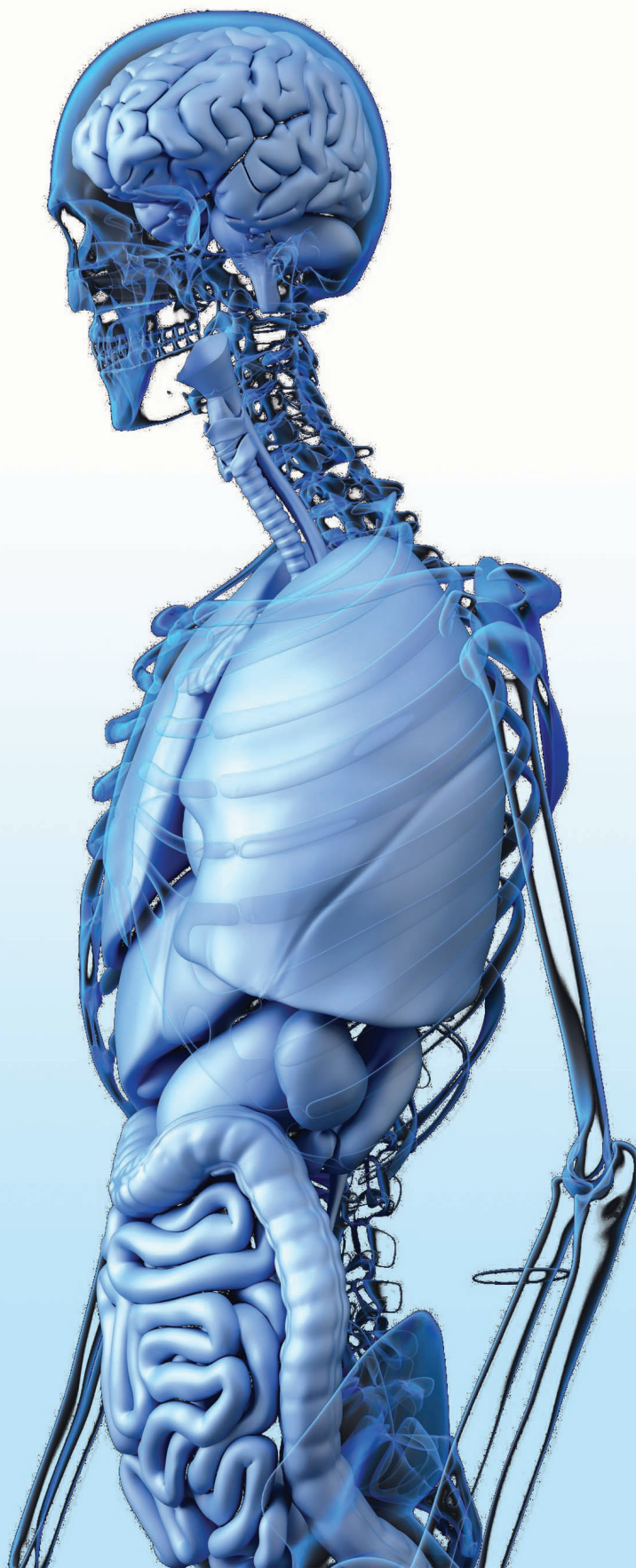


BILTEN

LJEKARSKE KOMORE ZENIČKO - DOBOJSKOG KANTONA
BULLETIN OF THE MEDICAL CHAMBER OF ZENICA-DOBOJ CANTON



BROJ: 37

FEBRUAR 2024

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. Pred nama je novi broj Biltena. S pravom možemo reći da se sa svakim narednim brojem, kvalitet Časopisa povećava. Ovaj broj Biltena je rekordan po broju objavljenih radova. I u ovom broju donosimo interesantne stručne radove, koji evaluiraju najaktualnija znanja iz različitih oblasti medicine.

Posebno raduje veliki interes mladih kolega za pisanje i objavljivanje stručnih članaka u Biltenu. Osim naučnih i stručnih radova, u ovom broju Biltena donosimo izvještaje o aktivnostima Ljekarske komore Zeničko – dobojskog Kantona, kao i izvještaj o aktivnostima Ljekarske komore Federacije Bosne i Hercegovine. Kao i u prethodnom, tako i u ovom broju Biltena donosimo vijesti vezane za aktivnosti Sindikata doktora medicine i stomatologije, posebno informacije o novom Kolektivnom Ugovoru i Zakonu o radu.

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

Glavni urednik

Doc.dr.sci. Hakija Bečulić, prim.dr.med.

SADRŽAJ

SINDROM SAGORIJEVANJA NA POSLU SLUŽBENIKA MIKROKREDITNOG SEKTORA	2
<i>Sedad Kahrić, Aldin Goletić, Adisa Oprašić Džordić</i>	
PROŠIRENE VENE I SKLEROTERAPIJA KAO MODALITET LIJEČENJA PROŠIRENIH VENA, TE NAJČEŠĆE KOMPLIKACIJE	9
<i>Anel Okić, Hasib Mujić, Amel Hadžimehmedagić, Savan Kuridža, Azra Kožo Kajmaković, Magrin Alić</i>	
KOAGULAZA-NEGATIVNI STAPHYLOCOCCI IZOLIRANI IZ HEMOKULTURA U KB ZENICA: UČESTALOST I ANTIMIKROBNA OSJETLJIVOSTE	13
<i>Aida Hatibović, Sabina Šestić, Edina Bahtić, Mahdi Brčaninović, Nadira Zahirović, Nadir Omerović</i>	
KOMPARACIJA BRZOG ANTIGEN TESTA I RT-PCR U DETEKCIJI SARS-COV-2	19
<i>Aida Hatibović, Sabina Šestić, Mahdi Brčaninović</i>	
ANALIZA ANTROPOMETRIJSKIH I TJELESNO – KOMPOZICIJSKIH KARAKTERISTIKA NOGOMETAŠA: MONOCENTRIČNA PROSPEKTIVNA STUDIJA	25
<i>Armin Zečirović</i>	
EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE BRONHIOLITISA PRIJE, TOKOM I NAKON PANDEMIJE SARS – COV-2 VIRUSA	29
<i>Amila Mrkonja Čaušević, Elma Smajlović, Esma Hodžić Suljić</i>	
DIABETES MELLITUS TIP 1 KOD DJECE U ZENIČKO – DOBOJSKOM KANTONU OD 2018. – 2022. GODINE.....	34
<i>Sibila Tabaković</i>	
KOCKANJE I UPOTREBA PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI MEĐU ADOLESCENTIMA.....	38
<i>Faris Čustović, Amir Čustović</i>	
POVEZANOST KANABINOIDA I PSIHOTIČNOG POREMEĆAJA.....	43
<i>Faris Čustović, Amir Čustović</i>	
RANE NEFIZIOLOŠKE ŽUTICE U PORODILIŠTU KANTONALNE BOLNICE ZENICA.....	48
<i>Muamera Husika, Lamija Džidić-Hukeljić, Jasmina Kadribašić, Amila Alić</i>	
SAVREMENE SPOZNAJE VASKULARIZACIJE JEDARA FACIJALNOG NERVA SA KLINIČKIM IMPLIKACIJAMA	56
<i>Medina Mujčinović, Zdenka Krivokuća</i>	
LUMBALNA DISKUS HERNIJA KROZ HISTORIJSKI RAZVOJ MEDICINE.....	64
<i>Haso Sefo, Hakija Bečulić, Emir Begagić, Neira Čurić, Lejla Bečulić</i>	
SPECIFIČNOSTI ANATOMSKE GRAĐE I TOPOGRAFIJE JEDARA FACIJALNOG NERVA	68
<i>Medina Mujčinović, Zdenka Krivokuća</i>	
PROFILAKSA INFEKCIJA UZROKOVANIH RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM.....	80
<i>Orhana Grahić-Mujić, Elma Smajlović, Amila Alić</i>	
HOME OKSIGEN TERAPEY - TERAPIJA KISIKOM U KUĆNIM USLOVIMA.....	85
<i>Emira Alijić Skula</i>	
SEPTIČNI ŠOK, TRENUTNE STRATEGIJE LIJEČENJA.....	92
<i>Mirza Kovačević, Demir Muračević, Emina Karčić-Muračević, Elvedin Selimanović</i>	
KLINIČKA ANATOMIJA STRAŽNJE LOBANJSKE JAME.....	97
<i>Elis Vujić, Redžib Direković, Edina Salihović, Hasan Špica, Hakija Bečulić</i>	
FIGO STADIRANJE KARCINOMA ENDOMETRIJA 2023: ŠTA NAM NOVO DONOSI?	103
<i>Anis Cerovac, Tarik Zulović, Ermin Čehić</i>	
EKRANIZAM – PSEUDOAUTIZAM, PRIKAZ RADA CENTRA ZA RANI RAST, RAZVOJ I INTERVENCIJU DOMA ZDRAVLJA ZENICA	106
<i>Kanita Mašić-Hodžić, Maja Karač</i>	
TETANUS VAKCINA – KADA PRIMITI ANTITETANUSNU ZAŠTITU?	110
<i>Džemila Memagić-Begagić, Maja Karač, Šefika Muslić- Ibranović, Lejla Čolak-Bašić</i>	
HPV VAKCINACIJA: GDJE SMO MI, A GDJE JE SVIJET?	115
<i>Maja Karač, Aida Hodo Brdarević, Šefika Ibranović Muslić</i>	
POSTINFEKTIVNI OBLITERIRAJUĆI BRONHIOLITIS U DJEČIJOJ DOBI	120
<i>Amila Alić, Orhana Grahić-Mujić, Edina Pepić-Kapidžić</i>	
INTERPRETACIJA ASTO TESTA I NJEGOV KLINIČKI ZNAČAJ.....	125
<i>Sabina Brčaninović Husić, Maja Karač, Karmen Jung Čaušević, Ajla Baručija</i>	
TROMBOFILIJA I TRUDNOĆA: SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE TROMBOFILIJA U TRUDNOĆI.....	129
<i>Anis Cerovac, Ermin Čehić, Tarik Zulović</i>	

VAŽNOST VAKCINACIJE – IZDAJEMO LI HISTORIJU?	133
<i>Lejla Čolak-Bašić, Maja Karač</i>	
ZNAČAJ ORALNE REHIDRACIJE DJECE U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI	144
<i>Šefika Muslić-Ibranović, Maja Karač, Karmen Jung-Čaušević, Džemila Memagić-Begagić</i>	
AGE RELATED MACULAR DEGENERATION: CURRENT AND NOVEL THERAPEUTIC APPROACHES.....	152
<i>Sabina Kandić, Belma Jaganjac</i>	
IMMUNOLOGICAL BACKGROUND AND THERAPEUTIC APPROACH TO HERPETIC KERATITIS.....	157
<i>Sabina Kandić, Belma Jaganjac</i>	
AKUTNO SRČANO ZATAJENJE – KOMPLIKACIJA OPĆE ANESTEZIJE ILI COVIDA?	160
<i>Ajla Hadžić, Lutvija Mešanović, Amsal Muharemović, Asmira Ljuca</i>	
KOMPLETAN TERAPIJSKI ODGOVOR KOD METASTATSKOG KARCINOMA PROSTATE	164
<i>Alma Mekić - Abazović, Senad Dervišević, Benjamin Bećirević, Lejla Mujbegović, Goran Zovko, Lana Sarajlić, Kenan Galijašević</i>	
ATRAUMATSKA RUPTURA SLEZENE I KONSEKUTIVNI HEMATOPERITONEUM	168
<i>Haris Duljević, Merima Šišić, Fahrudin Husić, Zehrina Husić, Emina Duljević</i>	
BRUCELLA SPECIES KAO UZROČNIK AKUTNOG HEPATITISA.....	171
<i>Zahirović Nadira, Ibrahimagić-Suljić Enisa, Hadžić Eldira, Aida Hatibović</i>	
KOLIZIJSKI TUMOR.....	176
<i>Lejla Mujbegović, Alma Mekić Abazović, Tea Kosić Sošić, Senada Čoloman Mušić</i>	
NEUROBRUCELOZA DJEČIJE DOBI.....	178
<i>Zahirović Nadira, Ibrahimagić-Suljić Enisa, Hadžić Eldira, Aida Hatibović</i>	
ATIPIČNA MANIFESTACIJA PLUĆNE EMBOLIJE	184
<i>Haris Duljević, Merima Šišić, Fahrudin Husić, Zehrina Husić, Emina Duljević</i>	
RADIOLOŠKA DILEMA: MONOFOKALNA INFLAMATORNA DEMIJELINIZACIJA (MAID) ILI NEOPLAZMA MOŽDANOG PARENHIMA	186
<i>Amila Koluh, Sanja Čišić – Kovačević, Nudžejma Salihbegović, Alma Adžemović, Zuhreta Alijagić, Eliana Skopljak, Junuzović Aldina, Leto Eldina, Talić Haris</i>	
NEUROENDOKRINI TUMOR NEOBIČNE LOKALIZACIJE.....	191
<i>Lejla Mujbegović, Alma Mekić Abazović, Tea Kosić Sošić, Senada Čoloman Mušić, Senad Dervišević, Benjamin Bećirević, Lana Sarajlić, Kenan Galijašević, Goran Zovko</i>	
POSTOPERATIVNA KOMPLIKACIJA HOLECISTEKTOMIJE U SMISLU OPSEŽNOG INFICIRANOG BILOMA.....	195
<i>Eliana Skopljak, Haris Talić, Alma Adžemović-Muratbegović, Lejla Mujbegović</i>	
USPJEŠAN OPERATIVNI TRETMAN AKUTNE DISEKCIJE ASCENDENTNE AORTE TIP A PO STANDFORDU.....	199
<i>Eliana Skopljak, Jasna Strika, Nudžejma Salihbegović, Lejla Mujbegović</i>	
LUMBALNI BOLNI SINDROM UZROKOVAN RETROPERITONEALNIM ŠVANOMOM	203
<i>Anhel Koluh, Savan Kuridža, Jasna Strika, Anel Okić, Senad Ljuca, Elis Vujić</i>	
RIJETKI TUMORI U NAŠIM ORDINACIJAMA.....	207
<i>Senad Dervišević, Alma Mekić-Abazović, Goran Zovko, Elvedin Selmanović, Demir Muračević, Lejla Mujbegović, Branislava Jakovljević, Senada Džebo</i>	
SITNOČELIJSKI KARCINOM PLUĆA I NOVE TERAPIJSKE OPCIJE	211
<i>Alma Mekić-Abazović, Hakija Bečulić, Senad Dervišević, Kenan Galijašević, Lejla Mujbegović</i>	
HISTIOCITOZA LANGERHANSOVIH ČELIJA KOD TROGODIŠNJE DJEVOJČICE.....	215
<i>Mirela Lisičić-Konaković</i>	
MR SLIKA TEŠKE, STENOZANTNE FORME KRONOVE BOLESTI SA ILEUSOM.....	218
<i>Eliana Skopljak, Haris Talić, Alma Adžemović-Muratbegović, Sanja Čišić, Amila Koluh, Zuhreta Alijagić-Fazlihodžić</i>	
PSEUDOMYXOMA PERITONEI – PRIKAZ SLUČAJA KROZ SLIKE MR PREGLEDA ABDOMENA I ZDJELICE	222
<i>Eliana Skopljak, Sanja Čišić, Amila Koluh, Anela Šestić</i>	
SITUS VISCERUM INVERSUS KOD PACIJENTICE SA METASTATSKIM KARCINOMOM	226
<i>Eliana Skopljak, Haris Talić, Alma Adžemović-Muratbegović</i>	
SUBDURALNA HEMORAGIJA U NEONATALNOJ DOBI.....	231
<i>Lamija Džidić-Hukeljić, Sabina Terzić, Muamera Husika, Jasmina Kadribašić</i>	
UKRŠTENA FUZIJA BUBREGA SA DESNOSTRANOM EKTAPIJOM LIJEVOG BUBREGA KAO INCIDENTALNI NALAZ U SKLOPUMR DIJAGNOSTIČKE OBRADJE PACIJENTA.....	237
<i>Skopljak Eliana, Alisa Kablar, Anela Šestić</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

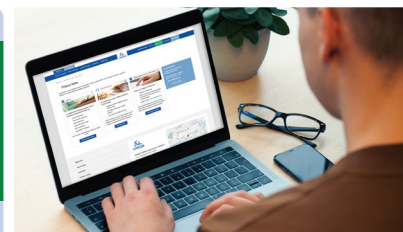
Osiguranje finansijskih gubitaka

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.



SINDROM SAGORIJEVANJA NA POSLU SLUŽBENIKA MIKROKREDITNOG SEKTORA

Sedžad Kahrić¹, Aldin Goletić¹, Adisa Oprašić Džordić²

¹Zavod za medicinu rada i sportsku medicinu
Zeničko-dobojskog kantona;

²Privatna zdravstvena ustanova
„Medicom“ Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Sindrom sagorijevanja

Autor za korespondenciju:

Aldin Goletić

Zavod za medicinu rada i
sportsku medicinu ZDK
Bulevar Kralja Tvrtka I 4
72000 Zenica, BiH

Tel: +387 32 449 489

E-mail: adi_g_orange@yahoo.
com

Cilj Osnovni cilj ovog istraživanja bio je utvrđivanje da li je sindrom sagorijevanja na poslu prisutan kod službenika mikrokreditnih organizacija, te dodatno utvrditi postoji li razlika u stepenu sagorijevanja s obzirom na spol, starosnu dob, bračni status i dužinu radnog staža.

Metode Istraživanje je provedeno pomoću instrumenta za mjerenje profesionalnog sagorijevanja kod službenika mikrokreditnog sektora – Maslachin inventar izgaranja na poslu (MBI), te sociodemografskog upitnika za utvrđivanje osnovnih podataka o ispitanicima (starost, spol, bračni status, dužina radnog staža).

Rezultati Rezultati su pokazali da 19,5% ispitanika ima visok nivo profesionalnog sagorijevanja. S obzirom na pojedinačne dimenzije sagorijevanja, ispitanici su imali izraženo povišene vrijednosti (umjerene do visoke) na sve tri skale profesionalnog sagorijevanja: emocionalne iscrpljenosti, depersonalizacije i percepcije ličnog postignuća. Kod dimenzije emocionalne iscrpljenosti pronađena je statistički značajna razlika među ispitanicima prema kriteriju spola, dok kod dimenzija depersonalizacije i percepcije ličnog postignuća nisu nađene značajne razlike. Takođe, nisu pronađene značajne razlike u profesionalnom sagorijevanju s obzirom na starosnu dob, bračni status i dužinu radnog staža.

Zaključak Štetnosti stresa ne trebaju se prepustiti slučaju nego se trebaju izgrađivati aktivne mjere prevencije. Mjere prevencije i zaštite od stresa treba preduzimati na planu organizacije, ali i na planu razvoja strategija suočavanja i lične zaštite zaposlenika.

Ključne riječi: stres, profesionalno sagorijevanje, burnout

Uvod

Stres na radu predstavlja jedan od najizazovnijih problema u području zaštite zdravlja i sigurnosti na radu s kojim se suočavaju organizacije širom svijeta. Stres negativno djeluje na sve sudionike u organizaciji te doprinosi negativnim zdravstvenim i gospodarskim ishodima. Radnici koji doživljavaju visoke nivoe stresa na radnom mjestu češće imaju zdravstvene poteškoće fizičke i psihičke prirode, manje su motivirani i učinkoviti, a uz to je i njihova sigurnost na radnom mjestu ugrožena. Posljedično, povećavaju se troškovi radne organizacije, dok se njezina produktivnost i konkurentnost na tržištu rada smanjuje (1).

Dakle, stres na radu rezultat je interakcije radnika i njegovog radnog okruženja. Ukoliko zahtjevi koje posao stavlja na radnika nadilaze njegove kapacitete i sposobnosti aktivnog suočavanja, radnik će doživjeti subjektivan osjećaj stresa (2).

O veličini problema govore sljedeći podaci dobijeni istraživanjima Evropske agencije za sigurnost i zdravlje na radu (EU-OSHA):

- stres na radu drugi je najčešće prijavljivani zdravstveni problem povezan s radom u Evropi,
- 50 do 60 % izgubljenih dana može se pripisati psihosocijalnim rizicima i stresu na radu,
- oko 50 % evropskih radnika smatra da je stres povezan s radom uobičajen na njihovom radnom mjestu,
- gotovo 80 % poslodavaca u Europi zabrinuto je zbog stresa na radu, dok ih 40 % smatra da je psihosocijalnim rizicima teže upravljati nego drugim rizicima u području zaštite zdravlja i sigurnosti na radu,
- tek manji dio organizacija na evropskoj razini ima procedure za upravljanje stresom na radnom mjestu, navodeći osjetljivost teme i nedostatak stručnosti kao glavne razloge (3).

Posljedice stresa koje se pojavljuju na tijelu se manifestiraju kroz bolove i neugodu, naprimjer: glavobolja, bol u prsima, stomaku ili mišićima (4). Isto tako stres utiče i na druge dijelove našeg tijela gdje se ne osjeti fizička bol. To su primjerice probavni problemi, reproduktivni sistem u kojem dolazi do smanjenja želje za spolnim odnosom ili neredovitih menstrualnih ciklusa kod žena, zatim utiče na imunitet u smislu da će tijelo biti manje

otporno na viruse i bakterije ali će i duže trebati za oporavak od bolesti ili povreda. Uz to stres utiče i na kardiovaskularni i respiratorni sistem zbog rasta krvnog tlaka i ubrzanog disanja. Najveći problem stres stvara na emocionalnoj i mentalnoj razini, utiče na način na koji razmišljamo što utiče na donošenje odluka, dolazi i do nesanice, loših misli, bezvoljnosti, ljutnje, stalne zabrinutosti i drugih mentalnih problema, a dugoročno to može dovesti i do depresije (5).

Reakcije na stres i posljedice stresa mogu se posmatrati sa stajališta trajanja efekata stresa, odnosno razlikuju se kratkoročne i dugoročne posljedice izloženosti stresu (6). Kratkoročne posljedice mogu se podijeliti prema simptomima, i to na: emocionalne reakcije (nemir, tjeskoba, razdražljivost, promjene raspoloženja itd.), fizičke reakcije (znojenje, glavobolja, žgaravica, bolovi u prsima itd.), ponašajne reakcije (asocijalno i destruktivno ponašanje, promjene apetita, povećana konzumacija kafe, alkohola, duhana i dr.) i kognitivne reakcije (poteškoće u koncentraciji, neodlučnost, stalna zabrinutost itd.).

Posljedice stresa za radnika mogu biti sljedeće:

- smanjeno zadovoljstvo poslom,
- smanjena radna motivacija,
- zloupotreba opojnih sredstava,
- loše fizičko i psihičko zdravlje,
- pogoršavanje postojećih bolesti ili stanja,
- potenciranje razvoja novih bolesti i stanja,
- sagorijevanje na poslu (burnout sindrom): fizička i emocionalna iscrpljenost, depersonalizacija i otuđenost, osjećaj neučinkovitosti i manjka postignuća (6).

Ako su ključni zaposlenici ili veliki broj zaposlenih pod uticajem stresa, može doći do lošijih rezultata koje organizacija ostvaruje. „Nezdrave“ organizacije ne uspijevaju izvući ono najbolje od svojih zaposlenika, što neće samo utjecati na njihove performanse već i na samu egzistenciju preduzeća, ako je takva radna atmosfera dugoročna. Iako vjerujemo da sami možemo prepoznati simptome stresa uslovljenog poslom, to je najčešće slučaj kada su oni toliko jaki da su već izazvali neke negativne posljedice (7).

„Javni zdravstveni problem 21. stoljeća“. Tako su sindrom sagorijevanja opisali Maslach i Leiter,

vodeća imena na području istraživanja ovog fenomena (8). Sindrom sagorijevanja se opisuje kao „psihološki negativno iskustvo za pojedinca koje se javlja kao posljedica uticaja hroničnih emocionalnih i interpersonalnih stresora na poslu“.

Maslach i Leiter u svom radu navode tri temeljne dimenzije koje opisuju sindrom sagorijevanja: emocionalna iscrpljenost, depersonalizacija i smanjeno lično postignuće (9). Emocionalna iscrpljenost je osnovna i najvažnija dimenzija sagorijevanja, a odnosi se na procjenu pojedinca da su njegove emotivne i fizičke snage iscrpljene preko granica. Simptomi se često manifestiraju kao umor, glavobolja, bol, nesanica, poremećaj apetita, te povećana konzumacija alkohola. Depersonalizacija karakterizira negativno, neprijateljski nastrojeno i emocionalno odvojeno ponašanje od posla i kolega. Kod depersonalizacije se javlja, dakle, osjećaj frustracije, pomanjkanje interesa u komunikaciji s drugim ljudima, a može čak dovesti i do odustajanja od samog posla. Posljednja dimenzija jeste smanjeno lično postignuće ili profesionalna neučinkovitost. Ona se odnosi na manjak samoeфикаsnosti vezano uz izvedbu na poslu, te osjećaj smanjene kompetencije, produktivnosti i motivacije na poslu. Zbog toga se kod zaposlenika često javljaju misli da nisu više sposobni obavljati svoj posao pa stoga smatraju da će doživjeti velike neuspjehe u karijeri. Ukoliko osoba daje vrlo niske odgovore na dimenziji ličnog postignuća, onda vjerojatno doživljava profesionalnu neučinkovitost (9).

Pregledom domaće i svjetske literature, ustanovljeno je da istraživanja na temu sagorijevanja službenika mikrokreditnog sektora odnosno mikrokreditnih organizacija gotovo ne postoje. Provedena su pojedina istraživanja sagorijevanja kod službenika bankarskog sektora. Istraživanje provedeno u Španiji je obuhvatilo 1,341 ispitanika bankarskog sektora, od čega su 883 ispitanika muškog spola i 453 ispitanika ženskog spola, te je pokazalo da je većina ispitanika (55,78%) u visokom riziku od sagorijevanja (10). Najveća je prisutnost simptoma i poteškoća kod ispitanika vezana za emocionalnu iscrpljenost (50,48%), a zatim slijedi profesionalna iscrpljenost (22,2%). U pogledu uticaja dobi i godina staža na sagorijevanje na poslu pokazalo se da zaposlenici starije životne dobi i s više godina radnog staža imaju manji stepen sagorijevanja i niži rezultat emocionalne iscrpljenosti. Analiza razlika prema spolu pokazala je da žene pate od većeg stepena emocionalne

iscrpljenosti od muškaraca. Nema razlike između muškaraca i žena u stepenu depersonalizacije. Istraživanje provedeno u pakistanskim bankama pokazalo je da većina zaposlenika ima simptome stresa, dok je visoko sagorijevanje u segmentu fizičkog izgaranja i umjereno u segmentu psihičkog izgaranja (11). Rezultati istraživanja provedenog u Hrvatskoj 2016. godine na uzorku od 303 službenika bankarskog sektora su pokazali da 25% zaposlenika pokazuje visok stepen sagorijevanja i simptome dugotrajne izloženosti stresu, a 37% ispitanika pokazuje početne znakove sagorijevanja (12). Kod 36% ispitanika zabilježen je nizak nivo sagorijevanja. Razlika u stepenu sagorijevanja između muškaraca i žena nije utvrđena, odnosno oba spola su podjednako pokazali simptome sindroma sagorijevanja na poslu i u istom intenzitetu. Takođe, nije utvrđena povezanost dužine radnog staža i stepena sagorijevanja.

Metode

Glavni cilj istraživanja je utvrditi da li je sindrom sagorijevanja na poslu prisutan kod službenika mikrokreditnog sektora, te dodatno utvrditi postoji li razlika u stepenu sagorijevanja s obzirom na spol, starosnu dob, bračni status i dužinu radnog staža.

Uzorak i postupak

U istraživanju je sudjelovalo 113 službenika mikrokreditne organizacije Partner d.o.o., iz raznih područja Bosne i Hercegovine. Ispitanici su bili prosječne starosti od 44,6 godina ($SD=9.78$), a među njima je bilo 44,2% muškaraca i 55,8% žena.

Istraživanje je provedeno u novembru 2023. godine u Zavodu za medicinu rada i sportsku medicinu Zeničko-dobojskog kantona, u okviru redovnog godišnjeg sistematskog pregleda. Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima, anonimno i dobrovoljno.

Instrumenti

Ovo istraživanje je provedeno pomoću instrumenta za mjerenje profesionalnog sagorijevanja kod službenika mikrokreditnog sektora, te sociodemografskog upitnika za utvrđivanje osnovnih podataka o ispitanicima (starosna dob, spol, bračni status, dužina radnog staža, bolovanja unazad godinu).

Za ispitivanje profesionalnog sagorijevanja kod službenika mikrokreditnog sektora koristili smo Upitnik izgaranja na poslu Christine Maslach (MBI). Test se sastoji od 22 stavke (tvrdnje), a ima tri strukturne cjeline i mjeri: emocionalnu iscrpljenost (9 čestica), depersonalizaciju (5 čestica) i lično postignuće (8 čestica). Vrednovanje odgovora predviđeno je prema Likertovoj skali od 0 (nikad) do 6 (svaki dan). Sindrom sagorijevanja na radu sadržan je u odgovorima „često“ i „svaki dan“. Smatra se da osoba doživljava visok stepen profesionalnog sagorijevanja kada postiže visoke rezultate na sve tri skale (8).

Rezultati

Upitnikom sociodemografskih obilježja prikupljeni su podaci o ispitanicima. Od ukupnog broja ispitanika, muškog spola je 50 ili 44,2%, a ženskog spola 63 ili 55,8%. Raspon hronološke dobi ispitanika kreće se od 23 do 62 godina. Ispitanici su podijeljeni u 4 starosne grupe. Najveći broj ispitanika je u rasponu od 40 do 49 godina starosti, i to njih 39,8%. Nakon toga slijede zaposlenici u dobi od 50 do 59 godina (33,6%), zatim ispitanici starosti od 30 do 39 godina (16,8%), a najmanje je zaposlenika do 29 godina (9,7%). Radni staž zaposlenika kreće se od 1 do 38 godina, a prosječni radni staž ispitanika iznosi 16,89 godina. Ispitanici su prema dužini radnog staža podijeljeni, takođe, u 4 grupe. Od ukupnog broja ispitanika, najveći broj zaposlenika je s radnim stažem od 10 do 19 godina (37,2%), zatim od 20 do 29 godina (26,5%), te ispitanika sa radnim stažom do 9 godina (23,9%). Najmanji broj zaposlenika je sa radnim stažom preko 30 godina (12,4%). Većina ispitanika, čak 78,8% je u braku, dok je 1,8% u vanbračnoj zajednici. Neudatih odnosno neoženjenih je 11,5%, razvedenih 6,2%, te je 1,8% udovaca ili udovica.

Iz podataka dobijenih primjenom Maslachinog inventara izgaranja na poslu (MBI) možemo uočiti da 30,1% ispitanika ima visok nivo emocionalne iscrpljenosti (EE), 56,6% ima srednji nivo, a preostalih 13,3% ispitanika ima nizak nivo. Od ukupnog broja ispitanika 38,9% je pokazalo visok nivo depersonalizacije (DP), 52,2% ih je pokazalo srednji nivo, dok je preostalih 8,8% pokazalo nizak nivo depersonalizacije. Visok nivo na skali ličnog postignuća (PA) postiglo je 97,3% ispitanika, dok 2,7% ima srednji nivo osjećaja ličnog uspjeha. Od ukupnog broja ispitanika kod 19,5% je utvrđen visok nivo profesionalnog sagorijevanja.

Prema rezultatima dobijenim primjenom Maslachinog inventara izgaranja na poslu (MBI), ispitanici su postigli prosjek na skali Emocionalne iscrpljenosti od $AS=23,69$, $SD=6,47$, na skali Depersonalizacije $AS=9,15$, $SD=3,76$, te na skali Ličnog postignuća od $AS=24,11$, $SD=3,76$. Na osnovu dobijenih rezultata, zaključujemo da ispitanici imaju izraženo povišene vrijednosti na svim skalama profesionalnog sagorijevanja: emocionalne iscrpljenosti, depersonalizacije i osjećaja ličnog postignuća.

U Tabeli 1. prikazani su osnovni deskriptivni i distribucijski parametri dimenzija sindroma sagorijevanja kod zaposlenika mikrokreditnog sektora dobijenih primjenom upitnika Maslachin inventar izgaranja na poslu (MBI), a to su: aritmetička sredina (AS), standardna devijacija (SD), najviše i najniže vrijednosti (Min i Max) i prosječne sume kvadriranih odstupanja (Variance).

Tabela 1. Deskripcija rezultata za Maslachin inventar izgaranja na poslu (MBI)

	N	Min	Max	AS	SD	Variance
Emocionalna iscrpljenost	113	0	45	23.69	6.47	41.86
Depersonalizacija	113	0	24	9.15	3.76	14.11
Lično postignuće	113	14	36	24.11	3.76	14.17

Sobzirom da rezultati dobijeni primjenom Maslachinog inventara izgaranja na poslu (MBI) nemaju normalnu raspodjelu, za dokazivanje ili utvrđivanje značajnosti razlika dimenzija sindroma sagorijevanja s obzirom na spol korišten je Mann-Whitney U test (Tabela 2). Prema dobijenim rezultatima za dimenziju Emocionalne iscrpljenosti ($Z=-2,622$, $p=0,009$), utvrđeno je da u ovom uzorku postoji statistički značajna razlika prema kriteriju spola ($p<0,05$). Za dimenzije Depersonalizacija ($Z=-1,123$, $p=0,261$) i Lično postignuće ($Z=0,000$, $p=1,000$) nije utvrđena statistički značajna razlika s obzirom na spol. Aritmetička sredina ispitanika muškog spola dobijena iz rezultata Maslachinog inventara izgaranja na poslu (MBI) za dimenziju emocionalne iscrpljenosti iznosi 21,96, uz standardnu devijaciju od 6,28, dok kod ispitanika ženskog spola iznosi 25,06, a standardna devijacija je 6,33, što upućuje na nešto veći stepen emocionalne iscrpljenosti žena u odnosu na muškarce.

Tabela 2. Značajnost razlika profesionalnog sagorijevanja s obzirom na spol

	Emocionalna iscrpljenost	Depersonalizacija	Lično postignuće
Mann-Whitney U	1122,500	1382,000	1575,000
Wilcoxon W	2397,500	2657,000	3591,000
Z vrijednost	-2,622	-1,123	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.261	1,000

Kruskal-Wallisov test nije otkrio statistički značajnu razliku između dimenzija profesionalnog sagorijevanja i grupa starosne dobi (Tabela 3). Vrijednosti hi kvadrata za skale emocionalna iscrpljenost ($\chi^2=2,930$; $p=0,402$), depersonalizacije ($\chi^2=1,846$; $p=0,605$) i skale lično postignuće ($\chi^2=5,465$; $p=0,141$) nisu veće od tablične vrijednosti hi kvadrata ($\chi^2=7,815$; $df=3$, $p\leq 0,05$), te se s toga može zaključiti da ne postoji statistički značajna razlika između navedenih varijabli i grupa starosne dobi.

Tabela 3. Rezultati testa razlika dimenzija profesionalnog sagorijevanja s obzirom na starosnu dob

	Starosna dob	Broj ispitanika	Mean Rank	Chi-Square (χ^2)	Asymp. Sig.
Emocionalna iscrpljenost	<29	11	42.59	2.930	.402
	30-39	19	54.08		
	40-49	45	58.41		
	>59	38	60.96		
Depersonalizacija	<29	11	47.45	1.846	.605
	30-39	19	63.74		
	40-49	45	55.79		
	>59	38	57.83		
Lično postignuće	<29	11	37.45	5.465	.141
	30-39	19	63.76		
	40-49	45	60.53		
	>59	38	55.09		

Vrijednosti hi kvadrata za skale emocionalna iscrpljenost ($\chi^2=3,519$; $p=0,318$), depersonalizacije ($\chi^2=2,765$; $p=0,623$) i skale lično postignuće ($\chi^2=0,613$; $p=0,893$) nisu veće od tablične vrijednosti hi kvadrata ($\chi^2=7,815$; $df=3$, $p\leq 0,05$), te se s toga može zaključiti da ne postoji značajna statistička razlika između navedenih varijabli i dužine radne staži (Tabela 4).

Tabela 4. Rezultati testa razlika dimenzija profesionalnog sagorijevanja s obzirom na dužinu radnog staža

	Radni staž	Broj ispitanika	Mean Rank	Chi-Square (χ^2)	Asymp. Sig.
Emocionalna iscrpljenost	<9	27	53.26	3.519	.318
	10-19	42	54.55		
	20-29	30	66.45		
	>30	14	51.32		
Depersonalizacija	<9	27	52.44	1.765	.623
	10-19	42	61.85		
	20-29	30	53.80		
	>30	14	58.11		
Lično postignuće	<9	27	56.13	.613	.893
	10-19	42	55.95		
	20-29	30	60.78		
	>30	14	53.71		

Kruskal-Wallisov test nije otkrio statistički značajnu razliku između dimenzija profesionalnog sagorijevanja i bračnog statusa (Tabela 5). Vrijednosti hi kvadrata za skale emocionalna iscrpljenost ($\chi^2=2,707$; $p=0,608$), depersonalizacije ($\chi^2=9,064$; $p=0,060$) i skale lično postignuće ($\chi^2=5,191$; $p=0,268$) nisu veće od tablične vrijednosti hi kvadrata ($\chi^2=7,815$; $df=3$, $p\leq 0,05$), te se s toga može zaključiti da ne postoji značajna statistička razlika između navedenih varijabli i bračnog statusa.

Tabela 5. Rezultati testa razlika dimenzija profesionalnog sagorijevanja s obzirom na bračni status

	Bračni status	Broj ispitanika	Mean Rank	Chi-Square (χ^2)	Asymp. Sig.
Emocionalna iscrpljenost	Oženjen/Udata	89	55.82	2.707	.608
	Neoženjen/Neudata	13	59.88		
	Vanbračna zajednica	2	85.25		
	Rastavljen/a	7	64.00		
	Udovac/Udovica	2	38.00		
Depersonalizacija	Oženjen/Udata	89	54.08	9.064	.060
	Neoženjen/Neudata	13	60.77		
	Vanbračna zajednica	2	106.00		
	Rastavljen/a	7	78.36		
	Udovac/Udovica	2	38.75		
Lično postignuće	Oženjen/Udata	89	55.46	5.191	.268
	Neoženjen/Neudata	13	65.88		
	Vanbračna zajednica	2	71.50		
	Rastavljen/a	7	45.21		
	Udovac/Udovica	2	94.75		

Diskusija

Osnovni cilj ovog rada bio je ispitati nivo profesionalnog sagorijevanja kod službenika iz mikrokreditnog

sektora. Takođe, željelo se ispitati i dodatno istražiti razlike stepena profesionalnog sagorijevanja s obzirom na slijedeće sociodemografske karakteristike: spol, starost, dužina radnog staža i bračni status.

Primjenom Upitnika Maslachin inventar izgaranja na poslu (MBI), rezultati su pokazali da 19,5% ispitanika ima visok nivo profesionalnog sagorijevanja. S obzirom na dimenzije sagorijevanja, ispitanici su na subskali emocionalna iscrpljenost u najvećoj mjeri imali umjereni nivo (56,6%), zatim visok nivo (30,1%), te nizak nivo (13,3%). Takođe, ispitanici su na subskali depersonalizacije u najvećoj mjeri postizali umjerene rezultate (52,2%), zatim visoke (38,9%), te u najmanjoj mjeri nizak skor (8,8%). Na subskali percepcije ličnog postignuća ispitanici su u najvećoj mjeri postizali visoke rezultate (97,3%), te umjerene (2,7%). Na osnovu dobijenih rezultata, zaključujemo da ispitanici imaju izraženo povišene vrijednosti (umjerene do visoke) na sve tri skale profesionalnog sagorijevanja: emocionalne iscrpljenosti, depersonalizacije i percepcije ličnog postignuća. Dobijene rezultate možemo donekle usporediti s rezultatima prethodno provedenih istraživanja u bankarskom sektoru. Amigo i saradnici proveli su istraživanje u španskim bankama na 1,341 ispitaniku i zabilježili rezultat od ukupno 55,78% ispitanika u visokom stepenu sagorijevanja (10). Slične podatke zabilježili su i Khan i Khatk na istraživanju u pakistanskim bankama gdje je većina ispitanika imala simptome stresa, visoko fizičko sagorijevanje i umjereno psihičko sagorijevanje (11). Rezultati dobijeni u tim istraživanjima pokazuju veći broj ispitanika u visokom stepenu sagorijevanja u odnosu na podatke koji su dobijeni i prikazani u ovom istraživanju. Rezultati istraživanja provedenog u Hrvatskoj 2016. godine na uzorku od 303 službenika bankarskog sektora su pokazali da 25% zaposlenika pokazuje visok stepen sagorijevanja, što je približno dobijeno i u našem istraživanju (12).

Prema rezultatima dobijenim Mann-Whitney U testom za dimenziju Emocionalne iscrpljenosti je utvrđeno da u ovom uzorku postoji statistički značajna razlika prema kriteriju spola, dok za dimenzije Depersonalizacija i Lično postignuće nije utvrđena. Rezultati su pokazali, dakle, nešto veći stepen emocionalne iscrpljenosti kod žena u odnosu na muškarce. Prema rezultatima istraživanja u španskim bankama u analizi razlika prema spolu zabilježeno je, takođe, da žene pate od većeg

stepena emocionalne iscrpljenosti od muškaraca, ali i da nema razlike između muškaraca i žena u stepenu depersonalizacije (10). Navedeni nalazi su potvrđeni i u ovom radu.

Gledajući u cjelini, nisu pronađene značajne razlike u profesionalnom sagorijevanju s obzirom na starosnu dob, bračni status i dužinu radnog staža. Istraživanjem provedeno u Hrvatskoj kod službenika bankarskog sektora nisu, takođe, utvrđena povezanost dužine radnog staža i stepena sagorijevanja (12). Kako je dužina trajanja izloženosti stresu jedan od faktora koji vode u sindrom sagorijevanja na poslu, nepostojanje statistički značajne razlike u pogledu profesionalnog sagorijevanja kod ispitivane populacije s obzirom na dužinu radnog staža, može se obrazložiti time što se zaposlenici s dužim radnim stažem s vremenom adaptiraju na nivo stresa na poslu. Ovo objašnjenje je logično stoga što duži radni staž osigurava potrebno vrijeme za sticanje vještina potrebnih za nošenje sa zahtjevnim klijentima, kriznim situacijama, sticanje sigurnosti u radu i iskustvo, što su važni faktori uspješnijeg nošenja sa stresom (2).

Zaključak

Rad u savremenim uslovima neodvojiv je od stresa koji se nalazi posvuda u našem poslu, našoj radnoj okolini i našim životima. Mala je količina stresa čak poželjna, jer nas potiče na poduzimanje nekih akcija. Međutim, ako količina doživljenog stresa prijeđe mjeru koju možemo podnijeti bez posljedica, važno je znati da postoje načini umanjivanja stresa i ublažavanja njegovih posljedica.

Štetnosti stresa ne trebaju se prepustiti slučaju nego se trebaju izgrađivati aktivne mjere prevencije i zaštite u izgradnju kojih moraju biti uključeni i poslodavci i zaposlenici. Mjere prevencije i zaštite od stresa treba poduzimati na planu organizacije, ali i na planu razvoja strategija suočavanja i lične zaštite zaposlenika.

Protiv sindroma sagorijevanja najučinkovitije je boriti se preventivnim programima među kojima važno mjesto imaju edukacija službenika za uspješno suočavanje sa stresom, treninzi kontrole emocija, savladavanja komunikacijskih vještina, preventivni odmori, uspostavljanje optimalnog stepena opterećenja službenika, pravedno nagrađivanje, davanje mogućnosti sudjelovanja u donošenju odluka na odgovarajućem nivou djelokruga rada, a i stvaranje

takve psihosocijalne klime u kojoj je briga za zaposlenike profesionalna odgovornost i obaveza poslodavaca, a ne povlastica službenika. Za suočavanje s pojavom već postojećeg sindroma sagorijevanja na poslu potrebno je provoditi odgovarajuće stručno vođene programe pomoći zaposlenicima.

S obzirom da i organizacija i pojedinac imaju mogućnost upravljati stresom, naglašava se važnost zajedničkog pristupa u upravljanju stresom. Rukovodstvo i

zaposlenici imaju zajedničku odgovornost kako bi radna okolina postala produktivnija za organizaciju, a zdravija za zaposlenike. Također, naglasak u organizaciji nikako ne smije biti samo na prevenciji negativnih ishoda stresa, već podjednako i na razvoju organizacije. Općenito govoreći, potrebno je uspostaviti kulturu, način vođenja, organizacijsku klimu i dr., koja će promicati dobrobit, učinkovitost i postignuća zaposlenika.

Reference

1. Jakšić M. Sindrom izgaranja na radnom mjestu - Burn out sindrom. Đakovo: Katolički bogoslovni fakultet u Đakovu, 2014.
2. Lazarus RS, Folkman S. Stres, procjena i suočavanje. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1984.
3. Evropska agencija za sigurnost i zdravlje na radu. Upravljanje stresom - zdrava radna mjesta: Vodič za kampanju - upravljanje stresom i psihosocijalnim rizicima na radu. Ured za publikacije, 2013. <https://data.europa.eu/doi/10.2802/21979>
4. Hudek-Knežević J, Kardum I. Stres i tjelesno zdravlje. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2006.
5. Ivković J. Sindrom izgaranja i uticaj na naš život. Sestrinska reč 2015; 19(72):16-17.
6. Vizek-Vidović V. Stres u radu. Zagreb: Radna zajednica Republičke konferencije SSOH, 1990.
7. Škrinjar J. Odnos zanimanja i strategija suočavanja i svladavanja burnout sindroma. Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja 1997; 32(I):25 -36.
8. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach burnout inventory - Manual (3th ed.). Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press, 1996.
9. Maslach C, Leiter PM. Spriječite sagorijevanje na poslu: Šest strategija za poboljšavanje vašeg odnosa s poslom. Zagreb: Mate, 1997.
10. Amigo I, Asensio E, Menéndez I, Redondo S, Ledesma JA. Working in direct contact with the public as a predictor of burnout in the banking sector. Psicothema 2014; 26(2):222–6.
11. Khattak JK, Khan M, Haq AU, Arif M, Minhas AA. Occupational stress and burnout in Pakistan's banking sector. African Journal of Business Management 2011; 5(3):810-17.
12. Horvat G, Tomašević S, Leutar Z. Sindrom sagorijevanja na poslu djelatnika bankarskog sektora koji su u direktnom kontaktu s korisnicima. Socijalne teme 2016; 1(3):31-47.

PROŠIRENE VENE I SKLEROTERAPIJA KAO MODALITET LIJEČENJA PROŠIRENIH VENA, TE NAJČEŠĆE KOMPLIKACIJE

Anel Okić¹, Hasib Mujić², Amel Hadžimehmedagić³, Savan Kuridža⁴, Azra Kožo Kajmaković⁵, Magrin Alić¹

¹Odjel za bolesti dojke,

Kantonalna bolnica Zenica;

²Chicago vein institute Sarajevo;

³Klinika za kardiovaskularnu
hirurgiju, Klinički univerzitetski
centar Sarajevo,

⁴Odjel za hirurške bolesti;

⁵Odjel za neurologiju; Kantonalna
bolnica Zenica, Zenica, Bosna i
Hercegovina

Kratki naslov:

Skleroterapija proširenih vena

Autor za korespondenciju:

Anel Okić

Odjel za bolesti dojke,
Kantonalna bolnica Zenica
Zenica Crkvice 67,
72 000 Zenica,
Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 405 133;

Fax: +387 32 405 534;

E-mail: anel_okic@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7587-5856>

Uvod Proširene vene predstavljaju bolest modernog doba čije liječenje je doživjelo veliki napredak. Zanemarivanje i ne liječenje može dovesti to teških komplikacija čije posljedice mogu imati i smrtni ishod. Od davnina se traži najidealniji tretman, a do danas su patentirane različite metode koje se koriste za tretman. Sklerozacija vena ili UGFS predstavlja jednu od vodećih metoda kod tretmana proširenih vena

Materijal i metode U 2023. godini je tretirano 32 pacijenta ovom metodom. Pacijenti su tretirani STS-om (sodiumtetradecil sulfat) koncentracijama od 1% do 3%. prije tretmana su pregledani i selektirani nakon skrininga ultrazvukom, te su praćeni neposredno nakon tretmana, sedam dana i 30 dana nakon tretmana.

Rezultati Najviše pacijenata je imalo komplikacije u vidu površnog tromboflebitisa i hiperpigmentacije 15%-19%. 9% pacijenata su prijavili otok i bol. Neposredno nakon tretmana prijavljeni su kašalj, težina u prsima i gubitak svijesti. Otežano disanje i nelagodu u prsima prijavilo je 6% pacijenata, dok su kašalj imali 9% pacijenata, jedan pacijent je nakratko izgubio svijest. Nije bilo tromboembolijskih incidenata.

Zaključak Komplikacije i nuspojave su neizbježan dio kod tretmana vena međutim najveći dio se može prevenirati i spriječiti. Faktori koji su važni i na koje treba obratiti pažnju su: odabir i priprema pacijenata, odabir sklerozansa i njegove koncentracije, način aplikacije, saradnja pacijenata, aplikacija kompresivne terapije itd

Ključne riječi: hiperpigmentacija, proširene vene, sklerozacija, tromboflebitis

Uvod

Prva ilustracija proširenih vena datira od 400. godina prije nove ere, pronađena je na statui u podnožju Akropolis. To je bio period u kojem je „otac medicine“ Hipokrat savjetovao ljudima da liječe vene, jer je uočio korelaciju između proširenih vena i venskih ulceracija. Prvih godina nove ere Celsus je opisao prvu flebektomiju i to bez analgezije, tzv. „avulzionu tehniku“ uklanjanja variksa pomoću instrumenta u obliku udice. Jedan od najvećih doprinosa razvoju liječenja vena daje Leonardo da Vinči koji 1485. godine donosi detaljan ilustrativni prikaz venskog sistema donjih ekstremiteta, te tako pomaže razumijevanju anatomije i fiziologije venskog sistema (1).

Proširene vene donjih ekstremiteta su stanje u kojem se krvotok ne odvija u jednom pravcu, već se krv vraća jer savitljivi zalisci ne uspijevaju spriječiti retrogradni protok krvi. To će dovesti do patoloških promjena abnormalnih vena kao što su širenje, denaturacija i uvijanje. Općenito, proširene vene donjih ekstremiteta su česta bolest i pogađa do 25% žena, posebno onih ljudi koji uvijek dugo stoje. Veoma je genetski uvjetovana (2).

Opće je prihvaćena klasifikacija venskih oboljenja čiji je utemeljitelj Bo Eklof. Radi se o CEAP klasifikaciji koja se bazira na kliničkoj, etiološkoj, anatomske i patofiziološkoj osnovi (3).

CEAP klasifikacija (C-clinical, E-ethiology, A-anatomy, P-pathophysiology)

I C: (clinical) Klinička klasifikacija (najčešće korištena u praksi)

C0: nema vidljivih nitipalpabilnih znakova venske bolesti

C1: telengiektazije ili retikularne vene

C2: varikozne vene

C3: edemi

C4a: hiperpigmentacija ili ekcem

C4b: lipodermatoskleroza ili atrofija kože

C5: sanirani venski ulkusi

C6: aktivni venski ulkusi

s: simptomatski: koji su prisutni bol, stegnutost, težina u nogama, iritacije kože, grčevi

a: asimptomatski

II E: (ethiology) Etiološka klasifikacija Ec: urođeni

Ep: primarni (neodređenog uzroka)

Es: sekundarni (npr. posttrombotički)

En: bez identificiranog venskog uzroka

III A: (anatomy) Anatomska klasifikacija

As: površinske vene

Ap: perforatne vene

Ad: duboke vene

An: nedefinirane venske lokalizacije

IV P: (pathophysiology) Patofiziološka klasifikacija

Pr: refluks

Po: opstrukcija

Pr: refluks i opstrukcija

Pn: bez identificiranog patofiziološkog venskog uzroka

Moderni razvoj liječenja vena je počeo sredinom 20. vijeka. Selding je 1952. godine opisao poseban pristup krvnim sudovima, a 1956. godine May i Thurner su opisali istoimenu bolest koja označava kompresiju ilijačnih vena. Razvoj duplekssonografijekao neizostavnog alata u dijagnosticiranju i liječenju varikoznih vena počeo je 1980. godine. Period od 1999. do 2001. godine je doba razvoja savremenih metoda liječenja, kao što su radiofrekventna ablacija, laseroterapija i druge termalne metode. Uporedo je počeo i intenzivni razvoj tretmana hemijskim sredstvima pod nazivom skleroterapija. Koristili su se različiti sklerozansi kroz historiju, ali danas primat drži nekoliko hemijskih jedinjenja koja su se pokazala kao najefikasnija i sa njamanje nus efekata. To su natrijum tetradecil sulfat (STS) i polidokanol (POL) (4).

Postoji skleroterapija tečnim sklerozansima i skleroterapija pjenom. Skleroterapija ili sklerozacija vena dobila je puni naziv i to Sklerozacija vena pjenom pod kontrolom ultrazvuka (Ultrasound Guided Foam Sclerotherapy UGFS). Nekoliko randomiziranih studija objavljeno je u ovoj oblasti, a većina dostupnih podataka dolazi iz kliničkih serija koje su prijavili pojedinačni kliničari. Jasno je da je skleroterapija pjenom daleko efikasnija od tečne skleroterapija i da ultrazvučno snimanje omogućava da se tretman precizno primjeni na proširene vene (5).

Skleroterapija izaziva ozljedu venske intime, što je praćeno eventualnom fibrozom krvnog suda. Različiti sklerozanti su korišteni u prošlosti, danas najčešće korišteni sklerozantni agensi su hipertonični fiziološki rastvor, natrijum tetradecil sulfat (STS) i polidokanol (POL). I tečna i pjenasta skleroterapija se široko koriste u cijelom svijetu. POL i STS su deterdženti sklerozanti i mogu se pretvoriti u pjenu miješanjem

s plinom, obično sobnim zrakom, CO₂ i slično (6).

Tessari je prvi predložio omjer miješanja gasa i tečnosti. Postojale su različite preporuke za izbor vrste gasa, ali su ispitivabnja pokazala da nema razlike kod primjene različitih gasova pa je upotreba sobnog zraka postala standard. Tessari je predložio omjer 1:4. I to jedna jedinica sklerozansa i četiri jedinice gasa. Nakon toga sklerozantno sredstvo se miješa kako bi se dobila fino izdefinisana pjena i kao takva ubrizgala intraluminalno u targetiranu venu. Ovisnosti o vrsti i lokalizaciji varikozitetasklerozacija se može vršiti u ležećem, sjedećem i stojećem stavu (7).

Iako se smatra jednom od najsigurnijih i najefikasnijih metoda, sklerozacija vena ima i svoje nus pojave te neželjene komplikacije. Smatra se da su komplikacije uglavnom posljedica neiskustva, neadekvatnog odabira koncentracije i količine sklerozansa te nepotpune primjene i načina aplikacije sklerozansa. Komplikacije mogu biti: nekroza kože na mjestu punkcije, površni tromboflebitis, pigmentacija i matting, hematomi i otok, tromboza dubokih vena i tromboembolija, alergijske reakcije i sl. Neposredno nakon tretmana mogu se javljati, kašalj, tešina u prsima, vrtoglavica, zujanje u ušima itd (8).

Materijal i metode

Pacijente smo tretirali STS (sodium tetradecil sulfat) koncentracijama od 1% do 3%. Aplicirano je do maksimalno 4 ml sklerozansa. Pacijenti su tretirani po Tessari metodi u stojećem i sjedećem stavu. Prije tretmana pacijenti su bili podvrgnuti ultrazvučnom pregledu kako bi se verificovala eventualna Safeno-femoralna venska insuficijencija, veličina varikoziteta, promjer vena i ukupni status dubokog i površnog venskog sistema. Pacijentima je prije tretmana davan niskomolekularni heparin, a nakon tretmana je apliciran elastični zavoj ili elastična čarapa klase dva. Kompresivni zavoj je bio obavezan da se nosi cjelodnevno narednih 14 dana. Pojedini pacijenti su koristili i venotoničnu terapiju.

Selektirani su pacijenti koji su tretirani u 2023. godini. Ukupno je bilo 32 pacijenta, od toga 23 žene i 9 muškaraca. Pacijenti su bili starosti između 21 i 61 godine života. Tretirano je 25 pacijenata čiji su varikoziteti bili u slivu Vene safene magne, 5 pacijenata sa varikozitetima u slivu Vene safene parve i po jedan pacijent sa varikozitetima u slivu prednje akcesorne grane i Giacominijeve vene. Svi tretirani pacijenti su

dijagnosticirani po CEAP klasifikaciji i odabrani po standardnim kriterijima koji indiciraju ovaj tretman kao primaran. Svi pacijenti koji nisu ispunjavali kriterije ili im je sklerozacija vena bila kontraindikovana iz bilo kojeg razloga su isključeni iz istraživanja.

Pacijenti su posmatrani pola sata nakon tretmana. Praćeni su 7 dana i 30 dana nakon tretmana. Pacijenti su bili evaluirani kroz subjektivne tegobe koje su imali neposredno nakon tretmana i do prve kontrole, te objektivne nalaze i eventualna sistemska zbivanja vezana za sami tretman. Pacijenti su prije tretmana popunjavali upitnik sa socio-ekonomskim podacima i davali pristanak da budu dio studije, a nakon tretmana davali podatke o eventualnim simptomima i promjenama koje su imali nakon tretmana.

Rezultati

Od ukupnog broja pacijenata njih 18 (56%) je prijavilo neku vrstu promjena. 6 (18%) pacijenata je imalo simptome neposredno nakon tretmana, dok je 14 (44%) imalo promjene sa evidentnim promjenama. 2 (6%) pacijenta je prijavilo i jedne i druge promjene; 2 (6%) pacijenta su osjetila jaku nelagodu i otežano disanje koje je trajalo do petnaest minuta nakon tretmana. Nakon toga nisu imali nelagodu te vrste; 3 (9%) pacijenta su prijavila kašalj koji je trajao nekoliko minuta odmah nakon tretmana. Iste tegobe nisu imali naknadno.

Jedan (3%) pacijent je imao gubitak svijesti koji se desio pred kraj samog tretmana. Odmah nakon toga pacijentu je bilo bolje i nije imao posljedice ili slične tegobe naknadno.

Tri (9%) pacijenta su prijavila otok u kombinaciji sa bolom. Svi otoci su bili tranzitorni i ispod tretirane vene. Povezuje se sa neadekvatnim postavljanjem elastične čarape i zavoja i sa venskom rekanalizacijom.

Pet (15%) pacijenata je prijavilo jaku bol na mjestu aplikacije sklerozansa. Sedam dana nakon tretmana pregledom i ultrazvučno je verificovan blaži oblik tromboflebitisa. Isti je tretiran simptomatski i lokalno i trajali su do sedam dana nakon tretmana. Nije bilo naknadnih prijava.

Šest (19%) pacijenata je nakon tretmana imalo hiperpigmentaciju— matting koji je pratio putanju sklerozirane vene. Ove promjene su ostale i nakon jednomjesečne kontrole.

Diskusija

Navedene promjene i komplikacije su u skladu sa do sada prijavljenim promjenama i komplikacijama. Sve su bile prolaznog karaktera i bez trajnih posljedica. U poređenju sa istraživanjem koje je imao Kravitz i suradnici naše komplikacije su slične onima koje su imali pacijenti koje je on tretirao, osim što mi nismo imali ni jednu komplikaciju u vidu tromboze dubokih vena (5-9).

Lim i suradnici u svom istraživanju navode da do 5% tretiranih pacijenata ima incident tromboembolijskog karaktera. Mi smo opovrgli ove rezultate jer nismo imali ni jedan incident ovog tipa. Smatramo da profilaksa niskomolekularnim heparinom značajno smanjuje ovu incidencu (10).

Veći broj promjena imali smo u vidu tromboflebitisa, koje smo dobrom kompresijom i upotrebom NSAIL (nesteroidni antiupalni lijekovi) uspješno tretirali. Kod pacijenata koji su detaljno provodili date upute ovu vrstu komplikacija nismo imali. Također pacijenti koji su koristili venotonične lijekove nismo imali znakove površnih tromboflebitisa ili varikoflebitisa.

Najviše pacijenata je imalo posljedicu u vidu hiperpigmentacije ili matinga. To je promjena koja predstavlja prodor krvi kroz sklerozirane krvne sudove te predstavlja raspadne produkte krvi. Ove promjene traju dugo kod tamnijih ljudi do dvije godine dok se može povući i nakon nekoliko mjeseci. Postoje i kozmetički preparati koji ublažavaju i ubrzavaju proces nestajanja hiperpigmentacije. U svjetskim istraživanjima ova pojava se javlja do 30% (8-10).

Reference

1. van denBremer J, Moll FL. Historical overview of varico sevein surgery. *Annals of vascular surgery* 2010; 24(3):426-32.
2. De Popas E, Brown M. *Seminars in Interventional Radiology*. 2018; 35 (1):56-61.
3. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2020; 8(3):342-52.
4. Coleridge Smith P. Sclerotherapy and foam sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology* 2009; 24(6):260-9.
5. Kathleen G, Krissa G. Liquid and Foam Sclerotherapy for Spider and Varicose Veins. *Surgical Clinics of North America* 2018; 98:415-29.
6. Cavezzi A, Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection. *Phlebology* 2009; 24(6):247-51.

Zaključak

Neželjeni efekti, nus pojave i komplikacije su sastavni dio svakog tretmana, klasičnog ili minimalno invazivnog. One se ne mogu izbjeći, ali se uveliko mogu smanjiti, prevenirati i na kraju pravilno tretirati. Sve komplikacije koje se mogu desiti nakon sklerozacije vena se mogu uveliko smanjiti i spriječiti.

Jako je bitno znati odabrati pravu metodu i pravog pacijenta. Odgovarajuća metoda ovisi od stepenu insuficijencije, veličini vena, starosti pacijenta. Također i način aplikacije, položaj pacijenta i post operativni tretman jako utiču na prevenciju komplikacija. Tretman niskomolekularnim heparinom i pravilna upotreba kompresivne terapije višestruko je smanjilo pojavu trombo-embolijskih incidenata. Znatan uticaj na pojavu hiperpigmentacije ima odabir prave koncentracije i način aplikacije sklerozansa. Psihološka priprema pacijenta, objašnjenje procedure i količina sklerozantnog sredstva utiče na osjećaj težine u prsima, pojavu kašlja i straha tokom tretmana. Izuzetnom važnom se pokazala suradnja pacijenta te discipliniranost nakon tretmana. Dokazano utiču na efikasnost i prevenciju komplikacija.

Aдекватna priprema pacijenta, njegova selekcija, zatim odabir sklerozansa i koncentracije te suradnja pacijenta direktno su povezane sa pojavom komplikacija. Potpuno sprječavanje istih je nemoguće, ali prepoznavanje i tretman u slučaju pojave su također veoma bitni.

7. Patel M, Varghese R, Rajarshi M. Complications of sclerotherapy. *Turkish Journal of Vascular Surgery (TJVS)* 2021; 30(3).
8. Kravitz S, Kipp J, Gallagher A. Sclerotherapy and its complications: a literature review and a case report. *Journal of Wound Care* 2022; 32:16-20.
9. Lim CS, Evans N, Kaur I et al. Incidence of major complication following embolo-sclerotherapy for upper and lower extremity vascular malformations. *Vascular* 2021; 29(1):69-77.
10. Goldman MP, Sadick NS, Weiss, RA. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting, and hyperpigmentation following sclerotherapy etiology, prevention, and treatment. *Dermatologic surgery* 2023; 21(1):19-29.

KOAGULAZA-NEGATIVNI STAPHYLOCOCCI IZOLIRANI IZ HEMOKULTURA U KB ZENICA: UČESTALOST I ANTIMIKROBNA OSJETLJIVOSTE

Aida Hatibović¹, Sabina Šestić¹, Edina Bahtić¹, Mahdi Brčanić², Nadira Zahirović³, Nadir Omerović⁴

¹Odjel mikrobiološke dijagnostike;

²Odjel za higijensko epidemiološki nadzor;

³Odjel za infektivne bolesti;

⁴Odjel za bolesti uha, grla, nosa i maksilofacijalnu hirurgiju, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Koagulaza negativni stafilokok

Autor za korespondenciju:

Aida Hatibović
Odjel za mikrobiološku dijagnostiku
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67,
72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina.
Tel: +387 32 447 228.
E-mail: akaknjo@yahoo.com
ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0001-7691-4122>

Cilj Prikazati učestalost KoNS izolata iz pozitivnih hemokultura u KB Zenica i njegovu distribuciju na pojedinim odjelima u periodu od tri godine, te analizirati njihovu antimikrobnu osjetljivost.

Materijal i metode Provedeno je retrospektivno istraživanje na Odjelu za mikrobiološku dijagnostiku KB Zenica u periodu od 1.1.2020. do 31.12.2022.godine. Korišteni su podaci iz bolničkog informacionog sistema. Svi uzorci krvi bili su donešeni u originalnim bočicama, BD BACTEC Aerobic, France i inkubirani u automatiziranom aparatu za hemokulture BacT /ALERT 3D, bioMerieux, France. Nakon oglašavanja aparata, pozitivne hemokulture su se zasijavale na krvni agar i MacConkey agar, Liofilchem, Italy i inkubirale 18 -24 h na temperaturi od 35°C. Iz pozitivnih bočica pravili su se mikroskopski preparati, bojili po Gramu i pregledali mikroskopski. U ovisnosti od nalaza u mikroskopskom preparatu, radili su se određeni direktni testovi identifikacije i direktni antibiogrami prema smjernicama Evropskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike-EUCAST. Antibiogrami su se radili disk-difuzionom metodom po Kirby-Bauer-u na podlozi Miler-Hinton i inkubirali 18 -24 h na temperaturi od 35°C. Nakon završene inkubacije, pregledale su se zasijane podloge, očitavali antibiogrami i radili potvrdni testovi za identifikaciju KoNS (Koagulaza-negativni staphylococci).

Rezultati Ukupan broj obrađenih hemokultura u periodu od tri godine bio je 7521. Procentualni udjeli KoNS izolata u 2020, 2021, 2022. bili su 8.41%, 7.68% , 7.35%, respektivno. Procentualni udjeli KoNS u odnosu na druge pozitivne isolate iznosili su: 39.95%, 33.21%, 35.03%, respektivno. Najveći broj KoNS izolata izolovani su na: Odjelu za internu medicinu (28.03%, 41.76%, 40.25%, respektivno), Odjelu za infektivne bolesti (24.84%, 19.78%, 35.68%, respektivno) i na Odjelu za anesteziju i reanimaciju (17.19%, 19.78%, 12.45%, respektivno). Antimikrobna osjetljivost je ostala stabilna. Skoro svi izolati bili su rezistentni na penicilin (99%), a svi su bili senzitivni na vankomicin (100%), dok su za ostale antibiotike primjećene male procentualne oscilacije.

Zaključak KoNS izolati iz hemokultura zauzimaju važno mjesto i kao patogeni i kao kontaminanti. Od velike je važnosti klinička procjena značaja izolovanog KoNS da bi se izbjegla zloupotreba antibiotika i mogući razvoj rezistencije.

