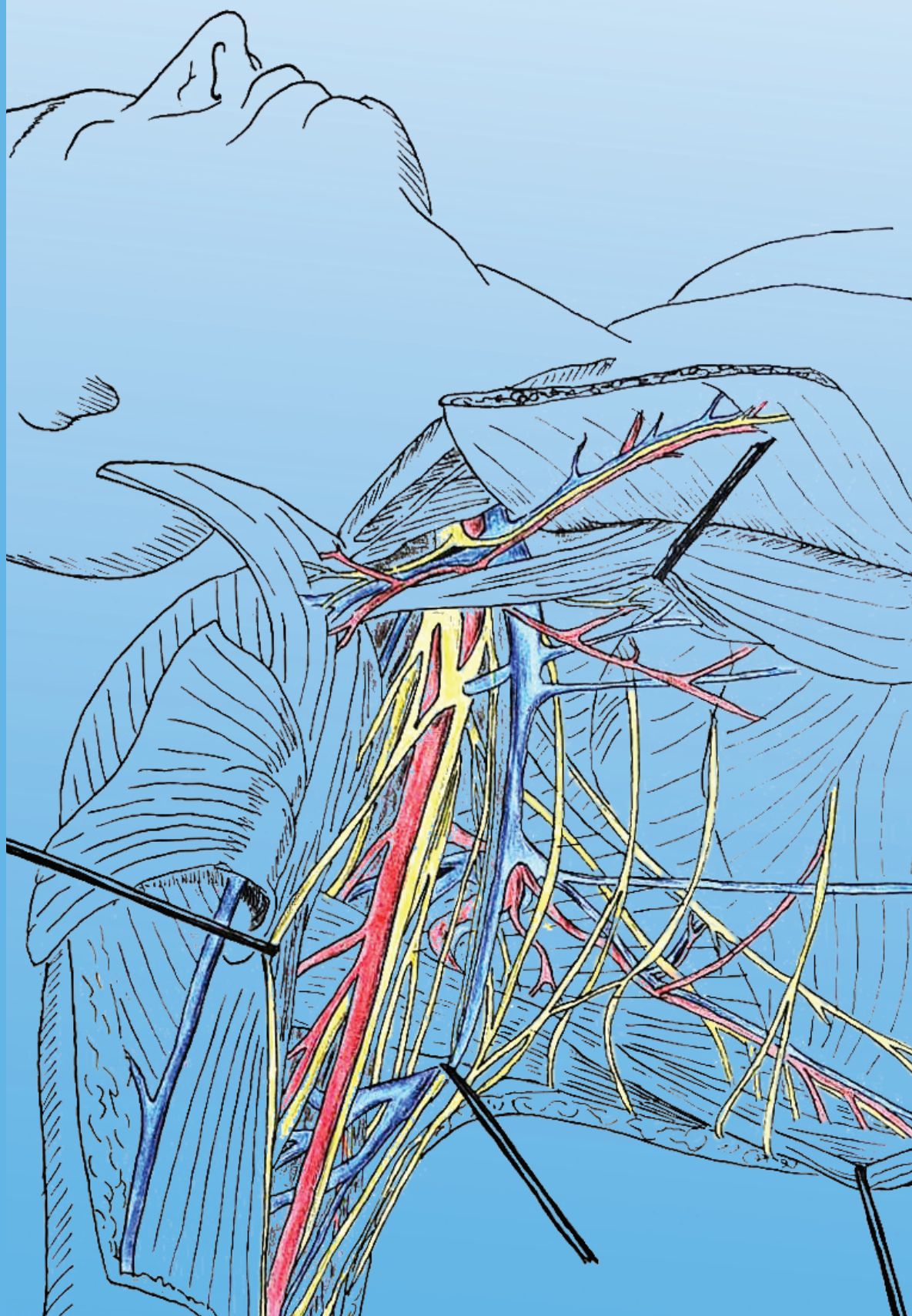


BILTEN

LJEKARSKE KOMORE ZENIČKO - DOBOJSKOG KANTONA

BULLETIN OF THE MEDICAL CHAMBER OF ZENICA-DOBOJ CANTON



BROJ: 36
AUGUST 2023

ISSN 1512-7419

impresum

Predsjednik Ljekarske komore

Tarik Kapidžić

Redakcioni odbor

Urednici:

Fatima Juković-Bihorac
Elma Smajlović
Alma Badnjević-Čengić
Alma Mekić-Abazović
Anhel Koluh
Omer Bedak
Mirza Kovačević
Anis Cerovac
Adisa Šabanović Adilović
Nadija Ekinović
Larisa Gavran
Lejla Lihić-Tandir

Glavni i odgovorni urednik:

Hakija Bečulić

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: 100 primjeraka

Štampa:

Labirint d.o.o.

72000 Zenica,
Bosna i Hercegovina

DTP:

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

Uvodna riječ

Poštovane kolegice i kolege,

Čast mi je obratiti vam se ispred uredništva Biltena Ljekarske komore Zeničko - dobojskog kantona. I ovaj, kao i prethodni brojevi Biltena donosi niz kvalitetnih naučnih i stručnih članaka. Posebno naglašavam stručnih, jer se Bilten na taj aspekt, uglavnom i fokusira. Posebno raduje činjenica da je najveći broj radova autoriziran od strane naših mladih kolega i studenata medicine. Nažalost, broj članaka i tekstova u Biltenu je daleko od očekivanog, obzirom na broj članova koje broji naša komora. Stoga apelujem na kolege da budu aktivniji u pisanju i objavljivanju stručnih i naučnih članaka, ali i drugih tekstova koji mogu biti zanimljivi članovima naše komore.

Napominjemo kolege da prije slanja tekstova za objavljivanje u Biltenu, detaljno pregledaju svaki od članaka, jer su za sadržaj članaka i eventualne greške, posebno u ličnim podacima, sami odgovorni. I u ovom broju Biltena koristim priliku da pozovem kolegice i kolege da u što većem broju pišu i šalju naučne i stručne radove, kako bismo zajedno omogućili prezentaciju vlastitih znanja i rezultata rada, a svakako, te poboljšali kvalitet Časopisa.

Glavni urednik

Doc.dr.sci. Hakija Bečulić, dr. med.

SADRŽAJ

ZNAČAJ I ULOGA KI67 PROLIFERATIVNOG INDEKSA U EVALUACIJI GLIJALNIH TUMORA	2
<i>Neira Čurić, Hakija Bečulić, Nejla Hrustić</i>	
ZNAČAJ EKSPRESIJE Ki67 PROLIFERATIVNOG INDEKSA KOD INTRAKRANIJALNIH MENINGEOMA	7
<i>Ragib Pugonja</i>	
KLINIČKO – ANATOMSKA ANALIZA ANATOMSKIH SPECIFIČNOSTI ODNOSA DEGENERATIVNO IZMIJENJENE SLABINSKE KIČME I RETROPERITONEALNIH VASKULARNIH ELEMENATA KROZ PRIZMU MOGUĆNOSTI SPONTANE ILI ARTERFIČIJELNE RUPTURE RETROPERITONEALNIH KRVNIH SUDOVA	10
<i>Hakija Bečulić, Lejla Bečulić</i>	
SAVREMENI ASPEKTI NASTANKA, DIJAGNOSTIFIKOVANJA I LIJEČENJA INTRAKRANIJALNIH ANEURIZMI	24
<i>Anida Čelebić, Damir Šehanović, Hakija Bečulić, Emir Begagić, Malik Galijašević</i>	
REGIONALNA ANESTEZIJA KAO MODALITET POSTOPERATIVNE KUPACIJE BOLA U HIRURGIJI DOJKE	32
<i>Elis Vujić, Asmira Ljuca, Redžib Direković, Edin Mumić, Elvir Mehović, Edina Salihović</i>	
SEPSA I SEPTIČNI ŠOK – DEFINICIJA I NOVI DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI	36
<i>Mirza Kovačević, Meliha Islambegović-Mehmedić</i>	
MULTIPLI MIJELOM	41
<i>Jasmina Omerović, Amna Uzunović, Adnan Bureković, Nadir Omerović, Sanja Nikić, Lejla Mujbegović</i>	
ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U DJEČIJOJ DOBI	47
<i>Esma Hodžić Suljić, Elma Smajlović</i>	
PRIMARNA INTRAKRANIJALNA HIPOTENZIJA	50
<i>Sanja Čišić, Alma Efendić, Amila Koluh, Nudžejma Salihbegović, Alma Adžemović, Fahrudin Alić, Zuhreta Alijagić, Eliana Skopljak, Eldina Leto</i>	
WASTERMARKOV ZNAK KAO RIJETKA SIGNIFIKANTNA POJAVA NA RENDGENOGRAFIJI GRUDNOG KOŠA KOD PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE	54
<i>Emira Alijić - Skula</i>	
NEOBIČNA PREZENTACIJA ENDOMETRIOIDNOG ADENOKARCINOMA	59
<i>Bajgorić Ema, Ribić Nihad, Iriškić Rasim, Muračević Begović Bedrana, Ejubović Emina</i>	
ANEURIZMA LIENALNE ARTERIJE	62
<i>Elvedin Selimanović, Senad Dervišević, Goran Zovko, Demir Muračević, Mirza Kovačević, Meliha Islambegović-Mehmedić</i>	
MULTIPLE APCESNE KOLEKCIJE GLAVE I VRATA, DIJAGNOZA I TERAPIJA	65
<i>Amel Krkalić, Nadir Omerović, Admir Keserović</i>	
IMUNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA (ITP)	67
<i>Jasmina Omerović, Amna Uzunović, Adnan Bureković, Nadir Omerović, Sanja Nikić, Lejla Mujbegović</i>	

Može se desiti i najboljim doktorima.

Sigurna profesija - Osiguranje karijere od profesionalne pogreške.

uniqa.ba



Sigurna profesija

Zaštita 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.

Ugovaranjem osiguranja iz programa UNIQA Sigurna profesija ublažit ćete neželjene finansijske posljedice jer vam UNIQA Osiguranje omogućava da djelujete unaprijed i zaštitite svoju karijeru!

Naš program zaštite sadrži sljedeće:

Postavite sebi već danas pitanja koja će jednog dana svakako doći na red:

- ☒ osiguranje od profesionalne odgovornosti
- ☒ osiguranje pravne zaštite
- ☒ osiguranje finansijskog gubitka

Osiguranje od profesionalne odgovornosti

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

Osiguranje uključuje:

- ☒ troškove odbrane i sudskog postupka
- ☒ isplatu odštetnog zahtjeva
- ☒ pokriće koje vrijedi i u slučaju pružanja prve pomoći na području Europe
- ☒ za osigurane slučajeve nastale tokom jedne godine nadoknađuje se najviše dvostruki iznos ugovorenog osiguranog iznosa (agregatni limit).

Osiguranje pravne zaštite u krivičnom i prekršajnom postupku

Osiguranje pravne zaštite je zaštita od troškova koji nastanu kao posljedica radnji i propusta u obavljanju medicinske djelatnosti kao profesionalne djelatnosti.

Osiguravajuća zaštita obuhvata:

- ☒ odbranu kod krivičnih djela i prekršaja nastalih u obavljanju profesionalne djelatnosti navedene na polisi osiguranja
- ☒ odbranu u disciplinskom postupku kao posljedice krivičnog djela ili prekršaja
- ☒ postupak u slučaju ulaganja pravnih lijekova (žalbeni postupak)
- ☒ troškove odbrane i sudskog postupka do ugovorenog osiguranog iznosa
- ☒ jamčevinu
- ☒ osigurane rizike nastale na području cijele Europe

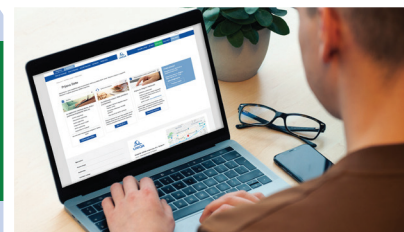
Osiguranje finansijskih gubitaka

Osiguranje prekida rada kod vlasnika privatnih djelatnosti. Osiguran je finansijski gubitak uzrokovan prekidom rada osigurane djelatnosti ili ordinacije kao posljedice:

- ☒ bolesti osigurane osobe
- ☒ nesretnog slučaja osigurane osobe
- ☒ elementarne nepogode (npr. požar, udar groma, oluja, eksplozija, izljev vode iz vodovodnih cijevi, provalna krađa uključujući i vandalizam)
- ☒ karantene uvedene zbog zaraze ili epidemije.

Posjetite UNIQA web stranicu www.uniqa.ba/sigurna-profesija

i informišite se dodatno o Sigurnoj profesiji. Također, putem Lead box "Želite ponudu?" možete poslati upit za ponudu sukladno Vašem opisu posla i Vašim potrebama.



ZNAČAJ I ULOGA KI67 PROLIFERATIVNOG INDEKSA U EVALUACIJI GLIJALNIH TUMORA

Neira Ćurić¹, Hakija Bečulić^{2,3}, Nejla Hrustić¹

¹Medicinski fakultet,
Univerzitet u Zenici;

²Odjel neurohirurgije,
Kantonalna bolnica Zenica;

³Katedra za anatomiju,
Medicinski fakultet,
Univerziteta u Zenici,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Gljalni tumori i Ki67

Autor za korespondenciju:

Neira Ćurić

Medicinski fakultet,

Univerzitet u Zenici

Travnička 1, 72000 Zenica

Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 63/684-977

E-mail: curicneira@hotmail.com

ORCID: 0009-0002-2313-0476

TITLE:

The significance and role of the Ki67 proliferative index in the evaluation of glial tumors

Sažetak

Gljalni tumori su najčešći primarni intrakranijalni tumori koji potiču od neuroglijalnih stem ili progenitornih ćelija, čineći oko 81% svih malignih tumora mozga, te uzrokujući visok stepen morbiditeta i mortaliteta. Na temelju njihovog histološkog izgleda klasificiraju se na astrocitne, oligodendroglijalne i ependimalne tumore, a prema stepenu malignosti na graduse od I do IV koristeći slijedeće histološke kriterije: atipija ćelija, mitotička aktivnost, celularnost, mikrovaskularna proliferacija i/ili nekroza. Veoma bitan faktor kod tumora nervnog sistema je *proliferativni indeks*, a procjenjuje se preko *Ki-67* proliferativnog indeksa. Ki67LI raste sa povećanjem WHO gradusa, a visok Ki67LI povezan je sa lošom prognozom, te sa lošim ukupnim preživljavanjem kod pacijenata sa niskogradusnim gliomom ili ependimomom.

Ključne riječi: gljalni tumori, Ki67LI, peritumoralni edem

Abstract

Glial tumors are the most common primary intracranial tumors originating from neuroglial stem or progenitor cells, as they are responsible for 81% of all malignant brain tumors, and causing a high degree of morbidity and mortality. Based on their histological appearance, they are classified into astrocytic, oligodendroglial, and ependymal tumors, and according to their degree of malignancy into grades I to IV using the following histological criteria: cytological atypia, mitotic activity, cellularity, microvascular proliferation and/or necrosis. A very important factor in tumors of the nervous system is the proliferative index, which is assessed using the Ki-67 proliferative index. Ki67LI increases with increasing WHO grade and high Ki67LI is associated with poor prognosis and poor overall survival in patients with low-grade glioma or ependymoma.

Keywords: glial tumors, Ki67LI, peritumoral edema

Uvod

Glijalni tumori su primarni tumori mozga za koje se smatra da potiču od neuroglijalnih stem ili progenitornih ćelija. Na temelju njihovog histološkog izgleda klasificiraju se na astrocitne, oligodendroglijalne i ependimalne tumore, a prema stepenu malignosti dijele se na stepene od I do IV prema WHO (World Health Organization) (1, 2).

Primarni tumori centralnog nervnog sistema (CNS) su, u poređenju sa drugim lokalizacijama, rijetke neoplazme. Gliomi su najčešći primarni intrakranijalni tumori, sa incidencom od 9 slučajeva na 100 000 stanovnika, čineći općenito oko 81% svih malignih tumora mozga. Iako su relativno rijetki, uzrokuju značajan mortalitet i morbiditet (1, 3). Najčešći glijalni tumor je glioblastom na kojeg otpada oko 60% svih glioma, slijedi anaplastični astrocitom oko 10-15%, anaplastični oligodendrogliom i anaplastični oligoastrocitom koji čine oko 10% slučajeva, oko 16% su niskogradusni gliomi, 3-4% ependimomi i oko 2% pilocitični astrocitom (1). *Glioblastoma multiforme* (GBM), najčešći histološki tip glioma kod odraslih (oko 60% svih glioma, sa incidencom od 0,6 do 3,7 na 100 000 osoba), ima 5-godišnje relativno preživljavanje od oko 5%, a najčešće preživljavanje je svega 6-12 mjeseci (3, 4).

Kada je riječ o tumorima centralnog nervnog sistema, identificiran je veoma mali broj vanjskih faktora koji povećavaju rizik za njihov nastanak. Svakako, ključna oštećenja se događaju na nivou nasljednog materijala gdje dolazi do mutacija onkogeni i tumor supresorskih gena (1). Vanjski faktori koji utiču na nastanak glijalnih tumora su jonizirajuće i nejonizirajuće zračenje, izloženost pol cikličnim aromatskim hidrogen karbonatima i vinil hloridu te *simian sarcoma virusu* (1-4). Povećana incidenca glijalnih tumora se objašnjava monogenskim sindromima i poligenskim načinom nasljeđivanja (4). Podjela glioma po WHO iz 2021. godine, 5. izdanje, prikazana je na Tabeli 1 (5).

Rani simptomi tumora mozga kod odraslih su nespecifični, te pacijenti se često javljaju više puta službama primarne zdravstvene zaštite prije nego što budu upućeni na daljnje pretrage. Najčešće se manifestuju znacima povišenog intrakranijalnog pritiska, fokalnim neurološkim deficitom ili znacima kortikalne iritacije (1). Supratentorijalni tumori,

Tabela 1. Podjela glioma po WHO iz 2021. godine, 5. izdanje (5)

ADULTNI TIP DIFUZNIH GLIOMA	Astrocitom, IDH-mutant
	Oligodendrogliom, IDH-mutant i 1p/19q
	Glioblastoma, IDH-divlji tip
PEDIJATRIJSKI TIP DIFUZNIH NISKOGRADUSNIH GLIOMA	Difuzni astrocitom, MYB ili MYBL1 mutacija
	Angiocentrični gliom
	Polimorfni niskogradusni neuroepitelni tumor mladih
	Difuzni niskogradusni gliom, mutacija MAPK puta
PEDIJATRIJSKI TIP DIFUZNIH VISOKOGRADUSNIH GLIOMA	Difuzni gliom srednje linije
	Difuzni hemisferični gliom
	Difuzni pedijatrijski tip visokogradusnog glioma
	Hemisferični gliom tipa dojenčadi
OGRANIČENI ASTROCITNI GLIOMI	Pilocitni astrocitom
	Visokogradusni astrocitom sa piloidnim osobinama
	Pleomorfni ksantoastrocitom
	Subependimalni gigantocelularni astrocitom
	Chordoidni gliom
	Astroblastoma, MN1-mutacija
GLIONEURALNI I NEURALNI EPENDIMALNI TUMORI	

lokalizovani u korteksu frontalnog i temporalnog režnja inicijalno se mogu manifestirati epileptičkim napadima kao posljedica iritacije mozga. Uglavnom se ovako inicijalno prezentuju niskogradusni glijalni tumori (1).

Nakon detaljnog neurološkog pregleda, inicijalni dijagnostički postupak kod pacijenata sa sumnjom na povećan intrakranijalni pritisak su slikovne metode. Obično se prvo radi kompjuterizovana tomografija (CT) snimak glave kojim se može evidentirati prisustvo intrakranijalne mase, bez preciznog prikaza njenog odnosa sa ostalim strukturama (1). Ukoliko se na CT-u vidi suspektna lezija, za detaljnu i preciznu evaluaciju je potrebno uraditi magnetnu rezonancu (MR) koja omogućava jasnu vizualizaciju lezije, njen odnos sa ostalim strukturama i važnim krvnim sudovima, invaziju mozga i vaskularizaciju (1).

Veoma bitan faktor kod tumora nervnog sistema je *proliferativni indeks*, a procjenjuje se preko *Ki-67* proliferativnog indeksa. Postoji značajna povezanost između *Ki-67* proliferativnog ili labeling indeksa (*Ki67LI*) i gradusa tumora, te se pomoću njega može odrediti gradus tumora, rizik od rekurensa i malignost. *Ki67* je nehistonski nuklearni protein, marker ćelijske jezgre, prisutan samo u jezgri ćelije koja je u

aktivnoj fazi ciklusa i povezan je sa transkripcijom ribosomalne ribonukleinske kiseline (rRNA) (1, 6). Kod niskogradusnih tumora je oko 1%, anaplastičnog astrocitoma do 7%, kod GBM znatno viši. Njegov procenat govori o broju ćelija koje se aktivno dijele (1). Ki67LI raste sa povećanjem WHO gradusa, a visok Ki67LI povezan je sa lošom prognozom, te sa lošim ukupnim preživljavanjem kod pacijenata sa niskogradusnim gliomom ili ependimomom (7).

Kod glijalnih tumora, izuzev gradusa I koji je kurabilan samo hirurškim zahvatom, koristi se multimodalni pristup. Optimalan tretman determiniran je sa više faktora: lokalizacija tumora, distribucija, opći status pacijenta, dob i komorbiditet, te prethodne terapijske mjere (1).

Odnos Ki67LI sa peritumoralnim edemom (PTBE) i volumenom tumora

Caramanti et al. (8) je dobio statistički značajnu korelaciju između peritumoralnog edema i Ki67LI, dok korelacija nije nađena između Ki67LI i veličine tumora što odgovara rezultatu rada Henker et al. (9) koji je opisao veliki značaj Ki67LI na ishod pacijenata u retrospektivnoj studiji sa 152 pacijenta sa dijagnostikovanim divljim-tipom GBM.

Armocida et al. (10) su opisali pozitivnu korelaciju visokog Ki-67 indeksa i ukupnog volumena lezije (>45 %), ali bez korelacije sa edemom volumena, što je suprotno rezultatima Caramanti et al. (8). U radu je opisao da su veći tumori povezani sa višim postotkom Ki67LI. Također, opisao je i pozitivnu korelaciju Ki67LI i ukupnog preživljavanja pacijenata sa GBM, kao i da je postotak preko 20% Ki67LI prediktor lošijeg preživljavanja pacijenata sa GBM divljeg-tipa.

Mogući razlog dobijenih različitih rezultata u radovima je u samom načinu mjerenja morfoloških karakteristika tumora, te u varijaciji proliferativnog indeksa prema mjestu ekstrakcije za biopsiju, što može utjecati na dijagnostičku tačnost i gradiranje glioma u malim uzorcima tkiva, kao što je opisano u radu Jakovlevs et al. (11).

Qin et al. (12) su u svom radu analizirali ishode liječenja PTBE-a hirurškom resekcijom u retrospektivnoj analizi na 255 slučajeva GBM-a. Otkriveno je da je hirurška resekcija PTBE-a dovela do smanjenja pomaka središnje linije koji je bio rezultat samog

edema, međutim postoperativne komplikacije nisu bile značajno različite u odnosu na pacijente bez resekcije PTBE-a. Primijećena je i odgoda recidiva GBM-a kod pacijenata koji su podvrgnuti resekciji PTBE tkiva naspram pacijenata bez resekcije. Zanimljivo je da je postojala abnormalna ekspresija gena povezanih sa tumorom u tkivu PTBE, što bi moglo biti uzrok češćih recidiva tumora kod pacijenata bez resekcije PTBE-a.

U istraživanju Seidel et al. (13) na 122 pacijenta sa primarnim glioblastomom, dobijeno je da su veličina nekroze GBM-a, dubina lokalizacije i frontalna lokalizacija povezane sa veličinom tumora, dok dob pacijenta nije korelirala sa veličinom peritumoralnog edema. Veličina tumora nije linearno korelirala sa veličinom edema, ali je korelirala sa veličinom nekroze tumora.

Odnos Ki67LI sa gradusom tumora i ukupnim preživljavanjem pacijenta

Proliferativni indeks Ki-67 predložen je kao pomoćni marker u gradiranju glioma. Protein Ki-67 nalazi se u jezgri ćelije i može se detektovati u aktivnim fazama ćelijskog ciklusa, dok se ne može detektovati u fazi mirovanja G0 (14). Takozvani Ki67LI koji se definiše kao postotak Ki-67 pozitivnih tumorskih jezgri od svih tumorskih jezgri korelira s histološkim gradusom tumora (15). Opće vrijednosti Ki67LI koje je objavila SZO za gliome su ispod 4% za difuzne astrocitome i između 5 i 10% za anaplastične astrocitome, dok su prijavljene srednje vrijednosti za glioblastome između 15 i 20%. Međutim, postoji preklapanje Ki67 LI između histoloških gradusa, a prijavljene vrijednosti Ki67 LI variraju između studija budući da ne postoje precizne smjernice za procjenu Ki67LI. Zbog toga, potreban je standardizovaniji pristup za kvantifikaciju ovog indeksa (16).

Chen et al. (17) su u svojoj meta-analizi, koja je obuhvatila 51 studiju, sa ukupno 4307 pacijenata, pokazali važnost Ki67LI kao prediktora ishoda pacijenata sa glijalnim tumorom, dobivši da je visoka vrijednost Ki67LI povezana sa lošim ishodom i ukupnim preživljavanjem kod pacijenata.

Henker et al. (18) su također potvrdili važnost Ki67LI za diferenciranje niskogradusnih od visokogradusnih tumora, te kao prognostičkog markera za ukupno preživljavanje pacijenata sa glijalnim tumorima.

Ki67LI od 20% ispostavio se kao granična vrijednost, odnosno prag za analizu preživljavanja bolesnika sa glioblastomima.

Theresia et al. (19) su u svojoj studiji na 106 pacijenata u Indoneziji dobili također signifikantnu korelaciju između Ki67LI i patohistološkog gradusa.

Za razliku od prethodnih studija, Stoyanov et al. (20) nisu dobili signifikantnu korelaciju između Ki67LI i patohistološkog gradusa tumora, te ukupnog preživljavanja pacijenata. Studija je retrospektivna i uključivala je 47 pacijenata kojima su dijagnosticirani i liječeni tumori CNS-a sa astrocitnom diferencijacijom u periodu od 2012-2016. godine. Zaključuju da je jedini siguran način za određivanje histopatološkog gradusa patohistološka procjena uzorka tumora obojenog H&E (hematoksilin-eozin), a jedini provjereni prognostički markeri za astrocitne tumore ostaju mutacija IDH1/2, translokacija 1p/19q i prisutnost mutacije MGMT.

U radu Alkhaibary et al. (21) razlika između krivulja preživljavanja pacijenata sa indeksom $Ki67LI \leq 27\%$ i $Ki67LI > 27$ je statistički beznačajna, pa i oni navode da samo Ki67LI ne može predvidjeti preživljavanje kod pacijenata sa glioblastomom. Litofsky et al. (22) i Arshad et al. (23) su u svojim radovima također dobili nesignifikantnu korelaciju između Ki67LI indeksa i ukupnog preživljavanja pacijenta.

Zaključak

Iako je Ki67LI veoma koristan u dijagnostici i terapiji glijalnih tumora, potrebne su jasnije i preciznije smjernice za njegovo mjerenje i upotrebu. Dokazana je jasna korelacija između nivoa ekspresije Ki67LI i volumena peritumoralnog edema mozga, gradusa, te ukupnog preživljavanja pacijenta. Stoga se smatra jednim od najatraktivnijih polja za dodatna ispitivanja u budućnosti s ciljem boljeg gradiranja, dijagnostike i tretiranja glioma.

Reference:

1. Bečulić H. Hirurgija tumora centralnog nervnog sistema. AGFA print, Zenica, 2016: 71-102; 111-129
2. World Health Organization. International Association of Cancer Registries. [Online]. [cited 2022] Available from: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
3. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-oncology* 2014; 16(7):896-913.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of intracranial gliomas. *Progress in neurological surgery* 2018; 30:1-11
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D et al. The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system. *Neuro-oncology* 2021; 23(8):1231-51.
6. Stoyanov GS, Dzhenkov DL, Kitanova M, Donev IS, Ghenev P. Correlation between Ki-67 index, World Health Organization grade and patient survival in glial tumors with astrocytic differentiation. *Cureus* 2017; 9(6):1396.
7. Dahlrot RH, Bangso JA, Petersen JK, Rosager AM, Sorensen MD, Reifemberger G et al. Prognostic role of Ki-67 in glioblastomas excluding contribution from non-neoplastic cells. *Scientific report* 2021; 11:17918.
8. Caramanti R, Aprigio RM, Aglio Rocha CED, Morais DF, Goes MJ, Chaddad-Neto F et al. Is edema zone volume associated with Ki-67 index in glioblastoma patients? *Cureus* 2022; 14(4): e24246.
9. Henker C, Kriesen T, Glass A, Schneider B, Piek J. Volumetric quantification of glioblastoma: experiences with different measurement techniques and impact on survival. *J Neurooncology* 2017; 135:391-402.
10. Armocida D, Frati A, Salvati M, Santoro A, Pesce A. Is Ki-67 index overexpression in IDH wild type glioblastoma a predictor of shorter progression free survival? A clinical and molecular analytic investigation. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2020; 198:106126.
11. Jakovlevs A, Vanags A, Balodis D. Heterogeneity of Ki-67 and p53 expression in glioblastoma. *Acta Chir Latv* 2014; 14:11-14.
12. Qin X, Liu R, Akter F, Win L, Xie Q, Li Y et al. Peri-tumoral brain edema associated with glioblastoma correlates with tumor recurrence. *Journal of cancer* 2021; 12(7):2073-82.
13. Seidel C, Dorner N, Osswald M, Wick A, Platten M, Bendszus M et al. Does age matter? -A MRI study on peritumoral edema in newly diagnosed primary glioblastoma. *BMC Cancer* 2011; 11:127.
14. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182:311-22.
15. Johannessen AL, Torp SH. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res* 2006; 12(3):143-7.
16. Nielsen LJA, Bangso JA, Lindahl KH, Dahlrot RH, Hjelmberg JvB, Hansen S. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in gliomas: Interobserver variability and digital quantification. *Diagnostic Pathology* 2018; 13:38.

17. Chen WJ, He DS, Tang RX, Ren FH, Chen G. Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention* 2015; 16(2):411-20.
18. Henker C, Kriesen T, Schneider B, Glass A, Scherer M, Langner S et al. Correlation of Ki-67 index with volumetric segmentation and its value as a prognostic marker in glioblastoma. *World Neurosurgery* 2019; 125:e1093-e1103.
19. Theresia E, Malueka RG, Pranacipta S, Kameswari B, Dananjoyo K, Asmedi A et al. Association between Ki-67 labeling index and histopathological grading of glioma in Indonesian population. *Asian Pacific journal of cancer prevention* 2020; 21(4):1063-8.
20. Stoyanov GS, Dzhenkov DL, Kitanova M, Donev IS, Ghenev P. Correlation between Ki-67 index, World Health Organization grade and patient survival in glial tumors with astrocytic differentiation. *Cureus* 2017; 9(6): e1396.
21. Alkhaibary A, Alassiri AH, AlSufiani F, Alharbi MA. Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter? *Hematology/Oncology and stem cell therapy* 2019; 12(2):82-8.
22. Litofsky NS, Mix TC, Baker SP, et al. Ki-67 (clone MIB-1) proliferation index in recurrent glial neoplasms: no prognostic significance. *Surg Neurol* 1998; 50:579–85.
23. Arshad H, Ahmad Z, Hasan SH. Gliomas: correlation of histologic grade, Ki67 and p53 expression with patient survival. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11:1637–40.

ZNAČAJ EKSPRESIJE Ki67 PROLIFERATIVNOG INDEKSA KOD INTRAKRANIJALNIH MENINGEOMA

Ragib Pugonja

Medicinski fakultet, Univerzitet
u Zenici, Zenica, Bosna i
Hercegovina

Kratki naslov:

Intrakranijalni meningeom

Autor za korespondenciju:

Ragib Pugonja
Medicinski fakultet, Univerzitet u
Zenici
Fakultetska 3, Zenica, Bosna i
Hercegovina
Telefon: +387 62/065-450
E-mail: rpugonja@gmail.com

Sažetak

Meningeomi su tumori mozga porijeklom od arahnoidalnih ćelija, obično benigni, sporog rasta i hirurški kurabilni. Rjeđe meningeomi mogu biti i atipični ili čak maligni, kada mogu pokazati lokalno agresivan karakter i dati udaljene metastaze. Kvantitativna procjena ćelijske proliferacije vrši se pomoću Ki67 proliferativnog indeksa. Vrijednost Ki67 u bliskoj je vezi sa brojnim karakteristikama meningeoma.

Ključne riječi: meningeom, Ki67 proliferativni index

Uvod

Meningeomi su najčešći primarni neneuroepitelijalni intrakranijalni tumori, porijeklom iz arahnoidnih ćelija koji se, u većini slučajeva, karakterišu sporim rastom i najčešće su kurabilni nakon kompletne resekcije (1,2). Obično se meningeomi smatraju klinički benignim tumorima, i čine 36,4% svih neoplazmi centralnog nervnog sistema (CNS). Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016. godine, meningeomi su klasifikovani u 3 grupe: I stepen (benigni), II stepen (atipični) i III stepen (anaplastični) (3). Meningeomi čine 20% intrakranijalnih tumora kod muškaraca, te oko 38% intrakranijalnih tumora kod žena (1). Proliferativni potencijal meningeoma je varijabilan. Neki meningeomi ostaju nepromijenjene veličine duže vrijeme, dok drugi brzo rastu. Faktori kao što su spol, dob, početna veličina tumora i kalcifikacija su povezani s rastom tumora i njegovim proliferativnim potencijalom (3).

Ki67 je tipičan imunohistohemijski marker za proliferaciju ćelija. Veća ekspresija Ki67 je u korelaciji sa lošim kliničkim ishodima u nekoliko karcinoma. Preporučljivo je da se profil ekspresije Ki67 procijeni u

liječenju meningeoma zbog predviđanja preživljavanja, a pacijenti s povišenom ekspresijom Ki67 moraju biti češće i pažljivije kontrolisani (4). Ozbiorom da je Ki67 visoko ekspimiran u malignim ćelijama, i gotovo da se ne može otkriti u normalnim ćelijama, postao je obećavajuća meta za terapiju raka (5).

Ki67 proliferativni index i peritumoralni edem mozga

Peritumoralni edem kod intrakranijalnih neoplazija predstavlja jednu od niza komplikacija, povećava intrakranijalni pritisak i može značajno otežati intraoperativni pristup tumoru i njegovo uklanjanje. Na njegov volumen utiču spol (veći kod muškaraca), superficijalna lokacija, volumen tumora, venska opstrukcija, malignost, te vrijednost Ki67. Učestalost peritumoralnog edema mozga kod meningeoma je 40-60% bez obzira na histološki tip (6). Porast Ki67/MIB-1 indeksa je u korelaciji sa skraćanjem vremena tumorskog udvostručavanja (tumor doubling time). Tako kod Ki67 iznad 3% tumor doubling time iznosi

manje od dvije godine (1). Statistički značajnu korelaciju Ki67 i peritumoralnog edema mozga potvrđuju studije Bečulić et al (17), Pereira-Filho et al (18), Kim et al (19), kao i Imam et al (20). Ovaj podatak govori da agresivnost tumora korelira sa veličinom peritumoralnog edema. Od 47 slučajeva sa Ki67 LI ispod 4%, 22 pacijenta imali su udružen PTBE, a edem je pronađen u 28 od 39 slučajeva sa Ki67 LI od 4% ili više, potvrđuju Kim et al (19). Slučajevi sa Ki67 LI od 4% ili više pokazali su značajnu korelaciju sa PTBE. Autor Gawlitza et al (21) ispitali su mjere zavisnosti peritumoralnog edema mozga, kod pacijenata sa meningeomima, od stepena tumora, ekspresije Ki67, broja ćelija, zapremine tumora i ekspresije akvaporina – 4. Njihov zaključak, oprečno od prethodnih studija, jeste da peritumoralni edem mozga kod pacijenata sa meningeomima može zavisiti od stepena ekspresije akvaporina – 4, ali ne od gore navedenih, ostalih ispitanih faktora, među kojima i Ki67 proliferacijskog indeksa.

Predikcija Ki67 proliferativnog indeksa kod meningeoma na MRI snimkama

Predikcija Ki-67 klinički je relevantna jer može otkriti prognostičke uvide za predviđanje ponašanja tumora i pomoći u odabiru individualnije strategije liječenja (7). MRI je dijagnostička metoda izbora za dijagnozu i karakterizaciju meningioma. Kada su izgled i lokacija tipični, dijagnoza se može postaviti sa vrlo visokim stepenom sigurnosti (8). U nekim slučajevima, međutim, izgled je netipičan i potrebna je pažljiva interpretacija da bi se postavila ispravna preoperativna dijagnoza (8). Meningeomi se obično pojavljuju kao ekstra-aksijalne mase sa širokom duralnom bazom. Obično su homogeni i dobro ograničeni, iako se susreću mnoge varijante (8). U studiji Zhao et al (7) sistematski je analiziran odnos između statusa Ki67 i tradicionalnih radioloških nalaza i otkrivene su radiološke karakteristike koje su se značajno razlikovale između grupe meningeoma sa visokim Ki67 i grupe meningeoma sa niskim Ki67. U poređenju meningeoma s niskim Ki67, meningeomi s visokim Ki67 imaju veću vjerovatnoću da pokažu peritumoralni edem, veći volumen tumora i veći maksimalni prečnik tumora (7). Ovaj podatak je u skladu s dugotrajnom tvrdnjom da brz rast tumora, za koji je visoko ekspresirani Ki67 surogat marker, može izazvati veći stepen peritumoralnog edema

(7). Drugi važan nalaz studije Zhao et al (7) bio je da je odsustvo povećanja kapsule značajno različito između meningeoma s visokim Ki67 i niskim Ki67 a to bi moglo biti rezultat brze adaptacije tumora, uzrokujući manje fibrozne komponente i više venskih vaskularnih elemenata u kapsuli.

Korelacija između Ki67 i gradusa meningeoma

Meningeomi su klasifikovani u tri gradusa, gradus I, gradus II i gradus III. Što je veći gradus meningeoma, veći je i Ki67 proliferativni index. Ovu tvrdnju potvrdile su studije: Babu et al (10), Ragel et al (11) i Carvalho et al (12). Meta-analiza studije Liu et al (4) ukazala je na značajnu negativnu prognostičku vrijednost visokog nivoa ekspresije Ki67 u prognozi meningeoma, posebno za pacijente sa Ki-67 indeksom višim od 4%. Stoga se preporučuje da se pacijenti sa višim nivoom ekspresije Ki67 pažljivije i češće prate postoperativno.

