan promotor vaskularnog propuštanja. Posredstvom leukocita dovodi do degradacije endotelijalnih stanica, formiranja „fenestri“, te razlaganja čvrstih veza između stanica (3). Endotelijalne stanice zatim mijenjaju oblik i invadiraju okolnu stromu, proliferiraju formirajući migrirajuću kolumnu da bi opet promijenile oblik i prijanjajući se jedna za drugu formirale novu kapilaru. Proces se naziva neovaskularizacija.

Inflamatorni učinak VEGFa temelji se na činjenici da upalne stanice, koje stvaraju i otpuštaju VEGF, sudjeluju u oštećenju hematoretinalne barijere i nastanku neovaskularizacije. U neurodegenerativnim sudijama, pokazalo se da ima i neuroprotektivni učinak kod hipoksije i oksidativnog stresa, te da reducira smrt stanica u „in vitro“ modela cerebralne ishemije. Nadalje, neophodan je

za normalan embrionalni razvoj, ima ulogu u reproduktivnom ciklusu i zarastanju rana i kostiju, promovira rast novih krvnih žila kod miokardijalne ishemije. Osim što je prisutan u očima, može se naći u mozgu, bubrežima i probavnom sistemu. Zbog svih navedenih uloga, VEGF predstavlja važan cilj terapijske intervencije.

Stvaranje novih krvnih žila, posredstvom VEGF molekula, je glavni problem makularnih bolesti odnosno općenito bolesti oka. Upravo razvoj, i u konačnici klinička primjena lijekova koji blokiraju učinak VEGF molekula, dovela je do mogućnosti liječenja senilne makularne degeneracije, dijabetičke retinopatije, makularnog edema kao rezultata okluzije retinalne vene.

Mehanizam djelovanja anti- VEGF lijekova

Kako bi se antagonizirao učinak VEGF molekula i posljedično tome zaustavila neovaskularizacija, potrebna je primjena anti-VEGF lijekova. Mehanizam njihova djelovanja temelji se na usmjerenom djelovanju prema faktoru rasta vaskularnog endotela koji se u velikim količinama proizvodi u retini u sklopu dijabetičke retinopatije, okluzije centralne retinalne vene, te senilne makularne degeneracije kao vodećih vaskularnih bolesti retine. Vežući VEGF molekule sprječavaju njihovo vezivanje na VEGF receptore koji se nalaze na retini i time njihovo djelovanje. Učinak anti-VEGF terapije temelji se na smanjenju vaskularne permeabilnosti, smanjenju zadebljanja retine i makule te poboljšanju vidne oštine (3).

U novije vrijeme korištenje anti-VEGF terapije je metoda izbora u liječenju vaskularnih bolesti retine. Brojna klinička istraživanja pokazala su veću učinkovitost u odnosu na terapiju kortikosteroidima ili laserskom fotokoagulacijom. Međutim odgovor na terapiju može varirati među pacijentima pa kombinirana terapija može biti prikladna za neke pacijente.

Anti-VEGF lijekovi daju se u obliku intravitrealnih injekcija. Injekcije se trebaju primjenjivati u aseptičnim uvjetima. Igla za injekciju uvodi se 3,5-4mm duboko u vitrealnu šupljinu, posteriorno od limbusa, u smjeru središta očne jabučice. Nakon toga uštrcava se volumen injekcije, a za svaku slijedeću injekciju treba potražiti drugo mjesto na bjeloočnici.

Terapija počinje primjenom lijeka u tri doze, koje se daju svaka u razmaku od mjesec dana. Ako se nakon početne tri injekcije stanje ne popravi, nastavlja se liječenje novim dozama. Nemoguće je tačno odrediti koli-

ko injekcija pacijent mora primiti, jer je pristup svakom pacijentu i njegovoj bolesti individualan.

Indikacije

- Vlažna forma senilne degeneracije makule
- Miopna degeneracija makule,
- Dijabetesna retinopatija
- Okluzija (začepljenje) centralne vene mrežnjače

Kontraindikacije

Anti-VEGF lijekovi inhibiraju rast krvnih sudova, što je dio normalnog procesa zarastanja rana i stvaranja kolateralnog krvotoka kod aterosklerotičnih krvnih sudova. Zato postoji mogućnost da oni ometaju normalne procese i izazovu pogoršanje stanja kao što su bolesti koronarnih i perifernih krvnih sudova.

Kao moguća neželjena dejstva u oftalmologiji nakon primjene ove terapije mogu se javiti (4):

- Privremeni skok očnog pritiska, jer ubrizgavanje injekcije povećava količinu tečnosti u očnoj jabučici a to dovodi do povećanja pritiska. Ovo povećanje pritiska je privremeno i ne ostavlja nikakve posljedice na oku.
- Endophthalmitis (infekcija oka) je vrlo ozbiljna komplikacija kod koje može doći usljed infekcije unutrašnjosti oka. Mogućnost nastanka endoftalmitisa je vrlo rijetka, u prosjeku 1:1.000 slučajeva. Antibiotici prije i poslije intervencije kao i sterilno davanje u operacionoj sali su mjera prevencije ove komplikacije.

Prognoza

U zavisnosti od dužine trajanja bolesti i njegovog stadijuma, dio pacijenata nakon primanja injekcija može očekivati poboljšanje vidne oštine, dok dio pacijenata može očekivati usporavanje ili zaustavljanje daljeg toka bolesti. Kod malog broja pacijenata, na žalost, nastavlja se dalje propadanje vidne oštine na oboljelom oku, ali definitivno ne onoliko brzo, koliko bi se to desilo bez primjene terapije (4).