Ključne riječi: hemokultura, koagulaza negativni *staphylococci*, antibiotska rezistencija

Uvod

Naziv koagulaza-negativni staphylococci (KoNS) obuhvata heterogenu skupinu vrsta bakterija iz roda *Staphylococcus*. To su Gram pozitivne, fakultativno anaerobne bakterije koje se u mikroskopskom preparatu vide u formi nakupina. Unutar ove grupe, neke vrste su potpuno apatogene kao što je *S. carnosus* dok neke druge pokazuju srednji patogeni potencijal kao npr. *S. epidermidis* i *S. haemolyticus*. Sa visokim potencijalom patogenosti izdvaja se *S. lugdunensis* koji po određenim osobinama sliči *S. aureusu*. KoNS su uglavnom komenzalne bakterije koje koloniziraju kožu i sluznice čovjeka. Međutim KoNS ima sve veću važnost kao patogeni jer mogu uzrokovati infekcije kod imunokompromitiranih pacijenata i novorođenčadi sa nezrelim imunološkim sistemom. Zbog sposobnosti stvaranja biofilmova otpornih na terapiju, često su uzrokom infekcija nakon implantacije privremeno ili trajno ugrađenog stranog tijela (1,2). *S. epidermidis* iz grupe KoNS je glavni uzrok septikemije kod febrilnih pacijenata sa neutropenijom izazvane hemoterapijama (3). Osim što zauzimaju bitno mjesto kao uzročnici infekcije, često se klasificiraju i kao kontaminanti. Razlika između infekcije i kontaminacije nije jednostavna, posebno kada se radi o klinički relevantnim uzorcima kao što su npr. hemokulture. Različiti autori su istraživali različite kriterije za procjenu KoNS kao uzročnika infekcije ili kontaminacije. Neki od kriterija prema kojima je infekcija označena kao vjerovatnom su: ukoliko u vrijeme uzimanje hemokulture nije bila prisutna neka druga infekcija, dvije ili više od dvije hemokulture pozitivne sa istom vrstom, markeri upale su se popravili nakon terapije, prisutnost centralnog venskog katetera, neutropenija, vrijeme do pozitivnosti hemokulture manje od 16 h, profil rezistencije, genotipizacija KoNS za procjenu patogenog potencijala. U prilog kontaminacije govorilo bi odsustvo kliničkih znakova infekcije, samo jedna od mnogih hemokultura pozitivna, potpuno osjetljiv izolat, porast samo u anaerobnom mediju (4,5). Međutim, još uvijek nema „zlatnog standarda“ za razlikovanje patogena od kontaminanta. Bez obzira da li kao patogeni ili kao kontaminanti, KoNS i dalje ostaju najčešći izolati iz hemokultura (6). Ove nedoumice često rezultiraju nepotrebnom upotrebom antibiotika i pomažu razvoju rezistencije. Nasuprot tome, blagovremeno neprepoznavanje pravih infekcija krvotoka može

povećati stope morbiditeta i mortaliteta naročito kod pomenutih pacijenata sa visokim rizikom za infekcije (7,8). Infekcije krvotoka predstavljaju veliki globalni problem zdravstvenog sistema u cijelom svijetu. Samo u Evropi svake godine zabilježi se oko 1,200.000 epizoda infekcija krvi. Brza i pouzdana dijagnostika uzročnika i precizna terapija prema antibiogramu značajno utiču na ishod infekcije (9). Uprkos razvoju novih tehnologija, hemokulture ostaju referentni metod u dijagnostici infekcija krvotoka (10). Hemokultura je dijagnostički postupak kojim se uzorak krvi nasađuje u tekuće hranilište (bujon) radi dokazivanja prisutnosti bakterija i gljiva u krvi. Jedan uzorak hemokulture podrazumijeva uzorak krvi dobiven jednom venepunkcijom (s jednog mjesta) i inokuliran u jedan set hemokultura. Set hemokultura se najčešće sastoji od jedne aerobne i jedne anaerobne bočice za hemokulturu. Hemokulture se uzimaju kada postoje klinički znakovi koji ukazuju na moguću infekciju krvotoka. Osjetljivost pretrage je direktno povezana sa volumenom krvi koji se inokulira u bočice za hemokulturu. Minimalni preporučeni volumen kod odraslih je 20 ml po setu (dakle 10 ml po bočici iz seta) hemokulture (10,11). Za djecu, postoje razilaženja u preporukama za određivanje potrebnog volumena krvi. Različite studije daju različite preporuke za volumen krvi u ovisnosti od tjelesne težine ili dobi pacijenta (12). Uzimanje uzoraka krvi mora se raditi aseptičnom tehnikom.

Cilj ovog rada bio je prikazati distribuciju KoNS iz pozitivnih hemokultura na pojedinim odjelima u KB Zenica u periodu od tri godine, te analizirati njihovu antimikrobnu osjetljivost.

Materijal i metode

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta KB Zenica (broj protokola:00-03-35-1163-14/23; 24.10.2023.). Provedenojena Odjeluzamikrobiološku dijagnostiku KB Zenica kao retrospektivna studija u periodu od 1.1.2020. do 31.12. 2022.godine. Studija je provedena sa podacima koji se odnose na uzorke krvi poslanih kao hemokulture. Korišteni su podaci iz bolničkog informacionog sistema. Uzorci krvi su bili donešeni u mikrobiološki laboratorij u originalnim bočicama za hemokulturu, BD BACTEC Aerobic, France. Nakon upisivanja u laboratorijski informacioni sistem, bočice su se prema uputi proizvođača

stavljale u aparat za hemokulture, autimizirani sistem za inkubaciju hemokultura, BacT /ALERT 3D, bioMerieux, France. Nakon stavljanja bočica u aparat, nije bilo dodatne manipulacije sa bočicama do trenutka oglašavanja aparata.

Pricip rada aparata

Ako u uzorku postoji mikroorganizam, stvara se povećana količina CO₂ kao rezultat aktivnog metabolizma. To rezultira promjenom boje senzora koji se nalazi na dnu bočice. Fotoosjetljiva dioda osvjetljava senzor svakih deset minuta. Reflektiranu svjetlost hvata fotodetektor. Podaci se sakupljaju i automatski prebacuju u računar koji pomoću algoritma analizira i prepoznaje povišenu proizvodnju CO₂. Bočice koje zadovoljavaju kriterije za porast CO₂, aparat označava kao pozitivne i potom se vade iz aparata prema uputi proizvođača. Ako nakon pet dana inkubacije ne dođe do porasta CO₂, aparat bočicu označava kao negativnu i nalaz se izdaje kao negativna hemokultura.

Postupak rada sa pozitivnom hemokulturom

Sljedeći korak u manipulaciji sa pozitivnom bočicom je prebrisati gumeni čep vatom namočenom u alkoholni dezinficijens i ostaviti da se osuši na zraku. Potom je potrebno, sterilnom iglom i špicom probiti gumeni čep i izvući nekoliko ml bujona. Nakon toga izvrši se zasijavanje na podloge krvnog agara i MacConkey agar, Liofilchem, Italy. Na svaku podlogu kapne se po jedna kap bujona. Podloge se stavljaju u termostat na inkubaciju od 18 – 24 h, na temperaturi od 35°C. Jedna kap bujona se kapne i na predmetno staklo i napravi se mikroskopski preparat. Osušeni preparat oboji se po Gramu. U ovisnosti od nalaza u mikroskopskom preparatu, rade se određeni direktni testovi identifikacije i direktni antibiogram prema smjernicama Evropskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike-EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Antibiogram se radi disk-difuzionom metodom po Kirby-Bauer-u na podlozi Miler-Hinton ili krvni agar u ovisnosti na koju bakteriju se sumnja. Prema EUCAST standardu, 100-150 mikrolitara bujona pozitivne hemokulture se inokulira na pomenute podloge. Nakon 15 min dodaju se različite disk tablete natopljene određenim koncentracijama

antibiotika. Ploče se stavljaju u termostat na inkubaciju od 18-24 h, na temperaturu od 35°C. Nakon završene inkubacije, zasijane podloge se pregledaju(uočava se makromorfologija kolonija bakterija: oblik, veličina, boja ,ivice) i rade dodatni testovi identifikacije bakterija. Koagulaza-negativni stafilokok (KoNS) dokazujemo testovima katalaze i vezane koagulaze na pločici te komercijalnim testom stafilaza, MAST, U.K. KoNS pokazuje pozitivnu reakciju katalaze što ga razlikuje od streptokoka koji je katalaza negativan. Koagulaza i stafilaza je negativan što ga razlikuje od Staphylococcus aureusa koji je na te testove pozitivan. Ovi testovi se rade od bakterijskih kolonija sa ploče krvnog agara. Na antibiogramu se mjere zone inhibicije rasta bakterija oko disk tableta. Prema smjernicama EUCAST-a, za KoNS se testiraju sljedeći antibiotici: penicilinG(1 unit), cefoxitin(30μg), gentamicin(10μg), eritromicin(15μg), klindamicin(2μg), vankomicin(5μg), rifampicin(5μg) i sulfametoksazol-trimetoprim(1.25μg), ciprofloxacina(5μg). Svi navedeni antibiotik diskovi su od proizvođača MAST, U.K. Izmjerene zone inhibicije rasta se očitavaju kao S (susceptible)-osjetljiv, I (intermediate)-umjereno osjetljiv, R (resistant)-otporan i upisuju u konačan nalaz zajedno sa identificiranom bakterijom.

Rezultati

Tabela 1. Pregled pozitivnih i negativnih hemokultura za period 2020.-2022.

godina	n (%) negativne HK	n (%) pozitivne HK	n ukupno obrađenih HK
2020.	1472 (78.93)	393 (21.07)	1865
2021.	1821 (76.87)	548 (23.13)	2369
2022.	2590 (79.01)	688 (20.99)	3278
ukupno	5883	1629	7512

Tabela 2. Procentualni udio KoNS pozitivnih izolata u odnosu na ukupan broj obrađenih HK

godina	n (%) KoNS pozitivni izolati	n ukupno obrađenih HK
2020.	157 (8.41)	1865
2021.	182 (7.68)	2369
2022.	241 (7.35)	3278
ukupno	580	7512

Tabela 3. Pregled pozitivnih izolata iz hemokultura za period 2020.-2022.

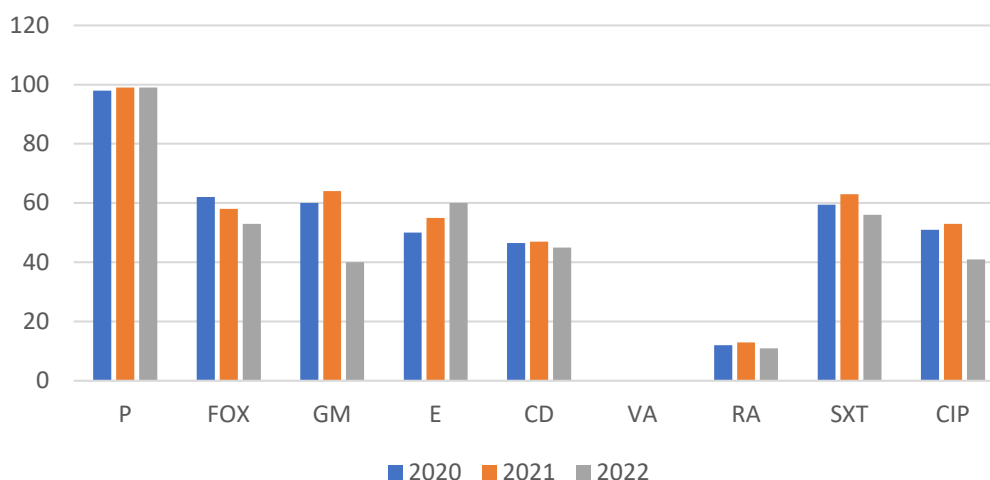
godina	n (%) KoNS	n (%) ostali Gram pozitivni izolati	n (%) Gram negativni izolati	n (%) ukupno
2020.	157 (39.95)	71 (18.06)	165 (41.99)	393
2021.	182 (33.21)	149 (27.19)	217 (39.6)	548
2022.	241 (35.03)	184 (26.74)	263 (38.23)	688
ukupno	580	404	645	1629

Tabela 4. Distribucija KoNS po odjelima za period 2020. do 2022.

godina	n (%) Aneste- zija, rea- nimacija i JINJ	n (%) Interna medicina sa hemo- dijalizom	n (%) Infek- tivne bolesti	n (%) hirur- gija	n (%) neuro- logija	n (%) ostali odjeli	ukupno
2020.	27 (17.19)	44 (28.03)	39 (24.84)	11 (7.0)	10 (6.37)	26 (16.57)	157
2021.	36 (19.78)	76 (41.76)	36 (19.78)	7 (3.85)	3 (1.65)	24 (13.18)	182
2022.	30 (12.45)	97 (40.25)	86 (35.68)	6 (2.49)	6 (2.49)	16 (6.64)	241
ukupno	93	217	161	24	19	66	580

U periodu istraživanja od tri godine, na Odjel mikrobiološke dijagnostike u KB Zenica, zaprimljeno je ukupno 7521 hemokultura. Od 1865 hemokultura u 2020.god, negativnih je bilo 78.93%, a pozitivnih 21.07% (tabela 1). Među pozitivnim izolatima, Gram negativni izolati su procentualno bili zastupljeni sa 41.99%. Sa 39.95%, KoNS je bio dominantniji u odnosu na druge Gram pozitivne izolate na koje je otpalo 18.06%(tabela 3). U 2021., od ukupno

2369 hemokultura, negativne hemokulture su bile zastupljene sa 76.87%, dok je pozitivnih bilo 23.13% (tabela1). Od ukupnog broja pozitivnih izolata, Gram negativni izolati su uzeli učešće sa 39.6%, dok su Gram pozitivni izolati i u ovoj godini bili brojniji. Od gram pozitivnih izolata, KoNS je ubjedljivo prednjačio sa 33.21% u odnosu na druge Gram pozitivne izolate sa 27.19% (tabela3). U 2022.god. broj donešenih hemokultura na odjel bio je najveći, 3278. Od tog broja, 79.01% hemokultura izdane su kao negativne, a 20.99% kao pozitivne sa tačno identificiranim uzročnikom (tabela1). Od pozitivnih izolata, trećinu je činio KoNS sa 35.03%, dok su drugi Gram pozitivni izolati zauzeli 26.74%. Gram negativni izolati bili su zasupljeni sa 38.23% (tabela3). Distribucija KoNS po odjelima i po godinama je slična. Najveći broj KoNS pozitivnih izolata za ove tri godine bio je sa Odjela za internu medicinu sa hemodijalizom. Sa 28.03% u 2020. procetualni udio KoNS pozitivnih izolata je rastao i u 2021. iznosio 41.76%, a u 2022. 40.25% (tabela4). Na drugom mjestu bio je Odjel za infektivne bolesti. U piku COVID pandemije, na ovom odjelu, KoNS pozitivni izolati su bili izolirani u 35.68% slučajeva, dok je za predhodne dvije godine primjetno manji procentualni udio i to 2021. 19.78%, a 2020. nešto viši, 24.84%(tabela4). Na Odjelu za anesteziju i reanimaciju, za svaku godinu u periodu istraživanja, procentualno učešće je bilo ispod 20%. Na ostalim odjelima je broj KoNS pozitivnih izolata bio znatno manji(tabela4). Nije primjećeno veliko osciliranje antimikrobne rezistencije KoNS izolata

Procentualni prikaz antimikrobne rezistencije KoNS u KB Zenica za period 2020.-2022.


Slika 1. Prikaz antimikrobne rezistencije KoNS u KB Zenica; Skraćenice: P, penicilin; FOX, cefotixin; GM, gentamicin; E, eritromicin; CD, klindamicin; VA, vankomicin; RA, rifampicin; SXT, trimetoprim-sulfametoksazol; CIP, ciprofloksacin.

za ovaj trogodišnji period. Antimikrobna rezistencija za neke antibiotike ostala je gotovo nepromijenjena. Gotovo svi KoNS izolati bili su otporni na penicilin kroz period 2020.-2022., a ni za jedan izolat nije zabilježena rezistencija na vankomicin. Za ostale antibiotike primjećene su male procentualne oscilacije antimikrobne rezistencije (slika 1).

Diskusija

Infekcije krvotoka predstavljaju globalni zdravstveni problem. Bez obzira na veliki napredak u razvoju novih tehnologija, hemokulture i dalje ostaju referentni metod u dijagnostici infekcija krvotoka (10). Otkrivanje pravog patogena i pravovremena ciljana terapija znatno utiču na ishod samog pacijenta ali i na troškove zdravstvene ustanove. Cilj ovog istraživanja bio je prikazati distribuciju i antimikrobnu osjetljivost KoNS u KB Zenica u trogodišnjem periodu. Ovisno o tipu bolnice, stopa pozitiviteta hemokultura može varirati. Ukoliko je pozitivitet ispod 5% ili iznad 15%, potrebno je obratiti pažnju da li je pravilna indikacija za uzimanje hemokultura (13). Prema našim rezultatima, procenat pozitivnih izolata iz hemokultura u odnosu na ukupan broj obrađenih hemokultura, bio je između 20.99 i 23.13% što je znatno više od navedenog. Međutim, u ovom istraživanju nije napravljen pregled ukupnog broja svih pozitivnih izolata po odjelima (osim za KoNS), tako da ne znamo tačan procenatualni udio po odjelima. Vjerovatno da je broj ukupnih pozitivnih izolata na pojedinim odjelima znatno viši (kao što je to slučaj sa KoNS) zbog široke lepeze i težine patologije na tim odjelima u odnosu na druge. Ali, gledano na nivou ustanove, procentualni udio u KB Zenica je viši u odnosu na navedeni u smjernicama za uzimanje, obradu i interpretaciju rezultata hemokultura, HDKM. To znači da bismo trebali više pažnje obratiti na pravilno postavljanje indikacije za uzimanje hemokultura. Procentualni udjeli KoNS izolata, po godinama, u periodu istraživanja u odnosu na ukupan broj obrađenih hemokultura iznosili su 8.41%, 7.68%, 7.35%, respektivno (tabela2). Dobijene vrijednosti su približne rezultatima iz studije koju su objavili Zaine EL-Houssaini i saradnici 2019.g. kod kojih je taj udio iznosio 10.6% (14). U istraživanju koje su proveli Shailpreet K.Sidhu i saradnici u bolnici u Amritsaru u Indiji, 2016.objavljeni procenat KoNS izolata bio je 8.76% što je veoma slično našim dobijenim rezultatima (6). Procentualna zastupljenost KoNS pozitivnih izolata u odnosu na broj pozitivnih izolata

u našoj ustanovi bila je 39.95%, 33.21%, 35.03% za period 2020.-2022, respektivno. Ovi rezultati su u skladu sa objavljenim rezultatima nekih studija (6,15). Distribucija KoNS izolata po pojedinim odjelima bila je različita. Najviše ih je bilo na odjelima za internu medicinu, infektivne bolesti i anesteziju i reanimaciju, naročito 2022. u piku COVID pandemije. Povećani broj KoNS izolata vjerovatno je posljedica većeg priliva pacijenata na te odjele kao i povećanog broja uzetih hemokultura. Broj donešenih i obrađenih hemokultura 2022.g. bio je 3278 što je znatno više u odnosu na 1865 koliko ih je bilo 2020.g. Slična distribucija KoNS za navedene odjele, prikazana je u studiji koju su proveli Zaine EL-Houssaini i saradnici (14). U njihovoj studiji značajan procenat KoNS otpada i na pedijatrijske pacijente. U našem pregledu, broj donešenih hemokultura i pozitivnih KoNS izolata sa odjela pedijatrije bio je malen te se ovaj odjel prikazao u grupi "ostali odjeli". Antimikrobna osjetljivost je ostala stabilna kroz trogodišnji period ovog retrospektivnog pregleda. Skoro svi izolati bili su rezistentni na penicilin (99%), a svi su bili senzitivni na vankomicin (100%), dok su za ostale antibiotike primjećene male procentualne oscilacije. Neka nedavna istraživanja pokazala su da su KoNS izolati bili visoko rezistentni na penicilin, umjereno rezistentni na aminoglikozide i kinolone, dok je vankomicin bio visoko ili u potpunosti senzitivn (16,17). Antimikrobna osjetljivost KoNS u našoj ustanovi je veoma slična prikazanoj u ovim istraživanjima. Dosadašnja istraživanja pokazuju još uvijek veliku senzitivnost na vankomicin što je veoma ohrabrujuće. Da bi se usporio razvoj rezistencije, veoma je važna izolacija pravog patogena i ciljana terapija. U našem, kao i u navedenim istraživanjima, pokazano je da su KoNS najčešći izolati iz hemokultura. Međutim, često su i kontaminanti hemokultura. Da li su i kada KoNS izolati pravi patogeni ili samo kontaminanti su dileme o kojima se i dalje raspravlja. Za procjenu su praćeni mnogi parametri u raznim studijama (2,5,7,18). Ako su KoNS izolati istog rezistotipa izolavani iz više hemokultura uzetih sa različitih mjesta u različitim vremenskim intervalima, onda je vjerovatnije da su patogeni nego kontaminanti. Ali, to ne može biti jedini kriterij za procjenu kliničke važnosti izolovanog KoNS. Dobro opremljeni laboratoriji imaju mogućnost genotipizacije KoNS što je dosljedna metoda za procjenu njegovog kliničkog značaja (6,19). Naš laboratorij nema takvu mogućnost te se moramo oslanjati na broj uzetih hemokultura, rezistotip izolovanog KoNS, vrijeme koje

je proteklo do pozitiviteta hemokulture kao i kliničke podatke o pacijentu. S obzirom da je naše istraživanje retrospektivnog karaktera i da su podaci uzeti iz baze podataka laboratorijskog informacionog sistema, nismo imali sve potrebne podatke te nismo mogli napraviti procjenu koliko je procentualno učešće KoNS izolata kao kontaminenata u našoj bolnici. Cilj ovog istraživanja je bio prikazati zastupljenost KoNS među pozitivnim izolatima iz hemokultura, distribuciju na pojedinim odjelima i antimikrobnu osjetljivost za period od tri godine.

Reference

1. Becker K, Both A, Weiβelberg S, Heilmann C, Rohde H. Emergence of coagulase-negative staphylococci. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18(4):349-66.
2. Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(9):1071-80.
3. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit* 2011; 17(5):CR304-9.
4. Michels R, Last K, Becker SL, Papan C. Update on Coagulase-Negative Staphylococci-What the Clinician Should Know. *Microorganisms* 2021; 9(4):830.
5. Hitzenbichler F, Simon M, Salzberger B, Hanses F. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci other than *S. epidermidis* blood stream isolates at a tertiary care hospital. *Infection* 2017; 45(2):179-86.
6. Sidhu SK, Malhotra S, Devi P, Tuli AK. Significance of coagulase negative *Staphylococcus* from blood cultures: persisting problems and partial progress in resource constrained settings. *Iran J Microbiol* 2016; 8(6):366-71.
7. Kassis C, Rangaraj G, Jiang Y, Hachem RY, Raad I. Differentiating culture samples representing coagulase-negative staphylococcal bacteremia from those representing contamination by use of time-to-positivity and quantitative blood culture methods. *J Clin Microbiol* 2009; 47(10):3255-60.
8. Haddad SF, Lahr BD, Patarroyo SS, Chesdachai S, Kies KD, O'Horo JC, DeSimone DC, Sendi P, Baddour LM. Bloodstream Infection Due to Coagulase-Negative Staphylococci: Impact of Species on Prevalence of Infective Endocarditis. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(9):1453.
9. Lamy B, Sundqvist M, Idelevich EA; ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis (ESGBIES). Bloodstream infections - Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(2):142-50.
10. Allerberger F, Kern WV. Bacterial bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(2):140-1.
11. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, Gonzalez MD, Jerris RC, Kehl SC, Patel R, Pritt BS, Richter SS, Robinson-Dunn B, Schwartzman JD, Snyder JW, Telford S 3rd, Theel ES, Thomson RB Jr, Weinstein MP, Yao JD. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018; 67(6):e1-e94.
12. Huber S, Hetzer B, Crazzolara R, Orth-Höller D. The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum? *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(2):168-73.
13. Payerl-Pal M, Mareković I, Tambić Andrašević A. Smjernice za uzimanje, obradu i interpretaciju rezultata hemokultura. HDKM.
14. Houssaini ZE, Harrar N, Zerouali K, Belabbes H, Elmdaghri N. Prévalence des staphylocoques à coagulase négative dans les hémocultures au Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd de Casablanca [Prevalence of coagulase-negative staphylococci in blood cultures at the Ibn-Rochd University Hospital in Casablanca]. *Pan Afr Med J* 2019; 33:193. French.
15. Asai N, Sakanashi D, Suematsu H, Kato H, Hagihara M, Watanabe H, Shiota A, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Clinical characteristics and relevance of coagulase-negative Staphylococci other than *S. epidermidis* by positive blood culture. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54(4):632-8.
16. Asaad AM, Ansar Qureshi M, Mujeeb Hasan S. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48(5):356-60.
17. Asaad AM, Ansar Qureshi M, Mujeeb Hasan S. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48(5):356-60.
18. Koksall F, Yasar H, Samasti M. Antibiotic resistance patterns of coagulase-negative staphylococcus strains isolated from blood cultures of septicemic patients in Turkey. *Microbiol Res* 2009; 164(4):404-10.
19. Herwaldt LA, Geiss M, Kao C, Pfaller MA. The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures. *Clin Infect Dis* 1996; 22(1):14-20.

Zaključak

KoNS izolati iz hemokultura zauzimaju važno mjesto i kao patogeni i kao kontaminanti. U različitim istraživanjima navode se različiti kriteriji za procjenu kliničkog značaja izolovanog KoNS. To je od velike važnosti da bi se izbjegla zloupotreba antibiotika. S druge strane, brza i pouzdana dijagnostika uzročnika i precizna terapija prema antibiogramu značajno utiču na ishod infekcije i smanjuje zdravstvene troškove.

KOMPARACIJA BRZOG ANTIGEN TESTA I RT-PCR U DETEKCIJI SARS-COV-2

Aida Hatibović¹, Sabina Šestić¹, Mahdi Brčanić²

¹Odjel za mikrobiološku dijagnostiku;

²Odjel za higijensko epidemiološki nadzor, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Detekcija SARS – Cov 2

Autor za korespondenciju:

Aida Hatibović
Odjel za mikrobiološku dijagnostiku,
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67,
72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina.
Tel: +387 32 447 228.
Fax: +387 32 226 576
E-mail: akaknjo@yahoo.com
ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0001-7691-4122>

Sažetak

Cilj Uporediti analitičke parametre (senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost) brzog antigen testa (RAD) sa referentnom RT-PCR (real-time reverse transcription-polymerase chain reaction) metodom u detekciji SARS-Cov-2.

Metode U novemru 2021.g. provedeno je prospektivno istraživanje u KB Zenica na odjelu za mikrobiološku dijagnostiku. Brzi SARS-Cov-2 antigen test, Hangzhou All test (Biotech, China) korišten je za detekciju SARS-Cov-2 iz virusnog transportnog medija u koji je uronjen nazofaringealni bris. RT-PCR metoda u stvarnom vremenu izvedena je pomoću 7500 Real-Time PCR System, appliedbiosystems by Thermo Fisher Scientific. Ekstrakcija nukleinske kiseline je urađena na automatskom ekstraktoru NuActor (Boditech Med Inc.Korea) sa NuActor- Viral RNA extraction kit (Boditech Med Inc.Korea). Korišteni kit za detekciju SARS-Cov-2 je Bosphore Novel Coronavirus (2019-nCov) Detection Kit v2, Anatolia geneworks, Turkey.

Rezultati RT-PCR metodom i brzim antigen testom testirano je 395 vanbolničkih nazofaringealnih uzoraka simptomatskih pacijenata sa područja ZE-DO kantona. RT-PCR metodom je otkriven 131 pozitivan i 264 negativna uzorka. RAD test je bio pozitivan kod 109 uzoraka, a 22 su ostali lažno negativni. Ukupna senzitivnost i specifičnost za RAD bile su 83.21 % i 99.24 %, a pozitivna i negativna prediktivna vrijednost (PPV i NPV) 98.20 % i 92.25 %. Kapa koeficijent od 0.857 pokazuje dobro slaganje ova dva testa. RT-PCR pozitivni uzorci podijeljeni su u tri grupe na osnovu ct vrijednosti specifičnog orf 1ab gena coronavirusa. U prvoj grupi (ct <25) senzitivnost RAD testa bila je 100%, u drugoj grupi (ct 25- ≤ 30) 75% i u trećoj (ct >30) 50%.

Zaključak Hangzhou All test se može koristiti za otkrivanje visoko infektivnih pacijenata što je od ključnog značaja za kontrolu širenja virusa. Ne bi otkrio sve pacijente u ranoj ili kasnoj fazi infekcije, te u tom smislu ostaje inferiorniji u odnosu na PCR metodu.

Ključne riječi: brzi antigen test, SARS-Cov-2, RT-PCR

Uvod

Krajem 2019. i početkom 2020.godine svijet se suočio sa izazovima dijagnostike zbog izbijanja pandemije koronavirusne bolesti (COVID 19) uzrokovane sa SARS- Cov- 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Prvi zabilježeni slučaj desio se u gradu Wuhan u Kini u decembru 2019.godine (1). 11. marta 2020.godine Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglasila je COVID 19 pandemijom (2). Testiranje i otkrivanje inficiranih osoba te traženje kontakata je neophodno da bi se ograničilo širenje infekcije uzrokovane ovim virusom. Trenutno se molekularne tehnike koje se temelje na reakciji reverzne transkriptaze-polimeraze (RT-PCR) u stvarnom vremenu smatraju referentnom laboratorijskom metodom za dijagnozu COVID 19 (3). Ovi testovi su skupi, zahtijevaju vrijeme i kvalificirano osoblje. Brzi antigen dijagnostički testovi (rapid antigen detection test-RAD) su jednostavni za izvođenje, ne zahtijevaju kvalificirano osoblje i daju rezultate za oko 15-30 minuta (3,4,5). Ovi testovi su i znatno jeftiniji u odnosu na testove za molekularne metode. Da bi se mogao koristiti RAD test, prema preporukama Evropskog centra za kontrolu i prevencu bolesti (ECDC) i Svjetske zdravstvene organizacije trebalo bi da senzitivnost testa bude $\geq 80\%$, a specifičnost $\geq 97\%$ (6,7). Danas na tržištu postoje brojni RAD testovi za detekciju SARS-Cov-2. To su imunohromatografski testovi lateralnog protoka koji koriste antitijela usmjerena na različite proteinske komponente (antigene) SARS-Cov-2 s kojima se vežu i tako otkrivaju virus iz uzoraka respiratornog sistema (8). Različiti testovi koriste različite ciljne virusne molekule za dokazivanje prisustva SARS-Cov 2.

SARS-Cov-2 je betakoronavirus iz porodice Coronaviridae. Virusni RNA genom sastoji se od strukturnih gena koji kodiraju sintezu proteina vanjske ovojnice (S-spike, M-membrane, E-envelope) i nukleokapsidni protein N te dva velika gena sa otvorenim okvirom za čitanje (ORF1a i ORF1b) koji kodiraju 16 nestrukturnih proteina (9). Najveći broj RAD testova kao ciljnu molekulu koristi nukleokapsidni protein (8).

Cilj ove studije je uporediti senzitivnost i specifičnost brzog antigenog testa Hangzhou All test (Biotech, China) sa RT-PCR testom u stvarnom vremenu Bosphore Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection kit v2 (Anatolia geneworks, Turkey).

Materijal i metode

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta KB Zenica (broj protokola:00-03-35-390-13/21; 29.10.2021.). Provedeno je na Odjelu za mikrobiološku dijagnostiku KB Zenica kao prospektivna studija u periodu od 1.11.2021. do 7.11. 2021.godine. U ovom periodu obrađeno je 395 nazofaringelnih uzoraka od vanbolničkih, simptomatskih pacijenata ZE-DO kantona. Nazofaringealni brisevi su dostavljeni u 2 ml VTM Rongye (viral transport medium, Jiangsu Rongye, China) i poštujući hladni lanac transporta donešeni u mikrobiološki laboratorij KB Zenica. Svi uzorci su testirani RT-PCR metodom u stvarnom vremenu pomoću 7500 Real-Time PCR System, appliedbiosystems by Thermo Fisher Scientific. Korišteni test za detekciju SARS-Cov-2 je Bosphore Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection Kit v2, Anatolia geneworks, Turkey. Isti uzorci su testirani i brzim antigen testom-Hangzhou All test (Biotech, China). Obrada uzoraka izvršena je u BSL-3(biosigurnosnom kabinetu nivoa 3) uz zaštitnu opremu.

Ekstrakcija virusne RNA i RT-PCR reakcija

Ekstrakcija nukleinske kiseline je prvi korak kod većine molekularnih dijagnostičkih testova. Ona se odvija u nekoliko koraka. U ovom istraživanju ekstrakcija je urađena na automatskom ekstraktoru NuActor (Boditech Med Inc.Korea). Korišten je NuActor-Viral RNA extraction kit (Boditech Med Inc.Korea). Priprema za ekstrakciju urađena je prema uputama proizvođača. Ukratko: uzet je viralni ekstrakcijski ketridž iz NuActor ekstrakcijskog kita, u prvo polje (od osam koliko ih ima u ketridžu) doda se 700 mikrolitara lysis pufera, zatim u isto to polje doda se 200 mikrolitara uzorka(iz VTM sa nazofaringealnim brisom). Isti postupak ponovi se još sedam puta sa sedam različitih uzoraka. Ketridž se stavi u NuActor ekstraktor i programira za rad. Ekstrakcija je završena za 12 minuta za 8 uzoraka. Dobije se 100 mikrolitara eluata (viralne RNA) za svaki uzorak. Eluati su stavljani u frižider do momenta korištenja za RT-PCR u stvarnom vremenu.

Bosphore Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection Kit v2, korišten za RT-PCR reakciju je kvalitativni test koji detektuje dvije ciljne molekule: E gen (koji je zajednički za SARS-Cov-2 i srodne koronaviruse) i Orf 1ab (koji je specifičan za SARS-Cov-2). Oba gena moraju biti dokazana da bi se uzorak interpretirao

kao pozitivan. Pozitivitet se određuje prema ct vrijednosti (cycle threshold value). Ct vrijednost za oba pomenuta gena mora biti manja od 38 da bi se uzorak označio kao pozitivan. PCR reakcija je pripremljena prema uputama proizvođača. Ukratko: za jednu reakciju potrebno je 15 μ l PCR Master Mix, 0.2 μ l interne kontrole (za provjeru ekstrakcije), 10 μ l ekstrahovane RNA. Nakon toga, vrši se pokretanje PCR reakcije na aparatu zadajući termalni protokol prema uputi proizvođača.

Brzi antigen test

Hangzhou All test (Biotech, China) je imunohromatografski kvalitativni test za detekciju antigena SARS-Cov-2 iz nazofaringealnih briseva. Region linije testa je obložen sa SARS-Cov-2 antitijelima. Ako je uzorak pozitivan, antigeni virusa se vežu u području testne linije sa antitijelima što rezultira pojavom obojene linije. Ako je uzorak negativan, obojena linija se neće pojaviti. Kontrolna linija se mora pojaviti u regionu kontrolne linije u oba slučaja da bi test bio validan. Test se izvodi prema uputama proizvođača. Ukratko: pomoću pipete prebaci se 350 μ l uzorka iz VTM u ekstrakcijsku tubicu sa ekstrakcijskim puferom i dobro izmješa. Iz ekstrakcijske tubice nakapaju se tri kapi u bunarčić za uzorak. Rezultat se očita nakon 15 minuta. Kod pozitivnih uzoraka, intenzitet testne linije može varirati u ovisnosti od količine SARS-Cov-2 antigena prisutnog u uzorku. Test se može izvesti i direktno iz nazofaringealnog brisa. U ovom istraživanju to nije bilo moguće jer se radi o vanbolničkim uzorcima koji su donešeni u VTM.

Statistička analiza

Koristeći MedCalc-free online statistički kalkulator izračunata je senzitivnost i specifičnost RAD, Pozitivna Prediktivna Vrijednost (PPV), Negativna Prediktivna Vrijednost (NPV), tačnost, Kappa koeficijent i 95% interval pouzdanosti.

Rezultati

U periodu istraživanja prikupljeno je 395 uzorka. Od toga, 131 uzorak su bili RT-PCR pozitivni na SARS-Cov-2 RNA, a 264 su bili RT-PCR negativni. Brzi antigen test je otkrio pozitivitet kod 109 uzoraka koji

su bili RT-PCR pozitivni. Kod preostala 22 uzorka, brzi antigen test ostao je negativan. S obzirom da se RT-PCR metoda smatra zlatnim standardom u detekciji SARS-Cov-2 (10), ovi antigen testom dobijeni negativni uzorci su označeni kao lažno negativni, a PCR pozitivni kao stvarno pozitivni uzorci. Od 264 RT-PCR negativna uzorka (stvarno negativni uzorci), 2 su uzorka bila antigen testom pozitivna i označeni su kao lažno pozitivni uzorci (tabela 1).

Tabela 1. Detekcija SARS-Cov-2 pomoću RT-PCR metode i RAD testa- Hangzhou All test

	RT-PCR(+)	RT-PCR(-)	UKUPNO
RAD (+)	109	2	111
RAD (-)	22	262	284
Ukupno	131	264	395

RT-PCR-reverse transcription-polymerase chain reaction, RAD test-rapid antigen detection test

Znajući broj stvarno pozitivnih uzoraka, stvarno negativnih, lažno pozitivnih i lažno negativnih, izračunati su analitički parametri za RAD test. Ukupna senzitivnost RAD testa bila je 83.21 %, a specifičnost testa 99.24 %. PPV bila je 98.20%, a NPV 92.25. Choen's kappa koeficijent slaganja između dva testa (PCR i RAD) bio je 0.857 što ukazuje na jako dobro slaganje ova dva testa. Analitički parametri prikazani su u tabeli 2.

Tabela 2. Analitički parametri RAD testa- Hangzhou All test

Analitički parametri	Vrijednost (%)	95% interval pouzdanosti
Senzitivnost	83.21	75.69 – 89.17
Specifičnost	99.24	97.29 – 99.91
Pozitivna prediktivna vrijednost	98.20	93.18 – 99.54
Negativna prediktivna vrijednost	92.25	89.05 – 94.58
Tačnost	93.92	91.09 – 96.07
Kappa koeficijent	0.857	

RT-PCR pozitivni uzorci podijeljeni su u tri grupe na osnovu ct vrijednosti specifičnog orf 1ab gena koronavirusa: u prvoj grupi su bili uzorci čija je ct vrijednost bila manja od 25 (ct orf 1ab < 25), u drugoj grupi uzorci sa ct vrijednošću od 25 do 30 (ct orf 1ab 25 ≤ 30) i u trećoj grupi su bili uzorci čija je ct vrijednost bila preko 30 (ct orf 1ab > 30). Grupe su definisane kao grupa sa visokim virusnim opterećenjem (prva grupa), grupa sa srednjim virusnim opterećenjem (druga grupa) i grupa sa

niskim virusnim opterećenjem (treća grupa). Dobijene ct vrijednosti su obrnuto proporcionalne virusnom opterećenju (11). Ct vrijednosti su bile najveće u trećoj grupi sa niskim virusnim opterećenjem (mediana za ct- 31.45). 11 RT-PCR uzoraka iz ove grupe su bili RAD negativni (lažno negativni uzorci) i izračunata senzitivnost testa bila je 50%. U grupi sa srednjim virusnim opterećenjem (mediana za ct-27.29) od 34 RT-PCR pozitivna uzorka, 23 su bila i RAD testom pozitivna, a kod 11 uzoraka RAD test je ostao negativan te je izračunata senzitivnost za ovu grupu iznosila 75 %. Najveća senzitivnost je zabilježena u prvoj grupi sa najnižim ct vrijednosima (mediana za ct-20.41) i najvećim virusnim opterećenjem. U ovoj grupi je bilo 86 RT-PCR pozitivnih uzoraka i svi su i RAD testom bili pozitivni. Nije bilo lažno negativnih uzoraka. Dobijena senzitivnost za ovu grupu iznosila je 100 % (tabela 3).

Tabela 3. Senzitivnost RAD testa po grupama definisanim na osnovu ct vrijednosti orf 1ab gena

Ct orf 1ab	median min-max	RT-PCR	RAD (+)	RAD (-)	Senzitivnost (%)
Ct < 25	20.41 14.48-24.86	86	86	0	100
Ct 25-≤ 30	27.29 25.14-29.66	34	23	11	75
Ct > 30	31.45 30.12-34.56	11	0	11	50
ukupno		131	109	22	

Ct-Cycle threshold value; RT-PCR-reverse transcription polymerase chain reaction; RAD-rapid antigen detection test

Diskusija

Pandemija COVID-19 se nastavlja. Brzo otkrivanje i adekvatno zbrinjavanje SARS-Cov- 2 pozitivnih osoba je ključno za ograničavanje širenja virusa. Danas na tržištu postoji veliki broj brzih antigen testova za detekciju SARS-Cov-2 od različitih proizvođača (12). Njihov značaj je u jednostavnoj izvedbi i brzom otkrivanju virusa. Analitički parametri brzih antigen testova zavise od različitih faktora kao što su virusno opterećenje uzorka, kvaliteta uzorka, vrijeme infekcije kada je uzet uzorak te način obrade uzorka (13). U ovoj studiji, dobijena senzitivnost za korišteni RAD test bila je 83.21 %, a specifičnost 99.24 %. Dobijene vrijednosti su drugačije od onih koje je izvijestio proizvođač testa. Prema njegovom izvješću, senzitivnost RAD testa (ukupno n=52; pozitivno n=47; negativno n=5) bila je 90.4% (95 % IC: 79.0% - 96.8%), a specifičnost

RAD testa (ukupno n=200; pozitivno n=1; negativno n=199) testa bila je 99.5% (95% IC: 97.2% - 99.9%). Niža senzitivnost RAD testa u ovoj studiji može se objasniti većim brojem lažno negativnih uzoraka u okviru ukupnog broja RT- PCR pozitivnih uzoraka (stvarno pozitivni uzorci). Svi lažno negativni uzorci su bili sa malim virusnim opterećenjem (druga grupa uzoraka, mediana za ct orf1ab=27.29 i treća grupa uzoraka, mediana za ct orf 1ab=31.45) te je vjerovatno koncentracija antigena bila ispod limita detekcije testa. S obzirom da se radi o uzorcima vanbolničkih pacijenata nisu nam bile dostupne informacije o intenzitetu simptoma i na koji dan bolesti je testiranje izvršeno, što bi bilo značajno u procjeni rezultata testa. Osim toga, brzo antigen testiranje je rađeno iz univerzalnog transportnog medija (VTM), a ne direktno iz nazofaringealnih uzoraka(NF). To bi mogao biti razlog većeg broja lažno negativnih rezultata. Dobijena specifičnost testa od 99.24% je približno jednaka specifičnosti koju je izvijestio proizvođač 99.5%(mali broj lažno pozitivnih rezultata u oba slučaja). Oba lažno pozitivna uzorka su bila mukozna i sukrvičava, a prema izvješću proizvođača, prisustvo mukusa ili krvi bitno utiče na rezultat testa. U nedavno objavljenoj studiji, u kojoj je komparirano devet različitih antigen testova prikazani su i rezultati senzitivnosti i specifičnosti za test koji je korišten u ovoj studiji (14). Specifičnost Hangzhou All testa bila je 99.20 % što je skoro identično vrijednosti dobijenoj u ovoj studiji-99.24 % za razliku od senzitivnosti od 96.4 % koja je znatno viša od dobijene u ovoj studiji-83.21%. U prospektivnoj kohortnoj studiji koja je provedena kod simptomatskih pacijenata u Oslu u Norveškoj, senzitivnost za RAD test bila je 83.8%. Radilo se o uzorcima sa srednjim i visokim virusnim opterećenjem (ct<30) (15). I druge studije koje su provedene na simptomatskim pacijentima pokazuju sličnu senzitivnost, uglavnom preko 80% i ukazuju na blisku povezanost između senzitivnosti testa i virusnog opterećenja (16,17). Također i naša studija je pokazala je da je senzitivnost testa veća u uzorcima sa većim virusnim opterećenjem. Navedene studije su zabilježile visoku specifičnost što ukazuje da brzi antigen testovi pokažu mali broj lažno pozitivnih uzoraka. Različiti su principi rada RAD testova i RT-PCR metode. RAD testovi se uglavnom temelje na detekciji nukleokapsidnog proteina SARS-CoV-2, dok se referenta PCR metoda zasniva na amplifikaciji RNK u veliki broj kopija.To može objasniti nižu senzitivnost RAD testova u odnosu na molekularne metode. U

pomenutim studijama, kao i u ovoj, RAD testovi su otkrili sve pacijente koji su bili simptomatski i sa velikim virusnim opterećenjem što ukazuje da bi se mogli koristiti za otkrivanje infektivnih osoba koje su ključne u širenju virusa. Pacijenti, sa manjim virusnim opterećenjem, RAD negativni, a PCR pozitivni su vjerovatno manje značajni u transmisiji virusa. Ovo potvrđuje studija u kojoj se kao zlatni standard koristila kultura stanica za dokazivanje infektivnosti i vijabilnosti virusa. Prema rezultatima ove studije, infektivnost pacijenata sa manjim virusnim opterećenjem (čija je $ct > 25$) je niska. Pozitivitet kulture stanica značajno opada u uzorcima čija je PCR ct vrijednost iznad 25. To je vrlo važna informacija za kontrolu transmisije virusa (18). Dovodeći naše rezultate u vezu sa rezultatima ove studije, možemo zaključiti da bi se Hangzhou All brzi antigen test mogao koristiti za otkrivanje infektivnih pacijenata. Prema našim rezultatima senzitivnost testa u grupi čija je $ct < 25$ bila je 100 %.

Moguće ograničenje ove studije je činjenica da je test procijenjen korištenjem VTM uzoraka umjesto

nazofaringealnih briseva na licu mjesta. To nije bilo izvodivo budući da se radi o vanbolničkim pacijentima. Uzorci su donešeni u VTM. Prema uputama proizvođača test se može raditi na oba pomenuta načina, ali razblaženje uzorka u VTM može uticati na senzitivnost testa. To vjerovatno objašnjava veću senzitivnost testa koju je izvjestio proizvođač u odnosu na naše rezultate. Dodatno ograničenje je nedostatak informacija o broju dana od pojave simptoma. Taj podatak je bitan jer su neke studije objavile da su brzi antigen testovi učinkoviti tokom akutne faze bolesti unutar nekoliko dana nakon pojave simptoma kada je virusno opterećenje u gornjim dišnim putevima najveće (19,20,21). Dakle, Hangzhou All test se može koristiti za otkrivanje visoko infektivnih pacijenata što je od ključnog značaja za kontrolu širenja virusa. Ne bi otkrio sve pacijente u ranoj ili kasnoj fazi infekcije, te u tom smislu ostaje inferiorniji u odnosu na PCR metodu. S obzirom na jednostavnu izvedbu i brzo dobijanje rezultata, test je od velikog značaja za brzo otkrivanje i kohortiranje pozitivnih osoba.

Reference

- Li C, Zhao C, Bao J, Tang B, Wang Y, Gu B. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Clin Chim Acta* 2020; 510: 35-46.
- World Health Organization. [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (date last accessed; 30 November 2021).
- Ciotti M, Maurici M, Pieri M, Andreoni M, Bernardini S. Performance of rapid antigen test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2021; 93(5): 2988-91.
- Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, Sutthent R, Puangpunngam N, Tharmviboonsri T, Pongraweeewan O, Chuthapisith S, Sirivatanauksorn Y, Kantakamalakul W, Horthongkham N. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J* 2020; 17(1):177.
- Aoki K, Nagasawa T, Ishii Y, Yagi S, Kashiwagi K, Miyazaki T, Tateda K. Evaluation of clinical utility of novel coronavirus antigen detection reagent, Espline® SARS-CoV-2. *J Infect Chemother* 2021; 27(2):319-22.
- World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays interim guidance; (Revised 6 Oct 2021).
- Platten M, Hoffmann D, Grosser R, Wisplinghoff F, Wisplinghoff H, Wiesmuller G, Schildgen O, Schildgen V. SARS-CoV-2, CT-values, and infectivity conclusions to be drawn from side observations. *Viruses* 2021; 13(8):1459.
- Scheiblaue H, Filomena A, Nitsche A, Puyskens A, Corman V M, Drosten C, Zwirgmaier K, Lange C, Emmerich P, Müller M, Knauer O, Nübling M O. Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked SARS-CoV-2 antigen rapid test. *MedRxiv* 2021.05.11.21257016.
- Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10:587269.
- National Institutes of Health. Testing for SARS-CoV-2 infection. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/sars-cov-2-testing> (date last accessed; 15 December 2021).
- Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infect Dis Ther* 2020; 9(3):573-86.
- FINDdx. FIND. SARS-COV-2 diagnostic pipeline. FINDdx; 2020. (Revised 19 October 2021).
- Mak CK G, Cheng KC P, Lau SY S, Wong KY K, Lau CS, Lam TK, Chan CW R, Tsang NC D. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol* 2020; 129:104500.

14. Lei Z, Haixia L, Junli ZKang. Different methods of COVID-19 detection. *Health Sci J*. 2021. Sp. Iss 3:001.
15. Landaas TE, Storm LM, Tollanes MC, Regine B, Anne-Marte B. Kran, Karoline B et al. Diagnostic performance of a SARS-CoV-2 rapid antigen test in a large, Norwegian cohort. *J Clin Virol* 2021;137: 104789.
16. Gremmels H, Winkel BMF, Schuurman R, Rigter NAM, Rodriguez O. Real-life validation of the Panbio COVID-19 antigen rapid test (Abbott) in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection. *EClinicalMedicine* 2021;31.
17. Abdulrahman A, Mustafa F, AlAwadhi A.I, Alansari Q, AlAlawi B, AlQahtani M. Comparison of SARS-CoV-2 nasal antigen test to nasopharyngeal RT-PCR in mildly symptomatic patients. *medRxiv* 2020; 20231316.
18. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, Boodman C, Bello A, Hedley A, Schiffman Z, Doan K, Bastien N, Li Y, Van Caeselele PG, Poliquin G. Predicting infectious SARS-Cov-2 from diagnostic samples. *Clin Infec Dis* 2020; ctaa638.
19. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R. Evaluation of novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int. J Infect Dis* 2020; S1201971220304057.
20. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol* 2020; 129.
21. Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso A-M. Evaluation of a rapid diagnostic assay for detection of SARS CoV-2 antigen in nasopharyngeal swab. *J Clin Microbiol* 2020; JCM.00977-20.

ANALIZA ANTROPOMETRIJSKIH I TJELESNO – KOMPOZICIJSKIH KARAKTERISTIKA NOGOMETAŠA: MONOCENTRIČNA PROSPEKTIVNA STUDIJA

Armin Zečirović

*Fakultet sporta i fizičkog
vaspitanja,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu,
Bosna i Hercegovina*

Kratki naslov:

**Analiza antropometrijskih
karakteristika nogometaša**

Autor za korespondenciju:

*Armin Zečirović
Fakultet sporta i fizičkog
vaspitanja
Univerzitet u Istočnom Sarajevu
Alekse Šantića 3,
71420 Pale
Bosna i Hercegovina
E-mail: armin.zecirovic@gmail.
com*

Sažetak

Istraživanje je sprovedeno s ciljem analize promjena u antropometrijskim i tjelesno-kompozicijskim karakteristikama nogometaša omladinskog pogona Fudbalskog kluba “Novi Pazar” tokom četiri mjeseca intenzivnog treninga. Uzorak je obuhvatio 33 igrača, prosječne dobi 18 ± 0.7 godina, koji su aktivno sudjelovali u treninzima pet dana u sedmici. Mjerenja antropometrijskih i tjelesno-kompozicijskih karakteristika provedena su u decembru 2022. i martu 2023. godine. Tokom četiri mjeseca praćenja, tjelesna visina igrača ostala je gotovo nepromijenjena, dok su zabilježene značajne promjene u tjelesnoj težini, BMI-u te obimu različitih dijelova tijela. Rezultati su pokazali smanjenje tjelesne težine ($p = 0.044$) i BMI-a ($p = 0.001$), uz značajne promjene u obimu ramena, struka, bokova te udova. Tjelesna kompozicija je pokazala smanjenje postotka tjelesne masti ($p = 0.004$) i povećanje mišićne mase ($p < 0.001$). U konačnici, provedeno istraživanje ukazuje na značajne promjene u antropometrijskim i tjelesno-kompozicijskim karakteristikama nogometaša omladinskog pogona tokom četiri mjeseca intenzivnog treninga, što može imati utjecaj na njihovu sportsku izvedbu i zdravlje.

Ključne riječi: nogomet, antropometrijske karakteristike, intenzivni trening

Abstract

The study aimed to analyze changes in anthropometric and body composition characteristics of youth football players from the Football Club “Novi Pazar” during four months of intensive training. The sample included 33 players, with an average age of 18 ± 0.7 years, actively participating in training five days a week. Anthropometric and body composition measurements were conducted in December 2022 and March 2023. Over the four-month monitoring period, players’ height remained almost unchanged, while significant changes were observed in body weight, BMI, and various body circumferences. The results indicated a decrease in body weight ($p = 0.044$) and BMI ($p = 0.001$), along with notable changes in the circumference of the shoulders, waist, hips, and limbs. Body composition revealed a reduction in body fat percentage ($p = 0.004$) and an increase in muscle mass ($p < 0.001$). In conclusion, the conducted research highlights significant changes in the anthropometric and body composition characteristics of youth football players during four months of intensive training, which may impact their sports performance and health.

Keywords: football, anthropometric characteristics, intensive training

Uvod

Analiza antropometrijskih i tjelesno-kompozicijskih karakteristika nogometaša igra ključnu ulogu u razumijevanju njihovih sportskih dostignuća i općeg zdravstvenog stanja (1). Nogomet, kao kompleksna kineziološka aktivnost sa varijabilnim motoričkim radnjama, zahtijeva različite sposobnosti igrača kako bi postigli osnovne ciljeve igre - postizanje pogotka i pobjedu (2).

Nogometaši trebaju posjedovati određenu razinu izdržljivosti (aerobne i anaerobne), snage (maksimalne snage, eksplozivne snage, brzinske snage) i brzine (brzine reakcije, startne brzine, maksimalne brzine). Sistematskim provođenjem treninga kondicijske pripreme ključno je za postizanje potrebne razine sposobnosti. Kondicijska priprema uključuje razvoj svih tjelesnih sposobnosti koje su bitne za postizanje vrhunskih rezultata u nogometu (3).

U današnjem nogometu, gdje se performanse igrača često mjere u sekundama i centimetrima, analiza antropometrije i tjelesne kompozicije postaje ključna. Razumijevanje parametara poput postotka masnog tkiva i mišićne mase omogućava uvid u ravnotežu između sportskih performansi i općeg zdravlja igrača (4). Maksimalna eksplozivna snaga i izdržljivost u eksplozivnoj snazi igraju važnu ulogu u uspješnosti nogometaša. Analiza antropometrijskih i tjelesno-kompozicijskih karakteristika doprinosi optimizaciji sportskih rezultata, ali i očuvanju zdravlja igrača u suvremenom nogometu, gdje su zahtjevi visoki kako u brzini i dinamici igre, tako i u tehničko-taktičkim aspektima (5).

Shodno prethodno pojašnjenom, cilj istraživanja je da se prikaže da li je došlo do promjene u antropometrijskim i tjelesno-kompozicijskim karakteristikama kod nogometaša omladinskog pogona Fudbalskog kluba „Novi Pazar“ za vrijeme intenzivnog treninga u periodu od četiri mjeseca.

Materijal i metode

Dizajn studije i uzorak

Studija je prospektivnog dizajna. Uzorak su činili nogometaši omladinskog pogona FK „Novi Pazar“. Kriteriju uključivanja u istraživanje su podrazumijevali da igrač: a) saglasnost igrača ili staratelja (roditelja) za učestvovanje u istraživanju, i b) aktivno učestvuje

u trenažnom procesu u periodu praćenja. Iz studije su isključeni nogometaši koji su: a) nisu aktivno učestvovali u trenažnom procesu, b) koji su bili stariji od 19 godina, i c) koji su u toku perioda praćenja imali povredu koja ih je ograničavala da u punom kapacitetu nastave trenažni proces.

Metode

Vršena su dva mjerenja antropometrijskih i tjelesno-kompozicijskih karakteristika nogometaša. Prvo mjerenje je izvršeno u decembru 2022., dok je drugo (kontrolno) mjerenje vršeno u martu 2023. godine. Shodno tome, period praćenja ispitanika je iznosio 4 mjeseca.

Antropometrijska mjerenja su podrazumijevala procjenu mjerenje tjelesne visine (cm), tjelesne mase (kg), obim ramena preko leđa (cm), obim grudnog koša (cm), obim struka 5 cm iznad pupka (cm), obim bokova (cm), obim nadlaktice (cm), obim podlaktice (cm), obim natkoljenice (cm) i obim potkoljenice (cm). Na osnovu tjelesne mase i tjelesne visine izvršen je proračun indeksa tjelesne mase (eng. *Body mass index*, BMI), pomoću relacije $BMI = \text{tjelesna masa [kg]} / (\text{tjelesna visina [m]})^2$. Pored navedenog praćene su naredne varijable: ostatak tjelesne masti (%fat), postotak tjelesne vode (%twr), masu mišića (MMkg), ukupnu tjelesnu masu (BMkg), bazalni metabolizam izražen u kalorijama (BMR/KCAL), biološku starost te količinu visceralnih masti.

Ispitanici za su vrijeme praćenja aktivno učestvovali u treninzima pet dana u sedmici, minimalnog trajanja dva sata. Vikendom su učestvovali u takmičarskom dijelu sportskih aktivnosti.

Statistička analiza

Statistička analiza je izvršena u SPSS programu verzije 26.0. (eng. *Statistical Package for the Social Sciences*). Kategorijalne varijable su prikazane frekvencijama (N) i procentima (%), dok su kontinuirane predstavljene srednjom aritmetičkom vrijednošću (eng. *mean*, M) i standardnom devijacijom (SD). Normalnost distribucije je testirana Kolmogorov-Smirnov testom. Obzirom da su potvrđena odstupanja od normalne distribucije kod kontinuiranih varijabli, korišteni su neparametrijski testovi za komparaciju rezultata na početku i

završetku vremena praćenja – Wilcoxon upareni test rangova.

Rezultati

Istraživanje je obuhvatilo 33 igrača s prosječnom dobi od 18 ± 0.7 godina. Tjelesna visina igrača ostala je gotovo nepromijenjena, s minimalnom razlikom između inicijalnog i finalnog mjerenja (179.2 ± 5.3 cm naspram 179.3 ± 5.7 cm, $p = 0.941$). Značajne promjene evidentne su kada se posmatra tjelesna težina, BMI i obimu pojedinih dijelova tijela. Tjelesna težina ispitanika smanjila se s 71.48 ± 9.24 kg na 68.11 ± 7.11 kg ($p = 0.044$), rezultujući značajnim smanjenjem BMI-a sa 23.13 ± 1.21 kg/m² na 21.97 ± 0.94 kg/m² ($p = 0.001$).

Tokom posmatranog perioda, zabilježene su značajne promjene u obimu različitih dijelova tijela ispitanika. Obim ramena preko leđa povećao se s inicijalnih 111.36 ± 8.44 cm na finalnih 114.35 ± 8.24 cm ($p = 0.048$). Smanjenje je zabilježeno u obimu struka 5 cm iznad pupka, sa vrijednosti 78.41 ± 3.59 cm na 76.79 ± 2.44 cm ($p = 0.003$), kao i u obimu struka u nivou pupka, s prvotnih 82.37 ± 4.11 cm na 79.22 ± 3.74 cm ($p = 0.017$). Obim bokova također je smanjen s 96.58 ± 3.85 cm na 95.21 ± 3.52 cm ($p = 0.050$). Također, obim nadlaktica povećao se s 29.44 ± 2.71 cm na 30.07 ± 3.01 cm ($p = 0.158$), dok nije bilo značajnih promjena u obimu podlaktica ($p = 0.244$). Obim natkoljenica povećao se s 53.58 ± 3.52 cm na 54.11 ± 3.69 cm ($p = 0.068$), dok je obim potkoljenica porastao s 36.58 ± 1.84 cm na 37.68 ± 1.96 cm ($p = 0.037$).

U pogledu tjelesne kompozicije, procenat tjelesne masti (%fat) smanjio se s $9.88 \pm 3.47\%$ na $9.11 \pm 3.51\%$ ($p = 0.004$), dok je mišićna masa porasla s 34.48 ± 2.11 kg na 36.36 ± 2.11 kg (<0.001). Koštana masa i bazalni metabolizam (BMR) ostali su relativno konstantni, s vrijednostima od 3.24 ± 0.68 kg na 3.38 ± 0.70 kg ($p = 0.258$) i 1842.0 ± 340.0 kcal na 1978.0 ± 313.0 kcal (<0.001).

Tabela 1. Rezultati mjerenja ispitanika

Varijabla	Inicijalno mjerenje (M $\pm$ SD)	Finalno mjerenje (M $\pm$ SD)	p
Tjelesna visina (cm)	179.2 ± 5.3	179.3 ± 5.7	0.941
Tjelesna težina (kg)	71.48 ± 9.24	68.11 ± 7.11	0.044
BMI (kg/m ²)	23.13 ± 1.21	21.97 ± 0.94	0.001
Obim (cm)			
Ramena preko leđa	111.36 ± 8.44	114.35 ± 8.24	0.048
Grudnog koša	89.12 ± 4.28	90.00 ± 4.31	0.487
Struka 5 cm iznad pupka	78.41 ± 3.59	76.79 ± 2.44	0.003
Struka u nivou pupka	82.37 ± 4.11	79.22 ± 3.74	0.017
Obim bokova	96.58 ± 3.85	95.21 ± 3.52	0.050
Nadlaktice	29.44 ± 2.71	30.07 ± 3.01	0.158
Podlaktice	26.29 ± 1.97	26.41 ± 2.09	0.244
Natkoljenice	53.58 ± 3.52	54.11 ± 3.69	0.068
Potkoljenice	36.58 ± 1.84	37.68 ± 1.96	0.037
Ostala mjerenja			
%fat	9.88 ± 3.47	9.11 ± 3.51	0.004
Mišićna masa (kg)	34.48 ± 2.11	36.36 ± 2.11	<0.001
Koštana masa (kg)	3.24 ± 0.68	3.38 ± 0.70	0.258
BMR (kcal)	1842.0 ± 340.0	1978.0 ± 313.0	<0.001

%fat, procenat tjelesne masti; BMR, bazalni metabolizam u kcal;

Diskusija

Sprovedena je monocentrična prospektivna studija u cilju istraživanja promjena u antropometrijskim i tjelesno-kompozicijskim karakteristikama nogometaša tokom intenzivnog četveromjesečnog treninga.

Značajne promjene uočene su u tjelesnoj težini, BMI-u i obimu pojedinih dijelova tijela. Smanjenje tjelesne težine i BMI-a nogometaša tijekom četveromjesečnog intenzivnog treninga može se pripisati kombinaciji faktora. Intenzivni treninzi nogometa vjerojatno su doveli do povećane potrošnje kalorija, stvarajući kalorijski deficit u tijelu (6, 7). Ovo, uz moguće prilagodbe u prehranbenim navikama igrača kako bi zadovoljili visoke energetske zahtjeve, vjerojatno je rezultovalo gubitkom tjelesne mase (6). Značajno smanjenje postotka tjelesne masti sugerira da je gubitak mase uglavnom usmjeren prema smanjenju masnog tkiva, što može biti posljedica intenzivnih fizičkih napora i aerobne aktivnosti tijekom treniranja (8). Ovi rezultati naglašavaju važnost holističkog pristupa u optimizaciji tjelesne kompozicije sportaša, uključujući prilagodbu prehranbenih strategija i praćenje tjelesne mase tijekom intenzivnih sportskih aktivnosti (9-11).

Promjene u obimu ramena, struka, bokova, nadlaktica, natkoljenica i potkoljenica kod nogometaša tokom četveromjesečnog intenzivnog treninga mogu pružiti važne uvide u prilagodbu tjelesnih proporcija i mišićne mase tokom sportskih aktivnosti. Povećanje obima ramena preko leđa može ukazuje na razvoj

mišićne mase u gornjem dijelu tijela, što može biti rezultat specifičnih vježbi snage i treninga usmjerenog na gornji dio tijela (12). Smanjenje obima struka na dva nivoa i bokova sugerise smanjenje masnog tkiva u tim, što potvrđuje i procjena procenta masti kod igrača (13, 14). Promjene u obimu nadlaktica, natkoljenica i potkoljenica dodatno ukazuju na specifične prilagodbe mišićne mase u gornjim i donjim ekstremitetima. Smanjenje obima natkoljenica može biti posljedica gubitka masnog tkiva ili specifičnih vježbi koje su fokusirane na toniranje mišića nogu, što je bitno za nogometne igrače koji se oslanjaju na brzinu, agilnost i snagu donjih udova (15, 16).

Ukupno gledano, ove promjene u obimu tijela odražavaju prilagodbe na fizički zahtjevan trening i naglašavaju kompleksnost tjelesne transformacije koja se događa tijekom intenzivnih sportskih aktivnosti.

Zaključak

U zaključku provedene monocentrične prospektivne studije o antropometrijskim i tjelesno-kompozicijskim karakteristikama nogometaša tijekom četveromjesečnog intenzivnog treninga, primijetili smo značajno smanjenje tjelesne težine i BMI-a, što se najvjerojatnije može pripisati povećanoj potrošnji kalorija uz moguće prilagodbe u prehranbenim navikama igrača. Smanjenje postotka tjelesne masti ukazuje na gubitak masnog tkiva, dok analiza obima dijelova tijela otkriva specifične promjene u mišićnoj masi, posebno u gornjem dijelu tijela. Ti nalazi ističu kompleksnost tjelesne transformacije nogometaša tijekom intenzivnih sportskih aktivnosti, naglašavajući potrebu za prilagođavanjem treninga i prehrane radi postizanja optimalnih tjelesnih karakteristika za poboljšane sportske performanse u nogometu.

Reference

1. Staskiewicz-Bartecka W, Grochowska-Niedworok E, Zydek G, Grajek M, Kiciak A, Bialek-Dratwa A, et al. Anthropometric Profiling and Changes in Segmental Body Composition of Professional Football Players in Relation to Age over the Training Macrocycle. *Sports (Basel)*. 2023 Sep 5;11(9). PubMed PMID: 37755849. PMCID: PMC10537170. Epub 20230905. eng.
2. Lesinski M, Prieske O, Helm N, Granacher U. Effects of Soccer Training on Anthropometry, Body Composition, and Physical Fitness during a Soccer Season in Female Elite Young Athletes: A Prospective Cohort Study. *Front Physiol*. 2017;8:1093. PubMed PMID: 29375392. PMCID: PMC5770736. Epub 20171222. eng.
3. Bakken A, Targett S, Bere T, Adamuz MC, Tol JL, Whiteley R, et al. Health conditions detected in a comprehensive periodic health evaluation of 558 professional football players. *Br J Sports Med*. 2016 Sep;50(18):1142-50. PubMed PMID: 27012663. Epub 20160324. eng.
4. Rösch D, Hodgson R, Peterson TL, Graf-Baumann T, Junge A, Chomiak J, et al. Assessment and evaluation of football performance. *Am J Sports Med*. 2000;28(5 Suppl):S29-39. PubMed PMID: 11032105. eng.
5. Yi Q, Gómez-Ruano M, Liu H, Zhang S, Gao B, Wunderlich F, et al. Evaluation of the Technical Performance of Football Players in the UEFA Champions League. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 17;17(2). PubMed PMID: 31963565. PMCID: PMC7013673. Epub 20200117. eng.
6. Thaller PH, Fürmetz J, Chen F, Degen N, Manz KM, Wolf F. Bowlegs and Intensive Football Training in Children and Adolescents. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Jun 15;115(24):401-8. PubMed PMID: 29968558. PMCID: PMC6050431. eng.
7. Jukić I. Razlike u motoričkim znanjima i sposobnostima između selekcionirane i neselekcionirane skupine djece u nogometu. Zagreb: Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2016.
8. Staskiewicz W, Grochowska-Niedworok E, Zydek G, Bialek-Dratwa A, Grajek M, Jaruga-Sekowska S, et al. Changes in body composition during the macrocycle of professional football players in relation to sports nutrition knowledge. *Frontiers in Nutrition*. 2022 2022-November-29;9. English.
9. Ostojic SM. Changes in body fat content of top-level soccer players. *J Sports Sci Med*. 2002 Jun;1(2):54-5. PubMed PMID: 24688271. PMCID: PMC3963243. Epub 20020626. eng.
10. Čolakhodžić E, Rađo I, Kajmović H, Popo A, Đedović D. Razlike u pokazateljima tjelesne kompozicije mladih nogometaša različitih nivoa takmičenja. Bihać: II Internacionalni simpozij „Sport, zdravlje i turizam; 2011.
11. Čadavčan A. Usporedba vrijednosti rezultata morfoloških osobina i motoričkih sposobnosti između juniora i seniora u futsalu: Josip Juraj Strossmayer University of Osijek. Faculty of Kinesiology Osijek; 2022.
12. D'Ascenzi F, Pelliccia A, Cameli M, Lisi M, Natali BM, Focardi M, et al. Dynamic changes in left ventricular mass and in fat-free mass in top-level athletes during the competitive season. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Jan;22(1):127-34. PubMed PMID: 24045769. Epub 20130917. eng.
13. Staskiewicz W, Grochowska-Niedworok E, Zydek G, Grajek M, Krupa-Kotara K, Bialek-Dratwa A, et al. The Assessment of Body Composition and Nutritional Awareness of Football Players According to Age. *Nutrients*. 2023 Jan 30;15(3). PubMed PMID: 36771410. PMCID: PMC9920210. Epub 20230130. eng.
14. Bajramović I, Čolakhodžić E, Novaković R, Palić A. Razlike u kompoziciji tijela nogometaša klasificiranih prema različitim pozicijama u igri. *SPORTSKI LOGOS*. 2010;15.
15. Jacobson BH. Anthropometric cross-sectional comparisons of college football players and potential health implications. *J Strength Cond Res*. 2012 Dec;26(12):3358-64. PubMed PMID: 22290523. eng.
16. Lukaski H, Raymond-Pope CJ. New Frontiers of Body Composition in Sport. *Int J Sports Med*. 2021 Jun;42(7):588-601. PubMed PMID: 33621995. PMCID: PMC8421000. Epub 20210223. eng.