Korelacija Ki67 i rekurencije meningeoma

Recidiv i progresija su dobro poznate i nerijetke karakteristike meningeoma (13). Veliki uticaj na recidiv meningeoma imaju sljedeći faktori: veličina tumora (manja od 50 mm), gljivi-nalik meningeomi, lokalizacija tumora (baza lobanje), peritumoralni edem, nivoi OCD i mRNA, viši histološki gradus (II, III), veći Ki67 proliferativni index, zračenje, nepotpuna resekcija, viši Simpsonov gradus (III-V) (13). U studiji Hortobágyi et al (13) pokazalo se da je kod tumora I stepena SZO šansa za recidiv je 7%-25%, u stepenu II 29%-59%, dok je kod III stepena 60%-94%. Brojne studije pokazale su statistički značajnu korelaciju između povećanog indeksa Ki67 i recidiva (14, 15, 16). U višim Simpsonovim gradusima (III-V) preživljavanje bez bolesti je kraće, kvaliteta života je smanjena i postoji povećana mogućnost ranog ponovnog pojavljivanja tumora (13). Postoji pozitivna korelacija između stepena Ki67 LI i morfoloških parametara, kao što su pleomorfizam, broja mitoz, nukleolusa, kao i invazije korteksa (1). Kasuya i saradnici su analizirali Ki-67/MIB 1 kod 342 meningeoma i došli do rezultata da je visok MIB 1 LI u direktnoj korelaciji sa rekurensom i gradusom tumora, dok nema statistički značajne korelacije sa lokalizacijom tumora (1).

Zaključak

KI67 proliferacijski indeks vrlo je bitan parametar u dijagnozi i terapiji meningeoma. Brojne studije naglašavaju potrebu za njegovim određivanjem u svrhu cjelokupne procjene tumora. Dokazana je jasna korelacija između nivoa ekspresije KI67 i

volumena peritumoralnog edema mozga, volumena tumora, gradusa, te rekurencije tumora. Stoga se kod pacijenata sa višim nivoima KI67 preporučuje pažljivije planiranje terapijskog pristupa i češće postoperativno praćenje.

Reference

1. Bečulić H. Hirurgija tumora centralnog nervnog sistema. AGFA print, Zenica, 2016: 71-102; 111-29.
2. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol* 1996; 29(3):197-205. doi: 10.1007/BF00165649. PMID: 8858525.
3. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg* 2000; 92(5):766-70. doi: 10.3171/jns.2000.92.5.0766. PMID: 10794289.
4. Liu N, Song SY, Jiang JB, Wang TJ, Yan CX. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in meningioma: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(9):e18644. doi: 10.1097/MD.00000000000018644. PMID: 32118704; PMCID: PMC7478528.
5. Yang C, Zhang J, Ding M, Xu K, Li L, Mao L, Zheng J. Ki67 targeted strategies for cancer therapy. *Clin Transl Oncol* 2018; 20(5):570-5. doi: 10.1007/s12094-017-1774-3. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29058263.
6. Yoshioka H, Hama S, Taniguchi E, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K. Peritumoral brain edema associated with meningioma: influence of vascular endothelial growth factor expression and vascular blood supply. *Cancer*. 1999; 85(4):936-44. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990215)85:4<936::aid-cnrcr23>3.0.co;2-j.
7. Zhao Y, Xu J, Chen B, Cao L, Chen C. Efficient Prediction of Ki-67 Proliferation Index in Meningiomas on MRI: From Traditional Radiological Findings to a Machine Learning Approach. *Cancers* 2022; 14:3637.
8. Nicosia Luca, Di Pietro Salvatore, Catapano Michele, Spadarella Gaia, Sammut Lara, Cannataci Christine, Resta Federico, Reganati Paolo. Petroclival meningiomas: radiological features essential for surgeons. *Cancer* 2019; 13:907.
9. de Carvalho GTC, da Silva-Martins WC, de Magalhães KCSF, Nunes CB, Soares AN, Tafuri LSA, Simões RT. Recurrence/Regrowth in Grade I Meningioma: How to Predict? *Front Oncol* 2020;10:1144. doi: 10.3389/fonc.2020.01144. PMID: 32903787; PMCID: PMC7438949.
10. Babu S, Uppin SG, Uppin MS, Panigrahi MK, Saradhi V, Bhattacharjee S, Sahu BP, Purohit AK, Challa S. Meningiomas: correlation of Ki67 with histological grade. *Neurol India*. 2011; 59(2):204-7. doi: 10.4103/0028-3886.79140. PMID: 21483118.
11. Ragel B, Jensen RL. New approaches for the treatment of refractory meningiomas. *Cancer Control* 2003; 10(2):148-58. doi: 10.1177/107327480301000206. PMID: 12712009.
12. Carvalho LH, Smirnov I, Baia GS, Modrusan Z, Smith JS, Jun P, Costello JF, McDermott MW, Vandenberg SR, Lal A. Molecular signatures define two main classes of meningiomas. *Mol Cancer* 2007; 6:64. doi: 10.1186/1476-4598-6-64. PMID: 17937814; PMCID: PMC2173907.
13. Hortobágyi T, Bencze J, Varkoly G, Kouhsari MC, Klekner Á. Meningioma recurrence. *Open Med (Wars)* 2016; 11(1):168-73. doi: 10.1515/med-2016-0032. PMID: 28352788; PMCID: PMC5329819.
14. Ozen O, Demirhan B, Altınörs N. Correlation between histological grade and MIB-1 and p53 immunoreactivity in meningiomas. *Clin Neuropathol* 2005; 24(5):219-24. PMID: 16167545.
15. Terzi A, Saglam EA, Barak A, Soylemezoglu F. The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays. *Pathol Res Pract* 2008; 204(5):305-14. doi: 10.1016/j.prp.2008.01.013. PMID: 18374497.
16. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. *Cancer* 1998; 82(11):2262-9. PMID: 9610708.
17. Bečulić H, Skomorac R, Jusić A, Alić F, Mašović A, Burazerović E, Omerhodžić I, Dorić M, Imamović M, Mekić-Abazović A, Efendić A, Udovčić-Gagula D. Correlation of peritumoral brain edema with morphological characteristics and Ki67 proliferative index in resected intracranial meningiomas. *Acta Clin Croat* 2019; 58(1):42-49. doi: 10.20471/acc.2019.58.01.06. PMID: 31363324; PMCID: PMC6629213.
18. Pereira-Filho Nde A, Soares FP, Chemale Ide M, Coutinho LM. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(3):346-9. doi: 10.1590/s0004-282x2010000300003. PMID: 20602033.
19. Kim BW, Kim MS, Kim SW, Chang CH, Kim OL. Peritumoral brain edema in meningiomas : correlation of radiologic and pathologic features. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 49(1):26-30. doi: 10.3340/jkns.2011.49.1.26. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21494359; PMCID: PMC3070891.
20. Imam N, Elghriany A, Elshanawany A, Elhakeem A. Ki67 Proliferative Index and Peritumoral Brain Edema in Meningiomas: Do They Correlate? A Clinical Study on 56 Patients. *Open Journal of Modern Neurosurgery* 2019; 9:461-71. doi: 10.4236/ojmn.2019.94045.
21. Gawlitza M, Fiedler E, Schob S, Hoffmann KT, Surov A. Peritumoral Brain Edema in Meningiomas Depends on Aquaporin-4 Expression and Not on Tumor Grade, Tumor Volume, Cell Count, or Ki-67 Labeling Index. *Mol Imaging Biol* 2017; 19(2):298-304. doi: 10.1007/s11307-016-1000-7. PMID: 27552812.

KLINIČKO – ANATOMSKA ANALIZA ANATOMSKIH SPECIFIČNOSTI ODNOSA DEGENERATIVNO IZMIJENJENE SLABINSKE KIČME I RETROPERITONEALNIH VASKULARNIH ELEMENATA KROZ PRIZMU MOGUĆNOSTI SPONTANE ILI ARTERFICIJELNE RUPTURE RETROPERITONEALNIH KRVNIH SUDOVA

Hakija Bečulić^{1,2}, Lejla Bečulić³

¹Odjel neurohirurgije
Kantonalna bolnica Zenica;

²Institut za anatomiju
Medicinski fakultet
Univerziteta u Zenici;

³Kantonalni zavod za medicinu
rada i sportsku medicinu
Zeničko-dobojskog kantona,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Anatomija slabinske kičme

Autor za korespondenciju:

Hakija Bečulić
Odjel neurohirurgije,
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, Zenica,
Bosna i Hercegovina
Telefon: +387 32 446 458
E-mail: dr_beculichakija@
hotmail.com

Sažetak

Intenzivan napredak sa uvođenjem novim operativnih tehnika i metoda u hirurgiji lumbalne diskus hernije je za sobom donio i niz potencijalnih komplikacija. Najteža i potencijalno fatalna komplikacija je lezija velikih retroperitonealnih krvnih sudova koja se može desiti za vrijeme operacije lumbalne diskus hernije, posebno stražnjim pristupom. Ova komplikacija je veoma rijetka i sreće se kod 0,0039 – 0,14% operativno liječenih pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom. Identificirani su određeni faktori koji na neki način predisponiraju lediranje: defekt prednjeg longitudinalnog ligamenta i prednjeg dijela fibroznog anulusa, upalni procesi u retroperitoneumu, bolesti retroperitonealnih krvnih sudova, agresivan hirurški pristup, ponavljani operativni zahvati itd. Iz navedenog je razumljivo da postoji niz morfometrijskih studija koje su se bavile analizom odnosa između velikih retroperitonealnih krvnih sudova i struktura slabinske kičme, prvenstveno intervertebralnih diskova. Zbog velike kliničke važnosti moderna istraživanja navedene anatomije se baziraju na primjeni magnetne rezonance i drugih modernih tehnika, evaluirajući njihovu anatomiju kod živog čovjeka, za razliku od kadavera kod kojeg zbog niza faktora anatomija može biti značajno izmijenjena.

Cilj ovoga rada je, kroz pregled dostupne literature, dati osvrt na topografsku anatomiju ove, veoma važne regije.

Ključne riječi: morfometrija, topografija, kičme, krvni sudovi

Uvod

Poznavanje anatomskog odnosa između velikih retroperitonealnih krvnih sudova i struktura slabinske kičme je veoma bitno, kako u kontekstu razmišljanja normalne anatomije, tako i u kontekstu razumijevanja patoloških procesa u retroperitoneumu i na slabinskoj kičmi, a posebno prilikom planiranja hirurških intervencija u ovoj regiji, bez obzira da li se radi o prednjim ili stražnjim pristupima (1,2).

Inicijalna istraživanja na ovom polju su bila isključivo anatomska i vršena su na kadaverima. Cilj ovih studija je bio detaljno upoznavanje sa anatomijom ove regije, posebno velikih krvnih sudova (2,3). Međutim, osim određivanja visine bifurkacije aorte i spoja donje šuplje vene, kao i anatomskih varijacija samih krvnih sudova, nismo imali detaljne opise topografskih odnosa ovih elemenata sa okolnim strukturama. Osim toga, jedan od nedostataka kadaveričnih studija je što nije uzimana u obzir mogućnost postojanja drugačijih anatomskih odnosa u *in vivo* uslovima (1,3). Razvojem moderne dijagnostike, posebno kompjuterizirane tomografije (CT) i magnetne rezonance (MRI) stvaraju se preduslovi za istraživanja u *in vivo* uslovima. Od uvođenja ovih metoda u dijagnostiku objavljeno je dosta morfometrijskih studija koje su analizirale anatomske odnose među samim retroperitonealnim strukturama, visinu bifurkacije velikih krvnih sudova, ali dominantno anatomske varijacije (1,2).

Interes za detaljnije istraživanje anatomije velikih retroperitonealnih krvnih sudova je porastao uvođenjem sve većeg broja hirurških tehnika koji se koriste pri operativnim zahvatima na slabinskoj kičmi i retroperitoneumu, te posljedičnom pojavom komplikacija u smislu arteficijnog oštećenja važnih retroperitonealnih struktura (4,5). U literaturi su opisane različite lezije retroperitonealnih i zdjeličnih organa, nakon operativnih zahvata na slabinskoj kičmi (6). To su lezije uretera, mokraćne bešike, rektuma, ali najfatalnije i akutno životno ugrožavajuće su lezije velikih retroperitonealnih krvnih sudova u koje spadaju aorta, donja šuplja vena, zajedničke ilijačne arterije i vene (7). Ovakve lezije su na svu sreću veoma rijetke i sreću se kod 0,0039 – 0,14% pacijenata kojima je provedena operativna intervencija na slabinskoj kičmi (1,8). Nažalost, mortalitet kod lezije velikih retroperitonealnih krvnih sudova je, i pored urgentnog hirurškog zbrinjavanja, preko 50%, a prema nekim istraživanjima i preko

70% (8). Proboj prednje konture intervertebralnog diska i lediranje retroperitonealnih krvnih sudova, najčešće se događa sa vrijeme hirurškog uklanjanja mekog dijela intervertebralnog diska (*nucleus pulposus*) odgovarajućim instrumentarijem (9). To se, prije svega, odnosi na donji segment slabinske kičme (L4-S1), jer je degenerativna bolest diska, koja zahtijeva operativno liječenje, u toj zoni najčešća. Stoga je, veoma razumljiv veliki interes za morfometrijske studije koje se bave analizom odnosa retroperitonealnih krvnih sudova i struktura slabinske kičme (1,7,9).

Anatomija lumbosakralne kičme

Kičmeni stub je koštana struktura koja se proteže od glave, odnosno velikog potiljačnog otvora, do zjelice. Sastoji se od 33 ili 34 kralješka (10,11). Od toga 24 kralješka su odvojena kao zasebne kosti, međusobno povezani intervertebralnim diskovima i kompleksnim ligamentarnim aparatom. Sakralni i trtični kralješci su povezani u zasebne kosti. Kičmeni stub je podijeljen na odgovarajuće segmente: vratni (cervikalni), grudni (torakalni), slabinski (lumbalni), krstačni (sakralni) i trtični (kokcigealni) (11).

Slabinski segment kičmenog stuba sastoji se od pet masivnih kraljažeka, koji prenose tjelesnu masu na donje ekstremitete. Stoga su, skupa sa intervertebralnim diskovima i ligamentarnim aparatom izloženi najvećem opterećenju (7,10).

Kliničko - anatomski, slabinska kičma se može podijeliti na dva segmenta: gornji i donji (L4-S1). Gornji segment obuhvata L1, L2, i L3 kralješke sa pripadajućim intervertebralnim diskovima i ligamentima, dok donji segment obuhvata L4 i L5 kralješke sa pripadajućim diskovima i ligamentarnim aparatom (1,3). L5 kralježak je pomoću artikularnih nastavaka i intervertebralnog diska povezan sa S1 kralješkom, koji je uključen u donji segment slabinske kičme (3). Ovakva podjela ima klinički značaj. Obzirom da je donji segment izložen većem opterećenju, degenerativni procesi su puno brži i on češće obolijeva, za razliku od gornjeg segmenta (12). Osim toga, postoje i drugačiji anatomski odnosi jednog i drugog. Gornji segment slabinske kičme je u intimnom odnosu sa abdominalnom aortom i donjom šupljom venom, dok je donji segment sa aortom, donjom šupljom venom, ali i sa zajedničkim ilijačnim arterijama i venama (3,4). Sa lateralnih

strana i gornjih i donjih kralježaka nalaze se mišićna hvatišta, dok straga unutar kičmenog kanala, nalazi se splet spinalnih nerava (*cauda equina*) uz napomenu da u visini srednje i/ili donje trećine trupa L1 kralješka završava kičmena moždina (14,15).

Lumbalni kralješci

Kod čovjeka postoji pet slabinskih kralježaka. Odlikuje ih masivan trup, jer prenose kompletnu tjelesnu masu na zdjelicu i donje ekstremitete (16). Slabinska kičme predstavlja nepravilnu koštanu strukturu koja se sastoji iz više koštanih i vezivnih dijelova. Prednji i najmasivniji dio svakoga slabinskog kralješka se naziva tijelo (*corpus vertebrae*) (17). Tijelo svakoga kralješka ima gornju i donju stranu, te obod. Gornja i donje strana su lagano izdubljene i in vivo su vezane za intervertebralne diskove (16). Na obodu trupova nalazi se niz sitnih otvora koji služe sa prolazak krvnih žila koje hrane kralježak. Dva najveća se nalaze straga. Straga od tijela, uz lateralne dijelove trupa, odvajaju se dva nastavka koji se nazivaju korijeni lukova (*radix s. pediculus arcus vertebrae*), koji odozgo ograničava međupršljenski usjek (*incisura intervertebralis*) (18,19). Straga se oni nastavljaju na luk (*arcus vertebrae*), koji je masivniji. Lukovi kralježaka su masivniji i kovergiraju prema natrag jedan prema drugom, gdje se spoje u medijalnoj liniji. Tu se prema natrag odvaja šiljasti nastavak (*processus spinosus*) (17). Lukovi kralježaka se, u stručnoj, neurohirurškoj literaturi nazivaju laminama. Lukovi sa trupom kralješka omeđuju otvor kralješka (*foramen vertebrae*) (20). Svi forameni skupa grade vertebralni kanal (*canalis vertebralis*). U slabinskoj kičmi unutar toga kanala se nalazu splet živaca (*cauda equina*), dok je u proksimalnim segmentima kičmena moždina (*medulla spinalis*). Inferolateralni ugao i inferiorni rub lamine slabinskih kralježaka je naročito izražen i zadebljao, te se od njega formira posebna koštana masa koja se naziva donji zglobni nastavak (*processus articularis inferior*) (16,21). On na sebi nosi zglobnu fasetu (*facies articularis inferior*), koja je orijentirana prema naprijed i uzglobljava se sa gornjim artikularnim nastavkom donjeg kralješka. Slična struktura se formira na gornjoj strani kralješka, na spoju lamijske i radiksa, a naziva se gornji zglobni nastavak (*processus articularis superior*) (17). Njegova zglobna površina (*facies articularis superior*) je orijentirana prema naprijed i uzglobljava se sa donjim zglobnim nastavkom gornjeg kralješka

(22,23). Na svakom kralješku se nalaze po dva gornja i dva donja zglobna nastavka. Od spoja radiksa i lamine se prema lateralno pruža poprečni nastavak (*processus costotransversarius*), a uz njega postoje još dva manja nastavka (*processus accesorius et mammillaris*) (17,24).

Tijelo kralješka nosi najveći dio opterećenja i za to je specijalno građeno, posebno kada je u pitanju ekspozicija longitudinalnom opterećenju (18).

Intervertebralni disk

Intervertebralni disk povezuje gornje i donje plohe dva susjedna kralješka. Disk je u principu avaskularan i hrani se difuzijom. Zbog toga i velikog fizičkog opterećenja, te niza drugih faktora veoma je podložan degenerativnim promjenama (25). Posjeduje inervaciju od ogranaka spinalnih nerava (26).

Anatomski disk se sastoji iz tri komponente: unutrašnji mehkani pulpozno jezgro (*nucleus pulposus*), vanjski fibrozni prsten (*anulus fibrosus*) i terminalne plohe koje su postavljene proksimalno i distalno od odgovarajuće plohe trupova kralježaka (26,27). Vanjski omotač diska se sastoji dominantno uz kolagena tipa I i cirkularno obuhvata mehkani dio. Vlakna koja grade fibrozni anulus su postavljena koso u lamelama, što ga čini jako otpornim na djelovanje vanjskih sila, posebno na istezanje (28). Pulpozno jezgro se sastoji od proteoglikana i vode, te kolegena tipa 2 i elastičnih vlakana. Zahvaljujući proteoglikanima pulpozno jezgro ima osmotske osobine i može lahko da veže vodu (29). Zahvaljujući tome, otporan je na djelovanje kompresivnih sila i daje elasticitet kičmenom stubu. Intervertebralni disk je jedno od najvećih avaskularnih tkiva u organizmu (27). Tkivo diska se hrani iz krvnih sudova subhondralne kosti, koji se nalaze ispod hijaline hrskavice koja oblaže terminalnu ploštinu. Glukoza, kiseonik i male molekule prolaze kroz ploštine prostom difuzijom (30). Čelije unutar diska imaju osobine da luče brojne aktivne materije, prije svega citokine, enzime i faktore rasta (25).

Hondrociti luče proteoglikane i kolagen, koji čine bazični skelet diska. Monomerna jedinica proteoglikana je protein na kojeg je vezan polisaharidni lanac, kao što su heparan sulfat i hondroin sulfat. Proteinska komponenta svakog lanca se vezuje

za hijaluronsku kiselinu (27,28). Najzastupljeniji proteoglikan u disku je agrekan, koji čini 70% svih proteoglikana pulpozno jezgra i 25% proteoglikana anulus fibrozusa (30). Agrekan ima visok osmotki pritisak koji potiče od vezane vode. Zahvaljujući tome, pulpozno jezgro se uvijek nalazi pod određenom napetošću i ima tendencu utiskivanja između vlakana kolagena (24,26). Terminalne plohe se uvijek nalaze pod određenom napetošću od strane pulpozno jezgra. Zbog visoke koncentracije agrekana pulpozno jezgro može da izdrži veoma visok kompresivni pritisak, a da pri tome ne kolabira (29). Sam pritisak podjednako prenosi na sve dijelove anulus fibrozusa i tijelo kralješka (25,31). U sastavu pulpozno jezgra dominira voda (oko 90%), čija se količina vremenom smanjuje zbog starenja i degenerativnog procesa (27). Osim vode i proteoglikana (PG) u nukleusu se nalaze glikozaminoglikani (GAG) i kolagen tipa II. Pulpozno jezgro daje elastičnost kičmi (29). U slučaju djelovanja kompresivne sile raste pritisak unutar centralnog dijela diska, čime se stvara cirkumferencijalno opterećenje na same anularne lamele i vremenom predisponira hernijacija (32). Fibrozni prsten se sastoji od nekoliko lamela koje se nalaze oko nukleusa. Svaki od slojeva lamela se sastoji od proteoglikana i kolagena tipa I. Molekule kolagena su organizirane u mrežu vlakana, koja se međusobno ukrštaju pod uglom od oko 23 do 45 stepeni, a povezuju gornju i donju terminalnu plohu kralješka (27,29). Ova veza je toliko jaka da pri djelovanju vanjske sile prije puca kralježak, nego veza diska i kralješka (25,33). Unutar samog fibroznog dijela nalaze se rudimentirane pukotine embrionalnih krvnih sudova, koje su na neki način slabe tačke i na tim mjestima, obično nastaje protrudiranje pulpozno jezgra (33). Treći sastavni dio diska je hijalina hrskavica koja oblaže gornju i donju stranu trupova kralježaka. Ovaj sloj hijaline hrskavice se sastoji od hondrocita i ekstracelularnog matriksa. U sastav ekstracelularnog matriksa ulaze kolagen, proteoglikani i voda (29-33).

Gornja i donja hrskavičava završna ploča (*endplate*) je jako tanka (debljine oko 0,6 – 1 mm) (27). Ove hrskavice pokrivaju cijelu gornju ili donju površinu trupa kralješka, osim jedne uske zone kosti na periferiji, koja se naziva rubna apofiza. U cijelosti pokriva pulpozno jezgro, dok je fibrozni prsten većim dijelom pokriven, osim dijela koji se nalazi potpuno na periferiji (29). Vlakna unutarnjih lamela fibroznog

prstena ulaze kroz hrskavicu da bi se vezivala za površinu trupa kralješka. Zbog toga je sam nukleus potpuno zatvoren u fibroznoj kapsuli (30).

Ova hrskavica igra značajnu ulogu u ishrani diska. Kroz nju se transportuju voda i hranjive materije u disk, dominantno procesom difuzije (31). Stoga, promjene u ovoj hrskavici igraju značajnu ulogu u degenerativnom procesu na disku. Nakon osme gorine života počinje postepen prodor krvnih sudova u hrskavicu (26,27).

Napominjemo da je disk najveće avaskularno tkivo u organizmu i da je udaljenost od centralnog dijela diska do najbližih krvnih sudova najmanje 8 mm (25,26). Čelije vanjskog dijela anulusa se hrane iz krvnih sudova koji ishranjuju mehka tkiva u okolini, od kojih se odvajaju pojedine sitne kapilare koji penetriraju na obod anulusa (29). Unutarnji dio anulusa i nukleus imaju mnogo komplikovaniji način ishrane. Primaran izvor hranjivih materija za ove dijelove su krvni sudovi tijela kralješka, koji u subhondralnoj zoni grade kapilarnu mrežu (30). Od navedenih kapilara difunduju nutritijenti kroz hrskavičavu terminalnu plohu kroz diskalni matriks do ćelija diska (33).

Ligamenti

Spinalni ligamenti imaju značajan utjecaj na mobilnost i stabilnost svakog segmenta slabinske kičme i esencijalni su za razumijevanje spinalne dinamike (19). Ligamenti se sastoje od kolagena tipa I, prostaglandina, ostalih proteina koji čine veoma mali dio, te vode (34). Vlakna unutar ligamenata imaju uzdužan aranžman (po dužoj osovini), tako da su jako otporni na istezanje.

Postoji nekoliko osnovnih ligamenata slabinske kičme:

- Prednji uzdužni ligament (*ligamentum longitudinale anterius*) koji se proteže od krstačne kosti do glave. Vezuje se za prednje strane trupova kralježaka, ali tako da prelazi preko samog diska (34,35).
- Stražnji lognitudinalni ligament (*ligamentum longitudinale posterius*) ima sličan tok, samo povezuje stražnje dijelove trupova kralježaka i nalazi se u vertebralnom kanalu. Prelazi preko stražnjeg dijela intervertebralnog diska (35).
- Žuti ligamenti (*ligamenta flava*) povezuju lamine

ili lukove kralježaka. Imaju visok sadržaj elastina i olakšavaju vraćanje kičme u neutralni položaj nakon fleksije.

- Interspinozni ligamenti povezuju spinozne nastavke, odnosno gornje i donje plohe spinoznih nastavaka (35,36).
- Kapsularni ligamenti služe za stabiliziranje zigapofizealnih zglobova, koje prekrivaju oko same kapsule.
- Suprasinozni ligament koji povezuje vrhove samo spinoznih nastavaka.
- Intertransversarni ligamenti
- Iliolumbalni ligamenti ne postoje nakon rođenja, nego se formiraju kasnije od fascije četverouglog slabinskog mišića (*musculus quadratus lumborum*) (22-25). Razvija se postepeno, ali potpunu diferencijaciju doživljava u drugoj dekadi života. Sastoji se od prednjeg i stražnjeg dijela. Prednji iliolumbalni ligament ima dvije anatomske varijacije. Tip 1 polazi od anteriornog aspekta inferolateralnog dijela poprečnog nastavka L5 kralješka i inserira na prednji dio karlične hrapavosti (*tuberositas iliaca*) (19,20). Tip 2 polazi od anteriorno, lateralnog i donjeg aspekta inferolateralnog dijela poprečnog nastavka L5 kralješka i hvata se na prednji dio karlične hrapavosti. Stražnji iliolumbalni ligament polazi sa vrha poprečnog nastavka L5 kralješka, te završava na vrhu ili stražnjem dijelu ilijačnog grebena (*crista iliaca*) (34,35).

Dva susjedna kralješka povezuju po dva fasetna ili zigapofizealna zgloba. Svaki kralježak, kao što je već navedeno, daje po dva proksimalna i dva distalna artikularna nastavka koji se povezuju sa odgovarajućim nastavcima susjednih kralježaka gradeći prave zglobove (37,38). Osnovna funkcija fasetnih zglobova je omogućavanje pokreta slabinske kičme u smislu fleksije, ekstenzije i laterofleksije. Osim toga, nosioci su stabilnosti lumbosakralne kičme (preko 2/3) (35,26).

Slabe zone diska

Istraživanja su pokazala da međupršljenski spoj ima nekoliko slabih tačaka:

- Stražnji dio anulusa čija su vlakna tanja i slabije razvijena od prednjih;

- Područje difuzije hranjivih materija je manje straga nego sprijeda, stoga stražnji dio diska dobija manje hranjivih materija i time postaje osjetljiviji na degenerativni proces;
- Stražnji longitudinalni ligament je slabije razvijen i tanji od prednjeg;
- Zbog specifične raspodjele vlakana, djelovanje tangencijalne sile se nesimetrično raspoređuje na fibrozni prsten zbog čega stražnji dio trpi 4-5 puta veću silu pritiska (31-45).

Sve ovo ukazuje da je stražnji dio fibroznog prstena mnogo osjetljiviji na hernijaciju. To je posebno važno, jer su i nocioceptivna tkiva, odnosno nervna vlakna i dura odmah iza stražnje konture intervertebralnog diska (46). Stoga, blago savijeni stav u stojećem položaju je veoma bitan za prevenciju i usporavanje degenerativnog procesa (47).

Cyriax je prvi naglasio kliničku važnost lumbalne lordoze. On je pokazao da adekvatna postura može dovesti do redukcije bola u donjem dijelu leđa i radikularnog bola. Tome doprinosi prirodna lumbalna lordoza, koja omogućava ravnomjerno raspoređivanje intradiskalnog pritiska i sprječava stražnje pomijeranje nukleusa (39-43). Održavanje lordoze različitim podmetačima iza leđa omogućava redukciju bola u sjedećem položaju. Sama sjedeća pozicija povećava intradiskalni pritisak i potencira kifoza slabinke kičme. Zbog svega toga, osobe koje rade u sjedećem položaju su sklonije lumbalnim bolnim sindromima (45).

Fasetni zglobovi

Zglobovi između gornjih i donjih zglobnih nastavaka se nazivaju zigapofizealni zglobovi ili fasetni zglobovi. Spadaju u sinovijalne spojeve među kostima. Sastoje se od zglobne hrskavice koja oblaže zglobne površine, zglobne čahure i sinovije (18). Zglobna površina gornjeg zglobnog nastavka je blago konkavna, dok je kod donjeg konveksna. Zglobne plohe su više sagitalno postavljene kod L1-L3 kralježaka, dok su više koronarno kod L5 i S1 kralježaka. U normalnim uslovima oni ne trpe veliko opterećenje koje bi dovelo do njihovog oštećenja (17). U slučaju degenerativne bolesti diska, fasetni zglobovi trpe veće opterećenje, veći pritisak i dolazi do pojave spondiloartroze. Osnovna funkcija fasetnih zglobova je da drže kralješke u liniji povezane za

vrijeme fleksije, ekstenzije i laterofleksije (19,20). Zglobna čahura je razvijenija i elastičnija straga, proksimalno i distalno. U ostatku kapsule vlakna su aranžirana dijagonalno u laterokaudalnom i mediokranijalnom smjeru (16). Za vrijeme ekstenzije može doći do pomijeranja stražnjeg dijela kapsule između vrha donje fasete i lamine koja je ispod. Da bi se to preduprijedilo neka od vlakana mnogokrakog mišića (*musculus multifidus*) se kontrahuju i drže kapsulu napetom. Prednji dio kapsule je zategnut kod ekstenzije (23). On je veoma tanak i lahko puca kod intraartikularne inijeckije.

Za vrijeme fleksije donji zglobni nastavci idu prema gore sa gornjim. Prednji dio donjih zglobnih nastavaka pomijera se prema naprijed (23). Da bi se zaštitile artikularne površine, sloj sinovijalne tečnosti se održava na cijeloj površini artikularne hrskavice, formirajući tako jedan intraartikularni meniskoid (19). Vjeruje se da postepenim većim opterećenjem zglobnih nastavaka nastaju promjene po tipu spondiloartritisa što dovodi do njihove intolerancije na napor i pojave nestabilnosti (18).

Veliki retroperitonealni krvni sudovi

Pod velikim retroperitonealnim krvnim sudovima, a u kontekstu anatomskog odnosa struktura slabinske kičme, podrazumijevamo vitalno važne krvne sudove: aorta, donja šuplja vena, zajedničke ilijačne arterije i vene. Direktno oštećenje ovih krvnih sudova, bez obzira na uzrok, manifestira se brzim i akutnim gubitkom krvi, posljedičnim hemoragičnim šokom. Bez obzira na vrijeme intervencije ima veoma visoku smrtnost (18). Poznavanje odnosa aorte i struktura slabinske kičme je veoma važno za hirurga, posebno u kontekstu prednjih pristupa na slabinsku kičmu i retroperitoneum.

Aorta

Aorta je glavni arterijski krvni sud u organizmu. Izlazi direktno iz srca, odnosno iz lijeve srčane komore i proteže se do četvrtog slabinskog kralješka, gdje se grana na svoje terminalne grane, dvije zajedničke ilijačne arterije (37,38). Aorta izlazi iz lijeve srčane komore, ide iza stabla plućne arterije (*truncus pulmonalis*), prema natrag i iznad lijevog bronhusa, te se spušta prema distalno uz lijevu konturu kičmenog stuba do visine sedmog ili osmog grudnog

(th8) kralješka, kada prelazi u medijalnu liniju. Iz grudnog koša u abdomen prolazi kroz vlastiti otvor na dijafragmi (*hiatus aorticus*) (18).

Abdominalna aorta je najveća arterija u abdominalnoj šupljini. Kao dio aorte predstavlja direktan nastavak descendente aorte. Abdominalna aorta se proteže od aortičnog otvora na dijafragmi (*hiatus aorticus*) u visini donjeg ruba dvanaestog torakalnog kralješka i/ili intervertebralnog diska nivoa th12/L1 (17). Spušta se prema distalno duž prednjih kontura trupova slabinskih kralježaka i odgovarajućih intervertebralnih diskova od kojih je dijeli prednji longitudinalni ligament i sloj vezivnog tkiva (38). Obično je, nešto malo ulijevo od medijalne linije, a u visini donjeg ruba četvrtog slabinskog kralješka podijeli na desnu i lijevu zajedničku ilijačnu arteriju (*arteria iliaca communis*). Kaudalno se nastavlja kao srednja sakralna arterija (*arteria sacralis mediana*), koja je kod čovjeka slabije razvijena (6,37,38). Ilijačne arterije se spuštaju prema distalno i u visini sakroilijačnog zgloba se podijele na vanjsku i unutarnju ilijačnu arteriju (48,49).

Prema studiji Khamanaronga i saradnika (12) abdominalna aorta završava u visini četvrtog slabinskog (L4) kralješka kod 70,1% slučajeva, dok na nivou petog slabinskog (L5) kralješka kod oko 17,6% slučajeva. Studije na kadaverima su pokazale da je ugao aortalne bifurkacije oko $54^{\circ} \pm 16^{\circ}$, dok je ugao ilijačno kavalnog spoja $71^{\circ} \pm 15^{\circ}$ (Kajorn Lakchayapakorn (15) using cadavers). Slične rezultate su pokazale studije bazirane na primjeni CT i MR angiografije. Ilijačno – kavalni spoj se nalazi na nivou L5 kralješka i postavljen je niže u odnosu na aortalnu bifurkaciju (49-52).

Aortalni hijatus se nalazi ispred dvanaestog grudnog (th12) kralješka. Anatomski aorta pripada grupi elastičnih arterija. Međutim i ona je, kao i ostali arterijski krvni sudovi podložna degenerativnim promjenama sa procesom starenja (18). Aortalni zid u načelu ima tri sloja: unutarnji (*tunica intima*), srednji (*tunica media*), i vanjski (*tunica adventitia*). Sa vanjske strane nalazi se adventicija, koja je dominantno građena od kolagenih vlakana, nešto elastičnih vlakana, fibroblasta i mastocita. Kroz nju prolaze sitni krvni sudovi (*vasa vasorum*), koji grade zid aorte (53-55). Srednji sloj (*tunica media*) sadrži dosta elastičnih vlakana i najdeblji je sloj. Sastoji se od glatkih mišićnih ćelija, kolagena tipa I i II, te mnoštva elastičnih vlakana. Elastična vlakna su aranžirana u koncentrične elastične lamele.

Najtanji je unutarnji sloj (*tunica intima*). Sastoji se od jednog sloja endotelnih ćelija. U subendotelijalnom sloju nalazi se slabije razvijeno vezivno tkivo sa nešto fibroblasta (52,53). Druga vrsta ćelija koje se nalaze uz vezivne slične na ćelije glatke muskulature i nazivaju se miointimalne ćelije. Upravo se u miointimalnim ćelijama nakupljaju lipidi, što vremenom dovodi do zadebljanja ovog sloja sa procesom starenja i razvoja ateroskleroze. Unutarnji i srednji sloj odvaja unutarnja elastična lamina (*lamina elastica interna*), dok srednji i vanjski odvaja vanjska elastična lamina (*lamina elastica externa*) (17,18). Poprečni dijametar aorte iznosi oko 3,5 cm, maksimalno 40 mm. Debljina zida aorte se prema različitim studijama kreće od 2,32 do 3,42 mm (56).

Zajedničke ilijačne arterije

Arteria Iliaca communis se odvaja od aorte u visini L4 kralješka. Ide prema koso, dolje i lateralno do sakroilijačnog zgloba, kada se dijelu na unutarnju i vanjsku ilijačnu arteriju (2,6).

Na ovom nivou se nalazi bifurkacija kod 68% osoba. Ugao bifurkacije zajedničkih ilijačnih arterija se kreće u rasponu od 10° do 90° (57). Zajednička ilijačna arterija leži na L5 kralješku i pripadajućim prednjoj i anterolateralnoj konturi L5/S1 diska, te na medijalnom rubu velikog slabinskog mišića (*musculus psoas major*). Lijeva ukršta ureter, dok desno ureter križa arteriju (14). Sve se nalazi retroperitonealno i u intimnom je odnosu sa strukturama donjeg segmenta slabinske kičme, od kojeg ih odvaja tanak sloj veziva i lateralni dio prednjeg longitudinalnog ligamenta (2). Zajedničke ilijačne arterije su duge po oko 4 cm, i nešto šire od 1 cm u promjeru. Desna unutarnja ilijačna arterija je ponekad duža od lijeve. Ispred nje se nalazi peritoneum i tanko crijevo, ogranci simpatikusa i ureter (17). Iza se nalaze kralješci i intervertebralni diskovi donjeg segmenta slabinske kičme. Lateralno se nalaze zajedničke ilijačne vene i veliki slabinski mišić (18).

Vena cava inferior

Donja šuplja vena je glavna venska krvna žila koja kupi krv iz dijela tijela koji se nalazi ispod dijafragme, odnosno iz abdomena i zdjelice (zidova i organa) i donjih ekstremiteta. Donja šuplja vena počinje spajanjem dvije zajedničke ilijačne vene u visini

diska L4/L5 (37). Od toga spoja donja šuplja vena se penje prema proksimalno uz kičmeni stub, ali nešto udesno, tako da joj sa lijeve strane leži aorta. Od struktura slabinske kičme dijeli ju tanak sloj veziva i prednji longitudinalni ligament (38). Iza joj se nalazi abdominalno stablo simpatikusa (*truncus sympathicus abdominalis*). Idući prema gore križa renalne, suprarenalne, lumbalne i freničnu arteriju. Distalno križa radiks mezenterijuma. Između ova dva područja, vena kava se nalazi iza pankreasa i sa stražnje strane omeđuje ulaz u vrećicu trbušne maramice (*bursa omentalis*). Iznad toga na donjoj strani jetre formira istoimenu brazdu (6,14,37). Cijelim intraabdominalnim tokom donja šuplja vena je, kao i aorta, pokrivena peritoneumom i nalazi se retroperitonealno. Donja šuplja vena prolazi na dijafragmi kroz istoimeni otvor i ulazi u grudnu šupljinu. U visini trupa devetog grudnog kralješka ulazi u desni atrij srca (1-3).