Anti-VEGF lijekovi

Pegaptanib (Macugen) prvi je registrirani anti-VEGF lijek za upotrebu odobren od strane FDA u decembru 2004. godine. Specifično se veže na 165-u izoformu VEGFa djelujući kao njegov antagonist. Efikasnost djelovanja

Pegaptaniba dokazala je studija VISON (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation). Riječ je o randomiziranom kliničkom pokusu gdje su ispitanici u razdoblju od 48 sedmica dobivali Pegaptanib u dozi od 0,3 mg svakih 6 sedmica putem intravitrealnih injekcija. Moguće nuspojave primjene su porast očnog pritiska, tačkasti keratitis, endoftalmitis, hemoftalmus (5).

Bevacizumab (Avastin) je monoklonsko protutijelo dobiveno metodom genetičkog inženjeringa te prvi klinički dostupan inhibitor angiogeneze od 2004. godine odobren od strane FDA. Iako se prvobitno koristio u onkologiji kod bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva, a poslije i kod karcinoma pluća, bubrega, jajnika, ubrzo se počeo koristiti i u oftalmologiji u liječenju neovaskularnih bolesti oka. Iako takva primjena nije trenutno odobrena od FDA, intravitrealna injekcija od 1.25-2.5mg bevacizumaba ne dovodi do nuspojava, te je većina oftalmologa primijetila izvrsne rezultate u liječenju senilne makularne degeneracije, dijabetičke retinopatije, makularnog edema nastao zbog okluzije retinalne vene.

Ranbimizumab (Lucentis) fragment je potpuno humaniziranog monoklonskog protutijela posebno osmišljen za intravitrealnu primjenu. Veže i inhibira višestruke izoforme biološki aktivnog VEGFa te stoga indiciran u liječenju senilne makularne degeneracije, poremećaja vida uzrokovanog dijabetičkim makularnim edemom te edemom koji je nastao kao posljedica okluzije retinalne vene. Liječenje se provodi jedanom mjesečno u dozi od 0.5mg i nastavlja se dok se ne postigne maksimalna oštrina vida odnosno dok se ne postigne stabilnost vidne oštine tokom tri uzastopna mjesečna pregleda za vrijeme primjene terapije. Kod dijabetičke retinopatije koristi se u kombinaciji s laserfotokoagulacijom. Ako se primjenjuje isti dan, Lucentis treba primijeniti najmanje 30 minuta nakon laserske fotokoagulacije. Nuspojave nakon intravitrealnih injekcija su endoftalmitis kao posljedica davanja injekcije u aseptičkim uvjetima, traumatska katarakta, te povišenje intraokularnog pritiska. Rezultati istraživanja sprovedenog u SAD-u 2006. godine na 1200 pacijenata oboljelih od senilne makularne degeneracije su pokazali da su Ranbimizumab i Bevacizumab jednako sigurni i učinkoviti u liječenju senilne makularne degeneracije, premda nešto bolji rezultat se pokazao kod mjesečne primjene lijeka u odnosu na one po potrebi (5).

Eylea (Aflibercept) najnoviji je i najmoćniji lijek iz skupine lijekova anti-VEGF koji se primjenjuje injekcijom u oko za liječenje bolesti očne pozadine. Eylea djeluje

na sličan način kao i drugi lijekovi iz skupine anti-VEGF. Blokira faktor koji je odgovoran za krvarenje i formiranje novih krvnih žilica u mrežnici oka te na taj način usporava, zaustavlja, a u nekih pacijenata i popravlja vidnu oštrinu. Ono je što ovaj lijek čini posebnim djelovanje je i na još jedan faktor, placentalni faktor rasta (PIGF) te je djelovanje ovog lijeka višestruko, a samim tim i učinkovitije. Prema nekim istraživanjima, smatra se da Aflibercept 140 puta jače veže VEGF te ima duže djelovanje u usporedbi s Ranbimizumabom. Lijek je odobren za liječenje senilne makularne degeneracije, makularnog edema kao posljedice tromboze retinalne vene i dijabetičke retinopatije. Najnovije studije pokazuju da je Eylea bolji lijek od Avastina i Lucentisa, koji se i dalje primjenjuju u liječenju navedenih bolesti i vrlo su dobri lijekovi. Eylea ima veću privlačnost za faktor stvaranja divljih krvnih žilica, djelovanje je produženo, što u praksi znači da je potrebno manje injekcija u većim razmacima. Aflibercept se primjenjuje kao intravitrealna injekcija svaka dva mjeseca, osim u slučajevima teških oblika edema gdje se daje nešto češće (6).

Zaključak

Anti-VEGF supstance stvorile su ogromnu nadu za liječenje neovaskularizacije rožnice. Klinička ispitivanja neophodna su za daljnji razvoj, s obzirom na to da je otkriveno da je mreža molekula uključenih u angiogenezu rožnice još opsežnija nego što se ranije mislilo. Uspjeh liječenja neovaskularizacija rožnice anti-VEGF antitijelima ima granice te ovisi o veličini ožiljka, dugotrajnosti bolesti i opsegu neovaskularizacije. Radi se o simptomatskom liječenju neovaskularizacija rožnice, koje ne liječi uzrok poremećaja, a u nekim slučajevima potrebno je ponoviti postupak za održavanje pozitivnog učinka. Anti-VEGF tvari posebno su učinkovite kada se primijene u ranoj fazi neoangiogeneze, tokom prve 2 sedmice. Za starije neovaskularizacije kombinacije anti-VEGF tvari mogu biti učinkovitije od anti-VEGF monoterapije.

Otkrićem faktora rasta vaskularnog endotela i njegove uloge u patogenezi vaskularnih bolesti, a potom 10 godina kasnije i otkriće anti-VEGF terapije imalo je veliko značenje, ne samo za oftalmologiju nego i druge grane medicine. Primjena anti-VEGF terapije omogućila je daleko bolje i uspješnije liječenje vaskularnih bolesti retine, ponajprije dijabetičke retinopatije, vlažne forme senilne makularne degeneracije, te okluzije centralne retinalne vene. Usporavanje gubitka vida ili održavanje

trenutne vidne oštine, ali i mogućnost poboljšanja, pa čak i povratka funkcionalnog vida odlike su primjene anti-VEGF terapije.