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE BRONHIOLITISA PRIJE, TOKOM I NAKON PANDEMIJE SARS – Cov-2 VIRUSA

Amila Mrkonja Čaušević, Elma Smajlović, Esma Hodžić Suljić

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

Kratki naslov: Bronhiolitisi

Autor za korespondenciju:
Mrkonja Čaušević Amila
Odjel pedijatrije
Kantonalna bolnica Zenica
Email: amila_mrkonja@hotmail.com
Tel. 032 44 73 41

Sažetak

Uvod Bronhiolitis je najčešća virusna infekcija donjeg respiratornog sistema kod dojenčadi i najčešći uzročnik hospitalizacije u djetinjstvu. Uzorkuju ga respiratorni virusi, u najvećoj mjeri respiratorni sincicijski virus (RSV), potom rinovirusi, i dr. Epidemije ovih virusnih infekcija vezane su uz hladno i vlažno vrijeme (epidemiološka sezona novembar-april).

Cilj Analiza epidemioloških karakteristika bronhiolitisa prije, tokom i nakon pandemije koronavirusa.

Metode Rađena je retrospektivna studija pacijenata hospitaliziranih zbog bronhiolitisa tokom petogodišnjeg perioda (2018.-2022.) u Kantonalnoj bolnici Zenica.

Rezultati Ukupno je 487 pacijenata uključeno u studiju. Tokom prepandemijskih godina (2018.-2019.) sezona bronhiolitisa je počinjala u oktobru a završavala u aprilu, sa pikom sezone tokom januara i februara. Tokom pandemijskog perioda (2020.-2021.) bilježi se drastični pad broja slučajeva sa pikom sezone u ljeto do kasne jeseni. Poslije pandemije vraća se sezonski prepandemijski trend javljanja bronhiolitisa. Karakteristike bolesti su ostale neizmjenjene, kao i trajanje hospitalizacije.

Zaključak Epidemiološke razlike u javljanju bronhiolitisa tokom pandemije notirane su na globalnom nivou. Smatra se da su karakteristike dominirajućeg virusa zajedno sa mjerama izolacije doprinijele smanjenoj cirkulaciji ostalih respiratornih virusa koji uzrokuju bronhiolitis.

Ključne riječi: bronhiolitis, pandemija, SARS-CoV-2 virus

Uvod

Akutni bronhiolitis je infekcija donjeg respiratornog sistema koja zahvata prvenstveno bronhiole i čest je uzrok bolesti i hospitalizacije dojenčadi. Najčešće se javlja do 6. mjeseca života i najčešće je uzrokovano virusnom infekcijom. RSV je najčešći uzročnik, potom rinovirus, a manje uobičajeni uzročnici jesu virus parainfluence, virus influence, humani metapneumovirus, adenovirus, koronavirus (1). Upala bronhiola nastaje kada virusi ulaze u terminalne bronhiolarne epitelne stanice i uzrokuju njihovo izravno oštećenje i upalu. Edem sluznice, prekomjerno stvaranje sluzi i propadanje epitelne stanice dovode do začepljenja malih disajnih puteva i stvaranja atelektaza (2). Klinički se bronhiolitis prezentuje povišenom tjelesnom temperaturom, kašljem i poremećajem disanja (npr. tahipnea, retrakcije interkostalnih prostora i juguluma, piskanje, auskultacijski čujne krepitacije). Često mu prethode klinički znakovi infekcije gornjeg disajnog sistema koji traju 1-3 dana (začepljenost i/ili sekrecija iz nosa) (3). Trajanje bolesti ovisi o dobi djeteta, uzročniku bolesti i stanjima vezanim uz povećan rizik (npr. nedonoščad, prirođene srčane greške, neurološke bolesti, hronična plućna bolest) (4). Epidemiološki podaci pokazuju da je bronhiolitis sezonska virusna infekcija koja se javlja dominantno tokom jesenskih i zimskih mjeseci. Ukupna stopa smrtnosti u razvijenim zemljama je manja od 0,1% (5). Sa aspekta spolne uvjetovanosti, 1,7 puta je češći kod dječaka (6). Bronhiolitis je, unatoč svemu, ipak uglavnom samoograničavajuća bolest i većini djece nije potrebna hospitalizacija, te se oporave do 28 dana nakon početka simptoma (7).

Ciljevi istraživanja

Glavni cilj ove studije bio je analizirati i uporediti vrhunce sezonskog bronhiolitisa prije, tokom i nakon pandemije SARS-CoV-2 kod pacijenata hospitaliziranih na Odjelu pedijatrije Kantonalne bolnice Zenica (KBZ), odnosno u petogodišnjem periodu. (2018. – 2022. godina)

Željeli smo utvrditi i druge epidemiološke karakteristike:

- procenat bronhiolitisa u odnosu na ukupan broj hospitalizacija.

- spolna, dobna i geografska distribuciju pacijenata.
- dužina hospitalizacije.

Materijali i metode

Pred vama je klinička retrospektivna, opservacijska studija koja je obuhvatila 487 pacijenata hospitaliziranih na Odjelu pedijatrije KBZ od 01.01.2018. do 31.12.2022. godine koji su otpušteni sa dijagnozom bronhiolitisa, dobi do 6 mjeseci. Iz dostupnih protokola izuzeti su podaci o dobi, spolu, datumu (mjesecu) hospitalizacije, dužini hospitalizacije te prebivalištu.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički, a za statistiku je korišten računalni program Microsoft Excel.

Rezultati i diskusija

Udio pacijenata liječenih od bronhiolitisa u odnosu na ukupan broj hospitalizacija na Odjelu pedijatrije KBZ tokom posmatranih godina kretao se u rasponu od 15% (2020. godine) do 24,48% (2018. godine). Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju pacijenata sa dijagnozom brnhiolitisa u odnosu na ukupne hospitalizacije. (Tabela 1.)

Tabela 1. Udio pacijenata liječenih zbog bronhiolitisa u odnosu na ukupan broj hospitaliziranih pacijenata na Odjelu pedijatrije KBZ

Godina	Ukupan broj hospitalizacija	Bronhiolitisi	% Total
2018.	2998	152	24,48%
2019.	2893	118	23,40%
2020.	1881	50	15,00%
2021.	2264	95	18,33%
2022.	2347	72	18,80%

Od 487 pacijenata u posmatranom petogodišnjem periodu njih 276 (56.67%) su muškog spola, te 211 (43.33%) pacijenti ženskog spola. (Grafikon 1.) Iako nije uvrđena statistički značajna razlika u spolnoj distribuciji, prateći spolnu distribuciju po godinama vidljivo je da su pacijenti muškog spola prednjačili. (Tabela 2.)

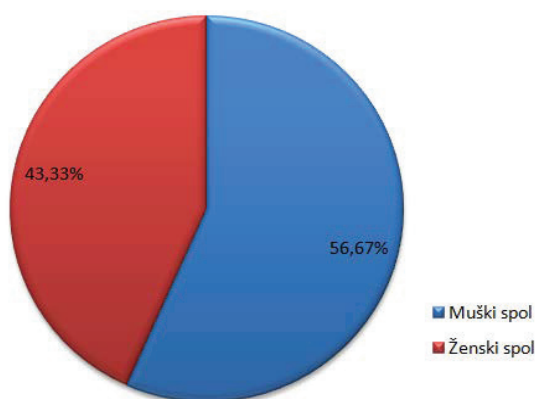

Grafikon 1. Spolna distribucija

Tabela 2. Spolna distribucija po ukupnog broja pacijenata posmatranim godinama

Godina	Muški spol	Ženski spol
	79	73
2018.	51,97%	48,03%
	72	46
2019.	61,02%	38,98%
	29	21
2020.	58,00%	42,00%
	58	37
2021.	61,05%	38,95%
	38	34
2022.	52,78%	47,22%

Dobna distribucija pacijenata prikazana na grafikonu 2. pokazala je dominantnost u broju pacijenata do 4. mjeseca života (77% ukupnog broja pacijenata), što je statistički značajna razlika u odnosu na dobnu skupinu od 4. do 6. mjeseca života (23%). Slični podaci predočeni su u drugim dostupnim studijama i pokazuju da je dob pacijenta, pored drugih riziko faktora, važan faktor kada govorimo o indikacijama za hospitalizaciju pacijenata sa bronhiolitisom (8).

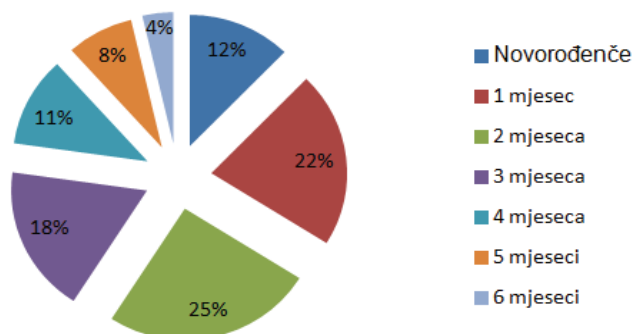
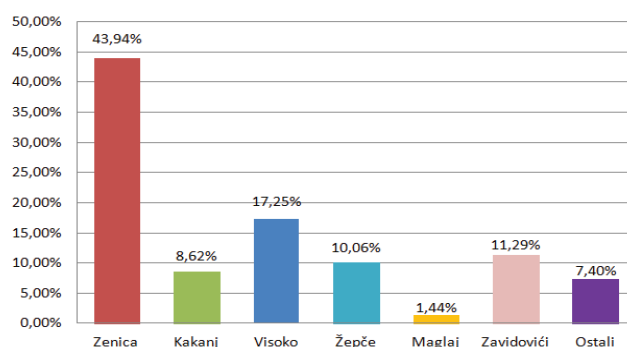

Grafikon 2. Dobna distribucija ukupnog broja pacijenata sa bronhiolitisom uključenih u studiju

Tabela 3. Dužina trajanja hospitalizacije

Godina	1-5 dana	6-10 dana	>10 dana
2018.	48	62	42
2019.	36	60	22
2020.	9	30	11
2021.	46	44	5
2022.	20	46	6
% Total	32,65%	49,69%	17,66%

Najveći broj hospitalizacija naše studije (82.34%) trajao je do 10 dana, dok je duži hospitalni boravak imalo 17.66% pacijenata. Dostupni podaci za korelaciju pokazuju slične sheme. Uzevši za primjer istraživanje *Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Nino G (2018)* provedeno u Bogoti (Kolumbija) na temu prediktora produženih hospitalizacija novorođenčadi sa bronhiolitisom, a koje je obuhvatilo 303 pacijenta u datom periodu (2016. godina) dobivena je medijana boravka od 4 (3-5) dana, dok su produženi boravak imali uglavnom pacijentni sa udruženim komorbiditetima.

Očekivano, najveći broj hospitaliziranih pacijenata zbog bronhiolitisa je sa područja grada Zenice (43.94%), koja je ujedno i najveće geografsko područje ZDK. Pacijenti iz ostalih gradova koji su liječeni zbog bronhiolitisa sa postotcima udjela hospitalizacija prikazani su na grafikonu 3.


Grafikon 3. Geografska distribucija ukupnog broja pacijenata sa bronhiolitisom

U konačnici smo došli do sezonskih varijacija pacijenata liječenih od bronhiolitisa. (Grafikon 4.) Predpandemijske godine (2018. i 2019.) pokazuju karakterističnu krivulju sa vrhuncem pojave bronhiolitisa tokom zimskih mjeseci, te sa padom broja oboljelih tokom proljetnih mjeseci. Proglašenjem COVID-19 pandemije (mart-april

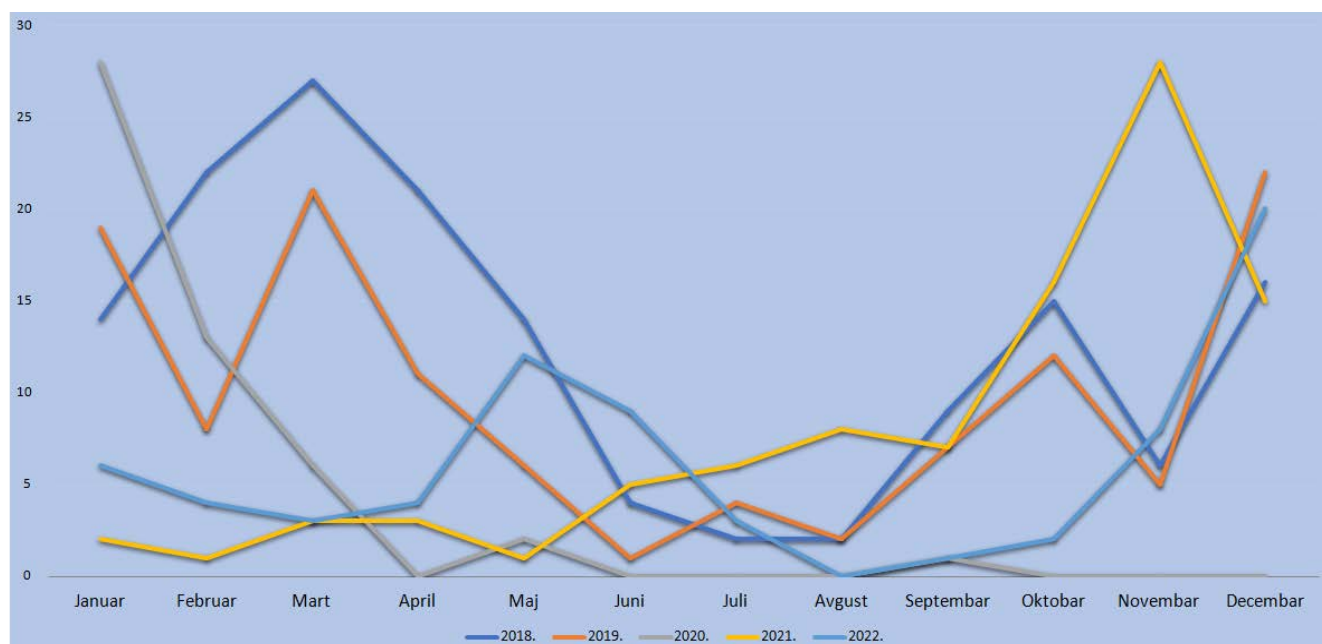
2020.) pratilo se naglo smanjenje hospitalizacija pacijenata sa bronhiolitisom, do gotovo potpunog izostanka istih. Sličan trend se nastavio sve do ljeta 2021. godine, kada se zbog prvog masovnijeg popuštanja epidemioloških mjera, ponovo bilježi povećan broj hospitalizacija zbog bronhiolitisa. Te godine (2021.) smo vrhunac sezone bilježili u novembru. Podaci iz 2022. godine pokazuju sličan obrazac kao predpandemijski period. Gotovo identične podatke sezonskih varijacija prikazala je studija koju su objavili *José Márquez Caballero, Maria Elisa Cordero Matia* (2023) koja je pratila epidemiološke karakteristike pacijenata sa bronhiolitisom u bolnici tercijernog nivoa u Španiji, za period 2018.-2022. godine (10).

U maju 2023. godine proglašen je kraj pandemije COVID-19. Ipak, praćenje sezonskih varijacija pojave bronhiolitisa se svakako nastavlja i od velike je važnosti, između ostalog i radi planiranja pravog vremena za pasivnu imunoprofilaksu palivizumabom rizičnih skupina dojenčadi. Imunoprofilaksa palivizumabom se unazad nekoliko godina realizira

i na našem Odjelu, što nam je dodatni motiv za nastavak ove i sličnih studija u budućnosti.

Zaključak

Bronhiolitis je bolest sa visokim morbiditetom i niskim mortalitetom. Epidemiologija je vrlo slična onoj kao i kod infekcije respiratornim sincicijalnim virusom (RSV) jer većinu slučajeva upravo i uzrokuje RSV. Epidemiološke razlike u javljanju bronhiolitisa tokom pandemije notirane su na globalnom nivou. Pandemija SARS-CoV-2 virusa i intervencije primijenjene za kontrolu navedene pandemije (nevezane uz primjenu vakcina) značajno su smanjile cirkulaciju RSV-a i drugih respiratornih virusa koji bi inače redovito uzrokovali bronhiolitis tokom jeseni i zime 2020.-2021. godine. Istraživanja pokazuju da se u svijetu u ljeto 2021. godine dogodio intenzivan skok aktivnosti RSVa, virusa parainfluenze i humanog metapneumovirusa, što je u korelaciji i sa našim istraživanjem. I dalje se prati kako će pandemija SARS-CoV-2 virusa promijeniti epidemiologiju akutnog bronhiolitisa u godinama koje slijede.



Grafikon 4. Sezonske varijacije javljanja bronhiolitisa prije, tokom i nakon pandemije Sars-CoV-2 virusa

Reference

1. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al; Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134(5):e1474-502
2. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23(1):7-18.
3. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017; 389:211
4. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, Espinola JA, Camargo CA Jr; MARC-30 Investigators. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166(8):700-6

5. Mardešić D i sur. Pedijatrija. 8. Izdanje, Zagreb, Školska knjiga, d.d., 2016; 761-764, 780-783.
6. Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000-2016. Pediatrics. 2019; 144(6):e20192614.
7. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154(10):997-1000.
8. J.Márquez Caballero and M.E.Cordero Matía; Epidemiology of Acute Bronchiolitis in a Third-level Hospital During the COVID-19 Pandemic; Archivos de Bronconeumología 2023; 59:264–266
9. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Nino G. Predictors of prolonged length of hospital stay for infants with bronchiolitis. J Investig Med 2018; 66(6):986-991.
10. Márquez C, Cordero M. Epidemiology of Acute Bronchiolitis in a Third-level Hospital During the COVID-19 Pandemic; Archivos de Bronconeumología 2023; 59:264–266.

DIABETES MELLITUS TIP 1 KOD DJECE U ZENIČKO – DOBOJSKOM KANTONU OD 2018. – 2022. GODINE

Sibila Tabaković

*Odjel za dječije bolesti
Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina*

Kratki naslov:

Diabetes mellitus tip 1

Autor za korespondenciju:

*Sibila Tabaković
Služba za dječije bolesti
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67 72000 Zenica, BiH
Telefon +387 32 44 73 57
Email: sibila.meskic@gmail.com*

Uvod

Pojam dijabetesa kod djece opisuje kompleksan metabolički poremećaj koji karakteriše hronična hiperglikemija koja nastaje kao rezultat neadekvatnog lučenja inzulina, poremećaja inzulinskog djelovanja ili kombinacije ova dva poremećaja (1). Dijagnostički kriteriji za sve tipove dijabetesa kod djece i adolescenata se baziraju na laboratorijskom mjerenju nivoa glukoze u krvi i na kliničkoj slici, prisustvu ili odsustvu simptoma. Povišena koncentracija glukoze u krvi potvrđuje dijagnozu, i to povišen nivo glukoze natašte iznad 7mmol/L (>126mg/dL) ili povišena vrijednost slučajnog uzorka glukoze iznad 11mmol/L (>200mg/dL) u prisustvu nedvojbenih simptoma šećerne bolesti u smislu hiperglikemične krize, ili povišena vrijednost glikemije iznad 11mmol/L (>200mg/dL) nakon 2h u toku izvođenja OGTT. Glikolizirani hemoglobin (HbA1c) također može poslužiti kao dijagnostički kriterij izuzev kod pacijenata sa hemoglobinopatijama ili drugim oblicima anemija sa poremećenim ciklusom obnavljanja elemenata crvene loze i skraćenim vijekom trajanja u cirkulaciji (2-5).

Diferencijacija između dijabetesa tipa 1 i 2, te monogenetskog i drugih tipova dijabetesa se vrši na osnovu prisustva autoantitijela udruženih s autoimunim dijabetesom karakterističnim za dječiju dob: 1. GAD 65 antitijela; 2. IA2 anutoantitijela na protein tirozin fosfatazu; 3. ICA antitijela na citoplazmatski dio ćelija otočice pankreasa; 4. ZnT8 autoantitijela na specifični cink transporter 8 beta ćelija. 5. autoantitijela na endogeni inzulin IAA

Dijabetes tip 1 se karakteriše hroničnom destrukcijom beta ćelija pankreasa koja je imunološki posredovana što dovodi do postepenog gubitka lučenja inzulina. U većini slučajeva, bolest postaje manifestna kada dođe do propadnja 90% funkcije beta ćelija. Danas se zna da bolest prolazi kroz određene stadije prije nego postane manifestna. U prvom stadiju je izražena autoimunost, tj prisutna su antitijela ali i dalje traje normoglikemija, može potrajati od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. U drugom stadiju simptomi bolesti se još ne ispoljavaju ali postoji disglikemija (povišene glikemije natašte ili postprandijalno). U trećem stadiju se uz hiperglikemije javljaju i simptomi oboljenja (5-8).

Liječenje i prevencija bolesti

Liječenje T1D podrazumijeva doživotnu upotrebu inzulina, ali inzulin ne liječi dijabetes, on samo predstavlja nadoknadu izgubljenog lučenja u organizmu. U zadnje vrijeme sve više se izučavaju lijekovi koji targetiraju autoimunu

prirodu bolesti te je u novembru 2022. godine odobrena upotreba teplizumaba od strane FDA za tretman djece starije od 8 godina kojima je postavljena dijagnoza T1D u II stadiju dijabetesa, klinički ili skriningom.

U pitanju je monoklonalno antitijelo anti CD3 koje zaustavlja progresiju autoimune destrukcije beta ćelija i odgađa nastup bolesti do dvije godine od momenta primjene. Studijama su potvrđene značajno više vrijednosti C-peptida te smanjena potreba za inzulinom 2 godine nakon davanja lijeka, ali je ograničavajući faktor upotrebe cijena lijeka (ampula košta oko 14 000 dolara, i koristi se 14 dana) (1-3).

Obzirom da je prevencija bolesti u našim uslovima nedostižna, preostaje nam fokusirati se na liječenje i dobru kontrolu bolesti. Prema preporukama ISPAD-a, Internacionalnog društva za pedijatrijski i adolescentni dijabetes, za sve dobne skupine poželjna vrijednost HbA1C iznosi <7%, a uz veću upotrebu modernih tehnologije u liječenju dijabetesa ciljani HbA1c je <6,5%, koji je moguć bez povećanog rizika od hipoglikemija. Novi parametri su uvedeni kao mjerilo dobre kontrole bolesti i dostupni su zahvaljujući metodama kontinuiranog mjerenja glukoze (CGM-eng. Continuous glucose monitoring). Radi se o vrijednostima TIR, TBR i TAR. Oni uključuju postotak vremena provedenog unutar navedenih vrijednosti (time-in-range-TIR) koje iznose 3,9-10 mmol/l, time below range <3,9mmol/L i time above range > 10mmol/L. Senzori za kontinuirani monitoring glikemija 24h prate nivo glukoze, postavljaju se najčešće na nadlakticu, pri čemu senzor mjeri vrijednost glukoze u interticijskoj tečnosti koja kasni za kapilarnom vrijednosti glukoze 15-20 minuta (5-7).

Preporuka ISPAD-a iz 2022.godine za prosječni TIR za 14 dana iznosi >70% šećera od 3,9 do 10 mmol/L; <4% šećera ispod 3,9 mmol/L, <1% šećera ispod 3 mmol/L, <25% šećera preko 10 mmol/L, <5% šećera preko 13,9 mmol/L. Preporuka za glukoznu varijabilnost je da iznosi manje od 36%, a ŠUK na tašte od 4-8 mmol/L.

Kontinuiranasubkutanainfuzijainzulina(CSII)odnosno terapija inzulinskom pumpom je trenutno najbolji način kako da se imitira fiziološko funkcionisanje gušterače. Predstavlja programirano izlučivanje inzulina prema zadatim bazalnim vrijednostima, uz

dodatne prandijalne boluse i eventualne korekcije i koristi samo brzodjelujući inzulin. Studije su pokazale da je stepen metaboličke kontrole znatno bolji uz pumpu nego uz konvencionalnu inzulinsku terapiju ali ne i uz intenziviranu (MDI) terapiju analozima. Međutim stepen zadovoljstva i komfora pacijenta je veći na terapiji IP. Randomizirane studije nažalost nisu potvrdile bolju kontrolu bolesti kod predškolske djece ali roditelji izražavaju zadovoljstvo usljed manje stresa i anksioznosti prilikom brige o terapiji, kao i veću fleksibilnost i slobodu. Pumpe automatski računaju prandijalne boluse i korekcije na osnovu zadatih ugljikohidratnih odnosa i faktora inzulinske osjetljivosti, čime se smanjuju oscilacije glikemija te su postprandijalne vrijednosti glikemija u znatno većem procentu u ciljnom rasponu.

Naša iskustva

Cilj rada je bio da se analiziraju epidemiološke, kliničke i laboratorijske karakteristike djece sa dijabetesom tip 1 uzrasta od 0-18 godina koji su liječeni kao pacijenti sa novootkrivenim dijabetesom tip 1 na Odjelu pedijatrije Kantonalne bolnice Zenica u periodu od 01.01.2018.-31.12.2022.godine. U studiju je uključeno 68 djece oba pola.

Analizirani su demografski podaci, spolna i dobna distribucija, distribucija po općinama. Analizirani su podaci koji se odnose na učestalost simptoma koji su doveli do dijagnoze bolesti, učestalost ketoacidoze te laboratorijski nalazi (GUK, HbA1c, pH, C peptid), udruženost s drugim autoimunim oboljenjima. Analizirana je učestalost dijabetesa u porodici oboljelih, kao i terapija koja je preporučena na otpustu. Pacijenti su svrstani u četiri grupe, od 0-4,9 godina, od 5-9,9 godina, od 10 do 14,9 godina te od 15 do 18 godina.

Prvi praćeni parametar kod pacijenata je bio spol. U sklopu istraživanja uključeno je 35 dječaka (51.47%) i 33 djevojčice (48.53%).

Tabela broj 1. Spol praćenih pacijenata

SPOL	n	%
ŽENSKI SPOL	33	48,53%
MUŠKI SPOL	35	51,47%
UKUPNO	68	100,00%

Prosječna starost svih praćenih pacijenata je bila 9.477 ± 4.463 godine, pri čemu je najmlađi pacijent

bio starosti 1.1 godinu, a najstariji pacijent 17.1 godinu.

Pacijenti su raspoređeni prema dobnim skupinama u četiri skupine, i to je predstavljeno u narednoj tabeli.

Tabela broj 2. Distribucija pacijenata prema dobnim skupinama

DOBNE SKUPINE	DJEČACI		DJEVOJČICE		UKUPNO	
	n	%	n	%	n	%
0-4,9	5	7,35%	10	14,71%	15	22,06%
5-9,9	10	14,71%	5	7,35%	15	22,06%
10-14,9	16	23,53%	15	22,06%	31	45,59%
15-18	4	5,88%	3	4,41%	7	10,29%
UKUPNO	35	51,47%	33	48,53%	68	100,00%

Ispitana je stopa incidence za područje Zeničko-dobojskog kantona i izračunata je kao broj oboljelih od dijabetesa tip 1 uzrasta 0-15 godina na 100 000 djece istog uzrasta za period od 1.januara 2018. do 31.decembar 2022. godine.

Tabela broj 3. Godišnja incidenca diabetes mellitus tip 1 kod djece mlađe od 15 godina u Zeničko-dobojskom kantonu u periodu od 2018 do 2022 godine

GODINA OTKRIVANJA	POPULACIJA 0-14,9 GODINA	BROJ NOVO-OTKRIVENIH	INCIDENCA	BROJ SLUČAJEVA/100000
2018	56.018	15	0,000268	26.77
2019	55.550	8	0,000144	14.40
2020	54.976	11	0,0002	20.00
2021	54.322	18	0,000331	33.13
2022	46.630	9	0,000193	19.30
UKUPNO	267.496	61	0,000228	22.80

Naredni praćeni parametar jeste mjesto prebivališta pacijenata, i dobiveni su sljedeći podaci:

Tabela broj 4. Mjesto prebivališta praćenih pacijenata

GRAD:	N	%
BREZA	1	1,47%
KAKANJ	8	11,76%
MAGLAJ	4	5,88%
TEŠANJ	12	17,65%
VAREŠ	2	2,94%
VISOKO	4	5,88%
ZAVIDOVIĆI	6	8,82%
ZENICA	27	39,72%
ŽEPČE	4	5,88%
UKUPNO	68	100,00%

Najveći broj novootkrivenih pacijenata se prezentirao klasičnim simptomima poliurije, polidipsije i gubitkom u tjelesnoj masi.

Tabela broj 5. Simptomi kod praćenih pacijenata

SIMPTOMI	DA		NE	
	n	%	NE	%
POLIURIJA/POLIDIPSIIJA	59	86,74%	9	13,24%
GUBITAK U TJELESNOJ MASI	47	69,12%	21	30,88%
NOKTURIIJA*	26	38,23%	42	61,76%
ENURESIS*	14	20,58%	54	79,41%

Od praćenih 68 pacijenata, 39 pacijenata je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu, odnosno 57.35%, od njih 39 sa pozitivnom porodičnom anamnezom, 7 pacijenata odnosno 17.95% je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu na tip 1 DM, 28 pacijenata, odnosno 71.79% ima pozitivnu porodičnu anamnezu na tip 2 DM, a 4 pacijenta, odnosno 10.26% je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu na oba tipa DM.

Prosječna vrijednost HbA1c kod praćenih pacijenata je bila $11.49\% \pm 0.0305$; pri čemu je najniža vrijednost koja je izmjerena je bila 7.3% a najviša vrijednost je bila 17.80%.

Prosječna vrijednost GUK na prijemu kod praćenih pacijenata je iznosila $18.7 \pm 11,175$; pri čemu je najniža vrijednost izmjerena 8.9 mmol/L, dok je najviša izmjerena vrijednost iznosila 58 mmol/L.

Od ukupnog broja pacijenata, njih 68, njih 26 se prezentovalo sa slikom dijabetičke ketoacidoze; ili 38.24%. Od tog broja, njih 10 ili 14.70% se prezentovalo kliničkom slikom blage dijabetičke ketoacidoze, zatim 7 pacijenata ili 10.29% se prezentovalo kliničkom slikom umjerene dijabetičke ketoacidoze, a 9 pacijenata ili 13,25% se prezentovalo kliničkom slikom teške dijabetičke ketoacidoze.

Tabela broj 6. Razlika u ispoljavanju DKA prema dobnim skupinama

DKA:	0-4,9		5-9,9		10-14,9		15-18	
	n	%	n	%	n	%	n	%
BLAGA	3	4,41%	2	2,94%	4	5,88%	1	1,47%
UMJER.	1	1,47%	2	2,94%	4	5,88%	0	0,00%
TEŠKA	3	4,41%	1	1,47%	4	5,88%	1	1,47%
UKUPNO	7	10,29%	5	7,35%	12	17,64%	2	2,94%

U sklopu dijagnostičke obrade novootkrivenih pacijenata sa dijabetesom tip 1 rađen je i skrining na druga udružena autoimuna oboljenja. Pozitivan nalaz celijačnog skrininga je nađen kod 11 od 68 pacijenata i dodatnom obradom je potvrđena dijagnoza celijakije kod 3 pacijenta što predstavlja 4,41%. Takođe su kod 6 pacijenata nađene povišene vrijednosti tireotropnog hormona (8,82%) u sklopu autoimune bolesti štitne žlijezde, od toga za dva pacijenta je preporučena supstituciona terapija levotiroksinom (2,94%).

Na otpustu su 32 pacijenta dobila preporuku da za konvencionalnu inzulinsku terapiju (47,05%) a za 35 pacijenata (51,47%) je preporučena terapija inzulinskim analozima dok je jedan pacijent otkriven u drugom stadiju dijabetesa tip 1 te otpušten bez terapije (1,47%).

Zaključak

Dijabetes tip 1 se javlja u 90% ukupno oboljelih od dijabetesa u dječijoj dobi. Postoji globalni trend porasta incidence dijabetesa tip 1 posljednjih nekoliko dekada. U našoj studiji utvrđena je prosječna incidenca obolijevanja od dijabetesa tip 1 od 22,8 slučajeva na 100000 djece u Zeničko-dobojskom periodu u razdoblju od 1.januara 2018. do 31.decembra 2022.godine. Prosječna incidenca za posmatrani period je komparabilna sa rezultatima objavljenim u regionu. Dijabetična ketoacidoza u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti u ovom istraživanju bila je zastupljena u 38,24% pacijenata. Potrebno je uložiti dodatne napore u edukaciju kakako zdravstvenih radnika tako i roditelja i drugih osoba koji su uključeni u brigu o djeci kako bi se bolest na vrijeme prepoznala i kako bi se spriječilo kašnjenje u postavljanju dijagnoze odnosno otkrivanje bolesti kad se već razvije teška akutna komplikacija, dijabetičke ketoacidoza.

Reference

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Supl. 27):7–19.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018; 41(suppl 1):S13–S27.
3. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
4. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Supl. 27):105–14.
5. Beckles ZL, Edge JA, Muggleston MA, Murphy MS, Wales JK. Guidelines Development Group. Diagnosis and management of diabetes in children and young people: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2016; 352:i139.
6. Bock M, Codner E, Craig M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23:1270–6.
7. Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Supl. 27):155–77.
8. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112(3, pt 1):559–64.

KOCKANJE I UPOTREBA PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI MEĐU ADOLESCENTIMA

Faris Čustović¹, Amir Čustović²

¹JU Dom zdravlja Zenica;

²JZU Zavod za bolesti ovisnosti
Zeničko-dobojskog kantona,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Kockanje i upotreba psihoaktivnih supstanci

Autor za korespondenciju:

Faris Čustović

JU Dom zdravlja Zenica

Fra Ivana Franje Jukića 2,

Zenica 72000

Bosna i Hercegovina

Telefon 062108533

Mail: custovicfaris@gmail.com

Sažetak

Cilj istraživanja Brojna svjetska istraživanja ukazuju na značajnu povezanost kockanja sa upotrebom psihoaktivnih supstanci među adolescentima ali na našem području tih istraživanja nemamo, iako se širi problem kockanja među mladima i dostupnost kockarskih igara. Istraživanjem želimo doći do podataka o broju mladih sklonih kockanju, te dokazati postojanje veze između sklonosti kockanju i upotrebe psihoaktivnih supstanci među adolescentima.

Metoda Sveobuhvatno istraživanje ovisničkih ponašanja je provedeno od strane JZU Zavod za bolesti ovisnosti Zeničko-dobojskog kantona na uzorku učenika formiranom od odabranih odjeljenja trećih razreda srednjih škola u Zeničko-dobojskom kantonu. U ukupnu obradu ulazi 563 upitnika ispunjenih od strane učenika trećih razreda srednjih škola. Od ovog broja, 207 čine mladići (36,8%), 321 (57%) su djevojke, a 35 učenika (6,2%) se ne izjašnjava po pitanju spola. Obuhvaćene su bile škole u Zenici, Kaknju, Visokom, Brezi i Maglaju.

Za potrebe istraživanja je izrađen Upitnik koji je anoniman, sa zatvorenim tipom pitanja, urađen po naučno odobrenim pravilima. Za pojedinačno popunjavanje je učenicima bilo potrebno 15-20 minuta. Podaci dobijeni istraživanjem su se unosili u SPSS-bazu, nakon čega je slijedila obrada i interpretacija dobijenih rezultata.

Rezultati Od ukupnog broja, 50 (8,9%) ispitanika se izjasnilo da su skloni kockanju. Rezultati pokazuju da srednjoškolci koji su se izjasnili da kockaju, pokazuju sklonost i prema drugim ovisničkim ponašanjima, te statistički značajno češće puše cigarete ($\chi^2 = 56.68 = 2$, $df = 4$, $p < 0.01$), piju alkohol ($\chi^2 = 129.85$, $df = 4$, $p < 0.01$) i uzimaju marihuanu ($\chi^2 = 59.48$, $df = 2$, $p < 0.01$) od vršnjaka koji ne kockaju. Njih 72% koristi cigarete, marihuanu je probalo 56% ispitanih adolescenata sklonih kockanju, a često je koristi 18%. Slične rezultate dobijamo i kada govorimo o zloupotrebi alkohola sa 36% ispitanika koji alkohol piju često i 44% ponekad.

Zaključak Dobiveni rezultati nedvosmisleno pokazuju da srednjoškolci skloni kockanju češće manifestiraju različite oblike ovisničkog ponašanja, s posebnim naglaskom na upotrebu psihoaktivnih supstanci. Ova spoznaja ima duboke implikacije za razumijevanje i prevenciju ovisnosti među mladima, te ukazuje na važnost pravovremenog prepoznavanja i interveniranja u ovoj osjetljivoj životnoj fazi.

Ključne riječi: sklonost kockanju, psihoaktivne supstance

Uvod

U adolescenciji, razdoblju života obilježenom intenzivnim fizičkim, emocionalnim i socijalnim promjenama, eksperimentiranje sa različitim oblicima rizičnih ponašanja je uobičajeno. Sklonost kockanju i upotreba psihoaktivnih supstanci, legalnih i nelegalnih, predstavljaju fenomene čija je povezanost izrazito značajna za istraživanje. Važno je napomenuti da se ova istraživanja često razlikuju po metodologiji, uzorcima i kulturnim kontekstima, pa rezultati mogu varirati ali se može zaključiti da postoji snažna veza između kockanja i drugih ovisničkih ponašanja kod adolescenata (1).

Različiti autori, uključujući Gupta, Derevensky i Dickson provodili su istraživanja o povezanosti kockanja s drugim ovisničkim ponašanjima kod adolescenata. Njihovi radovi često istražuju faktore rizika i zaštitne faktore koji utječu na razvoj ovih ponašanja, te različite aspekte problema kockanja među adolescentima, uključujući i povezanost sa drugim ovisničkim ponašanjima (2-8).

Na našem području ovih istraživanja nema iako posljednjih godina svjedočimo značajnom porastu dostupnosti, pristupačnosti i promociji raznovrsnih igara na sreću, s posebnim naglaskom na sportsko kladjenje putem kladionica. Taj porast rezultirao je dramatičnim povećanjem broja osoba koje su razvile ovisnost o kockanju. Procjenjuje se da trenutno u Bosni i Hercegovini živi između 35.000 i 60.000 ljudi koji su podložni ovoj vrsti ovisnosti. Širenje masovnog sportskog kladenja u našoj zemlji često se povezuje s društvenim okolnostima i lošom socioekonomskom situacijom. Prema procjenama, Bosna i Hercegovina prednjači u Europi po broju kladionica u odnosu na broj stanovnika, te se navodi da oko pola miliona ljudi u BiH redovito sudjeluje u igrama na sreću i posjećuje kladionice. Ono što izaziva posebnu zabrinutost jest činjenica da se kladionice sve više otvaraju u neposrednoj blizini škola, što predstavlja opasnost privlačenja učenika da se uključe u kladjenje. Vidljivo je da postoji široka društvena prihvaćenost kockanja, što rezultira odgojem mladih u okruženju gdje je ta aktivnost lako dostupna, a igre na sreću često se percipiraju kao bezopasna i zabavna razonoda. Unatoč tome što je u gotovo svim razvijenim državama zakonom zabranjeno maloljetnicima sudjelovanje u kockarskim aktivnostima, istraživanja (9) pokazuju da je prevalencija kockanja među mladima ponekad

i veća nego među odraslima.

Kao kod odraslih, primjećujemo da se ponašanje adolescenata u vezi s kockanjem može opisati kao kontinuum koji ide od nepostojanja kockanja do povremenog, rekreativnog, nekomplikiranog ili društvenog kockanja. Zatim dolazimo do rizičnog kockanja i poremećenog kockanja koji vodi u bolest ovisnosti, što je termin koji se počeo koristiti u petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (DSM-5). Kao i kod odraslih, ovi oblici kockanja kod adolescenata često dovode do ozbiljnih problema na psihološkom, socijalnom, ponašajnom, ekonomskom, interpersonalnom i moralno-pravnom nivou.

Prema procjenama 4 - 6% mladih doživljava ozbiljne probleme povezane s kockanjem (10), dok Shaffer i Hall (11) pružaju slične procjene, sugerirajući da između 4,4 i 7,4% mladih ima ozbiljne probleme s kockanjem. Ovi problemi uključuju različite psihosocijalne izazove, lošu akademsku uspješnost, sukobe unutar porodice, ekonomske teškoće, problematične odnose s vršnjacima i socijalnu isključenost. Također, javljaju se difuzni i višestruki mentalni zdravstveni problemi, uključujući povećane stope suicidalnih misli i pokušaja, upotreba droga i alkohola, te razne delikventne, pravne i kriminalne probleme (12).

Istraživanja ističu nekoliko rizika za razvoj problematičnog kockanja adolescenata, uključujući muški spol, rani početak, unutarnje psihološke osobitosti, roditeljske prakse i komorbidne mentalne zdravstvene probleme. Nažalost, važnost tih veza ostaje nejasna jer korelacija ne mora nužno značiti uzročnost. Nedavna meta-analiza proučila je veličinu utjecaja različitih faktora koristeći Stoufferovu metodu testiranja kombiniranog nivoa povezanosti i meta-analičku metodologiju. Male veličine utjecaja nađene su za upotrebu duhana, konzumaciju alkohola i kanabisa, upotrebu ilegalnih droga, antisocijalna ponašanja i nasilje, traženje uzbuđenja, te depresivne simptome. Impulsivnost, nedostatak kontrole i veći broj kockarskih aktivnosti imale su mali do umjeren uticaj, dok su muški spol i slab akademski uspjeh pokazali srednju veličinu uticaja (12,13).

Za razliku od kockanja koje u sebi nosi rizično, ovisničko ponašanje bez unošenja supstanci u organizam, psihoaktivne supstance su hemijske supstance koje se unose u organizam i na taj način

utječu na mentalno stanje, uključujući promene u percepciji, raspoloženju, svijesti i ponašanju. Iz medicinske perspektive, to su supstance koje mogu utjecati na centralni nervni sistem, izazivajući promjene u mentalnom stanju pojedinca. U kontekstu uzimanja psihoaktivnih supstanci među mladima, to često uključuje upotrebu ilegalnih droga i supstanci koje imaju potencijal za zloupotrebu. Alkohol, duhan i kanabis tri su tvari koje se najčešće koriste među mladima, a njihova zloupotreba predstavlja značajan javnozdravstveni problem (1,12).

Gotovo sva ovisnička ponašanja imaju zajednički početak u adolescenciji, a novi dokazi sugeriraju da su povezani u svojoj etiopatogenezi. Adolescenti imaju sklonost da traže uzbuđenja u kockanju zbog razlika u neurobiologiji u poređenju sa odraslima. Kod adolescenata se primjećuje manje uključivanje desnog ventralnog strijuma i povećanje amigdale dok anticipiraju reakcije na dobitke (za razliku od anticipiranja gubitaka), u poređenju s odraslima. Jezgro akumbens, kao dio ventralnog strijuma, ima važnu ulogu u regulaciji nagrade, motivacije, zadovoljstva i učenja povezanog s tim aspektima. Ovo područje je ključno u neurobiologiji ponašanja povezanog s nagradom, uključujući motivaciju za određenim aktivnostima, formiranje navika, i odgovore na nagradu ili zadovoljstvo. Neuronski sistemi u podkorteksu adolescenata su prvi koji sazrijevaju i nepravedno su aktivirani u odnosu na kasnije sazrijevajuće sisteme kontrole "odozgo prema dolje", što rezultira sklonošću adolescenata da ih više zanima trenutni dobitak umjesto dugoročni. To se manifestuje smanjenom angažiranošću prefrontalnih regulativnih struktura pri donošenju rizičnih odluka. Za razliku od odraslih, kod adolescenata se amigdala lakše aktivira putem signala nagrade i manje je osjetljiva na moguću štetu (13).

Adolescencija je razdoblje u kojem je impulsivno ponašanje češće, a ta impulsivnost se smatra važnim faktorom koji povezuje kockanje s upotrebom PAS u ovoj dobnoj skupini (3,4,5).

Marvin Zuckerman je bio psiholog čija su istraživanja, posebno u domeni impulsivnosti i težnje ka traženju uzbuđenja, pridonijela razumijevanju veza između ličnosti i različitih oblika ovisničkih ponašanja. Njegovo istraživanje traženja uzbuđenja se odnosi na potrebu za uzbudljivim i stimulirajućim iskustvima i ima direktne implikacije za razumijevanje sklonosti prema kockanju i upotrebi psihoaktivnih supstanci. Kada je riječ o ovisnosničkim ponašanjima kod

adolescenata, Zuckermanov rad sugerira da traženje uzbuđenja može biti važan faktor. Adolescenti, zbog neurobioloških promjena i traganja za vlastitim identitetom, često pokazuju povećanu osjetljivost na nagrade, teže isprobavaju nove stvari i traže intenzivne emocionalne doživljaje. U tom kontekstu, adolescenti s visokom razinom senzacijskog traženja mogu biti skloniji eksperimentiranju s rizičnim ponašanjima, uključujući i ona koja vode prema ovisnostima. Zuckerman je također istraživao kako različite dimenzije traženja uzbuđenja mogu uticati na različite vrste ponašanja, te je zaključio da osobe koje imaju visoku potrebu za senzacijama i uzbuđenjima mogu biti sklonije konzumiranju psihoaktivnih supstanci, sudjelovanju u rizičnim aktivnostima i imati veću sklonost kockanju (14-17).

Razvojni faktori također mogu imati uticaja, kako su sugerisali Gerra i saradnici, jer iskustvo zanemarivanja u djetinjstvu i loša veza između roditelja i djece mogu djelimično doprinijeti kompleksnom neurobiološkom poremećaju, uključujući disfunkciju hipotalamičko-hipofizno-nadbubrežne osovine i dopaminskog sistema, što dodatno pogoršava sklonost prema nagradama (18).

Nekoliko istraživanja je identificiralo snažnu povezanost između problema s kockanjem i problema s upotrebom psihoaktivnih supstanci kod mladih osoba u dobi od 9 do 21 godine (19, 20). Prekomjerno i problematično kockanje pokazalo se značajno povezanim s čestim konzumiranjem alkohola, pušenjem duhana i marihuanom, te s problemima ili simptomima povezanim s upotrebom tih supstanci (12, 19).

Postoji kompleksna interakcija između genetskih, neurohemijskih i okolinskih faktora koji mogu doprinijeti sklonosti mladih prema kockanju. Proučavanje neurobioloških aspekata rizičnih ovisničkih ponašanja pokazuje da ova ponašanja utječu na iste ili slične neurotransmitterske sisteme u mozgu, a istraživanja koja analiziraju psihološke faktore, poput karakteristika ličnosti, stresa ili mentalnog zdravlja dodatno naglašavaju ovu vezu. Razumijevanje ove veze postaje ključno iz perspektive zdravstva, obzirom na rizik od razvoja problema s bolestima ovisnosti u ovoj osjetljivoj fazi života (21,22).

Dugoročni cilj i izazov koji se postavlja pred istraživače ove oblasti je rasvijetliti mehanizme koji stoje iza veze između sklonosti kockanju i konzumacije

psihoaktivnih supstanci kod adolescenata jer identifikacija ovih mehanizama može pridonijeti usmjeravanju preventivnih strategija i pravodobnoj podršci, smanjujući rizik od ozbiljnijih problema sa bolestima ovisnosti u budućnosti.

Metoda

Sveobuhvatno istraživanje ovisničkih ponašanja je provedeno od strane JZU Zavod za bolesti ovisnosti Zeničko-dobojskog kantona na uzorku učenika formiranom od odabranih odjeljenja trećih razreda srednjih škola u Zeničko-dobojskom kantonu.

U ukupnu obradu ulazi 563 upitnika ispunjenih od strane učenika trećih razreda srednjih škola. Od ovog broja, 207 čine mladići (36,8%), 321 (57%) su djevojke, a 35 učenika (6,2%) se ne izjašnjava po pitanju spola. Obuhvaćene su bile škole u Zenici, Kaknju, Visokom, Brezi i Maglaju.

Za potrebe našeg istraživanja mi smo odvojili one srednjoškolce koji su se u upitniku izjasnili da kockaju, njih 50. Za razliku od ukupnog uzorka, u izdvojenom uzorku dominaciju ima muški spol sa 30 mladića, 15 je djevojaka, a 5 se ne izjašnjava o spolnoj pripadnosti.

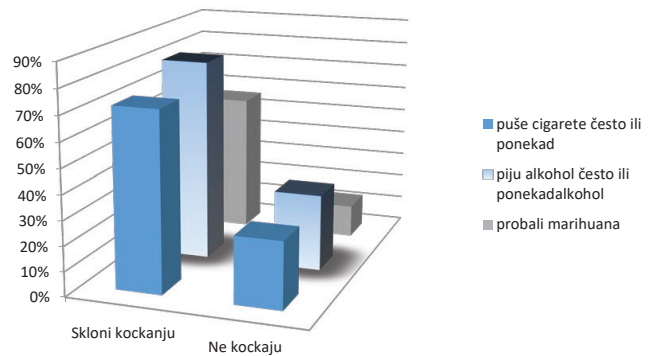
Za potrebe istraživanja je izrađen Upitnik koji je anoniman, sa zatvorenim tipom pitanja, urađen po naučno odobrenim pravilima. Za pojedinačno popunjavanje je učenicima bilo potrebno 15-20 minuta.

Podaci dobijeni istraživanjem su se unosili u SPSS-bazu, nakon čega je slijedila obrada i interpretacija dobijenih rezultata. Svi dobijeni rezultati su prikazani isključivo kroz statističke parametre poštujući anonimnost svakog pojedinog učenika.

Rezultati

Od ukupnog broja, 50 (8,9%) ispitanika se izjasnilo da su skloni kockanju.

Rezultati pokazuju da srednjoškolci koji su se izjasnili da kockaju, pokazuju sklonost i prema drugim ovisničkim ponašanjima, te statistički značajno češće puše cigarete ($\chi^2_{56.68} = 2$, $df = 4$, $p < 0.01$), piju alkohol ($\chi^2_{129.85} = 4$, $p < 0.01$) i koriste marihuanu ($\chi^2_{59.48} = 2$, $p < 0.01$) od vršnjaka koji ne kockaju.



Slika 1. Grafički prikaz razlike u upotrebi nikotina, alkohola i marihuane između grupe sklone kockanju i grupe ispitanika koji ne kockaju.

U grupi ispitanika sklonih kockanju njih 72% puši cigarete, a u grupi ispitanika koji ne kockaju to je 26,9%.

Marihuanu je probalo 56% ispitanih adolescenata sklonih kockanju, a često je koristi 18%. U grupi onih koji su se izjasnili da ne kockaju, njih 13,1% se izjasnilo da je probalo marihuanu, a često je konzumira njih 1,4%.

U tabeli broj 1 i 2 se nalaze rezultati za upotrebu marihuane kod srednjoškolaca koji su se izjasnili da kockaju.

Tabela 1. Da li si ikada probao marihuanu?

	Frekvencije	Procenti	Kumulativni procenti
da	28	56.0	54.0
ne	22	44.0	100.0
Total	50	100.0	

Tabela 2. Koliko puta u životu si konzumirao marihuanu?

	Frekvencije	Procenti	Kumulativni procenti
jedan ili dva puta u životu	9	18.0	18.0
povremeno	10	20.0	38.0
često	9	18.0	56.0
ne konzumiram marihuanu	22	44.0	100.0
Total	50	100.0	

Slične rezultate dobijamo i kada govorimo o zloupotrebu alkohola. Za razliku od uzorka srednjoškolaca koji nisu skloni kockanju gdje se njih 4,7% izjasnilo da često pije alkohol, a njih 26,1% da ga pije ponekad, kod srednjoškolaca sklonih kockanju taj broj iznosi 36% za često pijenje alkohola i 44% onih koji alkohol piju ponekad.

Zaključak

Dobiveni rezultati nedvosmisleno pokazuju da srednjoškolci skloni kockanju češće manifestiraju različite oblike ovisničkog ponašanja, s posebnim naglaskom na upotrebu psihoaktivnih supstanci. Ova spoznaja ima duboke implikacije za razumijevanje i prevenciju ovisnosti među mladima, te ukazuje na važnost pravovremenog prepoznavanja i interveniranja u ovoj osjetljivoj životnoj fazi.

Preventivne preporuke koje proizlaze iz istraživanja uključuju edukaciju mladih o rizicima ovisničkih aktivnosti, razvoj programa prevencije kockanja za

srednjoškolce, te identifikaciju i intervenciju kod onih koji pokazuju znakove ovisničkog ponašanja. Dodatno, potrebno je poticati otvoreni razgovor između mladih i roditelja, promovirati alternative ovisnostima, te podizati svijest o psihološkim faktorima koji doprinose sklonosti ovisničkim ponašanjima. Javnozdravstvene kampanje trebaju naglasiti opasnosti kockanja, pušenja, upotrebe alkohola i marihuane među mladima, te ih educirati o zdravim načinima suočavanja sa pritiscima i stresom, jer pristup mentalnom zdravlju i podršci moraju biti ključni za sprečavanje ovisničkih ponašanja kod adolescenata.

Reference

1. Welte JW, Barnes GM, Hoffman JH, Dintcheff BA. Trends in adolescent alcohol and other substance use: Relationships to trends in peer, parent and school influences. *Substance Use & Misuse* 1999; 34(10):1427–49.
2. Gupta R, Derevensky J. Personality correlates of gambling behavior amongst adolescents. First annual New York State conference on problem gambling, Albany, 1997.
3. Gupta R, Derevensky J. Adolescent gambling behavior: A prevalence study and examination of the correlates associated with excessive gambling. *Journal of Gambling Studies* 1998; 14:319–45.
4. Gupta R, Derevensky J. An empirical examination of Jacob's General Theory of Addictions: Do adolescent gamblers fit the theory? *Journal of Gambling Studies* 1998; 14:17–49.
5. Gupta R, Marget N, Derevensky J. Adolescent problem gamblers: A preliminary analysis of their coping skills. Paper presented at the annual meeting of the Ontario Conference on Problem Gambling, Niagara Falls, 2000.
6. Gupta R, Derevensky JL. Adolescent gambling behavior: A prevalence study and examination of the correlates associated with problem gambling. *J Gambl Stud* 1998; 14(4):319–45.
7. Gupta R, Derevensky J. A treatment approach for adolescents with gambling problems, 2005.
8. Dickson L, Derevensky J, Gupta R. Youth gambling problems: examining risk and protective factors. *International gambling studies* 2008; 8:25–47.
9. Dickson L, Derevensky JL. Equipping school psychologists to address another risky behavior. The case for understanding youth problem gambling. *Canadian journal of school psychology* 2006; 21:59–72.
10. Winters KC, Stinchfield RD, Botzet A, Anderson N. A prospective study of youth gambling behaviors. *Psychology of Addictive Behaviors* 2002; 16(1):3–9.
11. Shaffer HJ, Hall MN. Estimating the prevalence of adolescent gambling disorders: a quantitative synthesis and guide toward standard gambling nomenclature. *Journal of Gambling Studies* 1996; 12(2):193–214.
12. Buja A, Lion C, Scioni M, Vian P, Genetti B, Vittadello F, Sperotto M, Simeoni E, Baldo V. SOGS-RA gambling scores and substance use in adolescents. *Journal of Behavioral Addictions* 2017; 6(3):425–33.
13. Floros GD. Gambling disorder in adolescents: prevalence, new developments, and treatment challenges. *Adolesc Health Med Ther* 2018; 9:43–51.
14. Zuckerman M. The psychobiological model for impulsive unsocialized Sensation seeking: A comparative approach, *Neuropsychobiology* 1996; 34 (3):125 – 39.
15. Zuckerman M. Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking. New York: Cambridge University Press, 1994.
16. Zuckerman M. Historical perspectives on the Biological bases of Personality, *The Shaping of personality. Genes, Enviroments and chause Encounters*, R. M. Stelmack (Ur.), *Psihobiology of Personality* (pp. 3–49). Copyright by Elsevier Ltd, 2005.
17. Zuckerman M, Kuhlman DM. Personality and risk taking. *Journal of Personality* 2000; 68(6): 999–1029.
18. Gerra G, Gerra ML, Tadonio L. Commentary on Computational approaches to modeling gambling behaviour: Opportunities for understanding disordered gambling. *Neurosci Biobehav Rev* 2023.
19. Welte JW, Barnes GM, Tidwell M et al. Gambling and problem gambling across the lifespan. *Journal of Gambling Studies* 2011; 27(1):49–61.
20. Blinn-Pike L, Worthy Sh, Jonkman J. Disordered Gambling among College Students: A Meta-Analytic Synthesis. *Journal of gambling studies / co-sponsored by the National Council on problem gambling and Institute for the study of gambling and commercial gaming* 2007; 175–83.
21. Griffiths MD. Gambling in children and adolescents. *Journal of Gambling Behavior* 1989; 5: 66–83.
22. Griffiths MD. Adolescent gambling. London: Routledge, 1995.

POVEZANOST KANABINOIDA I PSIHOTIČNOG POREMEĆAJA

Faris Čustović¹, Amir Čustović²

¹JU Dom zdravlja Zenica;
²JZU Zavod za bolesti ovisnosti
Zeničko-dobojskog kantona,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Kanabinoidi i psihoze

Kockanje i upotreba psihoaktivnih supstanci

Autor za korespondenciju:

Faris Čustović
J U Dom zdravlja Zenica
Fra Ivana Franje Jukića 2,
Zenica 72000
Bosna i Hercegovina
Telefon 062108533
Mail: custovicfaris@gmail.com

Sažetak

Uvod Jedan od značajnih izazova u oblasti zdravstva, kako u dijagnostici tako i u terapiji, predstavlja prisustvo komorbiditeta psihotičnog poremećaja i konzumacije psihoaktivnih supstanci. U praksi, dominantni oblik komorbiditeta u ovom kontekstu je postojanje shizofrenih psihoza i zloupotrebe kanabisa.

Ciljevi istraživanja Konstatovati brojnost pacijenata sa psihotičnom dijagnozom šizofrenog spektra koji su konzumirali kanabinoidne supstance, te iste dovesti u korelaciju sa pacijentima sa istom dijagnozom, a koji nisu bili konzumenti kanabinoidnih supstanci sa definisanim varijablama.

Materijali i metode Uzorak čine pacijenti sa dijagnozom psihotičnog poremećaja iz dijagnostičke grupe F20-29. Praćeni parametri su: zloupotreba kanabisa, spol, prosječna životna dob, dob prve hospitalizacije, broj hospitalizacija. Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija u Zavodu za bolesti ovisnosti u Zenici i u Centru za mentalnu rehabilitaciju psihotično oboljelih pacijenata koji su bar jednom hospitalno liječeni.

Rezultati U istraživanju koje je obuhvatilo uzorak od 220 pacijenata bilo je 124 (56,4%) sa dijagnozom F20, zatim 23 (10,5%) pacijenta je imalo dijagnozu F 29, te 73 (33,1%) pacijenta imalo dijagnozu F23. Od ukupnog broja oboljelih, njih 34 (16,82%) su imali dijagnozu mentalnog poremećaja uzrokovanog upotrebom psihoaktivnih tvari. Izdvojeni su pacijenti koji su konzumirali kanabis, njih 29 (13,18%) i činili jednu grupu pacijenata, koja je uspoređena sa drugom grupom od 191 pacijenata (86,82%) koju su činili pacijenti koji su imali dijagnozu psihotičnog poremećaja, a u kojoj nije registrovana upotreba kanabisa. Najviše je pacijenata koji su zloupotrebljavali kanabis registrovano sa dijagnozom F20, i to 18 (62,1%), zatim 7 (24,1%) pod dijagnozom F23 i 4 (13,8%) pod dijagnozom F29.

Zaključci Pacijenti koji zloupotrebljavaju psihoaktivne supstance, a imaju dualnu dijagnozu, su značajno mlađi pacijenti u odnosu na pacijente bez zloupotrebe kanabisa, a sa dijagnozom psihotičnih poremećaja. Češće su to pacijenti muškog spola i oni koji su ranije bili na hospitalnom tretmanu i imali veći broj hospitalizacija.

Ključne riječi: Dualna dijagnoza, psihoza, kanabinoidi

Uvod

Jedan od velikih zdravstvenih problema, kako dijagnostičkih, tako i terapijskih jeste istovremeno postojanje komorbiditeta kod psihijatrijskih pacijenata koji imaju dijagnozu psihotičnog poremećaja, a koriste psihoaktivne supstance. Kao dominantan komorbiditet ovog tipa u praksi je postojanje šizofrenih psihoza i zloupotrebe kanabisa. Zbog same ozbiljnosti ovog tipa komorbiditeta uveden je termin Dualnih dijagnoza, koji je rezervisan samo za pacijente sa uporednim bolestima mentalnog zdravlja i poremećaja koji su vezani za zloupotrebu psihoaktivnih supstanci.

Termin „komorbiditet“ uveo je u medicinu Feinstein 1970. godine da bi označio one slučajeve kod kojih tokom kliničkog toka osnovne bolesti postoji istovremeno i drugi klinički entitet. Kada su u pitanju psihijatrijski poremećaji, oni mogu postojati istovremeno sa somatskim ili drugim psihijatrijskim poremećajima i tada se govori o „psihijatrijskom komorbiditetu“. Drugi termin „dualna dijagnoza ili dualni poremećaj“ u psihijatriji se skoro isključivo upotrebljava da označi istovremeno prisustvo mentalnog poremećaja i poremećaja ponašanja nastalog zloupotrebom psihoaktivnih supstanci (1).

Pacijenti sa dvostrukim komorbidnim dijagnozama se klasificiraju u dvije jasno odvojene grupe: dualni poremećaj koji definiše dva nezavisna poremećaja koji perzistiraju istovremeno i druga grupa gdje su komorbidni poremećaji povezani uzročno-posljedično, odnosno gdje su poremećaji u interakciji (2).

Zbog povećane prevalencije mentalnih poremećaja povezanih sa zloupotrebom supstanci kod psihijatrijskih pacijenata sa drugom psihijatrijskom dijagnozom, osobito iz grupe psihoza koja za posljedicu ima drugačiji klinički tok i terapijski ishod, posljednjih decenija stavlja se akcenat na ovu udvojenu patologiju i naglašavaju obje dijagnoze dualnog poremećaja. Historijski gledano, termin „dualna dijagnoza“ prvi put je ustanovljen u SAD-u tokom 1980-ih. Upotreba ovog termina u Evropi je počela tek početkom ovog stoljeća (3). Osobe koje imaju oba poremećaja, jedan zbog zloupotrebe supstanci i drugi komorbidni mentalni poremećaj, češće zahtijevaju hitan prijem, imaju značajno veći broj hospitalnih tretmana i veću prevalenciju samoubistava u odnosu na one bez dualnih mentalnih

poremećaja. Osim toga, ovisnici o psihoaktivnim supstancama s komorbidnim mentalnim poremećajima pokazuju povećanu stopu rizičnog ponašanja, što može da dovede do psihosocijalnih problema, kao što su veća stopa nezaposlenosti, porodična neostvarenost, beskućništvo, nasilno ili kriminogeno ponašanje (4).

U nastojanju da se otkrije tačna uzročno-posljedična povezanost kanabisa i psihoze, znanstvenici su razvili nekoliko mogućih pretpostavki. Jedna od njih je kanabinoidna hipoteza šizofrenije koju je postavio Emerich sa saradnicima sugerirajući na to da simptomi šizofrenije mogu biti uzrokovani abnormalnom prekomjernom aktivnošću endogenih kanabinoidnih mehanizama u mozgu. Druga pretpostavka je da je kanabis jedan od potencijalnih okidača za šizofreniju u vulnerabilnih pojedinaca (5). Andreasson i saradnici došli su do zaključka da je zloupotreba kanabisa povezana s povećanim rizikom za razvoj šizofrenije, i to na način da se rizik povećava proporcionalno s količinom zloupotrebljavanog kanabisa. Rasprostranjenost kanabinoidnih receptora je intenzivna upravo u regijama koje se prepoznaju kao mjesto u nervnom sistemu čija nefunkcionalnost izaziva simptome koji pripadaju šizofrenim simptomima. (6)(7). Najpouzdaniji nalazi novih studija ukazuju na smanjenu količinu sive mase u području prefrontalnog korteksa (PFC), te gornje i srednje vijuge sljepoočnog režnja (*gyrus temporalis superior* i *gyrus temporalis medius*). Prvo područje važno je za nesmetano funkcionisanje radne memorije, koja je nužan preduslov normalnog, svakodnevnog kognitivnog funkcionisanja. Pomenuti dijelovi sljepoočnog režnja ostvaruju važnu ulogu u odvijanju procesa deklarativnog pamćenja, tj. eksplicitne memorije zadužene za upamćivanje i prisjećanje različitih podataka i informacija (semantičko pamćenje), te vremenskog slijeda događaja u vezi sa našim životom (epizodičko pamćenje). Ovi nalazi su u skladu sa postojanjem kognitivnih deficita kod osoba sa dijagnozom šizofrenije (8).

Ciljevi istraživanja su:

- Konstatovati brojnost pacijenata koji su konzumirali kanabinoidne supstance u uzorku pacijenata sa dijagnozom psihoze iz šizofrenog spektra;

- Dovedi u korelaciju pacijente koji su konzumirali kanabis iz ukupnog uzorka sa pacijentima koji nisu konzumirali kanabis u tom uzorku;
- Odrediti demografske karakteristike ispitanika uključenih u ispitivanje prema spolu i starosnoj strukturi;
- Odrediti životnu dob prve hospitalizacije u dvije grupe pacijenata koji su podijeljeni po konzumiranju psihoaktivnih supstanci.

Materijal (ispitanici) i metode

Istraživanje je opservacijsko i to retrospektivno presječno kohortno.

Uzorak čine 220 pacijenata sa dijagnozom psihotičnog poremećaja iz dijagnostičke grupe F20-29 (Međunarodna klasifikacija bolesti/MKB-10). Od ukupnog broja ispitanika, 134 ili 61% su muškarci, a 86 ili 39% su žene.

Parametri koji su praćeni: zloupotreba psihoaktivnih supstanci, zloupotreba kanabisa, spol, prosječna životna dob pacijenata, životna dob prve hospitalizacije.

Dobiveni podaci su obrađeni pogodnim statističkim operacijama u SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programu koji će ponuditi rezultat za analizu i donošenje zaključaka. Hi-kvadrat testom i t-testom je utvrđivana statistička značajnost rezultata studije.

Rezultati istraživanja

Prikupljeni podaci iz medicinske dokumentacije za 220 pacijenata, da bi bili statistički obrađeni, grupirani su i podijeljeni po značajnim karakteristikama.