Donja šuplja vena prolazi kroz odgovarajući otvor na dijafragmi (*foramen venae cavae inferior*) u visini th8 kralješka, ulazi u perikardijalni sakus i, nakon 2,5 cm u visini devetog grudnog (th9) kralješka, ulijeva se u desnu pretkomoru srca (18). Kroz isti otvor na dijafragmi prolaze i terminalni ogranci desnog freničnog nerva. U abdomenu se nalazi desno od aorte, ispred i desno u odnosu na kičmeni stub. Zbog ovakve topografije, lijeve pritoke su nešto duže od desnih. Sa njene lijeve strane naleze se aorta i proširenje duktus toracikusa (*cisterna chyli*), dok se sa desne strane nalazi desno stablo simpatikusa i desni ureter (17). Ispred donje šuplje vene i peritoneuma koji ju prekriva, nalaze se organi abdomena: jetra, duodenum i pankreas. Normalan dijametar donje šuplje vene iznosi oko 1,5 do 2 cm. Ovaj dijametar je zavisen od supinacije i pronacije, kao i statusa cirkulatornog volumena. Ukoliko je dijametar ispod 1 cm, to sugerira postojanje hipovolemije, a ukoliko je iznad 2,5 cm radi se o hipervolemiji. Normalan centralni venski pritisak je veoma nizak (5-10 mmHg), zbog čega su aneurizme i slične malformacije vena veoma rijetke (58,59). Venski pritisak u donjoj šupljijoj veni poraste zbog eksterne kompresije, aneurizmom, tumorom i sl., ili zbog unutarnje kompresije trombom, tumorom i sl. Povreda donje šuplje vene rezultira katastrofalnim krvarenjem sa veoma visokim mortalitetom (59,60).

Zajedničke ilijačne vene

Zajednička ilijačna vena (*vena iliaca communis*) se proteže od sakroilijačnog zgloba do formiranja donje šuplje vene. Zajedničke ilijačne vene kupe krv iz organa i zidova male zdjelice, te donjih ekstremiteta. Obzirom na nejednaku visinu bifurkacije aorte i vene kave, te na desnostranu poziciju vene kave, lijeve zajedničke ilijačne vene je nešto duža od desne (14). Osim toga, na lijevoj i na desnoj strani postoje različiti odnosi vene i arterije. Na desnoj strani vena je iza i lateralno od arterije, dok je na lijevoj strani vena iza i medijalno od arterije (8). Zajedničke ilijačne vene nastaju spajanjem unutarnje i vanjske ilijačne vene, s tim da lijeva prima srednju sakralnu venu (2). Prema Morrisu postoje četiri moguće varijacije zajedničkih ilijačnih vena:

1. Udvojena jedna od zajedničkih ilijačnih vena;
2. Odsutnost jedne od zajedničkih ilijačnih vena, s tim da se svi ogranci dreniraju u kontralateralnu venu;
3. Obje unutarnje ilijačne vene formiraju jedan trunkus kojim se ulijevaju u jednu od vanjskih ilijačnih vena ili direktno u donju šuplju venu;
4. Srednja sakralna vena je podijeljena na dva dijela, koji se ulijevaju u desnu i lijevu zajedničku ilijačnu venu (61).

Međusobni odnos velikih retroperitonealnih krvnih sudova

Bifurkacija abdominalne aorte i spoj ilijačnih vena u donju šuplju venu su veliki vaskularni elementi koji se nalaze ispred same lumbosakralne kičme, sa kojom su u neposrednom odnosu. Poznavanje nivoa aortalne bifurkacije i pozicije krvnih sudova unutar abdomena je ključno za obavljanje hirurških intervencija u toj regiji (3). Aorta obično završava u visini L4 kralješka i dijeli se na dvije zajedničke ilijačne arterije. Studije su pokazale da se nivo bifurkacije pomijera prema distalno u toku starenja. Spuštanjem nivoa bifurkacije ispod nivoa L4 kralješka ugao bifurkacije se širi, što se pokazalo kao riziko faktor koji ubrzava proces ateroskleroze na aortalnoj bifurkaciji (38).

Prosječan ugao bifurkacije iznosi oko 55,20°. Ugao bifurkacija je asimetričan sa prosječnom angularnom asimetrijom oko 4,5°. U tom smislu ne postoje razlike između različitih spolova.

Postojanje anatomske varijacije retroperitonealnih krvnih sudova povećava rizik od arteficialnog lediranja tokom hirurških intervencija. Većina malformacija su kongenitalnog porijekla (3,37). Shodno dosadašnjim studijama aortalna bifurkacija se nalazi ispred trupa L4 kralješka, nešto malo ulijevo od medijalne linije. Prema nekim studijama kod 67-83% slučajeva aortalna bifurkacija se nalazi na nivou L4 kralješka, dok je kod nekih taj procenat oko 50%. Pozicija aortalne bifurkacije u horizontalnoj ravni pokazuje da se kod 57% slučajeva nalazi u srednjoj trećini (37,38).

Prema literaturi ilijačnokavalni spoj se nalazi ispred trupa L5 kralješka kod većine slučajeva, nešto desno od medijalne linije (1). Kadaverične studije su pokazale da se ilijačnokavalni spoj nalazi u visini trupa L5 kralješka, u njegovoj srednjoj trećini. Neka istraživanja su pokazala da se ilijačnokavalni spoj, u odnosu na vertikalnu ravan, kod 69% slučajeva nalazi u visini L5 kralješka, dok se, u odnosu na horizontalnu ravan kod 60% nalazi u lateralnoj desnoj trećini (3).

Zajedničke ilijačne vene počinju u visini sakroilijačnih zglobova spajanjem unutarnje i vanjske ilijačne vene, te se u visini L5 kralješka spajaju u donju šuplju venu. Desna zajednička ilijačna vena se nalazi postarolateralno od desne zajedničke ilijačne arterije (18). Distalni segment lijeve zajedničke ilijačne vene nalazi se straga i medijalno od lijeve zajedničke ilijačne arterije, dok se proksimalni segment iste vene nalazi iza desne ilijalne arterije i distalnog dijela aorte. Vanjska zajednička ilijačna vena počinje u visini ingvinalnog ligamenta, ide uz zid zdjelice do sakroilijačnog zgloba, gdje se spaja sa unutarnjom ilijačnom venom u zajedničku ilijačnu venu (17,39-55). U distalnom dijelu i lijeva i desna ilijačna vena se nalaze medijalno od istoimenih arterija, ali idući prema proksimalno nalaze se iza njih. Unutarnje ilijačne vene se nalaze posteromedijalno u odnosu na istoimene arterije (18,56-68).

Lumbalna diskus hernija

Historijski, degenerativna bolest diska, odnosno njegove kliničke karakteristike su poznate dugo vremena. Prva pominjanja radikularnog bola i lumbalnog bolnog sindroma, te njegovu moguću povezanost sa kičmom nalazimo u spisima Hipokrata (12). Od tada su se nizali različiti radovi koji su opisivali specifičan stav kod pacijenta sa

radikularni bolom (Lasegue i dr). Prvu modernu operaciju lumbalne diskus hernije u svrhu uklanjanja radikularnog bola načinili Mixter i Barr 1930. godine (25,32). Godinu dana ranije je istu operaciju uradio Walter Dandy, ali odstranjeni materijal opisuje kao supstrat osteohondritisa. Vremenom su operativni zahvati na kičmi usavršavani. Prvu primjenu mikroskopa u svrhu operacije lumbalne diskus hernije načinio je Mehmet Gazi Yasargil, 1967. godine (31,32). U stogodišnjoj tradiciji operacija lumbalne diskus hernije došlo je do nevjerojatnog napretka u usavršavanju operativnih tehnika, posebno u smislu primjene minimalno invazivne hirurgije uz optimalan rezultat liječenja (13,25).

Klinička slika

Lumbalna diskus hernija se, najčešće, klinički manifestira bolom u donjem dijelu leđa i radikularnim bolom u donjim ekstremitetima. Različite studije ukazuju na različitu, ali visoku incidencu pojave kliničkih manifestacija lumbalne diskus hernije. Preko 80% radno sposobne populacije ima lumbalnu diskus herniju, dok će svaka osoba najmanje dva puta u toku života imati bol u donjem dijelu leđa sa ili bez radikularnog bola (69)

Lumbalna diskus hernija se klinički manifestira u različitom obimu, od pojave lumbalnog bola u predjelu slabinske kičme sa pojasnim širenjem, radikularnog bola u donjim ekstremitetima sa odgovarajućim dermatomskim ispadima senzibiliteta, do pojave motornog deficita, sfinkterijalne disfunkcije, ili u najgorem slučaju sindroma kaude ekvine (25,31,32).

Tipično je da bol u parestezije pokazuju dermatomsku distribuciju, pojačavaju se u toku fleksije i posebno tokom sjedenja i kretanja (70). U neutralnom položaju kičme, bol se, najčešće reducira, iako neki pacijenti zauzimaju poseban položaj na boku sa fleksijom bolnog ekstremiteta i antefleksijom trupa. Simptomi su ovisi o tipu i obimu hernijacije (71). Paracentralne hernijacije se manifestiraju radikularnim bolom na strani hernijacije. Centralne hernijacije se obično manifestiraju znacima stenoze spinalnog kanala sa bolom u oba donja ekstremiteta, blagom antefleksijom koja značajno reducira tegobe (69,72).

Najteža klinička manifestacija lumbalne diskus hernije je sindrom kaude ekvine, koji je jako rijedak

i javlja se kod 1-3% svih operativno liječenih lumbalnih diskus hernija. Obzirom da zahvata radno sposobnu i mlađu populaciju, predstavlja veliki socijalno-ekonomski problem (73). Iako je jako rijedak sindrom, ipak postoje neki klinički rizici za njegovu pojavu, koje trebamo imati u vidu, a to su: hernijacije u gornjem nivou slabinske kičme (L3/L4 i iznad), masivna hernijacija, sekvstrirana ekstruzija, kranijalna migracija, dorzalna ekstruzija, akutna simptomatologija, verificiran dijabetes, prethodna stenoza spinalnog kanala (69,73). Prisustvo četiri i više od navedenih faktora govore u prilogu velike vjerovatnoće da će se kod pacijenta razviti sindrom kaude ekvine (69).

Dijagnostika

Osnov u dijagnostici lumbalne diskus hernije je neurološki pregled. Detaljnim neurološkim pregledom se može postaviti sumnja na postojanje lumbalne diskus hernije i velikom vjerovatnoćom lokalizirati visina lezije (73). Ukoliko postoji radikularni bol i parestezije, sa hiporefleksijom i/ili arefleksijom, pogotovu neurološki deficit, velika je vjerovatnoća postojanja neurohirurški značajne lumbalne diskus hernije. Sama hernija se mora objektivizirati slikovnim pretragama, kako bi se isplanirao adekvatan tretman za pacijenta (69,74).

Standardna radiografija je pomoćna alatka i ona, uglavnom, ne daje dovoljno podataka za planiranje hirurškog tretmana. Ipak, značajna je u postavljanju sumnje na postojanje hernijacije i za procjenu stabilnosti slabinske kičme (75). Suženje intervertebralnog prostora, postojanje osteofita, kao i kompenzatorne skolioze mogu ukazivati na lumbalnu diskus herniju. Dinamički radiografski snimci lumbosakralne kičme u fleksiji i ekstenziji koriste se za procjenu stabilnosti kičme (69).

Kompjuterizirana tomografija (CT) je, do uvođenja magnetne rezonance (MRI), bila osnovna alatka u dijagnostici lumbalne diskus hernije i patologije samog spinalnog kanala. Uvođenjem magnetne rezonance CT je potisnut (76,77). Ipak, i danas je značajan posebno u situacijama kada se MRI ne može realizirati iz objektivnih razloga, naprimjer zbog prisustva metalnih stranih tijela u organizmu, zatim klaustrofobije, izrazite bolnosti zbog koje pacijent ne može da se pozicionira u MRI i sl. (69,73)

MRI je najbolja metoda u dijagnostici lumbalne diskus hernije i evaluaciji patologije spinalnog kanala. Senzitivnost ove dijagnostičke metode je preko 97% (69). Ipak, obzirom na broj pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i činjenicu da simptomi obično spontano regrediraju nakon kraćeg perioda, MRI se radi u slučaju postojanja radikularnih simptoma i to tek nakon 6 sedmica od početka bolesti pod uslovom da klinički simptomi perzistiraju i ne pokazuju poboljšanja na konzervativno liječenje (69,78). Izuzetak su pacijenti sa sindromom kaude ekvine i drugim oblicima neurološkog deficita, koji zahtijevaju hitnu MRI obradu (73). MRI nam omogućava preciznu evaluaciju lokalizacije diska, odnosa prema neuralnim strukturama, evidentiranje ostalih degenerativnih promjena na istom i susjednim nivoima, postojanje nestabilnosti, kao i postojanje mikrostrukturnih promjena na samom komprimiranom radiku (69,73,77).

Liječenje lumbalne diskus hernije

Postoje dva osnovna načina liječenja lumbalne diskus hernije (LDH): konzervativno i operativno. Na svu sreću, većina klinički značajnih lumbalnih diskus hernija regredira spontano i na konzervativno liječenje (69). Postoji niz studija koje su pokazale da se krajnji rezultati konzervativnog i hirurškog liječenja lumbane diskus hernije ne razlikuju, osim kada su u pitanju hernijacije za neurološkim deficitom i sfinkterijalnom disfunkcijom (73).

Postoji više načina konzervativnog liječenja LDH, a to su: primjena lijekova, edukacija i fizikalna terapija (74).

Prva linija konzervativne terapije je primjena nesteroidnih antiupalnih lijekova. Bazira se na činjenici da redukcija koncentracije proinflammatoryh molekula, koje su uključene u mehanizam radikularnog bola, dovodi do smanjenja bola (74,75). Kod nekih pacijenata se u terapiji dodaju i kortikosteroidi, koji omogućavaju dodatnu redukciju proinflammatoryh molekula tipa interleukina.

Kod manjih diskus hernija i jako bolnih pacijenata mogu se dati lokalne epiduralne injekcije kortikosteroida (tranforaminalno, interlaminarno i u same zigapofizne zglobove). Terapijski odgovor se dobija u različitom obimu, kod 20-90% pacijenata (74)

Postoji i niz drugih metoda koje se koriste, kao što su trakciona terapija i akupunktura. Rezultati ovih metoda

su oprečni. Fizikalna terapija daje značajne rezultate kod pacijenata sa LDH, posebno nakon prestanka faze jakog akutnog bola. Interesantno je reći da najveći benefit pacijenti imaju nakon 6 sedmica (69,70).

Postoji niz novih metoda u liječenju LDH. To su primjena mezenhimalnih matičnih ćelija, plazma bogata trombocitima (PRP), biomaterijali (hidrogel) i slično. Preliminarni rezultati govore u prilog redukciji tegoba kod pacijenata koji su nastali primjenom ovih tehnika, ali još uvijek je uzorak jako mali da bismo mogli dobiti pouzdanije podatke (69).

Neurohirurško liječenje podrazumijeva primjenu invazivnih metoda. Postoji više metoda neurohirurškog liječenja LDH. Svaka ima svoje porednosti i nedostatke (73).

Koncept minimalno invazivne spinalne hirurgije je noviji metod liječenja LDH. Ovakvi pristupi rezultiraju manjom mehotktivnom i koštanom traumom, kraćim boravkom u bolnici i bržim oporavkom (76). Od minimalno invazivnih metoda koriste se perkutana endoskopska diskektomija. Analiza dugoročnih rezultata nije pokazala da ova metoda ima prednosti u odnosu na otvorenu diskektomiju. Mikrodiskektomija je zlatni standard za liječenje lumbalne diskus hernije (77,78). Omogućava nesmetan pristup na svaki dio diska i svaki dio spinalnog kanala i foramena. Korištenje mikroskopa u toku operacije lumbalne diskus hernije je značajno smanjilo pojavu postoperativnih komplikacija. Komplikacije su rijetke i obično su tipa indicentalne durotomije, postoperativne infekcije (1-5%), pogoršanje neurološkog statusa (4%), lezija nervnih vlakana (0,2%) i sl (69). Najteža komplikacije je arteficijelno lediranje retroperitonealnih krvnih sudova i zdjeličnih organa, koje imaju veoma visoku stopu mortaliteta. Na svu sreću ove komplikacije su jako rijetke. Na pojavu komplikacija utječe velika tjelesna masa, dob, pušenje, tip hernije, duže trajanje simptoma, intezivniji simptomi, veće diskus hernije, dijabetes i sl. (69,70)

Ipak, bez obzira na sve spoznaje u patofiziologiji i modernom liječenju lumbalne diskus hernije, porast broja različitih intervencija za sobom povlači porast incidence komplikacija (13).

Arteficijelna lezija retroperitonealnih vaskularnih elemenata

Intenzivan napredak sa uvođenjem novim operativnih tehnika i metoda u hirurgiji lumbalne diskus hernije

je za sobom donio i niz potencijalnih komplikacija (3). Najteža i potencijalno fatalna komplikacija je lezija velikih retroperitonealnih krvnih sudova koja se može desiti za vrijeme operacije lumbalne diskus hernije, posebno stražnjim pristupom (1). Ova komplikacija je veoma rijetka i sreće se kod 0,0039 – 0,14% operativno liječenih pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom (3,6). Identificirani su određeni faktori koji na neki način predisponiraju lediranje: defekt prednjeg longitudinalnog ligamenta i prednjeg dijela fibroznog anulusa, upalni procesi u retroperitoneumu, bolesti retroperitonealnih krvnih sudova, agresivan hirurški pristup, ponavljani operativni zahvati itd. Jedan od značajnih faktora koji može predisponirati rupturu retroperitonealnih krvnih sudova je neadekvatno pozicioniranje i konsektivni porast intraabdominalnog pritiska koji može dovesti do rupture (6,79). Stoga, velika pažnja se posvećuje pozicioniranju pacijenta i da se pri tome izbjegne pritisak na sam abdomen (5,6).

Iz navedenog je razumljivo da postoji niz morfometrijskih studija koje su se bavile analizom odnosa između velikih retroperitonealnih krvnih sudova i struktura slabinske kičme, prvenstveno intervertebralnih diskova (2,3,4).

Zbog velike kliničke važnosti moderna istraživanja navedene anatomije se baziraju na primjeni magnetne rezonance i drugih modernih tehnika, evaluirajući njihovu anatomiju kod živog čovjeka, za razliku od kadavera kod kojeg zbog niza faktora anatomija može biti značajno izmijenjena (3). Međutim, u posljednjih nekoliko godina se uočilo da se anatomske odnose mogu mijenjati promjenom pozicije tijela (1). Stoga, naše istraživanje bazira na istraživanju anatomije u pronacijskom položaju, odnosno u aparatu magnetne rezonance se imitira pozicija pacijenta u operacionoj sali, a da bismo dobili što bolje rezultate koji bi bili aplikabilni u kliničkoj praksi.

Zaključak

Koliko god neka operacija ili operativni pristupi postali svakodnevica, ipak, nijedan se ne smije shvatiti kao rutina. Iako je rizik za arteficijsko ili za spontano pucanje krvnih sudova retroperitoneuma mali, to ne umanjuje oprez kojim treba pristupati svakoj pojedinačnoj operaciji. Posebno treba voditi računa o postojanju eventualnih aneurizmi na spomenutim krvnim sudovima, koji predstavljaju najveći rizik za pojavu rupture.

Reference

1. Antar V, Baran O, Kelten B, Burak I, Yilmaz H, Katar S, Yilmaz A. Morphometric analysis of the lumbar disc space in the Turkish population and safe discectomy distance in lumbar disc. *Turk Neurosurg* 2017; 27(4):603-9.
2. Keskinöz NE, Salbacak A, Akin D, Kabakci ADA, Yilmaz TM, Cicekcibasi EA, Ozbek O. Morphometric analysis of the inferior cava related to the lumbar vertebra and the aortic bifurcation on multidetector computed tomography (MDCT). *Int J Morphol* 2016; 34(2):620-7.
3. Vaccaro RA, Kepler KC, Rihn AJ, Suzuki H, Ratliff KJ. Anatomical relationships of the anterior blood vessels to the lower lumbar intervertebral discs. Analysis based on magnetic resonance imaging of patients in the prone position. *Joint Surg Am* 2012; 94:1088-94.
4. Marchi L, Oliveira L, Amaral R, Fortti F, Pimenta L, Abdala N. Morphometric study of the areolar space between the great vessels and the lumbar spine. *Coluna/Columna* 2015; 14(4): 271-5.
5. Molinares MD, Davis TT, Fung AD. Retroperitoneal oblique corridor to the L2-S1 intervertebral discs: an MRI study. *J Neurosurg Spine* 2016; 24:248-55.
6. Makanji SH, Le H, Wood BK, Jenis GL, Cha DT. Morphometric analysis of the retroperitoneal vessels with respect to lateral access surgery in adult scoliosis. *Clin Spine Surg* 2017; 30(7):1010-14.
7. Başer A, Alkış O, Toktaş C, Zümrübaşı AE. A rare cause of ureteral injuries; simultaneous common iliac artery and ureter injury during posterior lumbar disc surgery. *Turkish Journal of Urology* 2016; 42(2):108-10.
8. Leech M, Whitehouse MJ, Kontautaitė R, Sharma M, Shanbhag S. Abdominal Aortic Caval Vascular Injury following Routine Lumbar Discectomy. *Case Rep Anesthesiol* 2014; 895973. doi: 10.1155/2014/895973.
9. Huttman D, Cyriac M, Yu W, O'Brien JR. The unusual presentation of a vascular injury after lumbar microdiscectomy: case report. *J Neurosurg Spine* 2016; 24(3):381-4.
10. Bina RW, Zoccali C, Skoch J, Baaj AA. Surgical anatomy of the minimally invasive lateral lumbar approach. *Journal of Clinical Neuroscience* 2015; 22(3):456-9.
11. Putzer M, Ehrlich I, Rasmussen J, Gebbken N, Dendorfer S. Sensitivity of lumbar spine loading to anatomical parameters. *Journal of Biomechanics* 2016; 49(6):953-8.
12. Haddadi K. Degenerative disc disease: a review of cell technologies and stem cell therapy. *IrJNS* 2015; 1(4):6-10.
13. Josiah DT, Boo SH, Tarabishy A, Bhatia S. Anatomical differences in patients with lumbosacral transitional vertebrae and implications for minimally invasive spine surgery 2017; 26(2):137-43.

14. Liu L, Linag Y, Zhou Q, Zhang H, Wang H, Li S, Zhao C, Hou T, Liu L. Study on the anatomy of the lumbosacral anterior great vessels pertinent to L5/S1 anterior interbody surgery with computer tomography angiography. *Acta Orthop Belg* 2014; 80:537-43.
15. Butoi G, Iliescu DM, Baz R, Bordei P. Morphology of the terminal aorta. *ARS Med Tomitana* 2013; 19(2):61-6.
16. Gkadaris G, Kapetanakis S. Clinical anatomy and significance of the lumbar intervertebral foramen: A review. *Anatomical Society of India* 2015; 64:166-73.
17. Bogduk N, Endres MS. *Clinical Anatomy of the Lumbar Spine and Sacrum*, 4th edn. Edinburgh: Elsevier Churchill livingstone, 2015.
18. Drake R, Vogl W, Mitchell AVM, Mitchell A. *Gray's Anatomy for Medical Students*. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2009.
19. Yan S, Zhang Y, Wang K, Han Y, Zhu K, He, Tan J. Three-Dimensional Morphological Characteristics of Lower Lumbar Intervertebral Foramen with Age. *BioMed Research International* 2018; Article ID 8157061.
20. Gkadaris G, Tripsianis G, Kotopoulos K, Kapetanakis S. Clinical anatomy and significance of the thoracic intervertebral foramen: A cadaveric study and review of the literature. *J Craniovertebr Junction Spine* 2016; 7(4):228-35.
21. Sioutas G, Kapetanakis S. Clinical anatomy and clinical significance of the cervical intervertebral foramen: a review. *Folia Morphol* 2016; 75(2):143-8.
21. Mohanty SP, Kanhangad PM, Kamath S, Kamath A. Morphometric study of the orientation of lumbar zygapophyseal joints in a South Indian population. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2017; 25(3):1-5.
23. Saravanakumar K, Harvey A. Lumbar Zygapophyseal (Facet) Joint Pain. *Rev Pain* 2008; 2(1): 8-13.
24. Cui X, Wang G. Radiographic anatomical relationship between spinous process and pedicle in thoracolumbar and lumbar spine. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(21):e6732.
25. Kanna MR, Shetty AP, Rajesekaran S. Patterns of lumbar disc degeneration are different in degenerative disc disease and disc prolapse magnetic resonance imaging analysis of 224 patients. *The Spine Journal* 2014; 14(2):300-7.
26. Frost AB, Camarero-Espinosa S, Foster EJ. *Materialis for the Spine: Anatomy, Problems, and Solutions*. *Materials* 2019; 12:2-41.
27. Chan CWW, Sze LK, Smartzis D, Leung YLV, Chan D. Structure and Biology of the Intervertebral Disc in Health and Disease. *Orthop Clin N Am* 2011;42:447-64.
28. Kitis S, Zeynep C, Pelin T, Ebru T, Ayşe Gül Z, Aynur A. Analysis of genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *Cell Mol Biol* 2018; 64:61-65.
29. Newell N, Little JP, Christou A, Adams MA, Adam CJ, Masouros SD. Biomechanics of the human intervertebral disc: A review of testing techniques and results. *Journal of the mechanical behavior of biomechanical materials* 2017; 69: 420-34.
30. Yin S, Du H, Zhao W, Ma S, Zhang M, Guan M, Liu M. Inhibition of both endplate nutritional pathways results in intervertebral disc degeneration in a goat model. *J Orthop Surg Res* 2019; 14(138):2-6.
31. Dupre AD, Cook JD, Bellotte JB, Oh YM, Whiting D, Cheng CB. Disc nucleus fortification for lumbar degenerative disc disease: a biomechanical study. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2016; 24(5):708-14.
32. Pennicooke B, Moriguchi Y, Hussain I, Bonssar L, Hartl R. Biological treatment approaches for degenerative disc disease: a review of clinical trials and future directions. *Cureus* 2016; 8(11):e892.
33. Garcia-Sancho J, Sanchez A, Vega A, Noriega CD, Nocito M. Influence of HLA matching on the efficacy of allogeneic mesenchymal stromal cell therapies for osteoarthritis and degenerative disc disease. *Transplant direct* 2017; 3(9):e205.
34. Vanni D, Sirabella SF, Guelfi M, Pantalone A, Galzio R, Salini V, Magliani V. Microdiscectomy and translaminal approach: minimal invasiveness and flavum ligament preservation. *Global Spine J* 2015; 15(5):84-92.
35. Hirao Y, Chikuda H, Oshima Y, Matsubayashi Y, Tanaka S. Extensive ossification of the paraspinal ligaments in a patient with vitamin D-resistant rickets: case report with the literature review. *International Journal of Surgery Case Reports* 2016; 27:125-8.
36. Lee CK, Shin AD, Yi S, Kim KN, Shin HC, Yoon DH, Ha Y. Correlation between cervical spine sagittal alignment and clinical outcome after cervical laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2016; 24(1):100-7.
37. Arvind D, Tamang KB, Bala A. Study of Aortic- Common Iliac Bifurcation and Its Clinical Significance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014; 8(7):AC06-AC08.
38. Ogeng'o J, Olabu B, Ongeti K, Misiani M, Waisako B, Loyal P. Topography of aortic bifurcation in a black kenyan population. *Anatomy Journal of Africa* 2014; 3(2):341-5.
39. Tendulkar G, Chen T, Ehnert S, Kaps PH, Nüssler KA. Intervertebral Disc Nucleus Repair: Hype or Hope? *Int J Mo Sci* 2019; 20:2-15.
40. Inoue N, Espinoza Orias AA. Biomechanics of Intervertebral Disc Degeneration. *Orthop Clin North Am* 2011; 42(4):487-99.
41. Neidlinger-Wilke C, Galbusera F, Pratsinis H, Mavrogenatou E, Mietsch A, Kleisas D, Wilke JH. Mechanical loading of the intervertebral disc: from the macroscopic to the cellular level. *Eur Spine J* 2014; 23(3):333-43.
42. Jiang Y, Fu L, Song Y. Responses of apoptosis and matrix metabolism of annulus fibrosus to different magnitudes of mechanical tension in vitro. *Bioscience Reports* 2019; 39:1-9.
43. Xu Y, Yao H, Li P, Xu W, Zhang J, LV L, Teng H, Guo Z, Zhao H, Hou G. Dynamic Compression Promotes the Matrix Synthesis of Nucleus Pulposus Cells Through Up-Regulating N-CDH Expression in a Perfusion Bioreactor Culture. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46:482-91.

44. Serhan H. Advancements in the Treatment of Degenerative Disc Disease. *Hamdan Medical Journal* 2018; 11(4):175-9.
45. Fernandez-Moure J, Moore AC, Kim K, Karim A, Smith K, Barbosa Z, Van Eps J, Rameshwar P, Weiner B. Novel therapeutic strategies for degenerative disc disease: Review of cell biology and intervertebral disc cell therapy. *SAGE Open Medicine* 2018; 6:1-11.
46. Benzakour T, Benzakour A. Disc herniation and disc disease: the present and the future of management. *International Orthopedics* 2019; 43(4):755-60.
47. Walker TC, Uribe SJ, Porter WR. Golf: a contact sport. Repetitive traumatic discopathy may be the driver of early lumbar degeneration in modern-era golfers. *J Neurosurg Spine* 2019; 5:1-4.
48. Selçuk I, Yass M, Tatar I, Huri E. Anatomic structure of the internal iliac artery and its educative dissection for peripartum and pelvic hemorrhage. *Turk J Obstet Gynecol* 2018; 15:126-9.
49. Nakano T, Asaka T, Takemoto M, Imamura T, Ito T. A vascular anomaly of the iliac artery in a patient with VATER association *Clinical Case Reports* 2018; 6(4):694-7.
50. Khamanarong K, Sae-Jung S, Supa-Adirek C, Teerakul S, Prachaney P. Aortic bifurcation: a cadaveric study of its relationships to the spine. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:47-9.
51. Lakchayapakorn K, Siriprakarn Y. Anatomical variations of the position of the aortic bifurcation, ilio-cava junction and iliac veins in relation to the lumbar vertebra. *J Med Assoc Thai* 2008; 91:1564-70.
52. Morita S, Saito N, Mitsuhashi N. Variations in Internal Iliac Veins Detected Using Multidetector Computed Tomography. *Acta Radiologica* 2009; 48(10):1082-5.
53. Songür A, Toktaş M, Alkoç O, Acar T, Uzun I, Baş O, Özen AO. Abdominal Aorta and Its Branches: Morphometry - Variations In Autopsy Cases. *Eur J Gen Med* 2010; 7(3):321-5.
54. Mokhasi VP, Rajini T, Shashirekha M. The abdominal aorta and its branches: anatomical variations and clinical implications. *Folia Morphol* 2011; 70(4):282-6.
55. Pereira HA. Rupture of vasa vasorum and intramural hematoma of the aorta: a changing paradigm. *J Vasc Bras* 2010; 9(2):57-60.
56. Komutrattananont P, Mahakkanukrauh P, Das S. Morphology of the human aorta and age related changes: anatomical facts. *Anat Cell Biol.* 2019;52(2):109-14.
57. Raskin D, Khaitovich B, Balan S, Silverberg D, Halak M, Rimon U. The Aortic Bifurcation Angle as a Factor in Application of the Outback for Femoropopliteal Lesions in Ipsilateral Versus Contralateral Approaches. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41(1):37-42.
58. Pasquero P, Albani S, Sitia E, Taulaigo VA, Borio L, Berchiolla P, Castagno F, Porta M. Inferior vena cava diameters and collapsibility index reveal early volume depletion in a blood donor model. *Crit Ultrasound J* 2015; 7(17):1-7.
59. Ozdemir A, Yilmaz S, Ogurlu M. Assessment of vena cava inferior diameter with ultrasonography in patients undergoing spinal anesthesia and evaluation of postoperative hypotension. *Medical Science and Discovery* 2018; 5(10):337-43.
60. Furtado S, Reis L. Inferior vena cava evaluation in fluid therapy decision making in intensive care: practical implications *Rev Bras Ter Intensiva* 2019; 31(2):240-7.
62. Mohammadbaigi H, Darvishi M, Moayeri A. Variations of anterior and posterior division of internal iliac artery: A systematic review and clinical implications. *Biomedical Research and Therapy* 2019; 6(5):3189-206.
62. Chen K, Lv X, Li W, Yu F, Lin J, MA J, Xiao D. Autophagy is a protective response to the oxidative damage to endplate chondrocytes in intervertebral disc: implications for the treatment of degenerative lumbar disc. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017; 4041768. Doi: 10.1155/2017/4041768.
63. Chun – Po Y, Beckman MJ, Vivas CA, Bach K, Uribe SJ. Effects of intradiscal vacuum phenomenon on surgical outcome of lateral interbody fusion for degenerative lumbar disease. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2017; 26(4):419-25.
64. Czabanka M, Thome C, Ringel F, Meyer B, Eicker SO, Rohde V, Stoffel M, Vajkoczy P. Operative treatment of degenerative diseases of the lumbar spine. *Europe PMC plus* 2018; 89(6):639-47.
65. Chao L, Hongliang C, Liangwei M, Weiyang Y, Kejun Z, Feijun L, ZhenZhong C, Guangheng X, Minjiang C, Qiaoyou W, Dengwei H. Association between menopause and lumbar disc degeneration: an MRI study of 1566 women and 1,382 men. *Menopause* 2017; 24(10):1136-44.
66. Erwin MW, Hood EK. The cellular and molecular biology of the intervertebral disc: A clinician's primer. *J Can Chiropr Assoc* 2014; 58(3):246-57.
67. Kepler KC, Ponnappan KR, Tannoury AC, Risbud VM, Anderson GD. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. *The Spine Journal* 2013; 13:318-30.
68. Vo VN, Hartman AR, Patil RP, Risbud VM, Kleitas D, Iatridis CJ, Hoyland AJ, Le Maitre LC, Sowa AG, Kang DJ. Molecular Mechanisms of Biological Aging in Intervertebral Discs. *J Orthop Res* 2016; 34:1289-306.
69. Luchtmann M, Firsching R. Lumbar disc herniation: Evidence-based guidelines—a review. *The Indian Practitioner* 2016; 69(3):36-40.
70. Amin MR; Andrade SN, Neuman JB. Lumbar Disc Herniation. *Curr Rev Musculoskel Med* 2017; 10(4):507-16.
71. Deyo AR, Mirza KS. Herniated Lumbar Intervertebral Disk. *N Engl J Med* 2016; 374:1763-72.
72. Topuz K, Eroglu A, Simsek H, Atabey C, Cetinkal A, Colak A. Demographical Aspects of Central Large Lumbar Disc Herniation. *Turk Neurosurg* 2016; 26(1):111-18.
73. Ma XL. A New Pathological Classification of Lumbar Disc Protrusion and Its Clinical Significance. *Orthopaedic Surgery* 2015; 7:1-12.

74. Hori T, Ohmori K, Ono K. Intradural lumbar disc herniation after fullendoscopic lumbar discectomy using the interlaminar approach: case report. *Mini-invasive Surg* 2019;3:21.
75. Bečulić H, Skomorac R, Jusić A, Alić F, Imamović M, Mekić-Abazović A, Efendić A, Brkić H, Denjalić A. Impact of timing on surgical outcome in patients with cauda equina syndrome caused by lumbar disc herniation. *Med Glas (Zenica)* 2016; 13(2):136-41.
76. Gálvez MM, Cordovez MJ, Okuma PC, Montoya MC, Asahi KT. Differential diagnoses for disc herniation. *Rev Chil Radiol* 2017; 23(2):66-76.
77. van Rijn MR, Wassenaar M, Verhagen PA, Ostelo WJGR, Ginai ZA, de Boer RM, van Tulder WM, Koes WB. Computed tomography for the diagnosis of lumbar spinal pathology in adult patients with low back pain or sciatica: a diagnostic systematic review *Eur Spine J* 2012; 21:228–39.
78. Chun Ying UE, Shetty A, Richard P, Craig C, Chitgopkar DS. An observation of massive lumbar disc prolapse. *J Spine Surg* 2018; 4(3):583-7.
79. Ağırman M, Durmuş O, Saral I, Çakar E. Resorption of extruded intervertebral disc herniation: Effect of physical therapy modalities. *Turk J Phys Med Rehab* 2016; 62(3):286-7.

SAVREMENI ASPEKTI NASTANKA, DIJAGNOSTIFIKOVANJA I LIJEČENJA INTRAKRANIJALNIH ANEURIZMI

Anida Čelebić¹, Damir Šehanović², Hakija Bečulić³, Emir Begagić¹, Malik Galijašević⁴

¹ Medicinski fakultet,
Univerzitet u Zenici;

² ZU Dom zdravlja Cazin;

³ Odjel neurohirurgije,
Kantonalna bolnica Zenica;

⁴ Klinika za neuroradiologiju,
Medicinski Univerzitet Innsbruck,
Innsbruck, Austrija

Kratki naslov:

Intrakranijalne aneurizme

Autor za korespondenciju:

Anida Čelebić

Medicinski fakultet

Univerziteta u Zenici

Travnička cesta 1

72000, Zenica,

Bosna i Hercegovina

E-mail: anida.ce98@gmail.com

Sažetak

Intrakranijalne aneurizme (IA) predstavljaju lokalna proširenja cerebralnih arterija. Prema statistikama, incidenca im je oko 2-5 % kod odraslih osoba. Područja cirkulacije u kojima nastaju aneurizme sklona su rupturi, što u konačnici dovodi do subarahnoidalnog krvarenja sa vrlo lošom prognozom. Brojne studije su navele promjene koje se dešavaju na nivou genoma, a predstavljaju potencijalni rizik od razvoja IA. Utvrđena je definitivna uloga trombospondin tip 1 domena koji sadrži protein 1 i Sox17 (SRY-box 17) koji su okrivljeni u aneurizmama genetski modificiranih modela miševa. Naravno, u osnovi molekularnih mehanizama IA nalaze se oštećenja vaskularnog endotela i ćelija glatkih mišića, uzrokovanih disfunkcijom u mehanotransdukciji, signalizaciji Thsd1/FAK (fokalna adheziona kinaza) i putu transformirajućeg faktora rasta β (TGF- β). Budući da je oštećenje mozga od početnog krvarenja glavni uzrok lošeg ishoda nakon aneurizmatičnog subarahnoidalnog krvarenja, prevencija ovakvih stanja ima najveći potencijal da spriječi loš ishod kod ovih pacijenata.

