

ISSN 1512-7419

BILTEN

GODINA XX, BROJ 29
FEBRUAR/VELJAČA, 2020.

LJEKARSKE KOMORE



**GLASILO LJEKARSKE KOMORE
ZENIČKO - DOBOJSKOG KANTONA**

impresum

Predsjednik Ljekarske komore

Tarik Kapidžić

Glavni urednik

Hakija Bečulić

Redakcioni odbor

Doc.dr.med.sci.prim Enes Hodžić - član
Prim.dr Elvira Ljevaković - član
Prim.dr Adnan Bureković - član
Dr Elvis Cikotić - član
Dr Velibor Blažević - član
Dr Edina Hamzić - član
Dr Faruk Fakić - član
Dr Zijada Smajlagić - član
Prim.dr Nermina Škaljo
Prim.dr Mujo Hodžić
Prim.dr Sead Rožajac
Dr. Emir Hondo

Sekretar 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: 1050 primjeraka

Štampa:

DTP:

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

Uvodna riječ

Poštovane kolegice i kolege,

Zahvaljujući vama i vašem angažmanu u obradi stručne i naučne problematike, Bilten Ljekarske komore Zeničko – dobojskog kantona u svakom narednom broju je sve kvalitetniji. Pred nama ja 28. broj Biltena. I u ovom broju objavljujemo nekoliko, veoma interesantnih, naučnih i stručnih radova iz različitih oblasti medicine. Posebno želim istaći naučni angažman naših budućih kolega, studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Zenici, koji su na poziv i pod mentorstvom uredništva napisali dva veoma kvalitetna rada iz oblasti kliničke anatomije, sa nizom veoma značajnih i klinički aplikabilnih informacija.

Osim naučnih i stručnih radova, u ovom broju Biltena donosimo vijesti iz Ljekarske komore

Zeničko – dobojskog kantona i Ljekarske komore Federacije Bosne i Hercegovine, te vijesti iz Sindikata ljekara Zeničko-dobojskog kantona. 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 **UTJECAJ PORODICE I DRUŠTVA NA KORIŠTENJE INTERNETA I RAZVOJA OVISNOSTI O KORIŠTENJU INTERNETA MEĐU UČENICIMA SREDNJIH ŠKOLA NA PODRUČJU ZENIČKO-DOBOJSKOG KANTONA**

Amir Čustović, Mirnes Telalović, Mia Lamia Čustović, Meliha Bradrević - Šikić, Sedin Habibović, Hassan Awad, Emir Hasanica

6 **RASPROSTRANJENOST OVISNOSTI O IGRAMA NA SREĆU MEĐU UČENICIMA SREDNJIH ŠKOLA**

Amir Čustović, Mia Lamia Čustović, Sara Petković Đuranović, Sedin Habibović, Mirnes Telalović, Meliha Bradrević - Šikić, Hassan Awad

11 **GENETSKA ORGANIZACIJA RESPIRATORNIH NEURONA MOŽDANOG STABLA**

Zlatan Memić, Emir Begagić, Hakija Bečulić

21 **OSNOVI I KLINIČKI ASPEKTI INFEKCIJA CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA I KIČMENE MOŽDINE – APSCES I EMPIJEM**

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

27 **ANATOMSKE VARIJACIJE BAZALNOG ARTERIJSKOG PRSTENA MOZGA (CIRCULUS ARTERIOSUS CEREBRI - WILLIS)**

Kenan Jupić, Hakija Bečulić

32 **MESOTEST KAO METODA ISPITIVANJA ADAPTACIJE NA TAMU I BLJESKA - NICTOMETRIJA**

Azra Drino - Čaušević, Lejla Bečulić, Amina Žilo

34 **KAMENCI MOKRAĆNOG SISTEMA SA OSVRTOM NA NOVIJE METODE LIJEČENJA**

Amer Sadibašić, Muhamed Salčinović, Indira Ganić - Zukić, Ahmed Begić, Kenan Fazlihodžić, Irfan Leto, Faruk Husremović, Haris Hodžić, Amna Uzunović

37 **ATRIJALNA OMAMLJENOST (STUNNING) NAKON USPJEŠNE KARDIOVERZIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE**

Almir Rošić, Harun Selimović, Dinka Mehinagić, Indira Zukić

44 **ULTRAZVUKOM VOĐEN EREKTOR SPINE BLOK I PLASIRANJE PERINEURALNOG KATETERA KOD OPERACIJE DJETETA SA UROĐENOM LUKSACIJOM KUKA**

Adisa Šabanović - Adilović, Mirza Kovačević, Harun Adilović, Emil Bosinci

47 **RIJEDAK SLUČAJ VELIKOG KAŠLJA (PERTUSIS) KOD ODRAŠLE OSOBE**

Nadira Zahirović, Ednan Drljević, Eldira Hadžić

51 **ZANIMLJIV I RIJEDAK SLUČAJ H1N1 ENCEFALITISA**

Nudžejma Salihbegović, Alma Efendić, Amila Koluh, Alma Adžemović, Anela Šestić, Sanja Čišić, Mirha Halilović, Eliana Skopljak, Zuhreta Alijagić-Fazlihodžić, Alisa Kablar

55 **DINAMIČKA OPSTRUKTIVNA KARDIOMIOPATIJA – PRIKAZ SLUČAJA**

Almir Rošić, Indira Zukić, Dinka Mehinagić, Malik Ejubović, Velibor Blažević

58 **ZANIMLJIV SLUČAJ MLADOG PACIJENTA SA KARCINOMOM BUBREGA**

Alma Mekić-Abazović, Senad Dervišević, Branislava Jakovljević

61 **NEOBIČNO METASTATSKO SIJELO KARCINOMA DOJKE**

Alma Mekić-Abazović, Senad Dervišević, Branislava Jakovljević

65 **OBAVIJEST**

Doc dr med sci Anhel Koluh

66 **Novosti iz Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona**

Prim.dr Tarik Kapidžić

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

Elvis Cikotić

68 **Kongresi i seminari 2020**

Originalni članak

UTJECAJ PORODICE I DRUŠTVA NA KORIŠTENJE INTERNETA I RAZVOJA OVISNOSTI O KORIŠTENJU INTERNETA MEĐU UČENICIMA SREDNJIH ŠKOLA NA PODRUČJU ZENIČKO-DOBOJSKOG KANTONA

Ovisnost o korištenju interneta

Amir Čustović, Mirnes Telalović, Mia Lamia Čustović, Meliha Bradrević - Šikić, Sedin Habibović, Hassan Awad, Emir Hasanica

Sažetak

Cilj Ispitati utjecaj porodice i društva na upotrebu interneta i ovisnost o internetu među učenicima prvih i trećih razreda srednjih škola u tri općine Zeničko - dobojskog kantona: Zenici, Zavidovićima i Maglaju.

Ispitanici i metode Prospektivno, nerandomizirano istraživanje u koju je uključeno 2286 ispitanika. Ispitivanje je bilo anonimnog karaktera. Od metoda korišten je survey metod i metod teorijske analize. Za obradu podataka korišten je statistički paket SPSS 17.0., uz primjenu različitih statističkih potupaka primjerenih metodološkoj koncepciji ovog istraživanja.

Rezultati U ovom radu dobili smo podatke da upotreba interneta od strane porodice i prijatelja utječe na upotrebu interneta i ovisnost o internetu kod učenika.

Zaključci Ovisnost o upotrebi interneta je klinički poremećaj sa snažnim negativnim posljedicama na socijalno, radno, porodično, finansijsko i ekonomsko funkcionisanje ličnosti.

Internet je postao veoma snažno sredstvo informisanja mladih i njihova svakodnevnica. Pored svojih dobrih strana internet može biti štetan za mlade, te je važno pratiti učestalost prekomjerne upotrebe interneta među mladima. Prevencija ove problematike među mladima veoma je važna, ne samo od strane stručnih lica već i od strane roditelja, škole, pa i kompletne lokalne zajednice.

Ključne riječi: učenici, internet, društvene mreže, prevencija

Autor za korespondenciju:

Meliha Brdarević - Šikić

Javna zdravstvena ustanova Zavod za bolesti ovisnosti

Zeničko - dobojskog kantona

Aska Borića 28, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Tel/fax: 387 32 24 45 44

E- mail: meliha.brdarevic@gmail.com

Uvod

Sredinom devedesetih godina 20. stoljeća dolazi do uvođenja pojma internet ovisnosti, koji je prvobitno dat od strane američke autorice Kimberli Jang (1,2). Većina autora se slaže kako internet sam po sebi nije agens ovisnosti, već se radi o pojedinačnim servisima kojima se putem njega pristupa. Tako K. Young (1996) nalazi kako internet sam po sebi ne stvara ovisnost. Njezini rezultati ukazuju na to da bitnu ulogu u razvoju patološkog korištenja interneta igraju specifične aplikacije, pošto su "ovisni" u istraživanju češće koristili aplikacije karakterizirane visoko interaktivnim funkcijama. K. Young zaključuje kako je moguće da virtualni kontakt sa drugim korisnicima predstavlja "jedinstveno potkrepljenje" koje zadovoljava potrebe za društvenim kontaktom i predstavlja osnovu za stvaranje "ovisnosti" (1). Stern (1999) smatra kako tehnologija općenito samo nudi plodno tlo za pojavu neprilagođenog ponašanja time što uklanja društveni kontakt i ograničenja koja on podrazumijeva, a sama po sebi nije predmet ovisnosti (3). Internet ima pozitivan i negativan utjecaj na savremeno društvo. Koristi se radi zabave i igre, druženja, učenja, uz njega dosta ljudi provodi slobodno vreme, a služi i kao izvor informacija. Internet je popularan zato što pruža osjećaj samostalnosti, nezavisnosti, pruža mnoštvo kratkih, konkretnih informacija, pruža mnoštvo korisnih i brzih usluga, zabavan je, jednostavan i lako dostupan, pruža mogućnost komunikacije sa velikim brojem ljudi, pruža mogućnost kreativnosti i inovativnosti, pruža anonimnost korisniku (4).

Manje mladih Amerikanaca korisi internet nego što to čine njihovi vršnjaci u Češkoj, Kanadi, Velikoj Britaniji, pokazuje istraživanje sprovedeno u trinaest svjetskih zemalja. Ovo istraživanje sprovedeno je na inicijativu Centra za digitalnu budućnost među tinejdžerima uzrasta od 12 do 14 godina. Prema dobijenim rezultatima, 100% mladih Britanaca koristi internet, zatim slijede Izrael sa 98%, Češka sa 96% i Kanada sa 95%. Naprotiv, samo 88% Amerikanaca istog uzrasta koristi internet, a slijedi Mađarska, gdje 70% mladih koristi internet (5). Podaci za Srbiju iz istraživanja od aprila 2012. ukazuju da 34% djece koristi internet konstantno, a 46% djece koristi internet više puta u toku dana (6). U Bosni i Hercegovini 100% djece ima Facebook profil (7).

Jedan od najpoznatijih instrumenata u području patološkog korištenja interneta je *Internet Addiction Test* (IAT), instrument koji je razvila K. Young (1996, 1998). IAT se sastoji od 20 čestica u formi pitanja, za koja sudionik procjenjuje koliko se odnose na njega koristeći Likerto-

vu skalu od 5 stupnjeva - rezultati se kreću od 20 do 100 bodova. K. Young (1998, prema Widyanto, McMurrana, 2004) predviđa kako će prosječni korisnici interneta postizati rezultat od oko 20-39 bodova, rezultat od oko 40-69 bodova indicira učestale probleme zbog pretjeranog korištenja Interneta, a rezultat od 70-100 bodova znači da korištenje Interneta predstavlja ozbiljan problem (8).

Ispitanici i metode

Studija je koncipirana kao prospektivno, nerandomizirano istraživanje u koje je uključeno 2286 ispitanika različitog spola i srodne dobi. Svi ispitanici su učenici prvih i trećih razreda srednjih škola u tri općine: Zenica, Zavidovići i Maglaj. Istraživanje je sprovedeno u novembru/decembru 2014. godine. Od instrumenata istraživanja korišteni su: posebno konstruisan anketni upitnik za prikupljanje osnovnih socio - demografskih podataka o uzorku istraživanja, set pitanja za prikupljanje podataka o upotrebi interneta, duhana, alkohola i marihuane i Dr. Kimberly Young skala za procjenu ovisnosti o internetu.

Statistička obrada rađena je u programu SPSS, verzija 17. U analizi podataka primjenjivane su metode deskriptivne statistike, Hi kvadrat test i testovi korelacije.

Rezultati istraživanja

Postoji statistički značajna razlika između kategorije ovisnosti i same prisutnosti ovisnosti i škole ($\text{sig} = 0,003$). Odsustvo ovisnosti o internetu najviše je uočena među učenicima u Međunarodnoj srednjoj školi Zenica (78,9%) i Katoličkom školskom centru (KŠC) "Sveti Pavao", te Općoj Gimnaziji Zenica (75,0%). Blaga ovisnost o internetu je najviše prisutna u Ekonomskoj školi Maglaj (40,0%) i Drugoj Gimnaziji u Zenici (32,9%). Umjerena ovisnost o internetu najviše je prisutna u Ekonomskoj školi Maglaj (25,0%) i Srednjoj mješovitoj školi "Mladost" Zenica (22,8%). Teška i ozbiljna ovisnost o internetu najviše je prisutna u Mješovitoj srednjoj školi u Zenici (3,2%) i Mješovitoj srednjoj industrijskoj školi u Zenici (3,1%). Dakle, prema rezultatima ovisnost o internetu najviše je prisutna u Ekonomskoj školi Maglaj (6,5%) s tim da u ovoj školi nema učenika sa teškom i ozbiljnom ovisnosti o internetu, zatim u Srednjoj mješovitoj školi "Mladost" Zenica (52,9%).

Nađena je statistički značajna razlika u kategoriji ovisnosti i činjenici da li roditelji žive zajedno ili odvojeno ($\text{sig} = 0,030$). Mala razlika nađena je kod umjerene i teške ovisnosti o internetu. Umjerena ovisnost o internetu

prisutna je kod 13% učenika čiji roditelji žive zajedno a teška ovisnost o internetu kod 1,2% učenika čiji roditelji žive zajedno. Kod učenika čiji su roditelji razvedeni 16% učenika spada u kategoriji umjerene ovisnosti o internetu a 3,6% u kategoriji teške ovisnosti o internetu.

Nije pronađena statistički značajna razlika u kategoriji ovisnosti o internetu i stručnoj spremi majke ($\text{sig} = 0,072$), kao ni statistički značajna razlika u stručnoj spremi oca i kategoriji ovisnosti i rasprostranjenosti ovisnosti o internetu među učenicima ($\text{sig} = 0,072$).

Statistički značajna razlika uočena je u kategoriji ovisnosti o internetu u odnosu na broj prijatelja koji puše cigarete ($\text{sig} = 0,000$). Odsustvo ovisnosti o internetu najviše je prisutno među učenicima čiji nijedan prijatelj ne puši cigarete 69,8% a najmanje je prisutno među učenicima čiji svi prijatelji puše cigarete 43,8%. Kod 7,5% učenika čiji svi prijatelji konzumiraju cigarete uočena je teška ovisnost o internetu dok je namanje uočena kod učenika koji su se izjasnili da nijedan njihov prijatelj ne konzumira cigarete 0,4%.

Statistički značajna razlika uočena je i u odnosu kategorije ovisnosti i mišljenja učenika o tome koliko njihovih prijatelja pije alkohol ($\text{sig} = 0,000$). Pa je odsustvo ovisnosti o internetu najviše prisutno među učenicima čiji nijedan prijatelj ne pije alkohol 70% a najmanje među učenicima čija većina prijatelja pije alkohol 49,8% i čiji svi prijatelji piju alkohol 50,9%. Teška ovisnost o internetu najviše je prisutna među učenicima koji su se izjasnili da njihovi svi prijatelji piju alkohol 4,5%. Dakle, teška i umjerena ovisnost o internetu najviše je prisutna među učenicima čiji većina i svi prijatelji konzumiraju alkohol, odsustvo ovisnosti o internetu najmanje je prisutno u ovoj kategoriji učenika.

Statistički značajna razlika uočena je u kategoriji ovisnosti o internetu i broju prijatelja učenika koji konzumiraju marihuanu ($\text{sig} = 0,000$). Odsustvo ovisnosti o internetu uočeno je najviše među učenicima čiji prijatelji ne konzumiraju marihuanu 63,1% a najmanje među učenicima čiji svi prijatelji konzumiraju marihuanu 39,5%. Umjerena ovisnost o internetu najviše je prisutna među učenicima čiji svi prijatelji konzumiraju marihuanu 21,1% kao i teška ovisnost o internetu 10,5%. Umjerena ovisnost o internetu najmanje je prisutna među učenicima čiji nijedan prijatelj ne konzumira marihuanu 11,7% kao i teška ovisnost o internetu 1%. Skala ovisnosti o internetu se pomjera prema broju prijatelja koji konzumiraju marihuanu. Što više prijatelja konzumira marihuanu to je ovisnost o internetu prisutnija među učenicima.

Korištenje interneta među prijateljima ima statističku značajnost u odnosu na kategoriju ovisnosti o internetu ($\text{sig} = 0,001$). Odsustvo ovisnosti o internetu najviše je prisutno među učenicima kod kojih nekoliko prijatelja koristi internet 78,6% a najmanje među učenicima čiji nijedan prijatelj ne koristi internet 56,8%. Teška ovisnost o internetu najprisutnija je među učenicima čiji svi prijatelji koriste internet 1,6% i većina prijatelja 0,5% (tabela 1)

Nije nađena statistički značajna razlika u korištenju interneta od strane majke i kategorije ovisnosti o internetu među učenicima ($\text{sig} = 0,537$).

Tabela 1. Uticaj korištenja interneta od strane prijatelja na kategoriju ovisnosti kod učenika

Prema Vašoj procjeni koliko Vaših prijatelja koristi internet	Kategorije ovisnosti				Total
	Odstustvo ovisnosti o internetu	Blaga ovisnost o internetu	Umjerena ovisnost o internetu	Teška i ozbiljna ovisnost o internetu	
nijedan	35 67.3%	12 23.1%	5 9.6%	0 .0%	52 100.0%
nekoliko	22 78.6%	3 10.7%	3 10.7%	0 .0%	28 100.0%
vecina	144 73.1%	37 18.8%	15 7.6%	1 .5%	197 100.0%
svi	1051 56.8%	508 27.5%	261 14.1%	29 1.6%	1849 100.0%
Total	1252 58.9%	560 26.3%	284 13.4%	30 1.4%	2126 100.0%

Statistički značajna razlika nije uočena ni u kategoriji ovisnosti o internetu i korištenju interneta od strane oca ($\text{sig} = 0,915\%$).

Statistički značajna razlika nije uočena ni kada je riječ o korištenju interneta od strane braće/sestara i kategorije ovisnosti o internetu ($\text{sig} = 0,063$). Iako ne postoji statistička značajnost male razlike uočene su u kategoriji odsustva ovisnosti o internetu. Kod učenika čiji braća/sestre ne koriste internet odsustvo ovisnosti o internetu nešto je prisutnije 64,7% od učenika čiji braća i sestre koriste internet 57,9%. Međutim teška ovisnost o internetu prisutnija je kod učenika čiji braća/sestre koriste internet 2,2% nego kod učenika čija braća i sestre ne koriste internet 1,4%. Ista situacija je i sa umjerenom ovisnosti o internetu.

Konzumiranje cigareta od strane majke ima statističku značajnost u odnosu na kategoriju ovisnosti o internetu ($\text{sig} = 0,009$). Tako je u kategoriji odsustva ovisnosti o internetu više učenika koji su naveli da majka ne upotrebljava cigarete 59,7%, a umjerena 14,3% i teška ovisnost o internetu 2,4% više je prisutna među učenicima koji su naveli da majka upotrebljava cigarete.

Kada je riječ o upotrebi cigareta od strane oca i kategoriji ovisnosti o internetu uočena je statistička značajnost ($\text{sig}=0,004$). Odsustvo ovisnosti o internetu prisutnije je kod učenika koji su se izjasnili da njihov otac ne upotrebljava duhan cigarete 60,6% u odnosu na učenike koji su se izjasnili da njihov otac upotrebljava cigarete 57,4%. Teška ovisnost o internetu prisutnija je kod učenika koji su se izjasnili da njihov otac upotrebljava cigarete 1,8%. Umjerena ovisnost o internetu je takođe prisutnija kod učenika koji su se izjasnili sa njihov otac upotrebljava cigarete 15,5%.

Nije uočena statistička značajnost u odnosu kategorije ovisnosti o internetu i vremena koje majka provede na internetu, odnosno, koliko sati provodi na internetu ($\text{sig}=0,126$). Iako nije prisutna statistička značajnost uočene se male razlike. Kod učenika čija majka provodi sat do dva na kompjuteru ili internetu najviše je prisutno odsustvo ovisnosti o internetu 60,0%. Teška ovisnost o internetu najviše je prisutna među učenicima čija majka na kompjuteru ili internetu provodi preko četiri sata 4%. Statistički značajna razlika uočena je među kategorijom ovisnosti o internetu i vremenu koje otac provodi na internetu ($\text{sig}=0,048$). Odsustvo ovisnosti o internetu primjećeno je najviše među učenicima čiji otac provodi do jedan sat na internetu 60,2%. Teška ovisnost o internetu najviše je prisutna među učenicima čiji otac na internetu provodi preko 4 sata 2,7%. Umjerena ovisnost o internetu, takođe, je najviše prisutna među učenicima čiji otac na internetu provodi preko 4 sata 23,3%.

Statistička značajnost uočena je kada je riječ o vremenu koje braća i sestre provode na internetu i kategorije ovisnosti o internetu među učenicima ($\text{sig}=0,000$). Ovdje je kao i kod roditelja, ali nešto izraženije, uočena razlika kada je riječ o odsustvu ovisnosti o internetu i kategoriji ovisnosti o internetu. Što više vremena braća/sestre provode na internetu to više vremena provode i sami učenici. Odsustvo ovisnosti o internetu najviše je prisutno među učenicima čija braća i sestre na internetu provode do jedan sat 66,4%. Teška ovisnost 2,5% i umjerena ovisnost 22,9% su najviše prisutni među učenicima čija braća i sestre na internetu provode preko 4 sata (Tabela 2)

Nema statističke značajnosti između aktivnosti koje majka obavlja na internetu i kategorije ovisnosti ($\text{sig}=0,210$). Dakle, vidimo da je važnije koliko vremena majka provodi na internetu nego da li je ona na internetu ili kompjuteru zbog posla ili na društvenim mrežama i drugim internet stranicama.

S druge strane statistička značajnost uočena je kada je riječ o tome koje aktivnosti obavlja otac na kompjute-

Tabela 2. Uticaj korištenja interneta od strane braće/sestara na kategoriju ovisnosti kod učenika

Koliko sati dnevno Vaša braća/ sestre provode na internetu/kom- pjuteru?	Kategorije ovisnosti				Total
	Odsustvo ovisnosti o internetu	Blaga ovisnost o internetu	Umjerena ovisnost o internetu	Teška i ozbilj- na ovisnost o internetu	
od 1 do 2 sata	391 66,4%	125 21,2%	68 11,5%	5 .8%	589 100,0%
od 2 do 3 sata	350 58,4%	177 29,5%	64 10,7%	8 1,3%	599 100,0%
od 3 do 4 sata	179 56,8%	93 29,5%	38 12,1%	5 1,6%	315 100,0%
preko 4 sata	168 42,2%	129 32,4%	91 22,9%	10 2,5%	398 100,0%
Total	1088 57,2%	524 27,6%	261 13,7%	28 1,5%	1901 100,0%

ru ili internetu i kategoriji ovisnosti ($\text{sig}=0,018$). Teška ovisnost o internetu najviše je prisutna među učenicima čiji otac vrijeme provodi na you tube 11,1% i na pregledu novosti i događaja 4,5%. Odsustvo ovisnosti o internetu najviše je prisutno kod učenika čiji otac najviše otvara pik.ba 87,5% ili gleda filmove 66,7%

Statistički značajna razlika nije uočena u odnosu šta braća/sestre otvaraju na internetu i kategoriji ovisnosti o internetu ($\text{sig}=0,144$).

Statistička značajnost nije uočena ni kada je riječ o materijalnom statusu porodice i kategoriji ovisnosti o internetu među učenicima ($\text{sig}=0,054$).

Kada je riječ o kategoriji ovisnosti o internetu i tome da li roditelji znaju koje sadržaje otvaraju i šta rade dok su na internetu uočena je statistička značajnost ($\text{sig}=0,000$). Odsustvo ovisnosti o internetu najviše je prisutno kod učenika čiji roditelji uvijek znaju šta rade i koje sadržaje otvaraju dok su a internetu/kompjuteru 72,8%. Teška ovisnost o internetu najviše je prisutna kod učenika čiji roditelji obično ne znaju šta rade i koje stranice otvaraju dok su na internetu 8,2%, kao i umjerena ovisnost o internetu 21,3%.

Statistički značajna razlika uočena je između kategorije ovisnosti o internetu i zadovoljstva odnosa učenika sa majkom ($\text{sig}=0,000$). Odsustvo ovisnosti o internetu najviše je prisutno kod učenika koji su naveli da su zadovoljni odnosom sa majkom 60,6%. Teška ovisnost o internetu najviše je prisutna među učenicima koji su se izjasnili da jesu i nisu zadovoljni odnosom sa majkom 4,2% a zatim među učenicima koji su se izjasnili da nisu zadovoljni odnosom sa majkom 2,3%. Umjerena ovisnost o internetu najviše je prisutna među učenicima koji su se izjasnili da nisu zadovoljni odnosom sa majkom 22,7%.

Kategorija ovisnosti o internetu i zadovoljstvo odnosom sa ocem imaju statističku značajnost $\text{sig}=0,000$. Odsustvo ovisnosti o internetu najviše je prisutno kod

učenika koji su zadovoljni svojim odnosom sa ocem 61%. Teška ovisnost o internetu najviše je prisutna kod učenika koji i jesu i nisu zadovoljni odnosom sa ocem 3% i kod učenika koji nisu zadovoljni odnosom sa ocem 2,1%. Umjerena ovisnost o internetu najviše je prisutna među učenicima koji su naveli da nisu zadovoljni odnosom sa ocem 25,3%.

Statistička značajnost uočena je i kod kategorije ovisnosti o internetu i kod zadovoljstva učenika odnosom sa prijateljima ($\text{sig}=0,000$). Teška ovisnost o internetu najprisutnija je kod učenika koji su naveli da nisu zadovoljni odnosom sa prijateljima 2% kao i umjerena ovisnost o internetu 29,4%. Odsustvo ovisnosti o internetu najviše je prisutno među učenicima koji su naveli da su zadovoljni odnosom sa prijateljima 61,3%.

Statistički značajna razlika prisutna je u odnosu na kategoriju ovisnosti o internetu i da li su učenici bili u društvu u kojem se puše cigarete ($\text{sig}=0,000$). Odsustvo ovisnosti o internetu prisutnije je kod učenika koji nisu bili u društvu u kojem se konzumiraju cigarete 69,8% nego kod učenika koji su bili u društvu u kojem se konzumiraju cigarete 59,5%. Teška ovisnost o internetu 1,5 i umjerena ovisnost o internetu 14,4% prisutnija je kod učenika koji su bili u društvu u kojem se konzumiraju cigarete.

Takođe, statistički značajna razlika nađena je i u odnosu kategorije ovisnosti o internetu i toga da li su učenici bili u društvu u kojem se upotrebljava alkohol ($\text{sig}=0,000$). Odsustvo ovisnosti o internetu 53,3% prisutnije je kod učenika koji nisu bili u društvu u kojem se pije alkohol, a teška ovisnost o internetu prisutnija je kod učenika koji su bili u društvu u kojem se pije alkohol 1,8%. Umjerena ovisnost o internetu 15,4% i laka

ovisnost o internetu 28,5% prisutnije su kod učenika koji su bili u društvu u kojem se upotrebljava alkohol.

U odnosu kategorije ovisnosti o internetu i toga da li su učenici bili u društvu u kojem se upotrebljava trava (marihuana) uočena je statistički značajna razlika ($\text{sig}=0,000$). Tako učenici koji nisu bili u društvu u kojem se upotrebljava marihuana pokazuju više odsustva ovisnosti o internetu 62,9% u odnosu na one koji nisu bili u takvom društvu 46,2%. Teška ovisnost 3,1% i umjerena ovisnost o internetu 18,4% prisutniji su kod učenika koji su bili u društvu u kojem se upotrebljava marihuana.

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je zaključiti da na upotrebu interneta među mladima i ovisnost o internetu znatno utiču porodica i društvo. Ovdje uticaj na to koja je ovisnost o internetu prisutna kod učenika (laka, umjerena, teška) ima činjenica da li roditelji žive zajedno ili odvojeno. Vrijeme koje otac i braća/sestre provode na internetu ima uticaj na kategoriju ovisnosti kod učenika, ali s druge strane zanimljiv je podatak da vrijeme koje majka provodi na internetu ima uticaj na kategoriju ovisnosti ali koje aktivnosti obavlja nema uticaj na kategoriju ovisnosti među učenicima. Koja kategorija ovisnosti kod učenika je prisutna zavisi i od toga koliko prijatelja koristi interneta, dok prema ovom istraživanju na ovisnost o internetu utiče i broj prijatelja koji konzumiraju duhan, alkohol i marihuanu i da li roditelji konzumiraju duhan. Takođe, na kategoriju ovisnosti utiče i podatak da li su učenici samo bili u društvu u kojem se upotrebljava duhan, alkohol i marihuana. Zadovoljstvo odnosima sa prijateljima i porodicom utiče na kategoriju ovisnosti učenika.

Reference

1. Kovačević–Lepojević M. Pojam i karakteristike internet zavisnosti. Specijalna edukacija i rehabilitacija 2011; 10(4):615-31.
2. Young K. Internet Addiction: A new clinical phenomenon and its consequences. American Behavioral Scientist 2004; 48(4):402-15.
3. Stern SE. Addiction to technologies: A social psychological perspective of Internet addiction. CyberPsychology & Behavior 1999; 2(5):419-24.
4. Portal.skola.ba [homepage on internet] Sarajevo: Internet i mladi. Dostupno na: <http://portal.skola.ba/start/Roditelji/Savjeti/tabid/118/id/2395/Default.aspx> Pristupljeno 21.10.2019.
5. Mc.rs [homepage on internet]. Beograd: Mladi Amerikanci nisu najveći surferi. Dostupno na: <http://www.code/navigate.aspx?Id=155624> Pristupljeno 21.10.2019.
6. Stanimirov B. Internet savremeni stil života ili nova zavisnost. 45. Pedijatrijski dani Srbije sa međunarodnim učešćem Zbornik radova. 2013; 183-184.
7. Tapavički Duronjić T, Pribišev Beleslin T. Djeca i internet. Dostupno na: [http://www.djeca.rs.ba/uploaded/Internet i djeca 3.pdf](http://www.djeca.rs.ba/uploaded/Internet%20i%20djeca%203.pdf) Pristupljeno 21.10.2019.
8. Widianto L, McMurrin M. The Psychometric Properties of the Internet Addiction Test. CyberPsychology & Behavior 2004; 7(4):443-50.
9. Saisan J, Smith M, Robinson L, Segal J. Internet and Computer Addiction: Signs, Symptoms and Treatment 2012. http://www.helpguide.org/mental/internet_cybersex_addiction.htm Pristupljeno 21.10.2019.
10. Steffes-Hansen S, Tsaoa JC. Predictors for internet usage of teenagers in the United States: A multivariate analysis. Journal of Marketing Communications 2004; 14:171–92.

Originalni članak

RASPROSTRANJENOST OVISNOSTI O IGRAMA NA SREĆU MEĐU UČENICIMA SREDNJIH ŠKOLA

Ovisnost o igrama na sreću

Amir Čustović, Mia Lamia Čustović, Sara Petković Đuranović, Sedin Habibović, Mirnes Telalović, Meliha Brdarević- Šikić, Hassan Awad

Sažetak

Cilj Utvrditi rasprostranjenost igara na sreću među učenicima srednjih škola na području općine Zenica i Kakanj. Istraživanje je rađeno 2012. godine, a isto je ponovljeno i 2015. godine. Osim same rasprostranjenosti prikazano je i da li je došlo do određenih promjena kada je riječ o ovoj problematici, u odnosu na ove dvije godine.

Metode Ispitivanje je anonimnog karaktera. Od metoda korišten je survey metod i metod teorijske analize. Za obradu podataka korišten je statistički paket SPSS 17.0., uz primjenu različitih statističkih postupaka primjerenih metodološkoj koncepciji ovog istraživanja.

Rezultati Neki od rezultata koje smo dobili istraživanjima su slijedeći: igre na sreću igralo je veći procenat ispitanika u 2012. godini nego u 2015. godini, kladionicu i bingo procentualno su više igrali ispitanici u 2015. godini nego u 2012. godini, u 2012. godini veći procenat roditelja je znao da njihova djeca igraju igre na sreću nego u 2015. godini, u 2012. godini veći procenat ispitanika se izjasnio da neko u njihovoj porodici igra igre na sreću nego u 2015. godini i maksimalno izdvojeni novac za igre na sreću u 2012. godini iznosi je 100 KM a u 2015. godini 300 KM.

Zaključci Prevencija predstavlja veoma važan aspekt u suzbijanju i smanjenju broja osoba koje igraju ili imaju problem sa igranjem igara na sreću i kockom.

Ključne riječi: mladi, igre na sreću, ovisnost, prevencija

Autor za korespondenciju:

Meliha Brdarević- Šikić

Javna zdravstvena ustanova Zavod za bolesti ovisnosti
Zeničko - dobojskog kantona

Aska Borića 28,

72 000 Zenica

Bosna i Hercegovina

Tel/fax: 387 32 24 45 44;

E- mail: meliha.brdarevic@gmail.com

Uvod

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije ovisnost je duševno, a ponekad i tjelesno stanje koje nastaje međudjelovanjem živog organizma i sredstva ovisnosti (1).

Rizični faktori za razvoj patološkog kockanja su mnogobrojni, a u prvom redu to su: muški spol, rano uključivanje u kockarske aktivnosti, te postojanje patološkog kockanja unutar porodice (2). Mnoga istraživanja su potvrdila da je rizično ili patološko kockanje usko povezano sa nekim drugim rizičnim ponašanjima (ovisnost o psihoaktivnim supstancama ili delinkventno ponašanje), te da imaju slične prediktore i da ih se u preventivnom i tretmanskim smislu treba posmatrati kao cjelinu (3).

Od osobina ličnosti, koje su povezane sa uključivanjem u igranje igara na sreću i razvoj patološkog kockanja, mnogi autori navode: nisko samopoštovanje, povišena anksioznost, visok stepen depresivnosti, kao i slabe vještine rješavanja problema (2,4,5).

Najčešće posljedice patološkog kockanja su trošenje emocionalnih i materijalnih resursa, dugovi, upropaštene porodice, rastave pa čak i samoubistva (6). Pojedini kockari, krađu novac na radnom mjestu, pa gube posao ili završavaju u zatvoru (2).

Kada bilo koja vrsta igre na sreću, bez obzira koliko se novca ulaže ili koliko se često igra, počne uticati na život ili dovede do problema na bilo kojem životnom polju, onda se treba zabrinuti, pa čak potražiti i stručnu pomoć (7-9).

Prema „Dijagnostičkom i statističkom priručniku psihičkih smetnji“, kriteriji za patološko kockanje određuju se na sljedeći način; osoba je hronično i uznepredovalo sve manje sposobna da se odupre impulsu za igre na sreću (10). Igra na sreću nanosi štetu, uništava ispunjenje porodičnih, ličnih i poslovnih zadataka i završava na barem tri od sedam navedenih načina:

- zatvor zbog krivotvorenja, pronevjere, prevara, neplaćanja poreza da bi se dobio novac za igru
- obustava plaćanja dugova i drugih finansijskih obaveza
- smetnje u porodičnim i bračnim odnosima zbog igre
- nabavka novca iz ilegalnih izvora
- nesposobnost priznavanja gubitka ili podnošenje dokaza o dobitku, u slučaju da se oni utvrde
- gubitak radnog mjesta zbog vremena izgubljenog na kockanje

- potreba da se posuđuje novac od drugih, da bi se popravila trenutna finansijska situacija (7-11).