Prikaz učestalosti pacijenata sa dijagnozom psihotičnog poremećaja po MKB-10 iz dijagnostičke grupe F20-29

Na osnovu prikupljenih podataka analizirana je učestalost zloupotrebe kanabisa među grupama ispitanika podijeljenih po dijagnozi psihotičnog poremećaja - Shizofrenija (F20), Akutni prolazni psihotični poremećaj (F23) i Nespecificirani psihotični poremećaj (F29). Rezultati su pokazali da se najveći dio ispitanika koji su zloupotrebljavali kanabis nalazi u grupi 1 koja je definirana kao shizofrenija (F20), U toj grupi od 124 pacijenta, njih je 18 ili 14,56% zloupotrebljavalo kanabis čineći

udio od 62.1% od pacijenata koji su zloupotrebljavali kanabinoide. Sljedeća grupa s najviše pacijenata koji su zloupotrebljavali kanabis je dijagnostička grupa 2; to jest akutni prolazni psihotični poremećaj (F23) sa 7 ili 24,1% pacijenata, što čini 3,18% pacijenata koji su zloupotrebljavali kanabinoide. U trećoj dijagnostičkoj grupi 3; nespecificirani psihotični poremećaj (F29) registrovana su 4 ili 13,8% pacijenata te grupe, što čini 1,82% ukupnih pacijenata koji zloupotrebljavaju kanabinoide.

Prikaz pacijenata obzirom na spol

Učinjena je analiza omjera muških i ženskih pacijenata u grupi pacijenata koja je zloupotrebljavala kanabis i u onoj grupi koja nije. Rezultati su pokazali da se među bolesnicima koji su zloupotrebljavali kanabis nalazi 26 ili 89,6% muškaraca i 3 ili 10,4% žena. U grupe koja nije zloupotrebljavala kanabis nalazi se 108 ili 58% muškaraca, te 83 ili 42% ženskih pacijenata. Rezultati istraživanja ukazuju na značajno više osoba muškog spola u grupi pacijenata koji su zloupotrebljavali kanabis naspram onih pacijenata koji nisu zloupotrebljavali kanabis. Hi-kvadrat testom se potvrđuje statistički značajna razlika ($\chi^2=11,593$; $df=1$; $p<0,01$).

Tabela 1. Prikaz omjera numeričkog i relativnog broja pacijenata prema spolu.

Spol	Broj ispitanika (N)		Udio (%)		χ^2 test
	Zloupotreba kanabisa	Zloupotreba kanabisa	Zloupotreba kanabisa	Zloupotreba kanabisa	
	Ne	Da	Ne	Da	
Muški	108	26	80	20	z11,593 df=1 p<0,01 0,001
Ženski	83	3	96	4	
Ukupno	191	29	86	14	

Prikaz pacijenata obzirom na životnu dob

Dobna struktura ispitanika pokazuje prosječnu životnu dob od 42,38godina (df 10,44) za one pacijente koji ne zloupotrebljavaju kanabis. Najmlađi pacijent u toj grupi je imao 23 godine, a najstariji 64 godine. Kod pacijenata koji su zloupotrebljavali kanabis, prosječna je životna dob ispitanika bila 30,28 (df 7,90) godine. Najmlađi pacijent koji je zloupotrebljavao kanabis imao je 19 godina, a najstariji 56 godina. Rezultati istraživanja ukazuju na statistički značajnu razliku u dobi između pacijenata koji su zloupotrebljavali kanabis i onih koji nisu zloupotrebljavali kanabis sa konstatacijom da su

Tabela 2. Dobna struktura ispitanika prema zloupotrebi kanabisa.

Group Statistics								
		Uzorak (ukupno) N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Standardna greška srednje vrijednosti	Min	Max	
KoristiMarihuanu	GodineŽivota	Ne koristi marihuanu	191	42,38	10,443	0,756	23	64
		Koristi marihuanu	29	30,28	7,905	1,468	19	56

pacijenti koji su zloupotrebljavali kanabinoide mlađe životne dobi. (t-test 5,983, df 218 $p < 0,01$)

Prikaz pacijenata obzirom na životnu dob prve hospitalizacije

Parametar je registrovana prva hospitalizacija, tj. registrovano prvo otpusno pismo sa hospitalnog tretmana. Taj je podatak korišten za usporedbu dobi prvog bolničkog liječenja između onih pacijenata koji su zloupotrebljavali kanabis i onih koji nisu. Konstatovani upisani podaci su pokazali da među onim pacijentima koji nisu zloupotrebljavali kanabis prvi hospitalni tretman je u prosjeku bio u dobi od 26,08 godina. Najmanja dob pacijenata pri kojoj je prvi put bolnički liječen je 21 godina, a najveća 41 godina. Unutar grupe pacijenata koji su zloupotrebljavali kanabinoide prosječna dob prvog hospitalnog tretmana bila je 21,28, a najmlađi pacijent sa hospitalnim tretmanom je bio sa 16 godina, a najstariji 24. Statističkom obradom u SPSS programu pokazuje statistički značajnu razliku između dvije grupe ispitanika (t-test 5,99, df 218, $p < 0,01$).

Zaključci

Analizom i uvidom u prikupljene podatke konstatujemo da je obrađeno ukupno 220 zdravstvenih kartona pacijenata koji su imali dijagnozu psihičnog poremećaja dijagnostičke grupe F20 do F29 po

MKB-10. Od tog ukupnog broja kod 34 pacijenta registrovana i dijagnoza Mentalnog poremećaja zbog zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, (po MKB-10), a udio pacijenata koji su zloupotrebljavali kanabis je bio 29.

Najveći broj pacijenata je bio sa dijagnozom F20, a taj broj je 124 ili 56,4%. U toj dijagnostičkoj grupi 18 pacijenata ili 14,56% je konzumiralo kanabis. Druga dijagnostička grupa je sa dijagnozom F23 ili 33,1% od kojih je 9,59 ili 7 pacijenata konzumiralo kanabis. Treća dijagnostička grupa su pacijenti sa dijagnozom F29, bilo ih je 23 pacijenta ili 10,5 %, svih obrađenih pacijenata, a broj koji je konzumirao kanabis je 4.

Od ukupnog broja ispitanika, koji su imali dijagnozu mentalnog poremećaja i poremećaja ponašanja uzrokovanog upotrebom kanabinoide (F12) nalaze se u dijagnostičkoj grupi F20, odnosno šizofrenije, i to 18 ili 52,9% tih pacijenata.

U uzorku pacijenata koji nisu konzumirali kanabinoide, odnos muških i ženskih pacijenata je u korist muških, ali nije statistički značajan (54,6% naspram 45,4%), za razliku od uzorka sa pacijentima koji su konzumirali kanabinoide, taj odnos je muških 89,6% naspram 10,4 ženskih pacijenata što je statistički vrlo upadljiva razlika u korist muških pacijenata.

U grupi pacijenata koju čini uzorak sa pacijentima koji su koristili kanabinoide srednja životna dob pacijenata je statistički znatno niža u odnosu na grupu pacijenata koju čini uzorak u kome pacijenti nisu konzumirali psihoaktivne supstance.

Tabela 3. Prikaz dobne strukture prvog hospitalnog tretmana

Group Statistics								
		Uzorak (ukupno) N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Standardna greška srednje vrijednosti	Min	Max	
KoristiMarihuanu	PrvaHospitalizacija	Ne koristi marihuanu	191	26,08	4,299	0,311	15	41
		Koristi marihuanu	29	21,28	1,688	0,313	16	24

Rezultat ove studije pokazuju da se pacijenti koji konzumiraju psihoaktivne supstance statistički značajno ranije javljaju psihijatru na bolničko liječenje, odnosno ranije obolijevaju od psihoze u okviru dualnog poremećaja.

Sve do sada navedeno dokazuje da konzumiranje psihoaktivnih supstanci ima statistički značajan uticaj na rano pojavljivanje i komplikovaniji klinički tok psihotičnog poremećaja.

Reference

1. Barkus E, Robin M. Substance Use in Adolescence and Psychosis: clarifying the relationship. *Annu Rev Clin Psychol* 2010; 6: 365-89.
2. Carvalho J, Garner D. Understanding Dual Diagnosis: Substance Abuse and Mental Illness. *Open Access J Addict & Psychol* 2(4): 2019.
3. Prodromou M, Alevizopoulos G, Tzoumakas K, & Koukia E. Differences in Psychopathology among Patients with Dual Diagnosis Receiving Treatment in Mental Health Services and Substance Use Treatment Programs. *Int J Psychiatry* 2016.
4. Torrens M, Mestre-Pintó JI, Montanari L, Vicente J, Domingo-Salvany A. Dual diagnosis: an European perspective. *Adicciones* 2017; 29(1):3-5.
5. SZO. Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja. Dostupno u: SZO. MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema - 10. revizija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 280-6.
6. SZO. Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja. Dostupno u: SZO. MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema - 10. revizija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 280-6.
7. Sulejmanpašić G i suradnici. Dostupno u: Klinički vodič za šizofreniju I psihotične poremećaje str16, Sarajevo 2022.
8. Prodromou M, Alevizopoulos G, Tzoumakas K, Koukia E. Differences in Psychopathology among Patients with Dual Diagnosis Receiving Treatment in Mental Health Services and Substance Use Treatment Programs. *Int J Psychiatry* 2016.
9. Juergens J, Dual Diagnosis. *AddictionCenter* 2022.
10. Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006; 188:237-42.
11. Khantzian EJ. Self-regulation vulnerabilities in substanceabusers: treatment implications. In: Dowling Sed. *The psy-chology and treatment of addictive behavior*. Madison, Con-necticut: International Universities Press 1995: 17-41.
12. Kaplan H. Poremećaji vezani uz psihoaktivne tvari. Dostupno u: Kaplan H, Sadock JB. *Priručnik kliničke psihijatrije*. Prijevod 2. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap 1998; 51-62.

RANE NEFIZIOLOŠKE ŽUTICE U PORODILIŠTU KANTONALNE BOLNICE ZENICA

Muamera Husika, Lamija Džidić-Hukeljić, Jasmina Kadribašić, Amila Alić

*Odjel ginekologije i porodiljstva,
Odsjek za neonatologiju,
Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina*

Kratki naslov:

Nefiziološka žutica

Autor za korespondenciju:

*Lamija Džidić-Hukeljić
Odjel ginekologije i porodiljstva,
Odsjek neonatologija
JU Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72000 Zenica,
Bosna i Hercegovina
Tel. +387 32 44 73 06
Mail: lamijahukeljic@yahoo.com*

Sažetak

Novorođenačka žutica ili neonatalna hiperbilirubinemija rezultat je povišenog ukupnog serumskog bilirubina (TSB) i klinički se očituje kao žućkasta diskoloracija kože, bjeloočnica i sluznice. U većini slučajeva to je blago, prolazno i samoograničavajuće stanje i naziva se "fiziološka ili benigna žutica". Međutim, neophodno je razlikovati ovo od težeg oblika koji se zove "patološka ili nefiziološka žutica". Nefiziološkom žuticom se smatra porast ukupnog serumskog bilirubina iznad 95. percentila za dob. Nekonjugirana hiperbilirubinemija (UHB) uzrok je kliničke žutice kod većine novorođenčadi, ali neka novorođenčad i dojenčad imaju konjugiranu hiperbilirubinemiju (CHB) koja je uvijek patološka. Fototerapija i eksangvinotransfuzija glavni su oslonac liječenja UHB-a, a podskupina pacijenata također reagira na intravenski imunoglobulin (IVIG). Neuspjeh u identificiranju i liječenju ovog entiteta može rezultirati bilirubinskom encefalopatijom i povezanim neurološkim posljedicama. Liječenje CHB je složenije i ovisi uglavnom o etiologiji. Unatoč napretku u dijagnostici i liječenju hiperbilirubinemije, ona ostaje značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta.

Cilj Prepoznati nefiziološku žuticu i razlikovati je od fiziološke žutice. Dati pregled etiologije, patofiziologije, evaluacije, liječenja i učestalost ponovne hospitalizacije nakon otpusta iz porodilišta.

Metodologija Rađena je retrospektivna analiza za period od 01.09.2022. do 01.09.2023. godine na Odjelu za ginekologiju i porodiljstvo, odsjek za neonatologiju JU KB Zenica.

Zaključak Od ukupnog broja novorođenčadi u navedenom periodu (2287) nefiziološka hiperbilirubinemija je dijagnostikovana kod 33 novorođenčeta (1,4%). Etiološki najzastupljenije su bile ABO isoimunizacije i rane neonatalne infekcije. Sva novorođenčad su bila na fototerapiji, u 4 slučaja su ordinirani intravenski imunoglobulini (IVIG), dok je eksangvinotransfuzija rađena kod jednog novorođenčeta. Ponovna hospitalizacija zbog povišenih vrijednosti bilirubina je zabilježena kod jednog novorođenčeta.

Ključne riječi: Fiziološka i nefiziološka hiperbilirubinemija, fototerapija, intravenski imunoglobulini, eksangvinotransfuzija, bilirubinska encefalopatija.

Uvod

Više od 80% novorođenčadi razvije određeni stepen novorođenčake žutice (1). Novorođenčaka žutica ili neonatalna hiperbilirubinemija rezultat je povišenog ukupnog serumskog bilirubina (TSB) i klinički se očituje kao žućkasta diskoloracija kože, bjeloočnica i sluznice. U većini slučajeva to je blago, prolazno i samoograničavajuće stanje i naziva se "fiziološka ili benigna žutica". Nekonjugirana hiperbilirubinemija (UHB) uzrok je kliničke žutice kod većine novorođenčadi, ali neka novorođenčad i dojenčad imaju konjugiranu hiperbilirubinemiju (CHB) koja je uvijek patološka. Tačna definicija i razlikovanje fiziološke od nefiziološke indirektna hiperbilirubinemije je kompleksna i zavisi od više faktora kao što su: gestacijska dob, postnatalna dob, porađajna masa i udruženi riziko faktori (2). Nefiziološkom ili patološkom žuticom se smatra porast ukupnog serumskog bilirubina iznad 95. percentila za dob, pojava žutice u prva 24 sata života, porast bilirubin više od 0,5 mg%/sat, žutica kod klinički bolesnog novorođenčeta, trajanje žutice duže od 14 dana i pojava konjugirane hiperbilirubinemije (3).

Istorijski razvoj

Neonatalnu žuticu prvi su opisali autori nekih pedijatrijskih tekstova u 19. stoljeću. Neki medicinski zapisi pokazuju nekoliko slučajeva neonatalne žutice u razdoblju između 1885. i 1891. Rh antigeni otkriveni su 1940. Kroz 20. stoljeće opisivani su nasljedni sindromi neonatalne žutice. Između 1940. i 1950. provedena su neka istraživanja hemolitičkih bolesti novorođenčadi kako bi se naučila patogeneza neonatalne žutice. Ove su studije imale veliku ulogu u razvoju dobre perinatalne i neonatalne skrbi (4). Godine 1950. dr. London objavio je članak u kojem je opisao mehanizam metabolizma žuči unutar ljudskog tijela (5). Godine 1964. dr. Arias je prvi opisao žuticu majčinog mlijeka (6).

Značajni događaji u razvoju strategija liječenja:

U 1960-ima, dr. John Barrett, dr. Frank Giunta i Edwin Forman formirali su konzultacijski tim za novorođenčad sa žuticom kako bi izvršili transfuziju krvi kada je to potrebno (7).

Godine 1958. fototerapija je otkrivena u bolnici Rochford u Essexu u Engleskoj. Međutim, većina

bolnica počela je koristiti fototerapiju deset godina nakon njenog otkrića kada je jedna američka grupa došla do vlastitog otkrića (8). Godine 1968. razvijen je Rh antiglobulin. Nakon ovog razvoja, Rh eritroblastozu je sada rijetka bolest.

Etiološki faktori

Uzroci fiziološke žutice su pojačana hemoliza zbog kraćeg trajanja života eritrocita, smanjeno vezivanje bilirubina za plazmu zbog smanjenja ligandina, realativni nedostatak uridin 5-diphosphoglucuronosyltransferase i povećana enterohepatična cirkulacija bilirubina zbog manjeg unosa hrane u toku uspostavljanja laktacije (3). Etiološki faktori nekonjugirane nefiziološke žutice su: žutica majčinog mlijeka zbog smanjenog kalorijskog unosa, infekcije, stečene i nasljedne hemolitičke bolesti, razradnja velikih hematoma (cephalhaemathoma, intraventrikularno krvarenje i sl), dijabetes majke u toku trudnoće zbog udruženih stanja i komplikacija (policitemija, makrosomija, prematuritet i loša kontrola glikemija u toku trudnoće), hipotireoza, hemoglobinopatije, metaboličke bolesti i lijekovi (penicilin, oxytocin, sulfonamidi, nitrofurantoin, metildopa itd) (2).

Najčešći uzroci konjugirane hiperbilirubinemije su opstrukcija žučnih vodova i neonatalni hepatitis (2).

Procjena i praćenje hiperbilirubinemije

Identificiranje faktora rizika za hiperbilirubinemiju. Novorođenčad s prisutnim faktorima rizika za hiperbilirubinemiju zahtijevaju pažljiviji nadzor.

1. Faktori rizika za razvoj značajne hiperbilirubinemije su:

- Niža gestacijska dob (tj. rizik se povećava sa svakim dodatnim tjednom kraćim od 40 tjedana)
- Žutica u prva 24 sata nakon rođenja
- Koncentracija transkutanog bilirubina (TcB) ili ukupnog serumskog bilirubina (TSB) prije otpusta blizu je praga fototerapije
- Hemoliza iz bilo kojeg uzroka, ako je poznata ili se sumnja na nju na temelju brze stope porasta TSB ili TcB od $>0,3$ mg/dL po satu u prva 24 sata ili $>0,2$ mg/dL po satu nakon toga.
- Fototerapija prije otpusta

- Roditelj ili brat ili sestra kojima je potrebna fototerapija ili zamjena transfuzije
- Obiteljska anamneza ili genetsko porijeklo ukazuje na nasljedne poremećaje crvenih krvnih stanica, uključujući nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD).
- Isključivo dojenje s neoptimalnim unosom
- Kefalhematomi ili značajne modrice
- Downov sindrom
- Makrosomsko dojenče majke dijabetičarke

2. Dijagnostički pristup:

- a. Vizuelna procjena. Svu novorođenčad je potrebno vizuelno procijeniti na žuticu najmanje 12 sati po rođenju.
- b. Transkutano mjerenje. Mjerenje aparatima nivoa transkutanog bilirubina (TcB) preko kože koristi se kao skrining za identifikaciju novorođenčadi kojima je potrebno mjerenje serumskog bilirubina.
- c. Mjerenje serumskog bilirubina (TSB). Kod novorođenčadi sa vrijednostima TSB ispod praga za fototerapiju potencijalna potreba za budućom fototerapijom raste što je TSB bliži pragu za fototerapiju. Ako se dokumentuju spontani pad u vrijednostima TcB ili TSB u razmaku od najmanje 6 sati rizik pada i nije potrebno dodatno mjerenje osim ako nema drugih zabrinjavajućih simptoma.
- d. Procjena povišenih koncentracija direktnog ili konjugiranog bilirubina. Zajednička preporuka Sjevernoameričkog i Evropskog udruženja za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu definiše vrijednosti direktnog bilirubina u serumu $>1,0$ mg/dl kao abnormalne. Povećanje koncentracije direktnog ili konjugiranog bilirubina ukazuju na mogućnost patološke holestaze koja zahtijeva dalju evaluaciju. Važno je uzeti u obzir i druge uzroke direktne hiperbilirubinemije kao što su infekcije urinarnog trakta, sepsu, hemolitičke bolesti i neke urođene metaboličke bolesti.
- e. Dijagnostički pristup kod produženih žutica. Sva novorođenčad sa klinički vidljivom žuticom u dobi od 3 do 4 sedmice, kao i novorođenčad

preko 2 sedmice hranjena adaptiranom formulom zahtijevaju mjerenje koncentracije direktnog ili konjugiranog bilirubina zbog moguće patološke holestaze. U obzir treba uzeti i hipoteireozu, galaktozemiju i tirozinemiju. Kod novorođenčadi hranjenom adaptiranom formulom s produženom žuticom i kod sve novorođenčadi sa povišenim vrijednostima direktnog ili konjugiranog bilirubina potrebna je konsultacija sa pedijatrijskog gastroenterologa.

3. Terapijski pristup

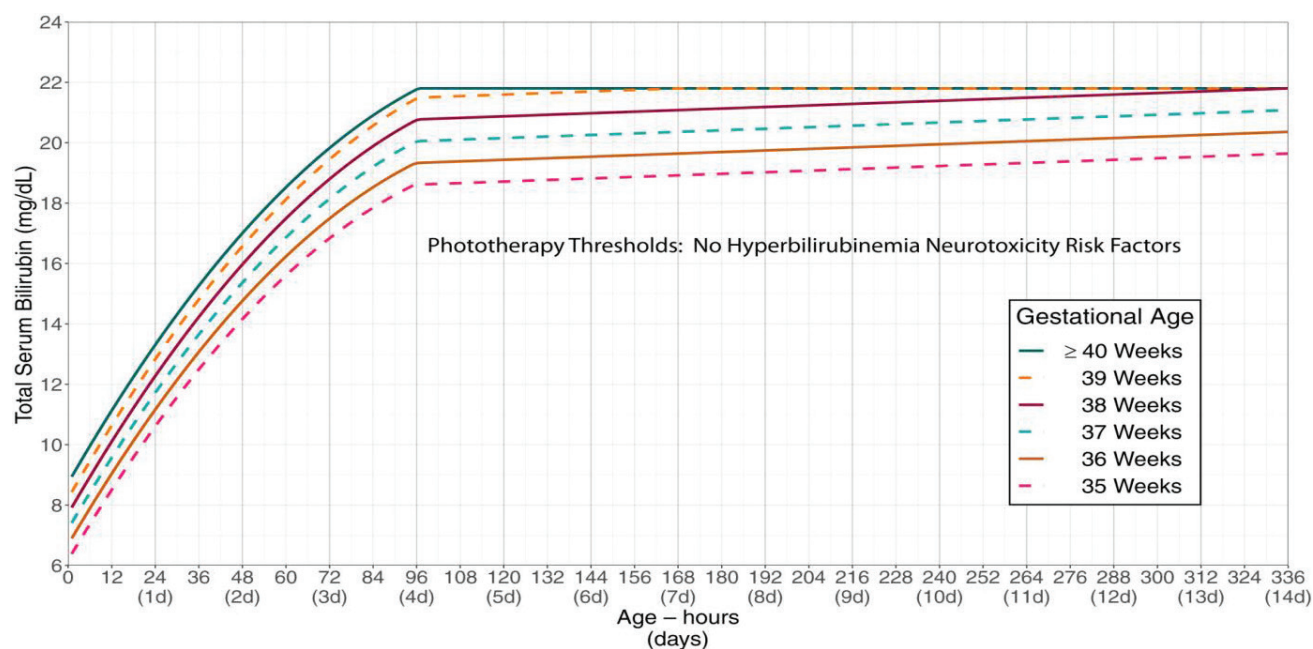
Odluke o započinjanju terapije žutice zavisi od gestacijske dobi novorođenčeta, ukupnog serumskog bilirubina (TSB) i prisutnosti faktora rizika za neurotoksičnost bilirubina.

Faktori rizika za neurotoksičnost su:

- Gestacijska dob <38 sedmica i ovaj rizik raste sa stepenom nedonešenosti
- Albumin $<3,0$ g/dL
- Izoimuna hemolitička bolest (tj. pozitivan direktni Coombs-ov test), nedostatak G6PD ili druga hemolitička stanja
- Sepsa
- Značajna klinička nestabilnost u prethodna 24 h

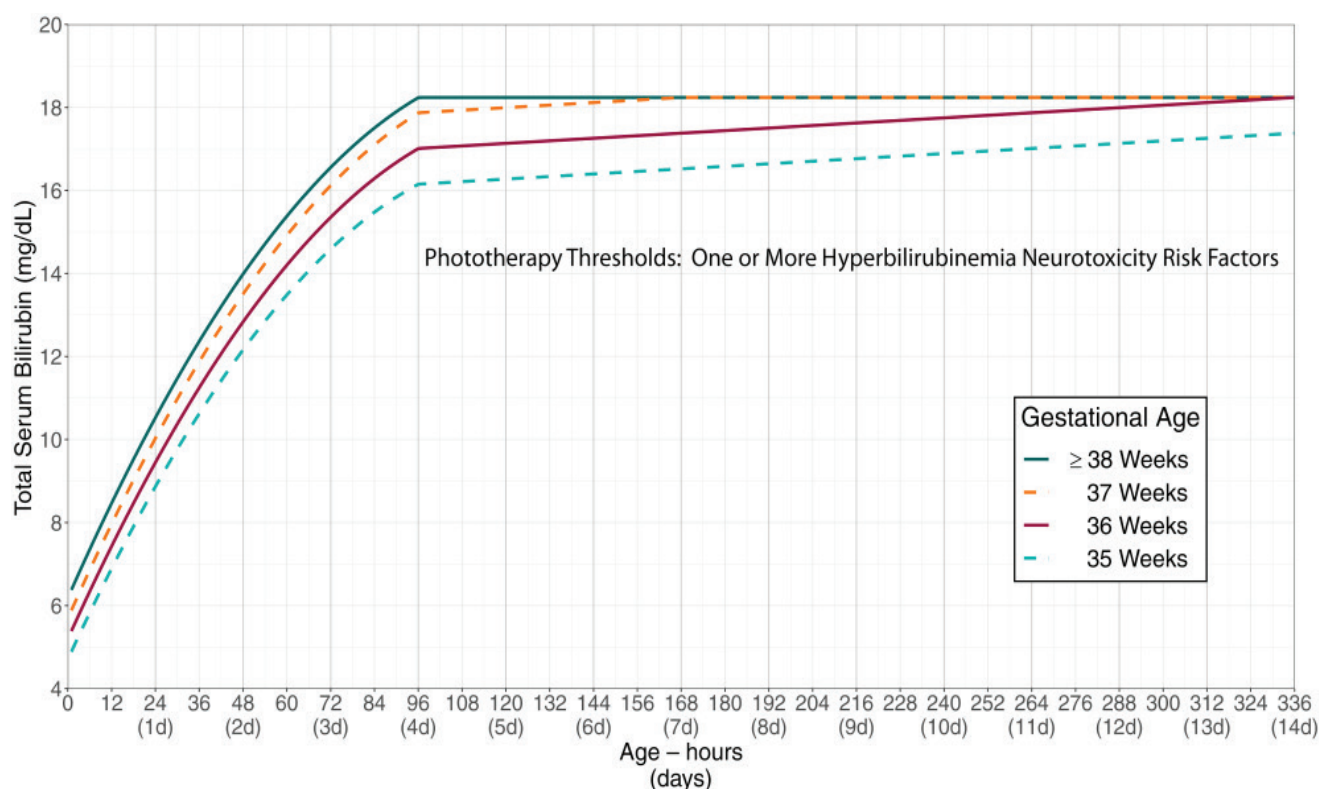
3.1. Fototerapija

Fototerapija smanjuje koncentraciju bilirubina kroz različite fotokemijske reakcije koje omogućavaju lakše izlučivanje bilirubina. Efikasnost fototerapije zavisi od intenziteta primenjene fototerapije i površine koja je izložena fototerapiji. Opšti pristup je da se obezbedi intenzivna fototerapija na što većem delu površine bebe. Intenzivna fototerapija zahtijeva LED plavo svjetlo uskog spektra sa zračenjem od najmanje $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ po nm na talasnoj dužini oko 475 nm. Primarni cilj fototerapije je da se smanji vjerovatnoća daljeg povećanja koncentracije TSB-a.



Slika 1. Kriteriji za uključivanje fototerapije kod novorođenčadi >35 NG prema gestacijskoj dobi i starosti bez dodatnih faktora rizika za neurotoksičnost.

From: Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation (Pediatrics. 2022;150(3). doi:10.1542/peds.2022-058859)



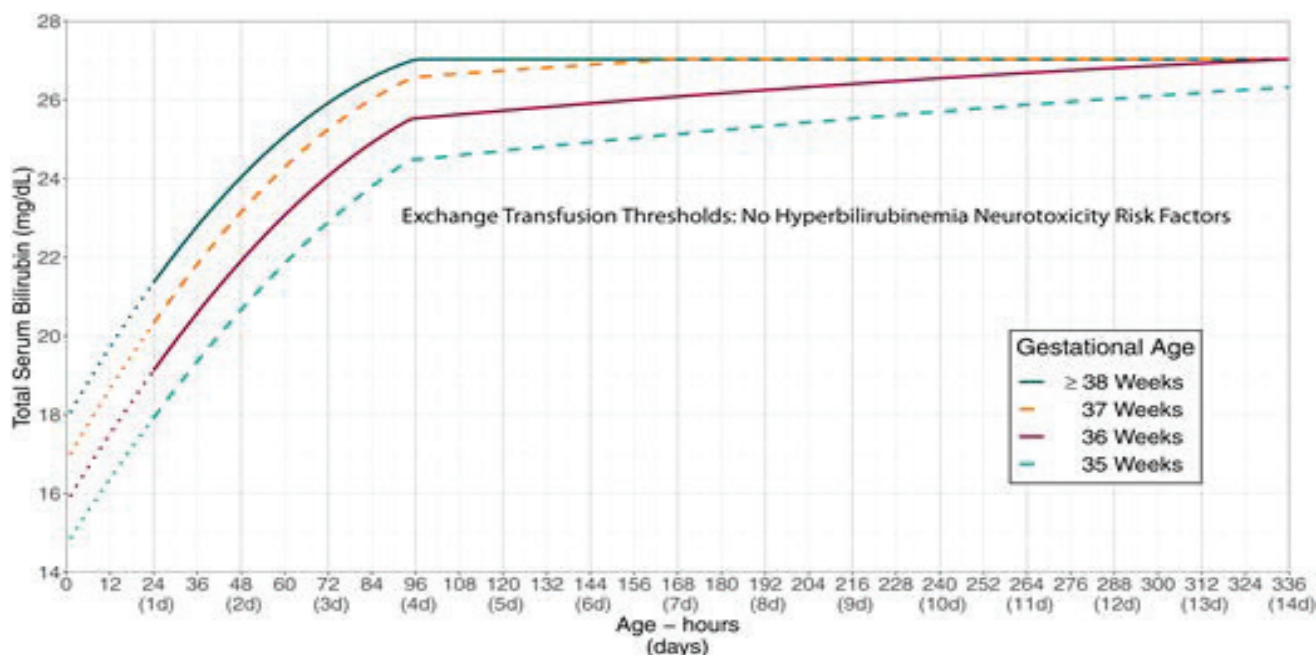
Slika 2. Kriteriji za uključivanje fototerapije kod novorođenčadi >35 NG prema gestacijskoj dobi i starosti sa prepoznatim riziko faktorima za neurotoksičnost.

From: Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation (Pediatrics. 2022;150(3). doi:10.1542/peds.2022-058859).

Važno je napomenuti da se direktno izlaganje sunčevoj svjetlosti ne preporučuje zbog nemogućnosti korištenja sunčeve svjetlosti kao pouzdanog i sigurnog terapijskog sredstva. Kriteriji za sprovođenje terapije kućnim uređajem za fototerapiju su: novorođenčad >38 NG, >48h starosti, nema poznatih rizika faktora za neurotoksičnost, bez prethodne fototerapije i klinički dobro novorođenče uz adekvatnu ishranu. Odluku o prekida fototerapije donosi kliničar. Vrijeme kontrolnog testiranja vrijednosti bilirubina se određuje na osnovu rizika od povratne hiperbilirubinemije. Rebound hiperbilirubinemija se definira kao hiperbilirubinemija koja dostiže vrijednosti TSB za fototerapiju (ili blizu praga za fototerapiju) 72 do 96 sati posije prekida fototerapije. Novorođenčad koja su primala fototerapiju u porodilištu imaju veći rizik od ponovnog porasta vrijednosti TSB od novorođenčadi koja se hospitalizirana nakon otpusta iz porodilišta.

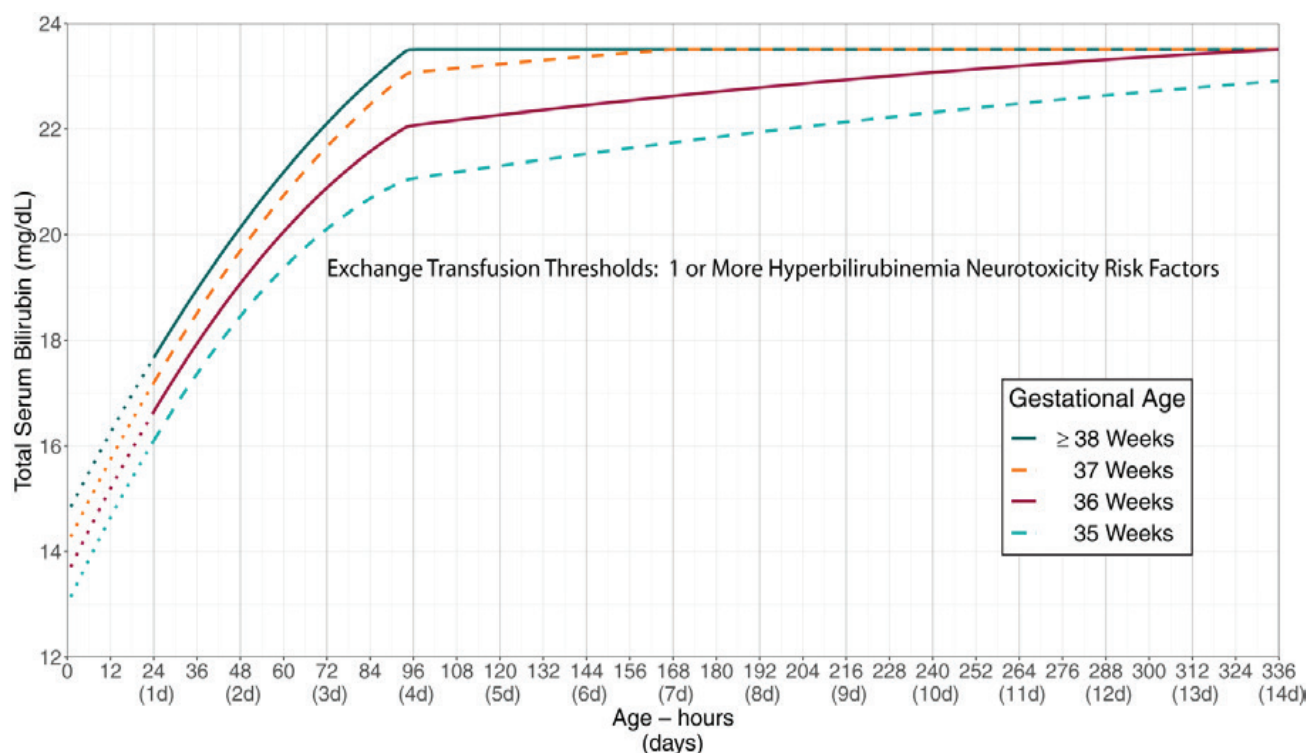
3.2. Kratka upotreba adaptiranih formula za ishranu. Iako dojenje i majčino mlijeko imaju mnogih prednosti, kratka upotreba adaptirane mliječne formule može dovesti do pada TSB i smanjiti rizik od hospitalizacije i potrebe za fototerapijom. Rizici za ponovnim uspostavljanjem dojenja i rizici po zdravlje majke i novorođenča moraju se odmjeriti u odnosu na korist suplementacije. Kratkotrajna upotreba dopunske formule, majčinog izdojenog mlijeka ili donorskog mlijeka se preporučuje kod novorođenčadi koja imaju prekomjerni gubitak u težini. Intravenska primjena tečnosti se ne preporučuje osim kod dokazane dehidracije.

3.3. Eksamvinotransfuzija. Kriteriji za eksamvinotransfuziju su također bazirani na gestacijskoj dobi i faktorima rizika za neurotoksičnost.



Slika 3. Kriteriji za eksamvinotransfuziju kod novorođenčadi >35 NG prema gestacijskoj dobi i starosti bez dodatnih faktora rizika za neurotoksičnost

From: Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation (Pediatrics. 2022;150(3). doi:10.1542/peds.2022-058859).



Slika 4. Kriteriji za eksangvinotransfuziju kod novorođenčadi >35 NG prema gestacijskoj dobi i starosti sa prepoznatim riziko faktorima za neurotoksičnost

From: Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation (Pediatrics. 2022;150(3). doi:10.1542/peds.2022-058859).

3.4. Intravenski imunoglobulini 0,5 do 1 g/kg

Preventivne mjere:

- Identificiranje antitijela kod majke i novorođenčeta
- Pružanje podrške hranjenju
- Oralna suplementacija vodom ili glukozom se ne preporučuje

Cilj

Prepoznati nefiziološku žuticu i razlikovati je od fiziološke žutice. Dati pregled etiologije, patofiziologije, evaluacije, liječenja i učestalost ponovne hospitalizacije nakon otpusta iz porodilišta.

Metodologija

Rađena je retrospektivna analiza za period od 01.09.2022. do 01.09.2023. godine na Odjelu za ginekologiju i porodiljstvo, odsjek za neonatologiju JU KB Zenica. Od ukupnog broja novorođenčadi u navedenom periodu (2287) nefiziološka hiperbilirubinemija je dijagnostikovana kod 33

novorođenčeta, od toga kod jednog gestacijske starosti 33-35 NG, dvanaest novorođenčadi u dobi 35-36 NG i kod dvadeset preko 37 NG. Podaci su obrađivani kod novorođenčadi prije otpusta iz porodilišta gdje se terminska novorođenčad rođena prirodnim putem otpuštaju 24 sata po rođenju, novorođenčad rođena carskim rezom nakon 72 sata i novorođenčad 33 do 36 NG najranije nakon 48 sati.

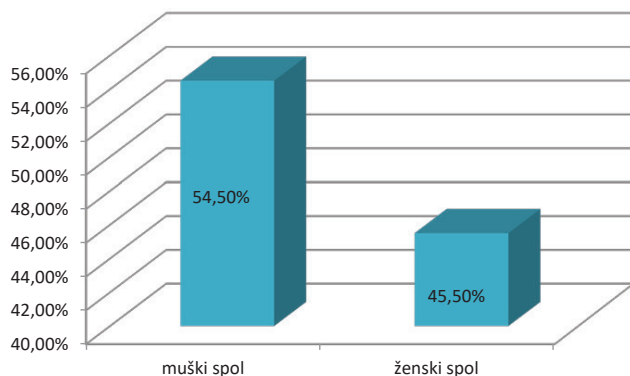
Obrađeni su podaci za novorođenčad kod kojih je dokumentovana povišena vrijednost serumskog bilirubina (TSB) prema kriterijima AAP. Sistematizacija podataka je rađena prema gestacijskoj dobi, porođajnoj težini, etiološkim faktorima, vrsti terapije i ishodu.

Rezultati

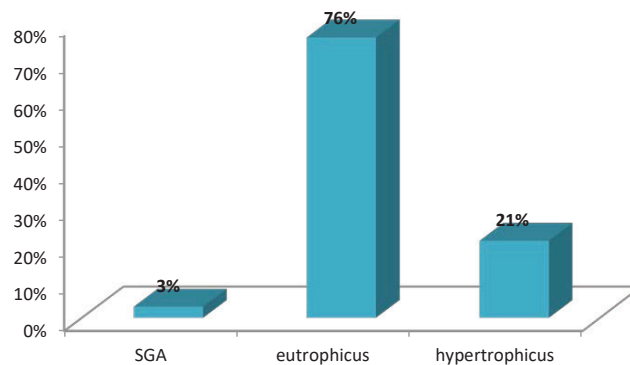
Od ukupnog broja novorođenčadi patološke vrijednosti bilirubina su dokumentovane kod 1,4% novorođenčadi.

Tabela 1. Zastupljenost nefiziološke žutice prema gestacijskoj starosti

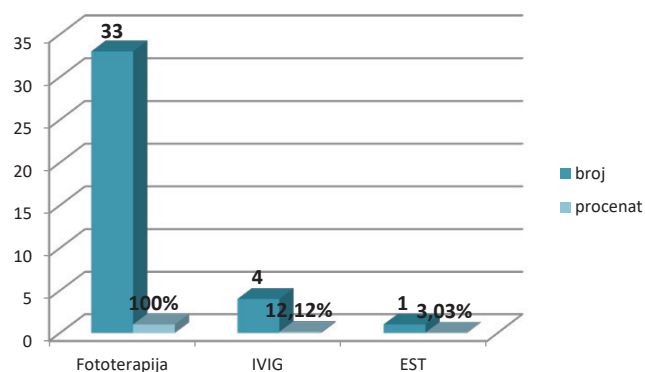
	Ukupan broj novorođenčadi	novorođenčad s nefiziološkom žuticom	procenat
33-35 NG	12	1	8,30%
35-37 NG	84	12	14,20%
>37 NG	2191	20	0,90%



Grafikon 1. Spolna struktura novorođenčadi s dokumentovanom nefiziološkom hiperbilirubinemijom



Grafikon 2. Tjelesna težina u odnosu na gestacijsku dob novorođenčadi s dokumentovanom nefiziološkom hiperbilirubinemijom



Grafikon 3. Terapija novorođenčadi sa nefiziološkom hiperbilirubinemijom

Tabela 2. Zastupljenost pojedinih etioloških faktora hiperbilirubinemije po gestacijskoj starosti i ukupno.

	UKUPNO	ABO isoimunitas		Rana neonatalna infekcija		ABO incompatibilnost		Rh Isoimunitas (anti-C)		DDM	Kefalhematom		Polycythemia
		broj	procenat	broj	procenat	broj	procenat	broj	procenat	broj	procenat	broj	procenat
UKUPNO	12												
33-35NG	12												
35-37NG	84	1	8,33%							2	16,16%	1	8,33%
>37NG	2191	5	25%	5	25%	3	15%	1	5%	1	5%	2	10%
UKUPNO	2287	6	18,18%	5	15,15%	3	9,09%	1	3,03%	3	9,09%	3	9,09%

Kod jednog novorođenčeta je zabilježena ponovna hospitalizacija zbog povišenih vrijednosti bilirubina 72 sata po otpustu iz porodilišta.

Diskusija

Od ukupnog broja novorođenčadi rođenih u periodu 01.09.2022. do 01.09.2023. (2287) nefiziološka hiperbilirubinemija je dijagnostikovana kod 33 novorođenčeta (1,4%). Procentualno je najzastupljenija kod novorođenčadi gestacijske starosti 35-37 NG (14,20%). Niži procenat zastupljenosti patološke hiperbilirubinemije kod novorođenčadi gestacijske starosti 33-35 NG mogao bi se objasniti učestalijim pribjegavanjem „preventivnoj fototerapiji“ kod vrijednosti ukupnog serumskog bilirubina nešto ispod kriterija datih u grafikonima. 76% novorođenčadi sa nefiziološkom hiperbilirubinemijom je normalne tjelesne mase za dob na rođenju. Niža učestalost kod novorođenčadi malih za dob (SGA) vjerovatno je posljedica blagovremenog dijagnostikovanja i prevencije udruženih stanja (npr policitemije) (3-6).

Reference

1. <https://publications.aap.org/pediatrics/article/150/3/e2022058859/188726/Clinical-Practice-Guideline-Revision-Management>
2. Tricia Lacy Gomella, Fabien G. Eyal, Fayezy Bany-Mohammed Gomella's Neonatology, 8 edition
3. Suada H, Neonatologija, Sarajevo 2008. 157-180
4. https://www.wikidoc.org/index.php/Neonatal_jaundice_historical_perspective
5. LILEY AW (1965). "THE USE OF AMNIOCENTESIS AND FETAL TRANSFUSION IN ERYTHROBLASTOSIS FETALIS". Pediatrics. 35: 836-47. PMID 14277636.
6. LONDON IM, WEST R, SHEMIN D, RITTENBERG D (1950). "On the origin of bile pigment in normal man". J Biol Chem. 184 (1): 351-8. PMID 15422003.
7. ARIAS IM, GARTNER LM, SEIFTER S, FURMAN M (1964). "PROLONGED NEONATAL UNCONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA ASSOCIATED WITH BREAST FEEDING AND A STEROID, PREGNANE-3(ALPHA), 20(BETA)-DIOL, IN MATERNAL MILK THAT INHIBITS GLUCURONIDE FORMATION IN VITRO". J Clin Invest. 43: 2037-47. doi:10.1172/JCI105078. PMC 441992. PMID 14228539.
8. Phibbs RH (1966). "Advances in the theory and practice of exchange transfusions". Calif Med. 105 (6): 442-53. PMC 1516609. PMID 5342893.
9. Cremer, R. J. (1958-05-24). "INFLUENCE OF LIGHT ON THE HYPERBILIRUBINÆMIA OF INFANTS". The Lancet. 271 (7030): 1094-1097. doi:10.1016/S0140-6736(58)91849-X. ISSN 0140-6736. Retrieved 2010-08-01.

Osim niže gestacijske dobi, kao značajnog faktora rizikazane fiziološku hiperbilirubinemiju, zastupljeni su i drugi etiološki faktori kod terminske novorođenčadi. Najučestalija je bila je ABO isoimunizacija (18,18%) i rana neonatalna infekcija (15,15%). Provođenje profilaktičkih mjera kod Rh(D) negativnih trudnica smanjilo je učestalost nefizioloških žutica zbog Rh izoimunizacije (%3,3). Sva novorođenčad s nefiziološkom hiperbilirubinemijom su bila na fototerapiji, u četiri slučaja su uključeni intravenski imunoglobulini i rađena je jedna eksangvinotrasfuzija. Rebound hiperbilirubinemija je zabilježena kod jednog novorođenčeta (5-9).

Zaključak

Uprkos napretku u dijagnostici i tretmanu hiperbilirubinemija, one i dalje ostaju značajan uzrok morbiditeta u novorođenačkoj dobi.

Neophodno je slijediti algoritme procjene, dijagnostike i liječenja kako bi se prevenirale komplikacije hiperbilirubinemije.

SAVREMENE SPOZNAJE VASKULARIZACIJE JEDARA FACIJALNOG NERVA SA KLINIČKIM IMPLIKACIJAMA

Medina Mujčinović¹, Zdenka Krivokuća^{1,2}

^{1,2}Katedra za anatomiju,
Medicinski fakultet,
Univerzitet u Zenici;

²Institut za anatomiju,
Medicinski fakultet Banjaluka,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Vaskularizacija jedara facijalnog nerva

Autor za korespondenciju:

Medina Mujčinović
Katedra za anatomiju,
Medicinski fakultet
Univerzitet u Zenici
Travnička cesta 1, Zenica,
Bosna i Hercegovina
Telefon: +387 32 444 780
E-mail: medinamujcinovic98@
icloud.com

Sažetak

Nervus (N.) facialis ima četiri jedra, koja su smještena u tegmentumu moždanog stabla i produžene moždine. Ova jedra vaskularizovana su ograncima vertebralne i bazilarne arterije (*a. vertebralis* et *a. basilaris*). Posebno visceromotorno jedro, *nucleus n. facialis*, smješteno je u ponsu i vaskularizuje ga *a. cerebelli anterior inferior* (AICA) i duge cirkumferentne grane *a.-e basilaris*. Vaskularni incidenti ovih arterija uzrokuju ipsilateralnu paralizu mimičnih mišića lica, tj. perifernu paralizu facijalisa. *Nucleus solitarius* s. *nuclei tractus solitarii*, posebno i opšte viscerosenzitivno jedro, u kaudalnom dijelu medule vaskularizuje *a. spinalis anterior* (ASA), a u rostralnom dijelu medule *a. cerebelli posterior inferior* (PICA). Ukoliko je okluzijom zahvaćen *nucleus solitarius* nastat će ageuzija ili disgeuzija ipsilateralne polovine jezika. *Nucleus spinalis nervi trigemini*, opšte somatosenzitivno jedro, u kaudalnoj 1/3 medule vaskularizuje vertebralna arterija (*a. vertebralis*), a u rostralne 2/3 PICA. U ponsu ga vaskularizuju duge cirkumferentne grane bazilarne arterije (*a. basilaris*). Vaskularni incidenti ovih arterija uzrokuju hipoesteziju za bol i temperaturu na ipsilateralnoj polovini lica.

Cilj ovog rada je detaljno opisati vaskularizaciju jedara VII kranijalnog živca i objasniti njihov klinički značaj kroz sindrome koji nastaju usljed vaskularnih incidenata u ponsu i produženoj moždini.

Ključne riječi: jedra facijalnog živca, vaskularizacija, klinički sindromi

Uvod

Nervus facialis, VII kranijalni živac, ima četiri jedra, koja su smještena u tegmentumu moždanog mosta i produžene moždine. To su: *nucleus nervi facialis*, posebno visceromotorno jedro; *nucleus salivatorius superior* (*nucleus salivarius superior*), opšte visceromotorno jedro; *nucleus spinalis nervi trigemini*, opšte somatosenzitivno jedro i *nucleus solitarius s. nuclei tractus solitarii*, posebno i opšte viscerosenzitivno jedro (1). Ova jedra vaskularizovana su ograncima vertebralne i bazilarne arterije (*a. vertebralis et a. basilaris*). Vaskularni incidenti arterija koje vaskularizuju jedra facijalnog živca imat će za posljedicu određeni neurološki ispad u zavisnosti od toga koju funkciju ima zahvaćeno jedro. Opisani su različiti sindromi, koji nastaju usljed vaskularnih incidenata ponsa i produžene moždine, a koji zahvataju jedra facijalnog živca. To su: lateralni medularni sindrom, lateralni pontini sindrom, Milard-Gubler-ov sindrom, Foville-ov sindrom i Gasperini-ev sindrom, koji su detaljnije opisani u nastavku ovog rada (1,2).

Jedra *n. facialis*-a

Sedmi moždani živac, *n. facialis*, ima četiri jedra. To su: *nucleus nervi facialis*, posebno visceromotorno jedro; *nucleus salivatorius superior* (*nucleus salivarius superior*), opšte visceromotorno jedro; *nucleus spinalis nervi trigemini*, opšte somatosenzitivno jedro, zajedničko za n. V (n. trigeminus), n. VII (n. facialis), n. IX (n. glossopharyngeus) i n. X (n. vagus). Četvrto jedro je *nucleus solitarius s. nuclei tractus solitarii*, posebno i opšte viscerosenzitivno jedro, zajedničko za n. VII, n. IX i n. X (1,2). Ova jedra leže u tegmentumu ponsa i produžene moždine (3,4).

N. facialis je pridodat drugom škružnom luku (hioidnom) i inervise structure nastale iz ovog luka (3).

Nucleus n. facialis je motorno jedro, pripada grupi posebnih visceromotornih jedara. Ono ima oblik stubića, koji leži u tegmentumu ponsa, uronjeno u ventrolateralni dio retikularne formacije. Vlakna koja polaze iz ovog jedra obilaze oko jedra šestog moždanog živca (*nucleus nervi abducentis*), grade "unutrašnje koljeno facijalisa (*genu internu n. facialis*)", koje na dorzalnoj strani ponsa prouzrokuje uzvišenje *colliculus facialis*, upravljaju se ventrolateralno i izlaze kroz *sulcus bulbopontinus s. fossa postpontina* (5). Motorno jedro facijalisa je izdijeljeno na nekoliko

manjih dijelova, ventromedijalni, dorzomedijalni, intermedijarni i lateralni dio, iz kojih polaze vlakna za odgovarajuće mimične mišiće. Ventrolateralni dio inervise platizmu, dorzomedijalni – mišiće ušne školjke i okcipitalne mišiće, intermedijarni – mišiće čela i *m. orbicularis oculi*, a lateralni dio jedra inervise *m. buccinator* i perioralne mišiće. *N. facialis* isto tako inervise *m. stapedius*, *m. stylohyoideus* i *venter posterior m. digastrici* (6,7). Intermedijarni dio ovog jedra povezan je obostrano sa kortikalnim motornim centrom, dok su ostali dijeli u vezi samo sa kontralateralnim motornim centrom u kori velikog mozga. Pošto ovu vezu uspostavlja *tractus corticonuclearis*, jednostrano oštećenje ovog jedra i puta dovodi do paralize mišića donje dvije trećine lica (centralna paraliza facijalisa) (8).

Nucleus salivatorius (salivarius) superior je opšte visceromotorno, parasimpatičko jedro, koje sadrži preganglijske parasimpatičke neurone. Ovo jedro nije morfološki jasno locirano i ograničeno, grupice njegovih ćelija su izmiješane sa neuronima retikularne formacije. Iz ovog jedra preganglijska vlakna odlaze u sastavu n. intermedius-a, zatim facijalisa i završavaju u pterigopalatinskom i submandibularnom ganglion (*ganglion pterygopalatinum et ganglion submandibulare*). Iz ovih gangliona odlaze sekretorna i vazodilatatorna vlakna za suznu žlijezdu, žlijezde nosne i usne sluznice, podviličnu i podjezičnu pljuvačnu žlijezdu (9,10). *Nucleus salivatorius (salivarius) superior* je povezan sa senzitivnim jedrima trigeminusa, *nucleus solitarius*-om, retikularnim jedrima, hipotalamusom i olfaktivnim sistemom. Različiti čulni nadražaji, ukus, miris, koji preko sivih masa dolaze do ovog jedra podstiču organe efektore na lučenje pljuvačke i suza (11).

Nucleus gustatorius je posebno viscerosenzitivno jedro facijalisa, koje je zajedničko za VII, IX i X živac i predstavlja manji, rostralni dio *nucleus solitarius*-a. Ovo jedro najvećim dijelom pripada posebnom viscerosenzitivnom dijelu VII i IX moždanog živca i sadrži drugi neuron (neuron II) gustativnog puta (12).

Nucleus spinalis n. trigemini je opšte somatosenzitivno jedro zajedničko za V, VII, IX i X moždani živac, koje malim dijelom pripada facijalisku (13). U ovom jedru leži drugi neuron (neuron II) senzitivnog puta (*tractus trigeminothalamicus anterior*) (14).

Vaskularizacija *nucleus n. facialis*-a

Prema Duvernoy-u (15), arterije i vene ponsa mogu se podijeliti prema površini ponsa koju vaskularizuju na prednju, stražnju i lateralnu grupu. Za vaskularizaciju motornog jedra facijalisa važna je lateralna grupa arterija. Naime, lateralna površina ponsa sastoji se od *pedunculus cerebellaris medius*-a. Ova površina može se podijeliti na tri područja na temelju odnosa sa korijenima *n. trigeminus*-a (*n. V*). Ova područja se razlikuju po izgledu i svaki ima svoju vaskularnu opskrbu. Ta tri područja su: prednje područje, koje se nalazi između korijena *n. V* i prednje površine ponsa, donje područje, koje se nalazi ispod korijena *n. V* i stražnje područje, koje se nalazi iza korijena *n. V* i stražnje površine ponsa.

Motorno jedro facijalisa vaskularizuju arterije iz donjeg područja lateralne površine ponsa. Te arterije su grane *a.-e cerebelli anterior inferoir* (AICA). U ovom području, od AICA-e se odvajaju dvije vrste grana:

1. Grane sa silaznim tokom, koje ulaze u pons na pontomedularnom žlijebu ili neposredno iznad njega;
2. Grane koje prekrivaju *pedunculus cerebellaris medius*.

Prva vrsta grana ima centralni kranijalni tok prema donjim nivoima tegmentuma ponsa, gdje vaskularizuju jasno definisanu teritoriju: *nucleus n. facialis, nucleus olivaris superior, lemniscus lateralis* i ponekad lateralne dijelove *nucleus n. abducentis* i *tractus tegmentalis centralis*.

Prema Haines-u (16), motorno jedro facijalisa, pored AICA-e, vaskularizuju i duge cirkumferentne grane bazilarne arterije (*a. basilaris*).

Pontini infarkti čine oko 7% svih ishemijskih moždanih udara, a izolovani pontini moždani udari čine oko 15% svih infarkta stražnje cirkulacije. Uglavnom su to lakunarni infarkti koji zahvataju perforatore *a.-e basilaris* i druge male krvne sudove stražnje cirkulacije, pri čemu je hipertenzija glavni faktor rizika (17).

Okluzija opisanih grana AICA-e i dugih cirkumferentnih grana *a.-e basilaris* uzrokuje lateralni pontini sindrom (15,16). Ukoliko je okluzija u kaudalnom nivou ponsa i zahvata vaskularno područje motornog jedra facijalisa nastaje paraliza ipsilateralnih mimičnih mišića lica, tj. periferna paraliza facijalisa.

Vaskularne lezije koje zahvataju više struktura u ponsu uzrokuju tzv. alterne pontine sindrome. Neki od njih, koji zahvataju motorno jedro facijalisa su: Millard-Gubler-ov sindrom (ventralni pontini sindrom), Foville-ov sindrom ili Gasperini-ev sindrom (16). Ovi sindromi odlikuju se ipsilateralnom parezom facijalisa i kontralateralnom hemiparezom, što je praćeno ispadima drugih kranijalnih živaca, a najčešće parezom abducensa (18).

Lateralni pontini sindrom

Lateralni pontini sindrom obično nastaje okluzijom AICA-e (19). AICA vaskularizira lateralne dijelove ponsa. Pacijenti sa lateralnim pontinim sindromom imaju:

- hipoestezija za bol i temperaturu na kontralateralnoj ruci i nozi (zbog oštećenja spinotalamičkog puta);
- ataksija ipsilateralne ruke i noge (zbog oštećenja spinocerebelarnog puta);
- Hornerov sindrom ipsilateralnog oka (zbog oštećenja simpatičkog puta);
- gubitak osjećaja bola i temperature na ipsilateralnoj polovini lica (zbog oštećenja senzornog jedra V kranijalnog živca).

VI kranijalni živac (*n. abducens*) ne mora biti zahvaćen u lateralnom pontinom sindromu, obzirom da se on nalazi u središnjoj liniji. To znači da su mogući zahvaćeni živci u lateralnom medularnom sindromu V, VII i VIII kranijalni živac. Najspecifičniji znak lateralnog pontinog sindroma je oštećenje VII kranijalnog živca, što rezultira ipsilateralnom paralizom mimičnih mišića, tj. perifernom paralizom facijalisa (20).

Millard-Gubler-ov sindrom

Ovaj sindrom zahvata lice na strani lezije (ipsilateralno) i ekstremitete na kontralateralnoj strani. Najčešće unilateralno oštećenje bazalnog dijela ventrokaudalnog ponsa uključuje kortikospinalni put (*tractus corticospinalis*) i vlakna VI i VII kranijalnog živca. Kao posljedica ove lezije nastaju:

- periferna paraliza/pareza facijalisa na ipsilateralnoj strani (zbog zahvaćenosti *n. VII*);
- kontralateralna hemiplegija uz poštedu lica (zbog zahvaćenosti piramidnog puta prije njegovog ukrštanja);

- ipsilateralna pareza pravog spoljašnjeg mišića oka (*m. rectus lateralis*) sa diplopijama koje se naglašavaju pri pogledu u stranu lezije (zbog zahvaćenosti n. VI) (21,22).

Strukturna oštećenja tegmentuma donjeg dijela moždanog mosta izazvana tumorima i krvarenjem, a rijetko i infarktom koji nastaje zbog okluzije bazilarne arterije (*a. basilaris*) mogu dati sliku ovog sindroma. Krvarenja iz kavernoznog hemangiona jedne strane ponsa opisano je kao moguća etiologija (23).

Bolesnici mogu imati i druge neurološke ispade koji su posljedica oštećenja struktura blizu jedra facijalnog živca, kao što su hemiparestezija i cerebelarna ataksija na kontralateralnoj strani od lezije (24). Prikazan je slučaj 3-godišnje djevojčice sa desnostranom oduzetošću n. VI i n. VII i lijevostranom hemiparezom koje su uzrokovane tuberkuloznim granulomom moždanog stabla (desna polovina mosta, uz širenje lezije prema desnom srednjem cerebelarnom kraku i srednjem mozgu). Uz antituberkuloznu terapiju došlo je do značajnog poboljšanja neuroloških ispada (25).

Foville-ov sindrom

Ovaj sindrom je posljedica lezije dorzalnog pontinog tegmentuma u donjoj trećini ponsa. Sastoji se od:

- kontralateralne hemiplegije uz poštedu lica (zbog zahvaćenosti piramidnog puta);
- ipsilateralne periferne paralize facijalisa (zbog zahvaćenosti jedra i snopova n. VII);
- nesposobnosti konjugovanog pomijeranja očiju na istu stranu, tj. javlja se devijacija pogleda ka zdravoj strani) (zbog zahvaćenosti paramedijalne retikularne pontine formacije i/ili jedra abducensa) (26).

Opisano je nekoliko varijanti ovog sindroma:

- Pontini Foville-ov sindrom: pored kontralateralne hemiplegije odlikuje se paralizom abducensa;
 - Gornji Foville-ov sindrom: sastoji se od ukrštene hemiplegije, ipsilateralne paralize okulomotornog živca i kontralateralne paralize lica;
 - Donji Foville-ov sindrom: karakteriše se kontralateralnom hemiplegijom i ipsilateralnom paralizom okulomotornog i facijalnog živca (26).
- Nagla, prolazna pojava diplopija i hemipareze

može ukazati na početni razvoj medijalnog donjeg pontinog sindroma (27). Fluktuirajući Foville-ov sindrom prikazan je kod bolesnika sa kavernoznim angiomom dorzalnog ponsa i hroničnim bubrežnim popuštanjem zbog policističnih bubrega. Lokalizovani mali hematom u pontinom angiomu, nastao tokom hemodijalize, uzrokovao je paralizu konjugovanog pokreta očiju u stranu lezije i kontralateralnu hemiparezu (28).

Milard-Gubler-ov sindrom treba razlikovati od Foville-ovog sindroma, kod kojeg postoji i slabost pogleda u stranu. To je zato što je kod Foville-ovog sindroma zahvaćeno jedro n. VI, koje sadrži interneurone koji povezuju unutrašnji longitudinalni snop (*fasciculus longitudinalis medialis*) sa podjedrom za unutrašnji pravi mišić (*m. rectus medialis*) okulomotornog kompleksa suprotne strane. To dovodi do potpune oduzetosti pokreta oka u stranu zbog slabosti ipsilateralnog pravog spoljnog (*m. rectus lateralis*) i kontralateralnog unutrašnjeg pravog mišića oka (*m. rectus medialis*) (27).

Gasperini-ev sindrom

Gasperini-ev sindrom nastaje kao posljedica male ishemijske, infarktne ili hemoragične lezije mediolateralnog pontinog tegmentuma (29). Anatomska osnova za ovaj sindrom uključuje: jednostrano oštećenje jedra facijalnog živca (periferna paraliza facijalisa), n. VI (paraliza pogleda prema strani lezije), akustičkih vlakana (hipakuzija), spinalnog trigeminalnog puta (hipestezija lica) i spinotalamičkog puta (kontralateralna hemihipestezija za bol i temperaturu). Paraliza pogleda u stranu lezije javlja se rijetko i smatra se posljedicom zahvaćenosti parapontine retikularne formacije. Ukoliko bi bila izražena, dijagnoza Foville-ovog sindroma bi bila razmatrana (27,29).

Najveći broj slučajeva opisan je u japanskoj literaturi. Nalazi slikovne dijagnostike ukazuju da je Gasperini-ev sindrom ishemijske etiologije uglavnom vezan za oštećenje duge cirkuferentne grane AICA-e (29). Prikazan je i slučaj bolesnika sa klasičnim sindromom, koji je uzrokovan pontinom demijelinacijom u sklopu multiple skleroze (30). Neki autori sumnjaju u autentičnost inicijalnog opisa ovog sindroma i vezanost za Gasperini-ev sindrom (31).

Iako prikazi slučajeva sa Gasperini-evim sindromom nisu česti, vidljiva je značajna heterogenost kliničke

slike. Gasperini-ev originalni prikaz opisao je kontralateralni gubitak senzibiliteta zbog oštećenja spinotalamičkog puta. U nekim slučajevima uključen je trigeminotalamički put dovodeći do poremećaja senzibiliteta kontralateralne polovine lica. Gubitak sluha je čest, ali je vertigo izuzetano rijedak. Prikazana je udruženost jednostrane trigemino-autonomne glavobolje (kratkotrajni napadi fronto-periorbitalnog bola umjerene jačine, praćenog suženjem i lakom kongestijom konjunktiva na strani lezije) kod bolesnika sa Gasperini-evim sindromom koji je uzrokovan okluzijom desne AICA-e. MR mozga je pokazala infarkt desnog cerebelarnog kraka, koji se prostire do pontinog tegmentuma i uključuje spinalno jedro trigeminusa i snop iste strane (32).

Vaskularizacija *nucleus solitarius-a*

Prema Duvernoy-u (15) medularne arterije se mogu podijeliti prema površini medule koju vaskularizuju na prednju, stražnju i lateralnu grupu. Za vaskularizaciju *nucleus solitarius-a* važne su lateralna i stražnja grupa arterija. U kaudalnoj 1/3 produžene moždine *nucleus solitarius* vaskularizuje stražnja grupa arterija. Ove arterije su grane *a.-e spinalis posterior* (PSA) i *a.-e cerebelli posterior inferior* (PICA). Ove grane imaju brojne anastomoze, smještene duž posterolateralnih brazda (*sulcus posterolateralis*). U rostralne 2/3 produžene moždine *nucleus solitarius* vaskularizuje lateralna grupa arterija (kratke cirkumferentne arterije). Lateralna grupa arterija može se podijeliti na četiri grupe grana, na temelju njihovog odnosa prema korijenovima n. IX i n. X. To su: donje, srednje, gornje i stražnje grane. Donje grane nalaze se ispod korijenova n. IX i n. X. Srednje grane nalaze se medijalno od korijenova. Gornje grane nalaze se blizu pontomedularnog žlijeba, a stražnje grane se nalaze lateralno od n. IX i n. X. Donje i srednje grane odvajaju se direktno od *a.-e vertebralis* ili PICA-e. Gornje grane sastoje se od dvije grupe arterija: prva grupa arterija odvajaju se od početnog segmenta *a.-e basilaris*, a druga grupa od AICA-e. Stražnje grane odvajaju se od malog arterijskog stabla, koji je grana AICA-e.

S druge strane, prema Haines-u (16) u kaudalnom dijelu medule, *nucleus solitarius* vaskularizuje *a. spinalis anterior* (ASA), a u rostralnom dijelu medule PICA. Ascendentna vlakna *tractus solitarius-a* u ponsu vaskularizuju duge cirkumferentne grane bazilarne arterije i grane *a.-e cerebelli superior* (SCA).

Okluzija PICA-e ili njenih grana u dorzolateralnom dijelu medule uzrokuje lateralni medularni sindrom (LMS). Ovaj sindrom još se naziva i PICA sindrom ili Wallenberg-ov sindrom. U nekim slučajevima, lateralni medularni sindrom može nastati usljed okluzije *a. vertebralis* na mjestu gdje se PICA odvaja od nje, sa posljedičnim smanjenim protokom kroz PICA-u (33). Ukoliko je okluzijom PICA-e zahvaćen *nucleus solitarius*, pored alterne hemianestezije, koja je karakteristična za *PICA sindrom*, nastaje i ageuzija ili disgeuzija ispilateralne polovine jezika (16,34).

Lateralni medularni sindrom

Ovaj sindrom je najčešće posljedica okluzije vertebralne arterije (*a. vertebralis*) ili PICA-e, disekcije vertebralne arterije, ali se javlja i kod metastaza u produženoj moždini, radionekeoze i hematoma poslije rupture vaskularne malformacije (26). Angiografija učinjena kod 123 bolesnika sa lateranim medularnim infarktom pokazala je bolest vertebralne arterije kod 67% i PICA-e kod 10% bolesnika. Najčešća vaskularna patologija uključila je infarkt (češće većih nego manjih krvnih sudova), disekciju arterija i srčani embolizam. Izolovana patologija PICA-e češće je bila vezana za srčani embolizam nego za arterijsku disekciju (35).

Pretpostavlja se da ekstraduralno porijeklo zadnje PICA-e može predisponovati za ne-traumatski lateralni medularni sindrom poslije naglih ili ponavljanih pokreta glave i vrata. Uz normalan angiografski nalaz, smatra se da neurološka slika nastaje zbog prekida hemodinamskog protoka i prolaznog arterijskog spazma uzrokovanog mehaničkom silom (pritisak ili rastezanje) na krvni sud tokom pokreta glave i vrata. Veoma rijetko, multipla skleroza može izazvati LMS. Izolovana zahvaćenost donjeg moždanog stabla rijetka je inicijalna prezentacija multiple skleroze. Prva egzacerbacija bolesti, pod određenim uslovima može izazvati dijagnostičku konfuziju i ličiti na moždani udar (36).