Ključne riječi: vaskularne malformacije, centralni nervni sistem, liječenje

Uvod

Intrakranijalne aneurizme (IA) u populaciji se javljaju sa prosječnom prevalencijom od 3% (1). Jedan od najtežih ishoda jeste ruptura IA te posljedično subarahnoidalno krvarenje sa visokim morbiditetom i smrtnošću. Smrtnost od subarahnoidalnog krvarenja procjenjuje se na oko 40% te se samo mali broj pacijenata u potpunosti oporavi (2). Godišnja stopa rupturiranih aneurizmi iznosi 8-10/100 000 (3, 4). Prije rupture, IA su obično asimptomatske, a skrining IA za cijelu populaciju je nerealan

zbog troškova snimanja mozga. Trenutno se IA prvenstveno otkrivaju kao slučajni nalaz. Kada se liječi prije rupture, stopa preživljavanja se značajno poboljšava. SAH ima značajan uticaj na društvo u cjelini, jer uglavnom pogađa mlade ljude koji su na vrhuncu svog produktivnog života (5). U ovom radu dajemo kratki pregled epidemioloških i morfoloških karakteristika različitih intrakranijalnih aneurizmi te pregled dijagnostičkih puteva i terapijskih opcija u liječenju ovog stanja.

Epidemiologija

IA su slabe balonirane, ispupčene ili abnormalne dilatacije koje imaju tendenciju da se formiraju na arterijskim bifurkacijama zbog hroničnog hemodinamskog stresa i upale (6). Faktori rizika za razvoj intrakranijalne aneurizme su arterijska hipertenzija, pušenje, hronična konzumacija alkohola, starenje, ženski pol i porodična anamneza SAH kod najbližih srodnika, a neki genetski poremećaji kao što su autosomno dominantna bolest policističnih bubrega, Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom tip IV, neurofibromatoza tip 1 i fibromuskularna displazija povezani su sa formiranjem IA (7). Faktori od strane pacijenta (dob, spol, komorbiditeti, porodična anamneza, prethodna anamneza SAH, hipertenzija i pušenje) i karakteristike same aneurizme (veličina, lokacija, nepravilnost zida, prisustvo sekundarnih vrećica) ključni su faktori koji pomažu u odlučivanju o liječenju nerupturirane IA. PHASES skor predviđanja rizika je metoda izračunavanja apsolutnog petogodišnjeg rizika od rupture intrakranijalne aneurizme na osnovu podataka prikupljenih iz prospektivnih kohortnih studija u SAD-u, Kanadi, Holandiji, Finskoj i Japanu (8, 9, 10). Skor se izračunava na osnovu šest statistički značajnih faktora rizika, za koje se bodovi dodjeljuju na osnovu individualnih omjera opasnosti (Tabela 1).

Tabela 1. Računanje PHASES skora

Populacija (population - P)
Sjeverna Amerika, Evropa (osim Finske) 0
Japan 3
Finska 5
Hipertenzija (hypertension - H)
Ne 0
Da 1
Godine (age - A)
< 70 godina 0
≥70 godina 1
Veličina aneurizme (size - S)
<7.0 mm 0
7.0 - 9.9 mm 3
10.0 - 19.9 mm 6
≥20 mm 10
Raniji SAH od druge aneurizme (earlier SAH - E)
Ne 0
Da 1
Lokacija aneurizme (site - S)
ICA 0
MCA 2
ACA/PComm/posteriorna cirkulacija 4

Petogodišnji apsolutni rizik od rupture na osnovu rezultata trenutno se procjenjuje na:

- ≤ 2 boda: 0,4 %
- 3 boda: 0,7 %
- 4 boda: 0,9 %
- 5 bodova: 1,3 %
- 6 bodova: 1,7 %
- 7 bodova 2,4 %
- 8 bodova 3,2 %
- 9 bodova 4,3 %
- 10 bodova 5,3 %
- 11 bodova 7,2 %
- ≥ 12 bodova 17,8 %

PHASES skor se također koristi da sugeriše da rast aneurizme može biti odgovarajuća zamjenska mjera ishoda rupture aneurizme za proučavanje predviđanja rizika ili intervencije (10). Morbiditet i mortalitet kod aneurizmatičnog subarahnoidalnog krvarenja su značajni: kod osoba sa subarahnoidalnim krvarenjem, 12% umire odmah, više od 30% umire u roku od mjesec dana, 25% do 50% umire u roku od šest mjeseci, a 30% preživjelih povratu većinu tjelesnih funkcija. Iako veliki broj IA ne rupturira, najbolji pristup tretiranju ovakvih stanja je još uvijek predmet rasprave (9).

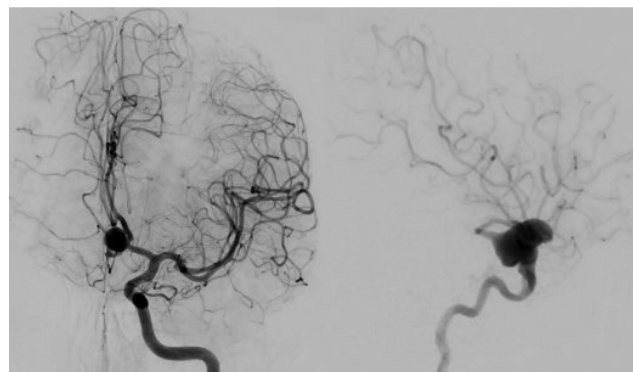
Etiologija i patofiziologija

Intrakranijalne aneurizme predstavljaju lokalna proširenja moždanih arterija, uzrokovana prije svega hemodinamskim uticajima krvi udruženim sa strukturalnim promjenama u zidu arterija. Termin "aneurizma" je grčkog porijekla i znači "proširenje". Aneurizme se mogu javiti kao solitarne (70-75%) ili multiple (25-30%) te se većina aneurizmi razvije se spontano, a samo je oko 1-2% slučajeva povezano sa traumom, infekcijom ili tumorom (11). Aneurizme se također mogu podijeliti prema morfologiji, veličini i lokalizaciji. Prema morfologiji IA se mogu podijeliti na više tipova, među kojima su najčešće sakularne, i fuziformne. Najčešći tip IA jesu sakularne aneurizme. Loptastog su oblika i na njima se razlikuje vrat aneurizme i njen fundus. U zavisnosti od morfologije te dvije komponente sakularne aneurizme dalje se mogu podijeliti na:

- Aneurizme uskog vrata i uskog fundusa
- Aneurizme uskog vrata i širokog fundusa
- Aneurizme širokog vrata i uskog fundusa
- Aneurizme širokog vrata i širokog fundusa

Upravo sakularne aneurizme su najčešći razlog neurovaskularnih intervencija i smještene su u subarahnoidalnom prostoru te se, ukoliko rupturiraju manifestuju subarahnoidalnim krvarenjem (SAH). Ukoliko su smještene ekstraduralno, npr. u području kavernoznog dijela a. carotis internae (ICA), ne uzrokuju SAH nakon rupture te se uglavnom manifestuju na neki drugi način, npr. u vidu direktne karotiko-kavernozne fistule. Sakularne aneurizme se mogu razviti na bilo kojem dijelu arterije, ali se najčešće razvijaju na račvištu velikih moždanih arterija kao što su a. carotis interna (ICA), a. cerebri media (MCA), a. cerebri anterior (ACA), a. basillaris (BaA). Najčešće rupturiraju u području fundusa (84%), a najrjeđe u području vrata aneurizme. Manje sakularne aneurizme nazivaju se i "berry" - bobičastim aneurizmama. Gigantske aneurizme su posebna grupa sakularnih aneurizmi čiji je promjer veći od 25 mm. Njihova učestalost iznosi oko 5%, a najčešće su lokalizovane na ICA (54%) i BaA (15%). Bi-sakularne aneurizme su još jedna posebna grupa sakularnih aneurizmi koje karakteriše prisustvo dva fundusa (dviije vreće) koji imaju isti vrat. One su vrlo rijetke i nalaze se u oko 5% slučajeva svih sakularnih aneurizmi. Najčešće su lokalizovane na BaA i ICA (12). Fuziformne ili vretenaste aneurizme čine oko 2% svih intrakranijalnih aneurizmi. To su vretenasta proširenja moždanih arterija i za razliku od sakularnih aneurizmi, na njima ne možemo da razlikujemo vrat i fundus aneurizme. Najčešće su lokalizovane na VA, BaA i ICA. Klinički se mogu manifestovati kompresivnim efektom na okolne moždane strukture (najčešće na III, IV, V i VI moždani živac). U ovakvim aneurizmatiskim proširenjima intraluminalna tromboza je vrlo česta pojava. Ruptura fuziformnih aneurizmi izuzetno je rijetka (13, 14). Dalje, literatura navodi i rijetke oblike aneurizmi među koje ubrajamo "blood blister like" aneurizme. Također, obzirom na šarenilo pojmova razlikuju se i disecirajuće aneurizme, mikotske aneurizme, traumatske i neoplastične aneurizme.

U dosadašnjim, većim studijama, ustanovljeno je kako prosječna veličina rupturirane aneurizme iznosi 8,6 mm, dok prosječna veličina dijagnosticiranih nerupturiranih aneurizmi iznosi 4,7 mm. Tek oko 13% rupturiranih aneurizmi bilo je manje od 5 mm. To ukazuje na činjenicu, koju podržava većina studija, kako manje aneurizme rjeđe rupturiraju. Postoje mišljenja da aneurizme postaju "nestabilne"



Slika 1. Najčešći tipovi aneurizmi, lijevo: sakularna AComm-aneurizma (DSA), desno: gigantska fuziformna ICA-aneurizma (DSA) (ljubaznošću dr. Malika Galijaševića, Klinika za neuroradiologiju, Medicinski Univerzitet Innsbruck)

kada dosegnu veličinu od 4 mm, odnosno tada se mogu manifestovati rupturom (11, 15, 16). Jedna prospektivna kohortna studija ispitala je uticaj dimenzija aneurizme i njenu sklonost ka rupturi. 57 pacijenata sa rupturom aneurizmi različitih veličina tokom praćenja je upareno sa 198 pacijenata sa IA bez rupture. Ova studija je obuhvatila i morfološke parametre koji potencijalno mogu uzrokovati rupturu aneurizme. Treba napomenuti da su nemorfološke karakteristike kao što su: starost, spol, anamneza pušenja, anamneza subarahnoidnog krvarenja (SAH), cerebrovaskularna bolest, hipertenzija, historija tranzitornog ishemijskog ataka, fibrilacija atrijsa, anamneza kongestivne srčane insuficijencije i upotreba aspirina, također analizirane. Zabilježene morfološke karakteristike aneurizme uključivale su:

- Maksimalni prečnik aneurizme;
- Ugao aneurizme;
- Prečnik vrata;
- Prisustvo više režnjeva aneurizme;
- Odnos širine i visine (odnos maksimalne visine aneurizme prema prečniku vrata);
- Maksimalna visina (maksimalno mjerenje od centra vrata aneurizme do kupole aneurizme).

U zaključku studije navedeno je da su nemorfološke karakteristike kao što su: starost, spol, region, historija pušenja, historija SAH, cerebrovaskularna bolest, hipertenzija, tranzitorna ishemijska historija, atrijska fibrilacija, historija kongestivne srčane insuficijencije i upotreba aspirina nisu bile značajne. Samo okomita visina i SR bili su prediktori rupture aneurizme u univarijantnoj analizi. Ostali faktori,

uključujući omjer širine i visine, prisustvo više režnjeva, ugao aneurizme, prečnik vrata, prečnik matične žile i izračunati volumen aneurizme nisu bili statistički značajni prediktori rupture (17).

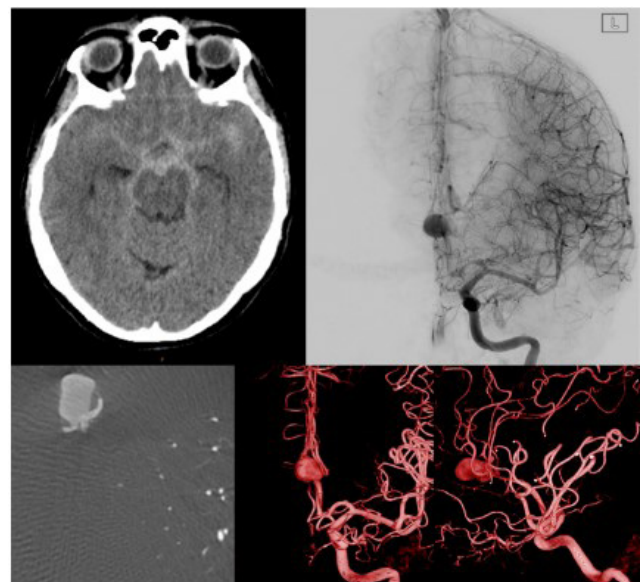
Skrining pacijenata na intrakranijalne aneurizme

Skrining rizičnih skupina pacijenata je od velike važnosti u cilju osiguranja što više kvalitetnih godina života. Svakako, preventivno tretiranje postojećih aneurizmi nije bez rizika. Udio pacijenata koji razviju komplikaciju (uključujući smrt) je oko 5% s endovaskularnim liječenjem i 7% hirurškim sa liječenjem (18, 19). Prema tome, ako se preventivno tretiraju aneurizme za koje pretpostavljamo da bi mogle rupturirati, a desi se komplikacija u toku liječenja, šteta bi bila veća nego korist od takvog oblika tretmana, jer se krvarenje i ruptura možda nikada ne bi ni dogodili (20). S druge strane, pomisao na aneurizmu koja može puknuti i uzrokovati intrakranijalno krvarenje opasno po život, može biti vrlo stresna i značajno uticati na razvoj života. Na skrining bi se trebali uputiti pacijenti sa visokim rizikom od razvoja aneurizme, odnosno pacijenti sa pozitivnom porodičnom anamnezom te pacijenti sa nasljednim oboljenjima povezanim sa nastankom IA, kao što su autosomno dominantna policistična bolest bubrega, aldosteronizam osjetljiv na glukokortikoide, kao i neki nasljedni poremećaji vezivnog tkiva (npr. Ehlers-Danlos sindrom, pseudoxanthoma elasticum) (21, 22).

Dijagnostika intrakranijalnih aneurizmi

Dijagnostička metoda izbora za rano otkrivanje subarahnoidalnog krvarenja i drugih mogućih posljedica i komplikacija rupture aneurizme je kompjuterizirana tomografija (CT) (Slika 2). CT je idealna metoda u akutnim uslovima zbog svoje dostupnosti, brzine, i praktički nepostojanja kontraindikacija. Jako je senzitivna za otkrivanje krvarenja i produkata krvi u subarahnoidalnom prostoru i ventrikularnom sistemu, omogućava određivanje širine ventrikula, ishemije, a takode omogućava predviđanje lokalizacije rupture aneurizme. Kod potvrđene sumnje na SAH nekada se u akutnim uslovima provodi i CT-angiografija, ili digitalna subtrakciona angiografija. Magnetna

rezonanca (MRI), iako puno senzitivnija, nije metoda izbora kod pacijenata sa subarahnoidalnim krvarenjem u akutnim uslovima zbog svojih kontraindikacija (u akutnim uslovima često ne znamo da li pacijent ima MRI-inkompatibilne implantate). Također, značajno je spomenuti i lumbalnu punkciju koja je godinama bila prva dijagnostička procedura kod pacijenata sa sumnjom na subarahnoidalno krvarenje. Cerebrospinalni likvor (CSL) dobiven lumbalnom punkcijom ukazuje na krvarenje u subarahnoidalnom prostoru. Pozitivan nalaz je prisutan 2 do 4 sata nakon krvarenja, a kod 40% pacijenata ostaje pozitivan čak i nakon 4 sedmice. Povremeno se mogu desiti lažno pozitivni rezultati kod traumatskih punkcija kada je CSL kontaminiran krvlju iz epiduralnih krvnih sudova. Za nerupturirane aneurizme, metoda izbora kod praćenja je MRI. Standardne sekvence treba da uključuju TOF-angiografiju (time of flight) i kontrastnu angiografiju. Dodatno, ukoliko postoji tehnička mogućnost mogu se koristiti i sekvence za imaging zidova krvnih sudova (vessel-wall imaging), kao što je postkontrastna T1-SPACE (Sampling Perfection with Application optimized Contrast using different flip angle Evolution). Za planiranje terapije zlatni standard je DSA.



Slika 2. Pacijent 1. SAH na nativnom CT mozga (gore lijevo), DSA (gore lijevo), 3D-rotaciona angiografija i render-rekonstrukcije (dole) (ljubaznošću dr. Malika Galijaševića, Klinika za neuroradiologiju, Medicinski Univerzitet Innsbruck)

Terapija

Postoje dvije vrste terapije intrakranijalnih aneurizmi. To su hirurška i neuroradiološka/endovaskularna. U nedostatku prospektivnih kliničkih studija još uvijek nema konsenzusa koja terapija je bolja. Dosadašnje retrospektivne studije pokazuju sličnu učinkovitost, sa nešto črščim uspjehom definitivne okluzije kod hiruških metoda, ali sa kraćim postoperativnim oporavkom i manjim morbiditetom i mortalitetom kod pacijenata liječenim endovaskularnim metodama (23, 24). Strategija liječenja nerupturiranih intrakranijalnih aneurizmi zasniva se na procjeni faktora rizika za rast i rupturu aneurizme. Cilj izolacije aneurizme iz normalne cirkulacije bez začepjenja bilo koje obližnje arterije može se postići otvorenom operacijom (kraniotomija), direktnim klipsom vrata aneurizme, ili endovaskularnim pristupom: zavijanjem (coiling), stentiranjem i zavijanjem (stent assisted coiling), primjenom divertera toka (flow diverter) ili ugradnjom okluzionog uredjaja (occlusion device - WEB). Strogi protokoli izbora metode ne postoje. Uslijed unapredenja metoda snimanja mozga povećava se broj slučajno otkrivenih aneurizmi, što postavlja pitanje da li je potrebno liječiti pacijente s asimptomatskom intrakranijalnom aneurizmom. U tom smjeru od izuzetnog značaja je prethodno spomenuti PHASES skor. Više vrijednosti PHASES skora koreliraju sa povećanim rizikom od rasta aneurizme i njene rupture te se stoga može koristiti kao marker za rupturu aneurizme (25). U velikim centrima sa mogućnošću obje metode nakon završene dijagnostike kod rupturiranih aneurizmi održava se ad-hoc interdisciplinarni sastanak (najčešće nakon DSA) te se individualno za svakog pacijenta odlučuje za primjenu hirurgije ili za endovaskularni pristup. Kod nerupturiranih aneurizmi sa indikacijom za liječenje, pacijenti se elektivno predstavljaju na interdisciplinarnom boardu gdje se također donosi individualizirana odluka uzimajući u obzir i želje pacijenta.

Hiruški tretman IA

Hiruško liječenje nerupturiranih intrakranijalnih aneurizmi podrazumijeva izolaciju aneurizme iz normalne cirkulacije klipsom vrata aneurizme. Takode, u slučaju rupture aneurizme, hirurškim tretmanom se eliminiše izvor krvarenja i istovremeno spriječava ponovno krvarenje.

Operacija aneurizme danas je uveliko olakšana uvođenjem mikrohrurških zahvata, omogućavajući pristup gotovo svim intrakranijalnim aneurizmama. Najvažniji prognostički faktor hirurškog liječenja je da li je aneurizma intaktna ili je rupturirala. Ne postoje široko prihvaćeni protokoli koji se odnose na liječenje nerupturiranih intrakranijalnih aneurizmi te je donošenje terapijskih odluka stoga složeno. Faktori koji idu u prilog hirurškom liječenju uključuju postojanje subarahnoidalnog krvarenja uzrokovanog drugom aneurizmom, simptomatske aneurizme i prečnik aneurizme veći od 5 mm u slučaju mladog ili sredovječnog pacijenta (25). S druge strane, pokazalo se da su hirurški rezultati značajno nepovoljniji za vrlo velike i gigantske cerebralne aneurizme, kao i one locirane u stražnjoj cirkulaciji (26). U slučaju rupture aneurizme, glavni cilj operacije je prevencija ponovnog krvarenja. Većina ponovljenih krvarenja javlja se u vremenskom periodu od dvije sedmice nakon rupture aneurizme (27). Stoga, hitnu operaciju treba uraditi što je prije moguće, po mogućnosti unutar 48 sati od rupture aneurizme. Poznato je da se 4 dana od rupture javlja vazospazam što često dovodi do razvoja ishemije i edema moždanog tkiva, te značajno povećava hirurški morbiditet i mortalitet (28). Faktori koji utiču na odluku o tome hoće li se hitna ili odložena procedura izvršiti su: rizik od ponovnog

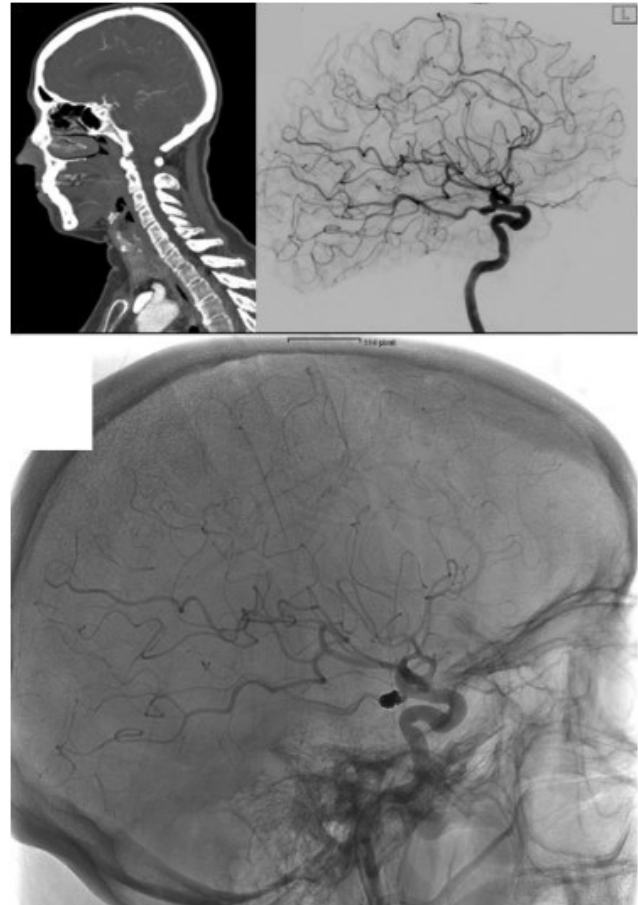


Slika 3. Postoperativne promjene neposredno nakon frontalne osteoplastične kraniotomije i klipinga aneurizme (ljubaznošću dr. Malika Galijaševića, Klinika za neuroradiologiju, Medicinski Univerzitet Innsbruck)

krvarenja, prisutnost vazospazma, kliničko stanje pacijenta, volumen krvi u subarahnoidnom području verifikovan CT skeniranjem, starost pacijenta, postojeća hronična bolest, edem mozga verifikovan CT skeniranjem, lokalizacija i oblik aneurizme, prisustvo intracerebralnog krvarenja ili drugih komplikacija, iskustvo operativnog tima i vrijeme od rupture aneurizme do prijema pacijenta. U slučaju rane operacije, rizik od ponovnog krvarenja i vazospazma je smanjen, a dugoročne komplikacije su manje vjerojatne uz kraće vrijeme hospitalizacije (27).

Endovaskularni tretman IA

Značajan napredak u endovaskularnoj terapiji postignut je još 70-ih godina prošlog vijeka (29). Unatoč tome, stope morbiditeta i mortaliteta ove nove tehnike bile su vrlo visoke i nije se mogla koristiti za liječenje rupture aneurizme. Najveće poboljšanje endovaskularnog liječenja dogodilo se početkom 1990-ih, kada su Guglielmi et al. objavljeni podaci o endovaskularnoj embolizaciji aneurizme bazilarnog vrha sa odvojivim zavojnicama (30). Prvi klinički rezultati su bili odlični i metoda je prihvaćena u kliničkoj upotrebi (31). Kod pacijenata liječenih endovaskularnim zahvatima bio je značajno manji postotak invaliditeta ili smrti u odnosu na podatke nakon hirurškog liječenja (23,7% naspram 30,6%) (32). Svrha "coiling" metode u endovaskularnom tretmanu liječenja intrakranijalnih aneurizmi je potpuno i trajno isključenje lumena aneurizme iz cirkulacije uz očuvanje arterije. Zavojnice uzrokuju zastoj krvi i trombozu što dovodi do endotelizacije vrata aneurizme (33). Potpuna okluzija nije uvijek moguća te ponekad dolazi do recidiva. Značajna prednost endovaskularnog liječenja je što je ovaj pristup manje invazivan u odnosu na otvorenu operaciju, te samim time je povezan sa manjim morbiditetom i mortalitetom. Liječenje aneurizme širokog vrata moguće je novijim metodama kao što su namotavanje pomoću balona (balloon assisted coiling - BAC), stentom potpomognuto koiliranje (stent assisted coiling - SAC), skretanje protoka (flow diversion - FD) i ugradnja okluzionog uređaja (WEB), ali i neke više traumatske metode kao što je žrtvovanje roditeljske arterije (parent vessel sacrifice).



Slika 4. CTA u akutnim uslovima nakon SAH, aneurizma AComm (gore lijevo), DSA prije (gore desno) i nakon coilinga (dole) (ljubaznošću dr. Malika Galijaševića, Klinika za neuroradiologiju, Medicinski Univerzitet Innsbruck)

Follow up

Zlatni standard za postoperativni follow-up je DSA. Ona se koristi u skladu sa institucionalnim smjernicama, najčešće 3 do 6 mjeseci nakon terapije. Dalje kontrole se vrše putem MRI ili CT-a. Kod pacijenata nakon klipovanja ili stentiranja najcesce se koristi CT i CT angiografija, a u centrima sa takvom mogućnošću i dual energy CT (DECT), a u novije vrijeme i photon counting CT radi manjih artefakta metala. Kod pacijenata sa coilovanim aneurizmama veću senzitivnost je pokazala MRI. Trenutno se vrše studije za mogućnost predviđanja rupture nekim specijalnim sekvencama u MRI, kao što je vessel-wall imaging (VWI). Na osnovu rezultata neinvazivnog imaginga planiraju se i DSA kontrole te dalja terapija.

Zaključak

Rupturirane intrakranijalne aneurizme predstavljaju po život opasno stanje koje zahtijeva hitnu medicinsku pomoć. S druge strane, nerupturirane aneurizme mogu da ostanu godinama bez rupture a i bez bilo kakvih drugih simptoma. Saznanje pacijenta da ima dijagnozu intrakranijalne aneurizme može biti zastrašujuće, pa pacijentu treba prije svega objasniti koji je tok liječenja i pružiti mu adekvatnu psihološku podršku, što zahtijeva angažman svih članova

zdravstvenog tima. Različiti pristupi zbrinjavanja intracerebralnih aneurizmi imaju različite profile rizika i koristi. Uzimajući u obzir rizike, izbor tretmana za intrakranijalne aneurizme treba pažljivo izvršiti balansirajući rizik liječenja i rizik od rupture. Obje metode, hirurški kliping i endovaskularni pristup, su vrlo vrijedne u liječenju intrakranijalnih aneurizmi sa prednostima i rizicima, a pri odabiru tretmana, ljekar treba pristupiti svakom pacijentu individualno. Unatoč uznapređovanim tehnikama liječenja, smrtnost usljed rupture intrakranijalnih aneurizmi je i dalje vrlo velika.

Reference:

1. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2011; 10: 626–36.
2. Gaist D, Væth M, Tsiropoulos I, Christensen K, Corder E, Olsen J, Sørensen HT. Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in denmark. *Bmj* 2000; 320:141–5.
3. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, Van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28:660–4.
4. Zacharia EB, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, Connolly AE. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery Clinics* 2010; 21:221–33.
5. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nature Reviews Neurology* 2014; 10:44–58.
6. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine* 2017; 377:257–66.
7. D'Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2015; 27:222.
8. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M et al. Development of the phases score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet Neurology* 2014; 13:59–66.
9. de Barros Pontes FG, da Silva EM, Baptista-Silva JC, Vasconcelos V. "Treatments for unruptured intracranial aneurysms," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 5, 2021.
10. Backes D, Vergouwen MD, Tiel Groenestege AT, Bor ASE, et al. Phases score for prediction of intracranial aneurysm growth. *Stroke* 2015; 46: 1221–6.
11. Rotim K, Beroš V et al. *Cerebrovaskularna neurokirurgija*. 1. izd, Zagreb: Medicinska Naklada, 2015.
12. Vitošević F Ispitivanje uticaja morfoloških karakteristika intrakranijalnih aneurizmi u proceni rizika od rupture primenom trodimenzionalne digitalne suptrakcione angiografije. Univerzitet u Beogradu, 2022.
13. Barletta AE, Ricci RL, Silva RDG et al. Fusiform aneurysms: a review from its pathogenesis to treatment options," *Surgical Neurology International*, 2018.
14. Barletta AE, Rgaspar RHML, Araújo JFM, Neves MEF et al. Nonsaccular aneurysms: A wide comparison between the four main types. *Surgical Neurology International*, 2019.
15. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet* 2003; 362:103–10.
16. Lee GJ, Eom KS, Lee C, Kim DW et al. Rupture of very small intracranial aneurysms: incidence and clinical characteristics. *Journal of cerebrovascular and endovascular neurosurgery* 2015; 17:217–22.
17. Mocco J, Brown RD Jr, Torner JC, Capuano AW et al. Aneurysm morphology and prediction of rupture: an international study of unruptured intracranial aneurysms analysis. *Neurosurgery* 2018; 82:491–6.
18. Naggara ON, Leclerc A, Oppenheim C, Meder JF, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: a systematic review of the literature on safety with emphasis on subgroup analyses. *Radiology* 2012; 263:828–35.
19. Kotowski M, Naggara O, Darsaut TE, Nolet S, Gevry G, Kouznetsov E, Raymond J. Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013; 84:42–8.
20. Rinkel GJ. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *The Lancet Neurology* 2005; 4:122–8.
21. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC Jr et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the stroke council of the american heart association. *Stroke* 2000; 31:2742–50.
22. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, american heart association. *Stroke* 2000; 40:994–1025.

23. Belavadi R, Gudigopuram SVR, Raguthu CC, Gajjela H et al. Surgical clipping versus endovascular coiling in the management of intracranial aneurysms. *Cureus* 2012.
24. Haverkamp C, Kaier K, Shah M et al. Cerebral aneurysms: Germany-wide real-world outcome data of endovascular or neurosurgical treatment from 2007 to 2019," *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2023.
25. Ellis JA, Nossek E, Kronenburg A, Langer DJ, Ortiz RA. Intracranial aneurysm: diagnostic monitoring, current interventional practices, and advances. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2018; 20:1–9.
26. Heros CR, Nelson PB, Ojemann RG, Crowell RM, DeBrunG. Large and giant paraclinoid aneurysms: surgical techniques, complications, and results. *Neurosurgery* 1983; 12:153–63.
27. Roos Y, Beenen L, Groen R, Albrecht K, Vermeulen M. Timing of surgery in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: rebleeding is still the major cause of poor outcome in neurosurgical units that aim at early surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1997; 63:490–493.
28. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Adams HP. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery: Part 2: surgical results. *Journal of neurosurgery* 1990; 73:37–47.
29. Serbinenko F. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *Journal of neurosurgery* 1974; 4:125–45.
30. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *Journal of neurosurgery* 1991; 75:1–7.
31. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *Journal of neurosurgery* 1997; 86: 475–82.
32. Molyneux RK, I. S. A. T. I. C. Group et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases* 2002; 11:304–14.
33. Mawad ME, Mawad JK, Cartwright J, Gokaslan Z. Long-term histopathologic changes in canine aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils. *American journal of neuroradiology* 1995; 16:7– 13.

REGIONALNA ANESTEZIJA KAO MODALITET POSTOPERATIVNE KUPACIJE BOLA U HIRURGIJI DOJKE

Elis Vujić¹, Asmira Ljuca¹, Redžib Direković^{1,2}, Edin Mumić¹, Elvir Mehović¹, Edina Salihović¹

¹Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,

Kantonalna bolnica Zenica;

²Katedra za anatomiju,

Medicinski fakultet,

Univerzitet u Zenici, Zenica,

Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Regionalna anestezija

Autor za korespondenciju:

Redžib Direković

Odjel za anesteziologiju,

reanimatologiju i intenzivno

liječenje

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67 72000, Zenica

Bosna i Hercegovina

e-mail: redzo.direkovic@gmail.

comm

Sažetak

Operacije dojke se uglavnom izvode u opštoj anesteziji. Kako bi se smanjio postoperativni bol, regionalna anestezija se obično kombinira s općom anestezijom. Blokada pektoralnih nerava je nova tehnika za pružanje perioperativne i postoperativne kontrole boli kod pacijenata podvrgnutih operaciji dojke. Tehnike regionalne anestezije uključujući paravertebralni blok (PVB), blok prsnog živca (PEC), blok prednjeg serratus-a (SPB), erector spinae blok (ESB). Blokada pektoralnih nerava (PEC blok) je manje invazivan i ima manje komplikacija u odnosu na druge zahvate. To je površinski nervni blok, alternativa neuraksijalnim i paravertebralnim blokovima, koji pruža dobru analgeziju tokom i nakon ambulantne operacije dojke. Postoperativna bol klinički problem kod polovine pacijenata podvrgnutih operacijama dojke. Također istraživanja navode da teška postoperativna bol traje skoro mjesec dana kod 25% pacijenata te 6-12 mjeseci kod 10% pacijenata.

Gljučne riječi: anestezija, analgezija, operacija

Uvod

Postoperativni akutni bol i hronični bol su česti nakon operacija raka dojke (1). Identificirano je nekoliko faktora rizika preoperativnog i postoperativnog bola a to su: hirurški faktori kao što su broj uklonjenih limfnih čvorova i složenost operacije, prethodna ili istovremena radioterapija ili hemoterapija, gojaznost, depresija ili anksioznost i starost (2, 3).

Gotovo polovina hirurških pacijenata osjeća umjerenu do tešku akutnu bol nakon operacije,

8-25% razvije hroničnu bol (1, 4). Zato je neophodno pronaći načine za smanjenje postoperativnog bola u hiruriji dojke. Postoperativno bol može odgoditi rehabilitaciju pacijenata, produžiti hospitalizaciju i izazvati psihičke promjene kod pacijenata (3).

Uobičajno kupacija postoperativnog bola postiže se sistemskom upotrebom opioda čija upotreba donosi i česte nuspojave poput respiratorne depresije, sedacije, postoperativnu mučninu i povraćanje,

svrbež, opstipaciju i na kraju ovisnost (5). Loša kontrola postoperativne boli je jedan od vodećih uzroka zloupotrebe opioda (3). Nekoliko tehnika regionalne anestezije se preporučuje za kupaciju postoperativne boli u hirurgiji dojke. U smjernicama PROPECT-a za operaciju dojke, paravertebralni blok (PVB) se preporučuje kao metoda prvog izbora za analgeziju tokom operacije dojke (6). Blok pektoralnog živca (PECS), erektor spine blok (ESPB), serratus anterior blok (SPB) pružili su bolje analgetičke efekte nego sistemska analgezija i sličan analgetski efekat kao paravertebralni blok kod operacija dojke (7-10). I dalje ostaje nejasno koja je najbolja tehnika regionalne anestezije u hirurgiji dojke (1, 9).

Iako rijetko, regionalna anestezija može uzrokovati neke komplikacije, kao na primjer pneumotoraks, vaskularna punkcija, ozljeda živaca, hipotenzija i hematom. Glavni neželjeni efekti paravertebralni blok su hipotenzija (4%) i pneumotoraks (0,5%) (1).

Ultrazvukom vođena regionalna anestezija postaje sve popularnija u svakodnevnoj praksi. Nekoliko randomiziranih kontrolnih ispitivanja poredilo je ultrazvukom potpomognutu regionalnu anesteziju sa drugim tehnikama. Randomizirana kontrolna istraživanja izvijestila su da upotreba ultrazvuka značajno smanjuje vrijeme i broj pokušaja izvođenja perifernog bloka, te o visokoj efikasnosti perifernih blokova izvedenih pod kontrolom ultrazvuka. Također nisu prijavljene ozbiljnije komplikacije kod ultrazvukom vođene regionalne anestezije te ultrazvuk poboljšava uspjeh perifernog bloka u odnosu na druge tehnike (11).

Inervacija dojke

Prednje kožne grane (*rr. cutanei anteriores*) od prvog do šestog međurebarnog živca te bočne grane (*rr. cutanei laterales*) od drugog do šestog međurebarnog živca senzitivno inteviraju kožu dojke. Za intervaciju areole dojke zadužene su prednje i bočne grane gore navedenih međurebarnih živaca osim I, II, IV i VI međurebarnog živca (12).

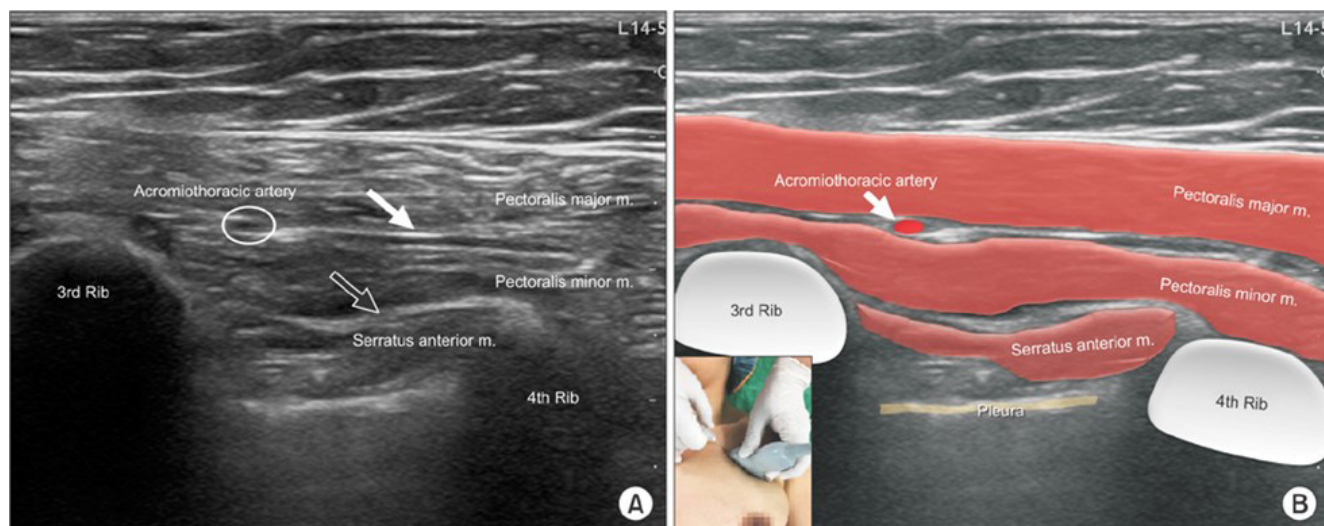
Tehnike regionalne anestezije

Tehnike regionalne anestezije, kao što su torakalni epiduralni blok, torakalni paravertebralni blok (PVB) i blok interkostalnog živca, korištene su u

anesteziji ili analgeziji u operaciji dojke. Međutim, ove invazivne regionalne tehnike dovode do nekih komplikacija tokom perioperativnog perioda stoga nisu prikladni za ambulantne operacije. Također, mnogi anesteziolozi nerado koriste invazivne tehnike u operaciji dojke. Blokada pektoralnih nerava je manje invazivan i ima manje komplikacija u odnosu na druge zahvate. To je površinski nervni blok, alternativa neuraksijalnim i paravertebralnim blokovima, koji pruža dobru analgeziju tokom i nakon ambulantne operacije dojke. PEC blok se izvodi za postoperativno ublažavanje boli, a ne kao primarna anestezija u operacijama dojke u opštoj anesteziji. Međutim, kada se provodi u kombinaciji sa sedacijom uz kontinuirani monitoring može biti dovoljna kao primarna anestezija (13).