Cilj ovog istraživanja jeste da se utvrdi rasprostranjenost igranja igara na sreću među mladima i analiziraju relacije između učestalosti igranja igara na sreću i socio - demografskih podataka i učestalosti igranja igara na sreću kod njihovih roditelja i prijatelja.

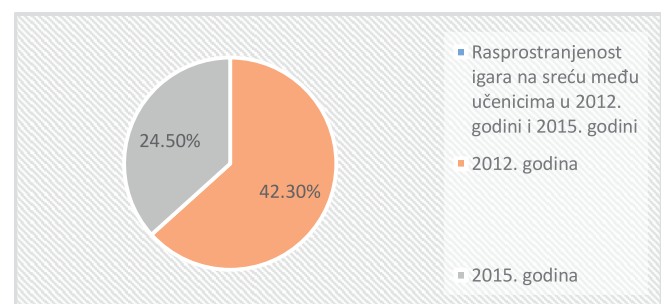
Ispitanici i metode

Istraživanje je prospektivna, nerandomizirana, epidemiološka studija, koja je rađena u dva navrata: 2012. i 2015. godine. Osim same rasprostranjenosti ovisnosti u radu ćemo prikazati i da li je došlo do određenih promjena kada je riječ o ovoj problematici, u odnosu na ove dvije godine. Uzorak ispitanika 2012. godine sastojao se od 2370 ispitanika, učenika prvih i trećih razreda srednje škole u Zenici i Kaknju, a 2015. godine od 1823 ispitanika, također, učenika prvih i trećih razreda u Zenici i Kaknju. Za prikupljanje podataka korišten je upitnik konstruisan za potrebe istraživanja. Dobijeni rezultati obrađeni su standardnim statističkim postupcima statističkim paketom SPSS 13.0.

Rezultati istraživanja

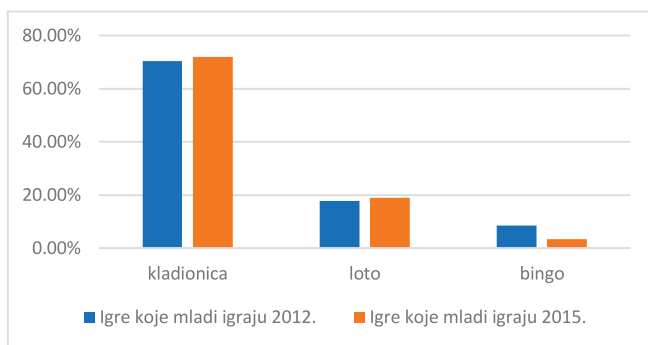
U 2012. godini istraživanjem je obuhvaćeno 1287 ili 54.3% muških ispitanika i 1083 ili 45.7% ženskih ispitanika. Ukupan broj ispitanika je 2370. U 2015. godini istraživanjem je obuhvaćeno 948 ili 52% muških ispitanika i 874 ili 48.0% ženskih ispitanika. Ukupan broj ispitanika je 1823.

U 2012. godini da povremeno i često igra igre na sreću odgovorilo je 42,3% ispitanika, a u 2015. godini 24,5% ispitanika. (Dijagram 1.) Dakle igre na sreću ispitanici su više igrali u 2012. godini.



Grafikon 1. Rasprostranjenost igranja igara na sreću među učenicima srednjih škola

U 2012. godini ispitanici su najviše igrali kladionicu (70,3%) , zatim loto (17,7%) i bingo (8,5%). U 2015. godini ispitanici su, takođe, najviše igrali kladionicu (72,0%), zatim loto (19,0%) i bingo (3,3%). (Dijagram 2.) Dakle, kladionica, loto i bingo najviše se igrala u obje godine, ali u 2015. godini imamo povećanje procenta učenika koji igraju kladionicu i loto i smanjenje procenta učenika koji igraju bingo.



Grafikon 2. Najčešće igre koje mladi igraju

U 2012. godini najveći procenat ispitanika (29,8%) se izjasnio da su igre na sreću počeli da igraju sa 15 godina. Zabrinjavajuće je i to da se 9,4% ispitanika izjasnilo da su igre na sreću počeli igrati sa 10 godina.

U 2015. godini, takođe, najveći procenat ispitanika (24,4%) se izjasnio da su igre na sreću počeli igrati sa 15 godina. Ispitanika koji se igre na sreću počeli igrati sa 10 godina je 7,3%.

U 2012. godini 62,9% ispitanika se izjasnilo da im roditelji znaju da igraju igre na sreću, a u 2015. godini 51,3% ispitanika. Dakle, u 2012. godini roditelji su procentualno više znali da im djeca igraju igre na sreću.

U 2012. godini 14,7% ispitanika se izjasnilo da im otac igra igre na sreću, da majka igra 1,8% ispitanika i da im braća i sestre igraju igre na sreću izjasnilo se 8,6% ispitanika. U 2015. godini da otac igra igre na sreću izjasnilo se 14,5% ispitanika, majka 1,2% ispitanika, a braća i sestre 6,4% ispitanika. Dakle, igre na sreću u porodici su se više igrale u 2012. godini nego u 2015. godini.

U 2012. godini 72,4% ispitanika se izjasnilo da igre na sreću ne donose ništa dobro, jer čovjek o njima može postati ovisan, a 22,0% ispitanika se izjasnilo da je to dobar način zabave. U 2015. godini 80,1% ispitanika se izjasnilo da igre na sreću ne donose ništa dobro, a 15,3% da je to dobar način zabave. Vidimo da su u 2015. godini ispitanici svjesniji da igre na sreću ne donose ništa dobro i da se o njima može postati ovisan.

U 2012. godini zbog igara na sreću nekih problema imalo je 11,2% ispitanika, a u 2015. godini samo 4,7% ispitanika je imalo nekih problema zbog igara na sreću.

U 2012. godini 4,3% ispitanika je dalo odgovor da svi njihovi prijatelji igraju igre na sreću, da nijedan ne igra 6,6% ispitanika, da većina igra 39,7% ispitanika i da neki njihovi prijatelji igraju igre na sreću odgovorilo je 49,3% ispitanika. U 2015. godini 3,1% ispitanika je dalo odgovor da svi njihovi prijatelji igraju igre na sreću, da nijedan ne igra 13,6% ispitanika, da većina igra 32,1% ispitanika i da neki njihovi prijatelji igraju igre na sreću odgovorilo je 51,2% ispitanika. U 2015. godini procentualno je više ispitanika koji su se izjasnili da neki njihovi prijatelji igraju igre na sreću.

U 2012. godini 42,9% ispitanika se izjasnilo da se igre na sreću u njihovoj porodici ne odobravaju, a u 2015. godini 57,8% ispitanika.

U 2012. godini 51,6% ispitanika se izjasnilo da u školi ponekad ili često razgovaraju o opasnostima igara na sreću, a u 2015. godini 56,2% ispitanika. Dakle, o opasnostima igara na sreću više se razgovaralo 2015. godine.

Maksimalno izdvojeni novac za igre na sreću u toku mjeseca u 2012. godini iznosio je 100 KM a u 2015. godini 300 KM. Iako je uglavnom primjetno smanjenje igranja igara na sreću u 2015. godini vidimo da je povećan iznos koji mladi troše na igre na sreću.

Kada je riječ o igranju igara na sreću i razredu u koji učenici idu u obje godine dobili smo statistički značajnu razliku na nivou $p < 0,05$. Dobijeni Hi kvadrat 2012. godine iznosio je 50,346, a sig.=0,00. Dobijeni Hi kvadrat u 2015. godini iznosio je 30,311, a sig.=0,00. U obje godine dobili smo rezultat da učenici trećih razreda igraju više igra na sreću od učenika prvih razreda, što je bilo i očekivano. U 2012. godini 61,5% učenika prvih razreda se izjasnilo da nikada nisu igrali igre na sreću a u trećem razredu taj procenat je iznosio 50,7%. U 2015. godini 82,4% učenika se izjasnilo da nikada nisu igrali igre na sreću, dok je taj procenat za treće razrede iznosio 68,2%.

Kada je riječ o spolu ispitanika i učestalosti igranja igara na sreću među učenicima dobijeni Hi kvadrat u 2012. godini je iznosio 269,898 a sig.=0,00. U 2015. godini dobijeni Hi kvadrat iznosio je 145,098 a sig.=0,00. U obje godine dobijeni rezultati su se odnosili na to da dječaci više igraju igre na sreću od djevojčica. U 2012. godini 45,4% ispitanika muškog spola se izjasnilo da povremeno i često igra igre na sreću, a procenat djevojčica

koje povremeno i često igraju igre na sreću iznosio je 31,8%. U 2015. godini 35,8% ispitanika muškog spola se izjasnilo da povremeno i često igra igre na sreću, a taj procenat za djevojčice iznosio je 12,3%.

Kada je riječ o tome da li roditelji znaju da njihova djeca igraju igre na sreću i učestalost igranja igara na sreću među ispitanicima dobijeni Hi kvadrat u 2012. godini je iznosio 9,722, a sig.=0,045. Dobijeni Hi kvadrat 2015. godine iznosio je 50,175, a sig.=0,000. Dakle, uočena je statistički značajna razlika, te smo dobili podatke da ispitanici čiji roditelji znaju da igraju igre na sreću više igraju iste od ispitanika čiji roditelji ne znaju da igraju igre na sreću. U 2012. godini 99,9% ispitanika čiji roditelji znaju da igraju igre na sreću igra iste povremeno ili često, a u 2015. godini taj procenat je iznosio 98,7%.

Kada je riječ o tome ko u porodici igra igre na sreću i učestalosti igranja igara na sreću istraživanjem smo dobili da igre na sreću najviše igraju ispitanici koji su se izjasnili da svi u njihovoj porodici igraju igre na sreću. U 2012. godini 91,8% ispitanika koji su naveli da svi u njihovoj porodici igraju igre na sreću i sami povremeno i često igraju igre na sreću, a taj procenat u 2015. godini iznosio je 92,0%. Dobijeni Hi kvadrat u 2012. godini iznosio je 1536.779, a sig.= 0,000, a u 2015. godini dobijeni Hi kvadrat iznosio je 564.483, a sig.=0,000. dakle, uočena je statistički značajna razlika na nivou $p<0,05$.

Ispitanici koji su naveli da većina njihovih prijatelja igra igre na sreću i sami više igraju igre na sreću. U 2012. godini 55,1% ispitanika čija većina prijatelja igra igre na sreću i sami povremeno i često igraju igre na sreću. Taj procenat iznosi 32,8% kod ispitanika čiji neki prijatelji igraju igre na sreću i 15,4% čiji nijedan prijatelj ne igra igre na sreću. U 2015. godini 40,0% ispitanika koji su naveli da većina njihovih prijatelja igra igre na sreću i sami često i povremeno igraju igre na sreću, 17,4% ispitanika čiji neki prijatelji igraju igre na sreću i 8,3% onih čiji nijedan prijatelj ne igra igre na sreću. Dobijeni Hi kvadrat u 2012. godini iznosio je 273,825, a sig.=0,000, a u 2015. godini dobijeni Hi kvadrat iznosio je 98,823, a sig.=0,000. Dakle, uočena je statistička značajnost na nivou $p<0,05$.

Obrazovanje roditelja, prema našem istraživanju, nema uticaja na učestalost igranja igara na sreću ali materijalni status porodice ima. Igre na sreću najviše igraju ispitanici koji su naveli da je materijalni status u njihovoj porodici jako loš i loš. U 2012. godini igre na sreću povremeno i često igralo je 66,6% ispitanika koji su naveli da je ma-

terijalni status u njihovoj porodici loš i 57,1% ispitanika koji su naveli da je materijalni status u njihovoj porodici jako loš. U 2015. godini igre na sreću igralo je 60,0% ispitanika koji su naveli da je materijalni status u njihovoj porodici jako loš. Dobijeni Hi kvadrat 2012. godine iznosio je 30,358, a sig.=0,000, a 2015. godine dobijeni Hi kvadrat iznosio je 38,585, a sig.=0,000. Dakle, uočena je statistička značajnost na nivou $p<0,05$.

Na učestalost igranja igara na sreću među učenicima uticaj ima i religioznost. Ispitanici koji su naveli da su religiozni manje igraju igre na sreću od ispitanika koji su se izjasnili da nisu religiozni. U 2012. godini igre na sreću igralo je 38,7% ispitanika koji su se izjasnili kao religiozni i 58,1% ispitanika koji su se izjasnili da nisu religiozni. U 2015. godini igre na sreću igralo je 22,3% učenika koji su se izjasnili kao religiozni i 35,5% učenika koji su se izjasnili da nisu religiozni. Dobijeni Hi kvadrat u 2012. godini iznosio je 67,692, a sig.=0,000. Dobijeni Hi kvadrat 2015. godine iznosio je 22,551, a sig.=0,000. Dakle uočena je statistička značajnost na nivou $p<0,05$.

Zaključak

Mladi su više igre na sreću igrali u 2012. godini nego u 2015. godini, što možemo smatrati ohrabrujućim faktorom kada je riječ o problemu ovisnosti o igrama na sreću. Međutim, istraživanjem smo dobili da se u 2015. godini povećao procenat mladih koji igraju kladionicu, kao i broj prijatelja koji igraju igre na sreću. Uticaj vršnjaka u mladalaštvu je veliki, te ovakve podatke možemo smatrati važnima za neka buduća istraživanja. Mladi igre na sreću uglavnom počinju igrati sa 15 godina. Učestalije igranje igara na sreću je među učenicima trećih razreda srednje škole nego među učenicima prvih razreda. Igre na sreću više igraju dječaci nego djevojčice. Mladi čiji roditelji ne znaju da igraju igre na sreću učestalije igraju iste. Takođe, igre na sreću više igraju ispitanici čiji članovi porodice i prijatelji i sami igraju igre na sreću. Obrazovanje roditelja nema uticaja na učestalost igranja igara na sreću, ali materijalni status porodice i religioznost mladih ima. Slabiji materijalni status porodice je indikator igranja igara na sreću. Mladi koji se izjašnjavaju kao religiozni manje igraju igre na sreću. Povećan broj kladionica predstavlja sve veći izazov za mlade. Istraživanja problema ovisnosti o igrama na sreću među mladima i prevencija ovisnosti o kocki predstavljaju veoma bitan faktor kada govorimo o zdravom društvu i razvoju zdravih stilova ponašanja kod mladih.

Reference

1. Bijedić M, Kuralić-Čišić L, Kovačević R, Vardo E. Obilježja kockanja srednjoškolaca u Sarajevu i Tuzli - izvještaj o rezultatima istraživanja, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Tuzli, Tuzla, 2015.
2. Calado F, Alexandre J, Griffiths MD. Prevalence of Adolescent Problem Gambling: A systematic Review of Recent Research. *Journal of Gambling Studies*, 2016. doi:10.1007/s10899-016-9627-5
3. Derevensky JL, Gupta R. Prevalence estimates of adolescent gambling: A comparison of the SOGS-RA, DSM-IV-J, and the GA. 20 Questions. *Journal of Gambling Studies* 2000; 16:227–51.
4. Fisher S. Gambling and pathological gambling in adolescents. *Journal of Gambling Studies* 1993; 9(3):277–88.
5. Gupta R, Derevensky JL. Adolescent gambling behavior: A prevalence study and examination of the correlates associated with excessive gambling. *Journal of Gambling Studies* 1998; 14:319–45.
6. Ricijaš N, Dodig Hundrić D, Kranželić V. Sportsko klađenje i druga rizična ponašanja hrvatskih srednjoškolaca. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* 2015; 15(2):41-56.
7. Shead NW, Derevensky JL, Gupta R. Risk and protective factors associated with youth problem gambling. *International Journal of Adolescent Medicine and Health* 2010; 22(1):39-58.
8. Šarić H. Socijalni rad s ovisnicima. Tuzla: OFF-SET Tuzla, 2010.
9. Villella C, Martinotti G, Di Nicola M, Cassano M, La Torre G, Gliubizzi MD, Messeri I, Petruccielli F, Bria P, Janiri L, Conte G. Behavioural addictions in adolescents and young adults: results from prevalence study. *Journal of Gambling Studies* 2011; 27(2):203-14.
10. Zoričić Z, Torre R. Kockanje i klađenje – ovisnosti novog doba, Medicus, Zagreb, 2009.
11. Zuckerman - Itković Z, Petranović D. Ovisnosti suvremenog doba, Strast i muka, Školska knjiga, Zagreb, 2010.

Pregledni članak

GENETSKA ORGANIZACIJA RESPIRATORNIH NEURONA MOŽDANOG STABLA

Genetika respiratornih neurona

Zlatan Memić¹, Emir Begagić¹, Hakija Bečulić^{2,3}

Sažetak

Disanje je genetski određeno ponašanje koje generiraju neuroni u moždanom stablu. Faktori transkripcije dijelom određuju osnovni razvojni identitet neurona, ali odnosi između tih gena i neuronske populacije koji generiraju i moduliraju disanje nisu jasni. Smatra se da je raznolikost populacija moždanog stabla rezultat kombinatoričkog koda ekspresije faktora transkripcije koji odgovara anteriorno-posteriornom (A-P) i dorzalno-ventralnom (D-V) mjestu rođenja neurona. Kombinovanje 'fate mapping-a' sa anatomskom analizom drugih gena u transgeničnim miševima relativno je jednostavno i vjerovatno će biti veoma korisno za razumijevanje genetske organizacije respiratorne populacije. Postojeća literatura već je identifikovala brojne „gene markere“, poput peptida, receptora i proteina koji vezuju kalcijum, za koje se smatra da identifikuju specifične populacije respiratornih neurona. Barem za neke populacije, analize razvoja omogućuju stvaranje hipoteza o genetskim identitetima specifičnih populacija koje su uključene u generiranje disanja. Ipak, mnogo toga ostaje da se utvrdi.

Ključne riječi: respiratori neuroni, faktori transkripcije, genski markeri, regulacija disanja

Autor za korespondenciju:

Zlatan Memić

Medicinski fakultet Univerziteta u Zenici

Travnička cesta 1, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 62 656 974

E – mail: zlatan_memic@outlook.com

¹Student opće medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Zenici, ²Odjel neurohirurgije Kantonalna bolnica Zenica, ³Katedra za anatomiju Medicinski fakultet Univerziteta u Zenici, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

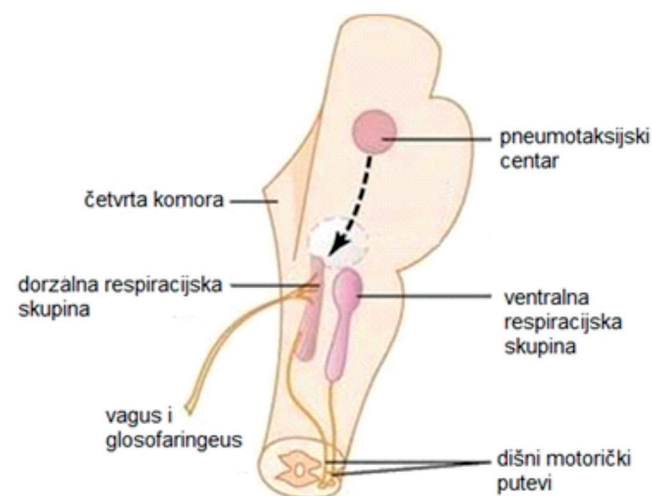
Disanje ili respiracija, najjednostavnije rečeno, predstavlja razmjenu gasova između organizma i vanjske sredine. Kada govorimo o sisarima, što podrazumijeva i ljudsku vrstu, disanje predstavlja razmjenu kisika iz vanjske sredine i ugljikova dioksida, nastalog kao produkt metaboličkih procesa organizma. Organizam bez kisika može izdržati tek nekoliko minuta (osim u ekstremnim slučajevima, poput ronioca na dah), stoga je razmjena gasova jedan od osnovnih tjelesnih procesa neophodnih za održavanje života (1).

Respiraciju čini mogućom respiratorni sistem. Respiratorni sistem je anatomske podijeljen na dva dijela: provodni i respiratorni. U provodni dio ubrajaju se: nos (vanjski nos i nosna šupljina), ždrijelo, grkljan, dušnik i dušnice. Dišni dio čine pluća (2). Četiri su glavne funkcije respiracije: plućna ventilacija, što zapravo znači strujanje zraka u oba smjera između atmosfere i plućnih alveola; difuzija kisika i ugljikova dioksida između alveola i krvi; prijenos kisika i ugljikova dioksida krvlju i tjelesnim tekućinama do tjelesnih tkivnih stanica i od njih; regulacija ventilacije i drugi aspekti respiracije (1). Ovaj rad bavi se novijim saznanjima iz područja regulacije respiracije.

Regulacija disanja, dišni centar

Dišni centar sastoji se od nekoliko skupina neurona smještenih bilateralno u produženoj moždini i ponsu. Dišni centar je podijeljen u tri glavne skupine neurona: dorzalna respiracijska skupina, smještena u dorzalnog dijelu produžene moždine; ventralna respiracijska skupina, smještena u ventrolateralnom dijelu produžene moždine i pneumotaksijski centar, smješten dorzalno u gornjem dijelu ponsa. Dorzalna respiracijska grupa neurona pruža se gotovo čitavom dužinom produžene moždine. Većina tih neurona smještena je unutar jezgre solitarnog trakta. U jezgri solitarnog trakta završavaju osjetna nervna vlakna vagusa i glosofaringeusa, koji do dišnog centra prenose osjetne signale iz perifernih kemoreceptora, baroreceptora te nekoliko vrsta receptora u plućima. Pneumotaksijski centar smješten dorzalno u parabrahijalnoj jezgri gornjeg dijela ponsa prenosi signale do inspiracijskog područja. Primarni učinak tog centra je kontrola trenutka u kojem se prekida inspiracijski rastući signal. Odprilike 5 mm ispred dorzalne respiracijske skupine neurona i lateralno od nje, s obe strane produžene moždine, smještena je ventralna

respiracijska skupina neurona, koja se nalazi rostralno u nukleusu retroambiguus. Funkcija joj je izazivanje jače ventilacije pri pojačanom fizičkom naporu (1).



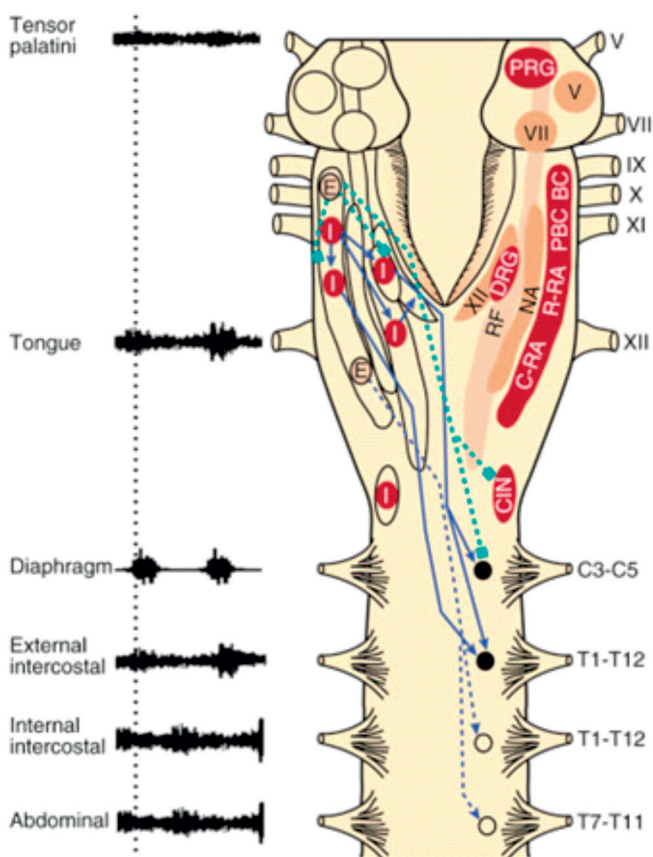
Slika 1. Organizacija dišnog centra (izvor; <https://doctorlib.info/physiology/textbook-medical-physiology/textbook-medical-physiology.files/image693.jpg>)

Medularni respiratorni neuroni i motoneuroni

Bilateralni stupci neurona prisutni u meduli pokazuju obrasce aktivnosti koji se razlikuju u fazi sa nekom komponentom respiratornog ciklusa. Dorzalna respiratorna grupa (DRG) smještena je u dorzomedijalnom dijelu medule, tačnije u ventrolateralnom jezgri solitarnog trakta, a sadrži pretežno inspiracijske neurone. DRG i ostali subnukleusi solitarnog trakta su glavna mjesta projekcije za aferentna vlakna N. vagusa iz pluća te za aferentna vlakna iz karotidnih i aortnih kemoreceptora i baroreceptora koji imaju važan refleksni utjecaj na disanje. Ove projekcije ukazuju na to da jezgre solitarnog trakta, uključujući DRG, predstavljaju ključna mjesta integracije senzornih informacija iz pluća, kao i informacija o prevladavajućim razinama arterijskog PCO₂, PO₂, pH i sistemskog krvnog pritiska. Ventralna respiratorna grupa (VRG) prostire se od nucleusa facijalnog živca do prvog cervikalnog segmenta kičmene moždine i sadrži i inspiracijske i ekspiratorne neurone. Nukleus ambiguus se sastoji od rostralnog do kaudalnog stuba neurona koji ispoljavaju respiratornu aktivnost, s podregijama koje sadrže motoneurone koji inerviraju mišiće grkljana i ždrijela koji se ne smatraju dijelom VRG-a. Uz nukleus ambiguus, od rostralno ka kaudalno, VRG se sastoji od neurona Bötzingеровog kompleksa (ekspiratorni), neurona pre-Bötzingеровog kompleksa (inspiratorni), rostralnih retroambigualnih neurona (pretežno

inspiratornih) te kaudalnih retroambigualnih neurona (pretežno ekspiratornih) (3).

VRG i DRG sadrže i bulbospinalne respiratorne pre-motoneurone (tj. neurone koji projiciraju na spinalne motoneurone, koji zauzvrat inerviraju odgovarajuću respiratornu pumpu i trbušne mišiće koji pomažu u disanju), te propriobulbarne neurone (tj. Neurone koji projektuju i utječu na utjecaj aktivnost ostalih medularnih respiratornih neurona, ali sami po sebi ne projiciraju u motoneurone). Hipoglosalna, trigeminalna i motorna jezgra facijalisa također inerviraju mišiće važne za faringealnu motornu kontrolu i održavanje propusnosti gornjih dišnih puteva. Važna stvar je, međutim, da izražavanje respiratorne aktivnosti nije ograničeno na neurone DRG, VRG i kranijalne motoneurone koji inerviraju faringealne i grkljanske mišiće. Na primjer, smatra se da neuroni koji ispoljavaju respiratornu aktivnost u ponsu, poput pontinske respiratorne skupine (PRG), igraju važnu ulogu u oblikovanju aktivnosti medularnih respiratornih neurona tokom disanja (3).



Slika 2. Ventralni pogled na moždano stablo (s uklonjenim cerebellumom) koji prikazuje glavne skupine respiratornih neurona u dorzalnoj i ventralnoj respiratornoj grupi (DRG, odnosno VRG). Prikazane su lokacije ekspiracijskih (E) i

inspiratornih (I) neurona u Bötzingеровom kompleksu (BC), pre-Bötzingеровom kompleksu (PBC), rostralnom retroambigualisu (R-RA) i kaudalnom retroambigualisu (C-RA). Prikazane su i lokacije cervikalnih inspiratornih neurona (CIN) i respiratorno povezanih neurona u lateralnoj retikularnoj formaciji (RF) koji izlaze u hipoglosalno motorno jezgro (XII). Projekcije inspiracijskih i ekspiracijskih neurona prikazane su kao čvrste i isprekidane linije, dok su ekscitacijske i inhibicijske sinaptičke veze prikazane strelicom i kvadratnim simbolima. Prikazane su elektromiografske aktivnosti različitih inspiratornih mišića (npr. Jezika, dijafragme, vanjski interkostalni) i ekspiratornih (npr. Unutarnjih interkostalnih, trbušnih) mišića. Treba imati na umu da nivo respiratornih i toničkih aktivnosti varira za različite mišiće, pri čemu neki mišići poput tenzorskih palatina izražavaju uglavnom toničnu aktivnost. Početak aktivnosti mišića u odnosu na dijafragmu prikazan je isprekidanom linijom. Prikazani su i korijeni kranijalnih živaca V, VII, IX, X, XI i XII te cervikalni (C) i torakalni (T) segment kičmene moždine, kao i motorička jezgra kranijalnih živaca XII, VII i V. Prikazane su lokacije pontinske respiratorne skupine (PRG) i nukleus ambiguus (NA), iako njihove projekcije nisu uključene radi jasnoće. (Izvor; <https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780323242882000155-f015-001-9780323242882.jpg?>)

Disanje je genetski određeno ponašanje koje generiraju neuroni u moždanom stablu. Faktori transkripcije dijelom određuju osnovni razvojni identitet neurona, ali odnosi između tih gena i neuronske populacije koji generiraju i moduliraju disanje nisu jasni. Smatra se da je raznolikost populacija moždanog stabla rezultat kombinatoričkog koda ekspresije faktora transkripcije koji odgovara anteriorno-posteriornom (A-P) i dorzalno-ventralnom (D-V) mjestu rođenja neurona. Upotrebom kombinacije 'fate mapping-a' u transgeničnim mišjim linijama i imunohistohemije, potvrđeno je da su parabrahijalna jezgra izvedena iz podskupa Atoh1 ekspresijskih neurona. Pretpostavlja se da se jezgro Kölliker-Fuse može jedinstveno definirati u novorođenom mišu koekspresijom faktora transkripcije FoxP2 u neuronima rombomere 1 koji potiču iz Atoh1 (4).

Subparabrahijalno jezgro, poznato i kao jezgro Kölliker-Fuse i difuzno retikularno jezgro, jedno je od tri parabrahijalna jezgra između srednjeg mozga i ponsa. Subparabrahijalno jezgro reguliše brzinu disanja. Prima signale iz kaudalnog, kardio-respiratornog dijela solitarnog jezgra i šalje signale donjem dijelu medule oblongate, kičmenoj moždini, amigdali i lateralnom hipotalamusu (5).

'Fate mapping' je metoda koja se koristi u proučavanju embrionalnog porijekla različitih odraslih tkiva i struk-

tura. "Sudbina" svake ćelije ili grupe ćelija preslikava se na embrion, pokazujući koji će se dijelovi embriona razviti u koje tkivo (6).

Nervni sistem sisara sadrži stotine različitih klasa neurona definiranih anatomskom lokacijom, uzorkom projekcije, ekspresijom gena, morfologijom, farmakologijom (7-9). U isto vrijeme, osnovna organizacija mozga vrlo je stereotipna i evolucijski očuvana (10). To važi i za neurone koji učestvuju u stvaranju disanja. Osnovna organizacija respiratorne populacije veoma je slična između sisara i ptica, snažno sugerirajući evolucijsku očuvanost (11-13). Veza između genetskih programa koji stvaraju neurone i funkcije neurona koji zapravo tvore sklopove koji se nalaze u osnovi respiratornog ponašanja nisu poznati. Jedan pristup u rasvjetljavanju ovih odnosa je povezivanje fiziološke ili genetske klasifikacije neurona sa njihovim razvojnim porijeklom u pogledu ekspresije faktora transkripcije (14).

Faktori transkripcije (TFs) su geni koji kontroliraju ekspresiju drugih gena. Teorija je da je raznolikost nervnog sistema barem dijelom posredovana „kombinatornim kodom“ faktora transkripcije izraženim prostorno i vremenski definiranim načinom (15,16). Nadalje, kombinacije faktora transkripcije mogu obezbijediti markere za jedinstvenu identifikaciju specifičnih podskupina neurona (17). Analiza nervnog sistema pomoću faktora transkripcije kao alata bila je prilično uspješna u razumijevanju genetskih programa koji specificiraju neurone korteksa, talamusa, kičmene moždine i mrežnice, ali nisu detaljno korišteni za rješavanje respiratornih mreža (18,19).

Uzorkovanje moždanog stabla

A-P osovina

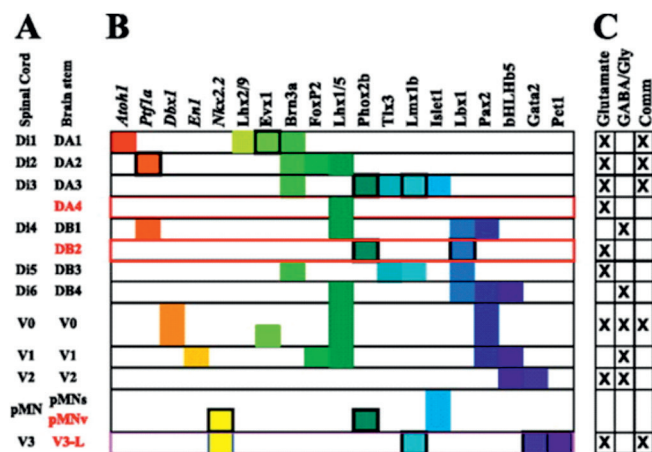
Rano tokom embriogeneze, dio neuronske cijevi koji će postati moždano stablo segmentiran je u seriju od sedam do osam invaginacija nazvanih rombomera (R1-R8) (10). Granice između tih rombomera podudaraju se sa ugniježdenim granicama ekspresije evolucijski sačuvanih proteina faktora transkripcije poznatih kao homeotički (Hox) geni (18, 19). Važno je reći da je raznolikost tipova neurona nevjerovatno slična između rombomera. To znači da su neuroni sa sličnim projekcijama i funkcijama, npr. motoneuroni prisutni u više rombomera, ali svaka pojedina populacija i dalje može da pokazuje razlike u obrascu projekcije, migraciji i ekspresiji gena (4). Analizirani su učinci genetske

mutacije na respiratorni učinak nekoliko faktora transkripcije uključenih u A-P uzorkovanje stražnjeg mozga. Rezultati ovih eksperimenata opisani su u nekoliko izvrsnih radova (20-22). Ukratko, mutacija HoxA1, Krox20/Egr2 ili Kreisler/MafB dovodi do selektivnog gubitka neurona iz različitih kombinacija rombomera (19,20,23-26). Ovi i drugi podaci sugeriraju da eliminacija R2 i R5 ima male, ali ne i smrtonosne efekte na respiratorni učinak, regija R3-R4 je vitalna za proizvodnju opioidno neosjetljive, antiapnejske populacije, a R7 regija je neophodna za respiratornu ritmogenezu i formiranje pre-Bötzingerovog kompleksa (19,20-27). Mutacije gena koji utječu na A-P uzorkovanje vjerovatno utječu na veliki postotak neurona u zahvaćenim rombomerama. Stoga stvarni respiratorni efekti mutacije mogu biti posredovani gubitkom specifične populacije, širenjem druge populacije ili kombiniranim učinkom na više populacija. Pored toga, neki transkripcijski faktori koji igraju ulogu u ranoj specifikaciji mogu se nastaviti izražavati u podskupinama neurona tokom kasnijih razvojnih faza. Na primjer, MafB je bZIP transkripcijski faktor koji se najprije izražava u rombomerama 5 i 6, a potom se kasnije izražava u podskupinama motoneurona i interneurona kroz moždano stablo i leđnu moždinu (28).