Klinička slika odražava oštećenje lateralne medule i donjeg cerebeluma:

- Na strani lezije (ipsilateralno): poremećaji gutanja sa bitonalnim glasom zbog paralize IX, X i XI kranijalnog živca i oštećenja jedra ambiguusa (ipsilateralna paraliza nepca, ždrijela i jedne glasnice), Hornerov sindrom, vestibularni

poremećaji sa rotatornim nistagmusom, vrtoglavicom, mučninom i povraćanjem (zahvatanje vestibularnih jedara); hipalgezija i termoanestezija polovine lica, najčešće oftalmične zone trigeminusne inervacije (spinalno jedro trigeminusa i put); cerebelarni znaci i simptomi na istostranoj nozi (zahvaćenost donjeg cerebelarnog pedunkula);

- Na suprotnoj strani od uzročnog oštećenja: kontralateralna hipalgezija i termianestezija trupa i ekstremiteta (spinotalamički put), najčešće poštedejući lice (37).

Piramidni sistem, pokretljivost jezika i vibracijski i položajni senzibilitet tipično su poštedejeni zato što je njihova anatomska osnova vezana za medijalni dio produžene moždine.

Poremećaji pokreta očiju koji su opisani uz lateralni medularni sindrom su: lateropulzija prema strani lezija, skew devijacija, nistagmusni trzaji očnih kapaka, konjugovana devijacija oka na stranu lezije pri zatvorenim kopcima. Postoje nepotpuni oblici sindroma, ali i oni koji ga prevazilaze i uključuju ipsilateralne okulomotorne oduzetosti (37).

Kompletni oblik LMS uključuje vertigo, mučninu, povraćanje, disfagiju, štućanje, nistagmus, ataksiju, ipsilateralni gubitak senzibiliteta lica, Hornerov sindrom i kontralateralnu spinotalamičku hemianesteziju tijela. Nepotpuni oblici javljaju se često i predstavljaju različite kombinacije ovih kliničkih simptoma i znakova. Hipalgezija koja uključuje lice, trup i ekstremitete na suprotnoj strani u odnosu na leziju, bez zahvaćenosti iste strane lica, povremeno se opisuje (38). Prikazani su i bolesnici sa ipsilateralnom aksijalnom lateropulzijom kao početnim simptomom okluzije vertebralne arterije. Oštećenje vestibularnih jedara, gornjeg i donjeg cerebelarnog kraka i donjeg dijela malog mozga i spinocerebelarnog puta smatra se mogućom anatomsom osnovom za pojavu aksijalne lateropulzije (39).

Klinički razvoj Wallenberg-ovog sindroma najčešće ima povoljnu prognozu. Najveći problem predstavljaju bolovi polovine tijela sa hipoestezijom spinotalamičkog porijekla. Centralni hronični bol nastaje kod 15-25% bolesnika sa LMS poslije lateralnog medularnog infarkta, u periodu tokom 6 mjeseci poslije insulta. Stalan je, jak, žareći i sa čestom alodinijom, pojačava

se sa hladnoćom i mehaničkim nadražajima. Najčešće zahvata ipsilateralni periorbitalni region lica (rijetko sa neurotrofičnom ulceracijom) i kontralateralne ekstremitete u sklopu selektivne lezije spinotalamičkog i trigeminotalamičkog Sistema (40). Ipsilateralni facijalni bol može biti stalan ili intermitentan, a povremeno ima svojstva kratkih napada karakterističnih za trigeminalnu neuralgiju. Prikazani su i bolesnici sa bolnim, paroksizmalnim nastupima u inervacijskim zonama n. V, koji su nastali nekoliko nedjelja posle medularnog infarkta (41).

Wallenberg-ovov sindrom često pokazuje obrasce senzitivnih ispada, različitog od klasičnog ukrštenog tipa. Infarkti bočnog dijela produžene moždine udruženi su sa rizikom od respiratornih i kardiovaskularnih komplikacija u akutnoj fazi, što zahtijeva brižno nadgledanje bolesnika (42). Razlike u topografskom obrascu infarkta u donjem dijelu moždanog stabla najvjerovatnije odražavaju razlike u etiopatogenetskim mehanizmima. Skorašnji prikazi opisuju neočekivani nagli kardiorespiratorni zastoj kod bolesnika sa lateralnim medularnim infarktom tokom perioda oporavka poslije moždanog udara sa minimalnom motornom onesposobljenošću. Pretpostavljeni su: srčana aritmija, ishemična zona koja zahvata srčane i respiratorne centre u produženoj moždini. Ove medularne lezije izazivaju autonomnu nestabilnost koja dovodi do smrti (43).

Vaskularizacija *nucleus spinalis nervi trigemini*-a

Prema Haines-u (16) u kaudalnoj 1/3 medule *nucleus spinalis nervi trigemini* vaskularizuje vertebralna arterija (*a. vertebralis*), a u rostralne 2/3 PICA. U ponsu *nucleus spinalis nervi trigemini* vaskularizuju duge cirkumferentne grane bazilarne arterije (*a. basilaris*). Vaskularne lezije PICA-e u meduli uzrokuju lateralni medularni sindrom (*PICA sindrom* ili *Wallenberg sindrom*), kod kojeg karakteristično nastaje alterna hemianestezija. Vaskularne lezije dugih cirkumferentnih grana *a.-e basilaris* u ponsu uzrokuju lateralni pontini sindrom. Ukoliko je zbog okluzije ovih arterija prekinuto krvno snabdijevanje spinalnog jedra trigeminusa, u oba sindroma razvija se hipoestezija za bol i temperaturu na ipsilateralnoj polovini lica (15).

Zaključak

Jedra facijalisa, smještena u tegmentumu moždanog stabla, vaskularizovana su ograncima vertebralne i bazilarne arterije (*a. vertebralis et a. basilaris*).

Reference

1. Leblanc A. Imagerie anatomique des nerfs crâniens. In: Méthodes d'investigation par imagerie par résonance magnétique et scanner. Berlin: Springer Verlag; 1989.
2. Lacombe H. Anatomie fonctionnelle du nerf facial. Neurochirurgie 2009; 55(2):113—9.
3. Wilkinson JL. Neuroanatomy for medical students. 2nd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1992.
4. Young PA, Young PH, Tolbert DL. Basic clinical neuroscience. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
5. Shindo K. Prenatal development of the human facial nucleus. Bull Kobe Med Coll 1959; 16:168–91.
6. Horn AKE. The reticular formation. Prog Brain Res 2006; 151:127-155.
7. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C, Nieuwenhuys R, Voogd J: The Human Central Nervous System. 4th ed. Berlin: Springer, 2008.
8. Martin JH. Neuroanatomy: text and atlas. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc, 2012.
9. Kiernan JA. Barr's The human nervous system: an anatomical viewpoint. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
10. Bijlani V, Keswani NH. The salivatory nuclei in the brainstem of the monkey (*Macaca mulatta*). J Comp Neurol 1970; 139:375-84.
11. Brown JC, Howlett B. The facial outflow and the superior salivatory nucleus: an histochemical study in the rat. J Comp Neurol 1968; 134:175-92.
12. Bradley RM, King MS. The role of the nucleus of the solitary tract in gustatory processing. Boca Raton: Taylor & Francis, 2007.
13. Rhoton AL, O'Leary JL, Ferguson JP. The trigeminal, facial, vagal and glossopharyngeal nerves in the monkey. Arch Neurol 1966; 14:530-40.
14. Waite PME, Ashwell KWS. Trigeminal sensory system. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004.
15. Duvernoy HM. Human Brain Stem Vessels: Including the Pineal Gland and Information on Brain Stem Infarction. Springer, 2010.
16. Haines DE. Neuroanatomy: An atlas of Structures, Sections and Systems. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
17. Saia V, Pantoni L. Progressive stroke in pontine infarction. Acta Neurol Scand 2009; 120:213–15.
18. Silverstein A. Acute infarction of the brain stem in the distribution of the basilar artery. Confin Neurol 1964; 24:37-61.
19. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18ed. New York, NY: McGraw Hill, 2012.
20. Le T, Bhushan V, Sochart M. First Aid for the USMLE Step 1. New York, NY: McGraw Hill, 2016.
21. Millard A. Extrait du rapport de M. Millard sur les observations précédentes. Bull Soc Anat Paris 1856; 31:217-21.
22. Gubler A. De l'hémiplégie alterne envisagée comme signe de lésion de la protubérance annulaire et comme preuve de la décussation des nerfs faciaux. Gaz Hebdomadaire Med Chirurg 1856;3: 749-54.
23. Kesikburun S, Safaz I, Alaca R. Pontine Cavernoma Hemorrhage Leading to Millard-Gubler Syndrome. Am J Phys Med Rehabil 2011;263 10.1097/PHM.0b013e3181e29e8e.
24. Onbas O, Kantarci M, Alper F, et al: Millard-Gubler syndrome: MR findings. Neuroradiology 2005; 47:357.
25. Sharif M, More V, Purandare S. Brainstem Tuberculoma – Presenting as Millard Gubler Syndrome. Indian J Pediatrics 2010; 77:707.
26. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007: 827-70.
27. Foville A. Note sur une paralysie peu connue de certains muscles de l'oeil, et sa liaison avec quelques points de l'anatomie et la physiologie de la protubérance annulaire. Bull Soc Anat Paris 1858; 33:393-414.
28. Hubloue I, Laureys S, Michotte A. A rare case of diplopia: medial inferior pontine syndrome or Foville's syndrome. Eur J Emerg Med 1996; 3(3):194-8.
29. Gasperini U. Di un caso di emorragia protuberenziale - Contributo clinico allo studio delle sindromi pontine inferiori. Rif Med 1912; 28: 880-3.
30. Hayashi-Hayata M, Nakayasu H, Doi M, Fukada Y, Murakami T, Nakashima K. Gasperini syndrome, a report of two cases. Intern Med 2007; 46: 129-33.
31. Marx JJ, Thomke F. Classical crossed brain stem syndromes: myth or reality? J Neurol 2009; 256: 898-903.
32. Krasnianski M, Muller T, Zierz S, Winterholler M. Gasperini syndrome as clinical manifestation of pontine demyelination. Eur J Med Res 2009; 14: 413-4.
33. Duberkar D, Khurana D, Gupta V, Prabhakar S. Sudden death in a case of lateral medullary syndrome. Neurol India 2009; 57: 225-6.
34. Stephens RB, Stilwell DL. Arteries and veins of the human brain. Springfield: C. Thomas, 1969.
35. Pearce JMS. Wallenberg's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68(5):570 doi:10.1136/jnnp.68.5.570.
36. Yeh HF, Seak CJ, Chiu TF, Chang YC. Traumatic vertebral artery dissection and Wallenberg syndrome after a motorcycle collision. Am J Emerg Med 2009; 27: 131.e1-131.e3.

Vaskularni incidenti uzrokuju razne neurološke ispade, koji se mogu manifestovati izolovano, ukoliko je vaskularnom lezijom zahvaćeno samo jedno jedro, ili u sklopu različitih sindroma, kada je zahvaćeno više jedara u moždanom stablu.

37. Qiu W, Wua JS, Carroll WM, Mastaglia FL, Kermod AG. Wallenberg syndrome caused by multiple sclerosis mimicking stroke. *J Clin Neurosci* 2009; 16:1700-2.
38. Gil R. *Pathologie vasculaire cérébrale.*, Paris: SIMEP, 1989.
39. Zhang SQ, Liu MY, Wan B, Zheng HM. Contralateral Body Half Hypalgesia in a Patient with Lateral Medullary Infarction: Atypical Wallenberg Syndrome. *Eur Neurol* 2008; 59: 211–5.
40. Nowak DA, Topka HR. The clinical variability of Wallenberg's syndrome. The anatomical correlate of ipsilateral axial lateropulsion. *J Neurol* 2006; 253: 507-11.
41. MacGowan DJL, Janal MN, Clark WC et al. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: Frequency, character and determinants in 63 patients. *Neurology* 1997; 49:120-5.
42. Ordas CM, Cuadrado ML, Simal P, et al. Wallenberg's syndrome and symptomatic trigeminal neuralgia. *J Headache Pain* 2011; 12:377-80.
43. Norrving B, Hydén D. New aspects of Wallenberg syndrome and other brain stem infarctions. *Lakartidningen* 2004; 101(36):2728-30.

LUMBALNA DISKUS HERNIJA KROZ HISTORIJSKI RAZVOJ MEDICINE

Haso Sefo¹, Hakija Bečulić^{2,3}, Emir Begagić⁴, Neira Ćurić⁵, Lejla Bečulić⁶

¹Klinika za neurohirurgiju
Univerzitetsko – klinički centar
Sarajevo;

²Odjel neurohirurgije,
Kantonalna bolnica Zenica;

³Katedra za anatomiju
Medicinski fakultet

Univerzitet u Zenici;

⁴Medicinski fakultet
Univerzitet u Zenici;

⁵Služba za zdravstvenu zaštitu djece,
Dom zdravlja Zenica;

⁶Zavod za medicinu rada i sportsku
medicinu Zeničko – dobojskog
kantona,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Lumbalna diskus hernija je jedan od najčešćih zdravstvenih problema u populaciji, posebno u srednjoj i mlađoj životnoj dobi. Obzirom na visoku učestalost, nizali su se pokušaji razumijevanja njene patogeneze i liječenja. Svojevrsan prevrat u modalitetima liječenja lumbalne diskus hernije desio se uvođenjem različitih operativnih tehnika i odstranjenje herniranog materijala. Hirurgija lumbalne diskus hernije je evoluirala na nivo mikrohirurgije sa izvanrednim rezultatima. Postala je jedan od najboljih modaliteta liječenja.

Ključne riječi: historijat, hernija, kičma

Kratki naslov:

Lumbalna diskus hernija

Uvod

Lumbalna diskus hernija sa svojim kliničkim konsekvencama je jedan od najčešćih zdravstvenih problema. Odavno su poznati simptomi koje ona uzrokuje. U početku ti simptomi i neurološki ispadi nisu povezivani sa patologijom na intervertebralnom disku (1). Postoje određeni historijski tekstovi iz Starog Egipta, Stare Grčke, Rima i arapske medicine (oko 1500 godina p.n.e.), koji pokazuju načine liječenja oboljenja kičme. Prvi opisi bola u donjem dijelu leđa i lumboishialgije dolaze od Hipokrata (Hippocrates 460 – 370. godine p.n.e.). On je prvi doveo u vezu moguću povredu kičme sa paralizom donjih ekstremiteta (2,3). U prvom stoljeću prije nove ere, Anulus Aurelius Cornelius Celsus (25. god. p.n.e. – 50. god. p.n.e.), opisuje brzu smrt kao posljedicu povrede cervikalne kičme. Uz to prvi je primijetio da su komplikacije povreda kičme vezane za povredu kičmene moždine (4). Galen (129 – 210. god.) je prvi izveo eksperiment sa lezijom kičmene moždine, nakon koje je dobio slabost distalnih

segmenata ispod nivoa lezije. On je načinio inciziju medule u visini C1 - C3 segmenata i opisao potpun gubitak osjeta i slabost ispod nivoa incizije. Incizijom nivoa C4 segmenta dobio je kompletan distalni deficit uz slabost distalnih segmenata, te paralizu dijafragme i respiratornih mišića. Zaključio je da gornji ekstremiteti ostaju intaktni ukoliko se lezija načini na Th2 segmentu i niže. S obzirom na opisane eksperimente smatraju ga pionikom istraživanja spinalne anatomije i patologije (5,6). U četvrtom stoljeću nove ere Caelius Aurelianus je prvi opisao klinički fenomen poznat kao „išijas“. Njegovo najvažnije djelo je „*De morbis acutis et chronicis*“ (5).

Srednji vijek

Andreas Vesalius (1514 – 1564.) prvi je dao anatomske opis intervertebralnog diska. U svojoj knjizi „*De humani Corporis Fabrica*“ (1543.) opisao je kičmeni stub i intervertebralne prostore (7).



Slika 1. Andreas Vesalius (1514-1564.) na času anatomije sa učenicima

(https://www.researchgate.net/figure/Andreas-Vesalius-demonstrating-cadaveric-dissection-before-his-students-in-Padua-Image_fig37_352391246)

Domenico Cotugno (1736 - 1882) opisao je radikularni bol, odnosno išijas, kao zaseban klinički entitet. To je opisao u svojoj monografiji „*De ischiade nervosa commentarius*“. Dugo vremena je išijas bio poznat kao Cotugnova bolest (8).

Giovanni Morgagni (1682 - 1771) je otac moderne patološke anatomije. On je dokazao da je paraliza ekstremiteta posljedica intraspinalne lezije. Slučajevi Cowpera i Saltzmanna, Morgagni je prikazao kao primjere, tada poznate Pottove bolesti. Pokazao je da se ne radi o tumoru, nego o patologiji na intervertebralnom disku (9).

Razvoj hirurgije lumbalna diskus hernije

Godine 1829, u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), Smith je napravio prvu laminektomiju. Prvi opis traumatske rupture intervertebralnog diska dolazi od Rudolfa Virchow (1821 - 1902) 1857. godine. Obzirom da je prvi opisao rupturirani disk, dugo vremena su ekstrudirani disk i sama hernijacija nosili naziv Virchowljev tumor (10).

Ernest Lasègue (1816 - 1883) je 1864. godine opisao klinički znak koji nastaje istezanjem i podizanjem donjeg ekstremiteta, a koji se manifestira jakim radikularnim bolom ukoliko postoji kompresija korijena ishijadičnog nerva (Lasègue znak pozitivan). Ovaj znak je i danas nezaobilazan i jedan od osnovnih u neurološkoj evaluaciji pacijenta (11).

Kocher je prvi opisao stražnje pomijeranje diska 1806. godine. On je pronašao stražnje pomijeranje diska nivoa L1/L2 kod čovjeka koji je poginuo padom sa visine. Zaključio je da takvo pomijeranje diska dovodi do kompresije kičmene moždine i nervnih vlakana (12).

Feodor Krause je, 1909. godine, načinio prvo neurohirurško uklanjanje rupturiranog diska. Ovu operaciju je opisao skupa sa Oppenheimom. On je načinio medijalnu inciziju kože sa bilateralnim denudiranjem paravertebralnih mišića. Laminu je uklonio u jednom komadu. Zatim je koristio transduralnu rutu za pristup na disk i uklonio je sekvistar, kojeg je tada opisao kao hondrom. Isti zahvat je uradio Harvey Cushing 1911. godine, ali u više reeksploracija nije našao diskalnog materijala. Zbog toga je smatrao da je radikularni bol posljedica rekurentne dislokacije diska u vertebralni kanal (11,12). Prvu unilateralnu laminektomiju napravio je Alfred Taylor i to na kadaverima (13).



Slika 2. Feodor Krause (1857- 1937.) zaslužan za prvu operaciju lumbalne diskus

Hernije (<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1553350619848206>)

Joel E. Goldhwaite (1866 - 1961.) je prvi opisao povezanost između hernijacije intervertebralnog diska i Lasègueovog znaka. U istom periodu Middleton i Teacher su opisali slučaj paraplegije uzrokovane pomijeranjem diska nivoa Th12/L1 u vertebralni kanal sa posljedičnom lezijom kičmene moždine. Pacijent je umro nakon 16 dana od sepse. Na obdukciji se pokazalo da je ekstrudirani disk doveo do kompresije kičmene moždine (14).

Charles Harrison Frazier (1870 – 1936.) 1913. godine, dao je teoretski koncept pozicioniranja pacijenta kod spinalnih operacija, konkretno pozicioniranje za operaciju kičme srednjeg torakalnog regiona. Dvije godine poslije za vrijeme operacije pacijenta sa radikularnim bolom, Elsberg je našao rupturu stražnjeg longitudinalnog ligamenta. Nakon oslobađanja L5 korijena pacijent je bio dobro. Sicard je 1916. godine ustanovio da je išijas posljedica intraspinalne kompresije vlakana koja su sastavni dijelovi ishijadičnog nerva (12-15).

Alfred Adson je, 1922. godine, opisao laminektomiju kojom je uspio da odstrani protrudirani dio L4 intervertebralnog diska (15).

Putti je, 1927. godine, dao teoretsko objašnjenje pojave radikularnog bola. On je smatrao da je radikularni bol posljedica upale ishijadičnog nerva za vrijeme iritacije njegovih korijena na nivou foramena. Ova iritacija uzrokuje artritis stražnjih intervertebralnih zglobova. Stoga, radikularni bol najčešće korelira sa bolom u donjem dijelu leđa (16). Između 1927. i 1931. godine njemački patolog Schmorl je vršio detaljna i intenzivna istraživanja anatomije i patologije intervertebralnog diska. Njegovi rezultati su bazirani na radiološkim postmortalnim istraživanjima, nakon pažljive disekcije kičmenog stuba. On je dao osnovu za moderno razumijevanje intervertebralnog diska sa veoma detaljnim opisom degenerativnih promjena na diskovima (4-6). Walter Dandy je opisao dva slučaja koja je operisao sa radikularnim bolom, 1929. godine. On je našao hrskavičavi fragment u spinalnom kanalu, što je u stvari bio ekstrudirani i sekvstrirani komad diska. Nakon toga je dao nekoliko važnih postulata vezano za lumbalni disk sindrom:

- diskus hernija nastaje kao posljedica traume,
- lumbalna kičma je predisponirana za hernijaciju,
- posterolateralna hernijacija nastaje rupturom stražnjeg longitudinalnog ligamenta,
- disk je zahvaćen procesom nalik na osteohondritis koji uzrokuje fragmentiranje diska.

U to doba je preovladavalo mišljenje da je disk hernijacija u stvari neoplastični proces (8-13).

Even Paul C. Bucy (1904 – 1992.), 1930. godine, je disk patologiju opisivao „kao tipičnu kartilaginoznu neoplazmu“. Ovaj koncept se zadržao do 1933. godine (14).

Mixer i Barr su, na jednom od najprestižnijih hirurških kongresa (*Annual Meeting of the New England Surgical Society*), 1933. godine, prezentirali vlastiti hirurški nalaz. Oni su dali nekoliko postulata:

1. rupturirani intervertebralni disk je najčešći uzrok simptoma,
2. lezija je ranije zabunom smatrana hrskavičavom neoplazmom,
3. ruptura diska je mnogo češća od hrskavičave neoplazme,
4. osnovni vid liječenja je hirurška dekompresija.

Ovaj koncept je objavljen u časopisu *New England Journal of Medicine*, augusta 1934. godine. Ovo je predstavljalo istinsku prekretnicu u hirurgiji lumbalne diskus hernije (16). Lumbalna diskektomija je postala jedna od najčešćih operacija u neurohirurgiji. Uglavnom se na disk pristupalo transduralno. Ovakve operacije su rađene makroskopski i neurohirurzi su oskudijevali za adekvatno osvijetljenje i uvećanje vidnog polja (13,14). To je promijenio Mehmet Gazi Yaşargil, koji je uveo mikroskop u operacije lumbalne diskus hernije, i inače u neurohirurgiju.

Od 1967. godine Yaşargil je koristio mikroskop, ali je prve rezultate sa serijom od 105 pacijenata objavio 1977. godine. Iste godine je Caspar objavio rezultate liječenja 102 pacijenta uz korištenje mikroskopa. Kao dio procedure Caspar je opisao medijalnu fasetektomiju. Ova tehnika doživljava popularizaciju od strane Roberta Williamsa, koji je koristio minimalnu inciziju kože u toku operacije (15,16).

Sami mikroskopi su vremenom jako usavršeni, kao i tehnike i instrumentarij. Operacije diskus hernije su postajale kraće, manje invazivne, a rezultati sve bolji. Mikrodiskektomija je postala zlatni standard u liječenju lumbalne diskus hernije. Kasnije su uvedene perkutana diskektomija, intradiskalna injekcija enzima itd (1-4).

Prva perkutana diskektomija je načinjena 1977. godine od strane Hijikata. Prvi sistem za perkutanu diskektomiju su razvili Maroon i Onik 1985. godine (5-7).

Zaključak

Lumbalna diskus hernija je jedan od najznačajnijih i najčešćih zdravstvenih problema u populaciji. Poseban mu značaj daje što dominira u mlađoj

srednjoj, radno najaktivnijoj populaciji. Postepeni razvoj hirurgije lumbalne diskus hernije je doveo do

razvoja minimalno invazivnih metoda liječenja, koje se danas rutinski koriste uz optimalan rezultat liječenja.

Reference

1. Alexander E. Lumbar disk lesions in retrospect and prospect. *Surg Neurol* 1992; 38:315–17.
2. Truumees E. A History of Lumbar Disc Herniation From Hippocrates to the 1990s. *Clin Orthop Relat Res* 215; 473:1885–95.
3. Castro I, Santos DP, Christoph DH, Landeiro JA. The history of spinal surgery for disc disease: an illustrated timeline. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63:701–6.
4. Marketos SG, Skiadas PK. Galen: a pioneer of spine research. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24:2358–62.
5. Marketos SG, Skiadas P. Hippocrates. The father of spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24:1381–7.
6. Mettler C, Mettler F. *History of Medicine: A Correlative Text*. Philadelphia, PA, USA: Blakiston; 1947.
7. Murphey F. Sources and patterns of pain in disc disease. *Clin Neurosurg* 1968; 15:343–51.
8. Olmarker K, Rydevik B. Pathophysiology of sciatica. *Orthop Clin North Am* 1991; 22:223–34.
9. Patwardhan RV, Hadley MN. History of surgery for ruptured disk. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 12:173–9.
10. Postacchini F, Postacchini R. Operative management of lumbar disc herniation: the evolution of knowledge and surgical techniques in the last century. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 108:17–21.
11. Robinson JS. Sciatica and the lumbar disk syndrome: a historic perspective. *South Med J* 1983; 76:232–8.
12. Schmorl G, Junghanns H. *The Human Spine in Health and Disease: Anatomicopathologic Studies*. 1st American ed. New York, NY, USA: Grune & Stratton; 1959.
13. Vucetic N, de Bri E, Svensson O. Clinical history in lumbar disc herniation. A prospective study in 160 patients. *Acta Orthop Scand* 1997; 68:116–20.
14. Yasargil MG, Vise WM, Bader DC. Technical adjuncts in neurosurgery. *Surg Neurol* 1977; 8:331–6.
15. An HS, Simpson JM, Stein R. Outpatient laminotomy and discectomy. *J Spinal Disord* 1999; 12:192–6.
16. Chiu JC. Evolving transforaminal endoscopic microdecompression for herniated lumbar discs and spinal stenosis. *Surg Technol Int* 2004; 13:276–86.

SPECIFIČNOSTI ANATOMSKE GRAĐE I TOPOGRAFIJE JEDARA FACIJALNOG NERVA

Medina Mujčinović¹, Zdenka Krivokuća^{1,2}

^{1,2}Katedra za anatomiju,
Medicinski fakultet,
Univerzitet u Zenici;

²Institut za anatomiju,
Medicinski fakultet Banjaluka,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Facijalni nerv

Autor za korespondenciju:

Medina Mujčinović
Katedra za anatomiju, Medicinski
fakultet
Univerzitet u Zenici
Travnička cesta 1, Zenica, Bosna i
Hercegovina
Telefon: +387 32 444 780
E-mail: medinamujcinovic98@
icloud.com

Sažetak

Živac lica, *nervus (n.) facialis* je VII kranijalni živac. ima četiri jedra, koja su smještena u tegmentumu ponsa i produžene moždine. To su: *nucleus nervi facialis*, *nucleus salivatorius superior*, *nucleus spinalis n. trigemini* i *nucleus solitarius*. *Nucleus n. facialis*, posebno visceromotorno jedro, sastoji se od velikih, tipičnih multipolarnih motoneurona, koji imaju tendenciju okupljanja u više ili manje različite podgrupe. Aksoni ovih neurona daju motornu inervaciju za sve mimične mišiće lica, platizmu, *musculus (m.) stylohyoideus*, *m. stapedius* i *venter posterior m. digastrici*. *Nucleus salivatorius (salivarius) superior*, opšte visceromotorno jedro, sadrži preganglijske parasimpatičke neurone. Grupice njegovih ćelija su izmiješane sa neuronima retikularne formacije ponsa. *Nucleus spinalis nervi trigemini*, opšte somatosenzitivno jedro, zajedničko je za *n. trigeminus* (n. V), *n. facialis* (n. VII), *n. glossopharyngeus* (n. IX) i *n. vagus* (n. X). Citoarhitektonski se ovo jedro dijeli na tri dijela: *pars oralis*, *pars interpolaris* i *pars caudalis*. *Nucleus solitarius (nucleus tractus solitarii)*, posebno i opšte viscerosenzitivno jedro, zajedničko je za n. VII, n. IX i n. X. Rostralni pol ovog jedra, označen kao *nucleus ovalis*, prima gustatorna vlakna preko n. VII.

Cilj ovog rada je, kroz pregled dostupne literature, dati osvrt na specifičnosti anatomske građe i topografije jedara VII kranijalnog živca.

Ključne riječi: *nervus facialis*, *nucleus n. facialis*, *nucleus salivatorius superior*, *nucleus solitarius*, *nucleus spinalis n. trigemini*

Uvod

Nervus (n.) facialis (n. VII) je mješoviti živac II škržnog (branhijalnog, ždrijelnog) luka, koji sadrži motorna, parasimpatička i senzitivna nervna vlakna. Izlazi iz moždanog stabla zajedno sa *n. intermedius*-om (n. VIIbis; Wrisbergov živac) u blizini kaudalne granice ponsa, na pontomedularnom žlijebu (*sulcus pontomedullaris*). Tok *n. facialis*-a definisan je na temelju njegovog odnosa sa lobanjom i temporalnom kosti na intrakranijalni, intratemporalni i ekstratemporalni dio (1).

Sastoji se od četiri funkcionalne komponente: posebne visceralne eferentne (branhiomotorne), opšte visceralne eferentne (parasimpatičke), posebne visceralne aferentne (posebne senzitivne) i opšte somatske aferentne (opšte senzitivne) komponente. Motornim vlaknima inerviraju sve mimične mišiće lica, platizmu, *m. stapedius*, *m. stylohyoideus* te *venter posterior m. digastrici*. Parasimpatički inerviraju suznu (*glandula lacrimalis*), podviličnu (*glandula submandibularis*) i podjezičnu (*glandula*

sublingualis) žlijezdu te mukozne žlijezde nosne i usne sluznice. Posebnim senzitivna nervnim vlaknima prenosi osjećaj okusa sa prednje 2/3 jezika, a opšim senzitivnim vlaknima prenosi osjećaj grubog dodira, temperature i bola (eksteroceptivni protopatički senzibilitet) iz kože ušne školjke i vanjskog slušnog kanala (2).

Sadrži četiri jedra, koja su smještena u tegmentumu moždanog stabla. To su:

- *nucleus nervi facialis*, posebno visceromotorno jedro;
- *nucleus salivatorius superior* (*nucleus salivarius superior*), opšte visceromotorno jedro;
- *nucleus spinalis nervi trigemini*, opšte somatosenzitivno jedro, zajedničko n. V, n. VII, n. IX i n. X;
- *nucleus solitarius s. nucleus tractus solitarii*, posebno i opšte viscerosenzitivno jedro, zajedničko za n. VII, n. IX i n. X (1,2).

Živac lica (*N. facialis*)

N. facialis je VII kranijalni živac, koji se razvija iz II škrižnog luka. To je mješoviti živac, koji sadrži motorna, senzitivna i parasimpatička nervna vlakna, koja polaze ili završavaju u jedrima smještenim u moždanom stablu. Izlazi sa ventralne strane moždanog stabla zajedno sa n. VIIbis u blizini kaudalne granice ponsa, kroz pontomedularni žlijeb, lateralno od *n. abducens*-a (n. VI), a medijalno od *n. vestibulocochlearis*-a (n. VIII) (1,2). Prolazi kroz facijalni kanal (*canalis facialis*) u temporalnoj kosti i izlazi kroz stilomastoidni otvor (*foramen stylomastoideum*), nakon čega obrazuje intraparotidni splet (*plexus parotideus*) između površinskog i dubokog sloja parotidne žlijezde i dijeli se na svoje terminalne grane (3,4). *N. facialis* motorno inervira mimične mišiće lica, platizmu, *m. stapedius*, *m. stylohyoideus* te *venter posterior m. digastrici*. Parasimpatički inervira suznu, podviličnu i podjezičnu žlijezdu te mukozne žlijezde nosne i usne sluznice. Senzitivno inervira kožu uške i spoljašnjeg slušnog kanala te prenosi osjećaj okusa sa prednje 2/3 jezika (5,6,7).

Embriologija

N. facialis razvija se iz II škrižnog luka (8). Tokom treće sedmice embrionalnog života razvija se facioakustički primordij, prva prepoznatljiva struktura

facijalnog živca, iz koje se on u konačnici razvija. Tokom četvrte sedmice, n. VII se dijeli na dva dijela: bubnu vrpцу (*chorda tympani*) i glavno motorno stablo. Početkom pete sedmice razvijaju se koljenasti ganglion (*ganglion geniculi*) i *n. intermedius*. Tokom sedme i osme sedmice razvijaju se mimični mišići lica iz II škrižnog luka. Između desete i petnaeste sedmice se opsežno grana periferni segment živca. Osifikacija koštanog kanala odvija se od šesnaeste sedmice pa do rođenja (9).

Struktura i funkcija

Procijenjeno je da se *n. facialis* sastoji od 10000 nervnih vlakana, pri čemu je oko 6000 motornih, a 4000 senzitivnih i parasimpatičkih nervnih vlakna (8). Sastoji se od četiri funkcionalne komponente:

- Posebna visceralna eferentna (branhomotorna) komponenta – inervira mimične mišiće lica, platizmu, *m. stapedius*, *m. stylohyoideus* te *venter posterior m. digastrici*;
- Opšta visceralna eferentna (parasimpatička) komponenta – parasimpatički inervira suznu, podviličnu i podjezičnu žlijezdu te mukozne žlijezde nosne i usne sluznice;
- Posebna visceralna aferentna (posebna senzitivna) komponenta – prenosi osjećaj okusa sa prednje 2/3 jezika;
- Opšta somatska aferentna (opšta senzitivna) komponenta – prenosi osjećaj grubog dodira, temperature i bola iz kože ušne školjke i vanjskog slušnog kanala. (4,5)

Senzitivna i parasimpatička vlakna od moždanog stabla do koljenastog gangliona grade poseban živac *n. inintermedius*, a od gangliona su pomiješana sa motornim vlaknima, kojih ima znatno više u poređenju sa senzitivnim i parasimpatičkim vlaknima (5).

Tok i segmenti

N. facialis se sastoji od glavnog motornog stabla i *n. inintermedius*-a, koji sadrži parasimpatička i senzitivna nervna vlakna. Aksoni iz motornog jedra obilaze oko jedra abducensa (*nucleus n. abducentis*), praveći tako unutrašnje koljeno facijalisa (*genu internu n. facialis*), koje na dorzalnoj strani ponsa uzrokuje uzvišenje, koje se naziva facijalni brežuljak (*colliculus facialis*). Konačno, napuštaju moždano

stablo sa njegove ventrolateralne površine, kroz pontomedularni žlijeb (10). Parasimpatička i senzitivna nervna vlakna ne obilaze oko jedra abducensa, već direktno u sklopu *n. intermedius*-a izlaze kroz pontomedularni žlijeb, lateralno od glavnog motornog stabla facijalisa (10,11).

Tok facijalisa može se podijeliti na temelju njegovog odnosa prema lobanji i temporalnoj kosti na intrakranijalni, intratemporalni i ekstratemporalni dio (9). Intrakranijalni dio proteže se od izlaska iz moždanog stabla do ulaska u piramidu temporalne kosti. Intratemporalni dio je u piramidi temporalne kosti, a ekstratemporalni dio se nastavlja nakon izlaska živca kroz stilomastoidni otvor (1,12).

Nakon izlaska iz moždanog stabla, tok *n. facialis*-a se dijeli na šest segmenata: cisternalni, meatalni (kanalikularni), labirintni, timpanični, mastoidni i ekstratemporalni segment. Intrakranijalnom dijelu pripada cisternalni segment. Intratemporalnom dijelu pripadaju meatalni, labirintni, timpanični i mastoidni segment. Nakon izlaska kroz stilomastoidni otvor nastavlja se ekstratemporalni segment (9).

Cisternalni segment

Cisternalni segment je prvi segment facijalisa. Dug je 23-24 mm. Proteže se od ponsa do ulaska u unutrašnji slušni hodnik (*meatus acusticus internus*). Motorna vlakna obilaze oko jedra abducensa i formiraju facijalni brežuljak na podu četvrte moždane komore. Zatim, glavno motorno stablo facijalisa, praćeno *n. intermedius*-om, prolazi zajedno sa *n. VIII* kroz pontocerebelarni ugao (*angulus pontocerebellaris*) i ulazi u unutrašnji slušni hodnik. U ovom segmentu nedostaje epineurijum, koji se pojavljuje tek kada *n. facialis* uđe u facijalni kanal (*canalis facialis*). Operacije švanoma u pontocerebelarnom uglu čine *n. facialis* podložnim za iatrogene povrede, obzirom da ga je teško identifikovati, jer nema elemenata vezivnog tkiva koji ga odvajaju od tumora (4,5,8).

Meatalni (kanalikularni) segment

Meatalni (kanalikularni) segment je drugi segment facijalisa. Ovaj segment nalazi se u anterosuperiornom kvadrantu unutrašnjeg slušnog hodnika (4,5,9). Vlakna *n. VII* i *n. VIIbis* su grupisana u ovom segmentu, pri čemu motorna vlakna prekrivaju senzitivna (13). U ovom segmentu *n. facialis* ne daje nijednu bočnu granu.

Labirintni segment

Labirintni segment je treći segment facijalisa. Počinje na dnu unutrašnjeg slušnog hodnika (*fundus meatus acustici interni*). Ovaj segment je najkraći (3-5 mm) i najuži (<0,7 mm). Ima najslabiju arterijsku opskrbu pa je podložan ozljedama, a također i najčešće biva oštećen kod frakture temporalne kosti. Nalazi se odmah iznad i iza pužnice (*cochlea*) unutrašnjeg uha (13). Proteže se od ulaska u facijalni kanal do koljenastog gangliona. Facijalni kanal je koštani kanal unutar temporalne kosti, oblika slova „Z“, koji se proteže od distalnog dijela unutrašnjeg slušnog hodnika do stilomastoidnog otvora. Prvi dio facijalnog kanala usmjeren je prema naprijed. Međutim, od koljenastog gangliona njegov tok se naglo mijenja i usmjeren je prema pozadi i blago lateralno, formirajući oštar ugao promjenjivog stepena, ali obično ne manji od 75°. Ova promjena smjera facijalisa poznata je kao prvo koljeno facijalisa. Nakon izlaska iz labirintnog segmenta, glavno motorno stablo facijalisa i *n. intermedius* se konačno spajaju i formiraju jedno nervno stablo, *n. facialis* (14,15). U labirintnom segmentu, od koljenastog gangliona odvajaju se tri grane facijalisa:

- *N. petrosus major* – spaja se sa *n. petrosus profundus* u jedinstveni živac *n. canalis pterygoidei* i obezbjeđuje parasimpatičku inervaciju za suznu, nosne i nepčane žlijezde;
- *Ramus communicans cum plexus tympanico* – može se odvajati direktno od koljenastog gangliona ili iz timpaničnog segmenta;
- *N. petrosus externus* – varijabilna grana koja prenosi simpatička nervna vlakna do srednje meningealne arterije (*a. meningea media*) (4,5,9,13).

Timpanični segment

Četvrti segment facijalisa je timpanični segment. Ovaj horizontalni segment, dug 8-11 mm, proteže se od koljenastog gangliona do nivoa *stapes*-a, gdje živac skreće prema dolje, ispod lateralnog polukružnog kanala (*canalis semicircularis lateralis*). Smješten je u medijalnom zidu šupljine srednjeg uha, neposredno ispod lateralnog polukružnog kanala. U ovom segmentu *n. facialis* ne daje nijednu bočnu granu (4,5,13).

Mastoidni segment

Distalni kraj timpaničnog segmenta leži neposredno iznad piramidalnog uzvišenja (*eminentia pyramidalis*) u kojem se nalazi *m. stapedius*. Ovdje dolazi do još jedne nagle promjene smjera facijalnog živca, koji pravi okret od 90° - 125° i mijenja smjer iz posterolateralnog u vertikalni silazni (descendentni) smjer. Ova promjena smjera, poznata kao drugo koljeno facijalisa, leži lateralno i posteriorno od piramidalnog uzvišenja i označava početak mastoidnog segmenta.

Mastoidni segment je najduži intratemporalni segment facijalisa, prosječne dužine oko 15 mm. Proteže se od kraja timpaničnog segmenta do stilomastoidnog otvora. U ovom segmentu odvajaju se tri grane:

- *N. stapedius* – motorna grana, koja inervira najmanji poprečnoprugasti mišić, *m. stapedius*, u srednjem uhu;
- *Chorda tympani* – terminalni ogranak *n. intermedius*-a, koji prenosi osjećaj okusa sa prednje 2/3 jezika;
- Senzitivna grana koja se spaja sa *r. auricularis n. vagi*.

Chorda tympani prenosi osjećaj okusa sa prednje 2/3 ipsilateralne polovine jezika. Osjetljivost jezika za okus će biti očuvana ako je *n. facialis* oštećen ispod mjesta odvajanja bubne vrpce. Osjećaj dodira iz prednjeg dijela jezika prenosi se preko *n. mandibularis*-a, što znači da utrnulost jezika nije uzrokovana oštećenjem facijalisa. Osjet okusa i dodira stražnje 1/3 jezika prenosi se preko *n. glossopharyngeus*-a (n. IX) (4,5,9,13).

Ekstratemporalni segment

Završni segment facijalisa je ekstratemporalni segment. Ovaj segment počinje nakon izlaska živca iz temporalne kosti kroz stilomastoidni otvor. Nakon izlaska, *n. facialis* daje dvije grane:

- *N. auricularis posterior* – motorno inervira *m. auricularis posterior*, *m. auricularis superior* i *venter occipitalis m. occipitofrontalis*;
- *R. digastricus* – motorno inervira *venter posterior m. digastici*; od njega se odvaja fini *r. stylohyoideus*, koji inervira istoimeni mišić.

Zatim ovaj segment ulazi u parotidnu žlijezdu i dijeli je na površinski i duboki režanj. U parotidnoj žlijezdi n. VII se dijeli na dva glavna stabla: gornji temporofacijalni i donji cervikofacijalni, koji obrazuju intraparotidni splet (*plexus parotideus*). Iz intraparotidnog spleta izlazi 5 završnih grana. To su: sljepoočne (*rami temporales*), jabučne (*rami zygomatici*), obrazne (*rami buccales*), ivična grana donje vilice (*ramus marginalis mandibulae*) i vratna grana (*ramus colli*) (4,5,9,13).

Sljepoočne grane (*rami temporales*), najčešće 3, izbijaju kod gornje ivice parotidne žlijezde, prelaze preko zigomatičnog luka (*arcus zygomaticus*) i inerviraju mišiće prednje strane ušne školjke (*m. auricularis anterior et superior*), prednji trbuh okcipitofrontalnog mišića (*venter frontalis m. occipitofrontalis*), dio kružnog mišića očnih kapaka (*m. orbicularis oculi*) i *m. corrugator supercilii* (13).

Jabučne grane (*rami zygomatici*), najčešće 3-4, izbijaju kod gornjeg dijela prednje ivice parotidne žlijezde, prelaze preko jabučne kosti (*os zygomaticum*), inerviraju *m. zygomaticus major* i *m. zygomaticus minor* te završavaju u kružnom mišiću očnih kapaka (*m. orbicularis oculi*) (4,5).

Obrazne grane (*rami buccales*), najčešće 3-4, izlaze iz parotidne žlijezde kod njene prednje ivice, pružaju se horizontalno naprijed i inerviraju *m. buccinator*, *m. levator labii superioris*, *m. levator labii superioris alaeque nasi*, *m. nasalis*, *m. orbicularis oris* i *m. levator anguli oris* (4,13).

Ivična grana donje vilice (*ramus marginalis mandibulae*) prati donju ivicu mandibule i inervira mišiće donje usne i brade (dio *m. orbicularis oris*-a, *m. risorius*, *m. depressor labii inferioris*, *m. depressor anguli oris* i *m. mentalis*) (4,5).

Vratna grana (*ramus colli*) izlazi iz parotidne žlijezde kod njenog donjeg pola, prelazi u predio vrata ispod potkožnog mišića vrata (*platysma*), kojeg inervira i spaja se sa senzibilnim ogranakom vratnog spleta (*plexus cervicalis*), koji se naziva *n. transversus colli*. Preko te anastomoze (prije nazivana *ansa cervicalis superficialis*) živcu *n. transversus colli* pristupaju motorna vlakna za platizmu (9).

Vaskularizacija

N. facialis ishranjuje nekoliko arterija. Početni, intrakranijalni dio živca mogu da snabdijevaju

ogranci *a.-e cerebelli anterior inferior* (AICA) (16). Međutim, ovaj dio živca, kao i njegov dio u unuštašnjem slušnom hodniku, vaskularizuje *a. labyrinthi*. Segmenti živca u gornjem dijelu koštanog kanala piramide najčešće ishranjuje *ramus petrosus a.-e meningae mediae*. Petrozna grana učestvuje i u snabdijevanju *n. trigeminus-a*, čime se mogu objasniti kombinovane periferne lezije *n. V* i *n. VII* nakon okluzije *a.-e meningae mediae* (17). Najzad, segment facijalnog živca u donjem dijelu koštanog kanala vaskularizuje *a. stylomastoidea*, koja potiče iz *a.-e auricularis posterior* (50%) ili iz *a.-e occipitalis* (50%) (16). Nakon izlaska kroz stilomastoidni otvor, *n. VII* ishranjuju grane *a.-e stylomastoideae* (17).

Jedra *N. facialis-a*

N. facialis ima četiri jedra. To su:

- *nucleus nervi facialis*, posebno visceromotorno jedro;
- *nucleus salivatorius superior* (*nucleus salivarius superior*), opšte visceromotorno jedro;
- *nucleus spinalis nervi trigemini*, opšte somatosenzitivno, zajedničko za *n. V*, *n. VII*, *n. IX* i *n. X*;
- *nucleus solitarius s. nuclei tractus solitarii*, posebno i opšte viscerosenzitivno jedro, zajedničko za *n. VII*, *n. IX* i *n. X* (1,2).

Ova jedra leže u tegmentumu ponsa i produžene moždine (18,19).

Nucleus nervi facialis

Nucleus n. facialis je posebno visceromotorno jedro. Nalazi se u ponsu u stubu posebnih visceromotornih (PVM) jedara (20). Ima oblik stubića, koji leži u tegmentumu ponsa, uronjen u ventrolateralni dio retikularne formacije (21). Smješten je odmah iza zadnje ivice facijalnog brežuljka, ventromedijalno od spinalnog jedra trigeminalnog živca (*nucleus spinalis n. trigemini*), dorzalno od medijalnog lemniskusa (*lemniscus medialis*), a dorzolateralno od lateralnog lemniskusa (*lemniscus lateralis*) i spinotalamičkog puta (*tractus spinothalamicus*) (21,22). Motorno jedro facijalisa se još naziva i branhiomotorno jedro, obzirom da njegova posebna visceralna eferentna vlakna inervišu ipsilateralne mišiće II ždrijelnog

(branhijalnog) luka: mimične mišiće lica, platizmu, *venter posterior m. digastrici*, *m. stylohyoideus* i *m. stapedius* (23,24).

Organizacija i topografija neurona

Nucleus n. facialis dugačak je oko 4 mm, a sastavljen je od velikih, tipičnih multipolarnih motoneurona. Ove stanice imaju tendenciju okupljanja u više ili manje različite podgrupe (20). U skladu sa Pearson-ovim (25) istraživanjima, razlikujemo sljedeće podgrupe motoneurona: dorzalnu, intermedijarnu, medijalnu, ventralnu, ventromedijalnu i ventrolateralnu grupu. Odnos ovih podgrupa prilično je konstantan duž cijelog jedra (26).

Postoje male razlike u veličini i rasporedu neurona u nekim grupama. Ventralnu grupu karakteriše prisutnost relativno malih, dorzalnu grupu prisutnost relativno velikih, a medijalnu grupu rastresit raspored neurona (20,21). Ovakva organizacija motoneurona *nucleus n. facialis-a* podijeljenih u 4 ili 5 grupa kod primata, potvrđena je eksperimentima na majmunima.

Svaka grupa motoneurona zadužena je za inervaciju određene skupine mišića na ipsilateralnoj strani. Lateralna grupa inervišu perioralne i nazolabijalne mišiće. Jedna studija o motorom jedru facijalisa izvijestila je da motoneuroni koji inervišu perioralne mišiće čine najveći postotak ukupnog volumena jedra kod humanog fetusa (38-46% ukupnog volumena *nucleus n. facialis-a*) (20). Medijalna grupa je mala kod ljudi i inervišu mišiće ušne školjke i *m. stapedius*. Dorzalna i intermedijarna grupa inervišu *m. orbicularis oculi*, *venter frontalis* *m. occipitofrontalis* te mišiće poglavine, dok ventralna grupa inervišu platizmu i prednje mišiće vrata. Poređenje grupa motoneurona kod životinja i čovjeka pokazalo je veliku sličnost, osim što je lateralna grupa kod čovjeka posebno izražena, dok je medijalna grupa jako mala (23,26).

Paxinos i saradnici (27,28) su napravili nešto drugačiju podjelu ovih grupa. Oni dijele ventralnu, ventromedijalnu i ventrolateralnu grupu u lateralnu i ventrolateralnu, koje su zadužene za inervaciju perioralnih mišića i platizme.

S druge strane, Carpenter (29), Ilić, Blagotić i sar. (30) dijele motorno jedro facijalisa na četiri podgrupe: ventromedijalnu, dorzomedijalnu,

intermedijarnu i lateralnu. Prema njihovim opažanjima, ventromedijalna podgrupa inervirše platizmu. Dorzomedijalna podgrupa inervirše mišiće ušne školjke i okcipitalne mišiće. Intermedijarna podgrupa inervirše mišiće čela i *m. orbicularis oculi*, a lateralna podgrupa inervirše *m. buccinator* i perioralne mišiće. Stanice iz medijalne podgrupe inervirše *m. stapedius*, a nije poznato koje podgrupe inervirše *m. stylohyoideus* i *venter posterior m. digastrici* (29,31).

Motoneuroni su organizovani u longitudinalne stubiće. Smatra se da iznenađujuće veliki volumen *nucleus n. facialis*-a kod čovjekolikih majmuna i čovjeka odražava povećanu diferencijaciju mimičnih mišića lica. U ovoj analizi broj neurona u ljudskom motornom jedru facijalisa procijenjen je na oko 6000 (26,29). U mišićima lica je opisano nekoliko mišićnih vretena. Prisustvo mišićnih vretena sugerirše postojanje γ -eferentnih vlakana i dovodi do pretpostavke da su γ -motoneuroni pomiješani sa α -motoneuronima u jedru facijalisa (22,23)

Embriološki, motoneuroni koji inervirše mišiće ždrijelnih lukova tvore kontinuiranu kolonu u parasagitalnoj ravni sastavljenju od *nucleus motorius n. trigeminii*, *nucleus n. facialis* i *nucleus ambiguus* (25). Ova kolona leži ventrolateralno od kolone opštih somatomotornih jedara, duboko u retikularnoj formaciji moždanog stabla. Ovakav položaj posebnih visceromotornih jedara je posljedica migracije njihovih neurona u toku procesa formiranja IV moždane komore (21,22). Nekoliko malih skupina motoneurona može se naći razbacano u ovoj ravni, kao npr. *nucleus nervi facialis accessorius* koji inervirše *venter posterior m. digastrici*. Motoneuroni koji inervirše *m. stapedius* leže razbacani na granici između *nucleus n. facialis* i gornjeg olivarnog kompleksa. Dio ove kolone također su i motoneuroni *nucleus retrotrigeminalis*-a koji inervirše *venter anterior m. digastrici*, a kod nekih vrsta može se pronaći i pomoćno jedro abducensa, koje inervirše *m. retractor bulbi* i niktirajuću membranu. Nema dokaza o postojanju ovog jedra kod ljudi, jer ne posjeduju ovaj mišić i membranu (26).

Migracija motoneurona facijalnog jedra tokom razvoja dovodi do zavijanja njegovih eferentnih vlakana unutar moždanog stabla (1-18). Inicijalno, motorna vlakna prolaze dorzomedijalno da bi dospjela do medijalne površine jedra abducensa. Zatim idu ascendentno 2 mm, a onda zavijaju oko

dorzalne i rostralne površine jedra abducensa da bi konačno prošla ventrolateralno između motornog jedra facijalisa i spinalnog jedra trigeminusa (19,32). Ovo zavijanje vlakana formira unutrašnje koljeno facijalisa (*genu internu n. facialis*), koje na dorzalnoj strani ponsa uzrokuje uzvišenje, koje se naziva facijalni brežuljak (*colliculus facialis*) (18).

Nastanak unutrašnjeg koljena facijalisa se objašnjava na principu migracije ćelija u toku embrionalnog razvoja. Naime, u ranom embrionalnom periodu motorni neuroni za odgovarajuća jedra abducensa i facijalisa bili su međusobno isprepleteni. Naknadno je došlo do izdvajanja i ventrolateralnog pomijeranja motornog jedra facijalisa pod dejstvom *nucleus i tractus spinalis n. trigemini* (pojava poznata kao *nerobiotaxis*). Pravac pružanja korijenih vlakana pokazuje put kretanja njegovog motornog jedra do konačnog položaja motornog dijela facijalisa (18,20).

Funkcija

Motorno jedro facijalisa sadrži motoneurone koji inervirše mimične mišiće lica, platizmu, *m. stapedius*, *m. stylohyoideus* te *venter posterior m. digastrici*, koji se razvijaju iz II škrgnog luka. Mišići lica su pod dvojnomo kontrolom: voljnom i emocionalnom. Emocionalna kontrola objašnjava se povezanošću supranuklearnih veza motornog jedra facijalisa sa limbičkim sistemom preko *nucleus accumbens*-a i *gyrus cinguli*-ja. Zbog toga se kod pacijenata sa supranuklearnom lezijom može pojaviti disocijacija između voljnih i emocionalno uslovljenih facijalnih ekspresija, npr. pacijent se ne može nasmijati kada mu naredimo da to uradi, ali se može nasmijati na dobru šalu, koju on smatra zanimljivom. Ovo zapažanje nam govori da su voljni i emocionalni putevi odvojeni (22,26).

Motorno jedro facijalisa provodi eferentnu komponentu refleksa, koji su pokrenuti stimulacijom drugih senzornih kranijalnih živaca, kao npr. treptanje u kornealnom refleksu, forsirano zatvaranje očiju pri kihanju, kontrakcija *m. orbicularis oculi*-ja pri blještavom svjetlu i kontrakcija *m. stapedius*-a pri glasnom zvuku (19-26).

Centralna i periferna pareza facijalisa

Kod primata, vlakna kortikonuklearnog puta (*tractus corticonuclearis seu corticobulbaris*) završavaju

izravno na motoneuronima motornog jedra facijalisa i na interneuronima retikularne formacije oko jedra. Te projekcije su bilateralne. Otkriveno je da se sva kortikalna područja lica projektuju na sve podgrupe motoneurona unutar jedra, ali različitim intenzitetom. Naime, primarni motorni korteks, kaudalni cinguladni korteks, ventralni i lateralni premotorni korteks projektuju se snažno na kontralateralne perioralne mišiće, dok se suplementarni motorni korteks i rostralni cinguladni korteks projektuju bilateralno na mišiće ušne školjke i periorbitalne mišiće (33). Intermedijarni dio ovog jedra, koji inervira mišiće gornjeg dijela lica povezan je obostrano sa kortikalnim centrom, dok su ostali dijelovi jedra, koji inerviraju mišiće donjeg dijela lica u vezi samo sa kontralateralnim motornim centrom u kori velikog mozga (28). Zbog ovakve projekcije vlakana kortikonuklearnog puta, supranuklearna lezija, tj. lezija gornjeg motoneurona, uzrokovat će parezu ili paralizu samo kontralateralne donje polovine lica, ali ne i gornje. To je zato što gornju polovinu lica bilateralno inervira primarni motorni korteks, dok donju polovinu lica inervira samo kontralateralni primarni motorni korteks.

Kod ovih bolesnika dolazi do brisanja nazolabijalne brazde i spuštanja ugla usana na zahvaćenoj strani, ali su mišići gornje polovine lica očuvani i mogu se micati. Ovaj tip pareze/paralize naziva se centralna pareza/paraliza facijalisa (34).

Infranuklearna lezija, tj. lezija donjeg motoneurona uzrokovat će parezu ili paralizu jedne polovine lica na ipsilateralnoj strani. Ovi bolesnici osim što imaju izbrisanu nazolabijalnu brazdu i spušten ugao usana, nemaju sposobnost naboranja čela i treptanja na zahvaćenoj strani. U težim slučajevima širi se očni procjep i oko se ne može zatvoriti što često dovodi do iritacije konjunktive i sušenja rožnice. Osjet dodira je očuvan, osim u malom području vanjskog slušnog kanala te iza uha. Također je oštećena i salivacija, čulo okusa i lakrimacija (suzenje), a izražena je hiperakuzija (ekstremna osjetljivost na zvučne podražaje u okolini). Ovaj tip pareze/paralize naziva se periferna pareza/paraliza facijalisa (35).

Najčešći tip pareze facijalisa je Bellova pareza. Nepoznatog je uzroka, a čini 72% svih pareza facijalisa. Drugi uzroci, kao što su tumori i infarkti ponsa, rjeđe uzrokuju izolovanu parezu facijalisa (36,37).

Nucleus salivatorius (salivarius) superior

Nucleus salivatorius (salivarius) superior ili gornje pljuvačno jedro je opšte visceromotorno, parasimpatičko jedro, koje sadrži preganglijske parasimpatičke neurone.

Nalazi se u retikularnoj formaciji ponsa u vegetativnom stubu jedara. Postavljeno je spolja i nešto ventralnije od zadnjeg kraja facijalnog živca (38).

Organizacija i topografija neurona

Ovo slabo definisano jedro nije morfološki jasno locirano, a grupice njegovih ćelija su izmiješane sa neuronima retikularne formacije (30). Studije su pokazale da preganglijski parasimpatički neuroni tvore neprekidni stanični stub u dorzalnom dijelu tegmentuma moždanog stabla, neposredno medijalno od *sulcus limitans*-a. Stanice dorzalnog jedra vagusa (*nucleus dorsalis nervi vagi*) čine kaudalni dio ovog stuba; stanice u više rostralnim regijama su manje kompaktne i raspoređene u širokom području retikularne formacije. U ponsu stanice ovog stuba leže između usamljenog jedra (*nucleus solitarius*) i motornog jedra facijalisa (39).

Funkcija

Preganglijska parasimpatička vlakna iz gornjeg pljuvačnog jedra idu preko intermedijarnog živca, ali u blizini vanjskog koljena facijalisa, ona se dijele u dvije grupe: a) jedna grupa vlakana koja preko velikog petroznog živca (*n. petrosus major*) ide do pterigopalatinskog ganglionu (*ganglion pterygopalatinum*) i b) druga grupa vlakana koja preko bubne vrpce (*chorda tympani*) ide do podviličnog ganglionu (*ganglion submandibulare*) (40). U ovim ganglionima su sinaptičke veze sa postganglijskim neuronima. Postganglijska vlakna iz pterigopalatinskog ganglionu daju sekretornu i vazomotornu inervaciju za suznu, nosne i palatinalne žlijezde. Postganglijska vlakna iz podviličnog ganglionu daju sekretornu i vazomotornu inervaciju za podviličnu i podjezičnu žlijezdu (2,5).

Gornje pljuvačno jedro aktivira se mirisom, iritacijom rožnjače i nosa te stimulacijom gustativnih pupoljaka oralne mukoze (41).

Nucleus solitarius (Nucleus tractus solitarii)

Nucleus solitarius (nucleus tractus solitarii) (SOL) ili usamljeno jedro je posebno i opšte viscerosenzitivno jedro facijalisa, koje je zajedničko za VII, IX i X kranijalni živac. Leži u dorzalnog dijelu tegmentuma moždanog stabla, između stuba opštih visceromotornih jedara (medijalno) i opštih somatosenzitivnih jedara (lateralno) (26,42).

Organizacija i topografija neurona

Nucleus solitarius se u području produžene moždine proteže do razine kaudalnog pola dorzalnog motornog jedra vagusa (*nucleus dorsalis nervi vagi*). Oralno se proteže do razine kaudalnog pola motornog jedra facijalisa. Dugačko je približno 16 mm. U kaudalnom dijelu produžene moždine leži dorzolateralno od centralnog kanala, a njegova uzdužna os usmjerena je dorzomedijalno (43). Dorzalno se iznad centralnog kanala usamljena jedra međusobno približavaju jedan drugom, tako da zajedno poprimaju izgled obrnutog slova „V“. SOL je ventromedijalno u odnosu sa dorzalnim jedrom vagusa, a duž njegove dorzolateralne granice leže *nucleus gracilis* i *nucleus cuneatus*. *Tractus solitarius* (TSOL) se najprije uočava oko 4 mm oralno od kaudalnog pola jedra. U Nissl-obojenim preparatima, TSOL se prikazuje kao okruglo područje okruženo stanicama SOL-a (26,44,45).

U periventrikularnom dijelu medule, SOL leži na dnu IV moždane komore i zauzima lateralni položaj. Nešto je veći i duži u ovom dijelu, tako da se sada njegov ventralni pol proteže mnogo ventralnije nego ventralni pol dorzalnog motornog jedra vagusa. Medijalno je zadržao svoj odnos sa dorzalnim jedrom vagusa, dok je lateralno u odnosu sa *nucleus gracilis*-om i *nucleus vestibularis medialis*-om. Donji pol jedra je u ovom dijelu omeđen lateralno *nucleus cuneatus*-om, ventralno centralnim jedrom medule i parvocelularnim retikularnim jedrom (*nucleus reticularis parvocellularis*) (43).

Neposredno prije završetka, SOL i TSOL, oba donekle smanjene veličine, leže dorzomedijalno od spinalnog trigeminalnog kompleksa, ventralno od medijalnog vestibularnog jedra (*nucleus vestibularis medialis*) i dorzolateralno od parvocelularnog retikularnog jedra. Zbog činjenice da se male stanice nalaze u sve tri prethodno navedene strukture, često je teško odrediti granicu SOL-a na ovom nivou (26,45).

Iako se struktura SOL-a čini ujednačenom, detaljnija istraživanja otkrila su male razlike u rasporedu i strukturi stanica u 3 područja (46).

Onaj dio jedra koji leži dorzalno od TSOL-a, i koji se često naziva dorzalno senzorno jedro vagusa, sastoji se uglavnom od malih, fuziformnih ili ovalnih stanica, koje sadrže vrlo oskudnu citoplazmu i blago obojenu Nisslovu supstancu. Te su stanice rastresito raspoređene, a većina njihovih uzdužnih osi usmjerene su dorzomedijalno (46).

Onaj dio jedra koji okružuje TSOL, i koji se često naziva ventralno senzorno jedro vagusa, sastoji se od stanica koje su sličnog oblika prethodnima, ali koje su mnogo veće i intenzivnije obojene. Nekoliko nervnih stanica uvijek se nalazi razbacano između vlakana TSOL-a.

Želatinozno podjedro nalazi se u dorzolateralnom uglu SOL-a u nivou *areae postremae*. U Nissl-obojenim preparatima se prikazuje kao 1-3 mala, okrugla područja sa nekoliko glijalnih elemenata i vrlo malo blijedih, malih, trouglastih ili izduženih nervnih stanica. Ovo podjedro se, također, lako razlikuje na mijelin-obojenim preparatima, na kojima se karakteriše osebujnim želatinoznim izgledom osnovne tvari i potpunim nedostatkom mijelinskih vlakana (46,47).

SOL je podijeljen na nekoliko podjedara na temelju citoarhitektonskih i histohemijskih studija. Prema McRitchie-u i Tork-u (48), unutrašnja struktura ljudskog SOL-a slična je arhitekturi SOL-a kod glodavaca i mesoždera, ali s nekim značajnim razlikama. Jedna takva razlika SOL-a kod primata je pojava tzv. ovalnog jedra (*nucleus ovalis*). Kod primata i mačaka rostralni pol SOL-a i TSOL-a proteže se više ventralno nego kod drugih vrsta, tj. iznad razine motornog jedra facijalisa. Može se vidjeti uz oralni dio spinalnog jedra trigeminusa, pa čak i glavnog jedra trigeminusa (*nucleus principalis n. trigemini*), kao izolirana grupa krupnih stanica okruženih vlaknastom kapsulom. Ove su se strukture u ranijim studijama nazivale „ovalno jedro (*nucleus ovalis*) i ovalni fascikulus (*fasciculus ovalis*)“ i nisu se opisivale kao rostralni pol SOL-a i TSOL-a. Ovalno jedro se sada opisuje kao rostralni pol *nucleus solitarius*-a, koji prima gustatorna vlakna preko n. VII (46,47,48).

Ovalno jedro može se vidjeti kao mala, izdužena, neupadljiva struktura smještena u dorzolateralnom tegmentumu oralnog dijela medule i kaudalnog dijela

ponsa. Leži duž dorzalne ili dorzolateralne granice oralnog dijela spinalnog jedra trigeminusa. Proteže se od oralnog pola dorzalnog motornog jedra vagusa do kaudalnog pola glavnog jedra trigeminusa na udaljenosti od 5 mm. Cijelim obimom je okružen longitudinalno pružajućim mijelinskim vlaknima (49).

Na svakom poprečnom presjeku jedro izgleda kao 5-20 stanica raspoređenih u jednu ili dvije male grupe. Stoga se u Nissl-obojenim preparatima jedro lako može previdjeti, dok je u mijelin-obojenim preparatima ovalno jedro jasno ograničeno prstenom mijelinskih vlakana. Ta su vlakna više uočljiva oko kaudalnog nego oko oralnog pola jedra (26,49).

Stanice koje grade ovalno jedro su male, punašne, okrugle ili ovalne, pravilnog obrisa i kratkih dedrita. Imaju relativno veliko jedro, a citoplazma im je tamno i difuzno obojena (46,49).

Funkcija

SOL je glavno senzorno jedro za primanje visceralnih informacija u moždano stablo. Senzorna vlakna iz okusnih pupoljaka, kao i receptori za okus i opći osjet ždrijela i grkljana prave sinapse u SOL-u. Osim toga, vlakna koja prenose gastrointestinalne, kardiovaskularne, baroreceptorske i respiratorne informacije iz perifernih receptora završavaju u ovom jedru. Njihovi centralni produžeci ulaze u TSOL i završavaju topografski unutar SOL-a (49). SOL ima dva dijela: kaudalni i rostralni dio. Kaudalni dio jedra prvenstveno reguliše funkciju kardiopulmonalnog centra u moždanom stablu kao i funkciju gastrointestinalnog sistema. Rostralni dio je *nucleus gustatorius* i on prima okusne informacije od hemoreceptora na jeziku i epiglotisu preko aferentnih vlakana VII, IX i X kranijalnog živca. Okusna vlakna čine posebnu visceralnu aferentnu komponentu facijalisa. U *nucleus gustatorius*-u nalazi se neuron II gustativnog puta (19, 49). SOL je složeni integracijski centar koji prenosi senzorne informacije koje kontrolišu čulo okusa, disanje, gutanje i kardiovaskularne funkcije. Projekcije iz SOL-a do centra za disanje, gutanje i kardiovaskularnu regulaciju u produženoj moždini su vitalne za preživljavanje. SOL također ima ulogu u nekim osnovnim refleksima kao što su gag refleks, refleks kašlja, refleks povraćanja, kao i barorefleksima, hemorefleksima, respiratornim refleksima i gastrointestinalnim refleksima (26,49).