Uspješnost primjene anti-VEGF terapije također govore i činjenice samog „procvata“ u kliničkoj praksi mrežnice te potisnuća upotrebe lasera koji je do tada bio dominantan izbor liječenja.

Reference

1. Rosenblatt BJ, Benson WE. Diabetic Retinopathy, In: Yanoff M, Duker JS: Ophthalmology, 2nd edition, Mosby, St.Louis, Missouri, 2004; 877-85.
2. Morley MG, Heier JS. Venous Obstructive Disease of the Retina, In: Yanoff M, Duker JS: Ophthalmology, 2nd edition, Mosby, St.Louis, Missouri, 2004; 862-8.
3. Martidis A, Tennant MTS. Age-Related Macular Degeneration, In: Yanoff M, Duker JS: Ophthalmology, 2nd edition, Mosby, St.Louis, Missouri, 2004; 925-33
4. Kanski JJ. Diabetic retinopathy, In: Clinical ophthalmology: A Systematic Approach, 5th edition, Butterworth- Heinemann, UK, 2003; 439-55.
5. Kanski JJ. Retinal vein occlusion, In: Clinical ophthalmology A Systematic Approach, 5th edition, Butterworth- Heinemann, UK, 2003; 455-62.
6. Kanski JJ. Age-related macular degeneration, In: Clinical ophthalmology A Systematic Approach, 5th edition, Butterworth- Heinemann, UK, 2003; 405- 18.

Prikaz slučaja

INTOKSIKACIJA KLOZAPINOM UZ ZLOUPOTREBU ALKOHOLA

Intoksikacija klopabinom

Asmira Ljuca¹, Senad Ljuca²

Sažetak

Klopabin je atipični antipsihotik korišten u liječenju terapijski rezistentne šizofrenije. Njegovo korištenje je ograničeno usljed razvoja agranulocitoze, što zahtjeva čest monitoring krvnih ćelija. Uprkos ovome, korištenje klopabina je u porastu jer je često jedina preostala opcija u liječenju terapijski rezistentne šizofrenije.

U kombinaciji sa alkoholom dolazi do povećanja sedacijskog efekta lijeka što vodi ka komi i posljedičnoj smrti, čime je dobio naziv u društvu, smrtonosni koktel.

Ovdje predstavljamo prikaz slučaja intoksikacije uz ekstremno predoziranje klopabinom (4-6g) u kombinaciji sa velikim količinama alkoholnog pića-tri dana, kojeg je 35-godišnji muškarac (65 kg tjelesne težine) uzeo u pokušaju samoubistva. Simptomi povezani sa intoksikacijom bili su koma sa arterijskom hipotenzijom, ekstremne tahikardije do 155/min, ekstremne acidoze, izuzetno visoke vrijednosti CK te jetrenih enzima. Terapijski pristup se sastojao od intubacije za zaštitu disajnih puteva, lavaže želuca, te premještanjem u jedinicu intenzivnog liječenja za nastavak tretmana. Uprkos izuzetno visokoj dozi klopabina u kombinaciji sa alkoholom, pacijent se potpuno oporavio.

Glavne riječi: trovanje, lijekovi, samoubistvo

Autor za korespondenciju:

Asmira Ljuca

Odjel za anesteziju i reanimaciju, Kantonalna bolnica
Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 447 473

E mail: asmiramujic@hotmail.com

¹Odjel za anesteziju i reanimaciju, ²Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Atipični antipsihotici su lijekovi izbora u tretmanu različitih psihoza. Također, često se upotrebljavaju kada pacijenti koji koriste tipične antipsihotike razviju značajne neželjene efekte (1). Najveće prednosti ovih lijekova su bolji dugotrajni ishodi liječenja, te izostanak ekstrapiramidalnih neželjenih efekata, kada se uporede sa do sada korištenim lijekovima u tretmanu šizofrenije i ostalih psihoza (2, 3).

Najozbiljnije očekivane nuspojave klopazina su agranulocitoza, epileptički napadi, kardiovaskularni učinci i povišena tjelesna temperatura. Najčešće nuspojave su omamljenost/sedacija, omaglica, tahikardija, konstipacija i hipersalivacija (2).

Podaci iz iskustava sa kliničkim ispitivanjima pokazali su da su različiti udjeli bolesnika liječenih klopazinom (7,1 do 15,6%) prekinuli liječenje zbog štetnog događaja, što uključuje i događaje koji su se opravdano mogli pripisati klopazinu. Češći događaji koji su se smatrali razlogom za prekid liječenja bili su leukopenija, somnolencija, omaglica (isključujući vrtoglavicu) i psihotični poremećaj (1-3).

Prikaz slučaja

Pacijent od ranije psihijatrijski bolesnik primljen u Urgentni blok (UB) Kantonalne bolnice Zenica sa poremećajem stanja svijesti do kome, zbog intoksikacije lijekovima (peroralno konzumirao 40-60 tableta Leponeksa od 100 mg uz konzumaciju alkohola - alko test 1,6 promila).

Na prijemu u UB (23:30h) komatozan, reaguje na bolne draži, eupnoičan, sa pjenom na ustima, saturacija krvi kiseonikom (SpO₂) 95%, puls (HR) 110/min, krvni pritisak (TA) 85/60mmHg, zjenice simetrične, uske, reaktivne, trbuh mekan bez defansa. Po prijemu je plasiran intravenozni (i.v.) put, nazogastrična sonda (NGS) i urinarni kateter (UK), te je pacijent postavljen na neinvazivni monitoring vitalnih funkcija. Potom smo uradili nazogastričnu lavažu, ali u dobijenom sadržaju nije bilo dijelova tableta. U toku dalje dijagnostičke obrade uradili smo radiografiju (RTG) pluća i ultrazvučni (UZV) pregled trbuha. Pacijent je tokom noći opserviran u UB. Tokom opservacije urađeni su laboratorisjki nalazi koji su pokazali slijedeće vrijednosti: glukoza u krvi (ŠUK) 7,9 mmol/l, nalazi ureje, kreatinina, jonograma, krvne slike, AST i ALT u referentnim vrijednostima. Tokom opservacije nije