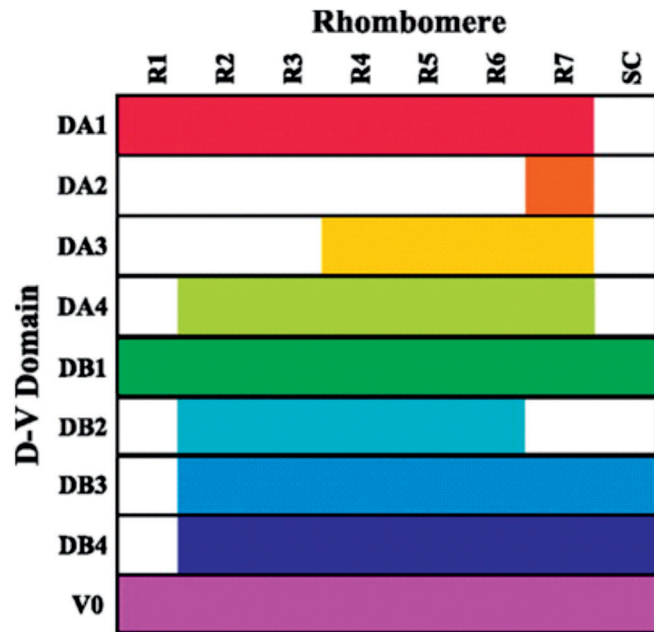
D-V osovina

Slično A-P uzorkovanju, D-V osovina moždanog stabla i leđne moždine u toku razvoja ima preklapajuće uzorke visoko očuvanih gena u stanicama progenitorima u razvoju, kao i u postmitotičkim neuronima (e9 – e13). U kičmenoj moždini je identificirano najmanje 13 genetski različitih populacija na temelju njihove prostorne i /ili vremenske kombinacije ekspresije faktora transkripcije (29,30). U moždanom stablu su identificirani homolozi 12 tih populacija na temelju sličnih obrazaca ekspresije faktora transkripcije. Identificirane su najmanje tri dodatne populacije neurona bez srodnih homologa leđne moždine (31-34). Na slici 3 prikazana je šema uzorka D-V ekspresije za 19 faktora transkripcije u moždanom stablu koji mogu definirati najmanje 15 genetski različitih subpopulacija neurona prisutnih na ili prije e11.5 (33,35). Najventralnija domena moždanog stabla [ovdje nazvana V3-slična (V3-L)] potječe iz iste regije koja izražava Nkx2.2 koja prije e11.5 stvara motoneurone i kao takva nije prava progenitorna domena (36). Na slici 4 prikazana je šema A-P distribucije devet dorzalnih D-V domena prisutnih na e11.5 u moždanom stablu. Treba imati na umu da svaka populacija nije prisutna u svakoj rombomeri. Na primjer, DA3

domena koja izražava Phox2b prisutna je samo u R4 – R7 (8). Najistaknutiji aspekt D-V uzorkovanja je taj što svaka domena proizvodi neurone koji dijele glavne aspekte neuronskog identiteta, poput uzorka projekcije i identiteta transmitera (Sl. 1C). Ove karakteristike su izravna posljedica genetskog podrijetla i mogu se značajno razlikovati od neurona rođenih u susjednim domenima progenitora (7,37). Ono što je posebno važno, progenitorne domene i dalje mogu proizvesti brojne genetski različite subpopulacije zbog divergentne ekspresije faktora transkripcije, vremena rođenja ili čak epigenetskih mehanizama koji su još uvijek nejasni. Iz tih razloga, postoji razlog da se vjeruje da nijedna dva neurona ne izražavaju potpuno iste gene, ali da zajedničko razvojno podrijetlo pruža niz zajedničkih karakteristika koje mogu biti ključne za rad mozga (9,37).



Slika 3. Transkripcijski faktor kodiranja dorzalno-ventralne (D-V) populacije u moždanom deblu. A: nomenklatura neuronskih populacija određenih transkripcijskim faktorom (TF) u leđnoj moždini e11.5 (lijevo) i moždanom stablu (desno). Domene crvene boje specifične su za moždano stablo. D označava dorzalnu populaciju dok V označava ventralnu populaciju. PMN domena stvara motoneurone u kičmenoj moždini i somatske (pMNs) ili visceralne (pMNV) motoneurone u moždanom stablu. B: shematski dijagram ekspresije za 19 faktora transkripcije. Svaki obojeni blok označava D-V područje ekspresije u najmanje jednoj rombomeri. Skraćenice gena navedene su preko vrha. Geni izraženi samo u ćelijama potomcima napisani su u *italicu*. Crno-bijeli blokovi označavaju ekspresiju specifičnu za moždano stablo. C: tablica koja prikazuje izražene brze neurotransmitere i komisuralni (Comm) projekcijski obrazac svake D-V domene. (Izvor; <https://www.physiology.org/na101/home/literatum/publisher/physio/journals/content/jap/2008/jap.2008.104.issue-5/jap.physiol.01383.2007/production/images/medium/zdg0050878240001.jpeg>)



Slika 4. Rombomeričko mapiranje D-V populacija u moždanom deblu. Shematski dijagram rombomerne ekspresije 9 najdorzalnijih D-V progenitornih domena u moždanom stablu e11.5. Rombomere su navedene na vrhu, sa najrostralnijom (R1) na lijevoj strani. Svaki red označava raspon ekspresije za svaku populaciju koje ne predstavlja migraciju. SC, kičmena moždina (Izvor; <https://www.physiology.org/na101/home/literatum/publisher/physio/journals/content/jappl/2008/jappl.2008.104.issue-5/japplphysiol.01383.2007/production/images/medium/zdg0050878240002.jpeg>)

Identifikacija A-P i D-V porijekla respiratornih populacija

Pokazano je da mutacija određenog broja faktora transkripcije izraženih u mozgu utiče na disanje in vivo, in vitro ili oboje. Zapravo, smrt je uobičajena posljedica mutiranja mnogih faktora transkripcije D-V osovine. Od 19 faktora transkripcije na slici 3, genetska eliminacija njih 13 dovodi do smrti bilo tijekom embriogeneze ili perinatalno (29,38-45). Razumijevanje tačnih mehanizama ove smrtonosnosti često je teško s obzirom da se mnogi od tih gena izražavaju u više organa ili u više neuronskih populacija. Novorođenčad sa mutacijom *Atoh1* umiru pri rođenju bez daha (38). *Atoh1* je, međutim, potreban za specifikaciju više različitih populacija centralnog nervnog sistema (CNS), uključujući granularne stanice cerebeluma, parabrahijalna jezgra, lateralna retikularna jezgra, proprioceptivne neurone kičmene moždine i ostale populacije neurona raštrkane duž moždanog stabla (30,46). Slično tome, i novorođenčad sa mutacijom *Tlx3* i *Lmx1b* umiru od respira-

tornih tegoba ubrzo nakon rođenja, ali njihovi obrasci ekspresije otežavaju identifikaciju jedinstvenog lokusa djelovanja (47-50). Izazov je pronaći načine za povezivanje obrazaca ekspresije gena sa identitetom neurona koji su opisani anatomske i/ili fiziološke (4).

Neuroni koji sudjeluju u disanju nalaze se u cijelom području moždanog stabla. Populacije koje sadrže značajan broj neurona koji su fazno aktivni tijekom disanja grupiraju se u četiri općenite regije u mozgu. Dorsolateralni pons (DLP) sadrži i parabrachijalno i Kölliker-Fuse (KF) jezgro (51-55). Kaudalni ponsi sadrže A5 regiju kao i intertrigeminalnu regiju (ITR) (56-58). Dorsomedijalni dio medule sadrži nucleus tractus solitarius (NTS) (59-61). Ventrolateralni dio medule sadrži nekoliko različitih respiratornih populacija: Böttinger-ov kompleks (BötC), pre Böttinger-ov kompleks (preBötC), rostralnu ventralnu respiratornu grupu (rVRG), kaudalnu ventralnu respiratornu grupu i parafacijalnu respiratornu grupu (pFRG) (60,62-67). Poslednje četiri populacije zajedno se nazivaju ventralni respiratorni stupac (VRC) (68,69). Pored toga, nekoliko drugih populacija uključeno je u direktno moduliranje disanja, uključujući retrotrapezoidno jezgro (RTN), medularni raphe, kao i neurone raspoređene po površini ventralnog dijela medule (70-76).

Samo mali neurona moždanog stabla migrira preko granica rombomera (10). Zbog toga je moguće kombinirati postojeće podatke o staničnoj lokaciji s poznatim razvojnim podrijetlom susjednih populacija, poput motoneurona i kateholaminergičnih populacija, kako bi se postavila hipoteza o rombomernom podrijetlu nekoliko respiratornih populacija. Određeni podaci ukazuju na to da su parabrachijalno i Kölliker-Fuse (KF) jezgra izvedena iz regije R1 (25). Slično tome, analiza raznih mutiranih životinja ukazuje na to da su regije A5 i ITR izvedene iz neke od podskupina prekursora R4-R6, a da populacije NTS i VRC potiču iz R7-R8. Nedavni eksperimenti koji opisuju diferencijalnu opioidnu osjetljivost između dva moguća respiratorna oscilatora, preBötC i pFRG, te sposobnost naloksona da promovira preživljavanje u mutiranim Krox20 miševima, sugeriraju da je barem dio pFRG neurona izveden iz R3 i/ili R5 regije i migriraju prema ventralnoj moždini (77,78).

Korelacija respiratornih populacija sa D-V identitetom je složenija zbog opsežne D-V migracije. Jedan od uspješnih pristupa prema ovom problemu bio je identifikiranje specifičnog faktora transkripcije uspoređujući njegov obrazac ekspresije s poznatom ili očekivanom

respiratornom populacijom promatrajući genetički modificirani fenotip s respiratornim deficitom. Ovo je izuzetno korisno u slučajevima kada se ekspresija faktora transkripcije nalazi u poznatim anatomske granicama; održava se u neonatalnoj i/ili odrasloj fazi; i na raspolaganju su visokokvalitetna antitijela ili in situ sonde (4). Drugo, u genetskom eksperimentu gen *Lmx1b* je izbrisan samo iz neurona koji izražavaju ETS transkripcijski faktor *Pet1*. *Pet1* se jedinstveno izražava u podskupini *Lmx1b* neurona koji su serotonergični. Gubitak *Pet1* eliminira većinu, ali ne i sve serotonergičke neurone, dok gubitak *Lmx1b* u potpunosti eliminira i serotonergičke neurone, kao i ostale neuronske populacije. Miševi kod kojih je *Lmx1b* eliminiran iz ćelija koje ekspresiraju *Pet1* nemaju serotonergične neurone, ali normalno dišu u normoksiji. Ovi rezultati sugeriraju da je smrtonosni fenotip kompletnih *Lmx1b* mutančnih miševa nastao ili zbog gubitka drugačije neuronske populacije od serotonergičnih neurona ili zbog kombiniranog gubitka više populacija (79).

Teže je odrediti ulogu u disanju neurona koji ekspresiraju faktore transkripcije koji su ili izvan jasno definiranih jezgara ili koji ne koekspresiraju jasne markere (44). Analizom homološke populacije koja ekspresira *Tlx3* u leđnoj moždini utvrđeno je smanjenje broja glutamatergičnih neurona i porast broja GABAergičnih neurona u *Tlx3* mutančnim miševima. Ovo sugerira da se sličan efekat dešava u moždanom stablu (47).

Iz ovih i sličnih eksperimenata, analiza populacija definiranih faktorima transkripcije bila je izuzetno produktivna. Na primjer, eksperimenti su identificirali razvojno porijeklo NTS-a i medularnih kateholaminergičnih neurona (DA3), kao i jezgra raphe (V3-slična) i inhibicijskih neurona *SpV-a* (33). Za ove se populacije može početi sa tačnim određivanjem gena koji su potrebni za svaku pojedinu populaciju. U kaudalnom dijelu medule (R7), *Lmx1b*, *Phox2b* i *Tlx3* su svi koekspimirani u DA3 interneuronima. Ova populacija prekursora stvara glutamatergične neurone NTS-a i aree postreme (AP), kao i kateholaminergične neurone A1, A2, C1 i C2, od kojih su neki također glutamatergični (32,34,80). Gubitak *Phox2b* eliminira NTS i AP, gubitak *Phox2b* ili *Tlx3* eliminira noradrenergične neurone, a *Lmx1b* gubitak eliminira raphe i može utjecati na NTS (31,32,48,81). *Phox2b*, međutim, ekspresiran je i u visceralnim motoneuronima i RTN neuronima, *Lmx1b* je ekspresiran u serotonergičkim neuronima, a i *Lmx1b* i *Tlx3* su izraženi u nekateholaminergičkim neuronima širom mož-

danog stabla. Neophodna uloga u disanju bilo koje od ovih ostalih populacija nije poznata (4).

Genetska identifikacija respiratornih neurona

Porijeklo razvoja većine respiratornih neurona, posebno unutar VRC-a, još je nepoznato. Nekoliko pristupa identificiranju genetskog identiteta respiratorne populacije pokazalo je potencijal da bude uspješno. Sa druge strane, mnogo se zna o ekspresiji gena u respiratornim populacijama. Ovi se podaci mogu koristiti za predviđanje mogućeg razvojnog porijekla specifičnih populacija u svrhu identifikacije faktora transkripcije. Na primjer, izbor transmitera izraženog unutar neurona genetski je povezan s njegovim razvojnim identitetom, budući da enzimi transmitera i ekspresija transportera započinju u roku od pola dana nakon napuštanja staničnog ciklusa (47,82). U moždanom stablu je poznat transmitterski identitet nekoliko fiziološki definisanih populacija. U NTS-u ćelije pumpe primaju glutamatergički signal aferentnih vlakana receptora plućnog istezanja i zatim šalju inhibicijsku projekciju (uglavnom GABA, ali i nešto glicina) na VRC i RTN (83,84). U BötC ekspiracijski neuroni oslobađaju glicin kako je definisano ekspresijom vezikularnog transportera glicina (Slc6a5 ili GlyT2) (85-88). Pokazalo se da spinalno projicirani neuroni iz KF i rVRG oslobađaju glutamate ili ekspimiraju glutamatergične markerske proteine u svojim terminalnim ograncima (89-91). NK1R neuroni preBötC ekspimiraju VGlut2 mRNA (92). Također,

nedavni eksperimenti koji ukazuju na ulogu pFRG-a u regulaciji frekvence disanja tijekom inhibicije posredovane opioidima snažno sugeriraju da su barem neki od ovih neurona glutamatergični. Kombinovanje poznatog identiteta transmitera s drugim razvojno definiranim svojstvima kao što je projekcijski obrazac na genetski način može pružiti solidne dokaze za ulogu određenih razvojno definiranih populacija u disanju. Glavno ograničenje je što značajan postotak neurona moždanog stabla dijeli mnoga genetska svojstva respiratornih neurona (4).

Zaključak

Kombinovanje 'fate mapping-a' sa anatomskom analizom drugih gena u transgeničnim miševima relativno je jednostavno i vjerovatno će biti veoma korisno za razumijevanje genetske organizacije respiratorne populacije. Postojeća literatura već je identifikovala brojne „gene markere“, poput peptida, receptora, i proteina koji vezuju kalcij, za koje se smatra da identifikuju specifične populacije respiratornih neurona. Barem za neke populacije, analize razvoja omogućuju stvaranje hipoteza o genetskim identitetima specifičnih populacija koje su uključene u generiranje disanja. Ipak, mnogo toga ostaje da se utvrdi. Odnos između gena koji određuju neurone i njihovih elektrofizioloških svojstava potpuno je nepoznat. Kombinacije genetskih pristupa i fiziološke analize mogu nam omogućiti izravno rješavanje mnogih važnih pitanja koja se odnose na disanje.

Reference

1. Guyton CA, Hall EJ. Medicinska fiziologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2012; 505-7.
2. Krmpotić J, Marušić A. Anatomija čovjeka, Medicinska naklada, Zagreb, 2007; 271.
3. Horner LR. Respiratory Physiology: Central Neural Control of Respiratory Neurons and Motoneurons During Sleep, Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition), Elsevier, 2017; 155-66.
4. Gray AP. Transcription factors and the genetic organization of brain stem respiratory neurons. *Journal of Applied Physiology* 2008; 104:1513-21.
5. Naidich PT, Duvernoy MH, Bradley ND. Duvernoy's Atlas of the Human Brain Stem and Cerebellum: High-field MRI : Surface Anatomy, Internal Structure, Vascularization and 3D Sectional Anatomy, Springer, 2009.
6. Gross JB, Hanken J. Review of fate-mapping studies of osteogenic cranial neural crest in vertebrates. *Developmental Biology* 2008; 317(2):389-400.
7. Butt SJ, Fuccillo M, Nery S, Noctor S, Kriegstein A, Corbin JG, Fishell G. The temporal and spatial origins of cortical interneurons predict their physiological subtype. *Neuron* 2005; 48: 591-604.
8. Gray PA, Fu H, Luo P, Zhao Q, Yu J, Ferrari A et al. Mouse brain organization revealed through direct genome-scale TF expression analysis. *Science* 2004; 306:2255-7.
9. Masland RH. Neuronal cell types. *Curr Biol* 2004; 14:497-500.
10. Krumlauf R, Marshall H, Studer M, Nonchev S, Sham MH, Lumsden A. Hox homeobox genes and regionalisation of the nervous system. *J Neurobiol* 1993; 24:1328-40.
11. Bass AH, Baker R. Phenotypic specification of hindbrain rhombomeres and the origins of rhythmic circuits in vertebrates. *Brain Behav Evol* 1997; 50:Suppl 1:3-16.
12. Gargaglioni LH, Milsom WK. Control of breathing in anuran amphibians. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2007; 147:665-84.

13. Wild JM. The auditory-vocal-respiratory axis in birds. *Brain Behav Evol* 1994; 44:192–209.
14. Goulding M, Pfaff SL. Development of circuits that generate simple rhythmic behaviors in vertebrates. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15:14–20.
15. Edlund T, Jessell TM. Progression from extrinsic to intrinsic signaling in cell fate specification: a view from the nervous system. *Cell* 1999; 96:211–24.
16. Lee KJ, Jessell TM. The specification of dorsal cell fates in the vertebrate central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22:261–94.
17. Dasen JS, Tice BC, Brenner-Morton S, Jessell TM. A Hox regulatory network establishes motor neuron pool identity and target-muscle connectivity. *Cell* 2005; 123:477–91.
18. Borday C, Wrobel L, Fortin G, Champagnat J, Thaeron-Antono C, Thoby-Brisson M. Developmental gene control of brainstem function: views from the embryo. *Prog Biophys Mol Biol* 2004; 84:89–106.
19. del Toro ED, Borday V, Davenne M, Neun R, Rijli FM, Champagnat J. Generation of a novel functional neuronal circuit in *Hoxa1* mutant mice. *J Neurosci* 2001; 21:5637–42.
20. Borday C, Chatonnet F, Thoby-Brisson M, Champagnat J, Fortin G. Neural tube patterning by *Krox20* and emergence of a respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149:63–72.
21. Champagnat J. Post-genomic perspectives in modeling and control of breathing. *Adv Exp Med Biol* 2004; 551:323–6.
22. Fortin G, Charnay P, Champagnat J. Linking respiratory rhythm generation to segmentation of the vertebrate hindbrain. *Pflügers Arch* 2003; 446:514–15.
23. Blanchi B, Kelly LM, Viemari JC, Lafon I, Burnet H, Bevençut M, Tillmanns S, Daniel L, Graf T, Hilaire G, Sieweke MH. *MafB* deficiency causes defective respiratory rhythmogenesis and fatal central apnea at birth. *Nat Neurosci* 2003; 6:1091–100.
24. Chatonnet F, del Toro ED, Voiculescu O, Charnay P, Champagnat J. Different respiratory control systems are affected in homozygous and heterozygous kreisler mutant mice. *Eur J Neurosci* 2002; 15:684–92.
25. Chatonnet F, Wrobel LJ, Mezieres V, Pasqualetti M, Ducret S, Taillebourg E, Charnay P, Rijli FM, Champagnat J. Distinct roles of *Hoxa2* and *Krox20* in the development of rhythmic neural networks controlling inspiratory depth, respiratory frequency, and jaw opening. *Neural Develop* 2007; 2:19.
26. Coutinho AP, Borday C, Gilthorpe J, Jungbluth S, Champagnat J, Lumsden A, Fortin G. Induction of a parafacial rhythm generator by rhombomere 3 in the chick embryo. *J Neurosci* 2004; 24:9383–90.
27. Jacquin TD, Borday V, Schneider-Maunoury S, Topilko P, Ghilini G, Kato F, Charnay P, Champagnat J. Reorganization of pontine rhythmogenic neuronal networks in *Krox-20* knockout mice. *Neuron* 1996; 17:747–58.
28. McKay IJ, Muchamore I, Krumlauf R, Maden M, Lumsden A, Lewis J. The kreisler mouse: a hindbrain segmentation mutant that lacks two rhombomeres. *Development* 1994; 120:2199–211.
29. Helms AW, Johnson JE. Specification of dorsal spinal cord interneurons. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13:42–9.
30. Wang VY, Rose MF, Zoghbi HY. *Math1* expression redefines the rhombic lip derivatives and reveals novel lineages within the brainstem and cerebellum. *Neuron* 2005; 48:31–43.
31. Cheng L, Chen CL, Luo P, Tan M, Qiu M, Johnson R, Ma Lmx1b Q. *Pet-1*, *Nkx2.2*. coordinately specify serotonergic neurotransmitter phenotype. *J Neurosci* 2003; 23:9961–7.
32. Dauger S, Pattyn A, Lofaso F, Gaultier C, Goridis C, Gallego J, Brunet JF. *Phox2b* controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development* 2003; 130:6635–42.
33. Sieber MA, Storm R, Martinez-de-la-Torre M, Muller T, Wende H, Reuter K, Vasyutina E, Birchmeier C. *Lbx1* acts as a selector gene in the fate determination of somatosensory and viscerosensory relay neurons in the hindbrain. *J Neurosci* 2007; 27:4902–9.
34. Yang C, Kim HS, Seo H, Kim CH, Brunet JF, Kim KS. Paired-like homeodomain proteins, *Phox2a* and *Phox2b*, are responsible for noradrenergic cell-specific transcription of the dopamine beta-hydroxylase gene. *J Neurochem* 1998; 71:1813–26.
35. Yamada M, Terao M, Terashima T, Fujiyama T, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M. Origin of climbing fiber neurons and their developmental dependence on *Ptf1a*. *J Neurosci* 2007; 27:10924–34.
36. Pattyn A, Simplicio N, van Doorninck JH, Goridis C, Guillemot F, Brunet JF. *Ascl1/Mash1* is required for the development of central serotonergic neurons. *Nat Neurosci* 2004; 7:589–95.
37. Sugino K, Hempel CM, Miller MN, Hattox AM, Shapiro P, Wu C, Huang ZJ, Nelson SB. Molecular taxonomy of major neuronal classes in the adult mouse forebrain. *Nat Neurosci* 2006; 9:99–107.
38. Ben-Arie N, Bellen HJ, Armstrong DL, McCall AE, Gordadze PR, Guo Q, Matzuk MM, Zoghbi HY. *Math1* is essential for genesis of cerebellar granule neurons. *Nature* 1997; 390: 169–72.
39. Feng L, Xie X, Joshi PS, Yang Z, Shibasaki K, Chow RL, Gan L. Requirement for *Bhlhb5* in the specification of amacrine and cone bipolar subtypes in mouse retina. *Development* 2006; 133:4815–25.
40. Gross MK, Dottori M, Goulding M. *Lbx1* specifies somatosensory association interneurons in the dorsal spinal cord. *Neuron* 2002; 34:535–49.
41. Moran-Rivard L, Kagawa T, Saueressig H, Gross MK, Burrill J, Goulding M. *Evx1* is a postmitotic determinant of v0 interneuron identity in the spinal cord. *Neuron* 2001; 29:385–99.

42. Muller T, Brohmann H, Pierani A, Heppenstall PA, Lewin GR, Jessell TM, Birchmeier C. The homeodomain factor *lhx1* distinguishes two major programs of neuronal differentiation in the dorsal spinal cord. *Neuron* 2002; 34:551–62.
43. Pierani A, Moran-Rivard L, Sunshine MJ, Littman DR, Goulding M, Jessell TM. Control of interneuron fate in the developing spinal cord by the progenitor homeodomain protein *Dbx1*. *Neuron* 2001; 29:367–84.
44. Shirasawa S, Arata A, Onimaru H, Roth KA, Brown GA, Horning S, Arata S, Okumura K, Sasazuki T, Korsmeyer SJ. *Rnx* deficiency results in congenital central hypoventilation. *Nat Genet* 2000; 24:287–90.
45. Shu W, Cho JY, Jiang Y, Zhang M, Weisz D, Elder GA, Schmeidler J, De Gasperi R, Sosa MA, Rabidou D, Santucci AC, Perl D, Morrissey E, Buxbaum JD. Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the *Foxp2* gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9643–8.
46. Machold R, Fishell G. *Math1* is expressed in temporally discrete pools of cerebellar rhombic-lip neural progenitors. *Neuron* 2005; 48:17–24.
47. Cheng L, Arata A, Mizuguchi R, Qian Y, Karunaratne A, Gray PA, Arata S, Shirasawa S, Bouchard M, Luo P, Chen CL, Busslinger M, Goulding M, Onimaru H, Ma Q. *Tlx3* and *Tlx1* are post-mitotic selector genes determining glutamatergic over GABAergic cell fates. *Nat Neurosci* 2004; 7:510–17.
48. Ding YQ, Marklund U, Yuan W, Yin J, Wegman L, Ericson J, Deneris E, Johnson RL, Chen ZF. *Lmx1b* is essential for the development of serotonergic neurons. *Nat Neurosci* 2003; 6:933–8.
48. Durand E, Dager S, Pattyn A, Gaultier C, Goridis C, Gallego J. Sleep-disordered breathing in newborn mice heterozygous for the transcription factor *Phox2b*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:238–43.
50. Pressman CL, Chen H, Johnson RL. *LMX1B*, a LIM homeodomain class transcription factor, is necessary for normal development of multiple tissues in the anterior segment of the murine eye. *Genesis* 2000; 26:15–25.
51. Dutschmann M, Herbert H. The Kölliker-Fuse nucleus mediates the trigeminally induced apnoea in the rat. *Neuroreport* 1996; 7:1432–6.
52. Mizusawa A, Ogawa H, Kikuchi Y, Hida W, Shirato K. Role of the parabrachial nucleus in ventilatory responses of awake rats. *J Physiol* 1995; 489:877–84.
53. Riche D, Denavit-Saubie M, Champagnat J. Pontine afferents to the medullary respiratory system: anatomofunctional correlation. *Neurosci Lett* 1979; 13:151–5.
54. Smith JC, Morrison DE, Ellenberger HH, Otto MR, Feldman JL. Brainstem projections to the major respiratory neuron populations in the medulla of the cat. *J Comp Neurol* 1989; 281:69–96.
55. John WM, Glasser RL, King RA. Rhythmic respiration in awake vagotomized cats with chronic pneumotaxic area lesions. *Respir Physiol* 1972; 15:233–44.
56. Byrum CE, Guyenet PG. Afferent and efferent connections of the A5 noradrenergic cell group in the rat. *J Comp Neurol* 1987; 261:529–42.
57. Chamberlin NL, Saper CB. A brainstem network mediating apneic reflexes in the rat. *J Neurosci* 1998; 18:6048–56.
58. Jansen AH, Chernick V. Site of central chemosensitivity in fetal sheep. *J Appl Physiol* 1975; 39:1–6.
59. Berger AJ. Dorsal respiratory group neurons in the medulla of cat: spinal projections, responses to lung inflation and superior laryngeal nerve stimulation. *Brain Res* 1977; 135:231–54.
60. Ezure K, Manabe M, Yamada H. Distribution of medullary respiratory neurons in the rat. *Brain Res* 1988; 455:262–70.
61. Saether K, Hilaire G, Monteau R. Dorsal and ventral respiratory groups of neurons in the medulla of the rat. *Brain Res* 1987; 419:87–96.
62. Ellenberger HH, Feldman JL. Brainstem connections of the rostral ventral respiratory group of the rat. *Brain Res* 1990; 513:35–42.
63. Gray PA, Rekling JC, Bocchiaro CM, Feldman JL. Modulation of respiratory frequency by peptidergic input to rhythmogenic neurons in the preBötzinger complex. *Science* 1999; 286:1566–8.
64. Merrill EG, Lipski J, Kubin L, Fedorko L. Origin of the expiratory inhibition of nucleus tractus solitarius inspiratory neurones. *Brain Res* 1983; 263:43–50.
65. Onimaru H. Studies of the respiratory center using isolated brainstem-spinal cord preparations. *Neurosci Res* 1995; 21:183–90.
66. Onimaru H, Homma I. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. *J Neurosci* 2003; 23:1478–86.
67. Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991; 254:726–9.
68. Alheid GF, Gray PA, Jiang MC, Feldman JL, McCrimmon DR. Parvalbumin in respiratory neurons of the ventrolateral medulla of the adult rat. *J Neurocytol* 2002; 31:693–717.
69. Alheid GF, Milsom WK, McCrimmon DR. Pontine influences on breathing: an overview. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 143:105–14.
70. Dutschmann M, Morschel M, Kron M, Herbert H. Development of adaptive behaviour of the respiratory network: implications for the pontine Kölliker-Fuse nucleus. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 143:155–65.
71. Ezure K, Tanaka I. Distribution and medullary projection of respiratory neurons in the dorsolateral pons of the rat. *Neuroscience* 2006; 141:1011–23.
72. Guyenet PG, Mulkey DK, Stornetta RL, Bayliss DA. Regulation of ventral surface chemoreceptors by the central respiratory pattern generator. *J Neurosci* 2005; 25:8938–47.

73. Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA, Mulkey DK. Retrotrapezoid nucleus: a litmus test for the identification of central chemoreceptors. *Exp Physiol* 2005; 90:247–53.
74. Janczewski WA, Feldman JL. Distinct rhythm generators for inspiration and expiration in the juvenile rat. *J Physiol* 2006; 570:407–20.
75. Kobayashi S, Onimaru H, Inoue M, Inoue T, Sasa R. Localization and properties of respiratory neurons in the rostral pons of the newborn rat. *Neuroscience* 2005; 134:317–25.
76. Onimaru H, Homma I, Feldman JL, Janczewski WA. The para-facial respiratory group (pFRG)/pre-Botzinger complex (preBotC) is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. *J Appl Physiol* 2006; 100:2094–5.
77. Mellen NM, Janczewski WA, Bocchiaro CM, Feldman JL. Opioid-induced quantal slowing reveals dual networks for respiratory rhythm generation. *Neuron* 2003; 37:821–6.
78. Onimaru H, Kumagawa Y, Homma I. Respiration-related rhythmic activity in the rostral medulla of newborn rats. *J Neurophysiol* 2006; 96:55–61.
79. Zhao ZQ, Scott M, Chiechio S, Wang JS, Renner KJ, Gereau RWt Johnson RL, Deneris ES, Chen ZF. Lmx1b is required for maintenance of central serotonergic neurons and mice lacking central serotonergic system exhibit normal locomotor activity. *J Neurosci* 2006; 26:12781–8.
80. Qian Y, Shirasawa S, Chen CL, Cheng L, Ma Q. Proper development of relay somatic sensory neurons and D2/D4 interneurons requires homeobox genes *Rnx/Tlx-3* and *Tlx-1*. *Genes Dev* 2002; 16:1220–33.
81. Pattyn A, Goridis C, Brunet JF. Specification of the central noradrenergic phenotype by the homeobox gene *Phox2b*. *Mol Cell Neurosci* 2000; 15:235–43.
82. Goridis C, Brunet JF. Transcriptional control of neurotransmitter phenotype. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9:47–53.
83. Kubin L, Alheid GF, Zuperku EJ, McCrimmon DR. Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. *J Appl Physiol* 2006; 101:618–27.
84. Takakura AC, Moreira TS, Colombari E, West GH, Stornetta RL, Guyenet PG. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO₂-sensitive neurons in rats. *J Physiol* 2006; 572:503–23.
85. Ezure K, Tanaka I. GABA, in some cases together with glycine, is used as the inhibitory transmitter by pump cells in the Hering-Breuer reflex pathway of the rat. *Neuroscience* 2004; 127:409–17.
86. Ezure K, Tanaka I, Kondo M. Glycine is used as a transmitter by decrementing expiratory neurons of the ventrolateral medulla in the rat. *J Neurosci* 2003; 23:8941–8.
87. Ezure K, Tanaka I, Saito Y. Brainstem and spinal projections of augmenting expiratory neurons in the rat. *Neurosci Res* 2003; 45:41–51.
88. Schreihofer AM, Stornetta RL, Guyenet PG. Evidence for glycinergic respiratory neurons: Bötzing neurons express mRNA for glycinergic transporter 2. *J Comp Neurol* 1999; 407:583–97.
89. Feldman JL, Loewy AD, Speck DF. Projections from the ventral respiratory group to phrenic and intercostal motoneurons in cat: an autoradiographic study. *J Neurosci* 1985; 5:1993–2000.
90. Stornetta RL, Sevigny CP, Guyenet PG. Inspiratory augmenting bulbospinal neurons express both glutamatergic and enkephalinergic phenotypes. *J Comp Neurol* 2003; 455:113–24.
91. Yokota S, Tsumori T, Ono K, Yasui Y. Glutamatergic pathways from the Kolliker-Fuse nucleus to the phrenic nucleus in the rat. *Brain Res* 2004; 995:118–30.
92. Stornetta RL, Rosin DL, Wang H, Sevigny CP, Weston MC, Guyenet PG. A group of glutamatergic interneurons expressing high levels of both neurokinin-1 receptors and somatostatin identifies the region of the pre-Botzinger complex. *J Comp Neurol* 2003; 455:499–512.

Pregledni članak

OSNOVI I KLINIČKI ASPEKTI INFEKCIJA CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA I KIČMENE MOŽDINE – APSCES I EMPIJEM

Apsces i empijem

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

Sažetak

Empijem i apsces su infekcije koje zahvataju strukture centralnog nervnog sistema i kičmene moždine. Širenje apscesa i empijema je višestruko: kontinuiranim putem, hematogenim i direktnom inokulacijom uzročnika. Etiološki najčešći uzročnici su bakterije - *Streptococcus spp.* i *Staphylococcus spp.*, te rijetko mogu uzročnici mogu biti gljivičnog i parazitarog porijekla. Klinička slika se ogleda u prezentaciji općeg infekta (temperatura), znacima povišenog intrakranijalnog pritiska (mučnina, povraćanje, glavobolja), te karakterističnim neurološkim nalazom u zavisnosti od lokalizacije žarišta (hemiplegija/hemipareza, difazija/afazija, pozitivni meningealni znaci, epileptični napadi). Za uspostavljanje dijagnoze zlatni standard predstavljaju radiološki snimci (kompjuterska tomografija ili magnetna rezonansa glave s kontrastnim serijama) uz karakterističnu prezentaciju kliničkeslike. Tretman najčešće uključuje kombinovani vid liječenja – hirurška intervencija i antimikrobna terapija, ali bitno je napomenuti da postoje indikacije kada se hirurški tretman zahtjeva, a kada se ovo oboljenje može tretirati samostalno antimikrobnom terapijom.