Nucleus spinalis nervi trigemini (SpV)

Nucleus spinalis nervi trigemini (SpV) je opšte somatosenzitivno jedro zajedničko za V, VII, IX i X kranijalni živac, koje malim dijelom pripada facijalisu. Leži u dorzalnom dijelu tegmentuma moždanog stabla, lateralno od stuba viscerosenzitivnih jedara. Lateralno od njega, cijelom dužinom jedra pruža se kičmeni snop (*tractus spinalis n. trigemini*) kojeg grade nishodne grane senzitivnog korijena trigeminusa, kao i centralni produžeci ćelija senzitivnih gangliona VII, IX i X moždanog živca. Ovo jedro sadrži neurone II senzitivnog puta (*tractus trigeminothalamicus anterior*) koji sprovodi opšti (površni i duboki) svjesni senzibilitet glave. U sklopu ovog puta se preko *n. intermedius*-a sprovodi osjećaj bola, temperature i dodira iz kože ušne školjke i spoljašnjeg slušnog kanala (26,46).

SpV se proteže od kaudalnog dijela pontinskog jedra trigeminusa kroz produženu moždinu do zadnjih rogova sive mase drugog vratnog segmenta (C2) kičmene moždine. Citoarhitektonski se ovo jedro dijeli na tri dijela: *pars oralis* (SpVo), *pars interpolaris* (SpVi) i *pars caudalis* (SpVc). *Pars oralis* je rostralni dio jedra, koji se proteže od ponsa do sredine produžene moždine. *Pars interpolaris* je srednji dio jedra, koji leži u sredini produžene moždine, a *pars caudalis* je kaudalni dio jedra, koji se proteže od donjeg kraja produžene moždine do zadnjih rogova sive mase drugog vratnog segmenta (C2) kičmene moždine. Neuroni koji učestvuju u izgradnji *pars oralis* i *pars interpolaris* veoma podsjećaju na ćelije gelatinozne supstance (*substantia gelatinosa*), dok neuroni koji grade *pars caudalis* imaju sličnost sa neuronima zadnjih stubova sive mase kičmene moždine (*columna posterior s. dorsalis medullae spinalis*) (26,46).

Organizacija i topografija neurona

Citoarhitektura *pars caudalis*-a (SpVc-a) u suštini je ista kao citoarhitektura vrha dorzalnog roga kičmene moždine. Mogu se razlikovati 3 podzone: marginalna zona (lamina 1), gelatinozna supstanca (lamina 2) i magnocelularna zona (lamina 3 i 4) (35-50). Osim toga, neki autori prepoznaju dublju zonu, koja odgovara laminama 5 i 6 kičmene moždine (51).

Marginalna zona odgovara *nucleus marginalis*-u (Rexedova lamina 1) u kičmenoj moždini, a sastoji

se od tankog sloja stanica koje sadrže velike, fuziformne, tamno obojene, multipolarne neurone, od kojih su neki promjera većeg od 60 μm (45). Uzdužne osi ovih stanica upravljene su paralelno sa granicom zone (44).

Gelatinozna supstanca je najveća od ovih zona, a ima karakterističan potkovičast izgled, koji se vidi i na Nissl- i na mijelin-obojenim preparatima. Ova zona je analogna Rexedovoj lamini II (*substantia gelatinosa Rolandi*) u kičmenoj moždini. Građena je od malih, tijesno zbijenih, svijetlo obojenih stanica, ovalnog ili vretenastog izgleda, dijametra 10-20 μm (50,51). Raspoređene su tako da su njihove uzdužne osi usmjerene prema hilusu potkovice (50). Ova zona snažno reaguje na AchE i bogata je neuropeptidima kao što su supstanca P, CGRP, holecistokinin, somatostatin i enkefalin. Ova zona također sadrži i NGFR, trkA, koji je posebno prisutan u pre i perinatalnom ljudskom tkivu, ali ga ima i kod odraslih (51,52).

Magnocelularna zona zauzima hilus potkovice i odgovara Rexedovim laminama III i IV (*nucleus proprius*) zadnjeg roga kičmene moždine. Građena je od malih i srednje velikih (25 μm), svijetlo obojenih stanica, te od većih stanica fuziformnog izgleda, koje sadrže obilnu Nisslovu supstancu. Međutim, ponekad su stanice koje grade magnocelularnu zonu tanke i stoga tamno obojene. Velika većina stanica podsjeća na stanice *nucleus cuneatus lateralis*-a (51).

Pars interpolaris (SpVi) se sastoji od difuzno raspoređenih, blago obojenih, malih ili srednje velikih, ovalnih, fuziformnih ili trouglastih stanica među kojima su razbacane veće punašne stanice s ekscentričnim jedrima i periferno postavljenim Nisslovim granulama. Ove posljednje stanice slične su onima u *nucleus cuneatus lateralis*-u. Ovaj citoarhitektonski obrazac ujednačen je u cijelom SpVi, tako da nema podjele na podzone. Oralni pol SpVi obilježen je iznenadnom promjenom staničnog obrasca u *pars oralis* (SpVo) (53).

Pars oralis (SpVo) je na poprečnim presjecima ovalnog oblika, a njegova veličina progresivno raste idući od kaudalnog prema oralnom polu (54). Sastoji se od gusto raspoređenih, iregularno orijentisanih, malih stanica, dok su u blizini oralnog pola stanice veće i manje kompaktno raspoređene (55).

Stanice spinalnog trigeminalnog kompleksa stvaraju kvintotalamička vlakna, koja dopijevaju do

ventralnog posteromedijalnog jedra kontralateralnog talamusa (*nucleus ventralis posteromedialis*). Kod majmuna, ova vlakna se ukrštaju i prolaze oralno kroz bijelu masu između donjeg olivarnog kompleksa i piramide produžene moždine (54).

Funkcija

SpVo sudjeluje u prenosu bolnih stimulusa unutrašnjih područja nosa i usta. Prima opsežne informacije iz intraoralnih struktura, uključujući zubnu pulpu i parodont, te su kod ljudi lezije SpVo povezane sa gubitkom oralnog osjeta (26-35).

SpVi prima senzitivne informacije iz kože središnjeg dijela lica, i što je važno, kod štakora, iz područja brkova. SpVi je centralni dio spinalnog jedra trigeminusa sa drugačijom strukturom, a vjerovatno i funkcijom, od laminiranog SpVc. Jedna bitna razlika SpVi u trigeminalnom kompleksu su njegove intranuklearne veze, što ukazuje da učestvuje u intratrigeminalnoj koordinaciji. Druga razlika jeste njegova povezanost sa malim mozgom, koju nemaju druga dva dijela spinalnog jedra trigeminusa. Ta veza je jako bitna kod štakora, jer se senzitivni signali iz brkova šalju do malog mozga, što je esencijalno za njihovu motornu koordinaciju. Naime, štakori bez brkova hodaju ataksično, što nije slučaj kod ljudi (52,53).

Kaudalni dio spinalnog jedra trigeminusa (SpVc) usko je povezan s obradom nociceptivnih informacija iz područja čela, obraza i vilice. Njegova citoarhitektura tačno odgovara onoj vrha dorzalnog roga kičmene moždine, dok je citoarhitektura SpVi i SpVo potpuno različita od nje, što implicira funkcionalnu razliku između ova tri dijela. Međutim, te funkcionalne razlike nisu u potpunosti razjašnjene (55).

Zaključak

N. facialis je mješoviti kranijalni živac, koji izlazi iz moždanog stabla iz četiri različita jedra i ima složen anatomski put, podijeljen na intrakranijalne i ekstrakranijalne segmente. Posebno visceromotorno jedro, *nucleus n. facialis*, sastoji se od velikih, tipičnih multipolarnih motoneurona, koji se okupljaju u podgrupe. Svaka podgrupa zadužena je za inervaciju određene skupine mišića lica na ipsilateralnoj strani. *Nucleus salivatorius (salivarius) superior*, opšte visceromotorno jedro, sadrži preganglijske

parasimpatičke neurone, a grupice njegovih ćelija izmiješane sus a neuronima retikularne formacije ponsa. *Nucleus solitarius (nucleus tractus solitarii)*, posebno i opšte viscerosenzitivno jedro facijalisa, zajedničko je za VII, IX i X kranijalni živac. Rostralni pol ovog jedra, označen kao *nucleus ovalis*, prima gustatorna vlakna preko n. VII. *Nucleus spinalis nervi trigemini*, opšte somatosenzitivno jedro, zajedničko

je za V, VII, IX i X kranijalni živac. Citoarhitektonski se ovo jedro dijeli na tri dijela: *pars oralis*, *pars interpolaris* i *pars caudalis*. Neuron koji učestvuje u izgradnji *pars oralis* i *pars interpolaris* veoma podsjećaju na ćelije gelatinozne supstance, dok neuron koji grade *pars caudalis* imaju sličnost sa neuronima zadnjih stubova sive mase kičmene moždine.

Reference

1. Leblanc A. Imagerie anatomique des nerfs crâniens. In: Méthodes d'investigation par imagerie par résonance magnétique et scanner. Berlin: Springer Verlag; 1989.
2. Lacombe H. Anatomie fonctionnelle du nerf facial. Neurochirurgie 2009; 55(2):113—9.
3. Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B. Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. Otolaryngol Clin North Am 2016; 49(2):273-84.
4. Takezawa K, Townsend G, Ghabriel M. The facial nerve: anatomy and associated disorders for oral health professionals. Odontology 2018; 106(2):103-16.
5. Phillips CD, Bubash LA. The facial nerve: anatomy and common pathology. Semin Ultrasound CT MR 2002; 23(3):202-17.
6. Wilson-Pauwels L, Stewart PA, Akesson EJ, Spacey SD. Cranial Nerves: Function and Dysfunction. 3rd edition. PMPH USA Ltd, 2010.
7. Yang SH, Park H, Yoo DS, Joo W, Rhoton A. Microsurgical Anatomy of the Facial nerve. Clinical Anatomy, 2020.
8. Sanders RD. The Trigeminal (V) and Facial (VII) Cranial Nerves: Head and Face Sensation and Movement. Psychiatry (Edgmont) 2010; 7(1):13-6.
9. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part II: Embryology. Ear Nose Throat J 2003; 82(10):764-6.
10. Myckatyn TM, Mackinnon SE. A review of facial nerve anatomy. Semin Plast Surg 2004; 18(1):5-12.
11. Martin JH. Neuroanatomy: text and atlas. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc, 2012.
12. Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ. The human nervous system: introduction and review. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.
13. Binder DK, Sonne DC, Fischbein NJ. Facial nerve. In: Cranial nerves: anatomy, pathology imaging. New York: Thieme, 2010.
14. Hong HS, Yi BH, Cha JG, Park SJ, Kim DH, Lee HK et al. Enhancement pattern of the normal facial nerve at 3.0 T temporal MRI. Br J Radiol 2010; 83(986):118—21.
15. Schünke M, Ross LM, Schulte E, Lamperti ED, Schumacher U. Thieme Atlas of anatomy: Head and Neuroanatomy. Thieme, 2007.
16. Gebarski S, Telian S, Niparko J. Enhancement along the normal facial nerve in the facial canal: MR imaging and anatomic correlation. Radiology 1992; 183(2):391-94.
17. Blunt MJ. The blood supply of the facial nerve. J Anat 1954; 88(4):520-6.
18. Wilkinson JL. Neuroanatomy for medical students. 2nd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1992.
19. Young PA, Young PH, Tolbert DL. Basic clinical neuroscience. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
20. Shindo K. Prenatal development of the human facial nucleus. Bull Kobe Med Coll 1959; 16:168—91.
21. Horn AKE. The reticular formation. Prog Brain Res 2006; 151:127-155.
22. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C, Nieuwenhuys R, Voogd J: The Human Central Nervous System. 4th ed. Berlin: Springer, 2008.
23. Martin JH. Neuroanatomy: text and atlas. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc, 2012.
24. Haines DE. Neuroanatomy: An atlas of Structures, Sections and Systems. 8th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
25. Pearson AA. Facial motor nuclei. J Comp Neurol 1946; 85:461-76.
26. Olszewski J, Baxter D. Olszewski and Baxter's Cytoarchitecture of the Human Brainstem. 3rd Revised and extended edition. Karger, 2014.
27. Paxinos G, Huang X-F. Atlas of the Human Brainstem. San Diego: Academic Press, 1995.
28. Paxinos G, Huang X-F, Sengul G, Watson C: Organisation of the brainstem; in Mai JK, Paxinos G (eds): The Human Nervous System. 3rd ed. Amsterdam: Academic Press, 2012.
29. Carpenter MB. Human Neuroanatomy. 8th Edition. Williams & Wilkins, 1983.
30. Ilić A, Blagoić M i sar. Anatomija centralnog nervnog sistema. Beograd: Savremena administracija, 2007.
31. Courville J. The nucleus of the facial nerve: The relation between cellular groups and peripheral branches of the nerve. Brain Res 1966; 1:338-54.
32. Kiernan JA. Barr's The human nervous system: an anatomical viewpoint. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

33. Morecraft RJ, Louie J, Herrick JL, Stilwell-Morecraft KS. Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate: a new interpretation of the effects of stroke and related subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. *Brain* 2001; 124:176-208.
34. Romanes JG. The peripheral nervous system. Oxford: Oxford University Press; 1981.
35. Roh J-K, Kim B-K, Chung J-M. Combined peripheral facial and abducens nerve palsy caused by caudal tegmental pontine infarction. *Eur Neurol* 1999; 41:99-1.
36. Reich SG. Bell's palsy. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23(2):447-66.
37. Gilden DH. Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2004; 351:1323-31.
38. Bijlani V, Keswani NH. The salivatory nuclei in the brainstem of the monkey (*Macaca mulatta*). *J Comp Neurol* 1970; 139:375-84.
39. Brown JC, Howlett B. The facial outflow and the superior salivatory nucleus: an histochemical study in the rat. *J Comp Neurol* 1968; 134:175-92.
40. Spalton D, Hitchings R, Hunter P. Atlas of Clinical Ophthalmology. 3rd ed. New York: Elsevier/Mosby, 2005.
41. Khoury JN, Mihailidis S, Ghabriel M, Townsend G. Applied anatomy of the pterygomandibular space: improving the success of inferior alveolar nerve blocks. *Aust Dent J* 2011; 56:112-21.
42. Beckstead RM, Norgren R. An autoradiographic examination of the central distribution of the trigeminal, facial, glossopharyngeal, and vagal nerves in the monkey. *J Comp Neurol* 1979; 184:455-72.
43. Blessing WW. Lower brain stem regulation of visceral, cardiovascular, and respiratory function. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004.
44. Bradley RM, King MS. The role of the nucleus of the solitary tract in gustatory processing. Boca Raton: Taylor & Francis, 2007.
45. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing, rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26:239-66.
46. Koutcherov Y, Huang X-F, Halliday G, Paxinos G. Organisation of human brain stem nuclei. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004.
47. Norgren R. Gustatory system. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1995.
48. McRitchie DA, Tork I. The Internal Organisation of the human solitary nucleus. *Brain Res Bull* 1993; 31:171-93.
49. King MS. Anatomy of the rostral nucleus of the solitary tract. Boca Raton: CRC Press, 2007.
50. Duhner R, Bennett GJ. Spinal and trigeminal mechanism of nociception. *Annu Rev Neurosci* 1983; 6:381-418.
51. Erzurumlu RS, Killackey HP. Efferent connections of the brainstem trigeminal complex with the facial nucleus of the rat. *J Comp Neurol* 1979; 188:75-86.
52. Rhoton AL, O'Leary JL, Ferguson JP. The trigeminal, facial, vagal and glossopharyngeal nerves in the monkey. *Arch Neurol* 1966; 14:530-40.
53. Waite PME, Ashwell KWS. Trigeminal sensory system. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004.
54. Jacquin MF, Rhoades RW. Cell structure and response properties in the trigeminal subnucleus oralis. *Somatosens Motor Res* 1990; 7:265-88.
55. Guy N, Chalus M, Dallel R, Voisin DL. Both oral and caudal parts of the spinal trigeminal nucleus project to the somatosensory thalamus in the rat. *Eur J Neurosci* 2005; 21:71-754.

PROFILAKSA INFEKCIJA UZROKOVANIH RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM

Orhana Grahić-Mujčinović, Elma Smajlović, Amila Alić

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

Kratki naslov:

Profilaksa RSV infekcija

Autor za korespondenciju:

Orhana Grahić Mujčinović
Odjel pedijatrije,
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67,
72000 Zenica
Bosna i Hercegovina
E.mail: orhanagrahic@yahoo.com
Telefon/mob.: +387 61 788 00

Sažetak

Respiratorni sincicijski virus (RSV) jedan je od glavnih uzročnika infekcija donjeg respiratornog trakta i najčešći razlog hospitalizacija kod novorođenčadi i dojenčadi.

U cilju prevencije težih oblika bolesti koristi se monoklonoalno antitijelo palivizumab, koje se u prvoj sezoni RSV-a primjenjuje intramuskularno u dozi 15 mg/kg svakog mjeseca tokom pet mjeseci. Studije su potvrdile visoku efikasnost i sigurnost palivizumaba i primjenjuje se u mnogim zemljama širom svijeta, američka FDA (US Food and Drug Administration) odobrila je lijek još 1998. godine, a u Bosni i Hercegovini je program imunizacije započeo u sezoni 2008/2009.

Prema trenutno važećim smjernicama u našoj zemlji imunizaciji podliježu sva djeca sa hemodinamski signifikantnim srčanim manama, djeca sa bronhopulmonalnom displazijom, prijevremeno rođena djeca gestacijske dobi manje od 29 nedelja, te ona gestacijske dobi od 29-32 nedelje sa riziko faktorima u prvoj RSV sezoni. U program su uvrštena i djeca sa imunodeficijencijama, neuromuskularnim oboljenjima, transplantirana, kao i djeca sa Down sindromom ako imaju neki od riziko faktora.

Visoka cijena ovog lijeka je glavna prepreka za njegovu širu upotrebu, evidentno je da su i u svijetu nacionalne smjernice s vremenom postale više restriktivne u pogledu upotrebe palivizumaba. S druge strane, povećan je broj RSV infekcija i hospitalizacija, koje također opterećuju zdravstveni sistem.

U svijetu se razvijaju nove strategije zaštite dojenčadi od RSV infekcija, što uključuje vakcinaciju trudnica koje u sezoni RSV virusa ulaze u zadnji trimestar trudnoće, kao i razvoj novih monoklonoalnih antitijela sa produženim djelovanjem, kako bi se imunizacijom obuhvatio veći broj djece.

Ključne riječi: respiratorni sincicijski virus, palivizumab, imunizacija

Uvod

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je virus koji izaziva infekciju disajnih puteva u bilo kojoj starosnoj dobi, ali većinom sva djeca dođu u kontakt s virusom do dobi 2 godine. Kod odraslih osoba i starije djece simptomi infekcije su najčešće blagi, ali kod imunokompromitiranih mogu biti teški, pa i fatalni. Procjenjuje se da RSV godišnje uzrokuje oko 33,1 milion infekcija, od toga 3.2 miliona hospitalizacija i 118,000 smrtnih ishoda, kao i da su 45% svih hospitalizacija i smrti djeca ispod 6 mjeseci starosti. Više od 90% smrtnih slučajeva odnosi se na nerazvijene i zemlje u razvoju (1,2).

Sporadične infekcije izazvane RSV virusom se mogu pojaviti tokom cijele godine, ali uglavnom je prisutan tokom zimskih mjeseci, na sjevernoj hemisferi sezona RSV virusa počinje od novembra do aprila. RSV najčešće izaziva bronhiolitis, infekciju malih dišnih puteva koji je samolimitirajuća blaga bolest, no ponekad nastaje tzv. nekrotizirajući bronhiolitis koji daje teže kliničke slike. Najugroženija populacija su mlađa dojenčad, osobito ona sa riziko faktorima kao što su prematurusi, imunokompromitirani, djeca sa bronhopulmonalnom displazijom i hroničnom bolesti pluća (BPD/CLD) i djeca sa urođenim srčanim anomalijama (VCC) (3).

Virus je veoma kontagiozan, može živjeti na površinama više sati, a reinfekcije su česte zbog kratkotrajnog imuniteta. Kod novorođenčadi kod koje je imuni odgovor još uvijek neadekvatan, RSV infekcija može imati veoma težak klinički tok i ostaviti trajne posljedice (4,5). Virusne respiratorne infekcije dokazano modificiraju imuni odgovor i signifikantno su vezane sa većim rizikom za rekurentni wheesing tokom prve godine života, ali i sa razvojem bronhalne asthme u kasnijoj dobi, te sniženom funkcijom pluća i mogućom alergijskom senzibilizacijom. To se posebno odnosi na infekcije sa RSV u prve 3 godine života, studije praćenja izvještavaju o incidenci rekurentnog wheesinga od 4-47%, a asthme 8-76% (6-11).

Sve više se govori i o neurološkim sekvencama RSV infekcija. Infekcija tokom trudnoće može ostaviti posljedice na razvoj djeteta, ne samo direktnim djelovanjem virusa, nego i aktivacijom imunog sistema majke. RSV može invadirati CNS i inficirati nervne ćelije, mikrogliju, neurone i astrocite i dalje poticati neuroinflamaciju. Tako provocira neurološke manifestacije u kasnijoj dobi koje se očituju

kao kognitivne smetnje i poremećaji ponašanja. Naravno, infekcija sa RSV može kao i svaka druga virusna infekcija da dovede do akutnih neuroloških komplikacija, identificiran je čitav spektar RSV povezanih akutnih neuroloških stanja: encefalitis, encefalopatije, konvulzije, imuno-posredovane bolesti nervnog sistema. Učestalost RSV encefalitisa/encefalopatije prema studijama je 1.2%-6.5% (12,13).

Sve navedene posljedice RSV infekcije reduciraju kvalitet života i povećavaju troškove zdravstvenog sistema, te je neosporno da profilaksa ima veliki značaj.

Palivizumab u profilaksi RSV infekcija

Profilaksa RSV infekcija svakako počinje općim preventivnim mjerama zaštite od respiratornih infekcija. Vakcinacija protiv RSV dugo nije bila dostupna, i prvi uspješan način za zaštitu ugroženih skupina je bio razvoj monoklonalnih antitijela kao metode pasivne profilakse protiv RSV virusa.

Prvo antitijelo razvijeno u tu svrhu je poznato monoklono antitijelo palivizumab koje je humanizirano antitijelo protiv F proteina na površini virusa. Antitijelo se vezuje za virus i sprečava njegov ulazak u stanicu. Daje se tokom 5 sezonskih mjeseci povećanog rizika za infekciju u jednoj dozi mjesečno intramuskularno 15 mg/kg. Primjena palivizumaba nije kontraindikacija za redovnu vakcinaciju te se ista redovno treba nastaviti. Najčešće neželjene reakcije su alergijske prirode i veoma su rijetke.

Američka FDA (US Food and Drug Administration) odobrila je palivizumab 1998. godine za profilaksu RSV infekcije, a na osnovu rezultata poznate IMPact-RSV studije (randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična studija na uzorku od 1502 djece, prematurne i djece sa BPD), a koja je pokazala da je profilaksa sa palivizumabom redukovala broj hospitalizacija zbog RSV infekcije za 55% (14).

Američka Akademija za Pedijatriju (AAP) je na osnovu toga dala smjernice za primjenu palivizumaba, koje su 1998. godine uključivale svu djecu rođenu prije 35 nedelja gestacije (NG) u toku prve godine života sa preporukom ordiniranja 5 doza palivizumaba u sezoni, za djecu sa BPD/CLD do navršene druge godine života (5 doza u sezoni), te za djecu sa hemodinamski signifikantnom srčanom manom do

druge navršene godine života (također 5 doza u sezoni).

Od tada je AAP ažurirala i revidirala vodiče za primjenu nekoliko puta, 2014. godine smjernice su značajno limitirale kriterije vezane za ordiniranje palivizumaba, pretpostavljamo najviše zbog visoke cijene lijeka. Indikacija za profilaksu do druge godine sada postoji samo kod hronične bolesti pluća (BPD/CLD) ukoliko su pod terapijom u zadnjih 6 mjeseci, a hemodinamski signifikantne srčane mane (HS VCC) podliježu profilaksi do godinu dana, kao i prematurusi <28+6 NG, a oni od 29-32+6 NG ukoliko su mlađi od 6 mjeseci na početku sezone. S druge strane, upotreba je proširena na djecu sa imunodeficiencijama, transplantirane, djecu sa cističnom fibrozom, kongenitalnim anomalijama dišnih puteva i neuromuskularnim bolestima. Procjena je i dalje ostala individualna za svako dijete, preporučeno je razmotriti dodatne rizike kao **što** su: neurološki poremećaji, porođajna težina <1500 g, otpust u sezoni (od 1. novembra – 31. marta), braća i sestre <5 godina, blizanci, pohađanje obdaništa/jaslica, izloženost duhanskom dimu, socijalni status, te posebne populacije kao **što** su American Indians/Alaska Natives (15).

Obzirom na promjenu u cirkulaciji RSV u 2021. godini (što je bilo vezano za Covid-19 infekciju), smjernice su revidirane i 2022. godine, AAP je preporučila da se razmotri ordiniranje palivizumaba i van uobičajene sezone ukoliko se primjeti visoka incidenca RSV u populaciji. Također je preporučeno davanje više od 5 konsektivnih doza palivizumaba ugroženoj djeci, ako se uoči da RSV bolest i aktivnost virusa perzistira sa visokom incidencom tokom jeseni i zime. Nema podataka u literaturi koji ovo podržavaju, ali nema ni dokaza ni o povećanoj frekvenci ili težim neželjenim nuspojavama davanja ovog većeg broja doza (16).

Svaka zemlja ima svoje smjernice i vodiče za primjenu, i oni se značajno razlikuju. Visoka cijena ovog lijeka je glavna prepreka za njegovu širu upotrebu, evidentno je da su i drugdje u svijetu nacionalne smjernice s vremenom postale više restriktivne u pogledu upotrebe palivizumaba (17).

Profilaksa RSV infekcija u Bosni i Hercegovini

U Bosni i Hercegovini primjena palivizumaba je započela u sezoni 2008/2009, prema smjernicama

Neonatološkog udruženja kojima su obuhvaćene slijedeće populacijske skupine: nedonošćad <29 NG dobi <1 godine u vrijeme RSV sezone, ali i nedonošćad gestacijske dobi od 29–32+6 NG sa 2 ili više riziko faktora na početku prve RSV sezone (pod uvjetom da su mlađa od 6 mjeseci na početku sezone). Za djecu rođenu sa 33-35 NG nije preporučena rutinska profilaksa, istu treba procijeniti od slučaja do slučaja prema riziko faktorima. Djeca sa HS VCC, sa ili bez cijanoze, obuhvaćena su profilaksom ako su dobi <1 godine u vrijeme početka RSV sezone, a tokom druge godine po procjeni kardiologa. Djeca sa BPD također <1 godine, ali i do dvije godine starosti ako su liječena u zadnjih 6 mjeseci (kortikosteroidi, O₂, bronhodilatatori). Kako kod svakog pacijenta kliničari trebaju razmotriti i individualni rizik, u smjernicama su dati i faktori za procjenu individualnog rizika koji uključuju: osnovni rizik (gestacijska dob 29-32+6, mlađe od 6 mjeseci), neurološki poremećaj, porođajna težina <1500 grama, otpust od 1. novembra do 31. marta, mehanička ventilacija, braća i sestre <5 godina, blizanci, boravak u obdaništu ili jaslicama, izloženost duhanskom dimu, nizak socijalni status (18).

I druge bolesti uvrštene su u profilaksu palivizumabom, djeca sa neuromuskularnim oboljenjima <1 godine starosti, teške imunodeficiencije <2 godine, Down sindrom sa riziko faktorima, djeca podvrgnuta transplantaciji organa ili transplantaciji hematopoetičnih ćelija (18).

Obzirom na visoku cijenu lijeka i značajna sredstva koja je potrebno izdvojiti za imunizaciju, studije efikasnosti djelovanja i sigurnosti palivizumaba su veoma važne. Prema podacima iz jedne studije koja je obuhvatila dvanaestogodišnji period, na uzorku od 25003 djece koja su imunizirana, najviše je bilo prematurusa, među imuniziranim je prijavljeno 6,9 % hospitalizacija zbog RSV, a samo 3 djece su imale neželjene reakcije na davanje lijeka. Palivizumab značajno reducira broj hospitalizacija zbog RSV infekcija i broj "wheesing" dana (19,20).

Nove perspektive u prevenciji RSV infekcija

Nakon 60 godina od prvih istraživanja u toj sferi, vakcina protiv RSV je konačno odobrena za primjenu. Bivalentna RSV vakcina dizajnirana je i ispitivana isključivo za maternalnu primjenu. Američki CDC (Centers for Disease Control and Prevention) je u

avgustu 2023. godine dao preporuke za vakcinaciju, vakcina se preporučuje trudnicama od 32-36 NG koje ulaze u sezonu (septembar do januar) i ova vakcina bi trebala **štititi** novorođenčad do 6 mjeseci. Imunitet vremenom nestaje, tako da i dalje je potrebna profilaksa ugroženih skupina (21).

U tu svrhu dizajnirano je i dugodjelujuće antitijelo nirsevimab-alip. FDA je u julu 2023. odobrila nirsevimab-alip za prevenciju RSV infekcija donjih respiratornih puteva kod sve novorođenčadi i dojenčadi rođenih tokom ili koja ulaze u prvu RSV sezonu, te kod djece do 24 mjeseca koji su pod rizikom za teži oblik RSV infekcije i tokom svoje druge RSV sezone. Isto antitijelo odobreno je već ranije u u Evropskoj uniji (oktobar 2022., EMA-European Medicines Agency), u Velikoj Britaniji odobreno u novembru 2022., a u Kanadi u aprilu 2023. AAP sada preporučuje nirsevimab-alip za svu djecu koja su rođena ili ulaze

u sezonu sa <8 mjeseci starosti i za djecu od 8-19 mjeseci sa riziko faktorima koja ulaze u drugu RSV sezonu. Daje se jednom, intramuskularno, daje zaštitu i do 150 dana. AAP također preporučuje nastavljajanje profilakse sa palivizumabom ukoliko nirsevimab nije dostupan (22,23).

Zaključak

RSV infekcija nije samo respiratorna, nego multisistemska infekcija sa mogućim dugoročnim posljedicama. Prevencija RSV infekcije u ranoj dobi ima svoje mjesto i u sprečavanju kasnih komplikacija bolesti, a palivizumab se pokazao kao vrlo efikasna i sigurna metoda zaštite. Nove metode profilakse će sigurno biti veliki korak naprijed, cilj je u budućnosti zaštititi svu dojenčad u ranim mjesecima **života**, kao i ostale rizične skupine djece.

Reference

1. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017; 390:946–58.
2. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, Borok G, Butylkova Y, Wegzyn C. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52(4):556-69.
3. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134(5):e1474-502.
4. Lambert L, Sagfors AM, Openshaw PJ, Culley FJ. Immunity to RSV in Early-Life. *Front Immunol* 2014; 5:466.
5. Anderson J, Do LAH, Wurzel D, Quan Toh Z, Mulholland K, Pellicci DG, Licciardi PV. Severe respiratory syncytial virus disease in preterm infants: a case of innate immaturity. *Thorax* 2021; 76(9):942-50.
6. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010; 65(11):1004-9.
7. Geerdink RJ, Pillay J, Meyaard L, Bont L. Neutrophils in respiratory syncytial virus infection: A target for asthma prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(4):838-47.
8. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Bont L, Carbonell-Estrany X. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther* 2017; 6(2):173-97.
9. Romero-Tapia SJ, Guzmán Priego CG, Del-Río-Navarro BE, Sánchez-Solis M. Advances in the Relationship between Respiratory Viruses and Asthma. *J Clin Med* 2023; 12(17):5501.
10. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS Jr, Dupont WD, Jadhao SJ, Gergen PJ, Anderson LJ, Hartert TV. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet* 2023; 401(10389):1669-80.
11. James KM, Gebretsadik T, Escobar GJ, Wu P, Carroll KN, Li SX, Walsh EM, Mitchel EF, Sloan C, Hartert TV. Risk of childhood asthma following infant bronchiolitis during the respiratory syncytial virus season. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(1):227-9.
12. Andrade CA, Kalergis AM, Bohmwald K. Potential Neurocognitive Symptoms Due to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pathogens* 2021; 11(1):47.
13. Saravanos GL, King CL, Deng L, Dinsmore N, Ramos I, Takashima M, Crawford N, Clark JE, Dale RC, Jones CA, Wood NJ, Britton PN. Respiratory Syncytial Virus-Associated Neurologic Complications in Children: A Systematic Review and Aggregated Case Series. *J Pediatr* 2021; 239:39-49.
14. Impact-RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102(3):531–7.
15. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014; 134(2):e620-38.

16. AAP 2022. Updated Guidance: Use of Palivizumab Prophylaxis to Prevent Hospitalization From Severe Respiratory Syncytial Virus Infection During the 2022-2023 RSV Season, available at: Updated Guidance: Use of Palivizumab Prophylaxis to Prevent Hospitalization From Severe Respiratory Syncytial Virus Infection During the 2022-2023 RSV Season (aap.org)
17. Reeves RM, van Wijhe M, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, Vazquez Fernandez L, et al. RESCEU Investigators. A Systematic Review of European Clinical Practice Guidelines for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *J Infect Dis* 2022; 226(1):110-6.
18. Heljić S, Maksić H, Begić H, Skokić F, Glamuzina DŠ, Božić T et al. Palivizumab prophylaxis of RSV infections in Bosnia and Herzegovina. *JPNIM* 2016; 5(1):e050129.
19. Mitchell I, Li A, Bjornson CL, Lanctot KL, Paes BA; CARESS investigators. Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis with Palivizumab: 12-Year Observational Study of Usage and Outcomes in Canada. *Am J Perinatol* 2022; 39(15):1668-77.
20. Garegnani L, Styrmsdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 11(11):CD013757.
21. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C et al. MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023; 388(16):1451-64.
22. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, Simões EAF, Esser MT, Khan AA, Dubovsky F, Villafana T, DeVincenzo JP; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020; 383(5):415-25.
23. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, Muller WJ, Zar HJ, Brooks D, Grenham A, Wählby Hamrén U, Mankad VS, Ren P, Takas T, Abram ME, Leach A, Griffin MP, Villafana T; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 2022; 386(9):837-46.

HOME OKSIGEN THERAPY - TERAPIJA KISIKOM U KUĆNIM USLOVIMA

Emira Aljić Skula

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

Kratki naslov:

Oksigenoterapija

Autor za korespondenciju:

Emira Aljić Skula
Urgentni blok,
Opća bolnica Tešanj
Braće Pobraća 17
Tešanj, Bosna i Hercegovina
Tel: +387 61 889 026
Email: emira976@gmail.com

Sažetak

Uvod Kod bolesnika s hroničnim plućnim ili srčanim bolestima često postoji potreba za nastavkom terapije kisikom nakon otpusta iz bolnice. Ovaj članak opisuje indikacije kućne terapije kisikom i ističe ulogu međuprofesionalnog tima u liječenju bolesnika s plućnim poremećajima koji zahtijevaju kućnu terapiju kisikom.

Metode Ovaj se članak temelji na pet randomiziranih studija koje su procijenjivale učinak dugotrajne terapije kisikom na smrtnost pacijenata s HOPB-om: Ispitivanje noćne terapije kisikom (NOTT), Ispitivanje Vijeća za medicinska istraživanja (MRC), Ispitivanja noćne terapije kisikom [NOT], Dodatni kisik za umjerenu hipoksemiju i Ispitivanje dugotrajne terapije kisikom [LOTT].

Rezultati Korištenje terapije kisikom kod kuće, tokom 15 do 16 sati dnevno preporučuje se u trenutnim smjernicama za pacijente s hroničnom hipoksemijom ($PaO_2 = 55$ mm Hg) jer je utvrđeno da je ovaj tretman povezan sa nižom stopa mortaliteta u usporedbi sa onih bez te terapije (33% naspram 55%, $p < 0,05$). Terapija kisikom kod kuće se smije primjenjivati samo za stroge indikacije, u skladu sa smjernicama, i samo u obliku koji je pogodan za pojedinog bolesnika. Indikacije za dugotrajnu oksigenoterapiju utvrđene su na temelju velikih kliničkih studija u bolesnika s HOPB-om, no danas se ova terapija koristi i kod drugih bolesti u kojima postoji teška hronična hipoksemija, a to su: Cistična fibroza, Primarna plućna hipertenzija, Kifoskolioza itd. Indicirana je osobi koja ima hroničnu respiratornu insuficijenciju, bez obzira na uzrok, uključujući rijetke bolesti, a bolest mora biti stabilna najmanje tri sedmice uz: 1. Parcijalni pritisak kisika ($PaO_2 < 7,3$) i sa zasićenjem ($SpO_2 < 88\%$); 2. Parcijalni pritisak kisika (PaO_2 od 7,3-8kPa) i zasićenje (SpO_2 od 89%) sa znakovima plućne hipertenzije. Dugotrajna oksigenoterapija se također može propisati pacijentima koji imaju $PaO_2 > 8kPa$ u mirovanju ili kad su budni, ali kod kojih se razvija teška hipoksemija tokom tjelesnog napora.

Ključne riječi: home oxygen therapy, hronična bolest pluća, hipoksemija

Uvod

Kod bolesnika s hroničnim plućnim ili srčanim bolestima često postoji potreba za nastavkom terapije kisikom nakon otpusta iz bolnice. Opskrba bolesnika kisikom kod kuće ima mnoge prednosti kada se daje na odgovarajući način. Dodatak kisika kod kuće uključuje:

1. Dugotrajna terapija kisikom (LTOT) u kojoj se pacijentima s hroničnom hipoksemijom isporučuje kisik najmanje 15 sati dnevno.
2. Ambulantna terapija kisikom (AOT): Dodavanje kisika tokom vježbanja i dnevnih aktivnosti za pacijente koji nisu hipoksemični u mirovanju, ali koji razviju hipoksemiju tijekom vježbanja.
3. Noćna terapija kisikom (NE) u kojoj se kisik primjenjuje samo preko noći bez terapije kisikom tokom dana.
4. Kratki udar kisika u kojem se po potrebi koristi kratka i isprekidana nadopuna kisikom u odsutnosti hipoksemije.
5. Palijativna terapija kisikom (POT): upotreba kisika za ublažavanje nedostatka zraka kod uznapredovale bolesti ili bolesti koja ograničava život u odsutnosti poznate hipoksemije (1-6).

Indikacije

Indikacije za terapiju kisikom kod kuće su:

1. Hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB)

Dugotrajna terapija kisikom je indiciran za bolesnike s hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (HOPB) kada imamo:

- PaO_2 u mirovanju = 7,3 kPa (55 mm Hg) ili SaO_2 88% ili manje dok je pacijent u mirovanju u stabilnom kliničkom stanju
- PaO_2 u mirovanju = 8,0 kPa (59 mm Hg) ili SaO_2 89% ili manje ako postoje dokazi cor pulmonale, zatajenja desnog srca ili policitemije (hematokrit veći od 55%) dok je pacijent u stabilnom kliničkom stanju

Mnoge prethodne studije pokazale su korist dugotrajne terapije kisikom u preživljavanju bolesnika s HOPB-om s hroničnom hipoksemijom. Također, kod pacijenata sa HOPB-om, dugotrajna terapija kisikom, može poboljšati mjere ishoda bolesnika osim koristi za preživljavanje, uključujući kvalitetu

života, depresiju, kognitivnu funkciju, sposobnost vježbanja i stopu prijema u bolnicu.

2. Intersticijska bolest pluća (ILD)

Bolesnici s teškim ILD-om mogu razviti hroničnu hipoksemiju, što može dovesti do smanjene oksigenacije tkiva s mnogim kasnijim komplikacijama i pogoršati prognozu. Primjena dugotrajne terapije kisikom u bolesnika s ILD-om može poboljšati preživljavanje i spriječiti komplikacije. Ne postoje randomizirana kontrolirana ispitivanja koja izvještavaju o efektima dugotrajne terapije kisikom kod ILD-a, pa su preporuke za dugotrajnu terapiju kisikom ekstrapolirane iz dokaza kod bolesnika s HOPB-om (5-10).

3. Plućna hipertenzija

Nema dokaza o prednostima preživljenja sa dugotrajnom terapijom kisikom u bolesnika s plućnom hipertenzijom, osim plućne hipertenzije uzrokovane HOPB-om. Ali terapija kisikom u plućnoj hipertenziji može poboljšati oksigenaciju tkiva i spriječiti komplikacije zbog hronične hipoksemije.

4. Cistična fibroza (CF)

Bolesnici s teškom cističnom fibrozom, mogu razviti hroničnu hipoksemiju. Dugotrajna terapija kisikom u kućnim uslovima u bolesnika s CF-om može dovesti do poboljšanja preživljavanja i spriječiti komplikacije uzrokovane hroničnom hipoksemijom, ali niti jedna studija nije ispitivala upotrebu dugotrajne terapije kisikom u bolesnika s CF-om. Preporuke za terapiju kisikom u kućnim uslovima u ovih pacijenata ekstrapolirane su iz dokaza kod bolesnika s HOPB-om (11-14).

5. Uznappedovalo zatajenje srca

Ne postoje studije o efektima dugotrajne terapije kisikom u kućnim uslovima u bolesnika s hroničnim zatajenjem srca. Primjena terapije kisikom u bolesnika s uznapredovalim zatajenjem srca i hipoksemijom u mirovanju može dovesti do poboljšanja oksigenacije tkiva i spriječiti komplikacije uslijed hipoksemije.

Dijagnoza hipoksemične respiratorne insuficijencije

Hipoksemija se dijagnosticira analizom gasa arterijske krvi (ABG) ili gasa kapilarne krvi (CBG) ili mjerenjem zasićenosti krvi kisikom (SpO_2) pulsnom

oksimetrijom. ABG se smatra zlatnim standardom za mjerenje hipoksemije. Zavisno od toga postavlja li se granična vrijednost za dugotrajnu terapiju kisikom na 55 mm Hg ili 60 mm Hg, oko 21% odnosno 30% pacijenata bi bila propisana neindicerana dugotrajna terapija kisikom, što predstavlja prekomjerno propisivanje. Nakon potvrde hipoksemije u mirovanju, tokom vježbanja i/ili noću, potrebno je titrirati potrebne brzine protoka kisika da se postigne $\text{PaO}_2 = 60 \text{ mm Hg}$. Analizu gasa u krvi potrebno je provesti nakon odmora od ≈ 15 minuta. Ako je nivo $\text{PaO}_2 = 55 \text{ mm Hg}$, potrebno je napraviti početnu isporuku kisika kroz nosnu kanilu pri 2 L/min tokom ≈ 5 min, nakon čega slijedi CBG analiza kako bi se provjerila efikasnost. Ako se nivo PaO_2 ne poveća dovoljno, protok treba dodatno povećati. Ukoliko nije došlo do povećanja, to zahtijeva daljnje dijagnostičko ispitivanje. Za pokretne pacijente, titraciju kisika također treba provesti u situaciji standardiziranog vježbanja (na primjer, test 6-minutnog hoda) s prenosnim uređajem za kisik. Prilikom propisivanja kisika u kućnim uslovima treba uzeti u obzir nekoliko faktora, uključujući dijagnozu, obim hipoksemije i hiperkapnije, brzinu protoka kisika potrebnu za postizanje $\text{PaO}_2 = 60 \text{ mm Hg}$ (u mirovanju/tokom vježbanja/noću), pokretljivost pacijenta i željeni sistem isporuke. Pacijente koji i dalje puše treba obavijestiti o riziku od eksplozije/opekotina (61 slučaj na 000 100 osoba/godina). Uz to, krvarenje iz nosa, vrtoglavica i smanjeni osjet okusa i mirisa potencijalne su nuspojave upotrebe kisika u kućnim uslovima.

Sistemi dostave

Izvor kisika

U kućnom okruženju izvor kisika za terapiju kisikom u kućnim uslovima mogu biti koncentratori, čelične plinske boce ili tekući kisik. Svi obrasci dostupni su u statičkoj i prenosnoj verziji. Izbor izvora kisika idealno bi trebalo napraviti zajedno s pacijentima, uzimajući u obzir njihove potrebe (kao što je raspon pokretljivosti i opšte stanje) kao i karakteristike uređaja (npr. težina, nivoi isporuke i kapacitet spremnika kisika) (1-4).

Koncentratori: Koncentratori (statični i prenosni) najčešće su korišteni uređaji za dovod kisika. Koncentratori filtriraju azot iz sobnog zraka i proizvode plin s čistoćom kisika od 85%–95%. Karakteristike

uređaja, kao što su trajanje baterije, težina, nivo buke i izlaz kisika prenosnih koncentratora, značajno se razlikuju između različitih proizvođača.

Tečni kisik: Korištenje tečnog kisika drugi je najčešći oblik upotrebe kisika kod kuće. Najveći nedostatak u uporedbi s koncentratorima je ograničeni kapacitet spremnika kisika prenosnih uređaja za kisik i potreba za pristupom stanici za punjenje tekućeg kisika (12-14).

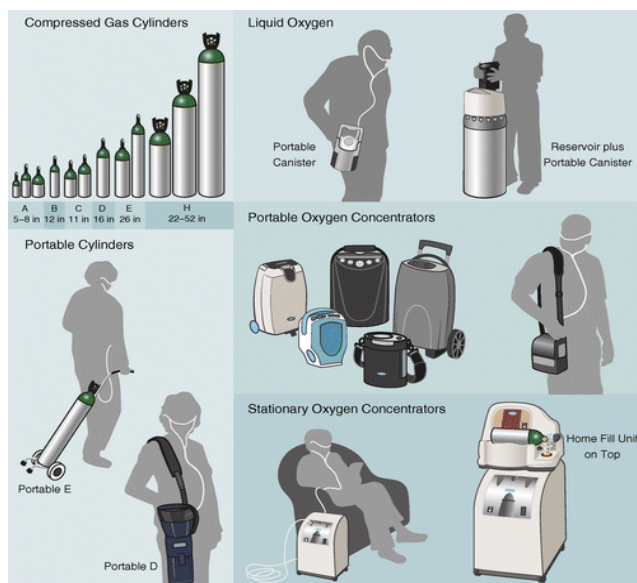
Čelične plinske boce: Čelične plinske boce s gasovitim komprimiranim kisikom više se često ne koriste zbog svoje glomazne veličine i težine. Smatra se da su manje efikasni i da ograničavaju mobilnost pacijenata (2-5).

Vrste isporuke kisika

Dostava kisika putem nosne kanile daleko je najčešći oblik primjene kisika u kućnim uslovima. U rijetkim slučajevima, maska za kisik ili transtrahealna kanila indicirana je za isporuku kisika. Osim uređaja s kontinuiranim protokom kisika, neki uređaji ispuštaju bolus kisika kada se pojavi negativni pritisak u nosnoj kanili za kisik tokom udisaja (sistemi "zahtjeva"). Ovaj oblik dostave može značajno produžiti opskrbu kisikom. Međutim, nisu svi pacijenti pogodni za uređaje takve potražnje (7-13). Uređaji na zahtjev mogu pružiti samo ograničenu ili nedostatnu oksigenaciju nekim grupama pacijenata, budući da otpuštanje kisika možda neće uvijek biti pokrenuto, posebno za pacijente tokom vježbanja ili za pacijente koji dišu na usta. Dakle, individualno testiranje oksigenacije (i u mirovanju i tokom vježbanja) treba uvijek provesti prije nego što pacijent krene koristiti sistem na zahtjev.

Praćenje pacijenata sa dugotrajnom upotrebom kisika

Praćenje bi trebalo uslijediti tri mjeseca nakon početka dugotrajne upotrebe kisika u kućnim uslovima, kako bi se osiguralo da je ista još uvijek potrebna. Bolesnike koji primaju terapiju kisikom kod kuće treba pratiti 6 do 12 mjeseci nakon prve 3-mjesečne kontrole.



Slika 1. Primjeri stacionarnih i prijenosnih uređaja za kisik u Sjedinjenim Državama. Ilustracije Patricie Ferrer Beals.

Komplikacije

Postoje potencijalne toksičnosti kod pacijenata kojima je davan kisik u visokim koncentracijama (iznad 50%) tokom dugih razdoblja, poput atelektaze, oksidativnog stresa i periferne vazokonstrikcije, ali koristi nadmašuju rizike. Nekontrolirana isporuka kisika može dovesti do pogoršanja hiperkapnije u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Savjetuje se ciljno SpO₂ na 90% do 92% kako bi se spriječila hipoksija tkiva, dok su sve nuspojave, koje bi mogle biti povezane s pretjeranim dodatkom kisika, svedene na minimum.

Pacijente treba upoznati s opasnostima korištenja kućnog kisika u prisutnosti otvorenog plamena, poput kuhala i svijeća. Boce s kisikom trebaju biti udaljene najmanje 1,5-2 m od otvorenog plamena, izvora topline ili električnih uređaja (2-6).

Postoji značajan rizik od požara povezan s pušenjem tokom korištenja kućne terapije kisikom. Treba zagovarati prestanak pušenja. Koža oko maske za lice ili nosne kanile može se nadražiti ili dobiti modrice ako maska čvrsto pristaje. Sluznica nosa može postati suha i može doći do krvarenja iz nosa. Uz terapiju kisikom može doći do jutarnje glavobolje ili umora (2-9).

Poboljšanje rezultata zdravstvenog tima

Respiratorni terapeut može procijeniti i pomoći

pacijentima s njihovim kućnim potrebama za kisikom. Može pružiti stručno znanje o različitim vrstama kućnih uređaja za dostavu kisika i pružiti stalnu procjenu pacijenta. Pacijentova saradljivost može se maksimalno povećati izborom odgovarajućeg uređaja. Prije upućivanja bolesnika na kućnu procjenu kisika, pacijenti bi trebali dobiti pismene i usmene informacije. Za bolesnike u stabilnom stanju preporučuju se specijalističke kontrole svaka tri mjeseca. Osim dokumentiranja kliničkog stanja pacijenta, ti termini služe kako bi se osiguralo da je terapija kisikom i dalje indicirana, kao i za kontrolu efikasnosti propisanih brzina protoka kisika i za procjenu saradljivosti s liječenjem. To se posebno odnosi na bolesnike s HOPB-om koji su započeli dugotrajnu terapiju kisikom tokom hospitalizacije povezane s pogoršanjem, indikacije za istu mogu nestati kako se njihovo stanje poboljšava. Budući da je prekomjerna terapija kisikom skupa i budući da ova vrsta terapije ima poznate psihosocijalne posljedice (npr. socijalna izolacija, depresija, strah od ovisnosti), indikacije za dugotrajnu terapiju kisikom treba preispitati nakon 8 sedmica (10-14).

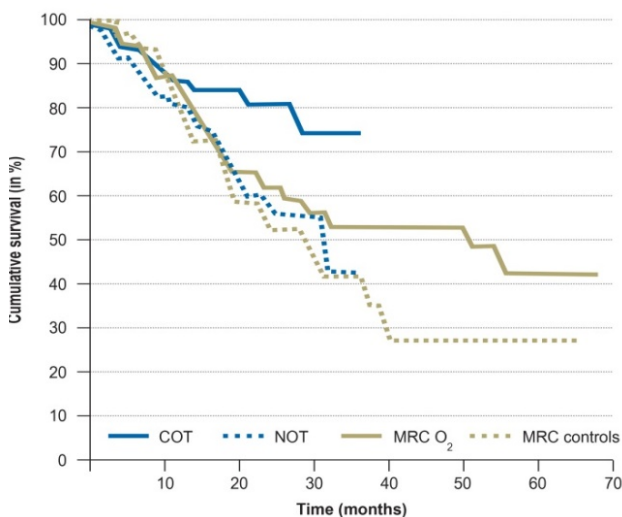
Metode

Trenutno validirani dokazi za propisivanje terapije kisikom kod kuće temelje se na dvije randomizirane kontrolirane studije objavljene ranih 1980-ih. U tzv. MRC (Medical Research Council) studiji uključeno je 87 pacijenata s HOPB-om (FEV₁, 0,6 L) koji su u stanju mirovanja imali izraženu hroničnu hipoksemiju (PaO₂=51mmHg) i hiperkapniju (PaCO₂=54mmHg); zatim su randomizirani u skupinu koja je primala kisik najmanje 15 sati dnevno ili u kontrolnu skupinu bez kisika. Drugo ispitivanje (Nocturnal Oxygen Therapy Trial [NOTT]), je upoređivalo kontinuiranu (24-satnu) primjenu kisika s 12-satnom noćnom nadoknadom kisika tokom razdoblja od dvije godine kod bolesnika s hroničnom hipoksemijom i HOPB-om (3-7).

Rezultati

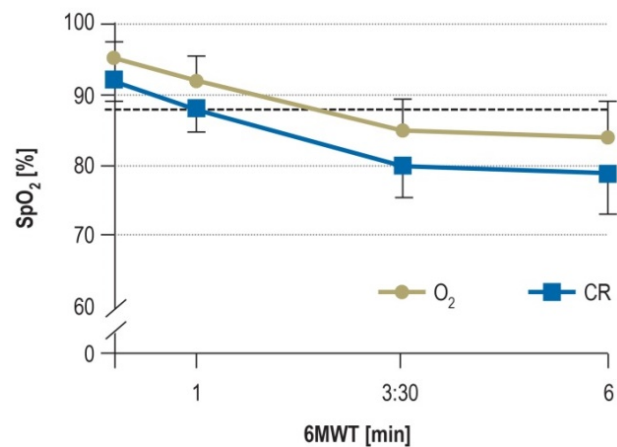
Unutar 5-godišnjeg razdoblja studije MRC, vjerojatnost preživljenja u skupini koja je bila na dugotrajnoj terapiji kisikom, bila je značajno poboljšana (55% naspram 33%; p < 0,05) (slika 2), pri čemu je najveća korist u preživljavanju opažena

za pacijente s hiperkapnijom. Drugo ispitivanje (Nocturnal Oxygen Therapy Trial [NOTT]), pronašlo je korist u preživljavanju za 24 -satnu primjena kisika (87% naspram 59%; $p < 0,05$). Za bolesnike s HOPB-om s manjom težinom bolesti (PaO₂ 56–65 mm Hg) ili s nivoom zasićenja kisikom od 88% do 93%, nije otkriveno smanjenje smrtnosti nakon šest godina (smrtnost za skupinu na terapiji kisikom, 18%, naspram kontrolne skupine, 20%; $p = 0,53$). Za pacijente s izoliranom noćnom hipoksemijom, dvostruko slijepa, randomizirana studija pokazala je da je plućni arterijski pritisak bio značajno smanjen nakon tri godine noćnog unosa kisika (od 3 L/min), ali je značajno povećan isporukom komprimiranog sobnog zraka. Nije bilo vidljivog uticaja na mortalitet. Postoje neki dokazi da dostava kisika tokom noćne hipoksemije poboljšava trajanje i kvalitetu sna (mjereno EEG-om). Neki dokazi upućuju na to da je izolirana hipoksemija izazvana vježbanjem nezavisni prediktor povećanog petogodišnjeg rizika smrtnosti u bolesnika s HOPB-om (relativni rizik 2,63 [95% interval pouzdanosti (CI): 1,53; 4,51], $p < 0,001$). Uglavnom se smanjenje zasićenosti kisikom tokom vježbanja ispod praga od 88% do 90%, ili relativno smanjenje tokom vježbanja od 2% do 5%, smatra klinički relevantnim. Retrospektivna analiza 471 bolesnika s HOPB-om i hipoksemijom isključivo tjele vježbanjem nije pronašla značajne razlike u mortalitetu, nezavisno o tome jesu li bolesnici primali kontinuiranu dugotrajnu terapiju, intermitentnu terapiju kisikom ili nisu dobivali dodatni kisik.



Slika 2. Učinci dugotrajne terapije kisikom na bolesnike s HOPB-om i hipoksemijom, iz ispitivanja Vijeća za medicinska istraživanja (MRC) i ispitivanja noćne terapije kisikom (NOTT). (Slika preuzeta iz Stoller et al. 2010;)

Uprkos tome, čini se da je davanje kisika korisno i za hipoksemiju izazvanu vježbanjem, na primjer kao dio programa vježbanja. Nekoliko unakrsnih studija pokazalo je da davanje kisika pacijentima s HOPB-om dovodi do smanjenja učestalosti disanja i dinamičke hiperinflacije, te pridonosi značajnom povećanju kratkoročne tolerancije napora. Nedavna studija pokazala je da je davanje kisika pri neindividualno prilagođenoj brzini od 2 L/min pacijentima s HOPB-om i hipoksemijom izazvanom tjele vježbanjem dovelo do relevantnog udjela (76%) pacijenata koji su doživjeli pad zasićenja kisikom, ili ispod 88% ili za $\geq 4\%$ bodova, tokom testa hodanja od 6 minuta (slika 3).



Slika 3. 6MWT, test hodanja od 6 minuta; SpO₂, arterijska zasićenost kisikom; CR, komprimirani sobni zrak (Slika preuzeta iz Stoller et al. 2010)

Primjena dugotrajne terapije kisikom za bolesnike s HOPB-om i normoksijemijom bavila se samo malim brojem studija. Dva dvostruko slijepa, randomizirana ispitivanja koja su upoređivala davanje normoksemičnim pacijentima s teškim HOPB-om (FEV₁, 36% do 44% predviđeno) ili kisika ili komprimiranog sobnog zraka tokom vježbanja došla su do jasnih zaključaka. Emtner i saradnici pokazali su da su, nakon 7-sedmičnog programa vježbanja na ergometru, pacijenti s HOPB-om koji su tokom vježbanja primali kisik povećali kapacitet izdržljivosti za 38% u uporedbi s onima koji su dobivali sobni zrak. U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju Spielmannsa i sar., nikakva razlika ni u kapacitetu vježbanja ni u kvaliteti života nije se mogla pokazati nakon 6-mjesečnog programa vježbanja s primjenom (pri protoku od 4 L/min) bilo kisika ili komprimiranog zraka tijekom vježbanja. Nasuprot tome, malo dvostruko slijepo, unakrsno ispitivanje pokazalo je da je 29 pacijenata s HOPB-om (FEV₁,

46% predviđeno) koji su učestvovali u vježbanju na ergometru tokom 6 sedmica pokazalo poboljšanje u izdržljivosti od 12 vata nakon suplementacije kisikom (na neuobičajeno visoka brzina protoka, od 10 L/min), u uporedbi sa samo 5 vata bez dodatka kisika.

Zaključak

Terapija kisikom u kućnim uslovima je dobro uspostavljena opcija liječenja za pacijente s hipoksemijom. Uprkos tome, još uvijek nemamo dovoljno dokaza za to. Informacije koje imamo uglavnom potiču iz dvaju randomiziranih kontroliranih ispitivanja pacijenata s HOPB-om koja su provedena početkom 1980-ih—vrijeme u kojem se HOPB liječio sasvim drugačije nego danas. Dakle, ne možemo pretpostaviti da su ovi rezultati u istom obliku trenutno još uvijek valjani. Osim toga, dokazi za preporuke u smjernicama još uvijek su nedovoljni za bolesnike koji nemaju HOPB. Nedavna studija iz SAD-a koja je objavljena u visoko rangiranom časopisu pridonijela je manje od očekivanog razjašnjenju ove stvari; u najboljem slučaju, njegovi zaključci mogu biti korisni za pacijente s blagom hipoksemijom. Odabrani kriteriji uključivanja (SpO₂: 89% do 93%, s desaturacijom izazvanom vježbanjem tokom 10 sekundi do <90%) nisu kriteriji konsenzusa za dugotrajnu terapiju kisikom. Osim toga, ova studija ima nekoliko metodoloških slabosti (uključujući promjene u primarnoj krajnjoj tački tokom studije, nema analiza plina u krvi, nema objektivne kontrole nad stvarno korištenim trajanjem dugotrajne terapije kisikom i druge). Dostupni su uvjerljivi podaci koji pokazuju kratkoročne efekte dugotrajne terapije kisikom. To uključuje poboljšanu sposobnost vježbanja, poboljšanu oksigenaciju i manju dispneju izazvanu vježbanjem. Kako bi se istražila važnost nadoknade kisika za pacijente s hipoksemijom isključivo izazvanom vježbanjem,

korisni su standardizirani protokoli vježbanja. Važno je procijeniti koje su brzine protoka potrebne za svakog pojedinca (u mirovanju, noću i tokom vježbanja). Često se propisuju podešene brzine protoka tijekom 24 sata; međutim, to ne uzima u obzir stvarne zahtjeve svakodnevnog života. Osim toga, mora se odrediti najprikladniji oblik isporuke koji najbolje zadovoljava potrebe pacijenta. Proizvođači bi trebali omogućiti mjerenje usklađenosti u smislu korištenja uređaja (što je tehnički moguće). Osim toga, modificirani sistemi isporuke mogu povećati efikasnost dugotrajne upotrebe kisikom tokom povećane potrebe za kisikom (npr. korištenjem nosnih kanila s većim promjerom lumena i spremnikom kisika). Nadoknada kisika tokom vježbanja ne može se preporučiti normoksemičnim pacijentima s HOPB-om, s obzirom na njegovu upitnu efikasnost, značajna potrebna sredstva i potencijal za psihički stres.

Nekoliko pitanja ostaje neodgovoreno, kao što je poboljšava li ciljana terapija za noćnu hipoksemiju prognozu usklađena sa smjernicama ili koje dugoročne efekte terapija kisikom u kućnim uslovima ima na nedostatak kisika izazvan isključivo vježbanjem. Za ostale hronične bolesti koje su povezane s hipoksemijom nema pouzdanih podataka za indicaciju dugotrajne upotrebe kisikom. Uprkos nedostatku dokaza, trenutno se preporučuju recepti analogni onima za HOPB.

Uopšteno, a posebno za granične indikacije, treba razmotriti donosi li terapija kisikom više kliničkih i prognostičkih koristi od negativnih učinaka zbog osjećaja srama, straha od socijalne isključenosti i komplikacija zbog samih uređaja. Ovdje se preporučuju redovite kontrole i razgovori s pacijentima. Na kraju, najvažnije pitanje o tome daje li dugotrajna terapija kisikom valjane dugoročne pozitivne efekte na kvalitetu života i mortalitet još uvijek nisu dovoljno razjašnjena.

Reference

1. Levine BE, Bigelow DB, Hamstra RD, et al. The role of long-term continuous oxygen administration in patients with chronic airway obstruction with hypoxemia. *Ann Intern Med* 1967; 66:639–50.
2. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391–8.
3. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1:681–6.
4. Hardinge M, Annandale J, Bourne S et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015; 70(Suppl 1):i1–i43.

5. Magnussen H, Kirsten AM, Kohler D et al. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. *Pneumologie* 2008; 62:748–56.
6. Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax* 1987; 42:105–10.
7. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52:674–9.
8. Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375:1617–27.
9. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1070–6.
10. Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:206–10.
11. Casanova C, Cote C, Marin JM, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008; 134:746–52.
12. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138:179–87.
13. Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chest* 2008; 134:49.
14. Suntharalingam J, Wilkinson T, Annandale J, Davey C, Fielding R, Freeman D, Gibbons M, Hardinge M, Hippolyte S, Knowles V, Lee C, MacNee W, Pollington J, Vora V, Watts T, Wijesinghe M. British Thoracic Society quality standards for home oxygen use in adults. *BMJ Open Respir Res* 2017; 4(1):e000223.

SEPTIČNI ŠOK, TRENUTNE STRATEGIJE LIJEČENJA

Mirza Kovačević¹, Demir Muračević², Emina Karčić-Muračević³, Elvedin Selimanović²

¹Odjel za anesteziologiju,
reanimatologiju i intenzivno
liječenje

²Odjel za hirurške bolesti

³Odjel pedijatrije,
Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Septički 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
ORCID ID: 0000-0002-3492-4100

Sažetak

Sepsa i septični 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 najnovije smjernice u liječenju septičnog šoka prema kampanji preživljavanja od sepse i septičnog šoka.

Ključne riječi: septični šok, liječenje, nove smjernice

UVOD

Smjernice u liječenju

Kampanja preživljavanja sepse i septičnog šoka (Surviving sepsis campaign-SSC) pokrenuta 2002. godine dala je smjernice za liječenje za kliničare sa ciljem smanjenja mortaliteta. Kao „snopovi sepse”, koji su prošli kroz višestruke korekcije u SSC smjernicama, opisuju odabrani skup intervencija koje se preporučuje da se sprovedu, u paketu od 3 sata i 6 sati od vremena kliničke prezentacije (Tabela 1). Studije su pokazale da je povećana usklađenost sa snopovima sepse povezana sa boljim preživljavanjem. Prema preporukama ovih

smjernica, početnu reanimaciju treba započeti odmah, jer su sepsa i septični šok hitna medicinska stanja (1). Neki od najvažnijih SSC 2016 smjernica uključuju reanimaciju tečnostima od najmanje 30 mL/kg intravenske kristaloidne tekućine u prva tri sata, a zatim unositi dodatnu tečnost ponovnom procjenom hemodinamskog statusa. Dalja hemodinamska procjena, kao što je procjena srčane funkcije preporučuje se za određivanje vrste šoka, a dinamičke i statičke varijable treba koristiti za predviđanje odgovora na terapiju tečnostima.

Tabela 1. Sat-3 snop i sat-6 snop

Sat-3 snop	Sat-6 snop
1. Mjeriti nivo laktata	Sat-3 snop elementi. Plus,
2. Uzeti hemokulture prije davanja antibiotika	5. Vasopresori (za hipotenziju koja se ne popravlja na početnu reanimaciju tečnosti) za održavanje srednjeg arterijskog tlaka (MAP) ≥ 65 mmHg
3. Ordinirati antibiotike širokog spektra	6. Ukoliko postoji perzistentna hipoetenzija nakon inicijalne administracije tečnosti (MAP < 65 mm Hg) ili su inicijalni laktati ≥ 4 mmol/L, ponovna procjena volumnog statusa i tkivne perfuzije.
4. Ordinirati 30ml/kg kristaloida za hipotenziju ili laktate ≥ 4 mmol/L.	7. Ponovno mjerenje laktata ukoliko su inicijalni bili povišeni.

Ciljni srednji arterijski pritisak (MAP) od 65 mm Hg trebao bi biti početni cilj za pacijente u septičnom šoku, a reanimacija bi trebala da se nastavi sve dok se vrijednosti laktata ne normaliziraju (2). SSC smjernice preporučuju da sve bolnice imaju program poboljšanja učinka za skrining pacijenata na sepsu. Rutinske mikrobiološke kulture koje uključuju najmanje dva seta hemokultura trebaju se uzeti prije početka intravenske antimikrobne terapije širokog spektra bez izazivanja značajnog odlaganja terapije (3). Ažuriranje SCC smjernica iz 2018. opisuje „sat-1 paket“ (Tabela 2).

Tabela 2. Sat-1 snop

Sat-1 snop
• Mjeriti nivo laktata. Ponoviti mjerenje ukoliko su početni laktati bili > 2 mmol/L. • Uzeti hemokulture prije davanja antibiotika. • Ordinirati antibiotike širokog spektra. • Brza administracija 30ml/kg kristaloida za hipotenziju ili laktate ≥ 4 mmol/L. • Ordinirati vazopresore ukoliko je pacijent hipotenzivan tokom ili poslije nadoknade tečnostima za održavanje MAP ≥ 65 mm Hg.

Ovaj paket se sastoji od pet elemenata kako slijedi: mjeriti nivo laktata, uzeti hemokulture prije primjene antibiotika, davati antibiotike širokog spektra, 30 mL/kg kristaloida za hipotenziju ili laktate ≥ 4 mmol/L i primjena vazopresora ako je pacijent hipotenzivan za vrijeme ili nakon reanimacije tečnostima kako bi se održao MAP ≥ 65 mm Hg. Ovaj paket od 1 sata ima za cilj da naglasi hitnost lečenja pacijenata sa

sepsom i septičnim šokom, kombinujući pakete od tri i šest sati u jedan sat kako bi se skratilo vreme do početka reanimacije i lečenja i poboljšao ishod (4).