došlo do poboljšanja opšteg stanja pacijenta. U jutarnjim satima (7:30) pacijent se dodatno hemodinamski destabilizira sa tahikardijom (HR: 154/min), hipotenzijom (TA 90/60 mmHg), porastom tjelesne temperature (TT: 39C), smanjenjem saturacije (SpO₂ 85%). Ordiniran je antipiretik, frikcije, kristaloidi i diuretik. Za vrijeme opservacije u UB dobio je 2500 ml kristaloida. Auskultatornim pregledom na plućima se evidentiraju vlažni pukoti difuzno. Konzilijarno je konsultiran anesteziolog. Prilikom pregleda anesteziologa pacijent je bio komatozan, srednje širokih reaktivnih zjenica, cijanotičnih okrajina, visoko febrilan, tahikardan i hipotenzivan. Pacijent je sediran, relaksiran i intubiran. Nakon toga, pacijent je primljen u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), te postavljen na aparat za KMV i invazivni monitoring. U daljem toku prisutni su bila hipotenzija (TA: 72/29) i tahikardija (HR: 130/min). Plasirali smo centralni venski kateter (CVK) u venu jugularis internu (pod kontrolom UZV), te arterijsku kanilu u arteriju radijalis. Uključili smo inotropnu potporu dopaminom i vazokonstriktor noradrenalinom. Po plasiranju arterijske kanile uradili smo kontrolne laboratorijske nalaze i acidobazni status krvi (ABS): pH: 7.048, pCO₂: 54,2 mmHg, pO₂: 111,9 mmHg, sO₂: 95%, cHCO₃: 14,6 mmol/l, ABE: -15,8 mmol/l, Laktati: 7,54 mmol/l, AST: 152 U/L, ALT: 48 U/L, LDH: 495 U/L, ALP: 32 U/L, gama GT:16 U/L, CK: 6225 U/L; bilirubin uredan. U daljoj terapiji smo ordinirali: antibiotik, niskomolekularni heparin (NMH), 0,9% NaCl 2500 ml, 2000 ml Ringer lactata, 6% HES-a-500ml, Dopamin a 200mg/50ml 0,9%NaCl 5-10ml/h; Noradrenalin a 4mg/50ml 0,9%NaCl 5-10 ml/h (6-12 mcg/min). Diureza je stimulirana furosemidom i 20% manitolom. U kontrolnim laboratorijskim nalazima: Urea 9,0 mmol/l, Kreatinin: 206 mmol/l, Ca: 1.95 mmol/l, ABS: pH: 7.144, pCO₂: 37,3 mmHg, pO₂: 162 mmHg, ABE: -15,4 mmol/l, cHCO₃: 12,5, sO₂: 98,5%, Laktati: 5,22 mmol/l. Diureza u za prva 24 sata po prijemu uz stimulaciju 3200 ml. Deset sati po prijemu MAP 65 mmHg, te smo isključili Noradrenalin iz terapije, a u jutarnjim satima narednog dana i inotropnu potporu Dopaminom. Tokom liječenja dolazi do pada nivoa laktata, ali do porasta CK: 7070U/L, AST: 262U/L, LDH: 572U/L, Povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i sedimentacije (SE), koji su imali trocifrene vrijednosti. Pacijent i dalje na aparatu za KMV uz sedaciju i mijenjanje modusa ventilacije PCV i BiLevel (auskultatorno obostrano bazalno oslabljen disajni šum uz obostrano inspiratorne pukote i produžen ekspirij). U terapiji smo ordinirali Hidrokortizon 100 mg x3, Aminophylin a 250 mg x2 uz inhalacije

preko nebulajzera u trajanju od 30min x 3, te Fluimucam 300 mg eff x 3. Obilno smo aspirirali purulentni sadržaj na trahealni tubus, te smo uradili bronhoskopiju i toaletu traheobronhalnog stabla, uz uzimanje BAL na mikrobiološku analizu. Mjereni CVP: +11; +8; +9; +8mmHg. Trećeg dana po prijemu uredan ABS uz pad trombocita sa 119 x109 na 85x109, pad kreatinina i blagi porast uree na 14,2 mmol/l. Četvrtog dana stanje svijesti pacijenta i dalje bez promjena, te smo indicirali i uradili kompjuteriziranu tomografiju (CT) glave, koji je pokazao uredan nalaz. Uradili smo kontrolni RTG pluća, koji pokazuje infiltrativne promjene, ne verifikuje se izljev. Nakon toga, uradili smo UZV pluća i obostrano bazalno evidentirali pleuralne izljeve uz prisutan intersticijalni edem plućnog parenhima. U terapiji smo uključili furosemid i spirinolacton. U kontrolnim laboratorijskim nalazima evidentirali smo porast vrijednosti trombocita (Tr: 105x109), uredne vrijednosti ureje i kreatinina, blaga hipokalcemija, ALT: 99U/L, AST: 178u/L, LDH: 517U/L, CK: 2253U/L, gama GT: 25U/L koagulogram uredan. Petog dana smo ponovno uradili bronhoskopiju i toaletu traheobronhalnog stabla. Klinički nalaz na plućima u poboljšanju. Šestog dana po prijemu pacijent diše spontano suficijentno, te smo ga ekstubirali. Nakon toga, svjestan, komunikativan, hemodinamski stabilan, urednog ABS-a. U večernjim satima pregledan od strane psihijatra koji preporuči nastavak liječenja po stabilizaciji opšteg stanja na odjelu psihijatrije. Hrani se peroralno. Sedmog dana od prijema iz BAL izolovana Klebsiella pneumoniae i Staphylococcus aureus. Obzirom na mikrobiološki nalaz promijenili smo antibiotik prema antibiogramu (Amikacin i Ciprofloksacin). U kontrolnim laboratorijskim nalazima sve vrijednosti i dalje u padu osim CRP i SE koji su i dalje visoki. Od strane infektologa je preporučeno da se nastavi antibiotik još 10 dana uz kontrolne laboratorijske nalaze. Desetog dana od prijema ponovno smo uradili UZV pluća, koji pokazuje diskretan tračak pleuralnog izljeva desno do 1 cm. Auskultatorni nalaz na plućima uredan. Šesnaestog dana na otpustu na odjelu psihijatrije urađeni su kontrolni laboratorijski nalazi koji su uredni. Pacijent je otpušten na kućno liječenje i njegu uz psihijatrisku terapiju i praćenje nadležnog psihijatra.