Ključne riječi: infekcija, centralni nervni sistem, liječenje

Autor za korespodenciju:

Nadija Ekinović

Odjel neurohirurgije, Kantonalna bolnica Zenica,

Crkvice 67, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 447 456

Email: nadijae@hotmail.com

Uvod

Apsces i empijem su oboljenja infektivnog karaktera koji mogu da zahvataju strukture centralnog nervnog sistema (u nastavku: CNS) i kičmene moždine. To su rijetka oboljenja nervnih struktura s značajnim morbiditetom i mortalitetom (1). Apsces mozga svojom strukturom predstavlja fokalnu, intraaksijalnu kolekciju purulentnih osobina koja predstavlja žarišno mjesto infekta. Sama patogeneza moždanog apscesa podrazumijeva inkolaciju uzročnika kontinuiranim putem, hematogenim putem ili direktnom traumom (2). Epidemiološki, apsces mozga se češće javlja u zemljama u razvoju u odnosu na razvijene zemlje, te pacijenti muškog spola obolijevaju češće u odnosu na pacijente ženskog spola. Također, statistički odnos pojave apscesa i empijema je 5:1, što znači na svaki 5 slučajeva cerebralnog apscesa javi se 1 slučaj subduralnog empijema. (3). Riziko faktori za razvoj moždanog apscesa uključuju prethodnu kranio cerebralnu traumu, hirurški zahvat, infekcije maksilofacijalnog i otorinolaringološkog porijekla, kongenitalno srčano oboljenje, plućni apsces, arterio-venske fistule, imunodeficientna oboljenja, te zloupotreba alkohola i psihoaktivnih supstanci (4). Moždani apsces se razvija u 4 faze: rani cerebritis, kasni cerebritis, faza rane kapsule i faza kasne kapsule. Pored moždanog parenhima, iako dosta rjeđe, apsces može zahvatiti i epiduralni prostor. Najčešće zahvate starije osobe, te zahtjeva promptnu reakciju uz adekvatan tretman (5). Za razliku od apscesa, lokalizacija empijema je van moždanog parenhima, neposredno ispod tvrde moždane ovojnice (*durae mater*) i paučinaste ovojnice (*arachnoidea*). Subduralni empijem je sve do 1943. godine bio klasifikovan kao subduralni apsces. To je neograničena infekcija supurativnog karaktera, koja, zbog nedostatka anatomske barijere, ima tendencu širenja preko površine mozga, zahvatajući interhemisferični prostor, te predstavljajući izazov u svim vidovima liječenja (6). Subduralni empijem se rjeđe javlja u odnosu na apsces, a kao i apsces češće zahvata pacijente muškog spola u odnosu na pacijente ženskog spola. Jedna od vrlo rijetkih lokalizacija subduralnog empijema jeste spinalni kanal. Do sada je opisano manje od 100 slučajeva spinalnog subduralnog empijema u svijetu (7). U nastavku ovog teksta će biti opisani najznačajniji aspekti etiologije, kliničke slike, dijagnoze i terapije s posebnim naglaskom na indikacije za hirurški tretman.

Etiologija i patogeneza

Do sada su utvrđena tri načina širenja cerebralnog apscesa. Sve do 1980. godine najčešći način širenja je bio kon-

tinuirani put, širenje direktnim zaražavanjem jednog tkiva drugim. Danas je najčešći način širenja hematogeni put ali u skoro dvije trećine slučajeva se izvor infekta ne može otkriti (3). Apscesi nastali hematogenim putem širenja su najčešće porijeklom iz plućnog tkiva (apsces pluća, bronhiektazije, plućni empijem, kongenitalne srčane anomalije kod djece, plućno arterijske fistule, te bakterijski endokarditis). Kontinuiranim putem širenja najčešće nastaju iz bakterijskog sinusitisa. Sama lokalizacija apscesa može ukazivati na lokaciju sinusitisa. Skoro se uvijek razvijaju u okviru jednog žarišta. Razvoj apscesa direktnom traumom je vrlo rijetka pojava (2). Kao i apscesi, empijemi imaju sličan način širenja. Za razliku od apscesa, razvoj empijema je najčešće posljedica kontinuiranog puta širenja (porijeklom iz bakterijskog sinuzitisa) (8). Cerebralni apsces se razvija kroz četiri faze: rani cerebritis, kasni cerebritis, faza rane kapsule, faza kasne kapsule. Rani cerebritis se razvija u prva tri dana od inokulacije uzročnika. Slabo je ograničen od okolnog tkiva. Ako se tada ne započne liječenje nastupa druga faza. Kasni cerebritis se razvija u narednih 5 dana. Nejasno je ograničen od okolnog tkiva, ali se može evidentirati nekrotični centar. Faza rane kapsule nastupa u naredna tri dana (10-13 dana od početka infekcije). U ovoj fazi apsces je jasnije ograničen od okolnog tkiva, jasno se uočava nekrotični centar, te se počinje razvijati neovaskularizacija. Nakon 14. dana kolagena kapsula je u potpunosti formirana, prisutna je glijoza perikapsularno, te je jasno ograničena od okolnog tkiva (5) (3). Uzročnici apscesa i subduralnog empijema ne moraju uvijek biti identificirani. Čak u 25% slučajeva uzročnik apscesa je nepoznat, dok se taj procenat može podići i na 40% kod subduralnog empijema. U oba slučaja najčešći uzročnici su uzročnici bakterijskog porijekla, te budu u direktnoj vezi s primarnim infektivnim žarištom (9). Kao najčešći uzročnik apscesa i subduralnog empijema mozga budu sojevi *Staphylococcus spp.* i *Streptococcus spp.* Pored bakterijskog porijekla, uzročnici mogu da budu i gljivičnog porijekla, te rijetko parazitarog porijekla (*Angiostrongylus cantonensis*) (10). Potrebno uzeti u obzir da imunokompromitirajuća oboljenja poput AIDS-a često omogućavaju nastajanje infekta uzročnicima gljivičnog porijekla (*Toxoplasma gondii*, *Nocardia asteroides*, *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes*, i ostali) (1). Kod djece uzročnici apscesa i empijema su najčešće bakterijski. U tu grupu spadaju gram – pozitivni i gram – negativni cocci (*Streptococcus spp.* i *Staphylococcus spp.*), kao i gram – negativni bacili (*Proteus mirabilis*, *Haemophilus*, *Aphrophilus*, *Citrobacter Diversus*, *E. Coli*, *Eikenella Corrodens*) kao najčešće vrste bakterija (11).

Klinička slika

Apscesi kao i empijemi mozga se najčešće prezentiraju simptomima općeg infekta (temperatura), znacima povišenog intrakranijalnog pritiska (mučnina, povraćanje, glavobolja). Tipična slika apscesa može da imitira tumor na moždanom parenhimu, najčešće kao posljedica mass-efekta lezije na okolno moždano tkivo. Osnovna razlika u kliničkoj slici jeste što kod apscesa nastupa značajno brža progresija tegoba u odnosu na razvoj tumorske lezije. U zavisnosti od lokalizacije u neurološkom statusu subduralnog empijema možemo pronaći motorni deficit u vidu hemiplegije/hemipareze, difazije/afazije, pozitivne meningealne znakove, te napade po tipu epilepsije (3). Također se mogu javiti ispadi u kranijalnim nervima (pogotovo kod infratentorijalne lokalizacije infekta), kao i cerebrelarni simptomi kao što su nestabilnost pri hod, ataksija, itd. (12).

Kod djece klinička slika dosta dramatičnije izgleda. Pored znakova povišenog intrakranijalnog pritiska, moguće je evidentirati porast obima glave kao i napetost fontanele kod novorođenčadi. Mogu se očekivati pozitivni meningealni znaci. Novorođenčad su najčešće afebrilna (12) (13) (11). Vrlo rijetko, subduralni empijem se može razvidi na kičmenoj moždini. Zahvataju i pedijatrijsku i adultnu populaciju. Klinička slika je nekarakteristična, te zavisi od lokalizacije i dužine trajanja inektivnog precisa, najčešće se ogleda u pojavi meningealne iritacije, radikalne boli, slabosti muskulature, te povišenom temperaturom. Mučnina i povraćanje se također mogu javiti (5) (14).

Dijagnoza

Za uspostavljanje dijagnoze prvi korak predstavlja klinička prezentacija. Te uprkos boljim karakteristikama, većoj preciznosti i razlučivosti magnetne rezonanse, izbor incijalne radiološke dijagnostike bi trebao biti CT (kompjuterska tomografija) glave, zbog bolje dostupnosti i veće brzine. Kod sumnje na infratentorijalnu lokalizaciju infekta CT nije dovoljno senzitivna radiološka metoda, te zbog kompleksnih anatomskih struktura koje pripadaju stražnjoj lobanjskoj jami česta je pojava artefakta na snimcima koji otežavaju samo očitavanje nalaza. Iako snimanje magnetne rezonanse (MRI) glave ima svoje negativne strane, pri sumnji na intratentorijalnu lokalizaciju apscesa ili empijema poželjniji je izbor u narednom koraku (12). Dalje, kod supratentorijalne lokalizacije apscesa preporučuje se CT glave, inicijalno, a potom MRI glave radi dopune

dijagnostičke obrade i potvrde sumnje. Na ovim snimcima moguće je odrediti II, III i IV stadij apscesa (kasni cerebritis, faza rane i faza kasne kapsule), s tim da je potrebno naglasiti da postoji sličnost u prezentaciji apscesa i cistične tumorske lezije moždanog parenhima kako u kliničkoj slici tako i na radiološkom snimku (1). Kod supratentorijalnih subduralnih empijema CT nalaz iako načinjen s kontrastnom serijom može da zavara, te se u tom slučaju, ako i dalje postoji sumnja, može preporučiti ponovni snimak ili načiniti MRI glave s kontrastnom serijom (3).

Chenxi et al. opisuje slučaj u kojem je pacijent s dijagnozom sekundarnog glioblastoma greškom tretiran pod dijagnozom apscesa parazitarog porijekla (uzročnik - *Angiostrongylus cantonensis*). Dužina trajanja kliničke slike je bila 7 godina, te simptomatologija kao i anamnestički podaci usmjeravali su ka dijagnozi apscesa. Tu se navodi jasan primjer kako klinička prezentacija i nalaz slike tumora može da imitira sliku formiranog apscesa (15).

Lumbalna punkcija nije apsolutno kontraindicirana, ali se ne preporučuje ni kod apscesa, ni kod empijema. Biohemijska i mikrobiološka dijagnostika likvora nije dovoljno senzitivna metoda, te će se rijetko izolovati parametri koji mogu da usmjere dijagnostičku obradu. U slučaju da su meningealni znaci pozitivni (kao znak da je infekst zahvatio moždane ovojnice) analiza likvora može donijeti pozitivne rezultate (3).

Tretman

Kod sumnje na postojanje cerebralnog apscesa izbor najboljeg tretmana će da zavisi od trenutnog kliničkog stanja pacijenta, kao i nalaza radiološke dijagnostike. Najčešći izbor je kombinacija hirurškog i medikamentoznog tretmana. Potrebno je naglasiti da hirurško liječenje nije uvijek indicirano.

Samostalni medikamentozni tretman može se uključiti kod pacijenata – u početnom stadiju (rani i kasni cerebritis, prije formiranja kapsule) kada se smatra da je prodor antimikrobika veći čime se može postići efikasniji tretman, te kada klinička slika ne traje duže od 2 sedmice, čiji je promjer lezije manji od 2 - 3 cm, koji pokazuju značajno kliničko poboljšanje na tretman u prvih 7 dana. Također samostalni medikamentozni tretman je potrebno razmotriti ako se evidentiraju multipli apscesi (pogotovo malog dijametara), ako je pacijent nezadovoljavajućeg kliničkog stanja s anesteziološkog aspekta (potrebno je napomenuti da stereotaksijska biopsija izvodiva kod sva-

kog pacijenta s urednim nalazom koagulograma), ako je lokalizacija apscesa teško dostupna, te ako je evidentan prateći meningitis/ependimitis (16).

Najpoželjniji tretman subduralnog empijema uključuje kombinovano liječenje (hirurško i antimikrobno). Nehirurško liječenje postoji kao mogućnost izbora kod pacijenata s minimalnim neurološkim deficitom, kada klinička slika ne traje dugo, te ako pacijent pokaže značajno poboljšanje na medikamentozni tretman u toku prve sedmice (7).

Medikamentozni tretman incijalno obuhvata antibiotik širokog spektra kod sumnje na bakterijski apsces (kao najčešće izolovani uzročnik). Po izolaciji uzročnika antibiotska terapija se koriguje u skladu s antibiogramom. Kod sumnje na apscese drugih uzročnika (gljivice ili paraziti) uključuje se terapija specifična za tu grupu uzročnika. Dužina trajanja terapije je višemjesečna. Kontrolni snimak CT ili MRI može pokazati redukciju žarišta kao pozitivan znak na terapijsko djelovanje (3).

Indikacije za hirurški tretman

Kod sumnje na cerebralni apsces, ako pacijent ne pokazuje kliničko poboljšanje na antimikrobnu terapiju, ako postoji značajan „*mass – effect*“ na okolno moždano tkivo (pogotovo kod apscesa dijametra većeg od 3 cm), nemogućnost uspostavljanja jasne dijagnoze, lokalizacija u blizini moždane komore, klinička slika povišenog intrakranijalnog pritiska, deterioracija stanja svijesti do

kome, ako se evidentira apsces traumatskog porijekla s prisutnim stranim tijelom, te ako se sumnja na apsces gljivičnog uzročnika preporučuje se hirurški vid tretmana, uz podršku adekvatne antimikrobne terapije (3).

Subduralni empijemi u većini slučajeva zahtjevaju hirurški tretman uz antimikrobnu terapijsku podršku. Poznato je da u ranijim fazama bolesti, kolekcija ima tečniju formu te je njena evakuacija dosta jednostavnija. Zbog toga se empijemi mogu hirurškim putem tretirati na više načina (17-20).

Zaključak

Subduralni empijemi i apscesi nisu česta stanja. Danas, zahvaljujući tehnološkom napretku, te većom dostupnošću radiološke dijagnostike i antimikrobika, njihov morbiditet i mortalitet značajno je reduciran. Uprkos tome, ovakve infekcije i dan danas predstavljaju ogroman dijagnostički i terapijski izazov. Prezentacija kliničke slike diferencijalno dijagnostički daje široki spektar drugih neinfektivnih stanja. Konzervativnim liječenjem se može većina pacijenata tretirati, s tim da je kombinovani način danas najčešći izbor tretmana. Ranija istraživanja su pokazala da se i apscesi i empijemi u svojim ranim fazama oboljenja mogu tretirati bez hirurške intervencije zato nam ostaje neodgovoreno pitanje – Zbog čega je kombinacija hirurške intervencije i antimikrobne terapije najčešći izbor tretmana.

Potrebno je uložiti više rada u istraživanje njegove prirode u cilju boljeg menadžmenta samog oboljenja.

Reference

1. Chi SH, Haneul L, Min PH, Ji HK, Kyung-Su K. Brain abscess caused by chronic invasive actinomycosis in the nasopharynx. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e0406.
2. Shakeel A, Lal R, Ali A, Raza R. Outcome of burr-hole aspiration of brain abscess. *Pak J Med Sci* 2007; 33(5):1161-65.
3. Mark S. Greenberg M. *Handbook of Neurosurgery*. 8th ed. Thieme Medical Publishers I, editor. Tampa: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2016.
4. Jacob B, Michael DP, Diederik vdB, Matthijs CB, Henrik N. 1396. Risk Factors for Brain Abscess: A Nationwide Population-based Nested Case–Control Study. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6:S507-8.
5. Ioannis D,S, Aggeliki F, Kostas F, Vassilios D. Holospinal epidural abscess in elderly patient: A case presentation and review. *Surgical Neurology International* 2019; 10:204.
6. Ruth P, Celia O. Parafalcine subdural empyema: The unresolved controversy over the need for surgical treatment. *Surgical Neurology International* 2019; 10: 203.
7. De Bonis P, Anile C, Pompucci A, Labonia M, Lucantoni C, Mangiola A. Cranial and spinal subdural empyema. *British Journal of Neurosurgery* 2009; 23:335-40.
8. Joseph Y, Michael R. Check the Ear. The Importance of Ear Examinations in Assessment of Intracranial Subdural Empyema. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2019; 4:120.
9. Jing L, Renyuan B, Yuguo L, Verena S, Shuixing Z, Peter C,vZ, et al. MRI detection of bacterial brain abscesses and monitoring of antibiotic treatment using bacCEST. *Magn Reson Med* 2018; 80:662-71.
10. Jonghyun P, Woo SK, Han KK, Tae HB. Intracranial abscess from facial cellulitis. *Arch Craniofac Surg* 2019; 20:332-5.

11. Tifha M, Ben AA, Saadaoui K, Ben HK, Gueddiche MN, Samia T, et al. Pyogenic brain abscess in children: a Tunisian multi-center experience. *African Health Sciences* 2018; 18:560-8.
12. Eleftherios N, Dimitrios G, Evangelos D, Ioannis N, Alexios B, George S, et al. Pediatric infratentorial subdural empyema: A case report. *Surgical Neurology International* 2018; 9:104.
13. Tandean, S; Hendriansyah, L; Djokomuljanto, S, et al. Neuroendoscopic aspiration and lavage of intraventricular empyema following shunt infection in infants. *Pan Afr Med J* 2018; 31:15.
14. Elena K, James AS. Pediatric Holocord Epidural Abscess Treated with Apical Laminotomies with Catheter-directed Irrigation and Drainage. *Cureus* 2019; 11:e5733.
15. Chenxi L, Wenlong X, Pan L, Yukui W. A Mistaken Diagnosis of Secondary Glioblastoma as Parasitosis. *Front Neurol* 2019; 10:952.
16. Kenneth A,S, Robert J,C. Thalamic Abscess in a Newly Diagnosed Diabetic Patient. *Case Reports in Infectious Diseases* 2019.
17. YS K, SP J, DJ S, SH K, TS K. Delayed intracranial subdural empyema following burr hole drainage: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e0664.
18. Amanda C, Ronen BA, Dimitrios PK. Mucormycosis of the Central Nervous System. *Journal of Fungi (Basel)* 2019; 5:59.
19. Mohit A, Manoj P, Smriti P, Shashank SK. Spontaneous Resolution of Brain Abscess by Rupture into Middle Ear. *Asian Journal of Neurosurgery* 2019; 14:1011-12.
20. Xin Y, Rui L, Yaming W, Hulin Z, Jinhui C, Jianning Z, et al. CONSORT: May stereotactic intracavity administration of antibiotics shorten the course of systemic antibiotic therapy for brain abscesses? *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e6359.

UNIQA “Sigurna profesija”

Program prevencije i zaštite pripadnika medicinskih i srodnih djelatnosti

*Želimo Vas uvesti u svijet zaštite, Vas i Vaše medicinske profesije. Vođeni tom idejom naš cjelokupni program zaštite medicinske profesije objedinili smo pod nazivom **UNIQA Sigurna profesija** - najbolje rješenje za sve neželjene okolnosti na koje nemate uticaja.*

Kome je “Sigurna profesija” namijenjena?

“Sigurna profesija” je program namijenjen isključivo za pripadnike medicinske profesije: ljekare, doktore stomatologije, inženjere medicinske biohemije, farmaceute i zdravstvene radnike.

UNIQA je prva i jedina osiguravajuća kuća u Bosni i Hercegovini koja nudi jedinstven model podrške za pripadnike medicinske profesije.

Program “Sigurna profesija” omogućava da djelujete unaprijed i zaštitite svoju karijeru pomoću specijaliziranih osiguranja profesionalnih rizika.

Šta sadrži program “Sigurna profesija”?

Osiguranje pokriva materijalne i nematerijalne štete počinjene trećim licima prilikom obavljanja medicinske djelatnosti kao profesionalne djelatnosti, kao i pokriva za troškove pravnog savjetovanja, advokata i vještačenja u disciplinskom, prekršajnom ili krivičnom postupku, te isplatu dnevne naknade za osiguranu osobu na ime izgubljenog prihoda za svaki dan koji osigurano lice ne radi.

Program sadrži:

- ✓ osiguranje finansijskih gubitaka
- ✓ osiguranje pravne zaštite
- ✓ osiguranje od profesionalne odgovornosti

Osiguranje finansijskih gubitaka

Osiguran je finansijski gubitak uzrokovan prekidom rada osigurane djelatnosti ili ordinacije, te dio izgubljenog prihoda zdravstvenog radnika kao posljedice bolesti ili nesretnog slučaja osigurane osobe, kao i karantene uvedene zbog zaraze ili epidemije.

Osiguranje pravne zaštite u krivičnom i prekršajnom postupku

Osiguranje pravne zaštite ima za cilj pružanje pravne zaštite zdravstvenim radnicima i naknadu troškova koji nastanu kao posljedica radnji i propusta u obavljanju medicinske djelatnosti kao profesionalne djelatnosti.

Osiguranje od profesionalne odgovornosti

Obuhvata rizike koji mogu nastati tokom obavljanja poslova iz djelokruga osigurane, profesionalne djelatnosti, za koju je zdravstveni radnik stručno i znanstveno osposobljen unutar ustanove u kojoj djeluje.

**Više informacija putem besplatnog info telefona
080 02 02 51 ili putem www.uniqa.ba**

Stručni članak

ANATOMSKE VARIJACIJE BAZALNOG ARTERIJSKOG PRSTENA MOZGA (CIRCULUS ARTERIOSUS CEREBRI - WILLIS)

Varijacije bazalnog arterijskog prstena

Kenan Jupi¹, Hakija Bečulić^{2,3}

Sažetak

Bazalni arterijski prsten mozga je važna anatomska struktura na bazi mozga koju tvore arterijski krvni sudovi. Sastavne komponente ove strukture jesu grane unutrašnje karotidne arterije, prednja moždana arterija, prednja komunikantna arterija, stražnja komunikantna arterija i stražnja moždana arterija.

Poznavanje strukture i anatomske varijacije Willisijevog prstena je veoma važno, posebno u kliničkoj evaluaciji patologije na krvnim sudovima mozga i njihovom razlikovanju od anatomske varijacije.

Ključne riječi: krvni sudovi, mozak, varijacije

Autor za korespondenciju:

Kenan Jupi¹

Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici

Travnička cesta 1, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon :+387 60 3500 352

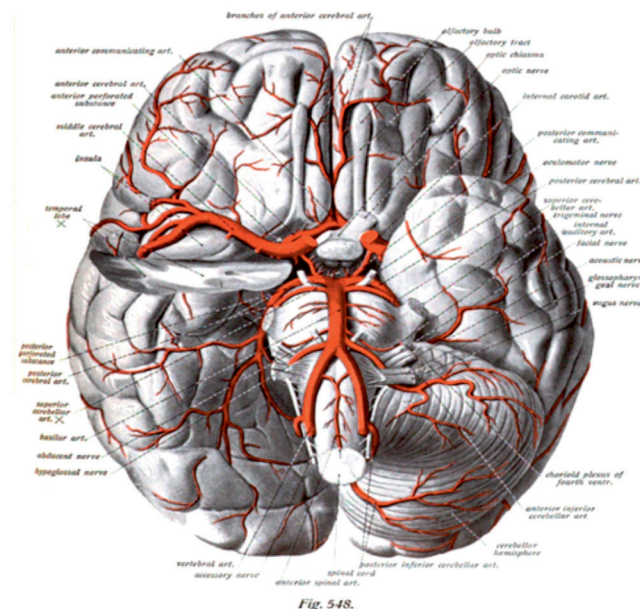
E-mail: kenanjupic7@gmail.com

¹Student medicinskog fakulteta Univerziteta u Zenici, ²Odjel neurohirurgije Kantonalna bolnica Zenica, ³Katedra za anatomiju Medicinski fakultet Univerziteta u Zenici, Zenica, Bosna i Hercegovina

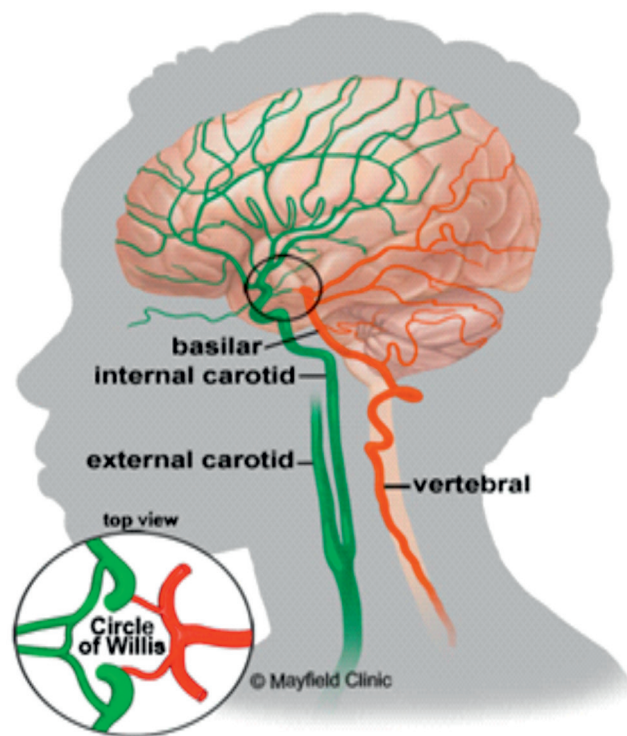
Uvod

Circulus arteriosus cerebri (CAC) s. *circulus Willisii* ili Willisov prsten je važna anatomska struktura na bazi mozga koju tvore arterijski krvni sudovi. Sastavne komponente ove strukture jesu grane unutrašnje karotidne arterije: *a. cerebri anterior* (ACA), *a. communicans anterior* (ACoA), *a. communicans posterior* (PCoA), kao i *a. cerebri posterior* (PCA) - grana *a. basilaris* (BA). CAC se može podijeliti na prednji i stražnji segment. Prema većini autora, stražnji segment grade inicijalni dijelovi *a. cerebri posterior* i *a. communicans posterior* sa obje strane. Iz prednje cirkulacije, u sastav Willisovog prstena, ulaze *a. cerebri anterior* i njena poveznica sa onom suprotne strane - *a. communicans anterior*. Same komunikatne arterije mogu biti jako korisne ukoliko zbog suženja dođe do slabije perfuzije mozga na jednoj strani. One mogu kompenzirati taj nedostatak tako da dio arterijske krvi opskrbljuje i kontralateralnu stranu mozga. "Prsten" kako stoji u nazivu, prisutan je u svega 18 % populacije, npr. *a. communicans posterior* je hipoplastična kod 20-25% populacije (1).

Prošlo je nekoliko stoljeća od trenutka kada je *Thomas Willis* (1664.) opisao arterijski krug na bazi mozga i ingenioznim eksperimentima verifikovao njegov funkcionalni značaj. Ipak, ova specifična vaskularna struktura do današnjeg dana je zadržala punu aktuelnost u anatomskom i funkcionalnom smislu (2).



Slika 1. Arterije baze lobanje (pogled odozdo, temporalni lobus cerebri i hemisfera cerebeluma odstranjeni) (izvor: *Dr. Johannes Sobotta - Atlas and Text-book of Human Anatomy Volume III Vascular System, Lymphatic system, Nervous system and Sense Organs*)



Slika 2. Formiranje prednjeg i stražnjeg segmenta Willisovog prstena (izvor: mayfieldclinic.com/pe-aneuryn)

Varijacije i veza s aneurizmom

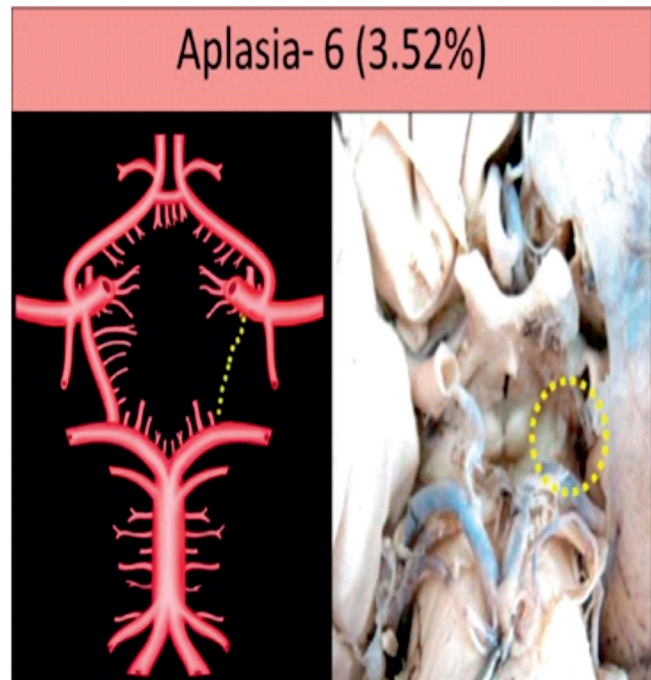
Aneurizme su ispupčenja nalik na balon, koja predstavljaju abnormalna proširenja stijenke arterija. Kako "balon" raste, postaje sve slabiji, i krvni pritisak može dovesti do propuštanja stijenke, ili čak naglog otvaranja - na taj način dovesti do smrtonosnog krvarenja - SAH (subarachnoidalna hemoragija). Većina aneurizmi ne pokazuju simptome sve dok ne dođe do rupture, simptome eventualno mogu pokazivati ukoliko zbog abnormalnog rasta naprave kompresiju na živac ili slično (3). Izvršeno je istraživanje na 128 slučajeva operisanih aneurizmi na "Haydarpaşa Numune Teaching and Research Hospital" između 2008 i 2014 sa digitalnom suptrakcionom angiografijom (DSA). Vaskularne varijacije kao što su hipoplazija, aplazija (izostanak), duplikacija, fenestracija, trifurkacija su zabilježene, a zatim upoređene sa spolom ispitanika, brojem aneurizmi, lokalizacijom, promjerom, sa namjerom da se pronađe njihov međusobni odnos (4). Studija je pokazala sljedeće rezultate:

- Varijacije prednjeg segmenta: najučestalije varijacije, prisutne kod 47 pacijenata (36,7%), od toga varijacija A1 segmenta prednje komunikatne arterije

je prisutna kod 44 pacijenta: 33 su imala hipoplastičnu arteriju, dok je kod 11 pacijenata nedostajala. U 68% slučajeva varijacija se nalazila na desnoj strani. Ustanovljeno je da je varijacija prednjeg segmenta u korelaciji sa aneurizmom AcoA. Kod 5 aneurizmi na bifurkaciji *a. carotis internae* (ICA) kao i dodatnih 6 (tri oftalmične, jedna gornja hipofizna, jedna paraklinoidna te jedna u zidu karotide) varijacije su znatno rjeđe (4).

-Varijacije zadnjeg segmenta: *a. communicans posterior*, u normalnim je slučajevima jedino anastomotično stablo između karotidnog i vertebro-bazilarnog sistema donje strane mozga (2).

U istraživanju vršenom na 86 preparata (Bogdano-
vić, Marinković, Malobabić), morfološke varijacije stražnje komunikantne arterije su podijeljene u 4 grupe: aplazija, hipoplazija, hiperplazija i odsustvo anastomoze. Na jednom preparatu je sa sigurnošću ustanovljena aplazija (izostanak). Na tom preparatu, na strani aplazije, *a. choroidea anterior* (AChA) je bila jako razvijena, iako ni ona nije anastomozirala sa *a. cerebri posterior*. Također treba napomenuti da kod odvajanja *a. cerebri posterior* od unutrašnje karotide, ne postoji "prava" *a. communicans posterior*. Hipoplastične (po kriteriju ovog autora sa prečnikom manjim od 0,6 mm) stražnje komunikantne arterije su bile prisutne u 25,6% slučajeva. Hiperplazija je ustanovljena kod 20,9% preparata (sa prečnikom većim od 1,0 mm). Odsustvo anastomoze je naravno prisutno kod osoba kod kojih nedostaje *a. communicans posterior*, tada je prekinut kontinuitet Willisovog kruga. Međutim, zanimljivo je i neobičajeno da anastomoza nedostaje i kod osoba koje imaju stražnju komunikantnu arteriju. O toj pojavi su pisali ranije i drugi autori, a u ovom radu je ta pojava zabilježena na 2 preparata. U tom slučaju *a. communicans posterior* završava buketom perforantnih grančica proksimalno od *a. cerebri posterior* (2). Istraživanje na 128 mozgova (4) pokazalo je 31 slučaj varijacije stražnjeg segmenta. Varijacija P1 segmenta stražnje cerebralne arterije je bila najučestalija (28 slučajeva- 24,2%), a podrazumijevala je njenu hipo i hiperplastičnost. 12 varijacija su bile desnostrane, 13 lijevostrane, a 6 bilateralne. Ipak, ustanovljena je značajnija veza između aneurizme stražnje komunikantne arterije i varijacije Willisovog prstena (4).



Slika 3. Nedostatak stražnje komunikantne arterije
(izvor:ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC58981067)

A. cerebri posterior je po uobičajenom shvatanju grana *a. basilaris*. Međutim po nekim autorima (Hasebe, 1928.), ona nastaje od *a. communicans posterior*, koju taj autor dijeli na proksimalni (*pars carotica*) i distalni (*pars basilaris*) segment. O karotidnom i bazilarnom segmentu govore i drugi autori: Kleiss (1942.), Mitterwallner (1955.), Krayenbiibl i Yasargil (1965.), Milenković (1974.). Svi navedeni autori konstatuju da od razvijenosti proksimalnog, odnosno distalnog dijela direktno zavisi način nastanka zadnje moždane arterije. Naime, ukoliko je jače razvijen *pars carotica*, onda *a. cerebri posterior* polazi od *a. carotis internae*. Međutim, ako je *pars basilaris* jako razvijen, tada je zadnja moždana arterija grana bazilarne arterije (2). Prema istraživanju na 86 preparata (2), bazilarno porijeklo *a. cerebri posterior* je bilo prisutno u 82,5% slučajeva, karotidno u 10,5%, a mješovito u 7 % slučajeva.

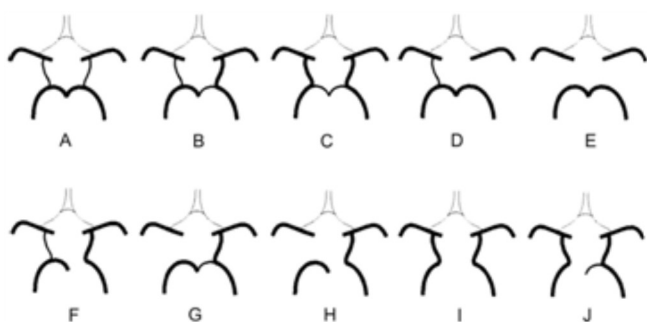
Uzimajući u obzir morfološke varijacije, klinički značaj i funkcionalne karakteristike zadnjeg segmenta Willisovog kruga, varijacije smo podijeli na dva tipa: normalni i insuficijentni. Normalan tip obuhvata slučajeve kod kojih postoji uobičajen kalibar *a. communicans posterior* i početnog dela *a. cerebri posterior*. Međutim, toj grupi pripadaju i slučajevi sa hiperplazijom zadnje komunikantne arterije čiji dijametar može ponekad da bude jednak kalibru zadnje moždane arterije. Normalan tip smo našli kod 61,4% preparata. Insuficijentan

tip odlikuje se postojanjem jedne ili više naprijed navedenih varijacija. U zavisnosti od vrste i broja tih varijacija, mi smo zadnji segment ove grupe podijelili na tri posebna tipa:

a) kod relativno insuficijentnog tipa postoji hipoplazija *a. communicans posterior* ili početnog dijela *a. cerebri posterior*. Ovaj tip je nađen kod 12,8% slučajeva;

b) kod signifikantno insuficijentnog tipa prisutna je hipoplazija *a. communicans posterior* i istovremeno hipoplazija bazilarnog dela *a. cerebri posterior* suprotne strane. Ovaj tip obuhvata i slučajeve sa hipoplazijom obje zadnje komunikantne arterije ili oba bazilarna segmenta zadnje cerebralne arterije. Učestalost ovih varijacija iznosila je 18,8%;

c) apsolutno insuficijentan tip obuhvata slučajeve sa aplazijom ili neanastomoziranjem pojedinih komponenti zadnjeg segmenta. Ovakve anomalije su od najvećeg kliničkog značaja, jer se tu radi o interupciji, odnosno prekidu kontinuiteta zadnjeg segmenta, a time i čitavog Willisovog kruga. Ovaj tip je postojao kod 7% slučajeva (2).