Nadoknada tečnosti

Prioritet u ranom liječenju septičnog šoka jeste obezbijediti vaskularni pristup i započeti sa nadoknadom tečnosti. Pacijenti u septičnom šoku trebaju primiti intravenski kristaloid u količini od 30 mL po kg u prva tri sata (5). Infuzija početnim bolusom od 1 litar tokom prvih 30 minuta je takođe prihvaćen pristup. Ostatak reanimacije tečnostima bi trebao biti u davanju ponovljenih bolus infuzija (6). Intravenska infuzija tečnostima na ovaj način povećava predopterećenje i srčani minutni volumen, čime se poboljšava isporuka kiseonika. Međutim, hemodinamski efekti bolusa tečnosti kod septičnog šoka traju samo 60 minuta (7). Nekoliko pojedinačnih ispitivanja nije pokazalo razliku u 28 dnevnoj koristi u mortalitetu između reanimacije upotrebom koloida (npr. albumin) i kristaloida (npr. fiziološki rastvor, Ringer laktat); međutim, naknadna meta-analiza sugerira marginalnu korist od mortaliteta uz upotrebu albumina (8,9). Uprkos ovim nalazima, kristaloidi se preporučuju za reanimaciju tečnostima zbog dostupnosti i niže cijene. Kristaloidne formulacije su neuravnotežene (npr. 0,9% normalne fiziološke otopine) ili uravnotežene (npr. Ringer laktat, Plasma-Lyte A). Reanimacija velikog obima s neuravnoteženim kristaloidom može dovesti do hiperhloremičke acidoze, koagulopatije i akutne renalne insuficijencije. Zbog navedenog preporučuje se primjena balansiranih kristaloida. U nedavnom ispitivanju upoređujući primjenu balansiranih kristaloida sa normalnim fiziološkim rastvorom kod kritično bolesnih odraslih osoba, balansirani kristaloidi imali su manji marginalni mortalitet (10,3% prema 11,1%; nije statistički značajno) i manju incidenciju renalne insuficijencije (14,3% prema 15,4%; statistički značajno). Ovo studija je, međutim, imala heterogenu populaciju sa septičnim šokom kao primarnu dijagnozu kod samo 15% pacijenata (10). Bez obzira na upotrijebljenu vrstu tečnosti, česta ponovna procjena ravnoteže tečnosti nakon početne reanimacije je preporučena kako bi se izbjegla nedovoljna ili prekomjerna hidratacija. Dinamički odgovor krvnog pritiska, perfuzija tkiva (klirens laktata) i što je najvažnije izlučivanje urina (trebalo bi biti 0,5 mL po kg po ili više) može se koristiti kako bi se izbjeglo preopterećenje volumenom, posebno kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem

bubrega, srčanim zatajenjem ili akutnim respiratornim distres sindromom. Dodatni modaliteti mogu biti od koristi se za određivanje tolerancije tečnosti i reakcije na tečnost (povećanje udarnog volumena) za menadžment procjene optimalne doze tečnostima. To uključuje ultrazvuk za procjenu kolapsa ili rastegljivosti donje šuplje vene, varijaciju pulsog pritiska (promena u razlici između sistoličkog i dijastoličkog pritiska) i test pasivnog podizanja nogu (procenjuje da li se minutni volumen i krvni pritisak povećavaju kada su noge podignu sa ležećeg na 45 stepeni) (11). U potonjem slučaju treba ograničiti davanje tečnosti u kasnim fazama zbrinjavanja. Cilj ravnoteže tečnostima u 72 satu, bi trebao biti blizu nule (tj. unos tečnosti jednak izdancima) ili blago negativan (tj. diureza veća od date količine tečnosti). Svako povećanje neto pozitivnog bilansa od 1 litra nakon 72 sata povezano je sa povećanim rizikom od smrti (12-14).

Antimikrobna terapija

Više studija je pokazalo da je rano započinjanje odgovarajuće antibiotske terapije povezano s poboljšanim kliničkom slikom i ishodom septičnog šoka (15,16). Precizno vrijeme primjene je kontroverzno. SSC smjernice preporučuju primjenu antibiotika unutar prvog sata (17). Međutim, tako kratak vremenski okvir može biti teško izvodiv u većini kliničkih okruženja (18). Što je još važnije, ovaj jednosatni cilj nije jasno potvrđen od strane protokola zasnovanih na dokazima. Metaanaliza 11 studija uključujući 16.178 pacijenata procijenila je vrijeme primjene antibiotika (19). Prema ovoj studiji nije bilo razlike u mortalitetu između pacijenata koji su primili antibiotike u roku od tri sata od trijaže i onih koji su primili antibiotike u roku od sat vremena nakon prepoznavanja teške sepse ili septičnog šoka. Jednogodišnje stope mortaliteta su bile veće za pacijente koji primaju antibiotike nakon tri sata u poređenju sa onima koji primaju antibiotike za manje od tri sata. Početna antibiotska terapija treba biti široka i započeta empirijski zasnovano na sumnjivom mjestu infekcije, vjerovatnom patogenom uzročniku, kliničkom kontekstu (zajednica ili bolnička stečenost), i lokalnom obrascu (20). Upotreba neprikladnih antibiotika povezana je sa povećanjem smrtnosti do 34% (21). Antibiotsku terapiju treba suziti ili preusmjeriti kada su rezultati kultura dostupni i kada je uzročnik identifikovan. Ovaj pristup smanjuje rizik od antimikrobne rezistencije, toksičnosti lijekova i ukupnih troškova liječenja. Ako postoji sumnja na bolnički soj kao uzrok septičnog šoka, preporučuju se

anti-MRSA agensi. Odgovarajuće doziranje je takođe važno, kao i efikasnost koja zavisi od maksimalnog nivoa lijeka u krvi i dužina terapijskog nivoa u krvi iznad minimalne inhibitorne koncentracije za patogena. Početna veća doza može biti najbolja strategija za postizanje terapijskog nivoa u krvi, uz daljnje doziranje na osnovu konsultacija sa infektologom, kliničkim farmakologom ili praćenja nivoa lijeka u krvi (22).

Trenutno ne postoji konsenzus o deeskalaciji kombinovane antibiotske terapije, posebno u kulturi negativnih sepsi. Faktori koje treba uzeti u obzir uključuju klinički napredak tokom liječenja su korištenje biomarkera (npr. smanjenje nivoa prokalcitonina) za praćenje antibiotskog odgovora i trajanje kombinovane terapije. Za većinu je dovoljna antibiotska terapija u trajanju od sedam do deset dana infekcije, uključujući negativne kulture. Specifične infekcije, kao što su endokarditis, osteomijelitis ili kolonizirani endovaskularni uređaji koji se ne mogu ukloniti, zahtijevaju duže trajanje antibiotske terapije (23).

U posljednjih nekoliko decenija došlo je do porasta od 200% u incidenciji septičnog šoka uzrokovanog gljivičnim mikroorganizmima (24). Antimikotike treba uzeti u obzir kod rizičnih pacijenata, kao što su oni koji su na totalnoj parenteralnoj ishrani, pacijenti nedavno izloženi antibioticima širokog spektra, imunokompromitovani pacijenti, ili kada postoji visoka klinička sumnja na gljivičnu infekciju. Ukoliko postoje faktori rizika za gljivičnu infekciju kod septičnog šoka terapiji bi trebalo dodati liposomalni amfotericin B (25).

Vazoaktivni agensi

Norepinefrin je vazopresor prve linije za pacijente sa septičnim šokom ako početna reanimacija tečnostima ne uspije popraviti srednji arterijski pritisak do 65 mm Hg ili više. Vazopresorna terapija jasno poboljšava preživljavanje kod ovih pacijenata i treba je započeti u roku od prvog sata nakon inicijalne reanimacije tečnostima (26). Neuspješno započinjanje rane terapije vazopresorima kod pacijenata sa septičnim šokom povećava stopu smrtnosti za 5% po satu kašnjenja (27). Norepinefrin treba započeti sa 2 do 5 mcg u minuti i titrirati do 35 do 90 mcg u minuti kako bi se postigao srednji arterijski pritisak od 65 mm Hg ili veći. Ako norepinefrin ne uspije da vrati srednji arterijski pritisak na ovaj nivo, može se dodati vazopresin (do 0,03 jedinice u minuti), kao lijek druge linije, nakon čega slijedi

dodavanje epinefrina (20 do 50 mcg u minuti) ako je potrebno (28). Vazopresorska terapija se infundira kroz centralni venski kateter sa dinamičkim praćenjem krvnog pritiska putem arterijske linije. Periferna primjena vazopresora se može započeti ako je postavljanje centralnog venskog katetera odloženo (npr. do konsultacije, neuspjeli pokušaj pri postavljanju centralnog venskog katetera). Dobutamin treba primijeniti kod pacijenata koji imaju depresiju miokarda prema smjernicama kampanje za sepsu i upornu hipoperfuziju uprkos adekvatnom punjenju tečnosti i upotrebi vazopresora (29). Terapiju vazopresorima treba titrirati na održavaju adekvatnog hemodinamskog statusa i treba ih koristiti u najkraćem mogućem trajanju.

Ostale intervencije

Dodatne terapijske intervencije osmišljene za poboljšanje preživljavanja uključuju primjenu: kortikoida, terapiju krvnim produktima i kontrolu glikemije. Intravensku primjenu hidrokortizona za liječenje pacijenata sa septičnim šokom nije indicirana ukoliko je primjena kristaloida i vazopresora dovoljna za uspostavu hemodinamske stabilnosti. Ako ovo nije ostvarivo, hidrokortizon se može primijeniti u dozi od 200 mg dnevno. Transfuzija eritrocitaje preporučena samo kada se koncentracija hemoglobina smanji na $<7,0$ g/dL kod odraslih u odsustvu okolnosti, kao što je ishemija miokarda, teška hipoksemija ili akutno

krvarenje. Profilaktička transfuzija trombocitima je indicirana kada je broj trombocita $<10.000/\text{mm}^3$ u odsustvu vidljivog krvarenja i kada je broj trombocita $<20.000/\text{mm}^3$ ako pacijent ima značajan rizik od krvarenja. Veći broj trombocita kod pacijenata u septičnom šoku ($\geq 50.000/\text{mm}^3$) se savjetuju u uvjetima aktivnog krvarenja, operacije ili invazivne procedure (30-32).

Zaključak

Septični šok ostaje značajan uzrok smrti kod kritično bolesnih pacijenata. Dostupnost različitih modaliteta pomaže precizno dijagnosticirati i liječiti pacijente sa septičnim šokom. Dobri rezultati zavise od rane dijagnoze i brze intervencije. Kašnjenja će s druge strane, rezultirati teškim i dugotrajnim komplikacijama, uključujući smrt. Kako bi se spriječile akutne i dugotrajne komplikacije, obično liječenje pacijenata sa septičnim šokom uključuje multidisciplinarni pristup koji se sastoji od kliničara s različitim stručnim znanjima, što dovodi do obnavljanja funkcija u roku od tri mjeseca kod većine preživjelih. Zahvaljujući napretku u obuci, poboljšanom nadzoru i praćenju, te ažurnosti početka terapije za liječenje osnovne infekcije i podršku zatajenim organima, mortalitet i morbiditet se može značajno smanjiti. Standardizovanije smjernice treba stalno razvijati i ažurirati na osnovu nedavnih podataka za upravljanje septičnim šokom koristeći pristupe najbolje prakse zasnovane na dokazima.

Reference

1. Lee EK, Sunwoo JB. Natural Killer Cells and Thyroid Diseases. *Endocrinol Metab* 2019;34(2):132-137.
2. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40(12):1795-815.
3. Martínez ML, Plata-Menchaca EP, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis. *J Thorac Dis* 2020; 12(3):1007-1021.
4. Levy MM, Rhodes A, Evans LE; Steering and Executive Committee of the Surviving Sepsis Campaign. Counterpoint: should the surviving sepsis campaign guidelines be retired? No. *Chest* 2019; 155(1): 14-17.
5. Marik PE, Byrne L, van Haren F. Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 mL per kg hoax. *J Thorac Dis* 2020; 12(Suppl 1):S37-S47.
6. McIntyre L, Rowe BH, Walsh TS, Gray A, Arabi Y, Perner A, Gordon A, Marshall J, Cook D, Fox-Robichaud A, Bagshaw SM, Green R, Schweitzer I, Turgeon A, Zarychanski R, English S, Chassé M, Stiell I, Fergusson D; Canadian Critical Care Trials Group. Multicountry survey of emergency and critical care medicine physicians' fluid resuscitation practices for adult patients with early septic shock. *BMJ Open* 2016; 6(7):e010041.
7. Glassford NJ, Eastwood GM, Bellomo R. Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a systematic review of contemporary data. *Crit Care* 2014; 18: 696.
8. Bansal M, Farrugia A, Balboni S, Martin G. Relative survival benefit and morbidity with fluids in severe sepsis - a network meta-analysis of alternative therapies. *Curr Drug Saf* 2013; 8(4):236-45.
9. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39(2):386-91.
10. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, Stollings JL, Kumar AB, Hughes CG, Hernandez A, Guillaumondegui OD, May AK, Weavind L, Casey JD, Siew

- ED, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018; 378(9):829-39.
11. Long B, Koyfman A, Modisett KL, Woods CJ. Practical Considerations in Sepsis Resuscitation. *J Emerg Med* 2017; 52(4):472-483.
12. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1825-1831.
13. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39(2):259-65.
14. Brown RM, Semler MW. Fluid management in sepsis. *J Intensive Care Med* 2019; 34(5):364-73.
15. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42(8):1749-55.
16. Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased time to initial antimicrobial administration is associated with progression to septic shock in severe sepsis patients. *Crit Care Med* 2017; 45(4):623-9.
17. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, Kline JA, Jones AE. Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39(9):2066-71.
18. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users' guide to the 2016 surviving sepsis guidelines. *Crit Care Med* 2017; 45(3): 381-5.
19. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2015; 43(9):1907-15.
20. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63(5):e61-e111.
21. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136(5):1237-48.
22. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med* 2020; 87(1):53-64.
23. Kubo K, Kondo Y, Yoshimura J, Kikutani K, Shime N. Short-versus prolonged-course antibiotic therapy for sepsis or infectious diseases in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)* 2022; 54(3):213-23.
24. 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.
25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):e1-50.
26. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(8):e0129305.
27. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, Dong Y, Xu L, Li N. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 2014; 18(5):532.
28. Polito A, Parisini E, Ricci Z, Picardo S, Annane D. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38(1):9-19.
29. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. The effect of dobutamine in sepsis: a propensity score matched analysis. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1):1151.
30. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JR, Nielsen JS, Oldner A, Pettilä V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Müller RG, Møller MH, Steensen M, Tjäder I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjøbø B, Bundgaard H, Thyø MA, Lodahl D, Mærkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371(15):1381-91.
31. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, Keh D, Kupfer Y, Oppert M, Meduri GU. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009; 301(22):2362-75.
32. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1283-97.

KLINIČKA ANATOMIJA STRAŽNJE LOBANJSKE JAME

Elis Vujić¹, Redžib Direković^{1,3}, Edina Salihović¹, Hasan Špica^{1,3}, Hakija Bečulić^{2,3}

Odjel za anesteziologiju,
reanimatologiju i intenzivno
liječenje;
Odjel za neurohirurgiju,
Kantonalna bolnica Zenica;
Katedra za anatomiju,
Medicinski fakultet,
Univerzitet u Zenici, Zenica,
Bosna i Hercegovina
Katedra za anatomiju

Kratki naslov:

Stražnja lobanjska jama

Autor za korespondenciju:

Odjel za anesteziju, reanimaciju i
intenzivno liječenje
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica,
Bosna i Hercegovina
Tel: +387 32 405 133;
Fax: +387 32 405 534;
E-mail: redzo.direkovic@gmail.
com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4997-6402>

Sažetak

Stražnju lobanjsku jamu (*Fossa cranii posterior*) definišemo kao koštano anatomsko područje čije dno formira okcipitalna kost (bazokcipitalni dio klivusa i supraokcipitalni dio okcipitalne kosti do umetanja *tentorium cerebelli* koji formira gornju granicu ove jame).

U stražnjoj lobanjskoj jami se nalaze izuzetno važne strukture. To je dio moždanog stabla (srednji mozak, most i produžena moždina), mali mozak, pontocerebelarni ugao i arterije stražnje moždane cirkulacije. U centralnom dijelu ove jame nalazimo veliki okcipitalni otvor (*foramen magnum*) kroz koji se kičmena moždina nastavlja u produženu moždinu. Upolje od velikog okcipitalnog otvora imamo kanal kroz koji prolazi XII. kranijalni nerv (*canalis hypoglossi*), a upolje od ovog kanala, postoji otvor kroz koji prolazi unutrašnja jugularna vena (*v. jugularis interna*) te IX. kranijalni nerv (*n. glossopharyngeus*) skupa sa X. kranijalnim nervom (*n. vagus*) i XI kranijalnim nervom (*n. accessorius*).

Zbog struktura koje se nalaze unutar stražnje lobanjske jame, odnosa koje ova jama ima sa susjednim strukturama, izuzetno je značajan volumen iste. Svako odstupanje volumena stražnje lobanjske jame od definisanog i ustaljenog volumena iste, može da ima odgovarajuće posljedice. Iz tog razloga je neophodno poznavanje granica stražnje lobanjske jame, struktura koje učestvuju u njenoj izgradnji ali i faktora koji mogu uticati na njen volumen.

Ključne riječi: *Fossa cranii posterior*, Chiari malformacija

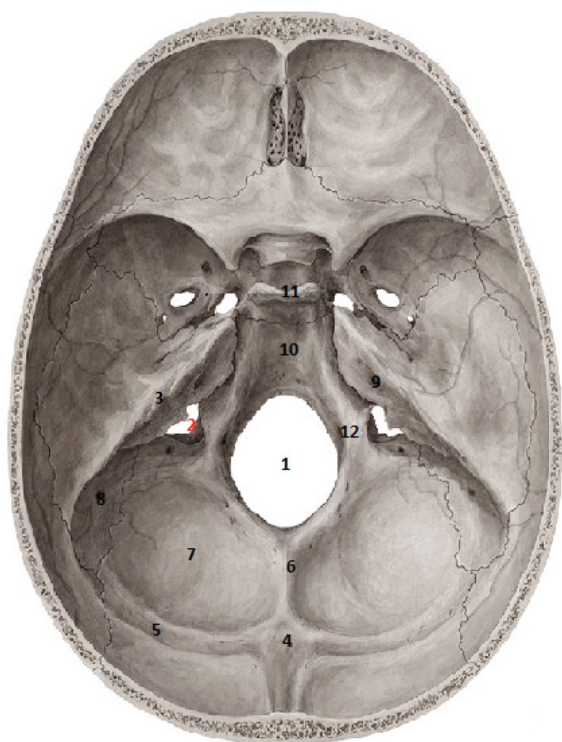
Uvod

Stražnja lobanjska jama (lat. *fossa crani posterior*; engl. posterior cranial fossa; skr. PCF) je kompaktna regija koja sadrži mnoge strukture koje su vitalne za život. Nekoliko poremećaja u razvoju utiču na oblik, dimenzije i volumen PCF uključujući Chiari malformacije, Dandy Walker malformacije, poremećaje kraniovertebralnog spoja (1).

Stražnja lobanjska jama je jedna od tri endokranijalne jame. Prema naprijed granicu sa srednjom lobanjskom jamom (*fossa crani media*) čini gornja ivica piramide temporalne kosti (margo superior pars petrosis ossis temporalis). Prednji zid stražnje lobanjske jame čini zadnja strana piramide sljepočne kosti (*facies posterior pars petrose ossis temporalis*) zajedno sa *dorsum selle turcicae ossis sphenoidalis* (2,3).

Kranijalno granicu stražnje lobanjske jame čini šator malog mozga (*tentorium cerebelli*) koji odvaja stražnju lobanjsku jamu od supratentorijalnog prostora endokranijalne šupljine. Najveća komunikacija stražnje lobanjske jame sa ostatkom endokranijalne šupljine čini tentorijalna incisura. Kaudalno granicu, odnosno pod stražnje lobanjske jame čine *clivus ossis occipitalis*, *partes laterales ossis occipitalis* te dio ljuske potiljačne kosti, dok ostatak skvamoznog dijela okcipitalne kosti čini takoreći stražnji zid stražnje lobanjske jame do nivoa *protuberantia occipitalis interna* i *sulcus sinus transversus*-a. Najveći kaudalni otvor predstavlja *foramen occipitale magnum* koji predstavlja komunikaciju sa spinalnim kanalom. Pored ovoga, postoji nekoliko manjih, ali značajnih otvora od čega se izdvajaju *foramen jugulare*, *canalis n. hypoglosi*, *canalis condilaris* (slika br. 1.) (2,4).

Osim malog mozga koji zauzima najveći dio volumena stražnje lobanjske jame, tu se nalazi još i produžena



Slika br. 1. Stražnja lobanjska jama – koštane strukture i međukoštani otvori (1-foramen magnum; 2 – foramen jugulare; 3 – margo superior pars petrosae ossis temporalis; 4 – protuberantia occipitalis interna; 5 – sulcus sinus transversus; 6 – crista occipitalis interna; 7 – fossae cerebellares; 8 – sulcus sinus sigmoidei; 9 – porus acusticus internus; 10 – clivus; 11 – dorsum selle turcicae; 12 – canalis n. XII) – prema Carolyn Perry (5)

moždina, most, te srednji mozak koji će navise proći kroz tentorijalni usjek, te živčani i vaskularni elementi. Samo prva dva kranijalna nerva se ne nalaze u predjelu stražnje lobanjske jame. Izlazeći iz moždanog stabla, kranijalni nervi od n. III do n. XII prolaze kroz stražnju lobanjsku jamu koristeći gore navedene otvore pri svom izlasku iz stražnje lobanjske jame i to *n. oculomotorius* (n. III), *n. trochlearis* (n. IV), *n. trigeminus* (n. V), *n. abducens* (n. VI) koriste područje tentorijalne incisure da bi nastavili svoj dalji tok, dok *n. facialis* (n. VII), *n. vestibulocohlearis* (n. VIII), *n. glosopharyngeus* (n. IX), *n. vagus* (n. X), *n. accessorius* (n. XI), *n. hypoglossus* (n. XII) prolaze kroz koštane otvore u predjelu stražnje lobanjske jame da bi napustili istu. *N. facialis* (n. VII) prolazi kroz *porus et meatus acusticus internus* da bi napustio PCF i nastavio svoj tok u petroznom dijelu temporalne kosti, kroz isti otvor prolazi i *n. vestibulocohlearis* s. *n. statoacusticus* (n. VIII) ali kao senzorni nerv n. VIII ulazi u područje stražnje lobanjske jame prilazeći moždanom stablu na granici između *ponsa* i *medulle oblongate* (3). *N. glosopharyngeus* (n. IX), *n. vagus* (n. X) i *n. accessorius* (n. XI) prolaze kroz *foramen jugulare* da bi napustili prostor stražnje lobanjske jame. Kroz *foramen jugulare* također prolaze *sinus petrosus inferior* i *sinus sigmoideus* formirajući ispod *foramen-a jugulare* v. *jugularis internu* (5).

Foramen magnum je najveći otvor baze, opisuje se kao dio potiljačne kosti, a istovremeno zauzimajući centralni položaj dna stražnje lobanjske jame. *Foramen magnum* predstavlja komunikaciju stražnje lobanjske jame i spinalnog kanala prvenstveno kao prolaz za ekstrakranijalni dio centralnog nervnog sistema. Sadržaj *foramen magnum-a* uključuje *medullu oblongatu*, moždane ovojnice, spinalni korijen n. XI (*radix spinalis n. accessorii*), a. *vertebralis*, aa. *spinalis anterior et posterior*, *membrana tectoria* te alarne ligamente (6).

Obzirom na prisustvo gotovo cijelog moždanog stabla u kojem se nalaze vitalni centri, cerebeluma kao ravnotežnog centra stražnja jama je gotovo potpuno koštano zaštićena u relativno malom prostoru tako da svaka povreda uz potencijalnu životnu ugroženost može da ostavi velike neurološke deficite. Samo povećanje intrakranijalnog pritiska bilo koje etiologije može dovesti do hernijacije bilo dijelova velikoga mozga kroz tentorijalni usjek bilo dijelova malog mozga kroz veliki potiljačni otvor pri čemu dolazi do različitih sindroma uklještenja. Pored

akcidentalnih hernijacija, u literaturi se opisuju i kongenitalne malformacije klasificirane najčešće kao Chiari i Dandy Walker malformacije (1).

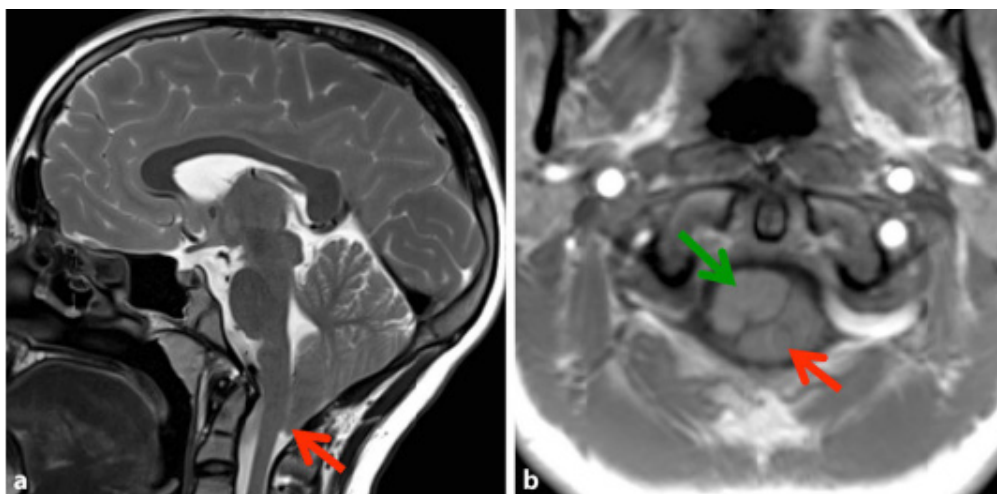
Klinički značaj volumena stražnje lobanske jame

Prenapučenost stražnje lobanske jame može odrediti ako su dostupni visina i volumen PCF. Bolesnici s hipoplazijom koštanih struktura se mogu pojaviti u ranoj dobi. Ozbiljnost prezentacija prenapučenosti PCF bi mogla biti veća kod kongenitalnih anomalija kao što je Chiari malformacija tipa 1 (CM 1). Kratka visina PCF i nerazvijene koštane strukture mogu dovesti do hernijacije sadržaja PCF kroz foramen magnum prema dolje u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika. (7, 8).

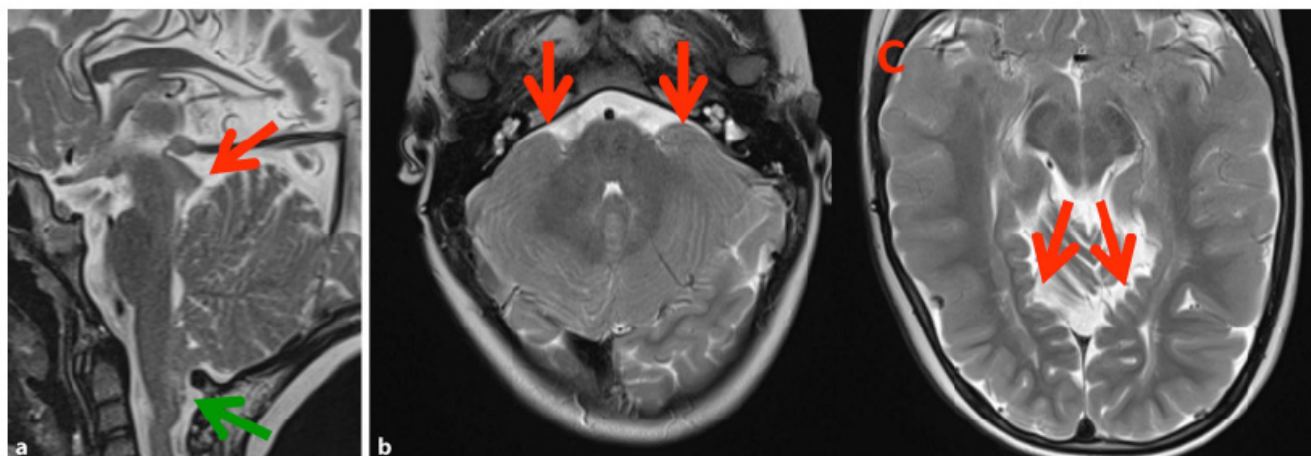
Ovo može rezultirati siringomijelijom zbog opstrukcije normalne cirkulacije likvora. Grant i sar. (9) izvijestili su da je mijelomeningokela bila povezana s tonzilarnim hernijom i manjom stražnjom lobanskom jamom u usporedbi s kontrolnom grupom fetusa. Antenatalna hirurška intervencija korigirala je obe abnormalnosti. Noudel i sar. (10) primijetili su da je okcipitalna hipoplazija je bila glavni uzrok prenatalnosti unutar PCF. Baziokcipitalna kratkoća bila je kardinalna mjera plitke stražnje lobanske jame. To bi moglo proizaći iz kongenitalnog poremećaj cefaličnog mezoderma parahondralne ploča ili se malformacije javljaju kasnije u dojenačkoj dobi zbog preranog formiranja sfenookcipitalne sinhondroze. Badie i sar. (11) izvijestili su da je omjer volumena stražnje lobanske jame prema supratentorijalnom volumenu bio je

manji u većine bolesnika sa Chiari malformacijom tipa 1. Zaključili su da manji volumen PCF može biti a primarni uzrok hernije tonzila. Bolesnici s CM I koji imaju manji omjer volumena stražnje lobanske jame i supratentorijalne jame imaju tendenciju da razviju simptome ranije od onih s normalnim vrijednostima. Također, primijetili su da bolesnici s manjim PFR imaju tendenciju boljeg odgovora na subokcipitalnu dekompresiju (11). Sgouros i sar. (12) izvijestili su da djeca s izoliranim CM 1 nisu imala a manji volumen PCF od normalnog, dok djeca s CM 1 i siringomijelijom imaju značajno manji volumen PCF nego normalno. Predložili su da dvije podskupine može predstavljati različitu fenotipsku ekspresiju ili čak drugačija patogeneza. Trigylidas i sar. (13) primijetili su da je srednji omjeri volumena PCF i intrakranijalnog volumena (ICV) za sve pacijente s CM 1 bili su statistički manji od kontrolne grupe pacijenata. S druge strane, Tubbs i saradnici (14) su izvršili volumetrijsku analizu u porodici sa CM 1, dokumentiranoj u 4 generacije. Primijetili su da nije neophodno da će pacijenti s CM 1 imati manji volumen PCF-a. Goel i sar. (15) izvijestili su da su mali volumeni PCF povezana s Chiarijevom malformacijom. Predlažu dekompresiju foramen magnuma kod manjih volumena PCF.

Chiari malformacija tip 1. Najčešći oblik je Chiari-1 malformacija (slika br. 2.). Ovdje su mali krajnici pomjereni u gornji, dorzalni cervikalni kanal. Karakteristično je da se cisternamagna više ne može prepoznati. Krajnici moraju biti izloženi više od 5 mm ispod nivoa foramena magnuma; do 5 mm i dalje može biti fiziološki položaj cerebelarnih tonzila. Na sagitalnim T1 ili T2 slikama, udubljenje krajnika je



Slika br. 2 Chiari malformacija tip 1- prema W. Reith-u (Crvena strelica pokazuje tonzile malog mozga; zelena strelica pokazuje medullu oblongatu) (2)



Slika br. 3. Chiari-2 malformacija - varijabilna depresija tonzila (slika a, zelena strelica). Na slici a jasno je vidljivo proširenje kaudalne tetraedarske ploče "tektorijski kljun" (crvena strelica). Postoji displazija corpus callosum (plava strelica). Čini se da mali mozak obuhvata most sa obe strane (slika b, crvene strelice). Okcipitalno i parijetalno postoji polimikrogirija, koja se naziva stenogirija (slika c, crvene strelice) – prema W. Reith-u (2)

lako prepoznati. Većina pacijenata (oko 50%) je asimptomatska. U suprotnom, simptomi mogu biti nekarakteristični (glavobolja, bol u vratu, simptomi zbog nastanka siringomijelije) (2).

Chiari malformacija tip 2. Chiari 2 malformacija je složena malformacija moždanog stabla i supratentorijskih struktura, koja je uvijek praćena poremećajem zatvaranja neuralne cijevi (slika br. 2). Stoga je uvijek uočljiva lumbalna mijelomeningocela, po kojoj se pacijenti primjećuju najkasnije neposredno nakon rođenja. Slika pokazuje prilično malu stražnju jamu u cjelini. Deformitet kranijuma je promjenjiv, ponekad ga uopće nema. Čini se da hemisfere malog mozga teku oko moždanog stabla u smjeru prema naprijed. Uvijek se vidi stražnji i gornji nastavak inferiornih kolikula ("tektorijski kljun").

Na sagitalnim sekvencama često se uočava malformacija *corpus callosum*-a. Supratentorijski, polimikrogirija se karakteristično nalazi u okcipitalnom i parijetalnom režnju, što se u ovoj malformaciji naziva stenogirija (slika br. 2). Klinički, pacijente direktno primjećuje meningomijelocela. Zbog skoro uvijek prisutnog hidrocefalusa, djeca imaju povećanu glavu. Pareza donjih ekstremiteta i disfunkcija sfinktera su rezultat mijelomeningocele (2,4, 16).

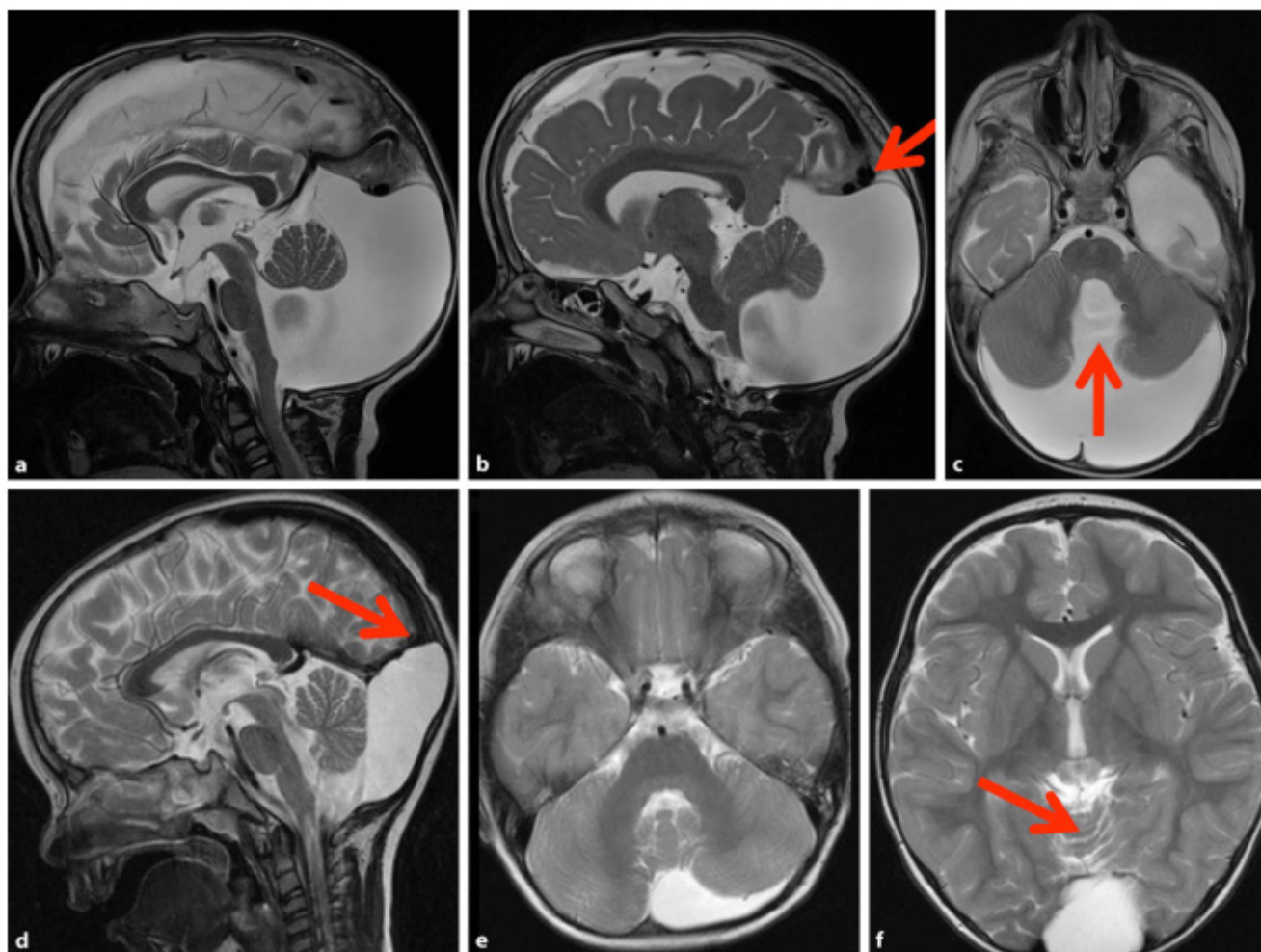
Chiari malformacija tipa 3. Chiari malformacija tipa 3 izuzetno rijetka varijanta Chiari malformacije koja se prezentuje cervikalnom ili okcipitalnom meningocelom. Preostale promjene u predjelu

stražnje lobanjske jame, ali i u području velikog mozga i malog mozga odgovaraju Chiari malformaciji tipa 2 (2,16).

Chiari malformacije tipa 0 i 4. Ostale promjene se također nazivaju Chiari malformacije. Treba spomenuti jednu Chiari 0 malformaciju kod koje nema prolaza kranijuma prema cervikalnom kanalu, ali postoji cervikalna siringomijelija (2,16).

Chiari-4 malformacija je kontroverzna i izuzetno je rijetka malformacija. Neki autori vide primarnu cerebelarnu agenezu kao Chiari-4 malformaciju. Na snimku se vidi stražnja jama normalne veličine, mali mozak nije prepoznatljiv. Pons se također čini manjih dimenzija. Meningocela se ne javlja (2).

Cerebelarne hipoplazije. Ovdje se mogu vidjeti fokalne hipoplazije, npr. sa hipoplastičnim hemisferama malog mozga bilateralno ili se može naći samo jedna hipoplastična hemisfera. Stražnja stražnja jama tipično nije uvećana, niti se nalaze povezane ciste. Generaliziranu hipoplaziju treba razlikovati od fokalne hipoplazije. Karakteristična za ove promjene je cistična promjena na stražnjoj jami. Dandy-Walkerova malformacija pokazuje hipoplaziju vermisa i visoko položen *tentorium cerebelli* (slika br. 3.). Stražnja jama je uvijek uvećana. Incidencija je otprilike 1 na 30 000 živorođenih. Otprilike 7% svih infantilnih hidrocefalija nastaje zbog ove malformacije (2). To je jedna od najčešćih malformacija stražnje jame. Djeca obično pokazuju znakove hidrocefalusa i druge neurološke simptome



Slika br. 4. Dandy-Walkerova malformacija -(a do c) pokazuje povećanu stražnju lobanjsku jamu (slika a) i visoko pričvršćen tentorium (slika b, crvena strelica), vermis ne postoji (slika c, crvena strelica). Hemisfere malog mozga izgledaju hipoplastično. Megacisterna magna (d - f), tentorium također leži visoko (slika d, crvena strelica). IV moždana komora (slika e, crvena strelica) je normalne širine, vermis je takođe normalan (slika f, crvena strelica) – prema W. Reith-u (2)

već u prvoj godini života. Dandy-Walker varijanta se manifestuje hipoplazijom vermisa ili čak agenezom. Stražnja jama izgleda u suštini normalne veličine, niti je torkularna visoka. Hemisfere malog mozga mogu biti hipoplastične. Hidrocefalus se javlja rijetko. Kod megacisterne magne, kao i kod klasične Dandy-Walkerove malformacije, postoji visoko položen tentorium cerebela (slika br. 4). Stražnja jama može biti normalna, ali i uvećana. Hidrocefalus u ovoj varijanti nije zabilježen. Vermis i hemisfere malog mozga su normalne, a četvrta moždana komora nije dilatirana. Blakeova cista je vrlo rijetka. Hidrocefalus je uvijek prisutan. Vermis je normalan dok su hemisfere malog mozga su deformisane. Također IV moždana komora je proširena. Stražnja jama može biti normalne veličine (4). Kliničke i eksperimentalne studije su pokazale da hronična cerebelarna

tonzilarna hernijacija koja se javlja uglavnom kod CM rezultat je prenapučenosti stražnje lobanjske jame, najčešće kao posljedica anomalija u razvoju okcipitalne kosti (16).

Zaključak

Značaj određivanja volumena stražnje lobanjske jame ogleda se u relativnoj skučenosti navedenog prostora i vrlo maloj prilagodljivosti na promjene volumena uzrokovane patološkim promjenama lociranim u stražnjoj lobanjskoj jami. Stražnja lobanjska jama (PCF) je važno područje u smislu anatomije i hirurgije. To je uobičajeno mjesto mnogih neoplastičnih, vaskularnih i degenerativnih lezija. Kraniovertebralne operacije zahtijevaju posebnu pažnju u pogledu detaljnih informacija o morfologiji

i morfometriji ovog regiona. Različite neuronske strukture su u neposrednoj blizini ovog područja, poput IX do XII kranijalnog nerva, kičmeni C1 i C2 nervi, kaudalni kraj produžene moždine, rostralni kraj kičmene moždine, donji dio vermisa i tonzile malog mozga. Osim toga, vaskularne strukture kao što su vertebralne, cerebelarne, meningealne arterije, duralni venski sinusi i unutrašnja jugularna vena su također usko povezane sa ovim prostorom.

Značaj širine i volumena ove jame ogleda se kroz nekoliko aspekata. Prije svega je značajan prilikom dijagnostike, osobito kada je riječ o anomalijama koje se javljaju u stražnjoj lobanjskoj jami. Značajnost se dalje ogleda kroz potencijalni uticaj, pritisak i inhibiciju

strukture koje se nalaze u ovom polju, poput različitih krvih sudova, nerava i slično. Svaka kompresija na neku od navedenih struktura ima za posljedicu različite neurološke ispade, manjak dotoka kisika kroz smanjenu prokrvljenost ili smanjenu inhibiciju funkcija koju vrše određene strukture locirane u ovoj regiji.

Kada je riječ o planiranju liječenja, poznavanje dimenzija i volumena stražnje lobanjske jame igra važnu ulogu. Anomalije koje se javljaju ili ostali faktori koji dovode do promjene dimenzija jame, mijenjaju ustaljene metode hirurškog pristupa ovoj jami, mijenjaju i položaj struktura koje se nalaze u njoj te zasigurno, mijenjaju i principe i načine liječenja patoloških procesa i promjena.

Reference:

1. Dagtekina A, Avci E, Kara E, Uzansel D, Dagtekin O, Koseoglu A, Talas D, Bagdatoglu C. Posterior cranial fossa morphometry in symptomatic adult Chiari I malformation patients: Comparative clinical and anatomical study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2011; 113:399-403.
2. Reith W. Posterior cranial fossa. *Radiologie* 2016; 56(11):959.
3. Şeker, A., Rhoton, A.L. (2015). The Anatomy of the Posterior Cranial Fossa. In: Özek, M., Cinalli, G., Maixner, W., Sainte-Rose, C. (eds) *Posterior Fossa Tumors in Children*. Springer, Cham.
4. Awalpreet Singh Chadha, Venkatesh S Madhugiri, M N Tejus, V R Roopesh Kumar. The posterior cranial fossa: a comparative MRI-based anatomic study of linear dimensions and volumetry in a homogeneous South Indian population. *Surg Radiol Anat* 2015; 37:901-12.
5. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/foramina-and-fissures-of-the-skull> (pristupljeno 15.12.2023.)
6. Gutierrez, S., Warner, T., McCormack, E. et al. Lower cranial nerve syndromes: a review. *Neurosurg Rev* 2021; 44:1345–1355.
7. Ficke J, Varacallo M. Anatomy, Head and Neck, Foramen Magnum. [Updated 2021 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
8. Gautam Kanodia, Vijay Parihar, Yad R Yadav, Pushp R Bhatele1, Dhananjay Sharma2 Morphometric analysis of posterior fossa and foramen magnum. *J Neurosci Rural Pract* 2012; 3:261-6.
9. Grant RA, Heuer GG, Carrión GM, Adzick NS, Schwartz ES, Stein SC, et al. Morphometric analysis of posterior fossa after in utero myelomeningocele repair. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7:362-8.
10. Noudel R, Jovenin N, Eap C, Scherpereel B, Pierot L, Rousseaux P. Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: Comparative morphometric study of the posterior cranial fossa. *Clinical article. J Neurosurg* 2009; 111:1046-52.
11. Badie B, Mendoza D, Batzdorf U. Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari I malformation. *Neurosurgery* 1995; 37:214-8.
12. Sgouros S, Kountouri M, Natarajan K. Posterior fossa volume in children with Chiari malformation Type I. *J Neurosurg* 2006;105(2 Suppl):101-6. Comment in *J Neurosurg* 2007;106(4 Suppl):329;author reply 329-30.
13. Trigylidas T, Baronia B, Vassilyadi M, Ventureyra EC. Posterior fossa dimension and volume estimates in pediatric patients with Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst* 2008; 24:329-36.
14. Tubbs RS, Hill M, Loukas M, Shoja MM, Oakes WJ. Volumetric analysis of the posterior cranial fossa in a family with four generations of the Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1:21-4.
15. Goel A, Bhatjwale M, Desai K. Basilar invagination: A study based on 190 surgically treated patients. *J Neurosurg* 1998; 88:962-8.
16. Botelho, R. V., Heringer, L. C., Botelho, P. B., Lopes, R. A., & Waisberg, J. (2020). Posterior fossa dimensions of Chiari malformation patients compared with normal subjects: systematic review and metaanalysis. *World Neurosurg* 2020; 138:521-529.e2

FIGO STADIRANJE KARCINOMA ENDOMETRIJA 2023: ŠTA NAM NOVO DONOSI?

Anis Cerovac^{1,2}, Tarik Zulović³, Ermin Čehić^{2,4}

¹Odjel za ginekologiju i akušerstvo,
Opšta bolnica Tešanj;

²Katedra za ginekologiju i
akušerstvo, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Zenici;

³Odjel za ginekologiju i
porodiljstvo;

⁴Odjel za humanu reprodukciju,
Kanonalna bolnica Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

FIGO stadiranje

Autor za korespondenciju:

Anis Cerovac
Opšta bolnica Tešanj
General Hospital Tešanj
Braće Pobrić 17, 74260 Tešanj,
Bosna i Hercegovina
Tel: +387 32 650 662;
Fax: +387 32 650 605;
E-mail: cerovac.anis@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7209-382X>

Sažetak

Želimo da skrenemo Vašu pažnju na nedavno ažuriranje FIGO stadijuma za karcinom endometrija. Značajan napredak u tretmanu, rezultati mnogih kliničkih studija, podatci o prognostičkim faktorima, preživljavanju pacijentica, bolje definicije patohistoloških i molekularnih nalaza koje se odnose na tip karcinoma endometrija rezultirali su obnavljanjem sistema stadiranja karcinoma endometrija iz 2009. godine.

Ključne riječi: Karcinom endometrija, FIGO stadij, histološki tip, molekularna klasifikacija

Uvod

Želimo da skrenemo Vašu pažnju na nedavno ažuriranje FIGO stadijuma za karcinom endometrija, kako je publicirano u radu Bereka i saradnika (1). Značajan napredak u tretmanu, rezultati mnogih kliničkih studija, podatci o prognostičkim faktorima, preživljavanju pacijentica, bolje definicije patohistoloških i molekularnih nalaza koje se odnose na tip karcinoma endometrija rezultirali su obnavljanjem sistema stadiranja karcinoma endometrija iz 2009. godine (1). Nova klasifikacija FIGO 2023. prikazana je u tabeli 1 (1).

Molekularna klasifikacija

Nova FIGO klasifikacija uključuje i molekularnu klasifikaciju karcinoma endometrija. Kancer Genom Atlas ili Atlas Genoma Karcinoma (engl. The Cancer Genom Atlas-TCGA) molekularna klasifikacija karcinoma endometrija sastoji se od četiri genomske kategorije: POLE ultramutirana (POLEmut), hipermutirana mikrosatelitska nestabilnost ili nedostatak popravke neusklađenosti (MSI-H ili MMRd), nizak broj somatskih kopija ili nespecifični molekularni profil (CNL ili NSMP) i visok broj somatskih kopija ili abnormalan p53 (CNH ili p53abn) (2). Svaka od navedene četiri kategorije se

vezuje sa različitom prognozom, slučajevi sa POLEmut imaju najbolji ishod dok abnormalnosti p53 najgori, dok preostale dvije kategorije imaju srednje dobru/lošu prognozu (2).

Jedan od najvećih napredaka u dijagnozi i tretmanu karcinoma endometrija jeste mogućnost njihovog razdvajanja i molekularne klasifikacije, što se može koristiti u procjeni mogućnosti povratka karcinoma endometrija i preživljavanja pacijentica (1,2).

TCGA molekularna klasifikacija može biti implementirana u svakodnevnu kliničku praksu upotrebom pojednostavljene zamjene koja uključuje tri imunohistohemijska markera (p53, MSH6 i PMS2) i jedan molekularni test (analiza za patogene POLE mutacije) (1,2).

Prema novoj FIGO 2023 klasifikaciji prisustvo POLE mutacije ili p53 abnormalnosti modificira FIGO stadij bolesti kada se se radi o prvom i drugom stadiju, dok za treći i četvrti stadij nema promjena nego se u subskriptu samo naznači postojanje neke od navedene mutacije (1,2). MMRd ili NSMP status ne modificiraju FIGO stadij bolesti, nego se navedu u subskriptu ukoliko su mutirani (1,2).

U slučaju prisustva POLE mutacije, bez obzira da li se radi o ograničenosti tumora na korpus uterusa ili postoji invazija cerviksa te bez obzira na postojanje limfovaskularne invazije i histološki tip sada se klasificira kao IAmPOLEmut. Dok u slučaju abnormalnosti p53 bez obzira što je tumor ograničen na korpus uterusa, bez invazije miometrija, sa ili bez invazije strome cerviksa, bez obzira na stepen limfovaskularne invazije, on se klasificira kao IICmp53abn.

Prognostički faktori

Prognostički faktori karcinoma endometrija uključuju histološki tip (endometrioidni, serozni, jasnoćelijski, mješoviti, nediferencirani, karcinosarkom, mezonefritični sličan i gastrointestinalni mucinozni tip), histološki tumorski gradus (prema novoj klasifikaciji binarni; niskogradusni i visoko gradusni), dubinu invazije miometrija (bez invazije, < 50% ili > 50%), limfovaskularna invazija (bez invazije, fokalna ili ekstenzivna), invazija cervikalne strome, invazija adneksa (razlikovanje metastatskih tumora jajnika i jajovoda od primarnih tumora jajnika i jajovoda), invazija seroze, status limfnih čvorova (mikrometastaze od 0.2 do 2mm, makrometastaze veće od 2 mm) (4,5,6).

Revidirana klasifikacija uvodi nekoliko značajnih izmjena u prethodnu FIGO klasifikaciju iz 2009. Jako je važno poduzeti rigorozno ispitivanje ovih izmjena kako bih se u potpunosti shvatile njegove posljedice za kliničku praksu kao i za naučno istraživanje. Uz uvođenje preciznih histopatoloških kriterijuma, treba uzeti u obzir da je nova klasifikacija daleko složenija, što dovodi do pitanja njene primjenjivosti u svakodnevnoj kliničkoj rutinskoj praksi (3).

Tabela 1. FIGO 2023. klasifikacija karcinoma endometrija (EC)

Stadij	Opis
Stadij I	EC Ograničen na tijelo maternice i jajnik
IA	EC ograničen na endometrij ili ne-agresivni histološki tip; nisko gradusni endometrioidni, sa invazijom < 50% miometrija, bez ili sa fokalnom limfovaskularnom invazijom
IA1	Ne-agresivni histološki tip ograničen na polip endometrija ili endometrij
IA2	Ne-agresivni histološki tip koji zahvata < 50% miometrija bez ili sa fokalnom limfovaskularnom invazijom
IA3	Nisko gradusni endometrioidni karcinomi ograničeni na uterus i jajnik
IB	Ne-agresivni histološki tipovi sa invazijom 50% ili > od 50% miometrija, bez ili sa fokalnom limfovaskularnom invazijom
IC	Agresivni histološki tipovi ograničeni na polip endometrija ili se nalaze u endometriju
Stadij II	Invazija strome cerviksa uterusa bez širenja izvan uterusa ili sa ekstenzivnom limfovaskularnom invazijom ili agresivni histološki tipovi sa invazijom miometrija.
IIA	Invazija strome cerviksa ne-agresivnih histoloških tipova
IIB	Ekstenzivna limfovaskularna invazija ne-agresivnih histoloških tipova.
IIC	Agresivni histološki tipovi sa bilo kojim procentom invazije miometrija
Stadij III	Lokalno ili regionalno širenje tumora bilo kojeg histološkog tipa.
IIIA	Invazija seroze uterusa, adneksa ili oboje direktnim širenjem ili metastaziranjem.
IIIA1	Invazija jajnika ili jajovoda (izzev u slučaju kada zadovoljava kriterije za IA3).
IIIA2	Invazija uterine subseroze ili širenje kroz serozu uterusa.
IIIB	Metastaze ili direktno širenje u vaginu i/ili parametrija ili zdjelični peritoneum.
IIIB1	Metastaze ili direktno širenje u vaginu i/ili parametrija
IIIB2	Metastaze na zdjelični peritoneum.
IIIC	Metastaze na zdjelične ili para-aortalne limfne čvorove ili oboje.
IIIC1	Metastaze na zdjelične limfne čvorove
IIIC1i	Mikrometastaze
IIIC1ii	Makrometastaze
IIIC2	Metastaze na para-aortalne limfne čvorove
IIIC2i	Mikrometastaze
IIIC2ii	Makrometastaze
Stadij IV	Širenje na mukožu mokraćne bešike i ili mukožu crijeva i/ili udaljene metastaze
IVA	Invazija mukože mokraćne bešike i/ili mukože crijeva
IVB	Metastaze peritoneuma abdomena izvan zdjelice.
IVC	Udaljene metastaze, uključujući metastaze na bilo koji izvan ili intra abdominalni limfni čvor iznad renalnih krvnih sudova, pluća, jetru, mozak ili kosti.

Zaključak

U zaključku možemo reći da je nova klasifikacija mnogo složenija i teže primjenjiva u praksi i svakodnevnom radu, u odnosu na prethodnu. Neophodne su brojne prospektivne multicentrične studije, ali i sistematski pregledi i metaanalize

postojećih studija uz uvrštavanje molekularne klasifikacije kako bih se ispitala i shvatile posljedice nove klasifikacije za kliničku praksu ali i naučna istraživanja. Također je neophodno ispitati značaj ove nove personalizirane klasifikacije karcinoma endometrija u smislu primjene personalizirane terapije ali i dugoročne prognoze i preživljavanja.

Reference

1. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *J Gynecol Oncol* 2023; 34(5):e85.
2. Zheng W. Molecular Classification of Endometrial Cancer and the 2023 FIGO Staging: Exploring the Challenges and Opportunities for Pathologists. *Cancers (Basel)* 2023;15(16):4101.
3. Ouldamer L, Koskas M, Carcopino X; Francogyn Research Group. Evaluating the clinical impact of the 2023 FIGO staging for endometrial cancer: Complexities and considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023; 291:59-60.
4. Cerovac A. Correlation of prognostic factors and degree of myometrial invasion in endometrial carcinoma: prospective cohort study. *European Journal of Gynecological Oncology*. 2024. [In Press].
5. Cerovac A, Ljuca Dz, Arnautalic L, Habek D, Bogdanovic G, Mustedanagic-Mujanovic J, et al. Efficacy of transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrioid endometrial cancer: a prospective comparative study. *Radiology and Oncology* 2022; 56:37-45.
6. Cerovac A, Habek D, Hrgović Z. Ultrasound characteristics of myometrial invasion in endometrial carcinoma: a prospective cohort study. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2024 [In press].

EKRANIZAM – PSEUDOAUTIZAM, PRIKAZ RADA CENTRA ZA RANI RAST, RAZVOJ I INTERVENCIJU DOMA ZDRAVLJA ZENICA

Kanita Mašić-Hodžić, Maja Karač

JU Dom zdravlja Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Ekranizam-pseudoautizam

Autor za korespondenciju:

Kanita Mašić-Hodžić
Dom zdravlja Zenica,
Fra Ivana Franje Jukića 2,
Zenica
062 133 252
kanita_masic@hotmail.com

Screenism – Pseudoautism, presentation of the Early Growth, Development, and Intervention Center at the Primary Health Care Center Zenica

Sažetak

Pseudoautizam je kompleksan klinički fenomen koji uključuje simptome slične autizmu, a koji nisu posljedica stvarnog poremećaja iz autističnog spektra. Pseudoautizam je važno prepoznati, razlikovati ga od autizma, kako bi dijete na vrijeme dobilo odgovarajući tretman. Ekranizam je izraz koji se koristi za opisivanje stanja u kojem djeca provode prekomjerno vrijeme gledajući razne ekrane (televizore, pametne telefone, tablet i monitore računara) i zbog kojeg imaju simptome slične onima iz spektra autizma. U ovom radu je objašnjen uticaj prekomjernog izlaganja ekranima na: fizičko zdravlje djeteta (pretilost, suhoća oka), san, kognitivne vještine, socijalnu interakciju, emocionalni razvoj i razvoj govora. U tretmanu pseudoautizma i ekranizma veoma je važno prepoznavanje i rana intervencija tj. upućivanje djece u pripadajuće centre za rani rast i razvoj. Rana intervencija je važna zbog neuroplasticiteta, tj. plasticiteta mozga. Plasticitet mozga je njegova sposobnost da se obnavlja, regeneriše, tj. sposobnost neuronskih ćelija da rastu i da se reorganiziraju. Ta sposobnost mozga za samoobnavljanjem je veća u određenim periodima života, tzv. kritičnim periodima. Stimulacija (učenje) u ranom djetinjstvu (period do treće godine života) je od presudnog značaja za njegov pozitivan razvoj. Temelji rehabilitacije leže na plasticitetu, te je zbog toga pravovremeno otkrivanje djece sa poteškoćama u razvoju od presudnog značaja za uspjeh rehabilitacije. U sklopu Službe za zaštitu zdravlja predškolske djece Doma zdravlja Zenica postoji Centar za rani rast, razvoj i intervenciju u kojem se radi na rehabilitaciji djece sa gore navedenim poteškoćama u razvoju, uključujući i one sa simptomima ekranizma. U ovom radu je prikazan rad centra, opisan je put pacijenta od detekcije od strane pedijatra do određenih uposlenika centra, zavisno od simptomatologije. Prilikom rada sa djecom koriste se razvojne bihevioralne skale za procjenu razvoja djeteta. U radu se nalazi prikaz svih deset skala, kao i rezultati retestiranja nakon provedene intervencije. Naš zaključak je da što se prije prepozna dijete sa simptomima ekranizma i prije uključi u intervenciju našeg centra, zajedno uz saradnju roditelja, to je rehabilitacija uspješnija, te kod većine dolazi do značajno boljeg rezultata na retestiranju.

Ključne riječi: pseudoautizam, ekranizam, neuroplasticitet, bihevioralne skale

Abstract

Pseudoautism is a complex clinical phenomenon that involves symptoms similar to autism but is not a result of an actual autism spectrum disorder. It is essential to recognize pseudoautism and distinguish it from autism so that children can receive appropriate and timely treatment. Screenism is a term used to describe a condition in which children spend excessive time watching various screens (TV, smart phones, tablets, and computer monitors) and exhibit symptoms similar to those on the autism spectrum. This paper explains the impact of excessive screen exposure on children's physical health (obesity, dry eyes), sleep, cognitive skills, social interaction, emotional development, and language development. Early recognition and intervention, such as referral to early growth and development centers, are crucial in the treatment of pseudoautism and screenism. The brain's neuroplasticity, i.e. its ability to regenerate and reorganize its neurons prompts early intervention and stresses its importance. The brain's self-renewal ability is greater during certain periods of life, known as *critical periods*. Stimulation (learning) in early childhood (up to the age of three) is essential for positive development. The foundation of rehabilitation lies in neuroplasticity, making the timely detection of children with developmental difficulties crucial for its success. Within the Preschool Children Health Protection Service at the Zenica Primary Health Care Center, there is a Center for Early Growth, Development, and Intervention, which focuses on rehabilitating children with the aforementioned developmental difficulties, including those with screenism symptoms. This paper presents the center's work and describes the patient's journey from detection by a pediatrician to involvement with specific center staff, depending on the symptoms. Developmental behavioral scales are used to assess a child's development. The paper includes an overview of all ten scales and the results of retesting after intervention. Our conclusion is that the earlier a child with screenism symptoms is identified and involved with our center, with their parents, the more successful the rehabilitation, leading to significantly better results on retesting for most cases.

Keywords: pseudoautism, screenism, neuroplasticity, behavioral scales

Uvod

Pseudoautizam je kompleksan klinički fenomen koji uključuje simptome slične autizmu, a koji nisu posljedica stvarnog poremećaja iz autističnog spektra (1). Ekranizam je izraz koji se koristi za opisivanje stanja u kojem djeca provode prekomjerno vrijeme gledajući razne ekrane (televizore, pametne telefone, tablet i monitore računara) i zbog kojeg imaju simptome slične onima iz spektra autizma. To znači da dijete može pokazivati znakove koji nalikuju autizmu, poput problema s komunikacijom, socijalnim interakcijama i ponavljajućim obrascima ponašanja jer je bilo izloženo ekranima. Simptomi koji se javljaju usljed prekomjernog izlaganja ekranima: utjecaj na fizičko zdravlje djeteta (pretilost, suhoća oka), poremećaj sna, smanjene kognitivne vještine, poremećaj socijalne interakcije, emocionalnog razvoja i razvoja govora.

Diskusija

Rapidan razvoj tehnologije i sveprisutna dostupnost ekranskih uređaja značajno su promijenili svakodnevni život djece, što dokazuju mnogobrojne studije (2). Dijagnoza pseudoautizma zahtijeva pažljivu kliničku procjenu. Pristup dijagnostici uključuje temeljitu anamnezu, klinički pregled i procjenu psihosocijalnog okruženja djeteta. Od ključnog značaja je rano prepoznavanje i upućivanje djeteta na odgovarajuće tretmane rehabilitacije. U tretmanu pseudoautizma/ekranizma važnu ulogu imaju i roditelji djeteta te njihov rad sa djecom kod kuće po uputama edukatora, psihologa i logopeda. Važno je isključiti moguće uzroke simptoma koji nisu povezani s autizmom, kao što su traume ili privremeni stresni događaji. Dijagnoza i tretman pseudoautizma zahtijeva multidisciplinarni pristup uključujući pedijatre, logopede, defektologe,

psihologe i druge stručnjake za dječji razvoj. Važno je naglasiti da svako dijete s pseudoautizmom zahtijeva individualiziran pristup tretmanu kako bi se postigao najbolji mogući ishod.

Simptomi i klinički znakovi koji su zastupljeni kod ekranizma su: poteškoće u komunikaciji, problemi s društvenim interakcijama, repetitivno ponašanje i ograničeni interesi, poteškoće s koncentracijom, smanjen tenacitet pažnje, smanjene socijalne vještine, sklonost nasilju, poremećaj sna, posljedično gojaznost, dijabetes, suhoća oka (3).

U tretmanu pseudoautizma i ekranizma veoma je važno prepoznavanje i rana intervencija tj. upućivanje djece u pripadajuće centre za rani rast i razvoj. Rana intervencija je važna zbog neuroplastičnosti, tj. plastičnosti mozga (4).

Plastičnost mozga je njegova sposobnost da se obnavlja, regeneriše, tj. sposobnost neuronskih ćelija da rastu i da se reorganiziraju. Ta sposobnost mozga za samoobnavljanjem je veća u određenim periodima života, tzv. kritičnim periodima. Stimulacija (učenje) u ranom djetinjstvu (period do treće godine života) je od presudnog značaja za njegov pozitivan razvoj. Temelji rehabilitacije leže na plastičnosti, te je zbog toga pravovremeno otkrivanje djece sa poteškoćama u razvoju od presudnog značaja za uspješnost rehabilitacije.

U sklopu Službe za zaštitu zdravlja predškolske djece Doma zdravlja Zenica postoji **Centar za rani rast, razvoj i intervenciju** u kojem se radi na rehabilitaciji djece sa gore navedenim poteškoćama u razvoju, uključujući i one sa simptomima ekranizma. U Centru su zaposleni: diplomirana medicinska sestra-koordinator centra, diplomirani logoped, diplomirani psiholog, okupacioni terapeut. U našem centru nedostaje defektolog ali se radi na angažovanju istog. Veoma je važno da pedijatar rano prepozna simptome ekranizma i uputi dijete u Centar. Važna je i dobra saradnja sa KBZ (neuropedijatar, ORL). Centar je otvoren 2019. godine a sa radom u sadašnjem sastavu je počeo 2020. godine.

U procjeni (testiranju) djece koristi se deset bihevioralnih skala: 0-3 mjeseca, 3-6 mjeseci, 6-9 mjeseci, 9-12 mjeseci, 12-18 mjeseci, 18-24 mjeseci, 24-36 mjeseci, 3-4 godine, 4-5 godina, 5-6 godina.

Svaka skala testira pet razvojnih oblasti: kognitivne, motoričke, socio-emocionalne, komunikacijske i briga o sebi kroz samopoć. Na početku testiranja pbbavezan je prostanak i potpis roditelja kao intervju u kojem se postavljaju pitanja roditelju kao što su o obavljenom skriningu sluha, drugim dijagnozama, neobičnom ponašanju djeteta itd. Nakon primarnog retestiranja, ovisno o rezultatima djetete se upućuje na tretman rehabilitacije kod okupacionog terapeuta (obično 2 puta sedmično), logopeda i psihologa (obično jednom sedmično). Nakon 6-8 mjeseci od primarnog testiranja radi se retestiranje radi procjene uspješnosti tretmana. Ukoliko terapeut procjeni da je napredak veoma dobar, retestiranje se može raditi i ranije, oko 3-6 mjeseci nakon primarnog testiranja (5). Nakon retesta u oko 80% ispitanika poboljšanje bude za oko 50%.

Veoma je važna uloga roditelja koji je glavni oslonac za rad u kući. Inače se radi više puta retestiranje, do upisa u školu obično oko 5 puta se radi retest. Od oko 1200 djece koja su upućena u Centar, njih oko 689 je prošlo kao uredna procjena, a 511 je moralo na neki od tretmana rehabilitacije. Značajno je veći broj dječaka nego djevojčica (odnos je oko 3:1).

Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije, djeca mlađa od 2 godine ne bi trebala provoditi vrijeme pred ekranima, a djeca između 2 i 5 godina trebala bi ograničiti ekranizam na jedan sat dnevno (6). Važnost roditeljske uloge: Roditelji igraju ključnu ulogu u postavljanju granica i pružanju edukacije o odgovornoj upotrebi ekrana.

Zaključak

Najvažnije u tretmanu pseudoautizma i ekranizma je rano prepoznavanje simptoma od strane pedijatra te upućivanje u Centar za rani rast, razvoj i intervenciju kako bi se što ranije počelo sa rehabilitacijom. Što se ranije počne sa intervencijom to su rezultati bolji. Važno je naglasiti i ulogu roditelja, koji će kući raditi sa djetetom po uputama terapeuta kao i ograničiti upotrebu ekrana. Važan je i multidisciplinarni pristup i dobra komunikacija između pedijatra iz primarne zaštite koji će prepoznati odstupanja u razvoju, uposlenika Centra koji će raditi na rehabilitaciji i odjela Kanonalne bolnice, prije svega Neuropedijatrije i Odjela za otorinolaringologiju.