Diskusija

Uputstvo za upotrebu klopazina ukazuje na to da su predoziranja sa smrtonosnim ishodom generalno u dozama iznad 2500 mg. Takođe ukazuje na to da su se neki pacijenti oporavili od doza većih od 4 g. U dostupnoj

literaturi ne postoje radovi studijskog nivoa I-III u kojima bi bila opisana toksičnost izazvana predoziranjem klopazinom. Međutim, postoje 3 retrospektivne studije IV nivoa koje su uključivale pacijente dobi od 12 godina i starije sa akutnom ingestijom većih doza klopazina odakle su se mogli izvući neki podaci o toksičnosti lijeka (1, 2, 3). U ovim studijama je opisan uticaj doze lijeka bez mogućnosti praćenja efekta na pacijenta pojedinačno. Jedna studija je opisala 150 slučajeva ingestije klopazina (143 odrasla i djece) u dozama od 50 do 25000 mg. Klinički praćeni efekti kod odraslih uključivali su agitaciju (4-7), sedaciju (8), epi napade (9), tahikardiju (10), hipotenziju (11) i hipertenziju (2), EKG promjene (AV blok, ekstrasistole, abnormalna repolarizacije, ST prolongacija i fibrilacija), srčano popuštanje (4), hipersalivaciju (11), uticaj na bubrege (5), uticaj na gastrointestinalni (GI) trakt (7) i aspiraciju (10). Najmanja doza lijeka koja bi rezultirala nekim toksičnim efektom nije utvrđena. Međutim, najmanja doza lijeka povezana sa ozbiljnom toksičnošću nije bila ispod 500 mg (4). Slijedeći dostupni rad bio je prikaz 7 ingestija klopazinom pacijenata dobi 22-48 objavljena od strane toksikološke službe u periodu od 2 godine. Prikazane doze su bile od 100 do 16000 mg, a praćeni klinički efekti su uključivali tahikardiju (4), dizartriju (4), nizak GCS (3), tahipneja (2), slabost (1), strabizam (1), sijalorreja (2), usporena crijevna peristaltika (1). Najmanja doza povezana sa umjerenim toksičnim efektima bila je 100 mg dok je najmanja doza povezana sa ozbiljnom toksičnošću bila 1000 mg (5).

Pregledana literatura je prijavila razne terapijske mjere koje su korištene za atipičnu toksičnost/preveliku dozu antipsihotika. Većina mjera imala je premalo dostupnih dokaza kako bi komentirala njihovu efikasnost. Nije bilo prospektivnih ili retrospektivno kontrolisanih podataka u ambulantnom ili bolničkom okruženju za bilo koju od mjera lečenja. Samo one mjere koje su omogućile privremeno poboljšanje, zasnovane na pojedinačnim izvještajima o slučajevima, serijama slučajeva ili njihovim sažetcima a za koje se vjeruje da se mogu pružiti u većini ustanova su spomenute dalje.

Natrijum bikarbonat je korišten u dva slučaja kod pacijenata sa povećanim trajanjem QRS nakon ingestije olanzapina ili kvetiapina. Jedan od njih je bio sumnjiv da je popio i triciklični antidepresiv. U oba slučaja, postojala je vremenska povezanost između administracije natrijum bikarbonata i smanjenja QRS (6,7). Prijavljeno je da je difenhidramin poboljšao razne simptome

koji se odnose na dopaminergičku blokadu kod brojnih pacijenata sa atipičnom toksičnom antipsihotikom (8).

Takođe opisan je i veliki broj opštih suportivnih mjera koje su uključivale kiseonik, intubaciju i ventilaciju, CPR, IV fluide, antikonvulzante, vazopresore, antiaritmike, dekstrozu, mjere hlađenja, liječenje alergijskih reakcija. Budući da nijedna od ovih studija nije imala algoritme liječenja ovih stanja kako bi podržale njihovu efikasnost, a pošto se već rutinski koriste u vanbolničkom okruženju ili nisu dostupni u takvom okruženju, pojedini izvještaji nisu ovdje prikazani. Tvornička uputstva za upotreba atipičnih antipsihotika navode upozorenje protiv upotrebe epinefrina, dopamina i drugih simpatikomimetika sa aktivnošću β -agonista, jer njihova upotreba može pogoršati hipotenziju koja proizlazi iz α -adrenergičnih blokade uzrokovane liječkovima (9,10). Ne postoje specifični podaci koji podržavaju ove teorije, pa je nejasno da li se zasnivaju na samo teoretskim razmatranjima ili stvarnom iskustvu.

U našem prikazu slučaja u terapiji zbog prisutne izražene hipotenzije koja se nije korigovala nadoknadom kristaloidima i koloidima uključeni su u terapiji prvo Dopamin u inotropnim dozama (sa djelovanjem na beta receptore) kako se ni tada nije dobio zadovoljavajući MAP u terapiji se dodaje i vazokonstriktor Noradrenalin. Nakon deset sati od uključivanja vazokonstriktora dobije se MAP iznad 65 mmHg te se isti isključi iz terapije. Dopamin ostavi u dozama sa efekat na D1 i D2 receptore, te se i on isključi nakon 24 sata.