PEC blok je klasifikovan u dva tipa a to su PEC I i PEC II. PEC I je lak i pouzdan površinski blok koji cilja na lateralne i srednje pektoralne nerve u interfascijalnoj ravni između velikog i malog prsnog mišića. Iako se može koristiti za razne operacije grudi, uglavnom se koristi za umetanje ekspandera za grudi i subpektoralne proteze. Ostale potencijalne indikacije su traumatske ozljede grudnog koša, jatrogene disekcije prsnih mišića, pejsmejkeri i drenaža grudnog koša. PEC II blokira dugi torakalni nerv, interkostalne nerve od T2-T6 i torakodorsalni nerv. Dizajniran je s obzirom na to da prilikom umetanja ekspandera dojke i subpektoralne proteze, dok je uglavnom zahvaćen veliki prsni mišić, postoji značajan bol u području seratusa mišića. PEC II blokira ovu regiju zajedno sa bočnim granama interkostalnih nerava koji izlaze na nivou srednje aksilarne linije i inerviraju mliječnu žlijezdu i kožu dojke od T2 do T6 (14).

Prije čišćenja mjesta punkcije napravi se orijentacioni pregled ultrazvukom gdje je neophodno identificirati strukture prikazane na slici 1. Nakon čišćenja mjesta punkcije rastvorom betadina ili hlorheksidina koža oko tačke punkcije se infiltrira rastvorom 1% lidokaina. Nakon toga se ultrazvučna sonda postavi u odgovarajući položaj (slika 1B) te se pod kontrolom ultrazvuka uvodi igla u odgovarajući prostor. Najčešće se koriste igle od 22 G. Igla treba da napreduje između *m. pectoralis major* i *m. pectoralis minor* (Slika 1A i 1B. bijela strelica) za blok PEC I. Za blok PEC II do ravni tkiva između *m. pectoralis minor* i *m. serratus anterior* (Slika 1A. crna strelica) u nivou trećeg rebra (13, 14).



Slika 1. Ultrazvučni prikaz struktura u području apliciranja boka PEC I i PEC II (Moon EJ i dr.)

Za blok PEC I lokalni anestetik apliciramo između m. pectoralis major-a i m. pectoralis minor-a. Za blok PEC II lokalni anestetik apliciramo u nivou III rebra iznad prednjeg ruba m serratus anterior-a. Analgetski afekat PEC I i PEC II bloka traje do 8 sati (13).

Zaključak

Mnoge od tehnika regionalne anestezije imaju neke prednosti u kontroli postoperativne boli sa smanjenjem doze opijata i smanjenim nuspojavama kod pacijenata koji su podvrgnuti operaciji dojke. Trenutno se PVB smatra zlatnim standardom tehnika regionalne anestezije za operaciju dojke. To je precizna, jednostavna i sigurna metoda koja ima značajnije prednosti u odnosu na interkostalni ili epiduralni blok, uključujući manju incidencu pneumotoraksa, totalnu spinalnu anesteziju i nenamjernu intravaskularnu injekciju (13). Međutim, to je još uvijek invazivna tehnika i prijavljene su neke komplikacije kao što su nenamjerna vaskularna punkcija (6,8%), hipotenzija (4%), epiduralno ili intratekalno širenje (1%), pleuralna punkcija (0,8%) i pneumotoraks (0,5%) (15). Stoga ova tehnika možda nije prikladna za mnoge operacije dojke u okviru dnevne njege (13).

PEC blok je periferni nervni blok koji je nedavno opisan. Smatra se sigurnom i efikasnom procedurom, anesteziolozi sve više preferiraju PEC blok nego PVB i torakalnu epiduralnu analgeziju (14). PEC blok ima neke prednosti, uključujući i nedostatak rizika od simpatektomije koja je obično povezana

s PVB i epiduralnom blokadom. Dodatno, PEC blok ima manje ograničenja u upotrebi antikoagulansa u poređenju sa PVB ili neuraksijalnim blokovima. PVB nije u stanju blokirati medijalne i lateralne pektoralne živce, kao ni duge torakalne i torakodorsalne živce. Stoga, pri izvođenju operacija dojke koje uključuju aksilarnu disekciju, postoji potencijal za nedostatak adekvatne analgezije. Nedavna studija je pokazala smanjenu postoperativnu potrošnju morfija u prva 24 sata i niže rezultate bola u prvih 12 sati u grupi koja je primala PEC blok, u poređenju sa PVB grupom za postoperativnu analgeziju u modificiranoj radikalnoj mastektomiji (1, 13, 15).

Fecho i ostali navode da je postoperativna bol klinički problem kod polovine pacijenata podvrgnutih operacijama dojke. Također naveli su da teška postoperativna bol traje skoro mjesec dana kod 25% pacijenata te 6-12 mjeseci kod 10% pacijenata (16).

Većinom se PEC blok izvodi u općoj anesteziji za ublažavanje postoperativnog bola. Bashandy i Abbas su sprovedi randomizirano kliničko ispitivanje sa 2 grupe pacijenata. Prvu grupu su činili pacijenti podvrgnuti operativnom zahvatu u općoj anesteziji, a drugu grupu su činili pacijenti podvrgnuti operativnom zahvatu u općoj anesteziji u kombinaciji sa PEC blokom. Pacijenti iz grupe sa PEC blokom su pokazali značajno niže VAS (engl. visual analogue scale) rezultate, nižu postoperativnu potrošnju morfija i nižu intraoperativnu potrošnju fentanila. U sobi za buđenje, postoperativna mučnina i povraćanje i sedacija bili su niži u grupi sa PAC blokom u poređenju sa kontrolnom grupom (15).

Iako osnovne naučne studije ukazuju na potencijalnu korist od regionalne anestezije i smanjenja odgovora na stres u toku operativnog zahvata te smanjenje potrebe za opioidnom analgezijom za sada je malo

kliničkih dokaza koji PEC blok smatraju superiornijim u odnosu na PVB, ali PEC ostaje kao alternativa PVB u postoperativnom kupiranju boli.

Reference:

1. An R, Wang D, Liang XL, Chen Q, Pang QY, Liu HL. The postoperative analgesic efficacy of different regional anesthesia techniques in breast cancer surgery: A network meta-analysis. *Front. Oncol* 2023; 13:1083000.
2. Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain* 2005; 119: 16–25.
3. Chan JJI, Thong SY, Tan MGE. Factors affecting postoperative pain and delay in discharge from the post-anesthesia care unit: A descriptive correlational study. *Proc Singapore Healthcare* 2018; 27:118–24.
4. Turan M, Karaman Y, Karaman S, Uyar M, Gonullu M. Postoperative chronic pain after breast surgery with or without cancer: Follow up 6 months. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:216.
5. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: A review. *JAMA Surg* 2017; 152:691–7.
6. Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, Van de Velde M, Bonnet F. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* 2020; 75:664–73.
7. Huang W, Wang W, Xie W, Chen Z, Liu Y. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in breast and thoracic surgery: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Anesth* 2020; 66:109900.
8. Lovett-Carter D, Kendall MC, McCormick ZL, Suh EI, Cohen AD, De Oliveira GS. Pectoral nerve blocks and postoperative pain outcomes after mastectomy: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44:923–28.
9. Chong M, Berbenetz N, Kumar K, Lin C. The serratus plane block for postoperative analgesia in breast and thoracic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44:1066–74.
10. Huan S, Deng Y, Wang J, Ji Y, Yin G. Efficacy and safety of paravertebral block versus intercostal nerve block in thoracic surgery and breast surgery: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2020; 15:e0237363
11. Liu SS, Ngeow JE, Yadeau JT. Ultrasound-guided regional anesthesia and analgesia: a qualitative systematic review. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34:47–59.
12. Riccio CA, Zeiderman MR, Chowdhry S, Brooks RM, Kelishadi SS, Tutela JP, et al. Plastic surgery of the breast: Keeping the nipple sensitive. *Eplasty* 2015; 15:e28.
13. Moon EJ, Kim SB, Chung JY, Song JY, Yi JW. Pectoral nerve block (Pecs block) with sedation for breast conserving surgery without general anesthesia. *Ann Surg Treat Res* 2017; 93:166–169.
14. Blanco R, Fajardo M, Parras MT. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2012; 59:470–475.
15. Bashandy GM, Abbas DN. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40:68–74.
16. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, Klauber-Demore N, Hultman CS, Blau WS. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain Med* 2009;10:708-15.

SEPSA I SEPTIČNI ŠOK – DEFINICIJA I NOVI DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Mirza Kovačević¹, Meliha Islambegović-Mehmedić¹

¹Odjel za Anesteziologiju,
reanimatologiju i intenzivno
liječenje,
Kantonalna bolnica Zenica

Kratki naslov:

Septični šok

Autor za korespondenciju:

Mirza Kovačević
Odjel za Anesteziologiju,
Reanimatologiju i Intenzivno
liječenje,
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica,
Bosna i Hercegovina
Tel: +387 32 447 000;
fax: +387 32 226 576;
E-mail: kovacevic.mirza@
hotmail.com

Sažetak

Sepsa i septički šok glavni su uzroci smrtnosti među kritično hospitaliziranim pacijentima. Septično stanje nastaje zbog nereguliranog odgovora domaćina na infekciju, što dovodi do upalnog oštećenja gotovo svakog organskog sistema. Rano prepoznavanje sepse i odgovarajući tretman antibioticima, tečnostima i vazopresorima je od suštinskog značaja za smanjenje smrtnosti. Ovaj rad rezimira trenutnu definiciju i nove dijagnostičke kriterije sepse i septičkog šoka.

Ključne riječi: sepsa, septični šok, definicija, etiologija, mortalitet

Epidemiologija

Uprkos visokom mortalitetu, sveobuhvatnim epidemiološkim podacima na globalnom nivou epidemiološki podaci sepse i septičnog šoka još uvijek nedostaju. Provizorna ekstrapolacija podataka iz visoko razvijenih zemalja pokazuju da se sepsa javlja u 31,5 miliona slučajeva i 19,4 miliona slučajeva teške sepse globalno svake godine, sa potencijalno 5,3 miliona smrtnih slučajeva godišnje (1).

Ovi brojevi su jednostavne procjene jer saznanja o incidenci i mortalitetu sepse u slabo razvijenim zemljama su i dalje oskudna zbog poteškoća u generiranju procjene nivoa stanovništva u ovim

regijama (2). Sepsa se također ne prati u globalnim izvještajima o teretu bolesti koja je objavila Svjetska zdravstvena organizacija, koje prate incidenciju, mortalitet i faktore rizika od najvažnijih bolesti u svijetu. S obzirom na visoku prevalenciju zaraznih bolesti povezanih s povećanim rizikom od sepse i septičnog šoka, kao što su HIV, netifusna salmonela i *Streptococcus pneumoniae*, značajno teret sepse treba očekivati u regijama zahvaćenim ovim bolestima (4).

Infekcije donjeg respiratornog trakta rangirane su na drugom mjestu među vodećim uzrocima povezanih sa

mortalitetom i uzrok su 3,4 miliona smrtnih slučajeva u svijetu, od kojih se značajan broj može povezati sa sepsom (Michaud, 2009). Slično, malarija i virusne infekcije kao npr denga groznica je također glavni izvor sistemskih infekcija kod osoba u slabo i srednje razvijenim zemljama, gdje se većina ukupnih smrtnih slučajeva može pripisati sepsi (5). Savremene epidemiološke studije iz visoko razvijenih zemalja ukazuju na visoku incidenciju stope bolničke sepse, u rasponu od 194 na 100.000 stanovnika u Australiji u 2003. (6) do 580 na 100.000 stanovnika u Sjedinjenim Državama u 2006. (7). U Njemačkoj je povećana incidencija bolnički liječenih slučajeva sepse između 2007. i 2013. od 256 do 335 slučajeva na 100.000 stanovnika; udio pacijenata sa teškom sepsom povećan je sa 27% na 41%. Nadalje, za visko razvijene zemlje, nekoliko prospektivnih i retrospektivnih epidemioloških studija su dale podatke o incidenciji, prevalencijama, periodu prevalencije i smrtnosti od sepse. Ovi izvještaji su pokazali rezultate za nivoe stanovništva; nekoliko je sugeriralo dramatično povećanje pojavnosti sepse (8). Međutim, tumačenje ovih nalaza je otežano činjenicom da mnoge studije koriste različite metode i definicije sepse, uključujući kriterije konsenzusa iz 1991. godine ili izvedene iz Međunarodne klasifikacije bolesti (ICD) prema SZO. Mnoge baze podataka su uključivale kriterije konsenzusa iz 1991. godine gdje su infekcije (obično karakterizirane groznicom, pratećom tahikardijom i izmijenjenim broj bijelih krvnih zrnaca) i sepsa često bili različito definisane. Shodno tome, u zavisnosti od kodova koji se koriste za identifikaciju kliničke sepse, prevalencija se može značajno razlikovati (9,10). Nadalje, povećana incidencija sepse i septičnog šoka u nekim zdravstvenim sistemima se može pripisati povećanju kliničke svijesti i/ili finansijskim poticajima.

Etiologija

Septični šok se može razviti iz sepse uzrokovane bilo kojom vrstom infektivnog organizma i može nastati iz zajednica, bolnica ili drugih zdravstvenih ustanova (11). Najčešći krivac je upala pluća, koja čini oko polovinu svih slučajeva, praćenih intraabdominalnim infekcijama i infekcijama genitourinarnog trakta (12). Prvobitno se sepsa smatrala kao bolest specifično povezana s gram-negativnim bakterijama (13). Razlog je zato što se smatralo da sepsa nastaje isključivo kao odgovor na endotoksin – molekul za koji se smatralo da je

relativno specifičan za gram-negativne bakterije. Međutim, u proteklih 25 godina pokazalo se da su gram-pozitivne bakterije najčešći uzročnici sepse (14). Neke od najčešće izolovanih bakterija kod bolesnika u sepsi i septičnom šoku su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa* (15). Bakterijska sepsa stečena u bolnici, posebno kada je pacijent već u intenzivnoj njezi, ima tendenciju da prati mnogo teži tok od sepse zbog koje je pacijent primljen u bolnicu. Sepsa stečena u bolnici ima stopu smrtnosti dvostruko veću od sepse stečene van bolnice, sa izračunatom stopom bolničke smrtnosti od 19,2%. (16). Mikroorganizmi odgovorni za bolnički stečenu sepsu također se razlikuju; često su oportunistički i otporni na neke ili sve antibiotike prve linije koji se koriste za njihovo liječenje. Dok su patogene gram-negativne bakterije barem djelomično odgovorne za većinu slučajeva bakterijske sepse, u bolnički stečenoj sepsi prevladava heterogena mješavina. Veliki broj slučajeva može se pripisati vrstama *Pseudomonas* otpornih na lijekove (17). Druge uobičajene gram-negativne vrste uključuju *E. coli*, kao i *Klebsiella* i *Enterobacter*. Većina gram-pozitivnih s druge strane, može se pripisati vrstama *Staphylococcus*, posebno *Staphylococcus aureus* otpornim na meticilin (MRSA). Invazivne gljivične infekcije sve su češća etiologija sepse kod kritično bolesnih pacijenata, uzrokujući značajan morbiditet i smrtnost. Ovo može predstavljati razlog općeg porasta bolničkih slučajeva sepse, ili može odražavati neučinkovito liječenje bakterijskih infekcija, čime se gljivične infekcije promovišu na vodeću ulogu (19). Otprilike 17% sepse može se pripisati vrsti *Candida*, a 2% do 3% uzrokovano je *Aspergillusom* i drugima (20).

Najčešći identificirani virusi uzročnici sepse i septičnog šoka su virus denga (27%), zatim rinovirusi (23%), virusi gripe (14%) i respiratorni sincicijski virus (12%) (21). Smjernice kampanje Surviving Sepsis za liječenje kritično bolesnih odraslih osoba s COVID-19 dokumentiraju vrlo varijabilnu prevalenciju septičnog šoka kod ovih pacijenata u rasponu od 1 do 35% (22).

Faktori rizika

Većina faktora rizika se uglavnom oslanjaju na pacijentovu predispoziciju za infekciju. Faktori

rizika za tešku sepsu povezani su sa pacijentovom predispozicijom za infekciju i sa vjerovatnoćom akutne disfunkcije organa ako se infekcija razvije. Postoje mnogi dobro poznati faktori rizika za infekcije koje najčešće izazivaju tešku sepsu i septički šok, uključujući kronične bolesti (npr. sindrom stečene imunodeficijencije, kroničnu opstruktivnu bolest pluća i mnoge vrste raka) i upotrebu imunosupresivnih lijekova (23). Međutim kod pacijenata sa takvim infekcijama, faktori rizika za disfunkciju organa su manje proučeni, ali verovatno uključuju uzročnike i genetsku predispoziciju pacijenta, osnovno zdravstveno stanje i postojeću funkciju organa, zajedno sa pravovremenošću terapijske intervencije (24). Dob, pol, i rasa ili etnička grupa utiču na incidencu teške sepse, koja je veća kod novorođenčadi i starijih osoba nego u drugim starosnim grupama, veća kod muškaraca nego kod žena i veća kod crnaca nego kod bijelaca (25).

Mortalitet

Procjene sepse i septičnog šoka povezane s bolničkim mortalitetom su jednako zbunjujuće. Između 1999. i 2009. godine smrtnost koja se pripisuje septičnom stanju se smanjila na osnovu podataka dobijenih iz administrativnih baza podataka. Međutim, u mnogim slučajevima, posebno kod pacijenata sa hroničnim bolestima kao što su rak, kongestivno zatajenje srca i hronične opstruktivne bolesti pluća, službena evidencija o smrti često prijavljuju osnovnu bolest, a ne neposredni uzrok smrti (sepsa), što može doprinijeti do očiglednog potcjenjivanja mortaliteta od sepse (26). Podaci iz Australije i Novog Zelanda posebno sugeriraju da su ukupne stope smrtnosti koje se mogu pripisati sepsi u opadanju (27). Iako se postotci pacijenata koji su umrli u bolnici smanjuju, pokazalo se da ukupne stope mortaliteta imaju tendenciju rasta, zbog očiglednog povećanja broja pacijenata sa sepsom (28). Manje je jasno da li smrtnost od septičnog šoka opada. Prijavljeni podaci prijavljeni pokazuju da je smrtnost od septičnog šoka opala po stopi uporedivo sa onima kod sepse. Međutim, površna analiza podataka iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja sugerišu da smrtnost od septičnog šoka sporije opada nego kod sepse. Problem je, dijelom, što smrtnost od septičnog šoka dramatično varira ovisno o stručnosti i iskustvu centara za liječenje. U nekim zemljama, mortalitet od septičnog šoka se i dalje približava 50%, dok je u drugim smrtnost

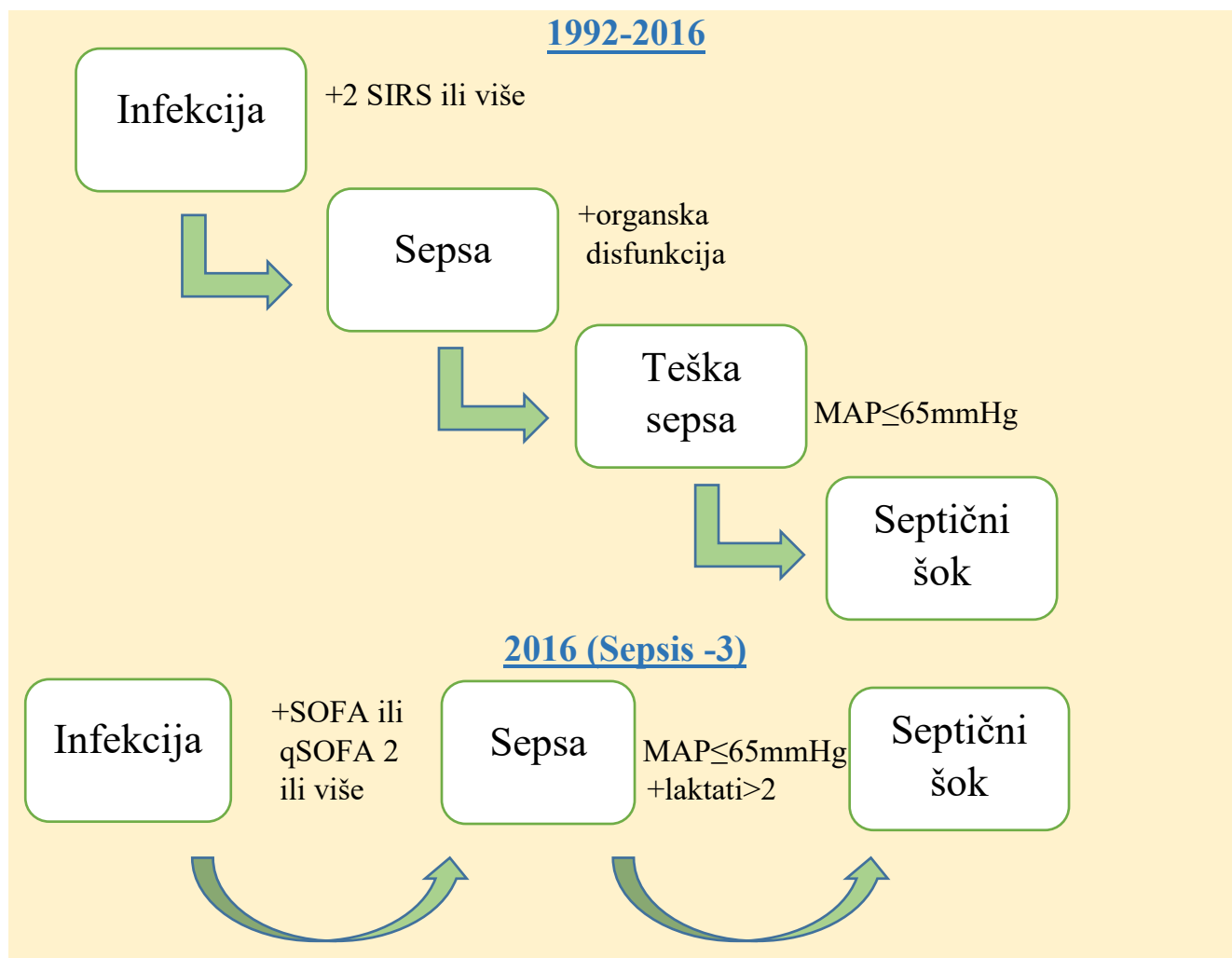
prijavljena na 20–30% (29). Ukupno smanjenje smrtnosti od bolničke sepse, a moguće i septičkog šoka, je ohrabrujući. Međutim, s obzirom na to da je ukupna incidencija sepse naizgled u porastu na veće stope, ukupna smrtnost se ne poboljšava značajno, što pokazuje da se nastavlja veličina izazova.

Definicija i dijagnostički kriteriji

Prva definicija sepse, objavljena 1992. godine, zasnivala se na sumnji ili dokazanoj infekciji sa dva ili više kriterijuma sindroma sistemskog upalnog odgovora (SIRS). Sepsa je tada definisana, kao prisustvo dva ili više SIRS kriterijuma sa potvrđenom infekcijom ili sumnjom na infekciju kao osnovim uzrokom. Ako su pristuni znaci disfunkcije organa, dijagnoza se mijenja u tešku sepsu (30).

Septički šok je definisan prisustvom akutnog zatajenja cirkulacije i arterijske hipotenzije zajedno sa karakteristikama sepse. Do nedavno, definicije sepse, septičkog šoka i disfunkcije organa ostali su isti duže preko 20 godina. Zbog netačnosti prethodnih definicija i kriterijuma, nove smjernice su objavljene od strane kampanje za preživljavanje od sepse (SSC) 2016. godine a koju je činila multidisciplinarna radna grupa pokrenuta od strane Društva za kritično oboljele u Sjedinjenim Državama i Evropsko društvo za intenzivnu medicinu (31) (Slika 1).

Pošto ne postoji zlatni standard test za sepsu, radna grupa je odlučila da se pojavi sa definicijama i kliničkim kriterijumima koji bi bili jasni, korisni i validni. Umjesto korištenja SIRS kriterija za procjenu sepse, nove smjernice predlažu korištenje rezultata skora sekvencijalnog zatajenja organa (SOFA) i brzog SOFA skor rezultata za hitne slučajeve (32). Treći međunarodni konsenzus 2016. godine za sepsu i septični šok (Sepsis-3) definiše sepsu kao po život opasan poremećaj funkcije organa koji je rezultat disreguliranog odgovora domaćina na infekciju, a septički šok kao podskup promjena u sepsi u kome su temeljne cirkulatorne, stanične i metaboličke abnormalnosti duboke dovoljno da značajno povećaju rizik od smrtnosti (33). Septički šok je također definiran kao trajna hipotenzija koja zahtijeva primjenu vazopresora da bi se postigla srednja vrijednost arterijskog krvnog pritiska ≥ 65 mmHg uprkos adekvatnoj reanimaciji kristaloidima i nivou laktata >2 mmol/L (34). Ove nove definicije su se više fokusirale na upalnu disfunkciju organa.



Slika 1. Definicije sepse i septičkog šoka tokom godina

Zaključak

Iako je incidencija sepse i septičnog šoka i dalje u porastu, podaci iz kampanje protiv sepse pokazuju pozitivne rezultate. Činjenica je da su dijagnostički kriteriji i definicija septičnog stanja promijenili sa

njihovom revizijom naglašava važnost poznavanja istih sa ranim prepoznavanjem i započinjanjem hitne reanimacije i liječenja.

Reference:

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193(3):259-72.
2. Jawad I, Luksic I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. J Glob Health 2012; 2:010404.
3. Gordon MA, Walsh AL, Chaponda M, Soko D, Mbwini M, Molyneux ME, Gordon SB. Bacteraemia and mortality among adult medical admissions in Malawi--predominance of non-typhi salmonellae and Streptococcus pneumoniae. J Infect 2001; 42(1):44-9.
4. Van den Boogaard W, Manzi M, Harries AD, Reid AJ. Causes of pediatric mortality and case-fatality rates in eight Medecins Sans Frontieres-supported hospitals in Africa. Public Health Action 2012; 2:117-121.
5. Sundararajan V, Macisaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. Crit Care Med 2005; 33:71-80.

6. Seymour CW, Iwashyna TJ, Cooke CR, Hough CL, Martin GS. Marital status and the epidemiology and outcomes of sepsis. *Chest* 2010; 137:1289–96.
7. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244–50.
8. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA* 2014; 312(1):90–2.
9. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. What is the best method for estimating the burden of severe sepsis in the United States? *J Crit Care* 2012; 27:414.e1–414.e9.
10. Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, Pan ZK. Characterization of Pathogenic Sepsis Etiologies and Patient Profiles: A Novel Approach to Triage and Treatment. *Microbiol Insights* 2019; 12:1178636118825081.
11. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10(6):701–6.
12. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence* 2014; 5(1):213–8.
13. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16):1546–54.
14. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, Maki DG, Freebairn RC, Kinasevitz GT, Dhainaut JF, Yan SB, Williams MD, Graham DE, et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated) *Clin Infect Dis* 2003; 37:50–8.
15. Meyer MD, Harhay MO, Small DS, et al. Temporal trends in incidence, sepsis-related mortality, and hospital-based acute care after sepsis. *Crit Care Med* 2018; 46:354–60.
16. Palavutitotai N, Jitmuang A, Tongsai S, Kiratisin P, Angkasekwinai N. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLoS ONE* 2018; 13:e0193431.
17. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, Edlund C. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: *Candida* colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis* 2008; 40:145–53.
18. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014; 5:4–11.
19. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol* 2018; 9:2147.
20. Cidade JP, Coelho LM, Costa V, Morais R, Moniz P, Morais L, Fidalgo P, Tralhão A, Paulino C, Nora D, Valério B, Mendes V, Tapadinhas C, Póvoa P. Septic shock 3.0 criteria application in severe COVID-19 patients: An unattended sepsis population with high mortality risk. *World J Crit Care Med* 2022; 11(4):246–54.
21. Waterer GW, Bruns AH. Genetic risk of acute pulmonary infections and sepsis. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4:229–38.
22. Chung LP, Waterer GW. Genetic predisposition to respiratory infection and sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48:250–68.
23. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, Angus DC. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA* 2010; 303(24):2495–503.
24. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care — reasons for caution. *N Engl J Med* 2014; 370:1673–6.
25. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand. 2000–2012. *JAMA* 2014; 311:1308–16.
26. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013; 41:1167–74.
27. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 2006; 34(2):344–53.
28. Mehta A, Khalid A, Swaroop M. Sepsis and Septic Shock. *Clinical Management of Shock - The Science and Art of Physiological Restoration* 2019.
29. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):801–10.
30. Nunnally ME, Patel A. Sepsis - What's new in 2019? *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32(2):163–8.
31. Scott MC. Defining and Diagnosing Sepsis. *Emerg Med Clin North Am* 2017; 35(1):1–9.
32. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16045.

MULTIPLI MIJELOM

Jasmina Omerović¹, Amna Uzunović¹, Adnan Bureković¹, Nadir Omerović², Sanja Nikić³, Lejla Mujbegović⁴

¹Odjeljenje hematologije,

²Odjel otorinolaringologije
i maksilofacijalne hirurgije,

³Transfuzijski centar,

⁴Odjel patologije,
Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Multipli mijelom

Autor za korespondenciju:

Jasmina Omerović
Odjeljenje hematologije
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72000 Zenica, Bosna
i Hercegovina
Telefon: +387 63 817 426
E-mail: jasminaomerovic1977@
hotmail.com

Sažetak

Multipli mijelom (MM) je diseminirani zloćudni tumor karakteriziran neoplastičnom proliferacijom plazma stanica koje produciraju monoklonalni imunoglobulin.

Prosječno vrijeme za koje se postavi dijagnoza multiplog mijeloma je 108.6 dana, dok kod 25% pacijenata prođe i više od osam mjeseci. Odgođeno postavljanje dijagnoze ima utjecaja na kvalitetu života i u konačnici na ukupno preživljenje ovih pacijenata.

Tipično, bolest se prezentira osteolitičkim lezijama, anemijom, azotemijom, hiperkalcemijom, čestim infekcijama.

Danas se u tretmanu mijeloma u svijetu sve manje koriste bazični citostatici, a sve više druge vrste lijekova kao što su imunomodulatori, inhibitori proteasoma, monoklonalna antitijela itd.

Tijek i prognoza bolesti ovise o kliničkom stadiju, biologiji same bolesti, faktorima udruženim sa samim pacijentom uključujući, pridružene bolesti i starosnu dob.

Ključne riječi: multipli mijelom, rana dijagnoza, terapijski pristup, prognoza

Uvod i definicija

Multipli mijelom (MM) je diseminirani zloćudni tumor karakteriziran neoplastičnom proliferacijom plazma stanica koje produciraju monoklonalni imunoglobulin. Proliferacija plazma stanica u koštanoj srži rezultira ekstenzivnom koštanom destrukcijom sa posljedičnom osteopenijom/osteoporozom, osteolitičkim lezijama i patološkim frakturama (2,5).

Epidemiologija bolesti

Prema novijim epidemiološkim podacima MM čini oko 17% svih zloćudnih hematoloških bolesti, pojavljuje se većinom u starijih ljudi, češće kod muškaraca nego

žena (1.4:1), iako skora klinička iskustva ukazuju na pojavu bolesti u sve mlađim dobnim skupinama (5).

Ne postoji zvanični registar oboljelih od multiplog mijeloma u našoj zemlji niti zvanični podaci o incidenci obolijevanja od MM u BiH. Prema posljednjim nezvaničnim podacima Udruženja oboljelih od multiplog mijeloma, mijelodisplastičnog sindroma i drugih rijetkih krvnih bolesti u BiH incidenca je oko 200 oboljelih godišnje. U praksi je primijećen porast novodijagnosticiranih pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma u posljednjih par godina.

Etiologija i patofiziologija bolesti

Etiologija bolesti je nepoznata. Kao mogući uzroci nastanka bolesti navode se genetska predispozicija u tijesnoj vezi sa toksičnim utjecajima iz životne sredine (jonizirajuće zračenje, pesticidi, teški metali, benzen i slično). Opisani su i porodični klasteri vezani za pojavu mijeloma (2).

Razvoju MM prethodi premaligna promjena kojom nastaje klon plazma stanica koje proizvodi M-protein. Nastali klon čini malu populaciju stanica poznatu kao MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance). Za nastanak ove populacije stanica važne su citogenetske promjene koje obično zahvaćaju gen za teški lanac imunoglobulina (IgH) ili su posljedica trisomije, a u manjeg broja bolesnika javljaju se obje promjene, translokacije se javljaju u oko 50% bolesnika. Sekundarne hromozomske promjene dovode do transformacije MGUS u MM, to su translokacije IgG koje uključuju c-MYC onkogen i vrlo rijetko 1q21, 6p25 i 20q11. (1,2). Loš prognostički znak je hromozomska promjena del17p13 i preživljenje u bolesnika s tom promjenom je kraće. Citokini imaju ulogu u patogenezi multiplog mijeloma, a najvažnijim se smatra interleukin-6; njegova pojačana ekspresija povezuje se sa otpornošću na apoptozu. Mikrookoliš koštane srži ima utjecaj na razvoj MM (npr. pojačana angiogeneza).

Znakovi i simptomi bolesti

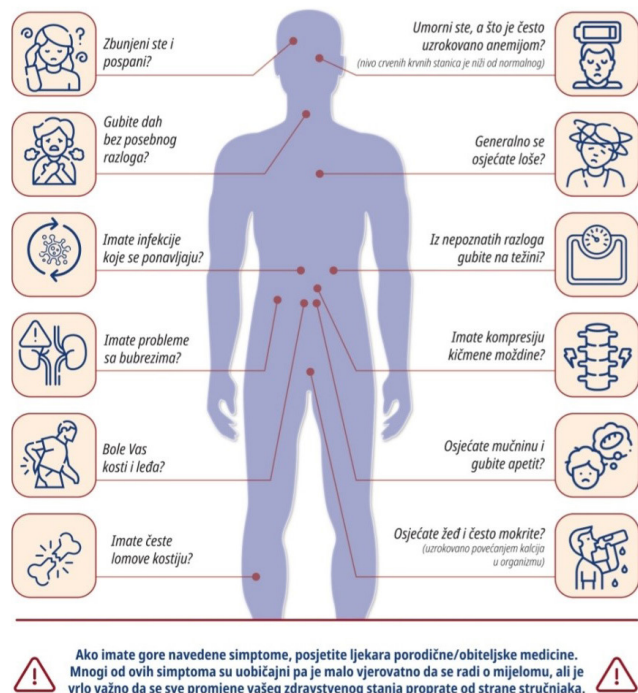
Različite subjektivne tegobe dovode pacijenta ljekaru. Širok je dijapazon tegoba na koje se žale, ali je uvijek potrebno započeti dalju dijagnostiku kada su prisutni neki od sljedećih simptoma: izraženo zamaranje, bolovi u kostima, tegobe sa mokrenjem, česte infekcije, neurološki simptomi kao što su konfuzija, dezorijentacija, agresivnost, pojava krvarenja ili tromboza, sistemske B tegobe (gubitak na tjelesnoj težini više od 10% u posljednjih šest mjeseci uz normalan unos hrane, intenzivan svrbež kože, povišena tjelesna temperatura i bez znakova infekcije, pojačano znojenje u večernjim satima koje je toliko intenzivno da se pacijent mora presvlačiti).

Simptomi i znakovi bolesti prikazani su i na letku namijenjenom pacijentima koji je obavljen u suradnji udruženja oboljelih u Republici Hrvatskoj i Bosni i Hercegovini (slika 1).

Ukoliko se pacijent javi s nekim od navedenih

ZNAKOVI I SIMPTOMI MIJELOMA

DA LI STE ZNALI?
AKO IMATE VEĆINU ILI NEKE OD SLJEDEĆIH ZNAKOVA I SIMPTOMA, TO ČESTO MOŽE UPUĆIVATI NA MIJELOM:



**RANA DIJAGNOZA,
BOLJA PROGNOZA!**



Mijelom
u BiH



HIF Hemofarm
ISTRAŽIVAČKI CENTAR

Slika 1. Znakovi i simptomi bolesti

simptoma, potrebno je posumnjati na MM i već na nivou primarne zdravstvene zaštite uraditi nalaze: sedimentacija eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), kompletna krvna slika sa diferencijalnom krvnom slikom (KKS/DKS), urea, kreatinin, jonogram sa kalcijem i fosforom, alkalna fosfataza, proteini ukupni, albumini, globulini, standardni radiogram (RTG) bolnih kostiju. Nakon urađenih analiza, pacijenta uputiti na dalju obradu na nivou bolničke zdravstvene zaštite. Pomoć pri dijagnostici može biti i tzv. RAKK (engl. CRAB) obrazac kao putokaz kod sumnje na mogući MM (slika 2).

RAKK PUTOKAZ ZA RANU DIJAGNOZU MULTIPLOG MIJELOMA

RAKK: 4 KLJUČNE KARAKTERISTIKE MIJELOMA



POSUMNJAJTE NA MIJELOM UKOLIKO POSTOJE

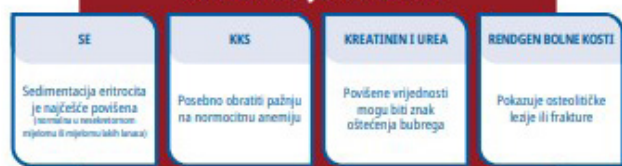
- Dugotrajni bolovi u leđima i kostima (> 4-6 sedmica)
- Opća slabost i umor
- Ponavljajuće i dugotrajne infekcije (pluća, m. mjehur)
- Povišena sedimentacija eritrocita
- Oslabljena funkcija bubrega
- Krvarenja iz nosa i modrice nepoznatog uzroka

RANA DIJAGNOZA

50% bolji ishod liječenja u prvoj godini, ako na dijagnozu posumnja ljekar porodičnoobiteljske medicine

BOLJA PROGNOZA!

ZATRAŽITE SLJEDEĆE NALAZE



UPUTITE PACIJENTA HEMATOLOGU

U slučaju dugotrajne prisutnosti ili ponavljanja navedenih simptoma i/ili u slučaju ako su navedene pretrage rezultirale lošim nalazima.