Slika 4. Varijacije posteriornog segmenta CAC (izvor: Jeton S, Selim C, Sadi BMRA study of anatomical variations of circulus arteriosus cerebri in healthy adults of Kosova)

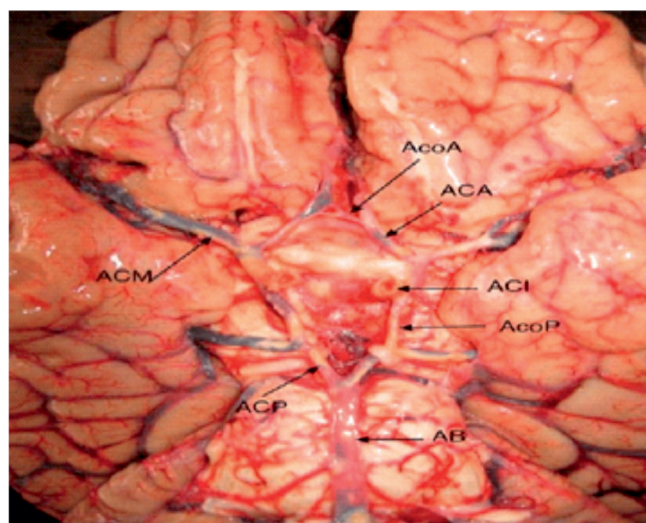
Specifični slučajevi povezani sa varijacijama

U vaskularizaciji subkortikalnih struktura ključnu ulogu igraju perforantne grane, porijeklom od *a. cerebri anterior* (nekoliko perforantnih grana od kojih je najznačajnija Heubnerova rekurentna arterija ili *a. striata anterior*) i *a. cerebri mediae* (*aa. lenticulostriatae*) (5).

Kod žene od 76 godina u Sjedinjenim Državama (SAD) je zabilježen slučaj bilateralnog infarkta nukleusa kaudatusa (6). Slučajevi bilateralnog infarkta *nc. caudatu-*

sa su izrazito rijetki (7). U ovom slučaju, ustanovljen je izostanak A1 segmenta *a. cerebri anterior*, pa je ulogu u bilateralnoj vaskularizaciji preuzela *a. recurrens - Heubner* desne ACA. Do stanja infarkta je došlo usljed stenoze perforantnih grana desne prednje cerebralne arterije (6), a na ovaj način je ustanovljena veza između varijacije Willisovog prstena i patološkog stanja.

Migrena je mnogo češće patološko stanje. Prema studiju provedenom na „National Ribat Teaching Hospital“, ispitano je 47 pacijenata sa migrenom u periodu između januara 2009 i decembra 2010. Oko 85 % odnosno 40 pacijenata je imalo defektan *Circulus Willisi*, dok je svega 15% (7 pacijenata) imalo normalnu konfiguraciju prstena. Nepotpun CW je bio kod 59,5% (28 pacijenata) od kojih je 12 imalo odsutne obje stražnje komunikantne arterije, 6 desnu, a odsutvo lijeve *a. communicans posterior* je uočeno kod 4 osobe. Hipoplastičnost sudova je ustanovljena kod 44,6% (21) ispitanika, od toga njih 17% (8 pacijenata) je imalo hipoplastične obje stražnje komunikantne arterije (8). Možemo, dakle, ustanoviti signifikantan odnos između varijacije *a. communicans posterior* i pojave migrene.



Slika 5. Prikaz Willisovog prstena na svježem preparatu, svi segmenti su prisutni (izvor 8).

Reference

1. Greenberg, Mark S, Handbook of Neurosurgery, 7th Edition, Thieme Medical Publishers, 2010
2. Bogdanović D, Marinković S, Malobabić S. Morphological variations of the posterior part of circle of Willis and their significance. *Folia anat Jug* 1978; 7(1):81-8.
3. mayfieldclinic.com/pe-aneurun.htm
4. Orakdogan M, Tural Emon S, Somay H, Engin T, IS M, Hakan T, Vascular Variations Associated with Intracranial Aneurysms. *Turk Neurosurg.* 2017; 27(6):853-62.
5. Ilić A. i saradnici, Anatomija centralnog nervnog sistema, deseto izdanje, Savremena administracija Beograd, 2007; 213-16.
6. den Heijer T, Uitenberg A, Bakker J, Hertzberger L, Kerkhoff H. Bilateral caudate nucleus infarction associated with variant in circle of Willis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(11):1175.
7. Kumral E, Evyapan, Bekir K, Acute caudate vascular lesions. *Stroke.* 1999; 30:100-8.
8. Stojanovic N, Stefanovic I, Kostic A, Petrovic S, Analysis of the symmetric configuration of the circle of Willis in a series of autopsied corpses. *Vojnosanit Pregl* 2015;72(4):356-60.

Stručni članak

MESOTEST KAO METODA ISPITIVANJA ADAPTACIJE NA TAMU I BLJESKA – NICTOMETRIJA

Ispitivanje adaptacije na tamu

Azra Drino - Čaušević, Lejla Bečulić, Amina Žilo

Sažetak

Niktometrijom-mesotestom testiramo oštrinu vida u sumrak (mezopski vid), osjetljivost na svjetlosni bljesak i adaptaciju na tamu. Zakonom su propisane procedure mesotesta za određene kategorije profesionalaca (učesnici u saobraćaju, noćni smjenski radnici, policajci, vatrogasci, zaštitari ...) Rezultati testa izražavaju se u procentima (100% najviši do 60% najniži tolerantni procenat.)

Ključne riječi: mesotest-nictomerija, metoda, rezultati.

Nictometrija - Mesotest

Test mezopskog vida je značajan *fotopic vision testing* specijalno kad se testira noćni kapacitet vida uz svjetlosni bljesak. Inače, ispitivanje oštine vida sa aspekta intenziteta osjetljivosti ambijenta, može se vršiti u dnevnom (fotopskom), noćnom (skotopskom) i u sumraku (mezopskom) ambijentu. Niktometrijom - mesotestom testiramo oštrinu vida u sumrak (mezopski vid) i osjetljivost na svjetlosni bljesak, adaptaciju na tamu i bljesak. Test se izvodi u zatamnjenoj prostoriji nakon adaptacije pacijenta na tamu, u trajanju od 5 minuta.

Pacijent može imati normalnu oštrinu vida (emetrop), ili korigovanu ametropiju uz adekvatnu interpupilarnu distancu. Testira se nalaz prije bljeska i nakon ordiniranog bljeska, te se kompjuterski obrađuju podaci, u krajnjem nalazu dobije se procenat 100% za odličan nalaz, a najniži tolerantni procenat za test je 60%. Brzina testa ovisi od preciznosti ispitanika, adaptirnosti, razumijevanja testa.

Egzaminacijski program je jednostavan uz adekvatno objašnjenje.

Autor za korespondenciju:

Azra Drino Čaušević

Zavod za medicinu rada i sportsku medicinu

Zeničko - dobojskog kantona

Telefon: +387 32 449 460

Kantonalni zavod za medicinu rada i sportsku medicinu, Zeničko – dobojskog kantona, Zenica, Bosna i Hercegovina

Ako pacijent ima ugrađene implante ili je rađena refraktivna hirurgija *lasic* savjetuje se da testiranje me-zopskog vida bude urađeno pre i post operativno, kako dozvoljava operativna procedura. Program je kontrolisan testom za eliminaciju greške. Kompletan aparat težak je 7,8kg. Softverski modul preporučuje meso test II uz PC egzaminaciju, transver u EDP sistemu u medicinskoj praksi. Maksimalna snaga je 36VA, voltaža 90-240V, AC frekvencija 50-60Hz.

Kondicije ambijenta (za izvođenje testa-meso II-nikto-metrija):

TEMPERATURA +10 DO 35 °C

VLAŽNOST ZRAKA 30% - 90%

PRITISAK ZRAKA 800 h PA – 1060 h PA

ŠIRINA PROSTORIJE 4 M

VISINA 2.5 M

Testiranje se vrši sa Landolt prstenom koji se prezentira u šest (6) različitih pozicija. Bez zablještenja je iluminacija $0,032 \text{ cd/m}^2$, a sa bljeskom, iluminacije $0,1 \text{ cd/m}^2$. testiranje bez zablještenja počinje uočavanjem Landoltovog prstena između dvije crvene tačkice koje se dešava za 10-30 sekundi. Četiri različita kontrasta su u upotrebi pri testiranju: 1:23, 1:5, 1:2.7, 1:2, a najstrožiji kontrast je 1:23.

Zakon o zdravstvenom osiguranju (čl. 35. str. 4.) Federacije Bosne i Hercegovine - službene novine Federacije Bosne i Hercegovine br. 30/97, 7/02, 7/08, 48/11 u nomenklaturi usluga zdravstvene zaštite (u primarnoj zdravstvenoj zaštiti) definiše obavezan test NICTOMETRIJE - MESO TEST za kategorije profesionalnih vozača u drumskom, zračnom i vodenom saobraćaju, smjenski radnici, proizvodni fabrički radnici, policija, zaštitari na fizičkoj i tehničkoj zaštiti, vatrogasci, nosioci oružanog lista, ronci, pripadnici oružanih snaga Bosne i Hercegovine (BiH) (prvi pregled), periodični pregledi za osobe na radnim mjestima sa povećanom opasnošću od povređivanja i nesreća na poslu.

Javna Ustanova Zavod za medicinu rada i sportsku medicinu Zeničko - dobojskog Kantona opremila je kabinet za dijagnostiku (NICTOMETRIA - MESO TEST, ANOMALOSKOP) očne službe zavoda, educirala potreban kadar, 6 medicinskih sestara, 2 doktora oftalmologa i informisala javnost o mogućnostima pružanja zakonom propisanih usluga i službi za očne bolesti.

Ovo je naš doprinos da se članstvo Ljekarske komore upozna i podsjeti na novine u službi za očne bolesti Zavoda za medicinu rada i sportsku medicinu.

Reference

1. Blackwell OM, Blackwell HM. Visual performance data for 156 normal observers of various ages. J Illum Engin Soc 1971.
2. Blackwell HR. Committee 1,4,2 on visual performance report N19, 1971.
3. Gligo D. Vid, Radno mjesto i osvjetljenje. Zbornik IX Savjetovanja o osvjetljenju u industriji. Zagreb 1968.
4. van Rijn LJ, Nischler C, Gamer D, Franssen L, de Wit G, Kaper R et al. Measurement of stray light and glare: comparison of Nyktotest, Mesotest, stray light meter, and computer implemented stray light meter. Br J Ophthalmol 2005; 89:345–51.
5. Oculus (DIN EN ISO 13485) instruction manual mesotest (6/62800/07 15/EN), 2017.

Stručni članak

KAMENCI MOKRAĆNOG SISTEMA SA OSVRTOM NA NOVIJE METODE LIJEČENJA

Kamenci mokraćnog mjehura

Amer Sadibašić¹, Muhamed Salčinović¹, Indira Ganić – Zukić², Ahmed Begić¹, Kenan Fazlihodžić¹, Irfan Leto¹, Faruk Husremović¹, Haris Hodžić¹, Amna Uzunović³

Sažetak

Kamenci mokraćnog sistema zauzimaju relativno visok procenat urološke patologije i predmet su svakodnevnog rada urološkog odjela. U Evropi se učestalost ovog oboljenja kreće od 1 do 20% a u našim krajevima pogađa oko 17 % stanovnika. Učestalost oboljenja je oko 2-3 puta veća kod muškaraca. Generalno, pojava kamenaca je ovisna o geografskim, klimatskim, etničkim, genetskim i fraktorima ishrane, implicirajući tu dob, spol, urinarne infekcije, metabolopatije. Suvremene minimalno invazivne metode liječenja znatno reduciraju postotak otvorenih operativnih zahvata, komplikacija istih, te skraćuju vrijeme boravka u bolnici, kao i vrijeme postoperativnog oporavka, imajući u vidu da će oko 50% svih bolesnika sa urinarnom kalkulozom, u neko doba, biti podvrgnuto nekom obliku kirurškog liječenja.

Ključne riječi: kamenci, mokraćni sistem, liječenje

Uvod

Istorija urokalkuloze je zapravo istorija čovjeka. Riches je našao podatke o postojanju urokalkuloze u skeletima nađenim u Egiptu od prije 7000 godina. Još od vremena Hippocratesa kirurškim tretmanom cistolitijaze su se bavili tzv. Litotomisti (1). Tokom vremena, osobito u 17. i 18. stoljeću, razvijale su se i unaprijeđivale tehnike uklanjanja, kao i instrumentarij, prvenstveno

konkrementa mokraćnog mjehura (npr. Colot, Rau, Dupuytren, sir Henry Thompson). Napredak kako medicine, tako i drugih nauka tokom vremena, razvoj istraživanja u ovoj oblasti, ispitivanje različitih faktora koji bi mogli biti podloga ili pak direktni uzroci nastanka kamenaca, doveli su do postavljanja i određenih hipoteza nastanka urinarne kalkuloze (2).

Autor za korespondenciju:

Amer Sadibašić

Odjel urologije

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

E-mail: amersadibasic6@gmail.com

¹Odjel za urologiju, ²Odjel za unutrašnje bolesti sa hemodijalizom, ³Odjel za hematologiju, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Etiologija

Radi se o složenom metaboličkom i biohemijском poremećaju, poremećaju izmjena tvari i njihovih produkata koji se izlučuju preko bubrega sa ili bez funkcionalnih ili morfoloških anomalija mokraćnog sistema. Pojednostavljeno, kamenci u mokraćnom sistemu se stvaraju kada su određene tvari u mokraći prisutne u većim količinama od normalnih pri čemu su sklone formiranju kristala, koji se vremenom uvećavaju i formiraju kamenac, mada se mogu stvarati i pri normalnim nivoima tih tvari. Visok rizik za stvaranje kamenaca je vezan i za postojanje nekih drugih oboljenja, npr. poremećaji funkcije paratireoidne žlijezde, poremećaji funkcije mokraćnog mjehura neurogene prirode, policistični bubrezi, cistična fibroza, ulcerozni kolitis, anatomske abnormalnosti urinarnog sistema (sužen spoj nakapnice i mokraćovoda, suženja mokraćovoda, potkovičast bubreg...) (3).

Prema uzoku kamenci se mogu podijeliti na infektivne, neinfektivne, genetski uzrokovane i drugim faktorima uzrokovane (2).

Prema svom sastavu oni mogu biti vrlo različiti, najčešće (kalcij oksalat, karbonat, fosfat, urična kiselina, amonijum urat pa do cistinskih i ksantinskih, te kamenaca stranih tijela). Sastav im je ipak najčešće miješan (1).

Ostale klasifikacije kamenaca su po njihovoj veličini (do 5mm, do 10 mm, do 20 mm i preko 20 mm pa do tzv. odljevnih ili koraliformnih koji ispunjavaju čitav kanalni sistem bubrega), lokalizaciji (u gornjim, srednjim i donjim čašicama, bubrežnoj nakapnici, gornjem, srednjem i donjem mokraćovodu i mokraćnom mjehuru), rentgenskim osobitostima (vidljivi ili nevidljivi pod X zracima, ovisno o njihovom mineralnom sastavu, gustoći, unutar-njoj kompoziciji) (4).

Klinička slika

Najupečatljivija je slika, bubrežne kolike“ (grčevita bol), koja se najčešće javlja noću ili u ranim jutarnjim satima, a u pitanju je jaka bol u području slabine koja se širi prema vanjskim genitalijama nerijetko praćena osjećajem mučnine i povraćanjem, psihomotornim nemirom. Bol je uzrokovana najčešće pokretanjem kamenca i njegovim zaglavlivanjem u nakom dijelu mokraćnog sistema što dovodi do začepljenja dijela kanala, nemogućnosti normalnog protoka mokraće, te

širenjem kanala zaustavljenom mokraćom prema natrag od mjesta začepljenja. Lokalizacija bola ovisna je o lokalizaciji i veličini kamenca koji izaziva začepljenje mokraćnih kanala. Kamenci mokraćnog sistema mogu biti i bez simptoma i otkriti se rutinskim, sistematskim i akcidentalnim pregledima (2).

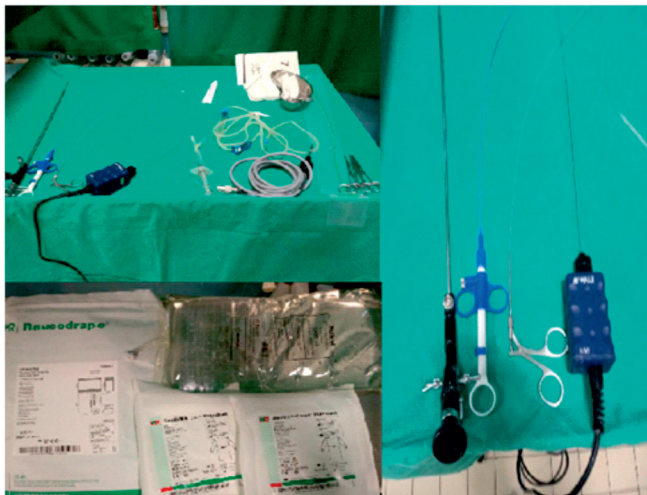
Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu podataka dobijenih od bolesnika, fizikalnog pregleda i rentgenskog snimka mokraćnog trakta i sada već rutinskim ultrazvučnim pregledom, a u nejasnim slučajevima i dodatnim radiološkim pretragama (IVU - intravenozna urografija), kompjuterizirane tomografije (CT) urografija, retrogradna pijelografija, magnetna rezonanca (MRI), cistoskopija, ureterorenoskopija.... (3).

Liječenje

Liječenje ovisi o veličini, lokalizaciji, obliku kamenca te prisustvu ili odsustvu eventualnih komplikacija vezanih za kamenac („zaglavljen“ kamenac, infekcija, gnojni proces, sepsa, metabolički disbalans...). Mogućnosti dakle variraju od spontanog izmokraćavanja, preko tzv. medikamentna ekspulzivne terapije (MET - alfa blokera i blokera kalcijevih kanala), neinvazivnih i minimalno invazivnih metoda (plasi-ranje JJ stenta, ESWL - razbijanje kamenca udarnim talasima), URSL (ureterorenoskopija sa razbijanjem i fragmentacijom kamenca upotrebom rigidn, semi-rigidnih ili fleksibilnih ureterorenoskopa (FURS) sa elektrohidrauličnim, ultrasoničnim ili laser - litotriptorom, PCNL (razbijanje kamenca u bubregu ulaskom aparatom preko manjih otvora napravljenih kroz kožu), preko laparoskopskih do klasičnih otvorenih operativnih zahvata. U domenu minimalno invazivnih tretmana danas posebno mjesto zauzima laserska litotripsija gdje je za fragmentaciju kamena u ureteru najpogodniji „Pulsed Dye Laser“, te Neodymium: YAG laser, Argon,...itd. (1-3).

Treba naglasiti da još uvijek kod nas nema „liječkova koji otapaju kamence“ u klasičnom smislu te riječi. Poseban problem predstavljaju kamenci kod djece, trudnica i osoba sa oduzetošću ekstremiteta (4).



Slika 1. Set za minimalno invazivno liječenje kamenaca urotrakta (Odjel urologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 2. Aparat za litotripsiju (Odjel urologije, Kantonalna bolnica Zenica)

Ovdje ćemo samo spomenuti i brojne komplikacije koje su vezane za kamence (upale, infekcije, gnojni procesi, sepsa, prestank funkcije bubrega, uremija, bubrežna insuficijencija ...itd).



Slika 3. Kamenci odstranjeni iz mokraćnog mjehura (Odjel urologije, Kantonalna bolnica Zenica)

Prevenција nastanka kamenaca je u uzimanju više tečnosti, raznovrsnoj ishrani, fizičkoj aktivnosti, liječenju drugih bolesti koje mogu biti riziko faktor za nastanak kamenaca (2).

Zaključak

Kamenci mokraćnog sistema čine veliki procenat urološke patologije i dio su svakodnevnog rada urologa. Imajući na umu i brojne komplikacije koje se javljaju ukoliko izostane pravovremena dijagnoza i adekvatan tretman, a s druge strane, primjenom novih tehnika i suvremene opreme moguće brzo i efikasno uklanjanje istih, potrebno je ovladati novim tehnikama i novim aparaturama za benefit pacijenta ali cjelokupnog zdravstvenog sistema.

Reference

1. Campbell / Walsh Urology, fifth edition, by Saunders company, 1986.
2. Campbell- Walsh Urology, tenth edition, by Saunders company, 2012.
3. Marković V. Urologija - Hirurgija mokraćnih kanala, knjiga 2, Novinsko-izdavačka ustanova, Beograd, 1997.
4. Marković V. Urologija-odabrana poglavlja, IP „Velarta“, Beograd, 2009.

Prikaz slučaja

ATRIJALNA OMAMLJENOST (STUNNING) NAKON USPJEŠNE KARDIOVERZIJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

Atrijalna omamljenost

Almir Rošić, Harun Selimović, Dinka Mehinagić, Indira Zukić

Sažetak

Atrijalna fibrilacija (AF) je srčana aritmija supraventrikularnog tipa, koju karakterizira haotična električna aktivnost atrija s posljedičnim gubitkom mehaničke funkcije atrija. To je najčešća neprekidna aritmija u kliničkoj praksi sa prevalencom od blizu 2% u ukupnoj populaciji odraslih. Povezana je sa visokim rizikom od kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, a njena najozbiljnija komplikacija je tromboembolijski ishemijski moždani udar.

U radu je prikazan zanimljiv slučaj atrijale omamljenosti koji je liječen adekvatnom konzervativnom terapijom.

Ključne riječi: poremećaj ritma, atrij, liječenje

Autor za korespondenciju:

Almir Rošić

Odjel za unutrašnje bolesti sa hemodijalizom

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica,

Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 44 71 72

Mail: almirrosic@gmail.com

Uvod

Atrijalna fibrilacija (AF) je srčana aritmija supraventrikularnog tipa, koju karakterizira haotična električna aktivnost atrijske s posljedičnim gubitkom mehaničke funkcije atrijske (1). To je najčešća neprekidna aritmija u kliničkoj praksi sa prevalencom od blizu 2% u ukupnoj populaciji odraslih (2). Povezana je sa visokim rizikom od kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, a njena najozbiljnija komplikacija je tromboembolijski ishemijski moždani udar. Trombotski incidenti u atrijalnoj fibrilaciji povezani su sa formiranjem tromba u lijevom atriju (LA) sa posljedičnom embolizacijom u cerebralnu i perifernu cirkulaciju. Ispad u kontraktilnoj funkciji miokarda LA promovira stazu krvi u lijevoj aurikuli i aktivaciju koagulacionog sistema i zajedno sa endotelnom disfunkcijom čini adekvatan milje za trombogenezu u atrijalnoj fibrilaciji (3).

Pored prevencije tromboembolijskih incidenata upotrebom antikoagulantne terapije kao najbitnijeg aspekta tretmana atrijalne fibrilacije, uspostavljanje normalnog sinusnog ritma i njegovo održavanje s ciljem poboljšanja simptomatskog statusa i funkcionalnog kapaciteta čini bitan dio menadžmenta atrijalne fibrilacije.

Kardioverzija atrijalne fibrilacije u sinusni ritam povećava kratkoročni rizik od moždanog udara. Velika finska multicentrična opservacijska studija „*FibStroke*“ pokazala je da je svakom šesnaestom slučaju moždanog udara kod paroksizmalne/perzistentne atrijalne fibrilacije prethodila uspješna kardioverzija unutar 30 dana, a više od 80% slučajeva moždanog udara je bilo tokom prve sedmice nakon konverzije u sinusni ritam (4). Berger i Schweitzer su analizom rezultata 32 studije utvrdili da se postkardioverzijski embolijski incidenti u 98% slučajeva dešavaju unutar 10 dana, s tim da se embolijske komplikacije mogu desiti i 2-3 sedmice nakon konverzije u normalan ritam (5). Postoje 2 mehanizma koji objašnjavaju ovu pojavu. Povrat efektivne kontraktilne funkcije atrijske nakon kardioverzije može predisponirati embolizaciju formirane trombotske mase tokom atrijalne fibrilacije. Drugi mehanizam je fenomen takozvane atrijalne omamljenosti – atrijalni *stunning*.

Prikaz slučaja

Pacijentica starosti 68 godina javlja se zbog gušenja, palpitacija i vrtoglavice. Od ranije se liječi hipertenzije i šećerne bolesti tip 2. Tri godine ranije preležala moždani udar, bez zaostalih neuroloških sekvela. Pri

fizikalnom pregledu pacijentica hemodinamski stabilna i kardijalno kompenzirana. Na elektrokardiografiji (EKG) je registrovana atrijalna fibrilacija sa frekvencijom komornog odgovora od 140 /min, sa urednim intraventrikularnim provođenjem.

Pacijentica je hospitalizirana, obzirom na novootkrivenu pretkomornu fibrilaciju, simptomatologiju, historiju cerebrovaskularnog incidenta i procijenjeni visoki rizik od embolijskih komplikacija – CHA₂DS₂-VASc skor: 6 (hipertenzija, šećerna bolest, historija tromboembolizma, starosna dob i ženski spol). Transtorakalni ehokardiografski pregled je pokazao dilataciju lijevog i desnog atrijsa sa dijametrom LA 5,08 cm, uredne dimenzije ventrikula, očuvanu ejeckijsku frakciju (EF) lijevog ventrikula od 53%. Transmitralni protok sa pulsnim doplerom je pokazao tipični obrazac za pretkomornu fibrilaciju, bez kasnog dijastolnog protoka (A-vala) koji bi odgovarao atrijalnoj sistoli.

Pacijentica je tretirana sa beta adrenergičkim blokatorom i digoksinom sa ciljem kontrole frekvence komornog odgovora uz antikoagulaciju sa niskomolekularnim heparinom. Obzirom da se nije postigla zadovoljavajuća kontrola frekvence, u terapiju je uključen i antiaritmik skupine III (amiodaron). Sljedećeg dana na EKG-u je registrovana je konverzija u normalni sinusni ritam.

Nakon dva dana uz zadržani sinusni ritam na EKG-u, na kontrolnom ehokardiografskom pregledu evaluacijom transmitralnog i transtrikuspidalnog protoka nije detektovan kasni dijastolni protok – A-val, čime smo potvrdili izostanak oporavka kontraktilne funkcije atrijske.

Pacijentica je bila subjektivno bez tegoba, i otpuštena je kući uz preporuku za trajnu oralnu antikoagulantnu terapiju sa direktnim inhibitorom faktora Xa (rivaroksabanom). Na kontrolnom pregledu pacijentica bez tegoba sa održanim sinusnim ritmom.

Diskusija

Atrijalna omamljenost je pojava tranzitorne kontraktilne disfunkcije lijevog atrijsa i lijeve aurikule nakon uspješne konverzije atrijalne fibrilacije u sinusni ritam. Brojne provedene ehokardiografske studije pokazale su da nakon kardioverzije određeno vrijeme perzistira ispad u mehaničkoj funkciji atrijsa, koji rezultira smanjenim brzinama krvnog protoka u lijevom atriju, konkretno u lijevoj aurikuli, i potencijalnom trombogenezom kao posljedicom nastalih hemodinamskih promjena.

Inicijalno je pojava atrijalne omamljenosti dokazana i evaluirana direktnim mjerenjima tlakova u LA, dok su kasnije brojne transtorakalne i transezofagealne eho i dopler studije to potvrdile (6).

Studije, koje su ispitivale fenomen atrijalnog *stunninga*, pokazale su da su brzine protoka u lijevoj aurikuli paradoksalno signifikantno niže nakon postignute kardioverzije nego što su za vrijeme trajanja atrijalne fibrilacije prije kardioverzije (6). Za razliku od LA, kod kojeg za vrijeme AF nema generirane efektivne mehaničke aktivnosti, u lijevoj aurikuli se transezofagealnim ehokardiografskim studijama tokom AF većinom detektuju protoci punjenja i pražnjenja, koji tipično pokazuju iregularni obrazac protoka nižih brzina nego što su kod sinusnog ritma. Niže brzine protoka u lijevoj aurikuli (brzine protoka <25 cm/s) ili potpuni izostanak detektabilnog protoka za vrijeme AF, koji se obično javlja u stanjima značajnog volumnog opterećenja LA (kao što je slučaj kod mitralne stenoze), povezane su sa prisustvom spontanog ehokontrastrata (SEK) ili tromba u lijevoj aurikuli i sa historijom sistemskog embolizma (7). Grimm i saradnici su među prvima uradili detaljnu analizu kontraktilne funkcije lijeve aurikule prije i neposredno nakon elektrokonverzije. Na uzorku od 20 pacijenata pokazali su da je kod većine (80% pacijenata) vraćena organizovana kontraktilna funkcija lijeve aurikule nakon kardioverzije, međutim maksimalne brzine pražnjenja lijeve aurikule bile su signifikantno veće prije kardioverzije nego kasne dijastolne brzine pražnjenja nakon kardioverzije. Pored toga, kod ostalih pacijenata, i pored vraćenog sinusnog ritma i normalne električne aktivnosti atrija, protok u lijevoj aurikuli je bio akinetičan ili fibrilatornog obrasca implicirajući potpunu elektromehaničku disocijaciju lijeve aurikule (8). Tabata i saradnici su u svojoj studiji dokazali da su brzine pražnjenja lijeve aurikule 24 sata nakon postignute kardioverzije AF bile značajno niže u odnosu na kontrolnu skupinu sa sinusnim ritmom, dok su sedmicu dana poslije one bile ekvivalentne onima kod kontrolne skupine (9). Do istih rezultata se došlo i u kasnijim studijama (6,10,11). Brzina transmitalnog protoka u kasnoj dijastoli mjerena transtorakalnom dopler ehokardiografijom, koja odgovara atrijalnoj kontrakciji (A-val transmitalnog protoka), je jedan od parametara mehaničke funkcije LA i korišten je u studijama za procjenu oporavka mehaničke aktivnosti LA nakon kardioverzije (6). Tokom AF, zbog odustnosti organizovane efektivne atrijalne kontrakcije, A-val transmitalnog protoka je odsutan. Odsutnost i niske brzine A-vala transmitalnog utoka nakon kardioverzije AF direktni su

markeri kontraktilne disfunkcije LA i fenomena atrijalnog *stunninga*. U većini slučajeva nakon konverzije AF u sinusni ritam dolazi do pojave transmitalnog A-vala, ali sa nižim brzinama neposredno nakon kardioverzije sa tendencijom postepenog rasta kao mjerom oporavka mehaničke funkcije LA (12,13). Brzine A-vala transmitalnog protoka <50 cm/s sugeriraju atrijalnu kontraktilnu disfunkciju (6). Rezultati japanske studije pokazale su da su brzine A-vala transmitalnog utoka i doprinos atrijalne kontrakcije ukupnom punjenju lijevog ventrikula signifikantno veće 10 dana nakon kardioverzije u odnosu na vrijednosti koje su registrovane unutar 24 sata od kardioverzije, što implicira tranzitornu postkardioverzijsku mehaničku disfunkciju LA (14). Odustnost A-vala na dopler prikazu transmitalnog toka nakon kardioverzije povezan je sa potpunim izostankom kontraktilne aktivnosti i protoka u lijevoj aurikuli, što nosi visok rizik od razvoja SEK-a, tromba i embolijskog incidenta (7,8). Posljednjih godina pojavile su se i druge metode procjene kontraktilne funkcije LA, koje su se pokazale kao senzitivnije u detekciji atrijalne omamljenosti nakon kardioverzije AF. Dogan i saradnici su dokazali da su brzine kasnog dijastolnog pomaka mitralnog anulusa (a'-val) mjerene tkivnim doplerom i integral brzine i vremena a'-vala značajno niži nakon kardioverzije i dobro koreliraju s drugim parametrima atrijalnog *stunninga* (15). Strain i strain rate desnog i lijevog atrija (stepen i brzina deformacije atrijalnog miokarda) su značajno niži nakon postignute kardioverzije AF i pokazali su se kao superiorniji markeri atrijalne omamljenosti u odnosu na navedene konvencionalne ehokardiografske parametre (16). Pojava spontanog ehokontrastrata (SEK) u lijevoj aurikuli i LA nakon kardioverzije AF je najčešće korišten parametar atrijalne omamljenosti. Korelira sa nižim brzinama protoka u lijevoj aurikuli i većim stepenom kontraktilne disfunkcije LA nakon kardioverzije (7). Incidenca pojave SEK-a je najveća neposredno nakon uspostavljanja sinusnog ritma i vremenom se smanjuje ukoliko se održi sinusni ritam. Pojava SEK-a je najveći prediktor sistemskog embolizma nakon kardioverzije AF. Fatkin i saradnici su utvrdili da pojava novog ili pogoršanje intenziteta postojećeg SEK-a nosi najveći rizik od formiranja atrijalnog tromba i posljedičnih embolijskih komplikacija nakon kardioverzije (17), analogno povezanosti pojave SEK-a i visokog rizika od cerebrovaskularnog incidenta tokom AF (18). Atrijalni *stunning* rezultira do 75% manjom ukupnom kontraktilnom snagom LA nakon kardioverzije, a u nekim slučajevima potpuno izostaje povrat mehaničke funkcije na-

kon kardioverzije (19,6). Ukupna prevalenca atrijalne omamljenosti nakon kardioverzije varira između 38 i 80% (15). Učestalost pojave fenomena atrijalne omamljenosti u toku prva 3 dana nakon kardioverzije varira između 20 i 55%, dok nakon sedmicu dana od kardioverzije pada na 10-25% (12,20). Atrijalna omamljenost je tranzitornog karaktera sa najvećim stepenom kontraktilne disfunkcije LA neposredno nakon kardioverzije uz tendencu progresivnog poboljšanja vremenom i njeno trajanje može da varira od nekoliko minuta do nekoliko sedmica nakon kardioverzije. Kod većine pacijenata LA vrati punu kontraktilnu snagu do 3-4 sedmice nakon kardioverzije ukoliko se održi sinusni ritam (13-14,21). Dužina trajanja i stepen disfunkcije LA nakon kardioverzije AF je najvećim dijelom povezana sa dužinom trajanja prethodne AF. Brojne studije su potvrdile da je glavna determinanta trajanja atrijalne omamljenosti nakon kardioverzije trajanje AF koja je prethodila (6). Manning i saradnici su u studiji, koja je uključivala 60 pacijenata, prezentovali da je do punog oporavka mehaničke funkcije LA došlo unutar 24 sata kod pacijenata sa trajanjem AF ispod 2 sedmice, unutar 7 dana kod trajanja AF 2-6 sedmica, a unutar mjesec dana kod dugotrajne AF (22). U studiji u kojoj je 50 pacijenata bilo podijeljeno u 2 skupine sa trajanjem AF ispod 48 sati i više od 48 sati, kod 34% pacijenata iz prve skupine je bila prisutna atrijalna mehanička disfunkcija nakon kardioverzije i do punog oporavka kontraktilnosti atrija je došlo unutar 30 dana. Kod svih pacijenata sa trajanjem AF više od 48 sati je bio evidentan fenomen atrijalne omamljenosti i do punog oporavka funkcije atrija je došlo unutar 90 dana (23). Do sličnih rezultata su došli i Kishima i suradnici, koji su utvrdili i korelaciju dužine trajanja atrijalne omamljenosti sa volumenom LA i vrijednosti BNP-a (24). Atrijalna fibrilacija kratkog trajanja nema ili ima minimalni efekat na kontraktilnu funkciju lijeve aurikule nakon kardioverzije. U studiji Antonellia i saradnika, kod pacijenata sa trajanjem AF ispod 48 sati nije bilo elemenata atrijalnog *stunninga* nakon kardioverzije (25). S druge strane, Daoud i saradnici su na uzorku od 19 pacijenata pokazali da je vještački inducirana AF prosječnog trajanja 15,3 minute rezultirala kod svih pacijenata sa smanjenom atrijalnom kontraktilnom funkcijom nakon kardioverzije, ali je unutar 3 minute došlo do povratka kontraktilne funkcije LA, kakva je bila prije indukcije AF (26). U studiji Fatkina i suradnika, u kojoj se pratila pojava SEK-a i/ili tromba u lijevoj aurikuli nakon kardioverzije, kod pacijenata kod kojih je došlo do pojave novog ili