Iz kontrolisanih lab nalaza može se zaključiti da je nastupila rabdomioliza i toksično oštećenje jetre. Nespecifične suportivne mjere i forsiranje diureze dovele su do stabilizacije opšteg stanja i lab nalaza. Pacijent je zbog plućne aspiracije razvio obostrana teška pneumonija koja se tretira bronhoskopijama i toaletom traheobronhalnog stabla zbog obilja sekreta i uključivanjem dvojne antibiotske terapije po antibiogramu iz BAL dolazi do poboljšanja opšteg stanja i kliničkog nalaza.

Reference

1. Davenport JD, McCarthy MW, Buck ML. Excessive somnolence from aripiprazole in a child. *Pharmacotherapy* 2004; 24:522–5.
2. LoVecchio F, Watts D, Winchell J. One-year experience with aripiprazole exposures [letter]. *Am J Emerg Med* 2005; 23:585–6.
3. Cheslik TA, Erramouspe J. Extrapyramidal symptoms following accidental ingestion of risperidone in a child. *Ann Pharmacother* 1996; 30:360–3.
4. Davenport JD, McCarthy MW, Buck ML. Excessive somnolence from aripiprazole in a child. *Pharmacotherapy* 2004; 24:522–5.
5. Cheslik TA, Erramouspe J. Extrapyramidal symptoms following accidental ingestion of risperidone in a child. *Ann Pharmacother* 1996; 30:360–3.
6. Palenzona S, Meier PJ, Kupferschmidt H, Rauber-Luethy C. The clinical picture of olanzapine poisoning with special reference to fluctuating mental status. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42:27–32.
7. Hustey FM. Acute quetiapine poisoning. *J Emerg Med* 1999; 17:995–7.
8. LoVecchio F, Lwein NA. Antipsychotics. Goldfrank's Toxicologic Emergencies 7th, LR Goldfrank, NE Flomenbaum, NA Lewin, MA Howland, RS Hoffman, LS Nelson. McGraw-Hill, New York 2002; 875–84.
9. Burns MJ. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39(1): 1-14.
10. Murray L, Daly FFS, Little M and Cadogan M. Toxicology Handbook (2nd Edition), Elsevier Australia 2011.
11. Rotella JA, Zarei F, Frauman AG, Greene SL. Refractory hypotension treated with vasopressin after intentional clozapine overdose. *European Journal of Emergency Medicine* March 17th 2014.

“Corpus Hipocraticum” e nouvo

U jednom od ranijih izdanja „Medicinskog biltena Komore ZDK“ u članku pod naslovom „Propter jusjurandum Corpus Hipocraticum“, osvrnuo sam se izvornu „Hipokratovu zakletvu“ (koja je nastala između 5. i 3. stoljeća p.n.e. u staroj Grčkoj) i njenih 59 postulata od kojih je sačinjena, te je uporedio sa (tada) zadnjom varijantom ove „Zakletve“ koja je ustanovljena u Ženevi 1946. godine (“u času kada stupam među članove liječničke profesije, svečano obećajem da ću ...”).

World Medical Association (WMA) je (opet) u Ženevi u oktobru 2017. godine ustanovila novi tekst „Hipokritove zakletve“. I ova, najnovija varijanta „Hipokritove zakletve“ je samo jedna od brojnih varijanti koje su nastajale i nestajale kroz 2400 godina dugu historiju Corpus Hipocraticum-a. Dana 10. maja 2018. godine u Erfurt-u su ovu najnoviju „Zakletvu“ na svojoj redovnoj 122. Skupštini prvi u Europi položili njemački ljekari. Kao gost na ovoj Skupštini GMA (German Medical Association) i sam sam svedočio ovom činu...

Ne znam, da li će medicinski fakulteti u Bosni i Hercegovini na svečanim promocijama naših novih mladih kolega na kojima se polaže „Hipokratova zakletva“ koristiti tekst nove, službene „Hipokritove zakletve“, ili će se koristiti stari, sada već nevažeći tekst (naime, ne znam da li medicinski fakulteti uopšte i znaju da postoji novi tekst „Zakletve“), ali znam da ja, kao predsjednik Federalne komore, o tekstu nove, službene „Hipokrtove zakletve“ moram obavjestiti sve kolege, ali i one koji to trebali (ili morali) znati. Zato to činim ovom prilikom i na ovaj način:

Ljekarski zavjet (Deklaracija iz Ženeve - WMA, oktobar 2017.)

- *Kao član ljekarske profesije svečano se zaklinjem :*
- *Da ću svoj život posvetiti služeći čovječanstvu.*
- *Da će zdravlje i blagostanje mog bolesnika biti moja prva posveta.*
- *Da ću poštovati autonomiju i dostojanstvo mog pacijenta.*
- *Da ću do kraja održavati i poštovati ljudski život.*
- *Da neću dopustiti da dob, bolest ili invaliditnost, vjeroispovijest, etničko porijeklo, spol, nacionalnost, politička pripadnost, rasa, seksualna orijentacija, društveni položaj ili bilo koji drugi faktor utiču na obavljanje moje dužnosti prema bolesniku.*
- *Da ću poštovati ljekarsku tajnu koja mi je povjerena, čak i nakon pacijentove smrti.*
- *Da ću raditi u svojoj profesiji sa savješću i dostojanstvom, i u skladu s dobrom medicinskom praksom.*
- *Da ću gajiti časnu i plemenitu tradiciju liječničkog poziva.*
- *Da ću uvijek odavati svojim učiteljima, kolegama i studentima dužno poštovanje i zahvalnost.*
- *Da ću dijeliti svoje medicinsko znanje za dobrobit pacijenta i unapređenje zdravstvene zaštite.*
- *Da ću podrediti i svoje vlastito zdravlje, blagostanje i sve svoje sposobnosti, kako bi se pružila adekvatna usluga pacijentu po najvišim medicinskim standardima.*
- *Da nikada neću koristiti svoje medicinsko znanje za kršenje ljudskih prava i građanskih sloboda, čak kada sam i pod direktnom prijetnjom.*

O svemu ovome zavjetujem se svečano, slobodno i svojim čašću.