Slika 2. RAKK (CRAB) obrazac

Klinička slika

Oko 20% bolesnika pri postavljenju dijagnoze nema simptoma, kao slučajni laboratorijski nalazi mogu se naći ubrzana sedimentacija eritrocita, povišene vrijednosti ukupnih proteina, albuminsko/globulinska inverzija, povišene vrijednosti azotnih materija i drugo.

Tipično, bolest se prezentira osteolitičkim lezijama, anemijom, azotemijom, hiperkalcemijom, čestim infekcijama. U često prisutne, nespecifične simptome ubrajaju se smanjenje kondicije, slabost, gubitak apetita, mučnine, povraćanje, sistemske B tegobe.

Koštana bolest je prisutna u 70% pacijenata kod postavljanja dijagnoze, a nastaje zbog pojačane aktivnosti osteoklasta što rezultira osteolitičkim promjenama, kompresivnim frakturama kralježaka, rebara i dugih kostiju. Klinički se koštana bolest manifestira dugotrajnim bolovima u leđima i

kostima (> 4-6 tjedana). Anemija je normocitna i normokromna i prisutna je u oko 60% novootkrivenih bolesnika. Anemija nastaje zbog infiltracije koštane srži patološkim plazma stanicama, potiskivanja normalne hematopoeze te snižene proizvodnje eritropoetina. Hiperkalcemija je prisutna u 20% novodijagnosticiranih pacijenata, a nastaje zbog progresivne destrukcije kosti. Klinički se manifestira kao mučnina, umor, smetenost, poliurija, opstipacija.

Bubrežno zatajenje je prisutno u oko 20% novodijagnosticiranih i u još 20% pacijenata nastaje u kasnijim stadijima bolesti, nastaje zbog začepjenja distalnih tubula Bence-Jonesovim proteinom uz hiperkalcemiju, hiperuricemiju, dehidrataciju.

Oboljeli od MM imaju česte infekcije zbog poremećenog stvaranja protutijela tj. supresije humoralne (zdravih imunoglobulina) i stanične imunosti, a u uznapredovaloj bolesti zbog infiltracije koštane srži i potiskivanja normalne hematopoeze dolazi do granulocitopenije.

Skloni su i trombozama, sama maligna bolest je prokoagulabilno stanje, također visoke koncentracije paraproteina u cirkulaciji pogoduju trombotskim incidentima, a dešavaju se i krvarenja jer mijelomski paraprotein može utjecati na funkciju faktora zgrušavanja i trombocita, kao što i visoka infiltracija koštane srži tumorom dovodi do potiskivanja normalne hematopoeze i pojave trombocitopenije.

Pri samoj dijagnozi bolesti, u oko 10% slučajeva, susreću se bolesnici sa hiperviskoznim sindromom zbog izražene paraproteinemije, češće u slučajevima IgA mijeloma zbog tendence IgA paraproteina da formira polimere. Širok je dijapazon simptoma kojim se manifestira, kao što su sklonost krvarenju, smetnje vida i sluha, simptomi središnjeg živčanog sustava (izražene glavobolje, konfuznost, psihomotorni nemir, konvulzije, koma), znakovi popuštanja srca (1, 2, 5).

Dijagnoza i klinički stadij bolesti

Kako do konačne dijagnoze i koliko je rana dijagnoza bitna za pacijenta? Prema statističkim podacima Evropskog udruženja pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma, prođe i jedan mjesec od pojave simptoma prije nego pacijent potraži pomoć i javi se obiteljskom liječniku, a u 25% slučajeva i duže od tri mjeseca. Također, pacijenti se svome liječniku jave tri

i više puta prije nego se započne neka dijagnostička obrada. Prosječno vrijeme za koje se postavi dijagnoza multiplog mijeloma je 108.6 dana, dok kod 25% pacijenata prođe i više od osam mjeseci. Odgođeno postavljanje dijagnoze ima utjecaja na kvalitetu života i u konačnici na ukupno preživljenje ovih pacijenata. Rana dijagnoza u 50% slučajeva povezana je sa boljim ishodom liječenja, manje je uznapredovala bolest u slučajevima rane dijagnoze, manja su oštećenja ciljnih organa i bolesnici se počinju liječiti dok su boljeg općeg stanja i mogu podnijeti terapiju.

Dijagnostičke metode i konačna dijagnoza sa procjenom proširenosti mijeloma kao i procjenom prisustva komorbiditeta uključuju širok dijapazon analiza i pretraga koje je potrebno uraditi. Laboratorijski nalazi uključuju: SE, CRP, KKS/DKS, parametre bubrežne funkcije, kalcij, proteinogram, imunoglobulini, beta-2 mikroglobulin. Rade se i kappa i lambda laki lanci imunoglobulina u serumu i urinu, elektroforeza i imunofiksacija proteina, imunofenotipizacija koštane srži protočnom citometrijom, aspiraciona punkcija (citogenetske analize i mijelogram) i biopsija koštane srži, radiološka dijagnostika (RTG, CT, PET/CT, MRI) (3, 4, 5). U sklopu procjene funkcije ostalih organskih sistema radi se i dodatna dijagnostika kao što su npr. UZV srca, UZV abdomena, hepatitis markeri i HIV.

Pri dijagnozi potrebno je utvrditi da li je bolesnik već u fazi aktivne simptomatske bolesti ili ispunjava kriterije za dijagnozu asimptomatskog MM ili MGUS-a. Zasebni entiteti su i solitarni plazmocitom, kao i plazmastična leukemija (2,5).

1. Monoklonalna gamopatija neutvrđenog značaja (MGUS-Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) odnosi se na nalaz monoklonskog protein bez prisustva drugih znakova bolesti. Kriteriji za MGUS su: monoklonski protein u serumu <30 g/L, infiltracija koštane srži plazma stanicama $<10\%$, bez znakova oštećenja ciljnih organa. MGUS nije rijetka pojava osobito u starijih bolesnika. Kod jednog dijela bolesnika može prijeći u simptomatski multipli mijelom, pa se ovi pacijenti moraju pratiti jer vjerovatnoća da će MGUS preći u MM raste za 1% sa svakom godinom.
2. Smoldering multipli mijelom- SMM (asimptomatski, indolentni, "šunjajući" mijelom)

je stanje u kojem je koncentracija monoklalnog proteina i udio plazma stanica u koštanoj srži veći nego u pacijenata sa MGUS-om, ali ne postoje znaci bolesti i oštećenja ciljnih organa. Pacijenti nisu anemični, nemaju hiperkalcemiju, promjene na kostima ni znake smanjene bubrežne funkcije. Kriteriji za asimptomatski multipli mijelom su: monoklonski protein u serumu >30 g/L, infiltracija koštane srži plazma stanicama $>10\%$ do $<60\%$, bez znakova oštećenja ciljnih organa. Asimptomatski MM ne zahtijeva liječenje već samo praćenje jer se kod većine pacijenata tokom vremena razvija simptomatski MM koji zahtijeva liječenje. Oko 10% pacijenata tokom prvih pet godina od dijagnoze SMM napreduje ka simptomatskom MM; nakon pet godina rizik pada na 3%; a nakon desetogodišnjeg razdoblja rizik pada na 1% prema Multiple Myeloma Foundation.

3. Solitarni i ekstramedularni plazmacitom je zloćudna bolest plazma stanica koja se prezentira kao solidni tumor plazma stanica u kosti ili drugim organima (ekstramedularno), a bez proširenosti u koštanoj srži i bez oštećenja drugih organa.
4. Plazmastična leukemija se manifestira pojavom zloćudnih plazma stanica u krvi, javlja se u svega 1-4% pacijenata i karakterizira je kraće preživljenje pacijenata.
5. Simptomatski multipli mijelom.

Simptomatski multipli mijelom

Klinički stadiji bolesti. The revised International Staging System (R-ISS) (slika 4) računa se kalkulacijom serumskog beta-2 mikroglobulina, albumina, laktat dehidrogenaze i određenom grupom hormozomskih abnormalnosti. Ovaj scoring sistem stratificira pacijente u tri rizične skupine sa različitom prognozom bolesti i sveukupnim preživljenjem (Slika 3).

Citogenetske karakteristike. Zbog njihove prognostičke važnosti rade se FISH (fluorescentna in situ hibridizacija) testovi; t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), amplifikacija 1q i p53 mutacija smatraju se visokorizičnim citogenetskim promjenama (6).

Biologija bolesti. Razlike u biologiji bolesti mogu utjecati na klinički tijek i rezultirati u značajno različitim ishodima liječenja kod bolesnika sličnih

Revised International Staging System for multiple myeloma

Stage I	Stage II	Stage III
All of the following: ■ B2M <3.5 mg/L ■ Serum albumin ≥3.5 g/dL ■ Normal LDH ■ No del(17p), t(4;14), or t(14;16) by FISH	Neither stage I nor stage III	B2M ≥5.5 mg/L and elevated LDH -and/or- del(17p), t(4;14), or t(14;16) by FISH

B2M: beta-2 microglobulin; LDH: lactate dehydrogenase; FISH: fluorescence in situ hybridization.

Adapted from: Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2015; 33:2863.

Slika 3. R- ISS klinički stadiji bolesti

kliničkih stadija bolesti. Neki od indikatora loše prognoze su atipični imunofenotip plazma stanica koštane srži kao i njihov visoki proliferativni indeks, povećana koncentracija cirkulirajućih plazma stanica u krvi, prisustvo ekstramedularne bolesti.

Faktori od strane pacijenta. Klinički ishod liječenja oboljelih od mijeloma ovisi o složenoj interakciji između biologije patoloških plazma stanica i faktora specifičnih za samog pacijenta kao što su starosna dob, performans status i pridružene bolesti. Pacijenti čije pridružene bolesti limitiraju izbor terapijskog pristupa imaju lošiju prognozu čak i kad se sama priroda bolesti ne klasificira u visokorizičnu (5).

Terapija

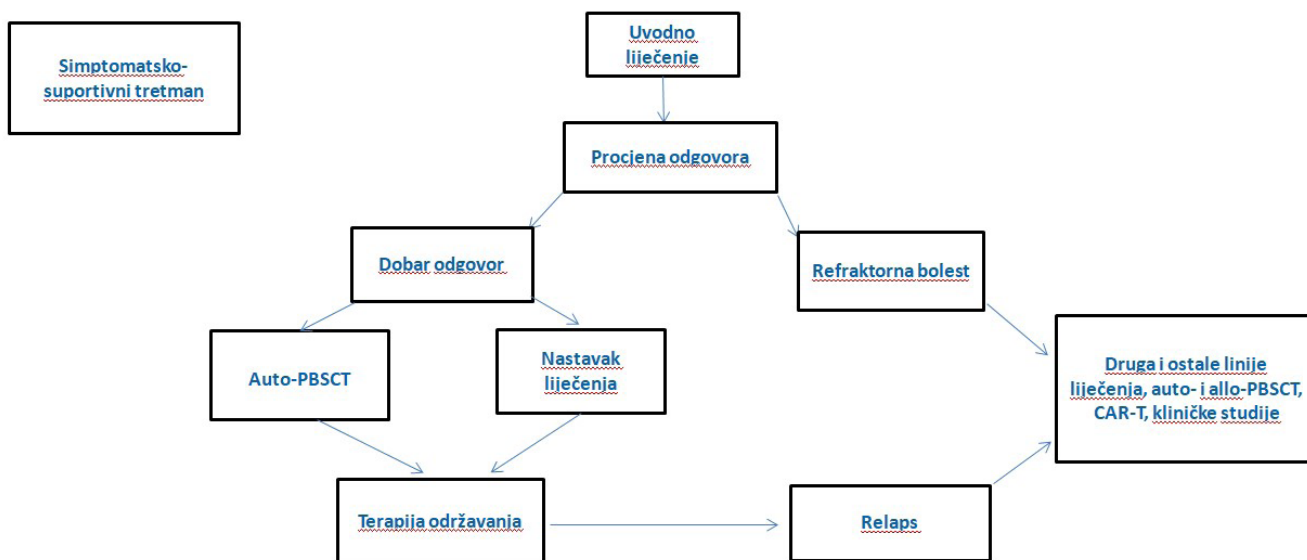
U liječenju oboljelih od multiplog mijeloma velika su pomoć postojeće ESMO (European Society for Medical Oncology) i NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) smjernice. U svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste se i KroHem (Hrvatska kooperativna udruga za hematološke bolesti) smjernice.

Danas se u tretmanu mijeloma u svijetu sve manje koriste bazični citostatici, a sve više druge vrste lijekova kao što su imunomodulatori (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitori proteasoma (bortezomib, carfilzomib, iksazomib),

monoklona antitijela (daratumumab, elotuzumab, isatuksimab) itd. U tretmanu se koriste i autologna transplantacija matičnih stanica hematopoeze (auto-PBST), druge i naredne linije terapije u slučaju relapsno- refraktorne bolesti, alogena transplantacija matičnih stanica hematopoeze (allo-PBSCT), CAR-T terapija (terapija T stanicama s kimeričnim antigen receptorom), studijski lijekovi, radioterapijski tretman, terapija bisfosfonatima. Shematski prikaz postupnika pri liječenju prikazan je na slici 4. Bitna značajka su i tretman vertebrologa, stomatologa, fizikalni tretman (3,4).

Sem specifičnog hematološkog liječenja za pacijente oboljele od multiplog mijeloma bitna je i umjerena fizička aktivnost, adekvatna ishrana o kojoj se dosta piše i u materijalima namijenjenim samim pacijentima kao i ostala simptomatsko/ suportivna terapija uz liječenje već postojećih pridruženih bolesti. Pacijenti se suočavaju sa brojnim psihološkim problemima: suočavanje sa dijagnozom, briga zbog neizvjesne budućnosti, strah, osjećaj usamljenosti, tjeskoba, depresija. Bitna je dobra informiranost o bolesti (zdravstveni radnici, internet, stručni časopisi i knjige, razmjena informacija i iskustava sa drugim pacijentima) kao i razgovori sa medicinskim timom (obiteljski liječnik, hematolog, hematološka med. sestra, psiholog, psihijatar).

Postupnik liječenja oboljelih od multiplog mijeloma



Slika 4. Postupnik liječenja oboljelih od mutliplog mijeloma

Trenutno dostupne terapijske opcije u FBiH

Liječenje pacijenata oboljelih od malignih bolesti finansira ZZOR FBiH, tzv. Fond solidarnosti, a liječenje skupim lijekovima odobrava Komisija za citostatike ZZOR FBiH. Do unazad par godina ZZOR FBiH nije finansirao nijedan od lijekova koje sada koristimo za liječenje pacijenata, na raspolaganju su bili samo bazni citostatici. Thalidomid, bortezomib, lenalidomid mogli su se koristiti za liječenje samo ukoliko bi oboljeli sa svojim porodicama finansirali nabavku lijekova. Trenutno ZZOR FBiH nabavlja i odobrava liječenje bortezomibom i lenalidomidom” na teret” Fonda. I dalje nema na raspolaganju ixazomiba, daratumumaba, karfilzomiba, pomalidomida i dr. U slučaju neuspjeha liječenja,

relapsno/ refraktorne bolesti, terapijske opcije su male zbog i dalje ograničenog broja lijekova kojima se raspolaže.

Tijek i prognoza bolesti

Multipli mijelom heterogena je bolest, sa različitim dijapazonom znakova i simptoma bolesti, kao i brzinom progresije simptoma. Tijek i prognoza bolesti ovise o kliničkom stadiju, biologiji same bolesti, faktorima udruženim sa samim pacijentom uključujući pridružene bolesti i starosnu dob. Sve navedeno utječe i na odluku o izboru terapije, a u bosansko-hercegovačkim uvjetima uslovljeno je i dostupnošću terapije.

Reference

1. Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I i sar. Klinička hematologija. Zavod za udžbenike, Beograd 2012; 564-85
2. Labar B i sur. Hematologija. Školska knjiga, Zagreb 2017; 445-54
3. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology 2021; 32(3): 309-22
4. NCCN guidelines: Multiple myeloma. Version 3.2023 – December 8, 2022.
5. UpToDate: Multiple Myeloma. Staging and prognostic studies. Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis
6. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. American Journal of Hematology 2022; 97(8): 1086-107

Stručni članak

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U DJEČIJOJ DOBI

Esma Hodžić Suljić¹, Elma Smajlović²

¹Dom zdravlja Vitez;

²Odjel pedijatrije,
Kantonalna bolnica Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Hipertenzija

Autor za korespondenciju:

Esma Hodžić - Suljić
Dom zdravlja Vitez
Hrvatskih branitelja 2a,
Vitez
Bosna i Hercegovina
Tel: +387 30 711 664

Sažetak

Arterijska hipertenzija (AH) u dječijoj dobi predstavlja rastući izazov u javnom zdravstvu sa trendom porasta globalne prevalence, osobito kod djece sa prekomjernom tjelesnom težinom. Obzirom da visok arterijski pritisak u djetinjstvu najčešće znači visok arterijski pritisak u odrasloj dobi, sa rizikom za razvoj ranih kardiovaskularnih incidenata, posebna pažnja se treba posvetiti pravovremenoj dijagnostici i kontroli bolesti. Posljednje smjernice za dijagnostiku i liječenje arterijske hipertenzije dječije dobi izdate su od strane *European Society of Hypertension* (ESH), objavljene 2016., kao i smjernice *American Academy of Pediatrics* (AAP) iz 2017. kojima se stepenovanim pristupom olakšava postavljanje dijagnoze primarne ili sekundarne hipertenzije u praksi, a prema etiologiji adekvatan tretman i kontrola bolesti.

Ključne riječi: dječija dob, hipertenzija, liječenje

Uvod

Arterijskom hipertenzijom kod djece smatramo vrijednosti sistolnog ili dijastolnog krvnog pritiska iznad 95 pct u odnosu na dob, spol, i tjelesnu visinu djeteta, izmjerene u tri odvojena mjerenja (1).

Prema evropskim smjernicama, za djecu stariju od 16 godina, koriste se vrijednosti važeće za odrasle osobe, (1) dok se prema američkim smjernicama primjenjuju iste za djecu iznad 13 godina (2).

Teško je utvrditi tačnu prevalencu bolesti zbog razlika u definiciji i distribuciji referentnih vrijednosti, te razlika u metodologiji mjerenja pritiska. Prema meta analizi Song et al. u zadnje dvije decenije postoji trend porasta prevalence hipertenzije kod djece, osobito kod djece sa prekomjernom tjelesnom težinom. Globalna prevalenca kod osoba mlađih od 19 godina iznosi oko 4,00% za hipertenziju 1.stepena te 0,95% za hipertenziju 2. stepena. 2015. prevalenca se kretala od 4.32% (95% CI, 2.79%-6.63%) među djecom od 6 godina do 3.28% (95% CI, 2.25%-

4.77%) među adolescentima od 19 godina, i pikom od 7.89% (95% CI, 5.75%-10.75%) u dobi od 14 godina (3).

Stručni članak

Arterijsku hipertenziju kod djece u osnovi djelimo na primarnu i sekundarnu. Primarna hipertenzija je danas jedna od najčešćih hroničnih bolesti u adolescenciji (4). Dijagnostikuje se kod djece iznad 8 godina, najčešće u adolescenciji, te vrlo često kod gojazne djece koja u porodici imaju srodnike sa arterijskom hipertenzijom. Obično je asimptomatska, a češće je povišen sistolni nego dijastolni pritisak (5).

Što je arterijski pritisak viši a dijete mlađe, veća je vjerovatnoća da se radi o sekundarnoj hipertenziji. Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije su renalne parenhimske bolesti, renovaskularne bolesti i koarktacija aorte.

Kao zaseban entitet treba spomenuti hipertenziju bijelog mantila koja se definiše kao mjerenje povišenog art.pritiska u ljekarskoj ordinaciji, uz normalne vrijednosti izvan ordinacije; te maskiranu hipertenziju koja je suprotna hipertenziji bijelog mantila, a karakterišu je povišene vrijednosti art. pritiska zabilježene 24-satnim monitoringom pritiska, uz normalne vrijednosti mjerene u ordinaciji.

Tabela 1. Ispravno mjerenje arterijskog pritiska

Prije mjerenja dijete treba da sjedi u mirnoj prostoriji 10 minuta;
Pritisak mjeriti na obje ruke; ruka mora imati potporu; Dijete sjedi naslonjeno leđima s nogama na podu;
Mjerenje izvesti tri puta u razmacima od tri minuta, uzeti srednju vrijednost u obzir;
Pri mjerenju koristiti manžetnu primjerenih dimenzija: širina manžetne mora obuhvatiti 40% obima nadlaktice; (preuska manžetna daje lažno više, a preširoka lažno niže vrijednosti art.pritiska);
Zdravoj djeci iznad 3 godine potrebno je mjeriti pritisak jednom godišnje;
Djaci sa faktorima rizika (gojaznost, dijabetes, bubrežne bolesti, srčane mane) mjeriti pritisak pri svakoj posjeti;

Postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije započinje dobro uzetom anamnezom bolesti gdje su neizostavni podaci o navikama u ishrani, tjelesnoj aktivnosti, kao i detekcija simptoma koji ukazuju na moguću sekundarnu hipertenziju. U fizikalnom pregledu neophodno je izmjeriti težinu i visinu pacijenta, dobijene vrijednosti staviti na percentilne krivulje za dob i spol, a zatim vrijednosti percentile visine posmatrati kroz percentilne tablice za AH.

Dijete kod koga se notiraju vrijednosti art. pritiska iznad 95 pct za dob, spol i visinu, u više uzastopnih mjerenja u kućnim uslovima, zahtijeva dalju dijagnostičku obradu. To uključuje realizaciju 24 holtera arterijskog tlaka, laboratorijskih nalaza bubrežne funkcije, lipidnog statusa, hormonalne testove, ehokardiografski nalaz aorte.

Prvim dijagnostičkim korakom potvrđujemo dijagnozu art. hipertenzije, isključujemo hipertenziju bijelog ogrtača, vršimo klasifikaciju i ocjenjivanje težine hipertenzije, te procjenjujemo funkcionalnost ciljanih organa da bi se isključila sekundarna hipertenzija.

Opsežnija obrada se provodi kod mlađe djece (prije puberteta, <12 godina), kod sumnje na sekundarni uzrok hipertenzije. Neophodni nalazi uključuju

dodatne parametre bubrežne funkcije (RAP ili renin i aldosteron, color Doppler art. renalis, scintigrafiju bubrega i sl.), endokrinološku obradu (kortizol i ACTH u plazmi, slobodan kortizol u 24- satnom urinu, urinarni steroidni profil, hormone štitnjače, metanefrin, VMA i sl.).

Visoko-specijalizirana dijagnostička obrada rezervirana je za pacijente kod kojih nije razjašnjena etiologija sekundarne hipertenzije, a to uključuje slikovni prikaz renalnih arterija (CT ili MR angiografija, invazivna angiografija), slikovni prikaz nadbubrežne žlijezde, molekularno-genetička istraživanja i sl (6).

Tabela 2. Ocjenjivanje težine arterijske hipertenzije

Kategorija	0–15 godina SAT i/ili DAT (percentil)	≥ 16 godina SAT/ DAT (mmHg)
Normalan	<90. p.	<130/85
Visoko - normalan	90. p. do 95. p.	130–139/85–89
Hipertenzija	>95. p.	>140/90
Hipertenzija I stepena	95.-99. p. + 5 mmHg	140–159/90–99
Hipertenzija II stepena	>99. p. + 5 mmHg	160–179/100–109
ISH	SAT >95. p. DBP <90. p.	140/<90

Liječenje arterijske hipertenzije započinjemo nefarmakološkim tretmanom kod djece sa visoko – normalnim pritiskom ili hipertenzijom prvog stepena. Nefarmakološke metode treba nastaviti i u slučaju indiciranja farmakološke terapije.

The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) je klinički potvrđena strategija prehrane koja uključuje prehranu bogatu voćem, povrćem, mliječnim proizvodima s niskim sadržajem masnoće, cjelovite žitarice, ribu, perad, orašaste plodove, nemasno crveno meso, te ograničen unos šećera i soli (7).

Redovna tjelesna aktivnost ima pozitivan uticaj na smanjenje art. pritiska, pri čemu je važnija količina tjelesne aktivnosti nego intenzitet vježbanja. Redovna tjelesna aktivnost smanjuje sistolni art. pritisak za 7 do 12 mmHg, a dijastolni za 2 do 7 mmHg (8).

Pretiloj djeci s visoko – normalnim pritiskom i hipertenzijom prvog stepena treba savjetovati DASH prehranu i redovnu umjerenu do intenzivnu tjelesnu aktivnost.

Farmakološko liječenje se započinje kod simptomatske hipertenzije, hipertenzije 2. stepena,

oštećenja ciljanih organa, sekundarne hipertenzije, kod djece koja boluju od šećerne bolesti, i djece koja imaju tvrdokornu hipertenziju bez obzira na uspješno provedene nefarmakološke mjere u periodu od godinu dana. Terapiju uvodi pedijatar kardiolog (9).

Grupe lijekova za liječenje art. hipertenzije kod djece identične su kao i kod liječenja odraslih. Liječenje treba započeti jednim lijekom, a prednost imaju lijekovi koji se daju jednom na dan, radi bolje saradnje sa pacijentom.

Terapija se započinje sa najmanjom preporučenom dozom, uz postepeno titriranje doze na osnovu kućno izmjerenih vrijednosti pritiska. Ako se nakon 4 do 6 sedmica ne postigne zadovoljavajuće smanjenje vrijednosti pritiska, treba započeti povećanje doze.

Kada odgovor na monoterapiju nije zadovoljavajući preporučuje se politerapija kombiniranjem lijekova. Preporučuje se kombinacija lijekova iz različitih skupina koje imaju komplementarno djelovanje (npr. ACE inhibitor i diuretik, vazodilatator i diuretik ili beta-blokator).

Kao zaseban entitet treba spomenuti hipertenzivnu krizu, koja je životno ugrožavajuće stanje udruženo

s teškom hipertenzijom (arterijski pritisak 20% iznad 99. c. + 5 mmHg) i oštećenjem ciljanih organa (5). Prema engleskoj terminologiji razlikuje se hipertenzivna emergencija (HE) i hipertenzivna urgencija (HU).

HE je nagli skok art. pritiska, koji dovodi do oštećenja ciljanih organa sa izraženim simptomima poput zatajivanja srca, encefalopatije, poremećaja stanja svijesti, i drugih neuroloških ispada. Liječenje je uvijek parenteralno u jedinici intenzivne njege. HU može biti asimptomatski ili su prisutni blaži simptomi poput glavobolje, ali nema naglo nastalih oštećenja ciljanih organa. U slučaju HU-a može se dati peroralna terapija.

Zaključak

Pravovremena dijagnostika i liječenje arterijske hipertenzije u dječijoj dobi ključni su za sprečavanje nastanka ranih kardiovaskularnih incidenata u odrasloj dobi. Nefarmakološke metode imaju veliki značaj u liječenju hipertenzije, a farmakološko liječenje je indicirano kod onih pacijenata kod kojih nefarmakološko liječenje nije dalo zadovoljavajući efekat.

Reference

1. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34(10):1887-920.
2. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM; SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140(3):e20171904.
3. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, Rudan I. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019; 173(12):1154-63.
4. Falkner B. Recent clinical and translational advances in pediatric hypertension. *Hypertension* 2015; 65(5):926-31.
5. Raj M. Essential hypertension in adolescents and children: Recent advances in causative mechanisms. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15 Suppl 4(Suppl4):S367-73.
6. Göknar N, Çalışkan S. New guidelines for the diagnosis, evaluation, and treatment of pediatric hypertension. *Turk Pediatri Ars* 2020; 55(1):11-22.
7. Liliana Paula Bricarello, Fabiana Poltronieri, Ricardo Fernandes, Anabelle Retondario, Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, Francisco de Assis Guedes de Vasconcelos. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure, overweight and obesity in adolescents: A systematic review. *Clinical Nutrition ESPEN* 2018; 28:1-11.
8. Cohen JFW, Lehnerd ME, Houser RF, Rimm EB. Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet, Weight Status, and Blood Pressure among Children and Adolescents: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2012. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117(9):1437-44.
9. Lande MB, Flynn JT. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(10):1939-49.

PRIMARNA INTRAKRANIJALNA HIPOTENZIJA

Sanja Čišić¹, Alma Efendić¹, Amila Koluh¹, Nudžejma Salihbegović¹, Alma Adžemović¹, Fahrudin Alić², Zuhreta Alijagić¹, Eliana Skopljak¹, Eldina Leto¹

¹Odjel radiologije,
Kantonalna bolnica Zenica; ²Odje
neurohirurgije,
Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Intrakranijalna hipotenzija

Sažetak

Intrakranijalna hipotenzija je rijedak poremećaj, koji ako se pravovremeno ne dijagnostikuje može rezultirati u morbiditetima, kao što su gubitak vida i hronična bol. Sljedeći prikaz slučaja je klasična slika pacijenta, koji ima simptome intrakranijalne hipotenzije te važnost radioloških pretraga u ispravnoj dijagnozi.

Ključne riječi: primarna intrakranijalna hipotenzija, glavobolja.

Uvod

Intrakranijalna ili kraniospinalna hipotenzija nastupa kada je pritisak cerebrospinalnog likvora manji od 6 cm H₂O, a nastaje zbog curenja cerebrospinalnog likvora kroz defekt dure duž neuroaxisa i rezultirajućeg gubitka volumena likvora (1,3).

Intrakranijalna hipotenzija se općenito može podijeliti na:

- primarna/spontana
- sekundarna/jatrogena (lumbalna punkcija ili operacija)

Od primarne intrakranijalne hipotenzije obolijevaju muškarci i žene svih uzrasta, ali se najčešće susreće u srednjoj životnoj dobi (30-50 godina) i češće pogađa žene (Ž:M-2:1).

Glavni simptom intrakranijalne hipotenzije je glavobolja koja može varirati od blage do veoma teške i onesposobljavajuće.

Ostali karakteristični simptomi su bol u vratu, ukočenost, mučnina, povraćanje, tinitus, ispadi u vidnom polju i diplopie, parestezije (3).

Dijagnoza intrakranijalne hipotenzije postavlja se na osnovu historije bolesti, kliničkog nalaza i radiološkog nalaza (slikovnih pretraga).

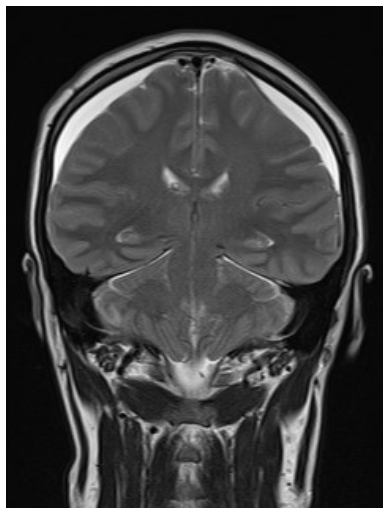
Karakterističan MR nalaz uključuje: subduralne tečne kolekcije, postkontrastno bojenje moždanih ovojnica, naglašene venske strukture, hiperemiju hipofize i descensus cerebelarnih tonzila (2,3).

Prikaz slučaja

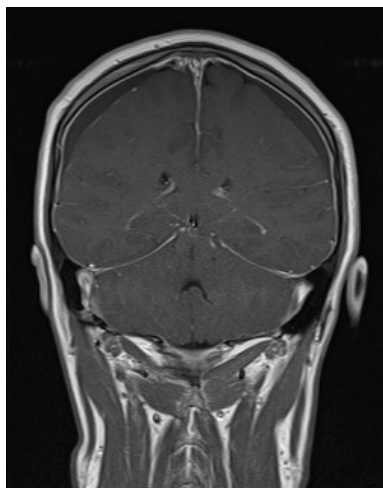
Pacijent muškog spola starosti 33 godine javlja se u zdravstvenu ustanovu zbog intenzivnih i svakodnevnih glavobolja unazad tri mjeseca. Fizikalni pregled nije otkrio značajnije abnormalnosti. Lumbalna punkcija i analiza likvora isključuje akutnu infekciju CNS-a.

Uradi se MRI neurokranijuma sa aplikacijom kontrastnog sredstva koji pokaže subduralne tečne kolekcije oko obe velikomoždane hemisfere udružene sa difuznim, intenzivnim postkontrastnim bojenjem moždanih ovojnica, naglašen venski kortikalni crtež i descensus cerebelarnih tonzila u foramen magnum (slike 1-4).

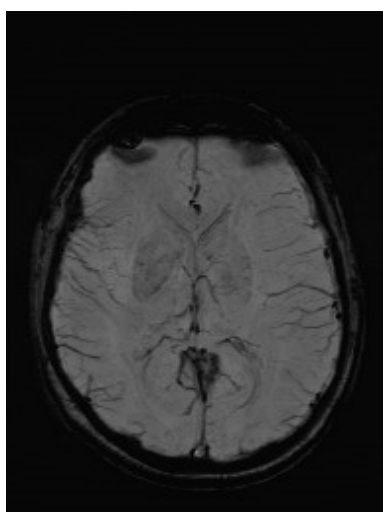
MRA i MRV nalaz u fiziološkim granicama.



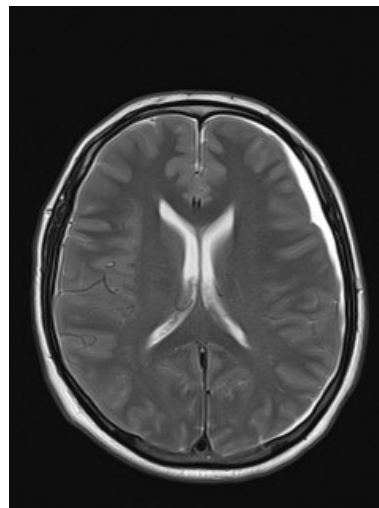
Slika 1. Subduralni hematomi obje velikomoždane hemisfere, descensus cerebelarnih tonzila, T2W koronalni presjek



Slika 2. Postkontrastna T1W serija sa bojenjem moždanih ovojnica



Slika 3. Naznačen vaskularni kortikalni crtež vidljiv na SWI sekvenci

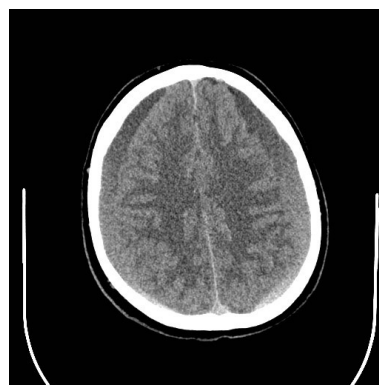


Slika 4. Subduralni hematoma lijevo frontoparijetalno, T2W aksijala

Uradi se lumbalna punkcija i analiza likvora koja isključuje akutnu infekciju CNS-a.

Pet dana nakon inicijalno urađenog MR pregleda dolazi do neurološkog pogoršanja stanja pacijenta u smislu pogoršanja stanja svijesti te se uradi hitni CT pregled neurokranijuma.

CT nalaz pokaže progresiju ranije evidentiranih subduralnih kolekcija koje se ponašaju kompresivno na moždani parenhim (slika 5), te se pristupi hitnom operativnom zahvatu evakuacije subduralnih hematoma.



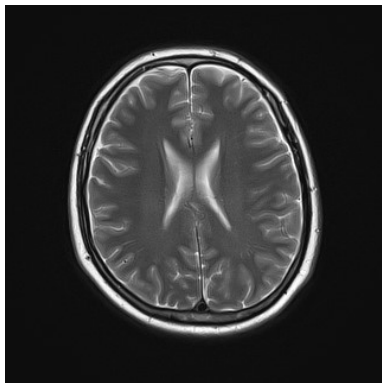
Slika 5. Progresija subduralnih kolekcija obostrano frontoparijetalno, sa edemom mozga, nativni CT sken

Postoperativni oporavak pacijenta prolazi uredno, te se isti otpušta na kućno liječenje urednog neurološkog nalaza.

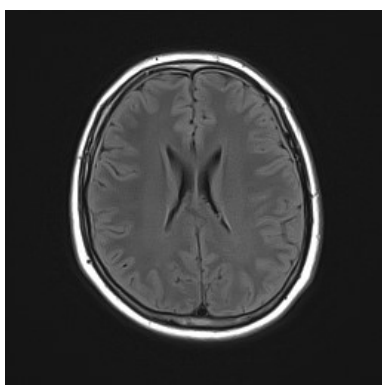
Na kontrolnom pregledu pacijent navodi perzistirajuće glavobolje i bolove u vratu koji se pogoršavaju prilikom vertikalizacije.

Realizira se kontrolni MR pregled neurokranijuma, vratne i torakalne kičme.

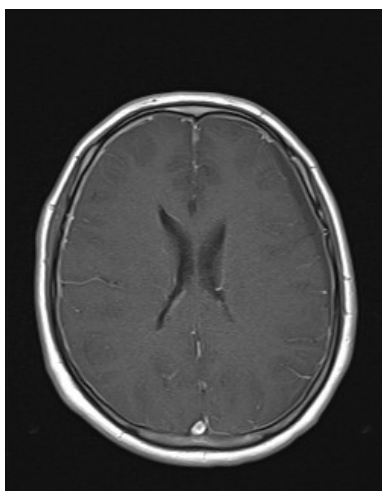
MRI neurokranijuma pokaže potpunu regresiju subduralnih tečnih kolekcija, te perzistirajuće bojenje moždanih ovojnica (slike 6-9)



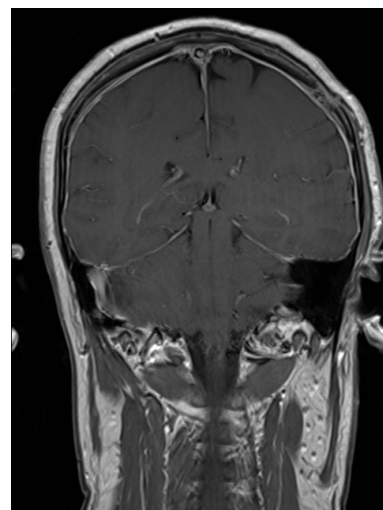
Slika 6. Regresija subduralnih kolekcija, aksijalni T2W tomogram



Slika 7. Regresija subduralnih kolekcija, aksijalna FLAIR sekvenca

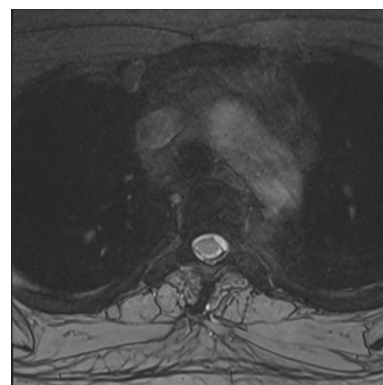


Slika 8. Perzistira bojenje moždanih ovojnica, aksijalni T1W tomogram, postkontrastno



Slika 9. Postkontrastno bojenje moždanih ovojnica, koronalni T1W tomogram

MRI vratne i torakalne kičme pokaže proširen prednji epiduralni prostor što je predstavlja direktan znak curenja likvora. (2) (slika 10)



Slika 10. Proširen prednji likvorski prostor – znak curenja likvora

Dijagnoza SIH postavljena je na temelju tipičnih simptoma glavobolje i karakterističnog MRI nalaza.