pogorašanja intenziteta postojećeg SEK-a, AF je bila značajno dužeg trajanja u odnosu na pacijente kod kojih nije došlo do pojave SEK-a nakon kardioverzije (11). Rezultati ove studije impliciraju da je stepen atrijalne omamljenosti, odnosno depresija kontraktilne snage atrija nakon kardioverzije, pa tako i rizik od postkardioverzijskog tromboembolizma, proporcionalan dužini trajanja AF. Atrijalni *stunning* se javlja kod svih oblika konverzije AF u sinusni ritam uključujući i spontanu kardioverzijsku AF. Inicijalno se pretpostavljalo da je atrijalna omamljenost fenomen karakterističan za elektrokardioverzijsku AF i da se javlja kao posljedica efekta električne struje na atrijalni miokard (6, 8, 12, 14). Međutim, Sparks i saradnici su dokazali da šok sa istosmjernom električnom strujom kod pacijenata u sinusnom ritmu nije imao efekta na funkciju LA i lijeve aurikule (27). Studije, koje su poredile transtorakalnu i unutrašnju, endokardijalnu elektrokardioverzijsku sa upotrebom manje električne energije, nisu pokazale razliku u stepenu i dužini trajanja atrijalne disfunkcije, kao ni studija Harjaia i suradnika u kojoj su poredili efekat različitih električnih energija korištenih za električnu kardioverzijsku, što pokazuje da sama električna struja nema efekat na atrijalni miokard u smislu njegove disfunkcije nakon kardioverzije. (13, 21, 12) Fenomen atrijalne omamljenosti javlja se nakon farmakološki postignute kardioverzije AF jednako kao nakon elektrokardioverzije. Dokazana je pojava odgođenog oporavka mehaničke funkcije atrija nakon kardioverzije upotrebom propafenona, flekainida i amiodaro (28, 29). Atrijalna omamljenost se javlja i kod spontanijih konverzija AF u sinusni ritam, što su dokazali Louie i saradnici u eksperimentalnoj studiji na psima sa induciranom AF i spontanom konverzijom u sinusni ritam (30). Opisana je i postkardioverzijska atrijalna disfunkcija kod kardioverzije atrijalnog flatera sa antitahikardnom atrijalnom stimulacijom i radiofrekventnom ablacijom (31,32). Studije koje su direktno poredile stepen i trajanje atrijalne disfunkcije nakon elektrokardioverzije i farmakološke kardioverzije dale su oprečne rezultate. Mattioli i suradnici su zaključili da do oporavka mehaničke funkcije atrija dolazi brže nakon spontane i farmakološke kardioverzije u odnosu na elektrokardioverzijsku, a do sličnih rezultata se došlo i u studiji u kojoj se direktno poredila električna i farmakološka kardioverzijska (20,33). Kasnije randomizirane studije pokazale su da nema razlike u trajanju, niti stepenu atrijalne disfunkcije nakon farmakološke i električne kardioverzije AF (10,34). Patofiziološki mehanizam atrijalne mehaničke disfunkcije nakon kardioverzije AF

nije u potpunosti jasan. Obzirom da se atrijalni *stunning* javlja kod svakog modaliteta uspješne kardioverzije AF, može se zaključiti da je on rezultat direktnog efekta AF na atrijalni miokard. Najvjerojatniji mehanizam je tahikardijom posredovana atrijalna kardiomiopatija sa poremećajem unutarstaničnog prometa kalcijuma. Tahikardijom inducirana kardiomiopatija je dobro poznat fenomen, koji se javlja kod ventrikula. Reverzibilnost i postepeni oporavak atrijalne funkcije nakon kardioverzije govore u prilog teoriji da je pojava atrijalnog *stunninga* analogna pojavi tahikardijom-inducirane kardiomiopatije kod ventrikula (6). Dokazano je da održavajuća atrijalna tahikardija dovodi do kontraktilne disfunkcije posredstvom poremećaja unutarstaničnog prometa kalcijuma (35). Citosolno nakupljanje kalcijuma tokom tahikardije uzrokuje desenzitizaciju i nishodnu regulaciju Ca receptora, što pri uspostavljanju sinusnog ritma rezultira relativnim nedostatkom kalcijuma u miocitu (19). Tome u prilog govori da ordiniranje kalcijuma i njegove povećane ekstracelularne koncentracije mogu dovesti do poboljšanja atrijalne mehaničke funkcije nakon kardioverzije (36). Više studija je pokazalo da je ordiniranje verapamila kao blokatora kalcijumskih kanala povezano sa manjom učestalošću i smanjenim stepenom atrijalne disfunkcije nakon kardioverzije. Daoud sa suradnicima i Mazzone sa suradnicima su dokazali u svojim istraživanjima da tretman sa verapamilom prije kardioverzije može značajno umanjiti stepen AF-inducirane mehaničke disfunkcije atrijsa kroz sprečavanje citosolnog nakupljanja kalcijuma i posljedičnog razvoja atrijalnog remodelinga (26,34). U studiji Kishime i suradnika terapija sa blokatorom kalcijumskih kanala prije kardioverzije je obrnuto korelirala sa pojavom atrijalne disfunkcije nakon kardioverzije (24). Atrijalna brza stimulacija i izoproterenol su se pokazali kao korisni u oporavku i poboljšanju mehaničke funkcije atrijsa nakon kardioverzije. Biatrijalna brza stimulacija se pokazala kao naučinkovitija tehnika kojom se vraća atrijalna mehanička funkcija nakon konverzije AF (36-37). Efekat izoproterenola u smislu poboljšanje atrijalne kontraktilnosti nakon kardioverzije objašnjava se povećanjem koncentracije kalcijuma u citosolu nakon postignute kardioverzije kroz njegovu stimulaciju beta-1 adrenergičkih receptora (36).

Tranzitorna kontraktilna disfunkcija atrijsa javlja se i nakon kardioverzije atrijalnog flatera (AFL). Jordaens i suradnici su dokazali da su atrijalni doprinos ventri-

kularnom punjenju i transmitralni protok koji odgovara atrijalnoj kontrakciji signifikantno manji unutar sat vremena od kardioverzije AFL, nego nakon 24 sata od kardioverzije (38). To je kasnije potvrđeno i transezofagealnim ultrazvučnim studijama, koje su ispitivale protoke lijeve aurikule prije i nakon kardioverzije AF (31).

Iako je većina studija, koje su ispitivale fenomen atrijalne omamljenosti, evaluirala funkciju lijevog atrijsa i aurikule, potvrđena je i tranzitorna disfunkcija desnog atrijsa i aurikule nakon kardioverzije. Fenomen *stunninga* desnog atrijsa nosi rizik od formiranja tromba u desnoj aurikuli i posljedično potencijalnom postkardioverzijskom plućnom tromboembolijskom incidentu (39). Neke studije su pokazale da brže dolazi do oporavka kontraktilne funkcije desnog atrijsa u odnosu na lijevi, što može biti i mehanizam razvoja plućnog edema nakon kardioverzije AF (21).

Zaključak

Prikazali smo slučaj pacijentice sa teškim stepenom atrijalnog *stunninga* 2 dana nakon uspješno postignute farmakološke kardioverzije atrijalne fibrilacije. Atrijalni *stunning* odgovoran je za povećani rizik od tromboembolijskih komplikacija nakon kardioverzije atrijalne fibrilacije. Kontraktilna disfunkcija atrijsa maksimalna je neposredno nakon konverzije AF u sinusni ritam i do oporavka mehaničke funkcije atrijsa dolazi unutar nekoliko minuta do 4-6 sedmica nakon kardioverzije, ovisno o trajanju AF koja je prethodila. Strategija sa kontrolom ritma ima centralno mjesto u tretmanu atrijalne fibrilacije kod mlađih pacijenata i pacijenata sa izraženom simptomatologijom, te je potrebna procjena rizika od postkardioverzijskog tromboembolizma i sa adekvatnom antiokoagulacijom svesti taj rizik na minimum. Neophodna je optimalna antikoagulantna terapija prije svake planirane kardioverzije AF. Aktuelne smjernice za liječenje atrijalne fibrilacije preporučuju antikoagulantnu terapiju u trajanju od 4 sedmice poslije kardioverzije (neovisno o metodi kardioverzije) kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom dužom od 48 sati, koji nemaju faktore rizika za moždani udar (srčana insuficijencija, hipertenzija, šećerna bolest, vaskularna bolest, historija moždanog udara, starosna dob iznad 65-75 godina i ženski spol). Kod pacijenata sa faktorima rizika indicirana je dugoročna antikoagulantna terapija.

Reference

1. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e270-1]. *Circulation* 2014; 130(23):2071–104.
2. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Strok* 2013; 44(11):3103–8.
3. Violi F, Pastori D, Pignatelli P. Mechanisms And Management Of Thrombo-Embolic In Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation* 2014; 7(3):1112.
4. Palomäki A, Mustonen P, Hartikainen JE et al. Strokes after cardioversion of atrial fibrillation--The FibStroke study. *Int J Cardiol* 2016; 203:269–73.
5. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998; 82(12):1545–8.
6. Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2003; 92(2-3):113–28.
7. Mügge A, Kühn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(3):599–607.
8. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(5):1359–66.
9. Tabata T, Oki T, Iuchi A et al. Evaluation of left atrial appendage function by measurement of changes in flow velocity patterns after electrical cardioversion in patients with isolated atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 79(5):615–20.
10. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 78(4):435–9.
11. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for “atrial stunning” as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(2):307–16.
12. Harjai K, Mobarek S, Abi-Samra F et al. Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol* 1998; 81(9):1125–9.
13. Omran H, Jung W, Rabahieh R et al. Left atrial chamber and appendage function after internal atrial defibrillation: a prospective and serial transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(1):131–8.
14. Iuchi A, Oki T, Fukuda N et al. Changes in transmitral and pulmonary venous flow velocity patterns after cardioversion of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996; 131(2):270–5.
15. Dogan A, Gedikli O, Ozaydin M, Acar G, Avsar A, Altinbas A. Mitral annular velocity by Doppler tissue imaging for the evaluation of atrial stunning after cardioversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25(2):113–20.
16. Ozkan H, Binici S, Tenekecioglu E, Ari H, Bozat T. Atrial Strain and Strain Rate: A Novel Method for the Evaluation of Atrial Stunning. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(4):305–13.
17. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(4):961–9.
18. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med* 1998; 128(8):639–47.
19. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103(5):691–8.
20. Mattioli AV, Castelli A, Andria A, Mattioli G. Clinical and echocardiographic features influencing recovery of atrial function after cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82(11):1368–71.
21. Lehmann G, Horcher J, Dennig K, Plewan A, Ulm K, Alt E. Atrial mechanical performance after internal and external cardioversion of atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Chest* 2002; 121:13-8.
22. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(7):1535–40.
23. Ammar AS, Elsherbiny I, El-Dosouky II et al. Left atrial and left atrial appendage functional recovery after cardioversion in patients with recent atrial fibrillation: Serial echocardiographic study. *Cardiol J* 2015; 22(6):699–707.
24. Kishima H, Mine T, Fukuhara E, Ashida K, Ishihara M. Predictors of left atrial appendage stunning after electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; 35(9):1549–55.
25. Antonielli E, Pizzuti A, Dogliani S, Stasi M, Bassignana A, Doronzo B. Absence of left atrial stunning after cardioversion of recent-onset atrial fibrillation in patients at low-stroke risk. *Eur J Emerg Med* 2017; 24(3):217–223.

26. Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP et al. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. *Circulation* 1999; 99(23):3024–7.
27. Sparks PB, Kulkarni R, Vohra JK et al. Effect of direct current shocks on left atrial mechanical function in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6):1395–9.
28. Zapolski T, Wysokiński A. Stunning of the left atrium after pharmacological cardioversion of atrial fibrillation. *Kardiologia Pol* 2005; 63(3):254–64.
29. Ciolli A, De Sisti A, Montenero AS, Sanna T, Lo Sardo G, Palamara A. Idiopathic atrial fibrillation of recent onset and atrial stunning: the echocardiographic evidence after pharmacological cardioversion. *Cardiologia* 1998; 43(10):1077–82.
30. Louie EK, Liu D, Reynertson SI et al. “Stunning” of the left atrium after spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: demonstration by transesophageal Doppler techniques in a canine model. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(7):2081–6.
31. Weiss R, Marcovitz P, Knight BP et al. Acute changes in spontaneous echo contrast and atrial function after cardioversion of persistent atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82(9):1052–5.
32. Ali S, Ugwu J, Kanjwal Y. A Stunning Left Atrial Appendage Thrombus. *Cardiology* 2016; 134(4):394–7.
33. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE et al. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995; 75(8):624–6.
34. Mazzone C, Pandullo C, Scardi S et al. Left atrial and appendage mechanical function after pharmacological or electrical cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation: a multicenter, randomized study. *Ital Heart J* 2000; 1(2):128–36.
35. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation* 1998; 98(7):719–27.
36. Sanders P, Morton JB, Morgan JG et al. Reversal of atrial mechanical stunning after cardioversion of atrial arrhythmias: implications for the mechanisms of tachycardia-mediated atrial cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106(14):1806–13.
37. Takagi M, Doi A, Shirai N et al. Acute improvement of atrial mechanical stunning after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: comparison between biatrial and single atrial pacing. *Heart* 2005; 91(1):58–63.
38. Jordaens L, Missault L, Germonpré E et al. Delayed restoration of atrial function after conversion of atrial flutter by pacing or electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 1993; 71(1):63–7.
39. Omran H, Jung W, MacCarter D et al. Right Atrial Thrombi and Depressed Right Atrial Appendage Function After Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Echocardiography* 1999; 16(3):245–51.

Prikaz slučaja

ULTRAZVUKOM VOĐEN EREKTOR SPINE BLOK I PLASIRANJE PERINEURALNOG KATETERA KOD OPERACIJE DJETETA SA UROĐENOM LUKSACIJOM KUKA

Erektor spine blok

Adisa Šabanović - Adilović¹, Mirza Kovačević¹, Harun Adilović², Emil Bosinci³

Sažetak

Regionalna anestezija predstavlja efikasan način postizanja analgezije u dječijem uzrastu, uz minimalnu mogućnost nastanka komplikacija na nivou respiratornog i kardiovaskularnog sistema, koje se inače mogu očekivati kod opšte endotrahealne anestezije. Naročito su od velikog značaja periferni blokovi, koji se karakterišu hemodinamskom stabilnošću, u odnosu na centralne neuroaksijalne blokove, te višerasovnim analgetskim učinkom u postoperativnom periodu.

Ključne riječi: anestezija, analgezija, blok nerva, dijete

Autor za korespondenciju:

Adisa Šabanović Adilović

Odjel anestezije, intenzivne njege i terapije bola

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Tel: +38761060344

E-mail: adisasabanovic@live.com

¹Odjel anestezije, intenzivne njege i terapije bola Kantonalna bolnica Zenica; ²Odjel za Internu medicinu sa hemodijalizom Kantonalna bolnica zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina; ³Univerzitetska dječija klinika Tiršova Beograd, Beograd, Republika Srbija

Uvod

Erektor spine blok je vrsta je perifernog bloka kod kojeg se ordiniranjem lokalnog anestetika pod kontrolom ultrazvuka postiže analgezija za regije inervisane od strane prednjih grana spinalnih nerava, te hirurška anestezija za regije inervisane od strane stražnjih grana spinalnih nerava (1). Mjesto aplikacije anestetika je u ravni ispod mišića erector spinae, a nivo kičmenog stuba na kojem se izvodi periferni blok zavisi od vrste operativnog zahvata. Obezbeđuje kako visceralnu, tako i somatsku analgeziju. Plasirani perineuralni kateter omogućava da se postoperativno održava prolongirana analgezija uz kontinuirano ili intermitetno apliciranje lokalnog anestetika ili u sklopu liječenja sindroma hroničnog bola vratne, torakalne ili lumbalne regije (2).

Urođeno iščašenje kuka je najčešća deformacija lokomotornog sistema još nerazjašnjene etiologije. Iščašenje nastaje nedovoljnom razvijenošću zglobove čašice kuka. Učestalost zavisi od rase i teritorijalne pripadnosti, a četiri do šest puta se češće javlja kod djevojčica. Ako konzervativno liječenje ne donese adekvatne rezultate ili ako se vrlo kasno otkrije iščašenje kuka, pristupa se hirurškim zahvatima, koji imaju za cilj uspostaviti normalne anatomske-morfološke odnose u zglobov kuka. Operativni zahvat za urođeno iščašenje kuka se može učiniti u opštoj endotrahealnoj anesteziji, u regionalnoj anesteziji i to u neuroaksijalnom bloku, ali i u perifernom erector spinae bloku uz adekvatnu analgesodaciju (3).

Prikaz slučaja

Dvogodišnje dijete, ženskog spola, tjelesne mase od 10 kg, primljena je na Odjeljenje ortopedske hirurgije Dečije klinike Tiršova Beograd zbog operacije urođene luksacije desnog kuka. Godinu dana ranije je urađena operacija urođene luksacije lijevog kuka, koja je provedena u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Od ostalih komorbiditeta navodi se mikrocefalija i kraniosinostoza. Tokom razgovora sa roditeljima djeteta saznaje se da je nakon prve operacije loše tolerisala bol i pored ordiniranja adekvatne analgezije, praćena nauzejom i povraćanjem. Uvidom u opšte stanje djeteta, medicinsku dokumentaciju, kao i prethodno perioperativno iskustvo, odlučili smo se da u uslovima analgesodacije izvedemo erector spinae blok i plasiramo perineuralni kateter za kontinuiranu analgeziju, a za potrebe izvođenja operativnog zahvata i postoperativne analgezije. Tokom perioperativnog perioda dijete je sedirano, analgezirano i sa očuvanim spo-

natnim disanjem. Od lijekova za analgesodaciju korišteni su Midazolam (0,02mg/kgtt i.v.), Propofol (1mg/kgtt i.v.) i Fentanyl (1mcg/kgtt i.v.). Neinvazivan monitoring vitalnih parametara je neophodan prilikom performiranja bloka i izvođenja operativnog zahvata, a sastoji se od praćenja vrijednosti saturacije kiseonikom, srčane frekvence i krvnog pritiska. Erektor spine blok je izveden u strogo sterilnim uslovima poštujući sve principe asepsa i antiseptice. Za izvođenje bloka pripremljen je lokalni anestetik 10 ml 0,25% Chirocaine i 2,5 ml 2% Lidocaine; igla za izvođenje bloka od 22 G; sterilni tupferi; set za kontinuiranu analgeziju (perineuralni kateter) i ultrazvučni aparat sa linearnom sondom. Nivo kičmenog stuba je određen prema pripadajućem dermatomu, a za navedenu operaciju kuka anestetik je apliciran na nivou L4/L5. Mjesto uboda je određeno ultrazvučno, tok igle smo pratili inplane tehnikom uz medijalno-lateralni pristup. Nakon što je dijete sedirano i analgezirano uz kontinuirano monitoringovanje vitalnih parametara, postavljeno je u lijevi bočni položaj. Blok je izveden tako što se tok igle prati pod uglom od 35 do 45 stepeni do processus transversa gore određenog nivoa kičmenog stuba. Vrhom igle se probije fascija mišića erector spinae i prisloni se na processus transversus pršljena L4, nakon čega se aplicira 0,9%NaCl u dozi od 1ml da bi se potvrdila tačna pozicija. Nakon potvrde pristupa se apliciranju lokalnog anestetika koji se širi kaudalno i kranijalno u paravertebralnom prostoru, anestezirajući spinalne nerve. Po apliciranju lokalnog anestetika pristupa se postavljanju perineuralnog katetera na mjesto lokalnog anestetika, takođe pod ultrazvučnom kontrolom. Korišten je Perifix set od 20 G. Kateter je pažljivo fiksiran preko kojeg se postoperativno kontinuirano aplicira 0,125% Bupivacaine u dozi od 0,2 do 0,4 mg/TT (maksimalno dnevno 400mg), brzinom 4-10ml po satu. Po performiranju bloka i plasiranju katetera, dijete se postavlja u neutralni ležni položaj i pristupa se operativnom zahvatu. Nakon operativnog zahvata dijete se premješta na odjeljenje. U postoperativnom periodu dijete je bez komplikacija, bez bolova, postoperativne nauzeje i povraćanja, hemodinamski i respiratorno stabilno. Trećeg postoperativnog dana pažljivo je uklonjen perineuralni kateter, nakon čega je uveden oralni analgetik po potrebi.

Diskusija

Primjena regionalne anestezije u dječijem uzrastu danas je široko zastupljena, njena bezbjednost kod djece potvrđena, a tehnika i oprema kojom se izvode blo-

kovi prilagođena dječijem uzrastu. Erektor spine blok je vrsta je perifernog bloka kod kojeg se ordiniranjem lokalnog anestetika pod kontrolom ultrazvuka postiže analgezija za regije inervisane od strane prednjih grana spinalnih nerava, te hirurška anestezija za regije inervisane od strane stražnjih grana spinalnih nerava (1). Mjesto aplikacije anestetika je u ravni ispod mišića erector spinae, a nivo kičmenog stuba na kojem se izvodi periferni blok zavisi od vrste operativnog zahvata. Obezbeđuje kako visceralnu, tako i somatsku analgeziju. Plasirani perineuralni kateter omogućava da se postoperativno održava prolongirana analgezija uz kontinuirano ili intermitetno apliciranje lokalnog anestetika ili u sklopu liječenja sindroma hroničnog bola vratne, torakalne ili lumbalne regije (2). Erector spinae block kao periferni blok je relativno nov, ali je vrlo brzo našao široku primjenu u mnogim operativnim zahvatima u sklopu torakalne, abdominalne i ortopedske hirurgije.

Karakterišu ga jednostavnost izvođenja, anatomske lokalizacije, mali procenat komplikacija, hemodinamska stabilnost i višerasovna postoperativna analgezija koja obezbjeđuje bržu mobilnost i oporavak pacijenta (4-6).

Zaključak

Primjena regionalne anestezije u dječijem uzrastu danas je široko zastupljena, njena bezbjednost kod djece potvrđena, a tehnika i oprema kojom se izvode blokovi prilagođena dječijem uzrastu. Pouzdano je dokazano da regionalna anestezija uz minimalnu mogućnost nastanka poremećaja fizioloških funkcija ili pojave neželjenih efekata, da je efikasnija u suzbijanju visceralnog bola kao i da se može primjeniti u svim onim situacijama kada je opšta anestezija kontraindikovana, tehnički teška za izvođenje ili povezana sa povećanim morbiditetom i mortalitetom.

Reference

1. Marhofer P, Ivani G, Suresh S, Melman E, Zaragoza G, Bosenberg A. Everyday regional anesthesia in children. *Pediatr Anesth* 2012; 22(10):995-1001.
2. Mossetti V, Ivani G. Controversial issues in pediatric regional anesthesia. *Pediatr Anesth* 2012; 22:109-14.
3. Lynn T. *Fundamentals of Pediatric Orthopedics*. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2015.
4. Ecoffey C. Safety in pediatric regional anesthesia. *Pediatr Anesth* 2012; 22(1):25-30.
5. Bosenberg AT. New developments in pediatric regional anesthesia. *SAJAA* 2008; 14:81-3.
6. Bosenberg A. Benefits of regional anesthesia in children. *Pediatr Anesth* 2012; 22: 10-8.

PRIKAZ SLUČAJA

RIJEDAK SLUČAJ VELIKOG KAŠLJA (PERTUSIS) KOD ODRASLE OSOBE

Veliki kašalj

Nadira Zahirović, Ednan Drljević, Eldira Hadžić

Sažetak

Pertusis („veliki kašalj“) je visoko kontagiozna akutna respiratorna bolest uzrokovana bakterijom *Bordetella pertussis*. U posljednje vrijeme se sve češće viđa kod adolescenata i odraslih, mnogo češće nego što to prihvataju ljekari, kliničari. Izvor infekcije je oboljela osoba s koje se infekt prenosi kapljičnim putem. Karakterizira se kataralnom, paroksizmalnom fazom, te fazom rekonvalescencije, sa različitom simptomatologijom bolesti u pojedinim fazama. Kod odraslih pak jedini simptom bolesti može biti produžen kašalj. U radu je prikazan slučaj pacijenta starog 32 godine, kojem je dijagnosticiran veliki kašalj. Na ordiniranu terapiju došlo je do značajnog poboljšanja, te je pacijent otpušten kući.

Ključne riječi: kašalj, odrasla dob, liječenje.

Autor za korespondenciju:

Nadira Zahirović

Odjel za infektivne bolesti,

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica,

Bosna i Hercegovina

Tel: +38761934253

E-mail: nadirazahirovic91@gmail.com

Odjel za infektivne bolesti, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Pertusis ili „veliki kašalj“ je visoko kontagiozna akutna respiratorna bolest uzrokovana bakterijom *Bordetella pertussis* (BP) (1). U prevakcinalnoj eri bila je to bolest koja je uglavnom pogađala djecu (mladju od 10 godina) (3,4). U posljednje vrijeme se sve češće viđa kod adolescenata i odraslih, mnogo češće nego što to prihvataju ljekari, kliničari (3,4). Klinička slika kod odraslih je blažeg toka nego kod dojenčadi i djece, zbog čega se vrlo rijetko pomišlja na pertusis kod odraslih pacijenata. Odrasli su značajan rezervoar infekcije za dojenčad i djecu (5). Jedini poznati rezervoar bakterije BP je čovjek, a bliski kontakt, tj. kapljичni put je najznačajniji put transmisije bolesti. Smatra se da će 1/3 osoba koji su bili u kontaktu sa oboljelim razviti bolest, dok će približno polovina asimptomatskih osoba imati laboratorijske znakove infekcije bez izražene kliničke slike (6). Prenosi se aerosolom. Period inkubacije traje 7-10 dana, ali može biti i do 3 sedmice (7). Bolest traje 45-60 dana, a infektivnost 4-6 sedmica. Nakon adherencije na epitelne ćelije gornjeg dijela respiratornog trakta bakterija proizvodi trahealni citotoksin, dermonekrotični toksin i adenil ciklazu, koji uništavaju odrambene mehanizme respiratornog epitela. Ovaj destruktivni proces rezultira gubitkom protektivnog faktora respiratornih ćelija i najvjerovatnije je odgovoran za pojavu paroksizmalnog kašlja (8,9).

Bolest se karakterizira kataralnom fazom koja podrazumijeva nespecifične simptome kao što su nemoć, rinoreja, srednje težak kašalj i temperatura (10). Paroksizmalna faza počinje u drugoj sedmici bolesti, a karakterizira se paroksizmima kašlja, uz karakterističan inspiratorni stridor između napada kašlja. Posttusivna sinkopa ili povraćanje se također često javlja (11,12). Paroksizmi kašlja mogu biti dosta ozbiljni i rezultiraju uništenjem cilijskih ćelija gornjih respiratornih puteva toksinom pertusisa. Rezoluciju kašlja prati ponovni rast ovih ćelija, što u pravilu traje sedmicama. Ako se ne tretira ova faza može trajati i do 3 mjeseca (10). Nakon toga nastupa faza rekonvalescencije. Kod odraslih pak jedini simptom bolesti može biti produžen kašalj. Kašalj može biti praćen epizodama otežanog disanja ili apnee (13). Svi ostali znaci mogu, a i ne moraju biti prisutni. Moguća je i pojava suhoće usta, iskašljavanje, pojačano znojenje (14-16). Pacijenti se javljaju ljekaru uglavnom nakon nekoliko sedmica trajanja kašlja (16).

Dijagnoza pertusisa kod odraslih zahtijeva podatak o pozitivnom epidemiološkom kontaktu, što postavlja visok stepen sumnje na pertusis (14). Prema Svjetskoj zdrav-

stvenoj organizaciji kod pacijenta koji ima napade kašlja koji traju najmanje 2 sedmice, a bez jasnog razloga, uz dobro opšte stanje pacijenta, inspiratorni vizing ili posttusivno povraćanje, treba uraditi serološke pretrage na pertusis (17, 18). Nekada su pozitivna epidemiološka anketa i prisustvo kašlja koji traje duže od dvije sedmice, dovoljni za postavljanje kliničke dijagnoze pertusisa, čak i kad nema drugih simptoma bolesti (19).

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamnestičkih podataka, kliničke slike, krvne slike, mikrobioloških, seroloških i radioloških pretraga. Pri kraju kataralnog i u paroksizmalnom stadiju za dijagnozu je bitna krvna slika u kojoj nalazimo leukocitozu sa limfocitozom. Konačna dijagnoza se postavlja PCR metodom za pacijente koji imaju simptome bolesti koji traju kraće od dvije sedmice, dok se kod pacijenata koji imaju simptome bolesti koji traju duže od 4 sedmice, konačna dijagnoza može postaviti jedino serološki (20-22). Infekcija rezultira pojavom IgA, IgG i IgM antitijela (23). U dijagnostici komplikacija se koristi radiološki pregled pluća (u petoj i šestoj sedmici bolesti). Na snimku pluća se oko srca vidi trokutasta mrljasta sjena sa bazom prema gore, perihilarna zasjenjenja - vatasto srce ili atelektatične promjene (23).

Antibiotski tretman se preporučuje u prvom redu antibioticima iz grupa makrolida. Smatra se da su oni visoko efektivni u eradikaciji BP iz nazofarinksa (24,17). Antibiotički tretman kod odraslih ne utiče na smanjivanje simptoma, ali je jako značajan, jer reducira širenje infekcije (10). U ostale mjere liječenja spadaju suportivne mjere, u prvom redu kupiranje kašlja (24). Mada se kod odraslih ovi napadi kašlja ne smatraju ugrožavajućim, oni ometaju pacijente u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Vrlo često odsustvuju sa posla, imaju poremećaj sna, anksioznost ili se socijalno izoliraju. Kod teških oblika kašlja može se pokušati liječenje blagom sedacijom, koja može ublažiti simptome, a preporučuju se i sedativi kao što su diazepam, klorpromazin, fenobarbiton i prometazin (25).

U ovom radu prikazan je slučaj pertusisa kod odraslog pacijenta, koji je serološki potvrđen. Podaci za ovaj rad su uzeti iz historije bolesti pacijenta sa Odjela za unutrašnje bolesti naše bolnice uz prethodnu saglasnost pacijenta.

Prikaz slučaja

Pacijent je muškog spola, starosti 32 godine, koji se ljekaru javio 15-tog dana bolesti, zbog napada kašlja

uz iskašljavanje ljepljivog sadržaja. Pacijent se žalio i da ima otežano disanje sa osjećajem struganja u prsima. Drugih većih tegoba nije imao, ali je navodio da su napadi kašlja iscrpljujući i da su ga spriječavali u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Takve napade nije imao ranije, nije pušač, a kao dijete je liječen zbog bronhitisa. Nije siguran za redovnu vakcinaciju u djetinjstvu. Pri prijemu u bolnicu pacijent je bio urednog fizikalnog nalaza po sistemima, uz prisutan intenzivan kašalj, koji podsjeća na lavež psa. Elektrokardiogram (EKG) urađen na prijemu je bio uredan, sinusni ritam, bez znakova ishemije ili problema električne provodljivosti, srčana frekvenca je bila 62/min, a tenzija 120/80. Zbog tih simptoma pacijent je bio hospitaliziran na Odjelu za unutrašnje bolesti Kantonalne bolnice Zenica. U prvim laboratorijskim nalazima bila je prisutna leukocitoza od 15,3, u diferencijalnoj krvnoj slici bila je prisutna neutrofilija od 0,82, uz uredne ostale laboratorijske nalaze. Urađena je i radiografija (RTG) pluća koji je bio uredan. U toku hospitalizacije rađeno je i spirometrijsko ispitivanje, koje je bilo uredno.

Pacijentu je po prijemu odmah uključena antibiotska terapija azitromicinom i ciprofloksacinom u trajanju od 5 dana, uz ostale suportivne mjere: bronhodezopstrukтивna terapija: metilksantitni, sistemski i inhalatorni kortikosteroidi, ekspektoransi i blokatori leukotriena. Svi uzeti mikrobiološki uzorci su bili negativni. Rađen je i RTG pregled paranazalnih sinusa koji je ukazao na suspektno rubno zadebljanje sluznice maksilarnog sinusa.

U toku hospitalizacije naknadno smo dobili nove epidemiološke podatke, a to je da kćerka pacijenta ima slične simptome bolesti, kao i da je pacijent službeno često išao u posljednje vrijeme u posjete romskoj populaciji. Tada je zatražen pregled infektologa koji u dogovoru sa neurologom preporučio terapiju barbituratima, za kupiranje kašlja, te zatraži serološki nalaz na *Bordatellu pertusis*. Na ordiniranu peroralnu terapiju fenobarbitonom, pacijent subjektivno i objektivno bolje, napadi kašlja su se u potpunosti smirili, te je otpušten kući sa preporukama za dalje liječenje i kontrolne preglede. Naknadno stiže i nalaz serologije na *Bordatellu pertusis* koji je pozitivan (IgA antitijela pozitivna 237,9 IU/ml /ref vrijednosti: negativan <12, pozitivan >12, IgG antitijela pozitivna 58,1, UI/mol/referentne vrijednosti: negativan <50, pozitivan <50), a ambulantno je na kontrolnom pregledu urađen i ranije tražena kompjuterizirana tomografija (CT) pluća, koji je bio uredan.

Diskusija

Epidemiološki podatak o pertusisu u okolini može biti od velikog značaja za postavljanje dijagnoze (19). Mnogi slučajevi se prezentiraju atipičnom kliničkom slikom. Jedini znak može biti tvrdokorni kašalj, koji obično navodi na pogrešnu dijagnozu bronhitisa (16). Taj kašalj ometa pacijente u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i uveliko utiče na kvalitet života. Rano postavljena dijagnoza omogućava uspješno liječenje i izolaciju oboljelog u smislu prevence širenja bolesti. Kod prikazanog pacijenta atipična prezentacija bolesti, dobro opšte stanje pacijenta, blaga leukocitoza sa neutrofilijom u diferencijalnoj krvnoj slici, te uredan rendgenogram pluća zaista ne govore u prilogu pertusisa i uveliko su otežale dijagnozu i pravilno liječenje pacijenta. Dobar odgovor pacijenta na terapiju fenobarbitonom u tretmanu kupiranja kašlja također govori u prilog pertusisa. Fenobarbiton je dugo vremena korišten kao lijek za kupiranje kašlja kod težih napada kašlja pacijenata sa pertussisom. U novije vrijeme se preporučuje i levetiracetam (Keppra) za tretman tvrdokornog napada kašlja kod pertusisa (2).

Epidemiološki podaci koji su se naknadno dobili zaista su bili odlučujući za dobijanje podataka o samoj bolesti, načinu njenog širenja, infektivnosti, te uveliko utiču na tok dalje obrade pacijenta u vidu seroloških pretraga, te na kraju postavljanje konačne dijagnoze i pravilne terapije. U romskoj populaciji je visoka incidenca pojave pertusisa, prije svega zbog nevakcinacije, potom i zbog loših socioekonomskih uvjeta života itd. Podatak o postojanju sličnih simptoma bolesti i kod kćerke pacijenta govori u prilog visokoj kontagioznosti bolesti. Pozitivna serologija na *Bordatellu pertusis* je siguran znak infekcije. Antitijela klase IgM razreda su kratkoživuća, te njihova prisutnost u serumu bolesnika uvijek znači skori kontakt bolesnika sa antigenom BP. Antitijela klase IgA nastaju samo nakon prirodne infekcije i u dijagnostičkoj koncentraciji mogu perzistirati do 2 godine nakon infekcije. Prisutnost dijagnostičkih koncentracija IgG i IgA antitijela u jednom bolesnikovom serumu tumači se kao recentna infekcija (26). Mnogo slučajeva ostaje neprepoznato upravo zbog atipičnih simptoma i manjka serološke dijagnostike. Vrlo je važan epidemiološki podatak o slično bolesnim u okolini, pogotovo ukoliko su iz istog domaćinstva, jer nam to mnogo može reći o samoj prirodi bolesti, načinu prenošenja, inkubaciji, proširiti našu diferencijalnu dijagnozu, a ponekad biti i odlučujući faktor u postavljanju konačne dijagnoze.