I na kraju, nije loše znati, da je ovo posljednje „izdanje“ Corpus Hipocraticum-a nastalo: na osnovu poštovanja naših, tradicionalnih i nepomjenjivih postulata naše profesije, na osnovu savremenog gledanja na položaj i ulogu liječnika u današnjem, modernom društvu, ali i na osnovu poštivanja pravila iz „Zakona o pravima i obavezama pacijenata“, Zakona koji je već odavno prisutan u zemljama Europe i svijeta.

Predsjednik Ljekarske/Liječničke komre Federacije BiH :
prim. dr. Harun Drljević
U Zenici, 25.06.2018. godine.

Novosti iz Samostalnog strukovnog sindikata doktora medicine i stomatologije Zeničko-dobojskog kantona

Poštovane kolegice i kolege,

Od objave prethodnog Biltena pratimo implementaciju potpisanog Kolektivnog ugovora za doktore medicine i stomatologije. Na naše zadovoljstvo, implementacija Kolektivnog ugovora protiče bez većih problema, te se isplaćuju plate sa prvim povećanjem koeficijenta za 0,5, a do objave ovog broja Biltena trebale bi biti isplaćene i plate sa povećanjem koeficijenta za još 0,5.

10.06.2018. godine održana je Redovna Skupština Samostalnog strukovnog sindikata doktora medicine i stomatologije Zeničko-dobojskog kantona, a na kojoj je razmatran i dosadašnji rad Sindikata.

Na Skupštini je prihvaćena ostavka na mjestu Predsjednika mr.sc.biomed.prim Harisa Husremovića, koji je istu podnio zbog brojnih obaveza, te se zbog istih ne bi bio u mogućnosti maksimalno posvetiti radu Sindikata. Isti je na prijedlog Podružnice Kantonalna bolnica Zenica i Upravnog odbora ostao član Upravnog odbora Sindikata, kako bi svojim iskustvom u radu Sindikata i dalje bio podrška u radu Upravnog odbora. Skupština je mr.sc.biomed.prim.dr Harisu Husremoviću, zahvalila na dosadašnjem radu na mjestu Predsjednika.

Na prijedlog Upravnog odbora Skupština je jednoglasnom odlukom za novog Predsjednika Samostalnog strukovnog sindikata doktora medicine i stomatologije imenovala dr Elvisa Cikotića, dosadašnjeg člana UO i člana pregovaračkog tima Sindikata. Također Skupština je obavještena o promjenama u Podružnici Kantonalna bolnica Zenica, a gdje je umjesto mr.sci.med.dr Mehe Kovačevića, za Predsjednika Podružnice imenovan dr Velibor Blažević, kao i u Podružnici Zavod za medicinu rada ZDK, a gdje je umjesto dr Alme Tanković izabran dr Jasmin Šabić. Sve izmjene nastale dogovorom unutar Podružnica, te da niko od Predsjednika nije smjenjen, niti je bilo pisanih žalbi na rad istog.

Na osnovu gore navedenih izmjena UO Sindikata sada čine:

1. Elvis Cikotić, *Podružnica Kantonalna bolnica Zenica, Predsjednik UO*
2. Admir Keserović, *Podružnica Dom zdravlja Zenica, Zamjenik predsjednika UO*
3. Velibor Blažević, *Podružnica Kantonalna bolnica Zenica*
4. Haris Husremović, *Podružnica Kantonalna bolnica Zenica,*
5. Meho Kovačević, *Podružnica Kantonalna bolnica Zenica,*
6. Fazlagić Seid, *Podružnica Opća bolnica Tešanj*
7. Sadik Begović, *Podružnica Tešanj , Usora i Doboj Jug*
8. Nisvet Trako, *Podružnica DZ Kakanj,*
9. Benis Džinić, *Podružnica Dom zdravlja Zavidovići*
10. Alma Mulić, *Podružnica Dom zdravlja Žepče*
11. Jasmin Šabić, *Podružnica Kantonalne ustanove*
12. Lejla Pašić-Čizmić, *Podružnica Dom zdravlja Breza, Vareš, Olovo*
13. Safet Prnjavorac, *Podružnica Dom zdravlja Visoko*
14. Vahdeta Prasko, *Podružnica Dom zdravlja Maglaj*

U prethodnom periodu formirana je i Komsija za tumačenje odredaba Kolektivnog ugovora, kojoj je cilj da doprinese razrješavanju pojedinih članova Kolektivnog ugovora koji su nejasni za menadžente. Nadamo se da ćemo u skorije vrijeme imati riješeno i ovo pitanje.

Obzirom da je već protekla prva trećina vremenskog trajanja Kolektivnog ugovora, pozivam članstvo da se aktivnije uključi u rad Sindikata, kako bi zajedničkim radom doprinijeli boljem idućem Kolektivnom ugovoru.

Predsjednik
dr Elvis Cikotić

Vijesti iz Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona

Na Skupštini Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona održanoj 18.06.2018. godine, donijeta je Odluka o iščlanjenju doktora stomatologije iz Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona, kao i Odluka o izmjeni Statuta Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona.

Odluka o iščlanjenju doktora stomatologije, donesena je nakon dopisa Ministarstva zdravstva Zeničko-dobojskog kantona kojim se ukida saglasnost kojom se doktorima stomatologije odobrava ostvarivanje svojih prava putem Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona, a u skladu sa Zakonskim odredbama.

Obzirom da su doktori stomatologije činili sastavni dio Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona, Skupština je uz Odluku o iščlanjenju odlučila i da se ukoliko dođe do formiranja Stomatološke komore Zeničko-dobojskog kantona materijalno i organizaciono ista maksimalno podrži.

Izmjene Statuta nastale su kao posljedica iščlanjenja doktora stomatologije, te u cilju donošenja novih akata, kao i ispravljanja određenih tehničkih grešaka nastalih u prethodno donešenom Statutu.