Pacijentu se preporuča konzervativna terapija uz mirovanje u krevetu, oralnu hidrataciju i povećan unos kofeina.

Diskusija

Ovaj pacijent ilustrira tipične karakteristike SIH-a, uključujući subduralne tečne kolekcije, postkontrastno bojenje meninge, naznačene intrakranijalne venske strukture, descensus cerebelarnih tonzila, te proširen prednji epiduralni prostor u cervikalnom i torakalnom segmentu spinalnog kanala.

Ovi nalazi omogućuju pouzdanu dijagnozu bez potrebe za pribjegavanjem invazivnim postupcima kao što je LP ili praćenje intrakranijalnog pritiska.

Poznavanje tipičnih nalaza magnetske rezonance može pomoći radiolozima da pouzdano dijagnosticiraju rijedak, ali karakterističan sindrom

SIH i izbjegnu nepotrebne pretrage i kirurške zahvate, osobito u zemljama u razvoju s ograničenim resursima.

U nekim ustanovama radi se CT mijelogram, te DSM (digitalna subtrakcijska mijelogramija) za dijagnozu ev. CSF-venskih fistula (4).

Reference

1. Bond KM, Benson JC, Cutsforth-Gregory JK, Kim DK, Diehn FE, Carr CM. Spontaneous intracranial hypotension: atypical radiologic appearances, imaging mimickers, and clinical look-alikes [published online ahead of print, 2020 Jul 9]. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 10.3174/ajnr.A6637 doi:10.3174/ajnr.A6637
2. Dobrocky T, Winklehner A, Breiding PS et al. Spine MRI in Spontaneous intracranial hypotension for CSF leak detection: nonsuperiority of intrathecal gadolinium to heavily T2-weighted fat-saturated sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41(7):1309-15.
3. <https://radiopaedia.org/articles/intracranial-hypotension-1>
4. <https://appliedradiology.com/communities/artificial-intelligence/spontaneous-intracranial-hypotension>

WATERMARKOV ZNAK KAO RIJETKA SIGNIFIKANTNA POJAVA NA RENDGENOGRAFIJI GRUDNOG KOŠA KOD PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE

Emira Aljić - Skula

*Urgentni blok,
Opća bolnica Tešanj, Tešanj,
Bosna i Hercegovina*

Kratki naslov:

Plućna tromboembolija

Autor za korespondenciju:

*Emira Aljić Skula
Urgentni blok
Opća bolnica Tešanj
Braće Pabrića
Tel 061889026
Email:emira976@gmail.com*

Sažetak

U radu je prikazana pacijentica koja javila u Opću bolnicu Tešanj zbog poremećaja u neurološkom statusu. U toku dijagnostičke obrade utvrđeno je prisustvo plućne tromboembolije, te je pacijentica tretirana intenzivnom terapijom, na koju dodje do poboljšanja.

Cilj ovog rada je prikazati rijetko radiološko prikazivanje plućne tromboembolije.

Ključne riječi: embolija, radiografija, Watermarkov znak

Uvod

Plućna embolija označava akutnu opstrukciju plućnog krvotoka. Dijeli se na trombotsku i netrombotsku, te je u većini slučajeva uzrok ugrušak porijeklom iz dubokih vena nogu i zdjelice, dok rjeđe ono može biti porijekla iz desnog srca, vena gornjih ekstremiteta ili drugih. Stanja koja precipitiraju nastanak tromba zajedno čine Virchowljev trijas, podrazumijevajući pritom svu patologiju koja precipitira hiperkoagulabilnost, stazu krvi i oštećenje endotela. Plućna embolija je treća najčešća kardiovaskularna bolest, nakon cerebrovaskularne i ishemijske bolesti srca sa incidencijom od 1-2% u opšoj populaciji, te 12-20% u hospitaliziranih pacijenata. Procenat se prvenstveno veže uz određene konstitucijske i okolišne faktore, no također ne treba zanemariti i značajan porast incidencije uz unaprijeđenu dijagnostiku koja bi bolest detektirala, kao što su upotreba D-dimera i MSCT angiografije. Tromboembolija se češće

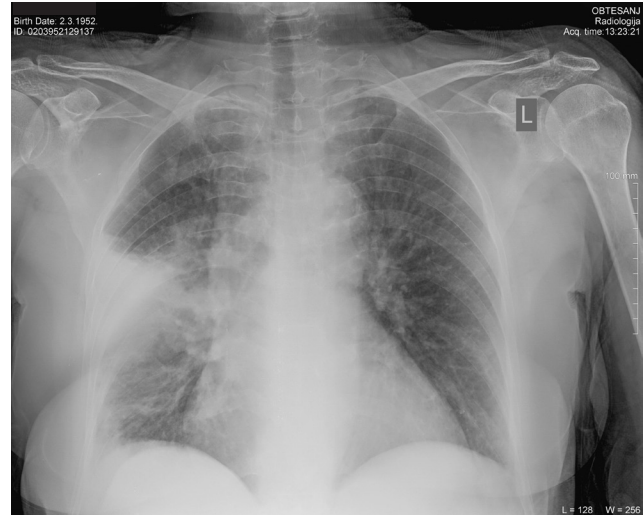
javlja u muškog spola, te je vezana uz stariju dob, uz određene iznimke vezane za život žene koje dodatno precipitiraju tromboemboliju, kao što su trudnoća te korištenje oralne kontracepcije ili hormonske terapije (1,3,5,6). Klinička manifestacija plućne embolije često je nespecifična. Varira od dramatične slike sa hemodinamskom nestabilnošću do blagih neznčajnih simptoma otežanog disanja. Osim toga, nije rijetkost da se PTE prezentira kao asimptomatska te bude slučajno otkrivena tijekom dijagnostike nekog drugog stanja. Simptomi zbog kojih se najčešće posumnja na dijagnozu embolije su dispneja i tahipneja, bol u prsima, kašalj, hemoptize, presinkopa i gubitak svijesti. U brzoj procjeni važno je tražiti znakove šoka ili hipotenzije, te isključiti mogućnost hemodinamske nestabilnosti. Dispneja se definira kao subjektivni osjećaj nedostatka zraka, a nastaje zbog okluzije plućne cirkulacije i

nesrazmjera ventilacije i perfuzije. Tahipneja nastaje posljedično stimulaciji receptora u intersticiju. Grudna bol može imati pleuritični i anginozni karakter. Čest nalaz je krvarenje, zbog čega se kašalj, osim suhog i podražajnog, prezentira kao hemoptiza. Uslijed mogućeg smanjenja minutnog volumena dio pacijenata imaće neki oblik neurološkog deficita u obliku presinkope ili sinkope. U dijagnostici još uvijek ne postoji jedan idealni test koji bi bolest mogao povrditi ili isključiti sa stopostotnom sigurnošću, već se dijagnostika temelji na nizu metoda koje se međusobno nadopunjuju. Rutinska obrada uključuje laboratorijske nalaze, elektrokardiografski prikaz te invazivne i neinvazivne slikovne pretrage. Glavne komponente laboratorijskih pretraga podrazumijevaju određivanje acidobaznog statusa, D-dimera, BNP-a i NT-proBNP-a, visoko osjetljivog troponina T i biokemijskih parametara. Abnormalnosti nativnog rentgena prsnog koša u plućnoj emboliji su - Westermarkov znak, proširene hilarne arterije, povišena hemidiafragma, proširenje trunkusa plućne arterije, atelektaze, pleuralni izljev i infiltrati (1,4,8,17). Terapija podrazumijeva potporu i održavanje života (u akutnoj fazi), zaustavljanje širenja tromboembolusa, pojačavanje (spontane ili indukivne) fibrinolize embolusa i sprječavanje recidiva. Akutna terapija podrazumijeva primjenu kiseonika (preko maske ili nazalnog katetera), može biti neophodna intubacija traheje i mehanička ventilacija dok hipotenzija ili popuštanje srca zahtijevaju upotrebu inotropnih agenasa i vazopresora i otopina. Zaustavljanje širenja tromboembolusa obuhvata antikoagulantnu terapiju, trombolizu ili embolektomiju. Sprječavanje trombolize podrazumijeva primjenu antikoagulantnih lijekova tokom najmanje 3 mjeseca (1,7,8,12).

Prikaz slučaja

Pacijentica dobi 72 godina upućena u Opću bolnicu Tešanj zbog iznenadne slabosti, malaksalosti, poremećaja stanja svijesti, gušenja i otežanog disanja. Navodi da se do sada nije liječila ni od čega. Pri pregledu svjesna, otežano komunikativna, dispnoična, tahipnoična, hipotenzivna. Zbog anamnestičkog podatka o bolovima u prsima i otežanom disanju urađena je radiografija grudnog koša u ležećem položaju koja je pokazala da je medijastinum centroponiran, srčanu sjenu uvećanu, lijevi hilus diferenciran, desni se ne vizualizira, fc sinusi zasjenjeni, više desno. U srednjem polju

desno trouglasta konsolidacija sa bazom ka pleuri, nešto niže nepravilna mrljasta zasjenjenja.



Slika 1. Westermarkov znak, proširene hilarne arterije, povišena hemidiafragma, proširenje trunkusa plućne arterije, atelektaze, pleuralni izljev i infiltrati

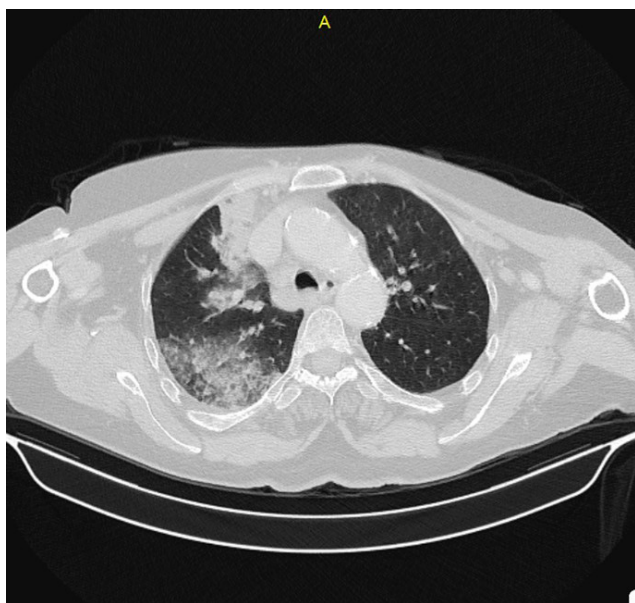
Zbog pojave karakterističnog Westermarkovog znaka, posumnjali smo na plućnu emboliju, te je pacijentica smještena u jedinicu intenzivne njege. Ordinirana je suportivna, inotropna terapija, oksigenoterapija, dezopstruktivna terapija, te smo pristupili dodatnim dijagnostičkim metodama. Urađena je elektrokardiografija koja je ukazala na sinus ritam, f 130/min, normogram, pojedinačne supraventrikularne i ventrikularne ekstrasistole. Uvedena je antiaritmijska terapija. Auskultatorno akcija srca ritmična, tahikardična, tonovi jasni, čujni, šum se ne čuje. Pooštren disajni šum. Urađene laboratorijske pretrage: Lkc: 30,8; Hgb: 147g/L; Hct: 41,1%; Ert: 3,72; Trc: 440; GUK: 8,9 mmol/L; Kreatinin: 104 umol/L; Natrij: 142 mmol/L; Kalij: 4,3 mmol/L; CRP: 205 mg/L; troponin I: 12.2 ng/L; D-dimer: > 10 000.00 ng/ml; ABS: pH: 7,348; pCO₂: 34,3mmHg; pO₂: 50,5 mmHg; HCO₃: 19,5 mmol/L; ABE: -5,9 mmol/L; sO₂: 89,6%;. Povećane vrijednosti D-dimera i povišeni upalni parametri potvrđuju sumnju da se radi o plućnoj emboliji, te se u terapiji uključi antikoagulantna i antibiotska terapija. Urađena je kompjuterizovana tomografija mozga koja je ukazala na infratentorijalno denzitet moždane supstance uredan uz medioponiranu i uredno kalibriranu IV moždanu komoru, supratentorijalno znaci izražene vaskularne leukopatije, desno pareventrikularno parijetalno stari CVI promjera 12 x12 mm, desno temporookcipitalno zaravnjeni sulkusi

- suspektna svježa ishemija, III i bočne komore su urednog smještaja i širine, sulkusi na konveksitetu mozga su dublji, koštane strukture uredne. Uvedena i neuroprotektivna terapija. Pacijentica je pozitivno odgovorila na primjenjene mjere intenzivne terapije, te se kliničko stanje pacijentice popravi. Urađena je kompjuterizovana tomografija torakalnih organa koja je ukazala na, u medijastinumu sprekarinalno početno uvećan limfonod promjera do 18x15 mm. Torakalna aorta je aterosklerotski izmijenjena, početno dilatirana u ascendentnom dijelu, promjera do 43 mm. Analiza plućnih arterija limitirana jer je kontrast dat manulenim putem i nije postignuta optimalna opacifikacija istih. Vide se opsežne konsolidacije desno sa zračnim bronhogramom kroz sve tri režnja, najizraženije u gornjem režnju. Anteriorni i posterioni segment gornjeg režnja u cjelosti u konsolidaciji kao i apikalni segment donjeg režnja. Manje konsolidacije i u apikalnom segmentu gornjeg režnja, parcijalno u srednjem lobusu i u bazalnim segmentima donjem lobusu. Vidi se i manji pleuralni izljev širine do 25 mm. U lijevom plućnom krilu nema patoloških promjena.

Na koštanim strukturama znaci osteoporoze sa kompresivnom frakturom L2 kralješka na terenu degenerativnih promjena.

Nakon stabilizacije stanja urađen je i ehokardiografski nalaz koji ukaže na lijeva pretkomora iz parasternalnog uzdužnog presjeka uvećana, mjeri do 45mm, a iz apikalnog četverošupljinskog presjeka mjeri se 46 mm. Mitralni kuspisi nepotpune koaptacije,

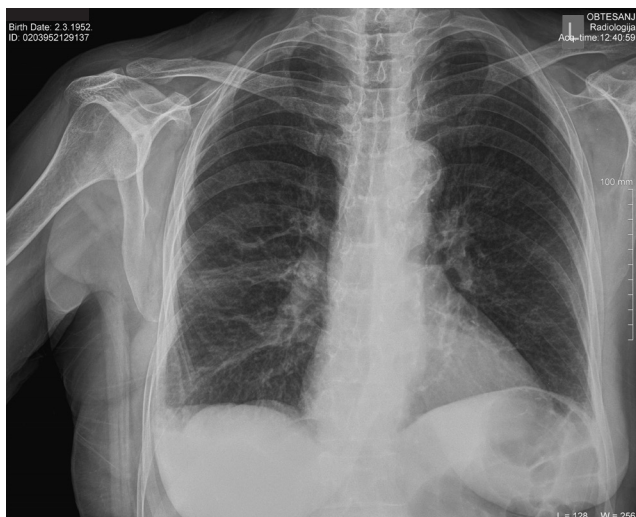
PMK očuvane pokretljivosti, tanji, kalcificiran, ZMK redudantan, sa većim kalcifikatom, registruje se MR 1+, srednje teška mitralna stenoza. Lijeva komora normalne veličine, zadebljanih zidova, hipokinezija bazalnih dijelova inferiornog i anteriornog zida, bez segmentnih ispada u kinetici, očuvane sistolne funkcije, EF oko 55%. Dijastolna funkcija lijeve komore poremećena po tipu produžene relaksacije. Korijen aorte je normalne širine, aortna valvula trolisna, kuspisi sklerotski izmijenjeni, separacija očuvana, gradijent pritiska preko aortne valvule uredan, Vmax 1.4 m/s, registruje se AR 1+. Ascendentna aorta u vidljivom dijelu normalne širine, mjeri do 36mm. Trikuspidna valvula i pulmonalna valvula izgledaju normalno, registruje se TR 2+, SPDK 34 mmHg. Desne srčane šupljine uvećana, desna komora mjeri do 34 mm, a desni atrij do 40 mm. Registruje se perikardni izliv iza desnog srca, mjeri do 11mm. Pacijentica u narednim danima pozitivno odgovori na terapiju, te dolazi do poboljšanja stanja. Nakon sedam dana laboratorijske pretrage: Lkc: 10,7; Hgb: 143g/L; Hct: 40,2%; Ert: 3,69; Trc: 168; GUK 5,4 mmol/l; CRP 58 mg/l; D-dimer 2850 ng/ml. Radiografija grudnog koša: mediastinum centroniran, srčana sjena uvećana, hilusi diferencirani. Desni fc sinus blago zasjenjen, lijevi slobodan. Značajna regresija promjena u plućnom parenhimu u odnosu na prethodni nalaz. Dvadesetog dana pacijentica se oporavljena otpušta na kućno liječenje uz gotovo potpunu regresiju promjena na plućnom parenhimu uz preporuku i terapiju.



Slika 2. CT toraksa



Slika 3. Značajna regresija promjena



Slika 4. Gotovo potpuna regresija promjena na plućnom parenhimu

Diskusija

Plućna embolija je dio kliničkog entiteta koji se zajedno sa venskom trombozom zove venska tromboembolija. Danas se smatra više kao komplikacija duboke venske tromboze, negoli izolovana bolest upravo zbog činjenice da 95% tromba potječe iz dubokih vena nogu. Kao treća najčešća kardiovaskularna bolest, nakon infarkta miokarda i moždanog udara, može se prezentovati na različite načine, od asimptomatske bolesti pa sve do akutnog fatalnog događanja i hronične bolesti pluća (1,8,12). Stoga je jako važan pravovremeni i ispravan dijagnostički postupak, posebno u plućnoj emboliji gdje su simptomi često nespecifični. Još uvijek ne postoji jedan idealni test koji bi bolest mogao povrditi ili isključiti sa stopostotnom sigurnošću, već se dijagnostika temelji na nizu metoda koje se međusobno nadopunjuju. Rutinska obrada uključuje laboratorijske nalaze, elektrokardiografski prikaz te invazivne i neinvazivne slikovne pretrage. Glavne komponente laboratorijskih pretraga podrazumijevaju određivanje acidobaznog statusa, D-dimera, BNP-a i NT-proBNP-a, visoko osjetljivog troponina T i biokemijskih parametara. Abnormalnosti nativnog rentgena prsnog košu u plućnoj emboliji su - Westermarkov znak, proširene hilarne arterije, povišena hemidiafragma, proširenje

trunkusa plućne arterije, atelektaze, pleuralni izljev (5,12) i infiltrati. U ovom radu smo pratili pacijenticu koja je u Opću bolnicu Tešanj prvobitno upućena kao ishemijski moždani udar zbog ispada u neurološkom statusu pacijentice. Zbog anamnestičkog podatka da pacijentica ima bolove u prsima i otežano disanje, te pregledom utvrđenje tahikardije, hipotenzije i hipoksije, pacijentica se proslijedi na rendgenografiju grudnog koša. Na istoj se prikaže: Westermarkov znak, proširene hilarne arterije, povišena hemidiafragma, proširenje trunkusa plućne arterije, atelektaze, pleuralni izljev i infiltrati, zbog čega se posumnja na plućnu tromboemboliju, te se pacijentica smjesti u intenzivnu njegu. Urađene se laboratorijske pretrage u kojima se dobiju visoke vrijednosti D-dimera uz visoke upalne parametre, čime potvrdimo našu sumnju da se radi o plućnoj tromboemboliji. Ehokardiografija srca ukaže na uvećane desne srčane šupljine. Pacijentica je tretirana terapijom oksigenom, antikoagulantima, antiagregansima, antihipertenzivima, antibioticima, kortikosteroidima, analgeticima, gastroprotektorima, bronhodilatatorima te suportivna terapija. Pacijentica dobro reaguje na terapiju, postigne se subjektivno i objektivno poboljšanje kliničkog statusa te se otpušta kući uz gore navedene preporuke i terapiju.

Zaključak

Plućna embolija je treća najčešća kardiovaskularna bolest, nakon cerebrovaskularne i ishemijske bolesti srca, s incidencijom od 1-2% u opštoj populaciji, te 12-20% u hospitaliziranih pacijenata. Utvrđivanje dijagnoze je otežano činjenicom da još uvijek ne postoji jedan idealni test koji bi bolest mogao povrditi ili isključiti sa stopostotnom sigurnošću, već se dijagnostika temelji na nizu metoda koje se međusobno nadopunjuju. Pojava tkz. Westermarkovog znaka na radiografiji grudnog koša iako signifikatna, je vrlo rijetka, stoga se uvijek iznova vraćama postulatima medicine, anamnezi i kliničkom pregledu, koji su nas i u ovom slučaju uputili prema pravoj dijagnozi, koju smo dodatnim dijagnostičkim metodama i potvrdili.

Reference

1. Vrhovac B i sur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Kasper DL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th edition. New York: McGraw Hill Education, 2015.
3. Konstantinides SV, Torbicki A et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal 2014; 35(43) 3033-80.
4. Kenneth A Bauer MD. Risk and prevention of venous thromboembolism in adults with cancer. U: UpToDate, Leung LLK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
5. Thomson BT, Kabrhel C, MD. Overview of acute pulmonary embolism in adults. U: UpToDate, Mandel J ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2018. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
6. Heit JA, MD. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28:370–2.
7. McCance KL, Huether SE. Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children. 7th edition. St.Louis: Mosby, 2014.
8. Bauer KA, Lip GYH, MD. Overview of the causes of venous thrombosis. U: UpToDate, Leung LLK, Mandel J ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2019. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
9. Bauer KA, MD. Pathogenesis of the hypercoagulable state associated with malignancy. U: UpToDate, Leung LLK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2017 . Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
10. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. British Journal of Cancer 2010; 102:S2-S9.
11. Lippi et al. e-thrombosis: epidemiology, physiopathology and rationale for preventing computer-related thrombosis. Ann Transl Med 2018; 6(17):344.
12. Thompson BT, Kabrhel C, Pena C, MD. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. U: UpToDate, Mandel J et al ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2019. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
13. Tapson VF, Weinberg, MPhil, MD. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. U: UpToDate, Mandel J et al ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2019. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
14. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 14th edition. New York: McGraw-Hill Education. 2018.
15. Lecumberri R et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. Thromb Haemost 2013; 110:184–90.
16. Lee JE et al. Clinical Characteristics of Pulmonary Embolism with Underlying Malignancy. Korean J Intern Med 2010; 25:66-70.
17. Celik A et al. Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary embolism. Kaohsiung Journal of Medical Sciences 2015; 31:145-9.

NEOBIČNA PREZENTACIJA ENDOMETRIOIDNOG ADENOKARCINOMA

Bajgorić Ema, Ribić Nihad, Iriškić Rasim, Muračević Begović Bedrana, Ejubović Emina

Odjel ginekologije i akušerstva,
Kantonalna bolnica Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Karcinom endometrija

Autor za korespondenciju:

Ema Bajgorić
Odjel ginekologije i akušerstva
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72000 Zenica
Bosna i Hercegovina
E-mail: emacharliez@gmail.com

Sažetak

Endometroidni karcinom očekivana je dijagnoza kada sumnjamo na malignu bolest uterusa ali i jajnika. Uprkos činjenici da je očekivan i poznat po svojim karakteristikama i prognozama, još uvijek pokazuje rastuću incidencu i raznoliku kliničku prezentaciju.

U radu je prikazan slučaj endometroidnog adenokarcinoma gradus III sa atipičnom prezentacijom koja hronološko postavljanje dijagnoze i prognoze čini kompleksnijim nego inače.

Ovim radom želimo prikazati važnost višestruke dijagnostike u ginekološkoj onkologiji, nestereotipnog razmišljanja u području diferencijalne dijagnoze kao i klasičnog protokola tretmana za ne tako klasičan karcinom.

Ključne riječi: endometrij, endometroidni adenokarcinom

Uvod

Karcinomi endometrija spadaju u najčešću malignu ginekološku patologiju (1). Uglavnom se javljaju kod žena u postmenopauzi iako u 20-25 % slučajeva obolijevaju žene u premenopauzi (2). Faktori rizika uključuju gojaznost, hiperestrogenemiju, ranu menarhu i kasnu menopauzu (3).

Karcinomi endometrija se u literaturi klasificiraju u tip 1 i tip 2. Tip 1 tumori (G1 i G2 endometroidni adenokarcinomi) čine 80% svih karcinoma endometrija, imaju povoljniju prognozu i odgovor na sam estrogen. Tip 2 (10-20%) čine endometroidni tumori visokog rizika i neendometrijalni tumori (serozni, tzv „clear cell“, mucinozni, skvamozni, tranzicijski, mezonefrični, carcinosarkomi i nedefinirani). Nabrojani imaju lošiju prognozu i nisu usko korelirani s estrogen stimulacijom (4).

Hirurško patološki sistem klasifikacije endometrijalnog karcinoma objedinjuje FIGO klasifikacija. 1988 Internacionalno društvo opstetričara i ginekologa pravi značajnu promjenu staging sheme karcinoma tijela maternice mijenjajući kliničku klasifikaciju sa hirurško patološkim klasifikacijskim sistemom (5).

FIGO klasifikacija karcinoma endometrija:

I Karcinom je ograničen na trup maternice (T1)

Ia Karcinom (G1,2, 3) ograničen na endometrij ili invazija miometrija manje od ½. T1a

Ib Karcinom invadira miometrij jednako ili više od ½ debljine miometrija T1b

II Karcinom invadira stromu cerviksa uterusa

III Karcinom se proširio lokalno ili regionalno

IIIa Karcinom (G1,2,3) obuhvata serozu uterusa i/ili adneksa

IIIb Karcinom obuhvata vaginu i/ili parametrije

IIIc Karcinom obuhvata zdjelične i/ili paraaortalne limfne čvorove; pozitivni zdjelični limfni čvorovi

IIId Pozitivni paraaortalni limfni čvorovi sa ili bez pozitivnih zdjeličnih limfnih čvorova

IV Karcinom zahvata susjedne organe ili daje udaljene metastaze (6).

Standardni tretman ranog stadija karcinoma endometrija je totalna histerektomija i adnektomija sa ili bez limfadenektomije. Preoperativnu slikovnu dijagnostiku upotpunjuje ultrazvuk (UZV), kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetna rezonanca (MRI) male zdjelice (3).

Prikaz slučaja

Pacijentica u dobi od 61 godine upućena u ginekološku ambulantu radi uvećanja obima abdomena unazad nekoliko mjeseci. Navodi osjećaj pritiska zbog pomenutog, negira krvarenje i ostale tegobe ginekološkog sistema. Apetit održan, iako je u posljednjih 8 mjeseci izgubila 20 kg. Druge tegobe po sistemima negira. Negira hronicitete, porodila se 2 puta prirodno a zadnju menstruaciju je imala u 51. godini. Familijarna anamneza nepoznata.

Fizikalnim pregledom pacijentice utvrdi se uvećan abdomen po tipu ascita, bezbolan. Inspekcijom se uoči malaksalost i dehidriranost pacijentice po tipu „facies ovarica“. Urađen je inicijalni transvaginalni ultrazvučni pregled na kojem je uočeno sljedeće: uterus u anteverziofleksiji, urednih dimenzija za dob pacijentice. U području desnog ovarija se vidi tumorska tvorba miješanih ehokarakteristika, dimenzija 108,6mmx48,7mm. U Cavumu Douglasi nešto slobodne tečnosti

Urađena je preoperativna priprema i šira dijagnostička obrada: HTC 0,35L/L (ref 0.36-0,47), tumorski marker CA 125 nalazi se u vrijednostima 1119,8 U/mL (ref. <35), HE 4 1875,4 (ref <140 u postmenopauzi), CEA 18.2 ng/mL (ref <5), CA 19.9 uredan. Obzirom na izrazito povišene vrijednosti oba markera onemogućeno je dobivanje ROMA indexa.

Iz MRI male zdjelice sa kontrastnim sredstvom izdvaja se sljedeće; uterus u avf-u, manji,

neprepoznatljive zonalne anatomije, šire nepravilne diskretno heterointnezivne endometrijalne trake (25-35 mm). Ukazuje na gigantske tumorske mase jajnika obostrano, veća desno, primarne diferencijalne dijagnoze sekundarne etiologije. Endometrij proširen u nivou fundusa i srednje trećine korpusa na ventralnom aspektu povećane celularnosti gdje se ne može isključiti infiltrativni proces. Najvjerovatnije milimetarski intramuralni miom corpusa uterusa lijevo. Visoko suspektna karcinoma velikog omentuma koji je herniran prema ventralnom trbušnom zidu infraumbilikalno. Patološki limfni čvorovi uz AIE i ingvinalno obostrano. Primjetan ascites. Cistoskopski se nalazi sluznica mokraćnog mjehura urednog kolorita bez znakova endoluminalnih proliferacija, mjehur komprimiran sa desne i stražnje strane. Kardiološki, internistički, angiološki i gasroenterološki nalaz bez značajnijih abnormalnosti. Pacijentica se nakon urađene preoperativne obrade tretira operativno, učini se histerektomija s obostranom adnektomijom, resekcijom omentuma.

Postoperativno se tretira analgeticima, antibioticima, antikoagulantima i infuzionim otopinama. Subjektivno pacijentica bilježi rapidan oporavak.

Nalaz patologa kazuje: Adenocarcinoma endometrioides gradus III (miješani tip endometrioidni sa preko 5% serozne diferencijacije), pT3b Nx Mx; FIGOIIIb, Fibromyoma uteri parvum, infiltratio carcinomatosa textus adipofibrosi. U pomenutom nalazu patolog ne nalazi sigurno i jasno tkivo jajnika. Uterus, cerviks, omentum, te spojene strukture označene kao jajnici bilježe tkivo istih histoloških i IHH karakteristika. Limfovaskularna invazija je prisutna.

Pacijentica je 20 dana nakon operativnog tretmana prezentovana na ginekološko onkološkom konziliju, gdje joj je preporučena sistemska kemoterapija a potom radioterapija. Ona navodi da se osjeća dobro, negira edeme i akutne tegobe, psihofizički aspekt iznenađujuće bolji. Kontrolna krvna slika uredna, tumorski markeri u značajnijem opadanju.

Diskusija

Ovaj rad prikazuje jednu naizgled grandioznu prezentaciju endometrioidnog karcinoma sa nejasnim primarnim sijelom, gledajući hronološki

tok dijagnostičkog i terapijskog postupka. No ipak retrospektivnim uvidom, iskustveno kao i uvidom u dostupnu literaturu zaključuje se kako pomenuti veliki tumor ovarija bez nađenog tkiva ovarija nije ništa drugo do li sekundarizam ili preciznije rečeno prošireni stadij endometrioidnog karcinoma.

Udružene dijagnostičke procedure, svaka svojim dijelom učestvovala su u sklapanju cjelokupne slike proširene bolesti. Transvaginalni ultrazvuk inicijalna je pretraga koja upućuje na sljedeće korake.

MR posebno je značajna u procjeni dubine infiltracije tkiva genitalnih organa, miometrijalnoj invaziji te zahvaćenosti cerviksa (7).

Serumske vrijednosti markera CA 125 uglavnom koreliraju sa stadijem bolesti (8). No i one same ne

čine dijagnozu bez drugih markera, tehnika imidžinga i patološkog nalaza.

Loši prognostički izgledi, vrsta, gradus tumora, dubina miometrijalne invazije, pozitivan peritonealni citološki uzorak, metastaze limfnih čvorova i zahvaćenost limfovaskularnog sistema usko određuju petogodišnju stopu preživljavanja. duboka miometrijalna infiltracija, pozitivni limfni čvorovi i pozitivan peritonealni citološki razmaz značajno statistički koreliraju sa lošom prognozom (7).

Uprkos gradusu adenokarcinoma te atipičnoj i lošoj kliničkoj prezentaciji u operativnom nalazu, kvalitet života opisane pacijentice se značajno poboljšao klasičnim operativnim tretmanom.

Reference

1. William MB, James O, Mario L, Emery S, Paola G, Alexander BO et al. Corrigendum to "Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I"
2. Gynecol Oncol 2014; 134:385–92.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. CA Cancer J Clin 2016; 66(1):7–30.
4. Rizzo S, Femia M, Buscarino V et al. Endometrial cancer: an overview of novelties in treatment and related imaging keypoints for local staging. Cancer Imaging 2018; 18.
5. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO endometrial consensus conference working group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(1):16–41.
6. Zaino, Richard JMD. FIGO Staging of Endometrial Adenocarcinoma: A Critical Review and Proposal. International Journal of Gynecological Pathology 2000; 28(1).
7. Cancer Committee Report to the General Assembly of FIGO. Classification and staging of malignant tumor in the female pelvis. Int J Gynaecol Obstet: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 1971; 9:172–9.
8. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP et al. Imaging of endometrial adenocarcinoma. Clinical Radiology 2006; 61:545-55.
9. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini, Genazzani AR. Serum Tumor Markers in the Management of Ovarian, Endometrial and Cervical Cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy 2004; 58:24- 38.
10. David G, Recio FO, Zamurovic D et al. Lymphovascular space involvement—A prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1991; 42:142-5.

ANEURIZMA LIENALNE ARTERIJE

Elvedin Selimanović¹, Senad Dervišević¹, Goran Zovko¹, Demir Muračević¹, Mirza Kovačević², Meliha Islambegović-Mehmedić²

¹Odjel za hirurške bolesti,

² Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,
Kantonalna bolnica Zenica

Kratki naslov:

Aneurizma lienalne arterije

Autor za korespondenciju:

Mirza Kovačević

Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica,

Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 447 000;

fax: +387 32 226 576;

E-mail: kovacevic.mirza@

hotmail.com

ORCID: 0000-0002-3492-4100

Sažetak

Aneurizma lienalne arterije je rijetko stanje, iako je aneurizma jedna od najčešćih intraabdominalnih aneurizmi. Predstavlja veliki dijagnostički izazov zbog toga što je uglavnom asimptomatska ili se prezentira polimorfnim tegobama. Ovdje smo opisali slučaj aneurizme lienalne arterije koja se prezentirala nespecifično, a otkrivena slučajno slikovnim dijagnostičkim metodama. Pacijentica starosti 64 godine hospitalizirana je na Odjel za hirurške bolesti zbog bolova u abdomenu i grudnom košu. Aneurizma lienalne arterije potvrđena je kontrast kompjuterizovanom tomografijom. Elektivno je aneurizma zbrinuta u smislu resekcije iste sa splenektomijom i parcijalnom resekcijom pankreasa.

Ključne riječi: aneurizma, lienalna arterija, hirurško zbrinjavanje

Uvod

Aneurizma lienalne arterije čini oko 60% slučajeva svih aneurizmi visceralnih arterija (1). Aneurizma lienalne arterije je treća najčešća lokacija intraabdominalne aneurizme koje prate trbušnu aortu i ilijačne arterije (2). Gigantske aneurizme arterije slezene rijetko se viđaju. Klinička prezentacija aneurizme arterije lienalis je varijabilna, a većina pacijenata je asimptomatska. Aneurizma je pronađena slučajno slikovnim tehnikama kod pacijentice sa povremenim bolovima u stomaku. Kompjuterska tomografska angiografija pokazuje morfologiju i lokaciju aneurizme. Mogućnosti kirurškog liječenja su resekcija ili jednostavna ligacija sa splenektomijom.

Prikaz slučaja

Pacijentica dobi 64 godina hospitalizirana na Odjel za hirurške bolesti zbog bolova u abdomenu. Unazad nekoliko mjeseci navodi bolove u abdomenu sa osjećajem žarenja, zatim povremene bolove iza grudne kosti. Od ranije bez hroničnih oboljenja, u terapiji koristi hipolipemike. Primljena na Odjel za hirurške bolesti po preporuci interniste, a nakon što je isključeno akutno internističko stanje. Na prijemu na odjel pacijentica pokretna, afebrilna, eupnoična., emodinamski stabilnih parametara, arterijski krvni tlak 120/60 mmHg, srčana frekvencija 78/min. Abdomen mekan, bolno blago osjetljiv u predjelu umbilikusa, bez znakova akutnog hirurškog

zbivanja. Preporuča se dalja dijagnostička obrada u smislu ehosonografije abdomena koji pokaže lijevo od mokraćnog mjehura anehogeno cističnu tvorbu promjera oko 70 mm, otvorene etiologije. Kontrolnim pregledom ginekologa preporuča se uraditi magnetnu rezonanciju abdomena.

Isti nalazom se postavi sumnja na postojanje aneurizme lienalne arterije (promjena u projekciji trupa pankreasa, sumnjiva trombozirana arterija lienalis prečnika 38x41 mm sa manje vjerovatnom lezijom pankreasa) sa daljom konsultacijom vaskularnog hirurga i preporukom za kompjuterizovanom tomografskom (CT) angiografijom lienalne arterije. Isti dan urađena CT angiografija koja potvrdi postojanje dvije aneurizme lienalne arterije (jedna na oko 30 mm od grananja celijačnog trunkusa promjera 46x43x42 mm sa semicirkularnom trombotskom masom, i druga 33 mm od prethodne 13x15 mm bez tromboze). Nakon 4 dana od dijagnostičke obrade pacijentica zakazana za elektivni operativni zahvat. Intraoperativno se prikaže slezena sa dva aneurizmatičko proširena dijela lienalne arterije koja dijelom položena u tkivo pankreasa, od koga se jasno ne odvaja (Slika 1). Operativno se uradi splenektomija i resekcija dijela pankreasa sa drenažom operativnog polja (Slika 2). Postoperativno pacijentica tretirana u Jedinici intenzivnog liječenja, a nakon stabilizacije stanja, premještena na odjel. Monitorira se stanje pacijentice, vitalni parametri, stanje drenova i diureza. Nakon uspostave pasaže crijeva i enteralnog unosa, drenovi se odstrane te se pacijentica optušta kući uz uredno cijeljenje rane.