Kod svakog odraslog pacijenta koji ima napade kašlja prisutne duže od 2 ili 3 sedmice treba uvijek diferencijalno dijagnostički razmotriti i pertusis (3). Uvijek se treba insistirati na detaljnoj anamnezi, posebno socioe-

pidemiološkoj, kojoj se danas i ne pridaje veliki značaj, te osnovne laboratorijske i radiološke pretrage dopuniti i serološkim (25,27).

Reference

1. Guris D, Strebel PM, Bardenheier B et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1230.
2. Halperin SA, Smith B, Russell M et al. An adult formulation of five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine* 2000; 18:1312.
3. Trollfors B. Effect of erythromycin and amoxicillin on *Bordatella pertussis* in nasopharynx. *Infection* 1978; 6:228.
4. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA* 2005; 293:3003.
5. Mertsola J, Van der Meeren O, He Q et al. Decennial administration of a reduced antigen content diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine in young adults. *Clin Infect Dis* 2010; 51:656.
6. Mbayei SA, Faulkner A, Miner C et al. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis* 2019; 69:218.
7. Buck PO, Meyers JL, Gordon LD et al. Economic burden of diagnosed pertussis among individuals with asthma or chronic obstructive pulmonary disease in the USA: an analysis of administrative claims. *Epidemiol Infect* 2017; 145:2109.
8. Adams DA, Thomas KR, Jajosky RA, et al. Summary of notifiable Infectious disease and Conditions- United States, 2015, *MMWR Morb Mortal, Wkly Rep* 2017; 64:1.
9. Forsyth K, Plotkin S, Tan T, Wirsing von Konig CH. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics* 2015; 135:e1475.
10. Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane database Syst Rev* 2007; CD004404.
11. von Konig CH. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:S66.
12. Steketee RW, Wassilak SG, Adkins WN Jr et al. Evidence for a high attack rate and efficacy of erythromycin prophylaxis in a pertussis outbreak in a facility for the developmentally disabled. *J Infect Dis* 1988; 157:434.
13. Sprauer MA, Cochi SL, Zell E et al. Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin. *Am J Dis Child* 1992; 146:177.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough): Treatment. <http://www.Cdc.gov/pertussis/clinical/treatment.html> (Accessed on June 27, 2019).
15. De Serres G, Shadmani R, Duval B et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000; 192:174.
16. Karki S, McIntyre P, Newall At et al, Risk Factors for pertussis hospitalizations in Australians aged 45 years and over: A population based nested case-control study. *Vaccine* 2015; 33:5647.
17. Bergquist SO, Bernander S, Dahnsjo H, Sundelof B, Erythromycin in the treatment of pertussis; a study of bacteriologic and clinical effects. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:458.
18. Martinez MA, Vuppalandhi R, Fontana RJ et al. Clinical and histological features of azithromycin-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:369.
19. Ray WA, Murray KT, Meredith S et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366:1881.
20. Ray WA, Murray KT, Meredith S et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351:1089.
21. Kerr JR, Preston NW. Current pharmacotherapy of pertussis. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2:1275.
22. Hoppe JE, Dalhoff A, Pfrunder D. In vitro susceptibilities of *Bordatella pertussis* and *Bordatella parapertussis* to BAY 12-8039, trovafloxacin, and ciprofloxacin. *Antimikrob Agents Chemother* 1998; 42:1868.
23. Krkić-Dautović S. Infektologija. Univerzitet u Sarajevu, 2011.
24. Tiwari T, Murphy TV, Moran J. National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines, *MMWR. Recomm Rep* 2005; 54:1.
25. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD003257.
26. Liang JL, Tiwari T, Moro P et al. Prevention of Pertussis, Tetanus and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recomm Rep* 2018; 67:1.
27. Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T et al. Prevention on Pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007; 25:2634.

Prikaz slučaja

ZANIMLJIV I RIJEDAK SLUČAJ H1N1 ENCEFALITISA

H1N1 encefalitis

Nudžejma Salihbegović, Alma Efendić, Amila Koluh, Alma Adžemović, Anela Šestić, Sanja Čišić, Mirha Halilović, Eliana Skopljak, Zuhreta Alijagić-Fazlihodžić, Alisa Kablar

Sažetak

H1N1 influenza obično se prezentira simptomima respiratornog trakta. Kod manjeg broja slučajeva, mogu se pojaviti i abdominalni simptomi. Akutna encefalopatija/encefalitis povezana sa influencom najčešće se javlja u pedijatrijskoj populaciji, dok je kod odraslih dosta rijetka komplikacija. Incidenca neuroloških komplikacija se povećala nakon 2009 g, kada se desila pandemija H1N1 influenza A virusom. Uzrok encefalitisa ostaje nepoznat – nije poznato da je influenza virus neurotropičan, a dokaz virusa u CNS-u još nije demonstriran. Molekularne studije i postmortem obdukcija nije otkrila uzrok direktnog virusnog učinka na CNS. U radu je prikazan slučaj odrasle osobe koja se incijalno prezentirala respiratornom simptomatologijom, zatim se stanje pogoršalo sa razvojem encefalitisa, koji je rijedak. Ovaj slučaj je konzistentan sa hipotezom da je imunološki odgovor domaćina, a ne direktna virusna invazija CNS-a odgovorna za patogenezu encefalitisa.

Ključne riječi: komplikacije gripe, encephalitis, odrasli

Uvod

Influenza je akutno, obično samolimitirajuće, febrilno oboljenje uzrokovano influenza tip A ili B virusom. Najčešći su respiratorni simptomi, opisani su i myositis, rhabdomyolysis, myoglobinuria, myocarditis, pericarditis, renalna insuficijencija, te zahvatanje CNS-a (1). Encefalitis/encefalopatija povezana s influenzom je najčešća u pedijatrijskoj populaciji. Komplikacije

centralnog nervnog sistema (CNS) se manifestuju kao encefalopatija, status epilepticus, meningitis i Guillain-Barre sindrom (2-5). Dijagnoza je teška, jer ne postoji uniformna klinička prezentacija; influenza virus se rijetko detektira u cerebrospinalnom likvoru i ne mora se uvijek otkriti u respiratornim uzorcima kad se pacijent prezentira sa neurološkim simptomima (6).

Autor za korespondenciju:

Nudžejma Salihbegović

Odjel za radiološku dijagnostiku, Kantonalna bolnica
Zenica

Crkvice 67, 72000 Zenica

Bosna i Hercegovina

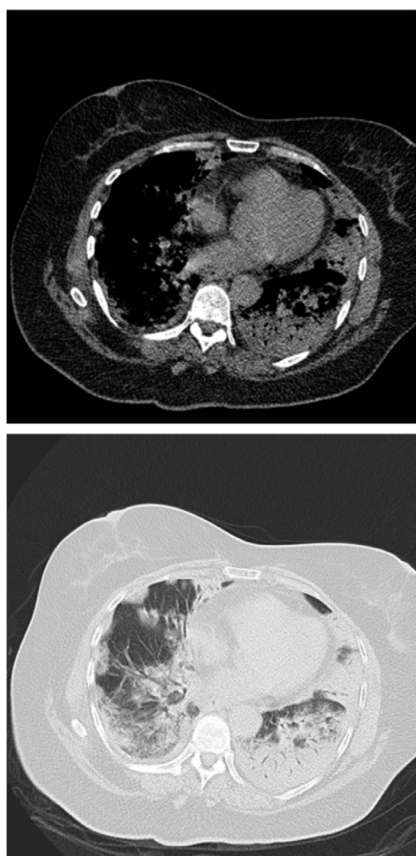
Tel: +387 32 44 72 73

Mail: n.salihbegovic@gmail.com

Odjel za radiološku dijagnostiku, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Prikaz slučaja

Pacijent ženskog spola, starosti 58 godina prvi puta se javila u zdravstvenu ustanovu zbog povišene temperature, grlobolje i kašlja, mučnine i povraćanja. Inače, pacijentica ima osnovne bolesti: seronegativni reumatoidni artritis, GERB, holecistijazu i dislipidemiju. U aktuelnim krvnim nalazima dominirali su leukopenija, trombocitopenija sa hipoproteinemijom, povišen D-dimer. U toku dijagnostičke obrade urađena je kompjuterizirana tomografija (CT) torakalnih organa, koji je pokazao znake konsolidacije u svim plućnim lobusima, uz mogućnost akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS) na terenu virusne pneumonije.

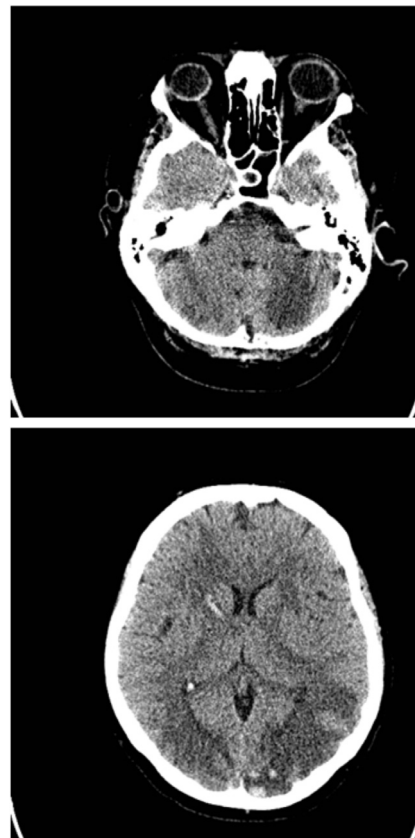


Slike 1 i 2. CT toraxa, aksijalni skenovi, sa prozorom za mehka tkiva i plućni parenhim pokazuje opsežne konsolidacije u svim prikazanim plućnim lobusima (Odjel za radiološku dijagnostiku, Kantonalna bolnica Zenica)

Acidobazni status je bio poremećen, dok su urea i kreatinin bili u porastu. Urađen je i pregled likvora, koji je pokazao povišen nivo proteina. Izoliran je H1N1 virus influence.

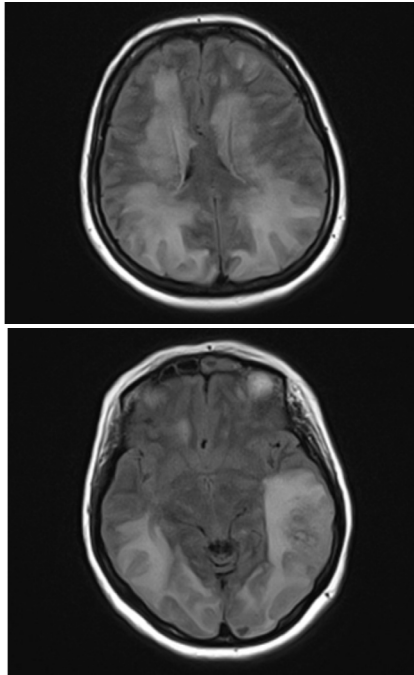
Stanje pacijentice se dodatno kompliciralo razvojem kome. Urađen je hitan CT neurokranijuma u kojem su bili vidljivi opsežni hipodenziteti u cerebellumu, te supratentorijalno u oba temporalna lobusa, parijetookcipitalno, uz

znake edema mozga. U mozgu lijevo parijetookcipitalno, bazalnim ganglijama i prednjem kraku unutarnje kapsule bila su vidljiva i hiperdenzna hemoragična žarišta.

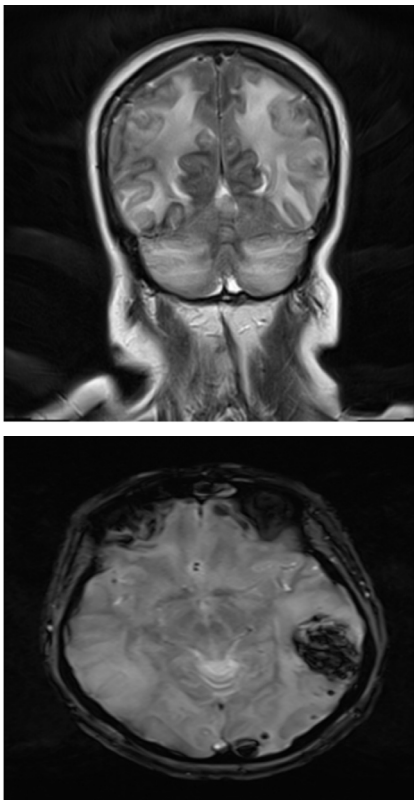


Slika 2 i 3. CT neurokranijuma, aksijalni skenovi sa prozorom za moždani parenhim pokazuje opsežne hipodenzne aree infra- i supratentorijalno, uz znake edema mozga. Lijevo okcipitalno straga i u prednjem kraku capsule interne evidentni su hiperdenziteti u smislu hemoragičnih žarišta (Odjel za radiološku dijagnostiku, Kantonalna bolnica Zenica)

Dan nakon CT dijagnostike urađena je magnetna rezonanca (MRI) neurokranijuma, kojom su potvrđene naprijed navedene lezije. Lezije su bile dominantno u bijeloj masi, mada se na više mjesta vidi i zahvaćanje korteksa, uz nejasan kortikalni crtež. Zahvaćena je i duboka bijela masa, mjestimično i žuljevito tijelo, obostrano kortikospinalni putevi (hiperintenziteti se prate kroz unutarnju kapsulu, srednji mozak i most). Zahvaćene su praktično cijele cerebelarne hemisfere, srednji cerebelarni pedunkuli i pod četvrte moždane komore. Urađena je i 3D TOF MRA i 2D TOF MRV, gdje je nalaz bio uredan, bez znakova malformacija, aneurizmi ili stenoza u arterijskim krvnim sudovima, odnosno bez znakova tromboze u magistralnim intrakranijalnim venama. Zaključeno je da se radi o masivnom encefalitisu/encefalopatiji, mjestimično sa hemoragičnom transformacijom, virusne geneze, obzirom na potvrđen H1N1.



Slike 3 i 4. MRI, 1,5T, T2 FLAIR, aksijalni skenovi neurokranijuma prikazani hiperintenziteti koji zahvataju pretežno bijelu masu (Odjel za radiološku dijagnostiku, Kantonalna bolnica Zenica)



Slike 5 i 6. MRI, 1,5T, T2 tse, koronalni sken sa opsežnim hiperintenzitetima infra- i supratentorijalno i T2* HEMO sekvenca, gdje se vide multipli ispadi signala, najveći lijevo temporalno koji predstavljaju hemoragična žarišta (Odjel za radiološku dijagnostiku, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 7. 3D TOF MRA na 1,5T, MIP sa urednim prikazom intrakranijalnih krvnih sudova (Odjel za radiološku dijagnostiku, Kantonalna bolnica Zenica)

Pacijentici je ordiniran Tamiflu, zatim Imipenem 3x1 gr intravenoznim putem, kortikosteroidi, te suportivna terapija. Poslije je ordiniran Aciclovir. Nakon 20 dana hospitalizacije pacijentica je preminula.

Diskusija

Neurološke manifestacije vezane za sezonsku influencu i ranije su opisivane u literaturi. CNS komplikacije mogu se manifestovati kao encefalopatija, meningitis, status epilepticus i Guillain-Barre-ov sindrom (2-5). Akutna encefalopatija/encefalitis povezana s influencom je sindrom koji se primarno karakterizira simptomima koji su u svezi sa rapidnim poremećajima svijesti kod pacijenata sa influencom. Prava patogeneza neurološkog oboljenja vezanog za influencu preostaje nejasna, obzirom da se influenza RNA rijetko detektuje u pacijenata sa encefalopatijom (6). Visoki nivoi proinflammatoryh citokina (kao što je interleukin-6 ili tumor nekrotski faktor alfa) se nalaze u serumu i likvoru kod djece (7).

Akutni encefalitis i encefalopatija se različito prezentiraju, od slučajeva bez rezidualnih sekvela do teških rezidualnih znakova i simptoma. Postoji i podvrsta pacijenata koji imaju maligni klinički kurs karakteriziran visokim stepenom morbiditeta i mortaliteta i to je ANE (akutna nekrotizirajuća encefalopatija) (8,9). Kimura je podijelio moždane promjene povezane sa influencom u pet kategorija, bazirano na MRI i CT slikama: 1. Normalan; 2. Difuzno zahvaćanje cerebralnog korteksa; 3. difuzni edem mozga; 4. Simetrično zahvaćanje talamusa; 5. Postinfektivni fokalni encefalitis (10).

Naš pacijent vjerovatno spada u najtežu kategoriju ANE sa globalnim zahvaćanjem, kako korteksa tako i dubo-

ke bijele mase, zahvaćanjem kortikospinalnih traktova kroz kapsulu internu, mezencefalom i pons, kao i cerebelum, sa hiperpermeabilitetom intrakranijalnih krvnih sudova, praćeno masivnim edemom sa hemoragijama koje su se najbolje demarkirale na T2*hemo sekvenci. Termin ANE je prvi upotrijebio Mizuguchi predstavljajući izvještaja encefalopatija koje su povezane sa influenza infekcijom u Istočnoj Aziji (11). ANE izgleda ima predilekciju za pedijatrijsku populaciju, ali je i kod odraslih zabilježen manji broj slučajeva (12-14).

U studiji pacijenata koji su imali encefalopatiju/encefalitis povezanu sa influencom, Meijer je izolovao influenza virus u likvoru kod samo 5 (16%) od 32 pacijenta.

U ovoj studiji, analiza likvora urađena kod 38 pacijenata bila je abnormalna kod njih 26 (68%). Povećan broj leukocita kao i koncentracija proteina se najčešće nalazilo, i to u 16 odnosno 9 pacijenata (6).

Zaključak

Prema dosadašnjim saznanjima, u svijetu postoji vrlo mali broj prikaza slučajeva encefalitisa povezanog s influencom kod odraslih. Ovaj prikaz slučaja može poslužiti kliničarima kao podsjetnik na encefalitis povezan s influencom, naročito kod pacijenata koji imaju influencu, a koji se prezentiraju sa poremećajem svijesti.

Reference

1. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010; 38:91-7.
2. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishima T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002. *Virus Res* 2004; 103:75-8.
3. Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, Cazacu AC, Uyeki TM, Demmler GJ et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004;114:626-33.
4. Price DA, Postlethwaite RJ, Longson M. Influenzavirus A2 infections presenting with febrile convulsions and gastrointestinal symptoms in young children. *Clin Pediatr (Phila)* 1976; 15:361-7.
5. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol* 2003; 28:225-32.
6. Meijer WJ, Linn FH, Wensing AM, Leavis HL, van Riel D, Geurts van Kessel CH, et al. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: A challenging diagnosis. *JMM Case Rep* 2016; 3:e005076.
7. Fukumoto Y, Okumura A, Hayakawa F, Suzuki M, Kato T, Watanabe et al. Serum levels of cytokines and EEG findings in children with influenza associated with mild neurological complications. *Brain Dev* 2007; 29:425-30.
8. Akins PT, Belko J, Uyeki TM, Axelrod Y, Lee KK, Silverthorn J. H1N1 encephalitis with malignant edema and review of neurologic complications from influenza. *Neurocritical Care* 2010; 13:396-406.
9. Fugate JE, Lam EM, Rabinstein AA, Wijedicks EFM. Acute hemorrhagic leukoencephalitis and hypoxic brain injury associated with H1N1 influenza. *Archives of Neurology* 2010; 67:756-8.
10. Kimura S, Ohtuki N, Nezu A, Tanaka M, Takeshita S. Clinical and radiological variability of influenza-related encephalopathy or encephalitis. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40:264-70.
11. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1995; 58:555-61.
12. Iijima H, Wakasugi K, Ayabe M, Shoji H, Abe T. A case of adult influenza A virus-associated encephalitis: magnetic resonance imaging findings. *Journal of Neuroimaging* 2002; 12:273-5.
13. Gadoth A, Aizenstein O, Mosek A. Influenza A/H1N1 encephalitis. *Neurology* 2010; 666-7.
14. Gu Y, Shimada T, Yasui Y, Tada Y, Kaku M, Okabe et al. National surveillance of influenza-associated encephalopathy in Japan over six years, before and during the 2009-2010 influenza pandemic. *PLoS One* 2013; 8:e54786.

Prikaz slučaja

DINAMIČKA OPSTRUKTIVNA KARDIOMIOPATIJA – PRIKAZ SLUČAJA

Kardiomiopatija

Almir Rošić, Indira Zukić, Dinka Mehinagić, Malik Ejubović, Velibor Blažević

Sažetak

Hipertrofijska kardiomiopatija predstavlja hipertrofiju miokarda bez očiglednog etiološkog uzroka. Klasifikuje se kao opstruktivna i neopstruktivna. Kod opstruktivne dolazi do smetnji u protoku krvi u sistemske cirkulacije, sa dispneom, bolom u grudima i nesvjesticom. Najozbiljnije komplikacije su srčano zatajenje, maligne aritmije i iznenadna smrt. Cilj rada je naglasiti izazov postavljanja dijagnoze opstrukcije LVOT, bez teške hipertrofije uz elongiran mitralni kuspis, sigmoidan septum i tahikardiju kao ekvivalent iste. U radu je prikazan slučaj pacijentice sa dijagnozom hipertrofijske kardiomiopatije, koja je praćena u četvorogodišnjem periodu.

Ključne riječi: kardiomiopatija, ultrazvuk, *pace-maker*, beta-blokeri

Autor za korespondenciju:

Malik Ejubović

Odjel za unutrašnje bolesti sa hemodijalizom

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica,

Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 44 71 72

Mail: ejubovic.malik@gmail.com

Uvod

Hipertrofijska kardiomiopatija predstavlja urođeni ili stečeni poremećaj u kojem je srčani mišić funkcionalno izmijenjen u nedostatku koronarne bolesti, sistemske hipertenzije ili valvularnih poremećaja. Najčešći tip kardiomiopatija je hipertrofijska kardiomiopatija. Klinički tok je raznovrstan, zavisno od simptoma, stepena kardiomiopatije i stepena opstrukcije u izlaznom traktu lijevog ventrikula. Vodeći simptomi su bol, dispnea, a ona često može biti uzrokom neobjašnjivih sinkopa. Najozbiljnije komplikacije hipertrofijske kardiomiopatije mogu biti iznenadna srčana smrt, maligni poremećaji srčanog ritma, te rijetko progresija u srčano zatajenje (1).

Bolest je uglavnom asimptomatska i otkriva se slučajno tokom rutinskog sistematskog pregleda, a bolesnik se upućuje na ehokardiografski pregled zbog promjena u EKG-u ili prisustva šuma na srcu. Dijagnoza se definitivno postavlja ehokardiografskim nalazom nedilatirane lijeve komore debljine zidova ≥ 15 mm ili ≥ 13 mm kod srodnika bolesnika sa ranije verifikovanom hipertrofijskom kardiomiopatijom. Hipertrofija je najčešće asimetrična sa dominantnim zadebljanjem interventrikularnog septuma, ali može biti i koncentrična ili apikalna (2).

Miokard je abnormalan sa poremećenom organizacijom mišićnih vlakana i hipertrofičnim srčanim ćelijama bizarnog oblika sa multiplim poljima fibroze, iako nalaz nije specifičan za hipertrofijsku kardiomiopatiju (1).

Uobičajeni i klinički najznačajniji oblik hipertrofijske kardiomiopatije podrazumijeva značajno zadebljanje gornjeg dijela interventrikularnog septuma, uz istovremeno odsustvo zadebljanja stražnjeg zida lijeve komore. Za vrijeme sistole, povremeno prednji mitralni kuspis bude privučen prema septumu što dodatno sužava izlazni trakt, te dovodi do poremećaja koji se označava kao opstruktivna kardiomiopatija. Sama opstrukcija je dinamička, a gradijent pritiska preko 60 mmHg se smatra klinički značajnim (3).

Posebna specifičnost hipertrofijske kardiomiopatije podrazumijeva neodgovarajući tok koronarnih arterija, što može dovesti do nastanka anginoznih tegoba. Neodgovarajući protok krvi može nastupiti zbog male gustine kapilarne mreže u odnosu na veličinu hipertrofičnih miocita ili može doći do suženja lumena intramiokardnih koronarnih arterija zbog hipertrofije, što onda rezultira navedenim anginoznim tegobama (4).

Kada je kod pacijenata prisutna tahikardija, npr prilikom fizičkog napora, rastu potrebe miokarda za kisi-

kom, što može dovesti do izraženih anginoznih tegoba, kao i do nastanka sinkopa koje predstavljaju značajan dijagnostički izazov (5).

Cilj rada je naglasiti izazov postavljanja dijagnoze opstrukcije LVOT, bez teške hipertrofije uz elongiran mitralni kuspis, sigmoidan septum i tahikardiju kao ekvivalent iste.

Prikaz slučaja

Prikaz slučaja prati pacijenta ženskog spola, starosti 67 godina, tokom javljanja ljekaru u četverogodišnjem periodu. Pacijentica se prvi put javila ljekaru 2014. godine kada je hospitalizovana zbog izraženih anginoznih tegoba i vrtoglavica. Tokom tadašnje hospitalizacije urađena relevantna laboratorijska i klinička obrada, verifikovane pozitivne vrijednosti biomarkera nekroze miokarda, te je kod pacijentice postavljena dijagnoza infarkta miokarda NSTEMI prezentacije. Urađen ultrazvučni pregled srca kojim se prikaže uredna kinetika srčanog mišića, uz znakove hipertrofije lijeve komore, bez pristune opstrukcije protoka krvi. Tada je pacijentici preporučena koronarografija, koja je ambulantno i realizovana, te je pokazala uredan nalaz na koronarnim krvnim žilama. Nekoliko mjeseci pacijentica bila bez naročitih tegoba, potom se ponovo počela javljati ljekaru zbog opetovanih kriza svijesti.

Prilikom jedne od rehospitalizacije urađen kontrolni ultrazvučni pregled srca kojim je verifikovana značajna hipertrofija lijeve komore, sa prisutnom opstrukcijom LVOTa prednjim mitralnim kuspisom, uz imitaciju teške aortne stenoze i gradijent pritiska od 79 mmHg, što je prema smjernicama okarakterisano kao klinički značajna dinamička opstruktivna kardiomiopatija. Pacijentica upućena na konsultaciju kardiohirurga tokom koje je realizovan transtorakalni i transezofagealni ultrazvučni pregled srca na osnovu kojeg nije postavljena indikacija za kardiohirurški tretman.

Naredni period obilježen brojnim krizama svijesti, te je pacijentica tokom jedne od navedenih zadobila povredu glave zbog čega je hospitalizovana na Odjelu neurologije. Tokom navedene hospitalizacije urađen CT neurokranijuma i aorte, dopplerski pregled karotidnih krvnih žila i 24-satni Holter monitoring. Svi navedeni nalazi bez značajnih patoloških karakteristika. Pacijentica upućena na ponovnu koronarografiju koja je bila uredna.

Prilikom jednog od narednih pregleda ponovljen ultrazvuk srca kojim se ponovno pokaže teška opstruktiv-

na kardiomiopatija, zbog čega je pacijentica upućena na ponovnu konsultaciju kardiologa, uz ordiniranu terapiju beta-blokerima. Nakon pregleda kardiologa i kardiologa u referentnom tercijarnom centru, odlučeno da se pacijentici implantira srčani elektrostimulator, uz povećanje doze beta-blokera do maksimalne. Dalji klinički tok bez osobitosti, pacijentica subjektivno bez tegoba, redovno praćena od strane kardiologa.

Ovaj rad naglašava izazove dijagnostike dinamičke opstruktivne kardiomiopatije, kao i specifičan način tretmana iste, kombinacijom ugradnje pace-makera i visokom dozom beta-blokera.

Diskusija

S obzirom da je hipertrofijska kardiomiopatija potencijalno životno ugrožavajuće stanje, poseban izazov predstavlja adekvatan tretman iste. Liječenje primarno treba biti usmjereno na abnormalnu dijasolnu funkciju.

Osnov tretmana je upotreba blokatora kalcijevih kana-

la i beta-blokera. Navedeni lijekovi utiču na srčanu frekvencu, te u manjoj mjeri na vazodilataciju arterija (Verapamil). Njihovo djelovanje se ogleda u smanjivanju kontraktilnosti miokarda, te usporavanju frekvence, što dovodi do produžavanja vremena dijasolnog punjenja. Oba efekta dovode do smanjenja opstrukcije izlaznog trakta čime se povećava dijasolna funkcija ventrikula. (6)

Lijekovi koji smanjuju *preload* (diuretici, ACE inhibitori, blokatori receptora angiotenzina II) pogoršavaju simptome. Vazodilatatori povećavaju gradijent pritiska na izlaznom traktu i izazivaju refleksnu tahikardiju, koja dalje pogoršava dijasolnu disfunkciju ventrikula. Inotropni lijekovi pogoršavaju opstrukciju izlaznog trakta, ne smanjuju pritisak na kraju dijasole i mogu izazvati aritmije (7).

Specifičnost prikazanog slučaja jeste pristup upotrebe beta-blokera, kao lijekova koji su preporučeni za liječenja hipertrofijske kardiomiopatije u maksimalnoj dozi, uz kombinaciju implantacije pace-makera kako bi se izbjegla eventualna bradikardija usljed upotrebe beta-blokera.

Reference

1. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35:2733.
2. Maroon BJ, C asey SA, Hauser RG, Aeppli DM et al. Clinical course of hypertropohic cardiomyopathy with survival to advanced age. J Am Coll Cardiol 2003; 42:882-8.
3. Nishimura RA, Holmes DR Jr. Clinica`l practice. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. N Engl J Med 2004; 350:1320-7.
4. Pasternac A, Noble J, Streulens Y, Elie R, Henschke C, Bourassa MG. Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteriograms. Circulation 1982; 65:778-89.
5. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. Europace 2007; 9(9):817-22.
6. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic Cardiomyopathy Present and Future, With Translation Into Contemporary Cardiovascular Medicine. Journal of the American College of Cardiology 2014.
7. Prinz C, Farr M, Hering D, Horstkotte D, Faber L. The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(13):209-15.

Prikaz slučaja

ZANIMLJIV SLUČAJ MLADOG PACIJENTA SA KARCINOMOM BUBREGA

Karcinom bubrega

Alma Mekić-Abazović¹, Senad Dervišević², Branislava Jakovljević³

Sažetak

Karcinom bubrega je rijedak i na njega otpada oko 3% svih maligniteta odraslih. Morbiditet i mortalitet od ovog karcinoma opadaju u zadnjoj dekadi u većini evropskih zemalja. Češći je kod muškog spola. Etiološki faktori uključuju, prije svega, pušenje i gojaznost, visok arterijski pritisak i dugotrajnu upotrebu fenacetinskih analgetika. U nasljednoj formi ovaj tumor je povezan sa VHL sindromom. Cilj rada je prikazati neobičan tok bolesti kod mladog pacijenta sa karcinomom bubrega.

Ključne riječi: karcinom bubrega, riziko faktori, liječenje.

Autor za korespondenciju:

Alma Mekić-Abazović

Odjel za onkologiju i radioterapiju

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica

Bosna i Hercegovina

Tel: 00 387 32 447-175

Fax: 00 387 32 447-174

Mail: dr.alma.kbz@gmail.com

¹Odjel za onkologiju i radioterapiju, ²Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica; ³Privatna zdravstvena ustanova S-Tetik Banjaluka, Bosna i Hercegovina

Uvod

Karcinom bubrega je rijedak i na njega otpada oko 3 % svih maligniteta odraslih. Češći je kod muškog spola. Može se javiti u dvije forme: sporadično i hereditarno. U nasljednoj formi ovaj tumor je najčešće povezan sa VHL sindromom (von Hippel –Lindau), manje čest sindrom Birt-Hogg-Dube, tuberozna skleroza (1). Ostali etiološki faktori uključuju, prije svega, pušenje i gojaznost, visok arterijski pritisak i dugotrajnu upotrebu fenacetinskih analgetika. Najčešća histološka forma je svijetloćelijski karcinom (RCC) i na njega otpada 70% svih karcinoma bubrega (2). Od toga 4% RCC ima hereditarnu podlogu. Dijagnoza se uglavnom postavi slučajno i to ultrazvukom bubrega. Kliničkom slikom dominira trijas simptoma: bol u lumbalnoj loži, makrohaturija i tumorska masa (3). Najčešća mjesta metastaziranja su pluća, meka tkiva, jetra, kosti, mozak. Karcinom bubrega je hemo i radiorezistentan. U zadnje vrijeme se uspješno koristi ciljana /target terapija koja obuhvata inhibitore angiogeneze i inhibitore m-TOR-kinaze (2,4). Za definitivnu odluku o terapijskim opcijama odlučujući se prognostički faktori (nizak Krnofsky PS, povišene vrijednosti LDH, nizak HgB, trombocitoza i hiperkalcemija) (5).

Prikaz slučaja

Pacijent muškog spola, 40 godina starosti. Prve tegobe su se javile u maju, 2014 godine u vidu bolova u desnoj lumbalnoj loži sa bezbolnom makrohaturijom. Bez komorbiditeta, nije pušač. ne konzumira alkohol. Pozitivna porodična anamneza na onkohereditet. Sestra umrla od leukemije. U toku dijagnostičke obrade na Odjelu urologije Kantonalne bolnice (KB) Zenica urađena je magnetna rezonanca (MRI) abdomena i male zdjelice verifikuje veliku ekspanzivnu leziju 95x80 mm na donjem polu desnog bubrega. Urađena je desnostrana nefrektomija i dobijena je patohistološka potvrda da se radi o svijetloćelijskom karcinomu bubrega ograničenom na bubreg.

U junu 2014. godine je predstavljen na Konziliju za malignome urotrakta na Odjelu onkologije KB Zenica i donese se odluka o redovnim onkološkim kontrolama.

Uslijedile su tromjesečne ultrazvučne, pa šestomjesečne onkološke kontrole uglavnom sa MRI abdomena i male zdjelice. U septembru 2017. godine pacijent se javio sam, na redovnu polugodišnju kontrolu, sa urednim nalazom magnetne rezonance abdomena i male zdjelice.

Međutim, na kliničkom pregledu pacijent šteti lijevu nogu i opisuje bol “sličnu išijasu”.

Onkolog je zatražio konsultativno očitavanje postojećeg nalaza MRI, ali je pacijent uradio kontrolni nalaz u vanjskoj ustanovi. U međuvremenu je pristiglo i konsultativno očitavanje prvobitne magnetne rezonance: u supraacetabularnom dijelu krila lijeve ilijačne kosti je prisutna velika solidnotkivna ekspanzivna promjena veličine 80x64x66 mm sa postkontrastnim pojačanjem signala koja naduvava kost i potiskuje okolnu muskulaturu bez infiltracije iste. Diferencijalno dijagnostički najvjerovatnije odgovara sekundarnom depozitu.

Unutar mjesec dana je došlo do pogoršanja općeg stanja pacijenta. Nije mogao da hoda, niti da se oslanja na lijevu nogu. Na Odjelu traumatologije-ortopedije KB Zenica je urađena biopsija promjene verifikovane magnetom i patohistološki potvrđeno da se radi o metastazi kosti porijekla slabo diferenciranog svijetloćelijskog karcinoma bubrega. U analgetskoj šemi pacijentu su već ordinirani opijati. Palijativno je iradiran u predjelu zdjelice i kukova. Karcinom bubrega je hemo i radio rezistentan, tako da je jedina terapijska opcija za ovog pacijenta bila ciljana /target terapija, u to vrijeme nedostupna većini onkoloških pacijenata. Federalni fond zdravstvenog osiguranja i reosiguranja Sarajevo je odobrio liječenje pazopanibom pacijentu 5.1.2018., kada je otpočeo prvi ciklus. U prva tri ciklusa pacijent je imao jako izražene nuspojave terapije gr II/III (povraćanje, proliv, visok pritisak, poremećaji u hormonalnom statusu štitne žlijezde, diskoloracija kose). Uslijedile su tromjesečne kontrole sa magnetnom rezonancom abdomena i male zdjelice koje su notirale regresiju meta promjene na kosti.