Izmjenjeni Statut je objavljen na web stranici Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona.

IO Komore je donio Pravilnik o dodjeli Kolegijalne pomoći, kojim su bliže određeni uslovi za dodjelu Kolegijalne pomoći.

Pravilnik o dodjeli Kolegijalne pomoći objavljen je na web stranici Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona.

Ovom prilikom pozivamo sve članove Komore, a koji to nisu učinili do sada, da putem maila Komore ljkoze-do@bih.net.ba dostave svoju fotografiju za izradu nove akreditacije, kao i da dostave sve nastale izmjene bitne za Registar članova Komore u skladu sa važećim propisima.

Također članstvo upućujemo da se informiše o svim važećim propisima Ljekarske/liječničke komore Federacije Bosne i Hercegovine, kao i Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona, a koje mogu pronaći na web stranici Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona.

Predsjednik Komore

Tarik Kapidžić

VD Generalni sekretar

Jasenko Žilo



IV

KONGRES HIRURGA / KIRURGA

FEDERACIJE BIH sa
Međunarodnim učešćem



DRUGA OBAVIJEST

HOTEL "ZENICA"

15.-17.novembar 2018. godine, Zenica

Organizatori:

Udruženje hirurgu/udruga kirurga Federacije Bosne i Hercegovine
Kantonalna Bolnica Zenica
Ljekarska Komora Zeničko Dobojskog Kantona
Grad Zenica

www.udkirfbih.org

ORGANIZACIONI ODBOR

Predsjednik:

Anhel Koluh

Članovi:

Anel Okić, Mario Gućanin, Adnan Šatrović, Samir Muminović, Josip Mišković.

STRUČNI KOMITET

Predsjednik: Anhel Koluh

Članovi:

Emir Ahmetašević, Ismar Rašić, Senad Karavdić, Velimir Valjan, Željko Martinović, Mirsad Granov, Zrinko Brekalo, Igor Gavrić, Senad Dervišević, Zijah Rifatbegović, Hasan Škiljo, Sead Buturović, Braco Hajdarević, Harun Fazlibegović, Ludvig Letica.

Tehnički sekretar

Jasenko Zilo +387 63 533 118

TEME KONGRESA:

- **Hirurgija kolona**
- **Hirurgija jetre**
- **Hirurgija gušterače**
- **Hirurgija želuca**
- **Slobodne teme**

U okviru Kongresa, 17. novembra 2018. održat će se i Sestrinska sesija.

Pozvani predavači iz:

Bosne i Hercegovine, Srbije, Hrvatske, Slovenije, Austrije, Norveške, Holandije, Švedske.

PRELIMINARNI PROGRAM

SRIJEDA, 14. Novembar 2018.

Registracija

ČETVRTAK, 15. Novembar 2018.

Registracija

Ceremonija otvaranja

Koktel dobrodošlice

Plenarna predavanja (uz pauze za kafu i ručak)

Oralne prezentacije

Slobodne aktivnosti (Zabavno veče)

PETAK, 16. novembar 2018.

Registracija

Plenarna predavanja ((uz pauze za kafu i ručak))

Oralne prezentacije

Svečana večera

SUBOTA, 17. Novembar 2018.

Oralne prezentacije

Sestrinska sesija

Zatvaranje Kongresa

UPUTSTVO AUTORIMA

Radovi će biti prezentirani oralno. Trajanje oralnih predavanja pozvanih predavača 20 minuta, a prihvaćenih radova 7 minuta. Potvrde o prijemu i prihvaćanju Vašeg sažetka bit će poslane na Vašu e mail adresu.

Uputstvo za pisanje, slanje sažetka i usmeno izlaganje

Sažetak pisati na jednom od službenih jezika BiH i obavezno na engleskom jeziku. Sažetak pisati isključivo na web adresu udruženja **<http://udkirfbih.org/>**

Sažeci mogu sadržavati najviše 250 riječi. Nije dopušteno korištenje slika i tablica. Sažetak treba biti strukturiran (Uvod, Cilj, Materijal i Metode, Rezultati, Zaključak, Ključne riječi) izuzev kad je rad prikaz slučaja. Koristiti standardne skraćenice, a ostale definisati u zagradi nakon prvog korištenja riječi. Originalni sažeci neće biti lektorisani, za jezičnu i pravopisnu ispravnost odgovara autor.

Autori se mole da u prikladno vrijeme predaju svoju prezentaciju na info pult Kongresa osobi zaduženoj za tehničku podršku.

OPŠTE INFORMACIJE

Mjesto održavanja:

Zenica, Bosna i Hercegovina

Hotel "Zenica" Zenica

Vrijeme održavanja:

15-17. novembar 2018.

Službeni jezici Kongresa:

Službeni jezici BiH i Engleski

Smještaj:

Hotel "Zenica" Zenica.

Hotel "Dubrovnik".

Tehnička podrška:

PC, laptop LCD projektor, ozvučenje, WiFi.



Predsjednik udruženja hirurga/kirurga Federacije Bosne i Hercegovine
dr. med. sci. Anhel Koluh

KONTAKT INFORMACIJE:

 udruzenje.hirurgafbih@gmail.com

 +387 61 254 921
+387 61 771 853

NOVO



ISTI
ASPIRIN® PROTECT
U NOVOM
PAKOVANJU



VJERUJTE
ORIGINALU!



S NOVIM
KALENDARSKIM
BLISTEROM

VIŠE OD 100 GODINA
DUGA TRADICIJA
NJEMAČKOG KVALITETA.

 **ASPIRIN® PROTECT**

Prije upotrebe pažljivo pročitajte uputu o lijeku. Za obavijesti o indikacijama, mjerama opreza i neželjenim dejstvima lijeka, posavjetujte se s ljekarom ili farmaceutom.

BAYER d.o.o.
Trg solidarnosti 2a
71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina
Tel.: +387 33 941 600
Fax: +387 33 941 620 / 788 840
www.bayer.com



L.BA.MKT.06.2018.0789