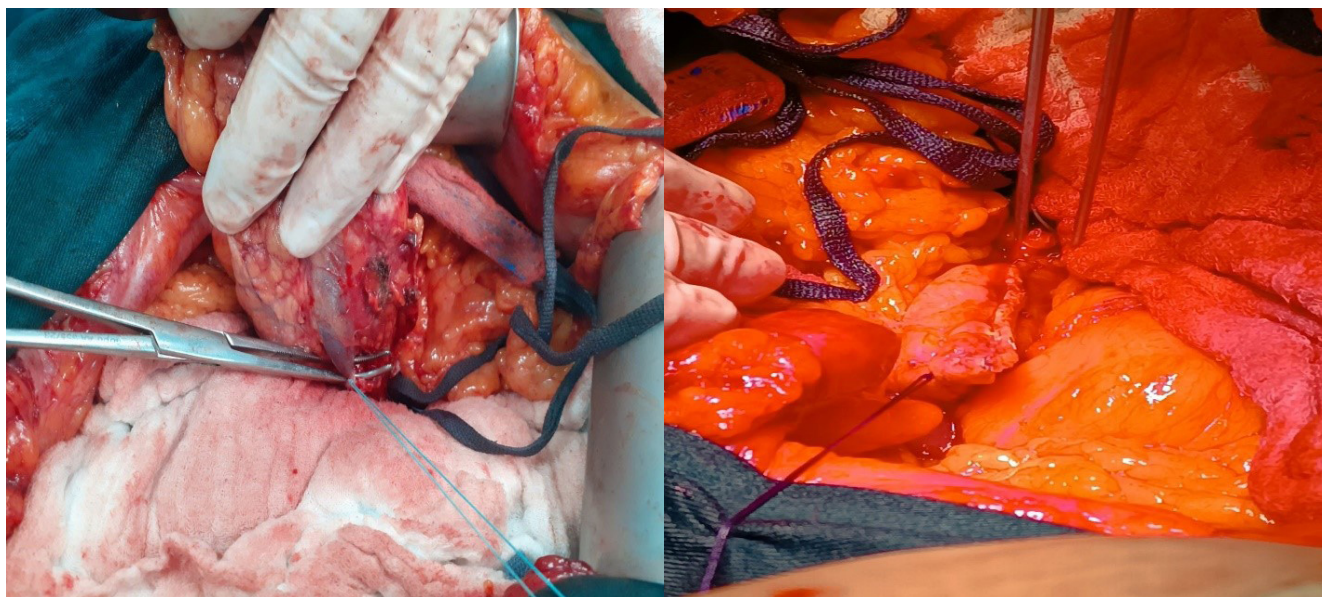


Slika 1. Intraoperativni prikaz aneurizme lienalne arterije

Diskusija

Aneurizme lienalne arterije veće od 3 centimetra su rijetke, ali one veličine 10 cm ili više su takođe prijavljene (3). Češće kod ženskog spola a mogu dijagnosticirati u bilo kojoj dobi, najčešće u petoj i šestoj deceniji sa srednjom starošću od 52 godine (4). Uglavnom su to aneurizme srednjeg i distalnog segmenta arterije i uglavnom sakularnog oblika. Specifični uzroci aneurizme slezene arterije ostaju nepoznati, iako je sumnja na glavne etiološke faktore: ateroskleroza, žarišna arterijska upala, pankreatitis, hipersplenizam, portalna hipertenzija, trauma, te hormonske i hemodinamske promjene zbog trudnoće, transplantacije jetre i splenomegalija (5). Ove aneurizme mogu biti asimptomatske ili se pojaviti u do 20% slučajeva s bolom u epigastriju ili lijevom gornjem kvadrantu abdomena (6). Aneurizma lienalne arterije od 5 cm ima opasnost od rupture i posljedičnog krvarenja. Povremeno, aneurizma može erodirati u susjedne strukture ili u pankreatični duktus i tada se prezentirati kao gastrointestinalna hemoragija (7).

Uglavnom se slučajno dijagnostikuju na obdukcijama ili radiografskim pregledima abdomena. CT skeniranje i CT angiogram su važni u evaluaciji ovog stanja (8). Dopler ultrazvuk predstavlja brzu i neinvazivnu strategiju i smatra se modalitetom vrlo pouzdanim u dijagnostici i ima veliki potencijal kao alat u monitoring (9). Nakon potvrđene dijagnoze, terapijski pristup treba biti dobro osmišljen. Liječenje se preporučuje svim pacijentima sa simptomatskim aneurizmama, onima sa aneurizmom većom od 2 centimetra u prečniku, rastuće aneurizme, i za sve trudnice i žene koje bi kasnije mogla zatrudnjeti (10). Izbor tretmana određen je stanjem pacijenta, tačnom morfologijom aneurizme i dostupnosti ustanove endovaskularnim procedurama. Endovaskularna procedura se smatra prvim izborom liječenja, a otvorena hirurgija rezervisana je uglavnom za liječenje komplikacija, zatim u slučaju kada endovaskularne procedure ne uspiju ili su nedostupne ili ukoliko postoji alergija na kontrastno sredstvo (11). Hirurški zahvat aneurizme lienalne arterije može uključivati ligaciju lienalne arterije, aneurizmektomiju, ili splenektomiju. Ako se aneurizma nalazi u distalnoj trećini arterije ili je urađena resekcija, pacijentu može biti potrebna splenektomija (12). Ako se aneurizma nalazi u proksimalnoj trećini arterije, trebalo bi pokušati uraditi konzervaciju slezene.



Slika 2. Hirurško zbrinjavanja aneurizme lienalne arterije

Zaključak

Aneurizme lienalne arterije iako uglavnom asimptomatske, mogu se prezentirati kao bol u trbuhu sa postojećim upalnim procesom. Pravovremena

dijagnostika može smanjiti rizik i komplikacije naknadne rupture kada se takva patologija uzme u obzir, posebno ako postoje predisponirajući faktori.

Reference

1. Feo CF, Scanu AM, Fancellu A, Costantino S. Visceral aneurysm and vascular anomaly involving the splenic artery. *Dig Dis Sci* 2004; 49(9):1378–80.
2. Trastek VF, Pairolero PC, Joyce JW. Splenic artery aneurysms. *J Surg* 1982; 91(6): 694-9.
3. Huang H, Zuckerman DA, Matthews JB. Occlusion of a giant splenic artery pseudoaneurysm with percutaneous thrombin-collagen injection. *J Vasc Surg* 2004; 40, (3):574–7.
4. Dave SP, Reis ED, Hossain A, Taub PJ, Kerstein MD, Hollier LH. Splenic artery aneurysm in the 1990s. *Ann Vasc Surg* 2000; 14(3):223–9.
5. Abbas MA, Stone WM, Fowl RJ, Gloviczki P, Oldenburg WA, Pairolero PC, Hallett JW, Bower TC, Panneton JM, Cherry KJ. Splenic artery aneurysms: two decades experience at Mayo Clinic. *Ann Vasc Surg* 2002; 16(4): 442-9.
6. Al-Habbal Y, Christophi C, Muralidharan V. Aneurysms of the splenic artery - a review. *Surg* 2010; 8(4):223-31.
7. Mariúba JVO. Splenic aneurysms: natural history and treatment techniques. *J Vasc Bras* 2019; 19:e20190058.
8. Therakathu J, Panwala HK, Bhargava S, Eapen A, Keshava SN, David D. Contrast-enhanced Computed Tomography Imaging of Splenic Artery Aneurysms and Pseudoaneurysms: A Single-center Experience. *J Clin Imaging Sci* 2018; 8:37.
9. Ishida H, Konno K, Hamashima Y, Naganuma H, Komatsuda T, Ohyama Y, Ishida J, Masamune O. Splenic artery aneurysm: value of color Doppler and the limitation of gray-scale ultrasonography. *Abdom Imaging* 1998; 23(6):627-32.
10. Mesbahi M, Zouaghi A, Zaafouri H, Hadded D, Benzarti Y, Riahi W, Cherif M, Maamer AB. Surgical management of splenic artery aneurysm. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 69:102712.
11. Laganà D, Carrafiello G, Mangini M, Fontana F, Dizonno M, Castelli P, Fugazzola C. Endovascular treatment of splenic artery aneurysms. *Radiol Med* 2005; 110(1-2):77-87.
12. De Perrot M, Buhler L, Del'eaval J, Borisch B, Mentha G, Morel P. Management of true aneurysms of the splenic artery. *Am J Surg* 1998; 175(6):466–8.

MULTIPLE APČESNE KOLEKCIJE GLAVE I VRATA, DIJAGNOZA I TERAPIJA

Amel Krkalić¹, Nadir Omerović¹, Admir Keserović²

¹Odjel Otorinolaringologije
i maksilofacijalne hirurgije,
Kantonalna bolnica Zenica

²Služba za porodičnu/obiteljsku
medicinu,
JU Dom zdravlja Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Apčesi glave i vrata

Autor za korespondenciju:

Amel Krkalić
Department of
Otorhinolaryngology and
Maxillofacial Surgery, Cantonal
Hospital Zenica Crkvice 67, 72
000 Zenica,
Bosnia and Herzegovina
Phone: +387 32 447 000;
fax: +387 32 226 576;
E-mail: amel91_ze@live.com
ORCID ID: 0000-0002-1880-
1979

Sažetak

Uvod: Multiple apčesne kolekcije vrata javljaju se kao komplikacije drugih neliječanih ili neadekvatno liječenih stanja iste regiji, najčešće kao posljedica tonsilitisa, peritonsilarnih apčesa, odontogenog porijekla i slično.

Prikaz slučaja : U radu smo prikazali pacijenta upućenog zbog tumefakcije na vratu. Na osnovu kliničkog pregleda, laboratorijske i radiološke dijagnostike postavili smo sumnju na multiple apčesne kolekcije regije glave i vrata. U opštoj anesteziji, uz višestruke incizije smo evakuisali apčesne kolekcije, ordinira se antibiotska terapija. Zbog pogiršanja općeg stanja pacijenta i sumnje na medijastinitis pacijent se prebaci na Kliniku za intenzivnu njegu UKCS.

Zaključak: Multiple apčesne kolekcije u regiji glave i vrata nastaju kao komplikacije drugih, neliječanih ili neadekvatno liječenih, oboljenja u istoj regiji te zahtijevaju hitno liječenje i veoma često imaju ozbiljne po život opasne komplikacije.

Ključne riječi: multiple apčesne kolekcije, tonsilitis, peritonsilarni apčes, odontogene infekcije, medijastinitis

UVOD

Multiple apčesne kolekcije vrata mogu se javiti kao komplikacije različitih, najčešće inflamatornih, oboljenja iste regije kao što su tonsilitis, peritonsilarni apčes ili mogu biti odontogenog porijekla. Karakteriše ih najčešće otok, temperatura, trismus, otežano gutanje i povišeni upalni parametri. Neadekvatan ili nepravovremen tretman može dovesti do nastanka životnougrožavajućih komplikacija kao što su mediastinitis, pneumonia, perikarditis, sepsa, respiratorna insuficijencija ili smrti (1).

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent starosti 28 godina, bez ranijih oboljenja, upućen je na pregled specijaliste ORL od strane hematologa zbog tumefakcije na vratu obostrano. Osnovni laboratorisjki nalazi pokazali su leukocitozu, apsolutnu neutrofiliju, skretanje ulijevo. RTG pluća pokazao je homogeno zasjenjenje paratrakelano, dominantnije desno, EHO vrata pokaže nepravilnu, tečnu/zadebljanu kolekciju koja propagira lijevo u supra i infraklavikularni prostor, periferni zračni artefakti, reaktivni limfni čvorovi do 15 mm.

Anamnestički se dobije podatak o otoku, grlobolji, bolnom gutanju, febriciranju unazad 7 dana. Pacijent astenične građe, u sjedećim kolicima, eupnoičan, blijede kože. Na vratu obostrano, više desno, palpabilna tumefakcija koja ide infraklavikularno, vlaži, koža crvena, topla na dodir, fluktuira, bolna na dodir.

Indicira se hitan hirurški tretman. Pacijent se uvede u opštu anesteziju. Načini se višestruka incizija, od kojih prva na mjestu nekrotične kože i dobije oko litar gnojnog sadržaja, proširi se prema aksili i traheji do ispod štitine žlijezde. Evakuiše se gnojni sadržaj, ukloni nekrotično tkivo uz hemostazu i pasivnu drenažu. Ispere se hidrogenperoksidom i fiziološkom otopinom.

Postoperativno se konsultuje infektolog koji preporuči antibiotsku terapiju (ceftriaxon 2x1 gr i.v, metronidazol 500mg x3 i.v.), uz kontrolne laboratorijske i radiološke nalaze. Treći postoperativni dan laboratorija pokaže anemiju, leukocitozu i trombocitopeniju. RTG pluća pokaže zasjenjeno područje gornjeg medijastinuma sa pleuralnim izlivom desno. Urađen je hitan CT grudnog koša koji pokaže minimalni desni pleuralni izliv. Uz konsultaciju interniste, infektologa i hirurga pacijent se zbog sumnje na medijastinitis i sepsu premjesti na Kliniku za intenzivnu njegu Kliničkog centra u Sarajevu radi daljnjeg tretmana. Torakalni hirurg je postavio drenažu u desnu pleuralnu šuplinu, čime je dobijeno oko 2400 ml serohemoragičnog sadržaja. Ordinira se trojna antibiotska terapija, uz konsultaciju infektologa u trajanju od 12 dana (tienam 3x1gr, vankomicin 2x1 gr, metronidazol 3x500mg) uz laboratorijsku, mikrobiološku dijagnostiku. Uradi se svakodnevna toaleta i prevoj od strane otorinolaringologa. Nakon 13. Dana pacijent je otpušten kući. Sedmi dan po otpustu

pacijent se javio na kontrolni pregled, subjektivno i objektivno bez tegoba.

DISKUSIJA

Multiple apscesne kolekcije vrata mogu se javiti kao komplikacije različitih, najčešće inflamatornih, oboljenja iste regije u bilo kojoj starosnoj skupini (2). Osnovna karakteristika je iznenadna i brza pojava kliničkih simptoma, prvenstveno visoke temperature, uz opšte loše stanje bolesnika i porast upalnih parametara. Nepravovremena ili neadekvatna terapija dovodi do opasnih, često po život opasnih komplikacija. Medijastinitis je najčešća komplikacija, a najveća smrtnost je kod nekrotizirajućeg medijastinitisa (50-84%), fascilitisa (40-70%) i opstrukcije disajnih puteva (3). Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike uz CT glave i grudnog koša kao zlatni standard (4). Liječenje apscesa podrazumijeva široke rezove pristupačnih regija sa evakuacijom gnojnog sadržaja, antibiotskom terapijom prema antibiogramu. kompliciraju i produžavaju liječenje (5).

Najčešći su dijabetes i kardiovaskularne bolesti. Dijabetes produžava bolničko liječenje na 28 dana u odnosu na prosječno 16 dana kada pacijent nema dijabetes (6). Traheotomija je vrlo često neophodna za osiguranje disajnih puteva (7).

Cilj ovog rada bio je prikazati kliničku sliku, dijagnozu i tretman multiplih apsesnih kolekcija vrata i značaj njihovog pravovremenog i adekvatnog liječenja.

Reference

1. Xiadong H, Jingang A, YiZ, Xi G, Yang H. Risk Factors for Life-Threatening Complications of Maxillofacial Space Infection. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2016; 27(2):385-90.
2. Santos GP, Blanco PP, Morales MAC et al. Deep neck infection. Review of 286 cases. *Acta Otorinolaringol Esp* 2012; 63:31-41.
3. Ardehali MM, Jafari M, Hagh AB. Submandibular space abscess: a clinical trial for testing a new technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146:716-18.
4. Amar YG, Manoukian JJ. Intraoral drainage: recommended as the initial approach for the treatment of parapharyngeal abscesses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:676-80.
5. Klug TE, Greve T, Hentze M. Complications of peritonsillar abscess. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020; 19(1):32.
6. Huang TT, Tseng FY, Liu TC et al. Deep neck infection in diabetic patients: comparison of clinical picture and outcomes with nondiabetic patients. *Otolaryngol Head, Neck Surg* 2005; 132:943-7
7. Zawislak E, Nowak R. Odontogenic Head and Neck Region Infections Requiring Hospitalization: An 18-Month Retrospective Analysis. *Biomed Res Int*; 2021:7086763.

IMUNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA (ITP)

Jasmina Omerović¹, Amna Uzunović¹, Adnan Bureković¹, Nadir Omerović², Sanja Nikić³, Lejla Mujbegović⁴

¹Odjeljenje hematologije,

²Odjel otorinolaringologije
i maksilofacijalne hirurgije,

³Transfuzijski centar,
Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina,

⁴Odjel patologije,
Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Imuna trombocitopenična purpura (ITP)

Autor za korespondenciju:

Jasmina Omerović

Odjeljenje hematologije

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72000 Zenica,

Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 63 817 426

E-mail: jasminaomerovic1977@

hotmail.com

Sažetak

Autoimuna (imunosna, idiopatska) trombocitopenična purpura (ITP) je autoimuna bolest u kojoj destrukcija trombocita nastaje pod djelovanjem primarnih antitrombocitnih protutijela protiv GPIIb/IIIa, GPIb/IX na trombocitima. Može se očitovati kao akutna i kronična. U odraslih nastanak ITP-a je obično postepen.

Klinička manifestacija bolesti su petehijalna krvarenja, pojava hematoma po koži spontano ili nakon blažih trauma, epistaksa, krvarenja iz desni, obilnije menstruacije, pojava krvi u urinu ili stolici, po život opasna krvarenja u centralni nervni sistem.

Dijagnoza kroničnog ITP-a se postavlja isključivanjem drugih uzroka trombocitopenije.

Izazov je za liječenje zbog svog nepredvidljivog kliničkog tijeka i mogućih relapsa bolesti.

U prvoj liniji terapije koriste se imunosupresivi- kortikosteroidi. Terapijska opcija, još uvijek nedostupna za sve pacijente u kojih je indicirana, su agonisti trombopoetinskih receptora.

Ovaj članak prikazuje pacijenticu kojoj je postavljena dijagnoza ITP, liječenu na Odjeljenju hematologije KB Zenica.

Ključne riječi: autoimuna trombocitopenična purpura, krvarenja, kortikosteroidi, agonisti trombopoetinskih receptora

Uvod

Trombociti su krvne pločice koji zajedno sa faktorima koagulacije sudjeluju u mehanizmu zgrušavanja krvi. Poremećaji trombocita mogu biti kvalitativni (trombocitopatije) i kvantitativni (povišen ili snižen broj trombocita).

Trombocitopenija označava snižen broj trombocita, odnosno broj trombocita ispod $150 \times 10^9/L$. Klinički se manifestiraju najčešće krvarenjem u kožu i sluznice, dok kod teških trombocitopenija mogu se pojaviti i krvarenja u unutrašnje organe kao i za život opasna intracerebralna krvarenja.

Pseudotrombocitopenija ili lažna trombocitopenija je in vitro fenomen. Oko 0.1% zdravih osoba stvara o EDTA ovisne aglutinine koji stvaraju trombocitne agregate u epruveti te hematološki brojač pokazuje lažno niske vrijednosti broja trombocita. Ovo je in vitro fenomen, dok su in vivo trombociti urednog broja. Također, vrlo rijetko trombociti se mogu pri sobnoj temperaturi nakupljati oko granulocita, monocita, tvoreći "trombocitne satelite".

Trombocitopenije se dijele na urođene i stečene, a prema mehanizmu nastanka na trombocitopenije nastale zbog nedovoljnog stvaranja trombocita ubrzane razgradnje i potrošnje trombocita, imunosne trombocitopenije, trombocitopenije nastale zbog poremećene raspodjele trombocita u cirkulaciji te trombocitopenije uzrokovane lijekovima. Dije se na blage, broj trombocita $50-150 \times 10^9/L$; umjereno teške, $20-50 \times 10^9/L$ i teške vrijednosti trombocita ispod $20 \times 10^9/L$ (1, 2).

Autoimuna (imunosna, idiopatska) trombocitopenična purpura (ITP) je autoimuna bolest u kojoj destrukcija trombocita nastaje pod djelovanjem primarnih antitrombocitnih protutijela protiv GPIIb/IIIa, GPIb/IX na trombocitima. Može se očitovati kao akutna i kronična. Stvorena protutijela se vežu na trombocite te novonastali kompleks antigen-antitijelo odstranjuje se fagocitozom prvenstveno u slezeni, spleničnim makrofazima uz pomoć aktivacije komplementa. Protutijela se također vežu za megakariocite u koštanoj srži smanjujući stvaranje i otpuštanje trombocita.

Akutni ITP češći je kod djece, osobito onih koja su prethodno imala neku virusnu infekciju, trajanja je obično 2-6 sedmica i oporavak je najčešće spontan, mada kod niskog broja trombocita ($<10 \times 10^9/L$) i manifestnog krvarenja potrebno je provesti liječenje. U odraslih nastanak ITP-a je obično postepen. Klinička manifestacija bolesti, koja upućuje na značajno snižen broj trombocita, su petehijalna krvarenja, pojava hematoma po koži spontano ili nakon blažih trauma, epistaksa, krvarenja iz desni, obilnije menstruacije, pojava krvi u urinu ili stolici, ozbiljnija po život opasna krvarenja napose u CNS su rijetka. To je ujedno i najozbiljnija komplikacija kronične ITP, češće se javlja kod starijih bolesnika iznad 60 godina, učestalost je oko 1%.

Dijagnoza kroničnog ITP-a se postavlja isključivanjem drugih uzroka trombocitopenije (druga oboljenja-

maligna, sistemske bolesti vezivnog tkiva, oboljenja štitne žlijezde, virusne infekcije- hepatitis, HIV...), na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza (krvne slike) te uvida u razmaz periferne krvi. Pregled razmaza aspirata koštane srži (mijelogram) sa citogenetskim ispitivanjem (FISH i klasični kariogram) se preporučuje kod starijih bolesnika ili ako postoji atipična ili rezistentna ITP jer je potrebno isključiti mijelodisplastični sindrom (1, 2). Dokaz antitrombocitnih protutijela nema dijagnostičku niti prognostičku vrijednost.

Svrha je liječenja spriječiti pojavu spontanih krvarenja. U bolesnika sa brojem trombocita ispod $20 \times 10^9/L$, bez obzira na kliničke znakove krvarenja uobičajeno je primijeniti prvu liniju terapije uz transfuzijski suport trombocitnim koncentratima.

Ovaj članak prikazuje pacijenticu kojoj je postavljena dijagnoza ITP, liječenu na Odjelenju hematologije KB Zenica.

Prikaz slučaja

Pacijentica, starosne dobi 76 godina, u januaru mjesecu 2023. godine bila je hospitalizirana na Odjelu urologije zbog tumorskog procesa na desnom bubregu, ureteru i mokraćnom mjehuru verificiranih CT urografijom i cistoskopijom. Tada načinjena desnostrana ureteronefektomija i ekscizija tumora mokraćnog mjehura. Pristigli patohistološki nalazi odgovarali su dijagnozama Carcinoma papillare urotheliale (transitional cell carcinoma) renis high grade, Papilloma urotheliale i Carcinoma papillare urotheliale intraepitheliale low grade.

Po prijemu na Odjel urologije imala je uredan broj trombocita ($268 \times 10^9/L$) da bi neposredno nakon operacije došlo do pada u vrijednostima hemoglobina i trombocita. U laboratorijskim nalazima trombociti su neposredno nakon operacije bili $130 \times 10^9/L$, a dva dana nakon zahvata $33 \times 10^9/L$.

Tada prvi put zatraženo hematološko mišljenje. Obavljen je klinički pregled pacijentice i načinjen uvid u razmaz periferne krvi; broj trombocita po Foniju je bio $45 \times 10^9/L$, bez drugih promjena od interesa u perifernom razmazu. Urađeni su kompletni laboratorijski nalazi koji su bez bitnijih odstupanja od referentnih vrijednosti.

Obzirom na kliničku sliku, laboratorijske nalaze i razmaz periferne krvi, isključeni su drugi uzroci

trombocitopenije- trombotska trombocitopenična purpura-TTP, diseminirana intravaskularna koagulacija-DIK, infiltracija koštane srži stranim tkivom..

U kontrolnoj krvnoj slici načinjenoj naredni dan, bilježi se dalji pad broja trombocita na vrijednost $13 \times 10^9/L$, ponovo se konzultira hematolog te se preporuči transfuzijski suport trombocitnim koncentratima uz ordiniranje methyl-prednisolona iv. u dozi 1 mg/ kg TT. Na provedenu terapiju dolazi do porasta broja trombocita te se nakon tri dana isključe kortikosteroidi uz preporuku za svakodnevno praćenje krvnih slika, a u svrhu objektivnije procjene. Vrijednosti trombocita su bile stabilne i kretale se od $68-105 \times 10^9/L$.

Nakon otpusta sa Odjela urologije pacijentica se nastavi ambulantno pratiti kroz hematološko savjetovalište, da bi se u drugoj polovini februara, nakon vanredne kontrole u hematološkom savjetovalištu, hospitalizirala na Hematologiji zbog teške trombocitopenije praćene hemoragijskim sindromom po koži.

Načini se laboratorijska, mikrobiološka, radiološka i ultrazvučna obrada. U laboratorijskim nalazima bez bitnijih odstupanja od referentnih vrijednosti sem sniženih vrijednosti trombocita, imunološki testovi bili su negativni, RTG grudnih organa bez aktivnih patoloških promjena, UZV abdomena pokaže stanje nakon desnostrane nefrektomije uz uredan nalaz na ostalim abdominalnim organima, bez slobodne tečnosti u trbuhu i bez abdominalne limfadenopatije. MRI pregledom abdomena i male zdjelice ne nađe se znakova recidiva primarnog procesa kao ni prisutne abdominalne limfadenopatije.

U terapiji se odmah po prijemu ordiniraju parenteralno kortikosteroidi (methyl-prednisolone) 3 mg/ kg TT tokom tri dana, potom nastave u dozi 1 mg/ kg TT uz ostalu simptomatsku i suportivnu terapiju. Po prijemu se ordinira i 150 grama humanih imunoglobulina na što se postigne kratkotrajni terapijski odgovor i privremeno dođe do normalizacije broja trombocita nakon čega slijedi ponovni pad trombocita u krvnoj slici. Zbog nezadovoljavajućeg odgovora u terapiju se uključi i imunosupresiv (azatioprin), ali i dalje bez očekivanog terapijskog odgovora te se navedena terapija nakon tri sedmice isključi (kortikosteroidi i azatioprin) (1, 2, 3). Cijelo vrijeme hospitalizacije pacijentica se transfuzijski suportira trombocitnim pripravcima.

Unatoč provedenoj terapiji i stalnom transfuzijskom suportu u nalazima se održava teška trombocitopenija sa vrijednostima trombocita koje se kreću od $4-21 \times 10^9/L$.

Dvadeset i drugi dan hospitalizacije javi se intenzivan bol u trbuhu i palpabilna rezistencija u trbušnom zidu bolna na dodir. Pacijentica je pregledana od strane kirurga, načinjen je hitan UZV abdomena kojim se registrira heteroehogena area vel. $53 \times 26 \times 51$ mm koja odgovara intramuskularnom hematomu. Ponovo se ordiniraju humani imunoglobulini u dozi 150 grama uz transfuzijski suport na što dolazi do stabilizacije kliničkog stanja i porasta broja trombocita na $114 \times 10^9/L$.

Trombociti su ponovno pokazivali tendencu pada, zbog godina starosti i komorbiditeta nije bila kandidat za drugu liniju terapije- splenektomiju te je pacijentici predložena nabavka lijeka eltrombopag- agonist trombopoetinskih receptora (3, 4). Obzirom da tretman eltrombopagom ne finansira ni ZZOIR FBiH niti ZZO ZDK, pacijentica je lijek nabavila iz vlastitih novčanih sredstava i započeto je liječenje u dozi 50 mg dnevno. Već nakon sedam dana terapije bilježi se normalizacija broja trombocita, a nakon četrnaest dana lijek se prema uputi za korištenje, u ovisnosti od vrijednosti trombocita, morao isključiti. Nastavljene su redovne ambulantne kontrole krvne slike te se nakon zabilježenih trombocita ispod $100 \times 10^9/L$, prema smjernicama, ponovo uključi eltrombopag u smanjenoj dozi od 25 mg dnevno. U nastavku, prema uputama za korištenje, doza lijeka se prilagođavala vrijednostima trombocita. Pacijentica već duže vrijeme uzima lijek u dozi od 25 mg na drugi dan i pri tome se vrijednosti trombocita održavaju stabilnim, između $100-200 \times 10^9/L$.

Diskusija

Autoimuna (imunosna, idiopatska) trombocitopenična purpura (ITP) je autoimuna bolest u kojoj destrukcija trombocita nastaje pod djelovanjem primarnih antitrombocitnih protutijela protiv GPIIb/IIIa, GPIb/IX na trombocitima. Može se očitovati kao akutna i kronična. Stvorena protutijela se vežu na trombocite te novonastali kompleks antigen-antitijelo odstranjuje se fagocitozom prvenstveno u slezeni, spleničnim makrofazima uz pomoć aktivacije komplementa. U odraslih nastanak ITP-a je obično postepen. Klinička manifestacija bolesti su petehijalna krvarenja, pojava hematoma po koži spontano ili nakon blažih trauma,

epistaksa, krvarenja iz desni, obilnije menstruacije, pojava krvi u mokraći ili stolici, po život opasna krvarenja u centralni nervni sistem.

Ova bolest i dalje je izazov za liječenje zbog svog nepredvidljivog kliničkog tijeka i mogućih relapsa bolesti. Dodatna otežavajuća okolnost u našim uvjetima je nedostupnost agonista trombopoetinskih receptora u terapiji za sve pacijente kojima su indicirani jer nisu financirani od zavoda zdravstvenog osiguranja. Splenektomija kao vid liječenja ne može

se izvoditi kod pacijenata sa teškim komorbiditetima ili u staroj životnoj dobi.

Zaključak

Uvođenjem agonista trombopoetinskog receptora u terapiju naša pacijentica ima stabilan broj trombocita unazad tri mjeseca, prati se ambulantno, a stvoreni su i preduvjeti za nastavak liječenja i osnovne onkološke bolesti.

Reference

1. Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I i sar. Klinička hematologija. Zavod za udžbenike, Beograd 2012; 881-90.
2. Labar B i sur. Hematologija. Školska knjiga, Zagreb 2017; 475-85.
3. Ghanima W, Gernsheimer T and Kuter D. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. Blood 2021; 137(20): 2736-44.
4. Neunert C et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood 2019; 3(23): 3829-66.

POSEBNA PONUDA ZA POSEBNE KLIJENTE

Za ispunjenje vaših finansijskih ciljeva i potreba Intesa Sanpaolo Banka BiH je za članove i uposlenike Ljekarske/Liječničke komore kreirala posebnu ponudu koja vrijedi do 30.04.2023. godine.

NENAMJENSKI KREDIT SA POLISOM OSIGURANJA

- ✓ Iznos kredita do 50.000 KM
- ✓ Rok otplate do 10 godina
- ✓ **FIKSNA** kamatna stopa 3,09% (**EKS 4,33%***) za period otplate 5 godina

Bez naknade za obradu kreditnog zahtjeva

Informativni pregled anuiteta sa fiksnom kamatnom stopom

IZNOS KM	3 GODINE	5 GODINA	10 GODINA
10.000	291	180	100
20.000	582	360	201
30.000	874	540	301
40.000	1.165	720	401
50.000	1.456	900	501

* **Efektivna kamatna stopa (EKS)** za nenamjenski kredit izračunata je po fiksnoj kamatnoj stopi na maksimalan iznos 50.000 KM i rok otplate 60 mjeseci za klijente Banke. U izračun EKS ulaze svi troškovi koji mogu pasti na teret korisnika kredita (naknada za vođenje tekućeg računa, naknada za obradu i održavanje kredita, naknada za CRK, troškovi polise osiguranja, troškovi mjenice i ovjere potrebne dokumentacije). Za izračun EKS uzeti su sljedeći iznosi troškova instrumenta osiguranja, koje ne definiše Banka, a ovise o aktima ovlaštenih institucija: trošak mjenica 10 KM, trošak ovjere neophodne dokumentacije 10 KM, premija za osiguranje otplate kredita 1150 KM.

Ukupan iznos troškova koji pada na teret korisnika kredita, a koji ulaze u izračun EKS, po fiksnoj kamatnoj stopi za iznos 50.000 KM na rok 60 mjeseci iznosi 5.477,02 KM.

NENAMJENSKI KREDIT BEZ POLISE OSIGURANJA

- ✓ Iznos kredita do 50.000 KM
- ✓ Rok otplate do 10 godina
- ✓ **FIKSNA** kamatna stopa 3,59% (**EKS 3,89%***) za period otplate 5 godina
- ✓ Bez dodatnog troška ugovaranja polise osiguranja

Bez naknade za obradu kreditnog zahtjeva

Informativni pregled anuiteta sa fiksnom kamatnom stopom

IZNOS KM	3 GODINE	5 GODINA	10 GODINA
10.000	293	182	104
20.000	587	365	207
30.000	880	547	311
40.000	1.174	729	414
50.000	1.467	912	518

* **Efektivna kamatna stopa (EKS)** za nenamjenski kredit izračunata je po fiksnoj kamatnoj stopi na maksimalan iznos 50.000 KM i rok otplate 60 mjeseci za klijente Banke. U izračun EKS ulaze svi troškovi koji mogu pasti na teret korisnika kredita (naknada za vođenje tekućeg računa, naknada za obradu i održavanje kredita, naknada za CRK, troškovi mjenice i ovjere potrebne dokumentacije). Za izračun EKS uzeti su sljedeći iznosi troškova instrumenta osiguranja, koje ne definiše Banka, a ovise o aktima ovlaštenih institucija: trošak mjenica 10 KM, trošak ovjere neophodne dokumentacije 10 KM.

Ukupan iznos troškova koji pada na teret korisnika kredita, a koji ulaze u izračun EKS, po fiksnoj kamatnoj stopi za iznos 50.000 KM na rok 60 mjeseci iznosi 4.997,11 KM.

STAMBENI KREDIT

- ✓ **FIKSNA** kamatna stopa 2,99% (**EKS 3,26%***)
- ✓ Iznos kredita do 300.000 KM
- ✓ Rok otplate do 30 godina

Bez naknade za obradu kreditnog zahtjeva

Informativni pregled anuiteta

IZNOS KM	FIKSNA KAMATNA STOPA		PROMJENJIVA KAMATNA STOPA		
	5 GODINA	10 GODINA	15 GODINA	20 GODINA	30 GODINA
80.000	1.437	732	552	474	370
100.000	1.796	915	690	593	463
150.000	2.695	1.448	1.035	889	695
200.000	3.593	1.930	1.380	1.186	926

* **Efektivna kamatna stopa (EKS)** za stambeni kredit izračunata je po fiksnoj kamatnoj stopi na iznos 200.000 KM i rok otplate kredita 120 mjeseci, za klijente Banke. U izračun EKS ulaze svi troškovi koji mogu pasti na teret korisnika kredita (naknada za vođenje tekućeg računa, naknada za održavanje kredita, naknada za CRK, izvještaj, troškovi mjenice, ovjere potrebne dokumentacije, troškovi police osiguranja, ZK izdatka i troškovi notara). Za izračun EKS uzeti su sljedeći iznosi troškova instrumenta osiguranja, koje ne definiše Banka, a ovise o aktima ovlaštenih institucija: trošak mjenica 10 KM, trošak ovjere neophodne dokumentacije 10 KM, trošak notarskih usluga 450 KM, trošak zasnivanja hipoteke 550 KM, trošak procjene vrijednosti nekretnosti 220 KM, polisa osiguranja nekretnosti od osnovnih opasnosti 70 KM na godišnjem nivou, trošak ostale dokumentacije 50 KM. Ukupan iznos troškova koji pada na teret korisnika kredita, a koji ulaze u izračun EKS, po fiksnoj kamatnoj stopi za iznos 200.000 KM i rok otplate 120 mjeseci iznosi 33.512,40 KM. Stambeni krediti se odobravaju u iznosu do 300.000 KM na rok do 360 mjeseci u KM valuti.

Kredit se odobrava sa fiksnom i promjenjivom kamatnom stopom u KM valuti do 10 godina. Kredit se odobrava sa promjenjivom kamatnom stopom i valutnom klauzulom u EUR prema važećem kursu Centralne Banke, preko 10 godina.

TEKUĆI RAČUN VAM OMOGUĆAVA:

- ✓ Korištenje Visa Inspire/Platinum kartice
- ✓ Korištenje dva limita na jednoj kartici - redovni i dodatni limit
- ✓ Korištenje redovnog limita po tekućem računu maksimalno do 10.000 KM
- ✓ Korištenje dodatnog limita za plaćanje na 12 rata
- ✓ Podizanje gotovine uz otplatu do 12 rata na POS uređajima u poslovnica
- ✓ Isplata gotovine bez naknade na bankomatima Intesa Sanpaolo Banke i Intesa Sanpaolo Grupe širom svijeta
- ✓ Beskontaktno plaćanje
- ✓ Dodatnu sigurnost za online plaćanje uz 3D Secure code



IN PAKET PRESTIGE

Novi IN paket proizvoda i usluga Banke obogatili smo dobrovoljnim zdravstvenim osiguranjem jer brinemo o svemu što vam je važno. Voljet ćete ga zbog jednostavnosti i benefita koje uključuje:

- ✓ **RAČUNI:** Tekući račun – Dozvoljeno prekoračenje (redovno + dodatno). Avista štedni račun bez naknade.
- ✓ **KARTICE:** Visa Platinum debitna kartica, Mastercard kreditna kartica i American Express Card ili American Express Gold Card.
- ✓ **DIGITALNO BANKARSTVO:** mIntesa (mobilno bankarstvo), ELBA (elektronsko bankarstvo) i SMS.
- ✓ **OSIGURANJE I ASISTENCIJE:** Dobrovoljno zdravstveno osiguranje, putno zdravstveno osiguranje + osiguranje članova porodice, osiguranje za slučaj smrti, Asistencija/Pomoć na cesti u BiH i Evropi, te osiguranje od zloupotrebe kartica i krađe dokumenata do 2.000,00 KM.
- ✓ **OSTALO:** Naknada za korištenje sefa umanjena za 20%.

Više informacija o novom IN paketu Prestige, potražite na Web stranici Bank e u sekciji "IN PAKETI".



POPIS POSLOVNICA

FILIJALA ZENICA			
Poslovnica Zenica Silvana Perićević Tel: 032 722 513 Mob: 061 763 283 e-mail: silvana.pericevic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Park Indira Dajić Tel: 032 722 512 Mob: 061 138 848 e-mail: indira.dajic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Bugojno Almin Skrobo Tel: 030 830 507 Mob: 061 822 103 e-mail: almin.skrobo@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Žepče Jozo Tomas Tel: 032 722 564 Mob: 061 894 361 e-mail: jozo.tomas@intesaspaolobanka.ba
Poslovnica Jelah Sanja Halilović Tel: 032 722 534 Mob: 061 894 168 e-mail: sanja.halilovic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Travnik Adnan Bešić Tel: 030 830 542 Mob: 061 894 157 e-mail: adnan.besic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Novi Travnik Snježana Lovrinović Tel: 030 830 532 Mob: 061 893 218 e-mail: snjezana.lovrinovic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Jajce Ivana Ladan Dželić Tel: 030 830 536 e-mail: ivana.ladandzelic@intesaspaolobanka.ba
Poslovnica Vitez Silvana Perićević Tel: 032 722 513 Mob: 061 763 283 e-mail: silvana.pericevic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Breza Nermiana Čabaravdić Tel: 032 722 522 Mob: 061 199 941 e-mail: nermiana.cabaravdic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Kiseljak Ankica Kvesić Tel: 030 830 522 Mob: 061 893 159 e-mail: ankica.kvesic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Kakanj Almedina Mašić Tel: 032 722 587 e-mail: almedina.masic@intesaspaolobanka.ba
Poslovnica Visoko Hašim Handžić Tel: 032 722 552 Mob: 061 723 947 e-mail: hasim.handzic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Nova Zenica Silvana Perićević Tel: 032 722 513 Mob: 061 763 283 e-mail: silvana.pericevic@intesaspaolobanka.ba		

INTESA SANPAOLO BANKA
Bosna i Hercegovina

**BRINEMO O SVEMU
ŠTO VAM ZNAČI.**

Bank of **INTESA SANPAOLO**



www.intesaspaolobanka.ba