MRI abdomena i male zdjelice nakon šestog ciklusa terapije je verifikovala “gotovo potpuna regresija ranije opisivane solidnotkivne intracistične komponente”.

Pacijent se mogao kretati po kući uz pomoć štaka. Na posljednjoj onkološkoj kontroli septembra 2019. nalaz magnetu u daljoj regresiji.

Nepune dvije godine od početka liječenja ciljanom terapijom pacijent vozi bicikl i auto! Štuke koristi samo kod dužih šetnji da zaštiti lijevi kuk od opterećenja. Nakon uspješnog onkološkog liječenja pacijentu je indicirana transacetabularna interna hemipelvektomija. To je operacija koja našem pacijentu obećava puni samostalni hod i život bez tragova bolesti.

Diskusija

Karcinom bubrega ponekad ima neuobičajen tok svog kliničkog ponašanja pogotovo kod mladih pacijenata. Na njega otpada 3% svih maligniteta odraslih. Češći je kod muškaraca. Pokazuje raznoliku histološku sliku, ali je najčešći svijetloćelijski /RCC/ 70% (5). Može se javiti u dvije forme: sporadično i hereditarno. U nasljednoj formi ovaj tumor je najčešće povezan sa VHL sindromom (von Hippel –Lindau), manje čest sindrom Birt-Hogg-Dube, tuberozna skleroza (3).

Ostali etiološki faktori uključuju, prije svega, pušenje i gojaznost, visok arterijski pritisak i dugotrajnu upotrebu fenacetinskih analgetika. Najčešća histološka forma je svijetloćelijski karcinom /RCC/ i na njega otpada 70% svih karcinoma bubrega (6). Od toga 4% RCC ima hereditarnu podlogu. Tumori bubrega imaju sklonost širenju u bubrežnu venu i stvaranje tromba.

Kliničkom slikom dominira trijas simptoma: bol u lumbalnoj loži, makrohematurija i tumorska masa. Najčešća mjesta metastaziranja su pluća, meka tkiva, jetra, kosti (20 %) mozak. Ovaj tip tumora je hemo i radio rezistentan. Karcinom bubrega je slučajan nalaz kod 25-40 % bolesnika i to na ultrazvuku bubrega (7). Kod 30% bolesnika je u trenutku pregleda već lokalno uznapredovao, a 25% njih ima diseminaciju bolesti. Hirurška resekcija može imati kurativan karakter za lokalizo-

vanu bolest. Za definitivnu odluku o terapiji odlučujući su prognostički faktori koji pacijente svrstavaju u tri grupe: povoljnu, intermedijarnu i lošu rizičnu skupinu (5-8). Ovisno od tih faktora pacijente sa karcinomom bubrega možemo liječiti sa ciljanom terapijom i to sa VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) inhibitorima: sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib ili m TOR (mammalian target of rapamycin) inhibitorima (3).

Zaključak

Cilj rada je bio prikazati primjer mladog pacijenta sa karcinomom bubrega koji startno nije imao riziko faktore za diseminaciju bolesti. Uredan MRI abdomena i male zdjelice na redovnoj kontroli nije zavarao onkologa, nego je bio presudan klinički pregled pacijenta. Upravo taj ključni momenat u odluci onkologa je preusmjerio čitav tok i ishod bolesti koja je unutar mjesec dana bila toliko uznapredovala da je pacijenta onesposobila za samostalan hod i stavila na opijate. Prema literaturnim podacima rijetka koštana metastaza karcinoma bubrega /20 %/ i to kontralateralno, nije prevarila onkologa, kao ni uredna dijagnostika. Još jednom se pokazalo koliko je bitan i nezaobilazan klinički pregled pacijenta. Pravilnom odlukom i pravovremenim ciljanim onkološkim liječenjem pacijent je vraćen u normalan život i uskoro će njegova teška bolest postati prošlost!

Reference

1. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9637):449-56.
2. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) vs. first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2013; 31(S15):abstr 4504.
3. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(29):4536-41.
4. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7(5):245-57.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1):7-30.
6. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? *J Urol* 2008; 180(2):1262-6.
7. Negrier S, Gravis G, Perol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(7):673-80.
8. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Hariharan S et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(8):752-9.

Prikaz slučaja

NEOBIČNO METASTATSKO SIJELO KARCINOMA DOJKE

Metastatski karcinom

Alma Mekić-Abazović¹, Senad Dervišević², Branislava Jakovljević³

Sažetak

U radu je prezentiran slučaj pacijentice koja se prvi put javila na Odjel onkologije i radioterapije Kantonalne bolnice Zenica u aprilu 2017. godine nakon enukleacije lijeve orbite. Patohistološki nalaz je pokazao da se najvjerovatnije radi o metastazi lakrimalne žlijezde, ali se sa sigurnošću nije mogao isključiti ni primarni karcinom dojke. Pacijentica je dijagnostički obrađena.

Ultrazvučno i mamografski je verificiran, te patohistološki dokazan primarni karcinom lijeve dojke. Sprovedeno je specifično onkološko liječenje - hemoterapija i hormonalna terapija. Pacijentica je na redovnim onkološkim kontrolama.

Cilj rada je bio prikazati neobično metastatsko sjelo karcinoma dojke, sa još neobičnijim tokom bolesti.

Ključne riječi: karcinom dojke, očna metastaza, starija životna dob

Autor za korespondenciju:

Alma Mekić-Abazović

Odjel za onkologiju i radioterapiju

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica

Bosna i Hercegovina

Tel: 00 387 32 447-175

Fax: 00 387 32 447-174

Mail: dr.alma.kbz@gmail.com

¹Odjel za onkologiju i radioterapiju, ²Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica; ³Privatna zdravstvena ustanova S-Tetik Banjaluka, Bosna i Hercegovina

Uvod

Karcinom dojke je maligno oboljenje dojke porijeklom iz žljezdanog epitela dojke. U početku je lokaliziran u dojci, kasnije ekstendira u okolno tkivo (1). Najčešći je tip karcinoma kod žena u razvijenim zapadnim zemljama. Godišnje se dijagnosticira gotovo 1,7 miliona slučajeva, a svake godine uzrok je smrti više od pola miliona žena (2).

Incidenca raste sa dobi i smatra se da svaka osma žena boluje od ove bolesti ili će bolovati od iste u jednoj fazi života. U Evropi se rak dojke dijagnosticira svake dvije minute, a svakih šest minuta jedna žena umre. Najveća incidenca karcinoma dojke je u zemljama Sjeverne Europe, a najniža u Africi i Aziji (2). Veća učestalost u razvijenijim zemljama odraz je prisustva više rizičnih faktora za obolijevanje od raka dojke u tim zemljama (Torre et al. 2016). S druge strane, učestalost raka dojke u zemljama u razvoju brzo raste. Unatoč većoj učestalosti, u većini zapadnih zemalja smanjen je broj smrti uslijed raka dojke zbog poboljšanog liječenja i ranog otkrivanja, dok je smrt uslijed raka dojke u velikom porastu u zemljama u razvoju. U razvijenim zemljama, uznapredovali rak dojke dijagnosticira se tek u 10-15% bolesnica, a u zemljama u razvoju kod 40-90% žena. (Balogun and Formenti 2015).

Prvi je uzrok smrti kod žena između 40. i 50. godina (3). Stotinu puta je češći kod žena, nego kod muškaraca (4). Identificiran je veliki broj faktora koji su involvirani u etiologiju karcinoma dojke.

Među najčešćim su genetski, hormonalni, menstrualni i reproduktivni faktori, stil života i način ishrane, gojaznost, upotreba egzogenih hormona, alkohol i fizička neaktivnost.

U žene s bliskom srodnicom (roditelj, sestra ili dijete) kojoj je dijagnosticiran rak dojke postoji dvostruko veći rizik nastanka bolesti nego u žene koja nema rak dojke u porodici. Rizik se uvećava tri puta ako je u srodnice dijagnosticiran rak dojke prije menopauze (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast CANCER 2001.). Genske promjene također donose rizik, a najbolje su proučene mutacije BRCA1 i BRCA2 gena, premda se s rakom dojke može povezati više stotina genskih promjena. Rana pojava mjesečnice i kasna menopauza zbog dugotrajne stimulacije estrogenima i progesteronom povećavaju rizik, jednako kao i hormonsko nadomjesno liječenje. Tumorske stanice se mogu odvojiti od tumora u dojci, te putem krvi ili limfe dospjeti do uda-

ljenih dijelova tijela, gdje se zaustave i počinju daljnji rast i razmnožavanje, odnosno stvaraju novi tumor. Tada, govorimo o nastanku presadnica ili metastaza, odnosno o metastatskom karcinomu dojke. Najčešća sjela metastaza karcinoma dojke su jetra, pluća, kosti, mozak, te limfni čorovi. Skoro polovica žena koje obole od raka dojke razvije metastatsku bolest. Opisano je svega nekoliko slučajeva metastaze karcinoma dojke u orbitu.

U ovom radu ćemo prikazati slučaj pacijentice sa metastazom karcinoma dojke u lijevu orbitu.

Prikaz slučaja

Šezdesetsedmogodišnja pacijentica se prvi put javila na Odjel za onkologiju i radioterapiju Kantonalne bolnice Zenica u aprilu 2017. godine nakon enukleacije lijeve orbite.

Bolest je počela sa glavoboljom i smetnjama u vidu duplih slika do potpunog gubitka vida na lijevom oku. Prethodno liječena od glaukoma.

Definitivni patohistološki nalaz postavi sumnju na umjereno diferencirani adenokarcinom lakrimalne žlijezde, međutim zbog IHH pozitivnosti na GATA3 marker se nije moglo sa sigurnošću isključiti ni metastatski karcinom dojke. LVI +i PNI+, tumorsko tkivo dopire do vanjskog zida orbite bez jasne infiltracije, aprisutno je i resekcijom rubu R1. Pacijentica je podvrgnuta dodatnoj dijagnostičkoj obradi

Na ultrazvuku i mamografiji dojki je verificirano, iza invertirane bradavice lijeve dojke, spikulirano zasjenjenje promjera 10x15 mm uz difuzno izolovana submilimetarska zasjenjenja koja bi mogla odgovarati jako sitnim multifokalnim promjenama. Urađna *core* biosija te radikalna operacija lijeve dojke sa disekcijom drugog nivoa.

Patohistološki nalaz je pokazao duktalni invazivni multicentrični karcinom lijeve dojke gr II p T1N2a Mx R0. Od jedanaest izvađenih limfnih čvorova metastaze su nađene u sedam limfnih čvorova. Visoka pozitivnost hormonskih receptora –Er / estrogen / 85 %, Pr / progesteron / 90%, HER 2 negativna, Ki 67 proliferativni index 14%. Konzilijarno je odlučeno za ordiniranje hemoterapije i hormonalne terapije.

Nakon sprovedne hemoterapije, otpočeta je hormonalna terapija i uslijedile su redovne onkološke kontrole po protokolu. U januaru 2018. godine na scintigrafiji skeleta su se verifikovali sekundarni koštani depoziti. U terapiju su uključeni bisfosfonati.

Kod pacijentice je u julu 2019. godine došlo do progresije bolesti u vidu efuzije lijevog prsišta, karcinoze peritoneuma sa ascitesom i metastaze lijeve nadbubrežne žlijezde.

Klinički očuvanog performans statusa, bez većih subjektivnih tegoba vezanih za osnovno oboljenje. Pacijentici smo otpočeli sa narednom linijom hormonalne terapije uz redovne onkološke kontrole.

Diskusija

Karcinom dojke je maligno oboljenje dojke porijeklom iz žljezdanog epitela dojke. U početku je lokaliziran u dojci, kasnije ekstendira u okolno tkivo.

Godišnje se dijagnosticira gotovo 1,7 miliona slučajeva, a svake godine uzrok je smrti više od pola miliona žena (Ferlay et al. 2013). Incidenca raste sa dobi i smatra se da svaka osma žena boluje od ove bolesti ili će bolovati od iste u jednoj fazi života. Prvi je uzrok smrti kod žena između 40. i 50. godina (3). Stotinu puta je češći kod žena, nego kod muškaraca (4). Identificiran je veliki broj faktora koji su involvirani u etiologiju karcinoma dojke.

Među najčešćim su genetski, hormonalni, menstrualni i reproduktivni faktori, stil života i način ishrane, gojaznost, upotreba egzogenih hormona, alkohol i fizička neaktivnost.

U žene s bliskom srodnicom (roditelj, sestra ili dijete) kojoj je dijagnosticiran rak dojke postoji dvostruko veći rizik nastanka bolesti nego u žene koja nema rak dojke u porodici. Rizik se uvećava tri puta ako je u srodnice dijagnosticiran rak dojke prije menopauze (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast CANCER 2001.). Genske promjene također donose rizik, a najbolje su proučene mutacije BRCA1 i BRCA2 gena, premda se s rakom dojke može povezati više stotina genskih promjena. Rana pojava mjesečnice i kasna menopauza zbog dugotrajne stimulacije estrogenima i progesteronom povećavaju rizik, jednako kao i hormonsko nadomjesno liječenje. Tumorske stanice se mogu odvojiti od tumora u dojci, te putem krvi ili limfe dospjeti do udaljenih dijelova tijela, gdje se zaustave i počinju daljnji rast i razmnožavanje, odnosno stvaraju novi tumor.

Tada, govorimo o nastanku presadnica ili metastaza, odnosno o metastatskom karcinomu dojke. Najčešća sijela metastaza karcinoma dojke su jetra, pluća, kosti, mozak, te limfni čorovi. Skoro polovica žena koje obole od karcinoma dojke razvije metastatsku bolest. Prema literaturnim podacima opisano je svega nekoliko slučajeva metastaze karcinoma dojke u orbitu i nadbubrežnu žlijezdu.

U prezentiranom slučaju prikazali smo pacijenticu sa karcinomom dojke izuzetno lošeg patohistološkog nalaza i neobičnih mjesta metastaza. Naime radilo se o multicentričnom tumoru malih dimenzija koji je dao veliku, metastatsku bolest u relativno kratkom vremenskom periodu. Neobično je rijetka lokalizacija metastaza karcinoma dojke u orbitu kao kod naše pacijentice. Tim više što je to bila prva manifestacija bolesti koja se ni klinički nije mogla otkriti.

Neobična je bila i metastaza na lijevoj nadbubrežnoj žlijezdi, tim više što se radilo o pacijentici starije životne dobi, visoko hormonski ovisnoj, relativno niskog proliferativnog indexa.

Prvobitni patohistološki nalaz nas nije obeshrabrio i odlučili smo dalje tragati za primarnim porijeklom tumora sa apsolutnom sigurnošću da lakrimalna žlijezda nije primarno sijelo.

Zaključak

Cilj rada je bio prikazati stariju pacijenticu sa vrlo neobičnim karcinomom dojke. Bolest je bila bez palpalne i vidljive tumorske mase na lijevoj dojci i bez subjektivnih tegoba do momenta pojave metastaza. Prve tegobe su se javile sa glavoboljom i poremećajima u vidu, ali su nam mogle promaknuti, jer se pacijentica prije liječila od glaukoma. Nadalje, prvi patohistološki nalaz nas je mogao preusmjeriti u liječenju sa lošim krajnjim ishodom po pacijenticu. Nije nas obeshrabrilo nepostojanje kliničkih i lokalnih znaka bolesti, nego smo i dalje nastavili raditi proširenu dijagnostiku. Objedinjavanje anamneze i dijagnostike je dalo krajnji dobar rezultat. Sve ovo još jednom govori koliko su rijetke kliničke manifestacije bolesti blizu nas - samo ih treba prepoznati.

Reference

1. Austoker J, Mansel R. Guidelines for Referral of Patients with Breast Problems, 2nd Edition. NHS Screening Programme and Cancer Research Campaign. Provision of breast Services in the UK – The Advantage of Specialist Breast Units. Report of a Working Party of the British Breast Group, September 1994.
2. Dawson C, Lancashire MJR, Reece-Smith H et al. Breast Disease and the General Surgeon 1: Referral of Patient with Breast Problems. *Ann R Coll Surg Eng* 1993; 75:7-86.
3. Austoker J, Mansel RE, Baum M et al. Guidelines for Referral of Patients with Breast Problems. NHSBSP Publications 1995.
4. Gollidge J, Wiggins JE, Callam MJ. Effect of Surgical Subspecialisation on Breast Cancer Outcome. *Br J Surg* 2000; 1420-5.
5. Quality Assurance Guidelines for Surgeons in breast Disease. NHSBSP Publications 1992. No. 20. 1995; 21 (Suppl. A).
6. Altman DG. Poor-quality medical research: what can journals do? *JAMA* 2002; 287:2765-7.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. VIGOR Study Group: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-8.
8. Vaidya J, Baum M, Tobias J, Massarut S, Wenz F, Murphy O et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(5):1335–8.
9. Wang L et al. The inhibitory effect of flaxseed oil on the growth and metastasis of estrogen receptor negative human breast cancer xenografts is attributed to both its lignan and oil components. *International Journal of Cancer* 2005; 116(5):793–8.
10. Thompson LU et al. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2005; 11(10):3828–35.



OBAVIJEST

Poštovani članovi,

Ovim putem Vas obavještavam da je Udruženje hirurga-Udruga kirurga FBiH obezbjedila za svoje članove besplatnu objavu stručnih radova u Biltenu Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona, te Vas pozivam da dostavite svoje radove na mail udruženja: udruzenje.hirurgafbih@gmail.com.

Također ovim putem pozivam Vas da se izjasnite po materijalima dostavljenim putem e-maila, kako bi naredna Skupština Udruženja koja je planirana za april 2020. godine bila što konstruktivnija, te kako bi smo donijeli potrebne odluke za što kvalitetniji dalji rad Udruženja.

S poštovanjem!

Doc dr med sci Anhel Koluh
Predsjednik Udruženja/Udruga hirurga/kirurga FBiH

Novosti iz Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona

Poštovani,

od augusta mjeseca 2019. godine i izdavanja Biltena 28 Ljekarska komora Zeničko-dobojskog kantona nastavila je svoje redovne aktivnosti u cilju unaprijeđenja kvaliteta rada Komore, organizaciji stručnih sastanaka, kao i ostvarivanju boljih pogodnosti za svoje članstvo.

U prethodnom periodu Ljekarska komora Zeničko-dobojskog kantona davala je punu podršku Samostalnom strukovnom sindikatu doktora medicine i stomatologije Zeničko-dobojskog kantona, te je na određena pitanja koja se tiču i Komore djelovala zajednički sa Sindikatom, te želim istaći i svoje lično zadovoljstvo postignutim uspjesima našeg Sindikata i nadam se da će njihovo rukovodstvo nastaviti u istom pozitivnom smjeru.

2020. godina je ujedno i Izborna godina u Ljekarskoj komori Zeničko-dobojskog kantona, te ovim putem pozivam sve zainteresirane članove Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona da se po

pozivu prijave za rad u tijelima Komore, kako bi dali svoj doprinos u daljem razvoju naše Komore.

U periodu do Izborne skupštine, zajedno sa Komisijom za edukaciju i Izvršnim odborom Komore pokušati ćemo organizovati niz stručnih sastanaka na kojima će svoje učešće dati kako naši članovi, tako nadam se i stručnjaci izvan teritorije Bosne i Hercegovine iz različitih oblasti kako bi naše članstvo imalo priliku proširiti do sada stečeno znanje.

Ovim putem još jednom želim upoznati članstvo da je web Registar Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona pušten u upotrebu, te svi zainteresirani mogu kontaktirati putem maila ljkozedo@bih.net.ba ili putem telefona 032/444 270, 063/094 454 za svoje pristupne podatke ukoliko iste nisu već dobili.

Predsjednik

Prim.dr Tarik Kapidžić

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

Dana 10.10.2019. godine održane su Redovna i Izborna Skupština Samostalnog strukovnog sindikata doktora medicine i stomatologije Zeničko-dobojskog kantona.

Na Redovnoj skupštini jednoglasno su usvojeni svi predloženi izvještaji, odluke i planovi. Delegati Skupštine su dali podršku rukovodstvu i zahvalili se na do sada učinjenom.

Nakon redovne, a po prethodno održanim izbornim skupštinama u podružnicama, održana je Izborna skupština. U izuzetno dobroj radnoj atmosferi, izabrana su sva tijela i organi Sindikata za novi četverogodišnji period.

Za novog Predsjedavajućeg skupštine izabran je **Velibor Blažević**.

Za Predsjednika jednoglasno je izabran **Elvis Cikotić**, koji je obnašao funkciju Predsjednika po ostavci Harisa Husremovića.

Za zamjenika Predsjednika izabran je **Harun Adilović**.

Za članove Upravnog odbora Samostalnog strukovnog sindikata doktora medicine i stomatologije Zeničko-dobojskog kantona izabrani su:

- **Elvis Cikotić**, Podružnica Kantonalna bolnica Zenica, Predsjednik UO
- **Harun Adilović**, Podružnica Kantonalna bolnica Zenica, Zamjenik predsjednika UO
- **Velibor Blažević**, član Podružnica Kantonalna bolnica Zenica
- **Haris Husremović**, član Podružnica Kantonalna bolnica Zenica
- **Aida Muharemović**, član Podružnica Kantonalna bolnica Zenica
- **Amir Muminović**, član Podružnica Kantonalna bolnica Zenica
- **Adi Pezo**, član Podružnica Dom zdravlja Zenica
- **Emin Brkić**, Podružnica Opća bolnica Tešanj
- **Adina Ahmetović**, Podružnica Tešanj, Usora i Dobo

- **Adisa Filipović Goga**, Podružnica DZ Kakanj
- **Benis Džinić**, Podružnica Dom zdravlja Zavidovići
- **Slaven Radoš**, Podružnica Dom zdravlja Žepče
- **Jasmin Šabić**, Podružnica Kantonalne ustanove
- **Lejla Pašić-Čizmić**, Podružnica Dom zdravlja Vareš, Breza, Olovo
- **Safet Prnjavorac**, Podružnica Dom zdravlja Visoko
- **Elmedin Ramić**, Podružnica Dom zdravlja Maglaj

Za članove Nadzornog odbora imenovani su:

- **Tarik Zulović** - Predsjednik, Podružnica Kantonalna bolnica Zenica
- **Dženita Pašić** - Zamjenik predsjednika, Podružnica Vareš, Breza i Olovo
- **Haris Đerzić** - član, Podružnica Dom zdravlja Zavidovići
- **Samir Kasper** - član, Podružnica Kantonalne ustanove
- **Mustafa Rustemović** – član, Podružnica Dom zdravlja Zenica

Mandat svih imenovanih je za period 2019 - 2023. godina, te se ovim putem svim imenovanim zahvaljujemo na prihvatanju dužnosti i želimo uspješan rad.

Pregovori za novi Kolektivni ugovor u završnoj su fazi. U narednih mjesec dana očekujemo potpisivanje novog Kolektivnog ugovora koji je usaglašen sa pregovaračkim timom Vlade Zeničko-dobojskog kantona i kojim bi se trebao dodatno značajno popraviti naš materijalni položaj.

Pozivam sve kolegice i kolege da se aktivno uključe u rad Sindikata kako bi zajedničkim snagama ostvarili naše ciljeve.

Predsjednik
Elvis Cikotić

Kongresi i seminari 2020

- **Pediatrics and Internal Medicine Conference**, Prague (Mar 2020 ,20-19)
- **Internal Medicine and Pediatrics Conference**, Madrid (Mar 2020 ,27-26)
- **Internal Medicine and Primary Health Care Conference**, Paris (Apr 2020 ,17-16)
- **Diagnosis in Internal Medicine Conference**, London (Apr 2020 ,24-23)
- **Health Care, Internal Medicine and Diagnosis Conference**, Amsterdam (May 2020 ,15-14)
- **Endocrinology and Endocrine Diseases Conference**, New York (Jun 2020 ,05-04)
- **Diagnosis in Internal and Pediatric Medicine Conference**, Paris (Jun 2020 ,26-25)
- **General Practice and Family Medicine Conference**, Prague (Jul 2020 ,10-09)
- **General Practice Conference**, Ottawa (Jul ,14-13 2020)
- **Diagnosis in Internal Medicine and Treatment Strategies Conference**, Singapore (Sep 2020 ,09-08)
- **Internal Medicine, Treatment Strategies and Diagnosis Conference**, Tokyo (Sep 2020 ,11-10)
- **Internal Medicine, Diagnosis and Treatment Strategies Conference**, Amsterdam (Sep 2020 ,18-17)
- **General Practice and Family Practice Conference**, Vancouver (Sep2020 ,24-23)
- **Clinical and Medical Case Reports Conference**, London (Dec 2020 ,11-10)
- **Cardiovascular Molecular Imaging Conference**, Bangkok (Jan 2020 ,17-16)
- **Gastroenterology: Current Approach Conference**, Rome (Jan 2020 ,17-16)
- **Gastrointestinal Oncology Conference**, Rome (Jan 2020 ,17-16)
- **Imaging Types and Radiology Conference**, Bangkok (Jan 2020 ,17-16)
- **Advances in Gastrointestinal Endoscopy Conference**, Barcelona (Mar 2020 ,06-05)
- **Cardiac Diseases and Cardiac Cancer Conference**, Barcelona (Mar 05-06, 2020)
- **Congenital Heart Diseases and Rehabilitation Conference**, Barcelona (Mar 2020 ,06-05)
- **Diagnostics in Pediatric Immunology and Pediatric Heart Diseases Conference**, Barcelona (Mar ,06-05 2020)
- **Endoscopy and Therapies Conference**, Rome (Mar 2020 ,06-05)
- **Oncolytic Virotherapy for Cancer Conference**, Barcelona (Mar 2020 ,06-05)
- **Pediatric Cardiac Diseases and Rehabilitations Conference**, Barcelona (Mar 2020 ,06-05)
- **Pediatric Heart Disease Diagnosis Conference**, Rome (Mar 2020 ,06-05)
- **Drug Therapy for Cancer Conference**, London (Mar 2020 ,13-12)
- **Gastroenteritis and Colonoscopy Conference**, Miami (Mar 2020 ,13-12)
- **Cardiovascular Diseases and Medicine Therapy Conference**, Prague (Mar 2020 ,20-19)
- **Cancer Imaging and Diagnosis Conference**, Tokyo (Mar 2020 ,24-23)
- **Hepatocellular Carcinoma Conference**, Tokyo (Mar 2020 ,24-23)
- **Orthodontics and Craniofacial Research Conference**, Tokyo (Mar 2020 ,24-23)
- **Advances in Mammographic Imaging Conference**, Madrid (Mar 2020 ,27-26)
- **Advances in Orthopaedic Surgery Conference**, Paris (Mar 2020 ,27-26)
- **Chemotherapy for Cancer Conference**, Paris (Mar 2020 ,27-26)
- **Cancer Therapies Conference**, Madrid (Mar ,27-26 2020)
- **Gastrointestinal Bleeding Management Conference**, Paris (Mar 2020 ,27-26)
- **Neuroimaging and Radiology Conference**, Paris (Mar 2020 ,27-26)
- **Recent Trends in Surgical and Medical Ophthalmology Research Conference**, Sydney (Mar 2020 ,27-26)
- **Trends in General and Pediatric Surgical Oncology Conference**, Sydney (Mar 2020 ,27-26)
- **Developments in General Surgery Research Conference**, Singapore (Mar 2020 ,31-30)
- **Surgery and Anesthesia Conference**, Singapore (Mar 2020 ,31-30)
- **Advancements in Diabetes Technology Research Conference**, Cancun (Apr 2020 ,07-06)
- **Advanced General and Pediatric Surgery Conference**, Cancun (Apr 2020 ,07-06)
- **Diabetes and Cancer Research Conference**, Cancun (Apr 2020 ,07-06)
- **Advances in Abdominal Radiology Conference**, Athens (Apr 2020 ,10-09)

- **Child Psychology and Pediatric Cardiac Patients Conference**, Venice (Apr 2020 ,10-09)
- **Fluoroscopy and Radiography Conference**, Athens (Apr 2020 ,10-09)
- **Orthopaedic Trauma Surgery Conference**, Athens (Apr 2020 ,10-09)
- **Advances in Gastrointestinal Surgery and Cancer Treatment Conference**, Cape Town (Apr 2020 ,17-16)
- **Applications of Imaging Conference**, Paris (Apr -16 2020 ,17)
- **Critical Care Surgery Conference**, Paris (Apr ,17-16 202)
- **Current Trends in Surgical and Medical Ophthalmology Conference**, Cape Town (Apr ,17-16 2020)
- **Hair Transplant Surgery Conference**, Lisbon (Apr 2020 ,17-16)
- **Radiography and Radiology Conference**, Paris (Apr 2020 ,17-16)
- **Advances in Abdominal Imaging Conference**, Boston (Apr 2020 ,24-23)
- **Breast Cancer in Pregnancy Conference**, Boston (Apr 2020 ,24-23)
- **Computed Tomography Angiography Conference**, New York (Apr 2020 ,24-23)
- **Gene Therapy for Cancer Conference**, Tokyo (Apr 2020 ,24-23)
- **Vascular Surgery Conference**, London (Apr ,24-23 2020)
- **Foot Ulcers and Diabetes Conference**, Jerusalem (Apr 2020 ,28-27)
- **Aneurysm Repair and Revascularization Conference**, Singapore (May 2020 ,05-04)
- **Advances in Surgical Ophthalmology Research Conference**, Rome (May 2020 ,05-04)
- **Dermatology and Venereology Conference**, London (May 2020 ,22-21)
- **Health Care Systems Engineering Conference**, London (May 2020 ,22-21)
- **Pediatric Obesity and Pediatric Cardiac Rehabilitation Conference**, Tokyo (May 2020 ,29-28)
- **Anesthesiology Conference**, San Francisco (Jun -05 2020 ,06)
- **Breast Cancer and Patient Care Conference**, Barcelona (Jun 2020 ,12-11)
- **Patient Care Conference**, Barcelona (Jun 2020 ,12-11)
- **Dental Implants Conference**, Barcelona (Jun ,12-11 2020)
- **Healthcare of Pediatric Immunology and Pediatric Heart Diseases Conference**, Vienna (Jun 2020 ,19-18)
- **Cardiac Biomarkers and Genetics Conference**, Oslo (Jun 2020 ,26-25)
- **Paediatric Surgery Conference**, Oslo (Jun ,26-25 2020)
- **Public Health Dyslipidemia and Diabetes Management Conference**, Copenhagen (Jul ,16-15 2020)
- **Diabetic Management Conference**, Berlin (Jul ,24-23 2020)
- **Methods to Prevent Diabetes Conference**, Berlin (Jul 2020 ,24-23)
- **Mammography Screening and Tomography Conference**, Rome (Jul 2020 ,24-23)
- **Obesity Treatment Conference**, Rome (Jul ,24-23 2020)
- **Bioinformatics Tools and Techniques in Albuminuria Conference**, Zurich (Jul 2020 ,28-27)
- **Public Health and Diabetes, Albuminuria Conference**, New York (Aug 2020 ,11-10)
- **Dermatology, Leprology and Venereology Conference**, Dubrovnik (Oct 2020 ,02-01)
- **Aesthetic Surgery and Wreatment Conference**, Istanbul (Nov 2020 ,06-05)
- **Medical and Clinical Case Reports Conference**, Amsterdam (Nov 2020 ,06-05)
- **Scintigraphy and Radiology Conference**, Singapore (Nov 2020 ,20-19)
- **21st Dubai International Spine Conference 2020** 11 Apr 2020 - 13 Apr 2020 · Dubai, United Arab Emirates
- **Japanese Society For Spine Surgery And Related Research 49th Annual Meeting 2020** 16 Apr 2020 - 18 Apr 2020 · Nagoya, Japan
- **Turkish Neurosurgical Society 34th Annual Scientific Meeting 2020** 16 Apr 2020 - 19 Apr 2020 · Belek, Turkey
- **American Association Of Neurological Surgeons Annual Scientific Meeting 2020** 25 Apr 2020 - 29 Apr 2020 · Boston, United States
- **American Academy Of Neurology 72nd Annual Meeting 2020** 25 Apr 2020 - 01 May 2020 · Toronto, Canada
- **14th Drug Discovery for Neurodegeneration Workshop: A Course on Translating Research into Novel Drug Targets**, 26 Apr 2020 - 28 Apr 2020 · Philadelphia, United States

INTESA SANPAOLO BANKA JE NOVI POSLOVNI PARTNER LJEKARSKE KOMORE ZENIČKO-DOBOJSKOG KANTONA

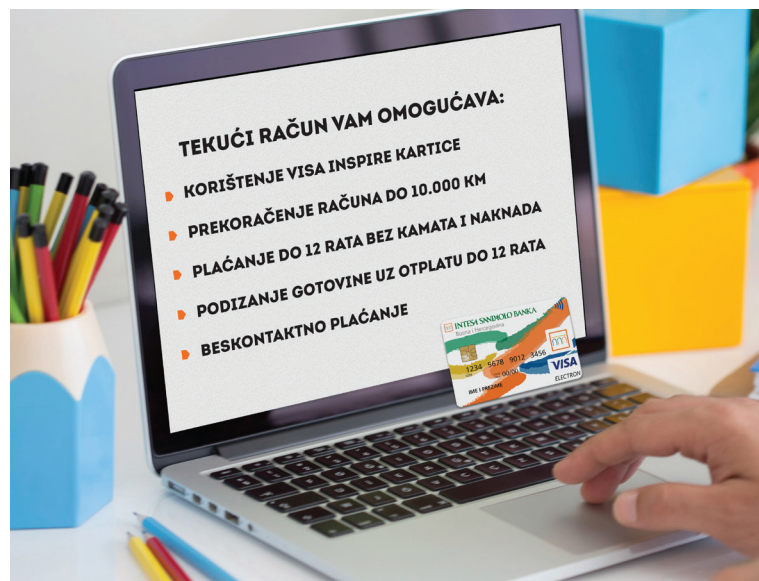
Intesa Sanpaolo Banka je kreirala posebnu ponudu za sve članove Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona.

Naša posebna ponuda nije posebna samo zbog najpovoljnijih uslova finansiranja koje možete naći na tržištu nego je posebna i po tome što želimo da budemo pouzdan poslovni partner svim članovima komore i omogućimo Vama, kao članovima komore, poseban status u našoj Banci.

Poseban status omogućava brojne pogodnosti u poslovanju s Bankom, a prednosti su:

- Posebna ponuda svih usluga i proizvoda Banke,
- Individualan pristup svakome od Vas,
- Ušteda vremena jer imate mogućnost dogovora sastanaka putem telefona i mailom u terminu koji Vama odgovara,
- Izrada personaliziranih ponuda po posebnim cijenama kreiranim za članove komore,
- Savjetovanje od strane naših uposlenika u cilju pronalaženja adekvatnog rješenja svih Vaših finansijskih pitanja.

POKLONITE SEBI NOVE TRENUTKE UZ NOVE ODLUKE...



DOBRODOŠLI U SVIJET AMERICAN EXPRESS® POGODNOSTI...



- mogućnost jednokratnog plaćanja s beskamatnom odgodom do 50 dana ili plaćanje do 12 rata, **bez kamata i naknada**
- **asistenciju na putovanjima u inostranstvo** – 24 sata medicinska, pravna i putna pomoć
- **osiguranje za vrijeme putovanja u inostranstvo** – u slučaju nesretnog slučaja/trajne invalidnosti
- **My account usluga** – online pregled i ispis računa te nefakturisanih troškova
- svim novim korisnicima American Express kartica poklanjamo vaučer u vrijednosti od 10 KM koji se može iskoristiti prema izboru na Hifa pumpama ili Bingo hipermarketima širom BiH.

ODABERITE KREDIT PREMA VLASTITIM POTREBAMA I MOGUĆNOSTIMA...



- Nenamjenski krediti
- Stambeni krediti
- Nenamjenski krediti sa hipotekom

Po posebnim uslovima za članove Ljekarske komore.



INTESA SANPAOLO BANKA
Bosna i Hercegovina



www.intesasanpaolobanka.ba

Bank of **INTESA SANPAOLO**