Reference

1. Screen Time for babies linked to higher risk of autism-like symptoms later in childhood (2023) *Drexel University*. Available at: <https://drexel.edu/news/archive/2020/april/screen-time-for-babies-linked-with-autism-like-symptoms> (Accessed: 24 October 2023).
2. Madigan S, Browne D, Racine N, Mori C, Tough S. Association Between Screen Time and Children's Performance on a Developmental Screening Test. *JAMA Pediatr* 2019; 173(3):244-50.
3. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environ Res*. 2018; 164:149-57.
4. Barišić, N., & Neubauer, D. (2009). *Pedijatrijska neurologija* (1. izdanje). Medicinska naklada.
5. Pištoljević N, Zubčević S, Džanko E. Razvojne bihevioralne skale za procjenu razvoja djeteta (uzrasta od prvog mjeseca do navršenih šest godina). (2. izdanje). EDUS – EDUKACIJA ZA SVE, 2016.
6. World Health Organization: (2019, April 24). To grow up healthy, children need to sit less and play more. WHO. Retrieved October 25, 2023, from <https://www.who.int/news/item/24-04-2019-to-grow-up-healthy-children-need-to-sit-less-and-play-more>

TETANUS VAKCINA – KADA PRIMITI ANTITETANUSNU ZAŠTITU?

Džemila Memagić-Begagić¹, Maja Karač¹, Šefika Muslić- Ibranović¹, Lejla Čolak-Bašić²

¹JU Dom zdravlja Zenica;

²Odjel pedijatrije

Kantonalna bolnica Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Ekranizam-pseudoautizam

Autor za korespondenciju:

Džemila Memagić-Begagić

Dom zdravlja Zenica

Fra Ivana Jukića 2,

72000 Zenica, BiH

Email: dzemila88m@gmail.com

Sažetak

Pronalazak vakcina je najveće dostignuće u medicini u 20. stoljeću, smanjena je stopa oboljevanja i smrtnosti od određenih zaraznih bolesti, epidemije velikih razmjera se ne javljaju, a neke zarazne bolesti su eradicirane. Najveću i najvažniju primjenu ima u dječijoj dobi. U našoj državi vakcinacija djece je obavezna i sprovodi se kontinuirano u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Povjerena je pedijatrima koji su u redovnom kontaktu sa djecom od prvog dana života. Koriste se različite vrste vakcina za zaštitu, najčešće su kombinirane koje štite i od drugih bolesti. DiTePer vakcina (protiv difterije, tetanusa i pertusisa) je vrlo učinkovita i sigurna, a ozbiljne komplikacije su izrazito rijetke. Danas se daje kao DTaP vakcina u sklopu Pentaxim, Tetraxim i Hexacima vakcina. Pentaxim - "petovalentna vakcina" štiti od nekoliko teških bolesti i opasnih uzročnika (difterije, tetanusa, velikog kašlja, od dječije paralize i bakterije *Haemophilus influenzae B*).

Prema Kalendaru imunizacije Federacije BiH, ova vakcina se daje u seriji primovakcinacije u više uzastopnih doza radi brže uspostave zaštitne imunosti. Za potpunu zaštitu u prvoj godini života potrebno je primiti tri doze viševalentne vakcine. Sve dobne skupine trebaju vakcinu protiv tetanusa u različitim razdobljima života. Odrasli trebaju revakcinu (tetanus booster) svakih 10 godina kao dodatnu dozu radi pojačanja imunološkog sistema. Revakcinaciju zahtijevaju osobe sa nepoznatim vakcinalnim statusom, zadnjom dozom primljenom više od 10 godina i sa manje od ukupno 3 doze protiv tetanusa. Svaka rana koja otvara kožu, posjekotina, ugriz, otvorene rane usljed preloma kostiju ili ranjavanja mogu uzrokovati tetanus i potrebno je primiti antitetanusnu zaštitu. Ključ prevencije tetanusa je vakcinacija, procjena rizika i pravilno zbrinjavanje rana i traumatskih povreda. Individualna zaštita na duži rok se osigurava jedino revakcinacijom.

Ključne riječi: vakcinacija, DiTePer vakcina, revakcinacija, antitetanusna zaštita;

Uvod

Pronalazak vakcina je najveće dostignuće u medicini u 20. stoljeću, smanjena je stopa oboljevanja i smrtnosti od određenih zaraznih bolesti, epidemije velikih razmjera se ne javljaju, a neke zarazne bolesti su eradicirane. U našoj državi vakcinacija djece je obavezna i regulisana Pravilnikom ("Službene novine Federacije BiH", Broj 11, 15.02.2023. godine, strana 23-29). Provodi se kontinuirano u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i povjerena je pedijatrima koji su u redovnom kontaktu sa djecom od prvih dana života (1-4).

Tetanus je akutna bakterijska bolest koju uzrokuje gram-pozitivni bacil *Clostridium tetani*. Ova bakterija proizvodi neurotoksin koji blokira otpuštanje inhibitorynog neurotransmitera i dovodi do neometanih mišićnih kontrakcija i grčeva. Spore su otporni oblici koji se nalaze u zemlji ili prašini gdje mogu preživjeti godinama. One tamo dopijevaju najčešće putem izmeta životinja (konja i krava). U anaerobnim uvjetima, u onečišćenoj rani slijedi njihov rast i razmnožavanje pri čemu se stvara egzotoksin koji uzrokuje simptome bolesti. Tetanus može nastati nakon trivijalnih ili čak neuočljivih rana, ako je u ozlijeđenom tkivu nizak sadržaj kiseonika. Simptomi se javljaju između tri dana i tri sedmice nakon infekcije. Znakovi i simptomi tetanusa mogu uključivati: intenzivne, bolne grčeve žvakaćih mišića i nemogućnost otvaranja usta, problemi s gutanjem, poteškoće s disanjem, konvulzije i abnormalni srčani ritam (5-9). Tetanus je vrlo ozbiljna bolest. Smrt može nastupiti u 10%-25% slučajeva. Rizik je najveći za vrlo mlade ili starije od 60 godina. U dojenčadi tetanus može dovesti do trajnog neurološkog oštećenja i invaliditeta uzrokovanim snažnim kontrakcijama i nedostatkom kiseonika. Uobičajeno trajanje kliničkog tetanusa je četiri do šest sedmica (4).

Jedini način zaštite od tetanusa je imunizacija. Klinička obilježja tetanusa i njegov odnos s traumatskim ozljedama bili su dobro poznati među starim Grcima i Egipćanima te mnogim kliničarima prije uvođenja vakcinacije tetanusnim toksoidom 1940-ih. Od II svjetskog rata dostupne su vakcine protiv tetanusa i od tada smrtnost je pala za 99%. Visoko rizične skupine su posebno nevakcinisani, zatim ljudi koji rade sa zemljom, konjima ili u prašnjavim okruženjima, ljudi koji imaju visokorizične sumnjive rane. Primjeri rana za koje postoji veća vjerovatnoća da su zaražene bakterijom tetanusa su: složeni prijelomi, opekotine, ugrizi životinja,

bilo koja vrsta prodorne rane, kao što je zahrđali ekser ili ružino trnje, rane kontaminirane zemljom, konjskim gnojem ili stranim predmetima kao što su komadići drveta. Dijagnoza tetanusa općenito se može postaviti na temelju tipičnog kliničkog nalaza, a na tetanus treba posebno posumnjati ako postoji anamneza prethodne povrede sklone tetanusu i neadekvatne imunizacije protiv tetanusa (9). Pravilno vođenje evidencije je obavezno kao i razumijevanje pacijentovog trenutnog vakcinalnog statusa.

Prevenција kroz redovni i vanredni program vakcinacije

Vakcine ostvaruju svoj učinak na ljudsko tijelo tako što jačaju naš aktivni imunološki sistem. Tetanus toksoid je vakcina nastala inaktivacijom toksikogenih sojeva *Cl tetani*, kojem su oduzeta patogena svojstva. Nakon primjene toksoida tetanusa, imunološki sistem se stimulira, aktiviraju se TH2 i B stanice, koje zatim proizvode antitijela protiv toksoida, što omogućuje odgovarajuću zaštitu od budućih infekcija. Ovaj proces zahtijeva višestruke doze za postizanje visokog imunološkog odgovora. Tetanusni toksoid se daje samostalno kao monovakcina ili u kombinaciji s drugim vakcinama. Većina međunarodnih preporuka za vakcinaciju djece preporučuje upotrebu kombinovanih vakcina kao dio trovalentne vakcine sa difterijom i hripavcem ili viševalentna kombinacija sa drugim mrtvim vakcinama: IPV, Hib, HBV. Vrsta kombinirane vakcine protiv tetanusa koja se koristi ovisit će o dobi djeteta. Na našoj teritoriji daje se kroz redovni program prema sljedećem rasporedu:

- 2, 4 i 6 mjesec - DTaP, IPV, HIB,
- druga godina života - DTaP, IPV, HIB (daje se najmanje šest mjeseci nakon treće doze),
- sa navršених 5 godina - DTPa, IPV
- završni razred osnovne škole - dT (1)

Sa tri doze završava puni ciklus primovakcinacije, a pojačava se u 2-oj i 5-oj godini života revakcinom. Doza 5 nije potrebna ako je doza 4 data u dobi od ≥ 4 godine i ≥ 6 mjeseci nakon doze 3. (4,10) DTaP vakcina se daje intramuskularno u dozi od 0,5 mL.

Pentaxim (petovalentna vakcina) sadrži pet antigena i pruža zaštitu od nekoliko teških bolesti. U jednoj dozi (0.5ml) ima: toksoid difterije, toksoid-Bordetella pertussis, filamentozni hemaglutinin(FHA) Bordetella

pertussis, inaktivisani virus poliomijelitisa tip 1 (Mahoney), inaktivisani virus poliomijelitisa tip 2 (MEF-1), inaktivisani virus poliomijelitisa tip 3 (Saukett), Polisaharid Haemophilus influenzae tip b i pomoćne tvari. (7) DT vakcina se daje djeci koja imaju kontraindikacije ili mjere opreza za vakcinu koja sadrži pertusis. Od 2023. godine, je prekinuta proizvodnja i distribucija ove vakcine (4,6).

Vakcina dT pro adultis (Imovax DT adult) je indicirana za rutinsku dodatnu vakcinaciju ("booster" doza) protiv difterije i tetanusa za djecu stariju od 7 godina. Sadrži niže doze toksoida difterije „d“ za jednu desetinu od normalne doze kako bi se rizici od hiperimunizacije i jakih lokalnih reakcija smanjili na minimum (5,10). Prema redovnom programu vakcinacije daje se u završnom razredu osnovne škole.

Profilaksa neonatalnog tetanusa

Nema zakonske regulative koja obavezuje i omogućuje vakcinaciju trudnica DiTerPer vakcinom u skladu sa preporukama i smjernicama CDC (*Centar for Disease Control and Prevention*). Vakcinacija trudnica ili žena u reproduktivnoj dobi dramatično smanjuje smrtnost novorođenčadi od tetanusa. Pобољшanje higijene tokom poroda kod kuće u područjima s ograničenim resursima također je imalo važnu ulogu u prevenciji neonatalnog tetanusa (9). Kombinirana vakcina koja sadrži zaštitu od difterije, tetanusa i hripavca preporučuje se tokom trećeg tromjesečja svake trudnoće ili što je prije moguće nakon porođaja. Daje se u dvije doze, u razmaku od mjesec dana. U neposrednom postporođajnom razdoblju samo za majke koje nisu primale dTap tokom trenutne trudnoće i nisu primale prethodnu dozu dTap ikada (tj. tijekom adolescencije, odrasle dobi ili prethodne trudnoće). Ako žena nije primila dTap tijekom trenutne trudnoće, ali je primila prethodnu dozu dTap-a, tada ne bi trebala primiti dozu Tdap-a nakon poroda. Kako u BiH nema dTap vakcina (Boostrix ili Adacel) vakcinacija trudnica u cilju profilakse neonatalnog tetanusa se vrši Tetavax vakcinom. Ova vakcina se smatra sigurnom u trudnoći, nema opisanih neželjenih reakcija ili teratogenog dejstva na plod (3).

Smjernice za postekspozicijsku vakcinaciju protiv tetanusa

„Booster“ revakcinacija znači primjena dodatne doze vakcine, mjesecima ili godinama nakon prethodne doze koja „pojačava“ naš imunološki sistem. Jedna

od vakcina koja se koriste kao zaštita od tetanusa je i Tetavax, sadrži toksiod bakterija, adsorbiran na adjuvans. Najviše se koristi kao postekspozicijska zaštita od tetanusa nakon povreda. Međutim, u ovu svrhu se mogu koristiti i vakcine Boostrix ili Adacel, koje su kombinovana zaštita od tetanusa, difterije i velikog kašlja (nisu registrovane za primjenu na teritoriji Federacije BiH). Revakcinaciju treba razmotriti kod pacijenata s bilo kojom ozljedom rane koji su primili manje od tri doze toksoida tetanusa, primili posljednju dozu prije više od deset godina ili ako je njihov vakcinalni status nepoznat. Nevakcinisani primaju postekspozicijsku vakcinaciju u 3 doze po shemi 0-1, 6-18 mjeseci (druga doza mjesec dana nakon prve, a treća doza 6 do 12 mjeseci nakon druge).

Potreba za aktivnom i pasivnom imunizacijom, ovisi o stanju rane i pacijentovog prijašnjeg imunizacijskog statusa. Osobe s većom kontaminiranom ranom, trebaju primiti i odgovarajuću dozu humanog antitetanuskog imunoglobulina – 250 i.j. (HTIG) intramuskularno na drugo mjesto (suprotna ruka od one gdje je primljena vakcina ili u gluteus) ili 500 i.j. kod dubokih, kontaminiranih, tetanogenih rana. Osobu koja je primila tri ili više doza vakcine protiv tetanusa, ako je proteklo više od deset godina od zadnje doze vakcine protiv tetanusa, potrebno je nakon ozljeđivanja revakcinisati jednom dozom vakcine protiv tetanusa (1).

Tabela 1.

Podaci o ranijem vakcinisanju protiv tetanusa (vakcine koja sadrže tetanus komponentu)	Čista, manja rana		Sve druge rane*	
	Tetanus	HTIG	Tetanus	HTIG
Manje od 3 doze ili je nepoznato	DA	NE	DA	DA
3 ili više doza	NE**	NE	NE***	NE****

*Kao što su rane kontaminirane blatom, fecesom, zemljom, pljuvačkom, ubodne rane, razderotine, prostrijelne rane, nagnječenja, opekotine i smrzotine i sl.

**DA, ako je prošlo više od deset godina od zadnje doze vakcine koja sadrži tetanus toksoid

***DA, ako je prošlo više od pet godina od zadnje doze vakcine koja sadrži tetanus toksoid

****DA, u slučaju visokog rizika, teška kontaminacija sa materijalom koji najvjerojatnije sadrži spore tetanusa i/ili opsežne devitalizacije tkiva (1).

Nakon niza od četiri odgovarajuće raspoređene doze vakcina koja sadrže toksoid difterije i toksoid tetanusa, gotovo sva dojenčad i djeca postižu razine tetanuskog antitoksina u korelaciji sa zaštitom ($>0,1$ međunarodna jedinica antitoksina/mL). Zaštita koju pruža toksoid tetanusa s vremenom se smanjuje, što zahtijeva revakcinaciju u djetinjstvu, adolescenciji i odrasloj dobi. Zabilježeni su sporadični slučajevi tetanusa uglavnom starijih osoba zbog slabljenja imuniteta ili propuštanja podsjetnih doza (tetanus antitijela se detektuju u sniženom procentu, iznad 65 godina i do 30%) (3, 4).

Neželjene reakcije

Reakcije na vakcinu su najčešće blage, lokalne i sistemske reakcije. Obično se javljaju nekoliko sati nakon vakcinacije i spontano prolaze bez posljedica. Blage lokalne i sistemske reakcije uključuju lokaliziranu bol, otok i crvenilo na mjestu uboda, povremeno kvržica na mjestu injiciranja koja može trajati nekoliko sedmica, ali liječenje nije potrebno. Zabilježene su i povišena temperatura, glavobolja, uznemirenost i neutješan plač djeteta, općenito umor i pospanost. Pri vakcinaciji se roditelji na njih upoznaju i dobiju upute šta u tom slučaju poduzeti. Tačna učestalost pojavljivanja nuspojava se ne može precizno izračunati, a zasnovana je na prijavljivanju nuspojava. Postvakinalne teške komplikacije su izuzetno rijetke. Od imunoloških promjena prijavljene su srednje jake reakcije preosjetljivosti kao što su edem lica, angioedem, Quincke-ov edem do teške alergijske, anafilaktičke reakcije. Od vaskularnih poremećaja prijavljena je hipertenzija. Učestalost i ozbiljnost lokalnih reakcija može biti uzrokovana mjestom primjene, načinom i putem primjene kao i prethodnim brojem primljenih doza. Kod hiperimuniziranih osoba - koje su prečesto revakcinisane odnosno neselektivno primale booster doze vakcina protiv tetanusa, postoji rizik za pojavom težih reakcija preosjetljivosti (6,9).

Kontraindikacije

Rijetka su stanja kad se djeca ne mogu vakcinisati. Kontraindikacija je stanje povećanog rizika od ozbiljnih nuspojava. Apsolutne kontraindikacije za vakcinaciju uključuju anafilaktičku reakciju na vakcinu ili njene komponente i encefalopatija unutar

sedam dana od primjene prethodne doze vakcine bez drugog utvrđenog uzroka (kontraindikacija za sljedeće doze vakcina protiv hripavca) (4,6). Vakcinaciju treba odložiti u slučaju umjerene ili teške bolesti sa ili bez febrilnosti. Mjere opreza su stanja koja mogu povećati rizik od ozbiljne reakcije na imunizaciju, izazvati dijagnostičku zabunu ili ugroziti sposobnost vakcina da stvori imunitet (4). Mjere opreza za primjenu DTaP ili DT uključuju: Guillain-Barréov sindrom (GBS) <6 tjedana nakon prethodne doze vakcine koja sadrži toksoid tetanusa. Iako postoje izvještaji o slučajevima GBS-a nakon vakcina koja sadrže toksoid tetanusa u adolescenata i odraslih, povećani rizik od GBS-a nakon imunizacije protiv difterije, tetanusa i hripavca nije uočen u djece. Pojava Arthusove reakcije nakon doze vakcine koja sadrže toksoid protiv tetanusa ili difterije je specifična reakcija preosjetljivosti posredovane imunološkim kompleksom koju karakterizira jaka bol, oteklina, otvrdnuće, edem, krvarenje i povremeno nekroza na mjestu uboda. Obično se javlja 4 do 12 sati nakon vakcinacije i općenito se povlači bez posljedica. Dodatna mjera opreza za DTaP, ali ne i DT, je progresivan ili nestabilan neurološki poremećaj, uključujući infantilne spazme, nekontrolisane napadaje ili progresivnu encefalopatiju. DTaP treba odgoditi dok se neurološki status ne razjasni i stabilizira (4). Imunosupresivna terapija ili imunodeficijentno stanje mogu dovesti do smanjenog imunološkog odgovora na vakcine. Zbog toga se preporučuje da se sačeka do kraja terapije prije vakcinisanja ili da se utvrdi da je pacijent dobro zaštićen.

Zaključci i preporuke

Rutinska vakcinacija protiv difterije, tetanusa i hripavca tokom djetinjstva pruža zaštitu od ovih bolesti u adolescenciji. Važno je pridržavati se rasporeda vakcinacije prema Pravilniku o obaveznoj imunizaciji ("Službene novine Federacije BiH", Broj 11, 15.02.2023. godine, strana 23-29) (1).

Sve dobne skupine trebaju vakcinu protiv tetanusa u različitim razdobljima života. Odrasli trebaju tetanus booster svakih 10 godina. Budući da se spore CI tetani ne mogu eliminirati iz okoliša, imunizacija i pravilno liječenje rana i traumatskih povreda ključni su za prevenciju tetanusa.

Ako je zbog povrede potrebna revakcinacija, daje se 1 doza ukoliko je od prethodne vakcinacije prošlo više od 10 godina. Ako je rana visokorizična revakcinisati treba i djecu koja su zadnju dozu primila prije 5-10

god. Ako je vakcinalni status nepoznat, a potrebna je zaštita daje se cijeli ciklus od tri doze u mjesečnim intervalima (1,2).

Reference

1. https://www.zzjzfbih.ba/wp-content/uploads/2023/03/hrv-Naredba-o-programu-obveznih-imunizacija-za-2023_Sl.n.FBiH-br.-11-23, (pregledano 27.10.2023)
2. Richter D. Cijepljenje (aktivna imunizacija), U: Mardešić D, sur. Pedijatrija, Osmo prerađeno i dopunjeno izdanje, Zagreb: Školska knjiga 2016; 553-564,
3. Nelson, Essentials of pediatrics, 9th edition, Chapter 94: Immunization and Prophylaxis; 2023, 381-4,
4. <https://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-children-6-weeks-through-6-years-of-age> (pregledano 27.10.2023)
5. https://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-children-7-through-18-years-of-age?topicRef=2844&source=see_link (pregledano 27.10.2023)
6. <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/diseases/tetanus.html> (pregledano 27.10.2023)
7. <https://vakcine.ba/vakcinacija-djece/dtap-ipv-hib/pentaxim-vakcina-petivalentna-vakcina-zasto-je-vazno-primiti-tri-doze/> (pregledano 27.10.2023.)
8. <https://vakcine.ba teme/vakcinacija-djece/dtap-ipv-hib/> (pregledano 27.10.2023)
9. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti. Tetanus. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt16-tetanus.html> (pregledano 31.10.2023.)
10. Roper L, Hall MAK, Cohn A. Pregled programa imunizacije Sjedinjenih Država. J Infect Dis 2021; 224:S443.

HPV VAKCINACIJA: GDJE SMO MI, A GDJE JE SVIJET?

Maja Karač, Aida Hodo Brdarević, Šefika Ibranović Muslić

JU Dom zdravlja Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

HPV vakcinacija

Autor za korespondenciju:

Maja Karač
JU Dom zdravlja Zenica
Fra Ivana Jukića 2
72000 Zenica
Bosna i Hercegovina
e-mail: majsun@gmail.com

Sažetak

Humani papiloma virus (HPV) obuhvata više od 150 tipova virusa, od kojih najmanje 13 tipova mogu izazvati karcinom (imaju potencijalno kancerogeni učinak). Tipovi 16 i 18 su odgovorni za oko 70% karcinoma grlića maternice, 75 -80% slučajeva karcinoma anusa, 70% prekanceroznih lezija stidnice i rodnice. Vakcine protiv HPV su u svijetu uvedene 2006. godine kao dio nacionalnih programa mandatorne ili elektivne vakcinacije. U regionu je također vakcinacija protiv HPV je dio nacionalnih programa vakcinacije bilo kao izborna ili kao obavezna vakcina. Trenutno je FDA odobrila tri vakcine za upotrebu, dvovalentna Cervarix, te četverovalentna i devetovalentna Gardasil.

Pilot projekat Federalnog ministarstva zdravstva preko Federalnog Zavoda za javno zdravstvo 2022/2023. uvodi Gardasil 4 za vakcinaciju djevojčica od navršenih 13 do navršenih 14 godina starosti (osmi razred osnovne škole) u tri kantona FBiH. Na raspolaganju za Grad Zenica je bilo 120 vakcina. Zbog slabog odaziva ciljane grupe proširena je populacija do isteka planiranih doza. Od 120 doza Gardasil vakcine koliko smo imali na stanju, 39,1% učenika ciljane grupe, kako je prvobitno i zamišljen projekat, je i primilo vakcinu. Ostatak od 60,9% se odnosi na proširene dobne skupine.

Vizija i plan: uvođenje vakcine u svakodnevnu primjenu, redovna raspoloživost kroz obaveznu ili izbornu vakcinaciju te regionalna eradikacija bolesti uzrokovanih Humanim Papiloma virusom.

Ključne riječi: HPV, vakcinacija, Gardasil 4, karcinom grlića maternice, pilot projekat FZJZFBiH

Uvod

Humani Papilloma Virus (HPV) spada u DNA viruse iz Porodice Papillomavirida, a sastoji se od duplo uvijene DNK bez kapsule. Uzročnik je patoloških stanja koja se odlikuju lezijama na koži i sluznicama. Postoji više od 180 varijanti ovog virusa, sa različitim patološkim potencijalima, od kojih su neki i kancerogeni. Virus prolazi kroz epitel kroz prekide na koži/sluznici i inficira bazalne matične ćelije. Infekcije koje uzrokuje se dijele na :

- negenitalne (kožne)
- mukozne i anogenitalne
- verukiformne epidermoplazije

HPV je uzročno povezan sa laringealnim, oralnim, plućnim i anogenitalnim karcinomima. Tipovi 6 i 11 su niskorizični i najčešće se prezentiraju kroz kondilome i prekancerozne lezije niskog stepena. Tipovi 16 i 18

su visokog kancerogenog potencijala i odgovorni su za intraepitelijalne lezije koje dovode do maligniteta.

Kožne bradavice ruku i tabana (poznate i kao Verruca vulgaris) su najčešće uzrokovane tipovima 1,2,4,27 ili 57. Većina anogenitalnih bradavica (kao Condyloma acuminatum) su uzrokovani tipovima 6 ili 11, a isti tipovi uzrokuju juvenilnu i adultnu rekurentnu respiratornu papilomatozu (vertikalni prijenos sa zaražene trudne majke na novorođenče). Prekancerozne i kancerozne lezije cerviksa, muške i ženske anogenitalne i orofaringealne regije su najčešće uzrokovane HPV tipovima 16 i 18. Također, tipovi 31, 33, 35, 45, 52 i 58 spadaju u visokorizičnu HPV grupu jer su povezani sa razvojem cervikalnog raka. Infekcija nastaje bliskim kontaktom (Koža - koža, sluznica - koža, sluznica - sluznica). HPV infekcija najčešća je spolno prenosiva infekcija u svijetu (1).

Otprilike 8 od 10 muškaraca i žena nekada u životu bit će zaraženo jednim ili više spolno prenosivih tipova HPV-a. Najveće stope HPV infekcije javljaju se kod spolno aktivnih muškaraca i žena do 25. godine. Više od 85% svih novih slučajeva i smrti događa se u manje razvijenim zemljama, djelomično zato što rutinski skrining i liječenje raka grlića maternice nisu široko dostupni. Rak grlića maternice je četvrti najčešći rak kod žena u svijetu, koji odnese 265 700 života godišnje, a u zemljama u razvoju kojih je 43, čak je i najčešći karcinom koji se otkrije kod žena. Ovaj karcinom ima relativno rani početak, u reproduktivnom dijelu života i jedan je od 3 najčešća raka kod žena mlađih od 45 godina u većini zemalja. Prema SZO rak uzrokovan HPV infekcijom čini 4% ukupnih karcinoma u svijetu, sa obolijevanjem 625 600 žena i 69 400 muškaraca svake godine. Primarni screening na HPV obolijevanje, redovni ginekološki pregledi sa PAPA brisom i vakcinacija su postepeno reducirali bolest u nekoliko razvijenih zemalja (2).

Broj osoba oboljelih od raka grlića maternice u Federaciji BiH u 2021. godini je 424. Po starosnim skupinama, najveći broj osoba- njih 267, pripada grupi od 19-64 godine, dok 157 oboljelih pripada grupi od 65 i više godina. Broj osoba umrlih od raka grlića maternice u Federaciji BiH u 2021. godini je 78.

U maju 2018. godine, SZO je objavila globalni poziv na akciju za eliminaciju raka grlića maternice, a u augustu 2020. usvojena je Globalna strategija za njegovu eliminaciju.

Da bi se eliminirao rak grlića maternice, sve zemlje moraju postići i održavati stopu incidencije ispod četiri na 100 000 žena. Postizanje tog cilja počiva na tri ključna stupa i njihovim odgovarajućim ciljevima:

1. Cijepljenje: 90% djevojčica potpuno cijepljeno cjepivom protiv HPV-a do dobi od 15 godina;
2. Skrining: 70% žena podvrgnuto je skriningu koristeći test visoke učinkovitosti do dobi od 35 godina, te ponovno do dobi od 45 godina;
3. Liječenje: 90% žena s dijagnozom raka grlića maternice obuhvaćeno pravovremenim liječenjem.

Svaka zemlja bi do 2030. godine trebala ispuniti ciljeve 90-70-90, kako bi krenula putem eliminacije raka grlića maternice u sljedećem vijeku. (ZZJZ FBiH januar 2023. dostupno na: <https://www.zzjzfbih.ba/mjesec-borbe-protiv-raka-grlica-maternice-januar-sijecanj-2023-godine/>)

Vakcinacija

FDA je odobrila prvu vakcinu za prevenciju HPV infekcije 2006. za proizvođača Merck & co. pod nazivom Gardasil. Ona je u drugom kvartalu 2007. odobrena već u 80 zemalja (3).

Od 2022., 125 zemalja je uključilo i HPV vakcinu u rutinsku vakcinaciju djevojčica, a 47 zemalja i za dječake.

Sve odobrene dostupne vakcine štite protiv određenih sojeva HPV, i to protiv dva, četiri ili devet sojeva. Sve vakcine pružaju zaštitu protiv bar tipova 16 i 18 koji predstavljaju najveći rizik od razvoja raka grlića. Procijenjeno je da ove vakcine mogu spriječiti 70% cervikalnog raka, 80% analnog raka, 60% vaginalnog raka, 40% raka vulve i pokazale su više od 90% uspjeha u prevenciji HPV pozitivnih orofaringealnih kancera. Dodatno, štite i od genitalnih bradavica sa visokim stepenom zaštite (četverovalentne i devetovalentne vakcine) (4).

Osnova HPV vakcina su šuplje, na virus nalik partikule koje se sastoje od rekombinantnih proteina ovojnice HPV. Kapsida HPV virusa ima L1 i L2 proteine, a vakcina samo L1. Gardasil ima inaktivni L1 protein od HPV sojeva 6, 11, 16 i 18 sintetiziranih na kvascu *Saccharomyces cerevisiae*. Gardasil (4,9) i Cervarix (2) su dizajnirane tako da pobuđuju odgovor

neutralizirajućih antitijela na virus i tako spriječe inicijalnu infekciju sa HPV sojevima sadržanim u vakcini. Vakcine su pokazale stoprocentnu zaštitu od razvoja prekanceroza grlića i genitalnih bradavica koje su posljedica infekcije HPV sojevima sadržanih u vakcini sa vrlo malo ili nikako neželjenih reakcija. Protektivni efekat se očekuje najmanje 8 godina nakon vakcinacijom Gardasilom protiv sojeva 16 i 18, i više od 9 godina nakon vakcinacije Cervarix-om (5).

Oko 30% cervikalnih kancera nije moguće prevenirati vakcinom, zato su redovni ginekološki pregledi sa PAPA brisevima preporučeni. Također, u slučaju Gardasil vakcine, 10% genitalnih bradavica neće biti prevenirane vakcinom. Nijedna od ovih vakcina ne štiti od drugih STD niti su u spješne u liječenju postojećih HPV onfekcija ili cervikalnik kancera. HPV tipove 16, 18 i 45 doprinose i do 94% u u cervikalnom adenokarcinomu. Studije sugerišu da HPV vakcine reduciraju i pojavu adenokarcinoma (6).

Vakcinacija se preporučuje djevojčicama između 9 i 14 godina , a mnoge zemlje vakcinišu i dječake u istoj dobi. U SADu CDC preporučuje da svi između 11 i 12 godina prime 2 doze HPV vakcine u razmaku od 6 mjeseci. Potrebne su 3 doze za vakcinaciju starijih od 15 godina (7).

Prema CDC i FDA , stopa neželjenih reakcija u vezi sa Gardasil imunizacijom u izvještaju o sigurnosti je bila konzistentna sa sigurnosnim studijama sprovedenim prije odobravanja vakcine i bile su slične kao i kod srugih vakcina. No, prijavljen je veći broj sinkopalnih stanja nakon primjene Gardsila nego je uobičajeno bilo kod drugih vakcina. Stoga su izvođači vakcinacije upozoreni da aplicirju vakcinu osobi dok sjedi ili leži i da ju se opservira 15 minuta nakon aplikacije (8).

Kada je u pitanju Evropa , uvođenje i realizacija vakcinalnog programa protiv HPV je navedena u pregledu koji slijedi:

Država	Vrijeme početka	Spol	Ciljna grupa	Financiranje	Uredba
Austrija	2006	M/Ž	10–12	Državne zdravstvene institucije za sve d 9 do 20 g	dobrovoljno
Belgija	2007	Ž	10–13	Državne zdravstvene institucije	obavezno
Hrvatska	2016	M/Ž	12	Državne zdravstvene institucije	dobrovoljno
Danska	2009	M/Ž	12	Državne zdravstvene institucije	obavezno
Finska	2013 Ž, 2020 M	M/Ž	11–12	Državne zdravstvene institucije	obavezno
Francuska	2007	Ž	14–23	Državne zdravstvene institucije učešće 65%	dobrovoljno
Njemačka	2007	M/Ž	9–14	Obavezno zdravstveno osiguranje	dobrovoljno
Grčka	2007	Ž	12–26	Državne zdravstvene institucije	obavezno
Mađarska	2014	M/Ž	12	Državne zdravstvene institucije uz dodatak lokalnih vijeća za 13 i 14-godišnjake	
Island	2011		12	Državne zdravstvene institucije	
Irska	2009	M/Ž	12–13	Državne zdravstvene institucije	dobrovoljno
Italija	2007	M/Ž	12	Državne zdravstvene institucije samo za djevojčice. Za dječake od 2017.	
Latvija	2009		12	Državne zdravstvene institucije	
Luksemburg	2008		12	Državne zdravstvene institucije	
Holandija	2009	Ž	12–13	Državne zdravstvene institucije	
Sjeverna Makedonija	2009	Ž	12	Državne zdravstvene institucije	obavezno, dio nacionalnog programa
Norveška	2009	Ž	12–13		obavezno
Portugal	2007	Ž	13	Državne zdravstvene institucije	obavezno
Rumunija	2008	Ž	10-18	Državne zdravstvene institucije	obavezno
Slovenija	2009		11–12	Državne zdravstvene institucije	
Španija	2007		11–14	Državne zdravstvene institucije	
Švedska	2012	M/Ž	10–11	Državne zdravstvene institucije)	Sve vakcine dobrovoljne
Švicarska	2008		11–14	Državne zdravstvene institucije	
UK	2008	M/Ž		Državne zdravstvene institucije	neobavezno

Pilot program

Zavod za javno zdravstvo Federacije Bosne i Hercegovine (ZZJZ FBiH) je u 2022. godini pokrenuo proceduru nabavke cjepiva protiv HPV-a, na osnovu postojećih sredstava za nabavku cjepiva iz Programa obveznih imunizacija, radi provođenja Pilot programa imunizacije protiv HPV infekcije u 2022/2023. godini (Pilot program). Stručno savjetodavno tijelo za imunizaciju Federalnog ministarstva zdravstva je u svojoj Preporuci 16.5.2022. godine istakao važnost ažuriranja redovitog programa za imunizaciju i optimizaciju javnozdravstvenog učinka uvođenjem novih cjepiva, prije svega cjepiva protiv pneumokoka i humanog papiloma virusa (8-10)..

U članku 42. Pravilnika o načinu provedbe obvezne imunizacije, imunoprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se podvrgavaju toj obavezi („Službene novine Federacije BiH“, br. 22/19, 12/21 i 47/21 i 69/21) (Pravilnik o imunizaciji), definirana je imunizacija protiv humanog papiloma virusa (HPV).

Ciljevi Programa su obuhvatili edukaciju zdravstvenih djelatnika o cijepljenju protiv HPV, istraživanje zainteresiranosti roditelja i adolescentica za HPV cijepljenjem te učinkovit način sprovedbe programa i ponuditi cijepljenje 4-valentnim cjepivom protiv HPV u određenim ustanovama.

Cjepiva su distribuirana u tri kantona : Tuzlanski, Zeničko-Dobojski i Hercegovačko – Neretvanski. Kriteriji za odabir su bili udio ciljne populacije, geografska distribucija i dostupnost cjepiva u kantonu. S obzirom na ograničeni broj doza cjepiva uzela se u obzir unaprijed određena općina vodeći računa o klasifikacije općine kao većinski urbane odnosno većinski ruralne, a sve radi istraživanja zainteresiranosti roditelja / adolescentica za HPV cijepljenjem.

Programske aktivnosti su obuhvatile organizaciju treninga, informativne materijale i pozive za vakcinaciju, a sprovodile su se kroz pedijatrijske ili timove o/p medicine kao i kroz kantonalne zavode za javno zdravstvo. Poziv na cijepljenje, kao i dodatne informacije o cijepljenju se može preuzeti na web stranici www.zzjzfbih.ba.

Rezultati

Služba za školsku higijenu koja djeluje pri Institutu za zdravlje i sigurnost hrane (INZ) je u februaru

2023. obavijestila sve škole na području Grada Zenice o sprovođenju ovog Programa. Pored poziva distribuirani su i informirani pristanci o vakcinaciji, koji su potpisani od strane roditelja/staratelja djevojčice davale na vakcinalnom punktu na dan vakcinacije. Prema pripremljenoj Proceduri vakcinacija se sprovodila svaki radni dan u Službi za higijenu i epidemiologiju uz prethodni pregled odabranog liječnika obiteljske /porodične medicine u ambulanti gdje se nalazi i medicinski karton djevojčice. Od svih škola na području Grada , povratnu informaciju za sprovedbu Programa poslalo je samo 7 škola (Meša Selimović, Hamza Humo, Camil Sijarić, Miroslav Krleža, Musa Ćazim Ćatić, alija Nametak i Mak Dizdar) sa spiskom od 50 učenica iz ciljne grupe zainteresiranih za cijepljenje.

Sa cijepljenjem je započeto 1.3.2023. odmah po prijemu 120 doza Gardasil 4 vakcine.

U prvom mjesecu Programa dato je 16 doza djevojčicama iz ciljne grupe.

U aprilu 2023. nakon odobrenja FZZJZ proširila se dobna skupina i to za djevojčice od 6.razreda osnovne škole do završnog razreda srednje škole. U aprilu je podijeljeno 18 doza ciljne grupe i 42 doze iz proširene. U maju je podijeljeno 13 doza ciljne grupe i 42 doze iz proširene grupe. U Gradu Zenica je podijeljeno ukupno 109 doza, 9 u Žepču i 2 u Brezi . Ciljna grupa je iznosila 42 djevojčice, a proširena grupa je iznosila 62 djevojčice.

Od ukupno 120 doza Gardasil 4 vakcine 39,1% je primilo vakcinu prema Pilot programu , a ostatak od 60,9% se odnosi na proširene dobne skupine.

Vizija, ciljevi i izazovi vakcinacije protiv HPV-a u BiH

S obzirom na važnost koju nosi, može i treba biti puno bolje od rezultata pilot projekta. U nekim regijama svijeta su vakcincijom protiv HPV već godinama obuhvaćeni i dječaci, te su bolesti koje izaziva HPV skoro iskorijenjene. Stalna edukacija, promocija zdravlja , redovitih preventivnih ginekoloških pregleda i dostupnost cjepiva, najmanje kao dobrovoljno, u našoj državi su dobra osnova za svrstavanje u red država koje su na putu eradikacije bolesti . Svjesnost o postojanju infekcije HPV, načinu zaražavanja , prevenciji i sl bi trebala biti dio obrazovnih jedinica u osnovnoj i srednjoj školi, ali i

podsjećanja kroz organizirane akcije Instituta i Zavoda za javno zdravstvo, ali i dio redovnih razgovora sa adolescenticama i djevojčicama kroz pedijatrijske ili ambulante porodične/obiteljske medicine.

Izazovi sa kojima se susreće HPV vakcinacija u BiH:

1. HPV vakcina nije obavezujuća, nego preporučena, što znači da roditelji koji odbijaju imunizaciju za svoje dijete ne podliježu nikakvim sankcijama. Ovo je prvi takav pristup u imunizaciji djece.
2. Poljuljano je povjerenje u značaj imunizacije, posebno u svjetlu protekle pandemije zbog narastajuće pseudonauke i postavki nerealnih očekivanja kad su vakcine u pitanju
3. Uvođenje nove vakcine dok se država, pa i regija, bore sa lošim obuhvatom obaveznih vakcina.
4. Manjak ljekarskog kadra, preopterećenost tekućeg zbog sve većeg opterećenja prilivom

pacijenata, administrativnim obavezama, stavlja se još i teret promocije vakcinacije, razgovora i uvjeravanja roditelja u značaj i uspješnost vakcina.

5. Pojedinci među zdravstvenim radnicima ne promovišu vakcinaciju. Iako nisu dokumentovani, bez sumnje otežavaju sprovođenje vakcinacije
6. Cijena i nabavka vakcina su veliki izazov za našu državu koja nosi epitet „države u razvoju“ sa limitiranim sredstvima i finansijskom nestabilnosti – izazov je i komunikacija u smislu potrebe za nabavkom vakcina prema donosiocima odluka zbog sve većih trokova u zdravstvu. Finansijski sektor može biti u neopravdanom trošku u slučaju eventualnog slabijeg prihvatanja vakcinacije jer postoji rizik od nemogućnosti preciznog planiranja u pogledu anticipiranja prihvatanja vakcinacije.

Reference

1. Lynette Luria; Gabriella Cardoza-Favarato Human Papillomavirus, (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>)
2. Yung-Taek Ouh and Jae Kwan Lee, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5956112>
3. "Merck Reports Double-Digit Earnings-Per-Share Growth for Second Quarter 2007" (Press release). Archived from the original on 12 October 2007. Retrieved 16 October 2019.
4. World Health Organization (December 2022). "Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update)". *Weekly Epidemiological Record*. 97 (50): 645–672. hdl:10665/365351.
5. Kash N, Lee MA, Kollipara R, Downing C, Guidry J, Tying SK. Safety and Efficacy Data on Vaccines and Immunization to Human Papillomavirus. *Journal of Clinical Medicine* 2015; 4 (4):614–33.
6. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2009; 124 (7):1626–36.
7. Takes RP, Wierzbicka M, D'Souza G, Jackowska J, Silver CE, Rodrigo JP et al. (December 2015). HPV vaccination to prevent oropharyngeal carcinoma: What can be learned from anogenital vaccination programs?. *Oral Oncol* 2015; 51 (12):1057–60.
8. De Vincenzo R, Conte C, Ricci C, Scambia G, Capelli G. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination". *International Journal of Women's Health* 2014; 6: 999–1010.
9. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)" (PDF). *MMWR. Recommendations and Reports* 2007; 56 (RR-2):1–24.
10. World Health Organization (December 2022). "Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update)". *Weekly Epidemiological Record*. 97 (50): 645–672. hdl:10665/365351.

POSTINFJEKTIVNI OBLITERIRAJUĆI BRONHIOLITIS U DJEČIJOJ DOBI

Amila Alić, Orhana Grahić-Mujčinović, Edina Pepić-Kapidžić

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

Kratki naslov:

Bronhiolitis u dječijoj dobi

Autor za korespondenciju:

Amila Alić
Kantonalna bolnica Zenica,
Odjel pedijatrija,
Crkvice 67, 72000 Zenica, BiH
Broj telefona 062/708-787
E-mail: alicamila387@gmail.com

Sažetak

Uvod Bronhiolitis obliterans (BO) je rijedak oblik ireverzibilne opstruktivne bolesti pluća koji nastaje nakon teške ozljede donjeg respiratornog trakta, što rezultira fibrozom malih dišnih puteva. U literaturi se najčešće spominju tri kategorije ove bolesti: postinfektivni BO, BO nakon transplantacije matičnih stanica i BO nakon transplantacije pluća. U pedijatrijskoj populaciji najčešći je postinfektivni bronhiolitis obliterans (PIBO). Dijagnoza se može sa pouzdanošću postaviti na temelju iscrpne anamneze, kliničke slike i toka bolesti, testiranja plućne funkcije i slikovne dijagnostike gdje najbolji prikaz promjena daje HRCT. Potrebno je naravno isključiti drugu etiologiju i hronične plućne bolesti. Postoje jasne razlike u pojedinačnim ishodima i tok oboljenja se ne može predvidjeti. Dok neka djeca imaju ozbiljnu strukturnu i funkcionalnu bolest pluća, druga mogu proći sa blažim posljedicama. U tretmanu je potreban multidisciplinarni pristup.

Prikaz slučaja Pacijent u dobi od 7 godina hospitaliziran zbog kliničkih i radioloških znaka pleuropneumonije koja je tretirana konzervativno antibiotskom terapijom mjesec dana. Po završenom antibiotskom liječenju uz normalizaciju upalnih parametara i dobru regresiju upalnih promjena na standardnom RTG snimku, auskultatorni nalaz na plućima i dalje perzistira mjesecima. Dostupnom dijagnostičkom obradom isključuje se drugi uzroci hronične plućne bolesti, sprovede se testiranje plućne funkcije i realizuje CT pluća kojim se verificiraju mozaični obrasci atenuacije plućnog parenhima sa pridruženim bronhiektazijama (popcorn lung). Liječenju djeteta pristupi multidisciplinarno, liječi se kombinacijom antiinflamatorne i suportivne terapije, te fizioterapije. U nastavku prati se spor, ali povoljan odgovor na ordiniranu terapiju.

Zaključak Postinfektivni bronhiolitis obliterans kod djece je rijedak, ali zbog svojih kliničkih karakteristika i ireverzibilnog oštećenja pluća važan patološki entitet. Buduća istraživanja trebala bi se usredotočiti na uspostavljanje dodatnih specifičnih dijagnostičkih markera i individualno prilagođenog pristupa opcijama liječenja. Bolje razumijevanje entiteta PIBO dovest će do boljeg savjetovanja oboljelih pacijenata i njihovih porodica.

Ključne riječi: PIBO, bronhiolitis obliterans, HRCT.

Uvod

Bronchiolitis obliterans (BO) je ireverzibilna opstruktivna bolest pluća karakterizirana subepitelnom upalom i fibroznim suženjem bronhiola. Iako je histološka klasifikacija BO uključuje organiziranu pneumoniju i obliterirajući ili konstriktivni bronhiolitis, termin "BO" zamjenjiv je sa konstriktivnim bronhiolitisom u pedijatrijskom polju jer većina slučajeva BO pokazuje patološke nalaze konstriktivnog bronhiolitisa. Konačni nalaz fibroze u BO uvjetovan je ozljedom i naknadnom upalom malih dišnih puteva različitim uzročnicima kao što su infekcije, reakcija odbacivanja kod transplantiranih (graft rejection reaction), imunološki odgovor transplantata protiv domaćina, autoimunost, razne hemikalije (1).

U literaturi se najčešće spominju tri kategorije ove bolesti: postinfektivni BO, BO nakon transplantacije matičnih stanica i BO nakon transplantacije pluća. U pedijatrijskoj populaciji najčešći je postinfektivni bronhiolitis obliterans (PIBO). Sve tri kategorije pokazuju ireverzibilnu opstrukciju malih dišnih puteva i respiratorne simptome. Međutim u pogledu patofiziologije, dijagnoze, liječenja i prognoze, PIBO je nešto drugačiji od ostalih (2).

Obzirom na to da se ne radi o tako čestom patološkom entitetu, ne postoje neke svjetske studije o prevalenciji, ali postinfektivni BO prijavljen je u Sjevernoj i Južnoj Americi, Zapadnoj i Jugoistočnoj Europi, Indiji, Južnoj Koreji, Tajvanu, Maleziji, Novom Zelandu i Australiji (3,4).

Histopatologija

Obliterirajući bronhiolitis može se klasificirati ili kao "konstriktivni", što predstavlja cirkumferentnu fibrozu koja komprimira lumen bronhiola, ili kao "proliferativni", što predstavlja histološku proliferaciju fibroelastičnog polipoznog tkiva u lumenu bronhiola. Kod konstriktivne bolesti, histološka procjena pokazuje peribronhiolarne stanične infiltrate koji napreduju do distorzije dišnih putova i konačno subepitelne fibroze. U proliferativnoj bolesti, intraluminalni pupoljak nazvan "Massonovo tijelo" ispunjava lumen dišnog puta, što dovodi do bronhiolarnog začepjenja i širenja kroz provodne dišne putove (4).

Epidemiologija

PIBO je rijetka bolest, za sada tačna incidenca i prevalenca u svijetu nisu poznate. Epidemiologija

je izravno povezana sa epidemiologijom teških virusnih infekcija respiratornog trakta (virusi influenzae, parainfluence, respiratorni sincicijalni virus, varicella, adenovirus - serotip 3, 7 i 21, Mycoplasma pneumoniae), ali nije isključena ni genetska predispozicija u kombinaciji sa faktorima okoline. Najčešći uzročnik povezan sa razvojem PIBO je adenovirus (1).

Dijagnostička obrada

Dijagnoza se može sa pouzdanošću postaviti na temelju iscrpne anamneze, kliničke slike i toka bolesti, testiranja plućne funkcije i slikovne dijagnostike gdje najbolji prikaz promjena daje HRCT. Potrebno je naravno isključiti drugu etiologiju i hronične plućne bolesti (teška astma, bronhopulmonalna displazija, aspiracija, primarna cilijarna diskinezija, cistična fibroza, imunodeficijencija, nedostatak alfa-1-antitripsina). Prema posljednjim revidiranim kriterijima za potvrdu PIBO nije nužno potrebno realizirati biopsiju i histopatologiju (2,5) especially early childhood. Although diagnosis of PIBO should be confirmed by histopathology, it is generally based on history and clinical findings. Irreversible airway obstruction is demonstrated by decreased forced expiratory volume in 1 second with an absent bronchodilator response, and by mosaic perfusion, air trapping, and/or bronchiectasis on computed tomography images. However, lung function tests using spirometry are not feasible in young children, and most cases of PIBO develop during early childhood. Further studies focused on obtaining serial measurements of lung function in infants and toddlers with a risk of bronchiolitis obliterans (BO).

PIBO se dijagnosticira prema kliničkim kriterijima koji opisuju simptome kao što su tahipneja, kašalj, zviždanje, nepodnošenje tjelesne aktivnosti i hipoksemija koja traje najmanje 6 sedmica nakon teškog bronhiolitisa ili upale pluća s respiratornom insuficijencijom. Dijagnoza je često povezana s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća nakon teške virusne bolesti u djetinjstvu, nereagiranja na sistemske steroide i bronhodilatatore. U slučaju teške respiratorne infekcije kod prethodno zdravog pacijenta, fizički pregled nije od velike pomoći u dijagnosticiranju PIBO. Postoje nespecifični znakovi koji upućuju na PIBO kao što su pucketanje/piskanje pri auskultaciji prsnog koša i hiperinflacija (4,5) au većini slučajeva klinički, fiziološki i radiološki

podaci otklanjaju potrebu za povećanim rizikom povezanim s otvorenom biopsijom pluća. Ova je dijagnoza dokumentirana u raznim izloženostima, uključujući pare iz biljaka za aromatiziranje, dim iz zgarišta i sumporni plin iz okoliša. Među primateljima transplantata pluća, "bronhiolitis obliterans sindrom", poremećaj s kliničkom i histopatološkom sličnošću s OB, predstavlja vodeći uzrok dugotrajne disfunkcije alografta i smrtnosti. Nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica, kronična bolest presatka protiv domaćina pluća najčešće se manifestira sličnim kliničkim i patološkim značajkama. U svim okolnostima, smatra se da imunološki i neimunološki mehanizmi dovode do disfunkcije epitela dišnih putova, što rezultira progresivnom opstrukcijom protoka zraka i slabošću. Povećanje imunosupresije povremeno je učinkovito u usporavanju ili poništavanju napredovanja bolesti iako će značajan broj pacijenata biti bez odgovora. Druge imunomodulatorne metode su pokušane u svim okolnostima gdje je identificirana ova patologija. Nažalost, OB se slabo razumije i često rezultira dovoljnim napredovanjem bolesti da opravda procjenu za transplantaciju (ili retransplantaciju).

Ispitivanje plućne funkcije

Često korištena metoda za ispitivanje plućne funkcije je klasična spirometrija. Testovi plućne funkcije kod djece sa PIBO obično pokazuju ozbiljnu opstrukciju dišnih putova s malim odgovorima na bronhodilataciju, povećan otpor, normalan ili povećan ukupni kapacitet pluća (TLC) i povišen rezidualni volumen (RV) zbog hiperinflacije i h vatanja zraka (5–7) chronic form of obstructive lung disease, often initiated with injury of the bronchiolar epithelium followed by an inflammatory response and progressive fibrosis of small airways resulting in nonuniform luminal obliteration or narrowing. The term BO comprises a group of diseases with different underlying etiologies, courses, and characteristics. Among the better recognized inciting stimuli leading to BO are airway pathogens such as adenovirus and mycoplasma, which, in a small percentage of infected children, will result in progressive fixed airflow obstruction, an entity referred to as postinfectious bronchiolitis obliterans (PIBO). U svijetu tehnika prisilnih oscilacija (FOT) kao neizvazivna metoda ima prednost pred spirometrijom, jer zahtjeva minimalnu saradnju i ne mijenja tonus glatkih mišića dišnih putova. Međutim,

iako su podaci osjetljivi na opstrukciju dišnih putova, ne razlikuju opstruktivne i restriktivne poremećaje pluća te su neophodna dalja testiranja (8).

Slikovna pretraga

Glavni nalaz u PIBO je varijacija u gustoći alveolarnog plućnog tkiva, nazvana "mozaično slabljenje". Bolesna pluća pokazuju manju gustoću kroz dva glavna mehanizma, alveolarnu hiperinflaciju i hipoksičnu vazo konstrikciju. Histološke studije sugeriraju da se hiperinflacija može pojaviti i s potpunom i s ne potpunom bronhiolarnom opstrukcijom; hiperinflacija u prisutnosti potpune bronhiolarne opstrukcije mora odražavati mehanizam "kontrolnog ventila" kolateralne cirkulacije zraka. Hipoksična vazokonstrikcija dovodi do preraspodjele protoka krvi u "zdrava" pluća. Kada je bronhiolarna bolest opsežna, veći volumen krvi će se redistribuirati u manji volumen zdravih pluća, koja će kao rezultat toga postati gušća, pokazujući slabljenje u obliku brušenog stakla. Stoga je kod opsežne bolesti naglašeno slabljenje mozaika (9,10). CT ima središnju ulogu u dijagnostici PIBO; nalaz mozaične atenuacije na CT- u najjači je prediktor PIBO (uz tipičnu kliničku historiju) (11).

Liječenje

Liječenje PIBO je multidisciplinarno. Ne postoji prihvaćeni protokol liječenja i svaki pristup liječenja mora biti individualno prilagođen pacijentu. Liječenje se započinje kombinacijom optimalne suportivne njege i protuupalne terapije za smanjenje proliferacije i aktivacije limfocita budući da upala igra važnu ulogu u patogenezi PIBO (12). U brojnim sudijama kombinacija antiinflamatorne i suportivne terapije davala je izuzetne učinke u liječenju pacijenta sa PIBO. Primjena kortikosteroida u terapiji PIBO ostaje kontroverzna zbog nuspojava iako upala igra istaknutu ulogu u patogenezi. Određene su studije pokazale da steroidi mogu usporiti napredovanje fibroze bronhiola. Međutim bolju efikasnost u liječenju u >80% slučajeva u razdoblju od 1 do 60 mjeseci, pokazala je kombinacija bronhodilatatora, azitromicina i dodatne kiseoničke potpore. Do sada nema dostupnih objavljenih podataka koji bi pokazali pozitivni učinak liječenja imunoglobulinima. Ovisno o kliničkom stanju pacijenta shema davanja lijekova i duljina trajanja terapije je individualno prilagođena

pacijentu. Značajan doprinos tokom liječenja igra fizikalna terapija rehabilitacije uz izbjegavanje duhanskog dima, adekvatan nutritivni unos kao i adekvatna imunizacija pacijenata (5,13) and to determine the effect of long-term azithromycin treatment on these factors. In total, 16 cases of children with PIBO were retrospectively reviewed. Adenovirus and Mycoplasma pneumoniae were the most common etiological agents.

Unatoč tome, zajednički je konsenzus da prije primjene sistemskog protuupalnog liječenja treba temeljito provesti dijagnostičku obradu uključujući bronhoskopiju s bronhoalveolarnom lavezom kako bi se isključile perzistentne infekcije virusnim, gljivičnim i bakterijskim patogenima (14).

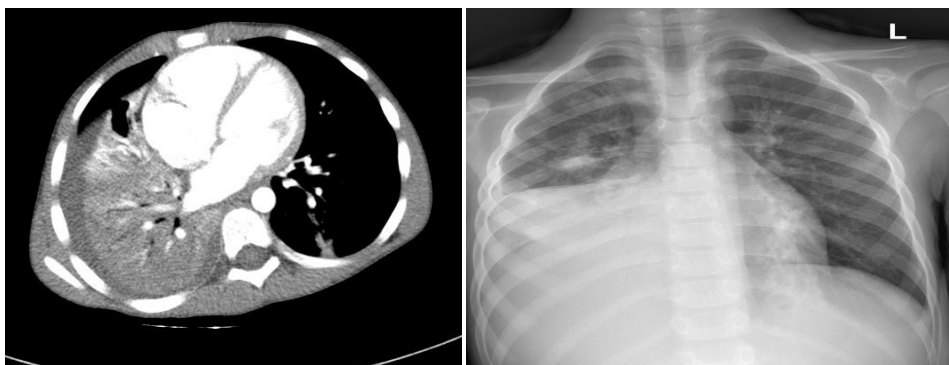
Budući da je PIBO rijetka hronična ireverzibilna opstruktivna bolest pluća, mogućnosti liječenja nisu jasno definirane i postoje različite strategije između centara. Većina trenutnih saznanja dolazi iz studija koje su promatrale pacijente sa BOS-om bilo nakon LT-a ili nakon HSCT-a (5) chronic form of obstructive lung disease, often initiated with injury of the bronchiolar epithelium followed by an inflammatory response and progressive fibrosis of small airways resulting in nonuniform luminal obliteration or narrowing. The term BO comprises a group of diseases with different underlying etiologies, courses, and characteristics. Among the better recognized inciting stimuli leading to BO are airway pathogens such as adenovirus and mycoplasma, which, in a small percentage of infected children, will result in progressive fixed airflow obstruction, an entity referred to as postinfectious bronchiolitis obliterans (PIBO). Međutim, postoji nekoliko randomiziranih placebo kontroliranih studija i većina objavljenih izvješća o mogućnostima liječenja bazira se na manjem broju pacijenata, nepostojanju kontrole i različitim skupina

pacijenata na početku terapije. Obzirom na to u budućnosti je neophodno provesti multicentrična prospektivna istraživanja za jasno definisanje protokola dijagnostike i tretmana. (7) there is no consensus on the treatment for BO with respect to the systemic use of corticosteroids. Here we report on the follow-up of children with a diagnosis of BO who were treated with corticosteroid pulse therapy. Forty patients fulfilling the BO diagnosis criteria were treated with methylprednisolone pulse therapy in monthly cycles until clinical improvement. After the pulse therapy began, we analyzed the clinical and laboratory data at intervals. Statistical analyses were performed using non-parametric tests to compare repeated measures (Friedman, Wilcoxon).

Prikaz slučaja

Pacijent u dobi od 7 godina hospitaliziran zbog kliničkih i radioloških znaka pleuropneumonije. U anamnezi povišena tjelesna temperatura, kašalj, otežano disanje i nepodnošenje fizičke aktivnosti, od ranije česte bronhopstrukcije liječene ambulantno. Imuniziran samo o rođenju. U laboratorijskim nalazima povišeni upalni parametri, pozitivna IgM antitijela na Chlamydia pneumoniae. Pleuropneumonija se tretira konzervativno antibiotskom terapijom mjesec dana.

Po završenom antibiotskom liječenju uz normalizaciju upalnih parametara i dobru regresiju upalnih promjena na standardnom RTG snimku, auskultatorni nalaz na plućima i dalje perzistira mjesecima. Dostupnom dijagnostičkom obradom isključuje se drugi uzroci hronične plućne bolesti (realizirani Quantiferon test, celijski screenig, ANA screen, ENA 6 profil, serološka analiza na Aspergillus fumigatus, fekalna elastaza, protočna citometrija, hemokultura, bris bukalne sluznice na cističnu fibrozu, PCR na influenzu,

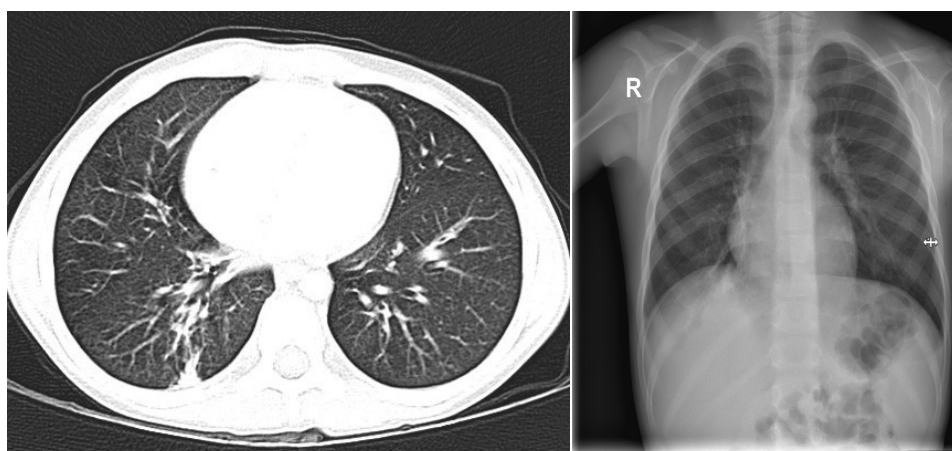


Slika 1. Radiografija prsnog koša (XR) i kompjuterizirana tomografija (CT) na početku liječenja
Preuzeto sa: Odjel radiologije KB Zenica

IgE na nutritivne i inhalatorne alergene, mikroskopski preparati sputuma, lavaža, koprocitogram- svi nalazi u referentnim vrijednostima), sprovede se testiranje plućne funkcije-spirometrija, koja ukaže smanjen protok na kraju izdisanja i smanjen FEV1. Realizuje se kontrolni CT snimak pluća kojim se verificiraju mozaični obrasci atenuacije plućnog parenhima sa pridruženim bronhiektazijama (popcorn lung) te se potvrdi dijagnoza postinfektivnog BO. Liječenju djeteta pristupi multidisciplinarno, liječi se kombinacijom antiinflamatorne i suportivne terapije, te fizioterapije. U nastavku prati se spor, ali povoljan odgovor na ordiniranu terapiju.

Zaključak

Postinfektivni bronhiolitis obliterans kod djece je rijedak, ali zbog svojih kliničkih karakteristika i ireverzibilnog oštećenja pluća važan patološki entitet. Ishod i tok PIBO se ne može predvidjeti jer je svaki pacijent zahtjeva individualni pristup i tretman. U skladu s tim, za svakog pacijenta mora biti odabrana individualna terapijska opcija, koja se tokom liječenja uvijek iznova provjerava i po potrebi mijenja. Buduća istraživanja trebala bi se usredotočiti na uspostavljanje dodatnih specifičnih dijagnostičkih markera i individualno prilagođenog pristupa opcijama liječenja. Bolje razumijevanje entiteta PIBO dovest će do boljeg savjetovanja oboljelih pacijenata i njihovih porodica.



Slika 2. Kontrolna radiografija prsnog koša (XR) i kompjuterizirana tomografija (CT)
Preuzeto sa: Odjel radiologije KB Zenica

Reference

1. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med* 2014 May 8;370(19):1820–8.
2. Yu J. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: lessons from bronchiolitis obliterans after lung transplantation and hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Pediatr* 2015 Dec;58(12):459–65.
3. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children. *Paediatr Respir Rev* 2010 Dec 1;11(4):233–9.
4. Aguilar PR, Michelson AP, Isakow W. Obliterative Bronchiolitis. Transplantation. 2016 Feb;100(2):272.
5. Jerkic SP, Brinkmann F, Calder A, Casey A, Dishop M, Griese M, et al. Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Diagnostic Workup and Therapeutic Options: A Workshop Report. *Can Respir J*. 2020 Jan 31;2020:e5852827.
6. Yazan H, Khalif F, Shadfaan LA, Bilgin S, Nursoy M, Cakir FB, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: Clinical and radiological evaluation and long-term results. *Heart Lung*. 2021 Sep 1;50(5):660–6.
7. Tomikawa SO, Adde FV, da Silva Filho LVRF, Leone C, Rodrigues JC. Follow-up on pediatric patients with bronchiolitis obliterans treated with corticosteroid pulse therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec;9(1):1–10.
8. Champs NS, Lasmar LMLBF, Camargos PAM, Marguet C, Fischer GB, Mocelin HT. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011 Jun 8;87(3):187–98.
9. Eber CD, Stark P, Bertozzi P. Bronchiolitis Obliterans on High-Resolution CT: A Pattern of Mosaic Oligemia. *J Comput Assist Tomogr*. 1993 Dec;17(6):853.
10. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans*. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33(6):466–74.
11. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(11):1065–9.
12. Principles of Therapy on Bronchiolitis obliterans and Bronchiolitis obliterans Syndrom [Internet]. Starke Lunge. [cited 2024 Jan 26]. Available from: <https://starkelunge.de/therapiebo/?lang=en>
13. WANG X, LIU C, WANG M, ZHANG Y, LI H, LIU G. Clinical features of post-infectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term azithromycin treatment. *Exp Ther Med*. 2015 Jun;9(6):2379–83.
14. Rosewich M, Zissler UM, Kheiri T, Voss S, Eickmeier O, Schulze J, et al. Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans. *Cytokine*. 2015 May 1;73(1):156–62.

INTERPRETACIJA ASTO TESTA I NJEGOV KLINIČKI ZNAČAJ

Sabina Brčanić Husić, Maja Karač, Karmen Jung Čaušević, Ajla Baručija

Služba za zdravstvenu zaštitu
djece,
Dom zdravlja Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Interpretacija ASTO testa

Autor za korespondenciju:

Maja Karač
JU Dom Zdravlja Zenica
Fra Ivana Jukića 2
72000 Zenica
Bosna i Hercegovina
e-mail: majsun@gmail.com

Sažetak

Cilj Ukazati na potrebu egzaktnijeg tumačenja nalaza AST-o i njegovog korelata sa indikacijom za profilaksom depo penicilinskim preparatima.

U primarnoj pedijatrijskoj praksi je primijećen značajan broj djece predškolskog uzrasta kojima je indicirana profilaktička terapija sa depoima pencilina-benzatin benzil penicilna G odnosno Extencillina, a na osnovu povišenih vrijednosti AST-o i to u trajanju i do 6 mjeseci. S obzirom na brojne neželjene efekte i komplikacije koje nosi primjena depo preparata Penicillina, referirali smo se na savremene smjernice i preporuke kako bi i terapija imala svoj rezultat, ali i kako bismo izbjegli zamke neučinkovite, bespotrebne, neracionalne i potencijalno opasne primjene lijekova.

AST-o je antistreptolizinski test koji pokazuje prisutnost količine antitijela koje organizam stvara na streptolizin O kojeg produkuje beta hemolitički streptokok grupe A (Streptococcus Pyogenes). Titar mu je najviši 3 do 5 sedmica nakon preboljele infekcije (kontakta sa Streptococcus pyogenes A).

Benzatin benzilpenicilin je depo penicilin koji se polako oslobađa iz depoa u mišiću, i djeluje baktericidno, pretežno na Gram-pozitivne bakterije (sojevi Streptococcus, sojevi Staphylococcus koji ne produkuju penicilinazu, Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Erysipelotrix rhusiopathiae), Gram-negativne bakterije (Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, sojevi Enterobacter, Pasturella multocida, Eikenella corrodens, Spirillum minus, Streptobadllus moniliformis). Dugotrajna upotreba može dovesti do: gljivične infekcije, razvoja superinfekcija, trombocitopenija, Stevens-Johnsonov sindroma, groznice, hemolitičke anemije, neutropenije, intersticijskog nefritisa, bola u abdomenu, dijareje, tromboflebitisa, alergijske reakcije na penicillin, bubrežne disfunkcije.

Profilaksa Extencillinom se jedino pokazala uspješnom i neophodnom kod dokazane Reumatske groznice i reumatske bolesti srca koje su jedne od najčešćih komplikacija streptokoknih infekcija i to u trajanju dužem od 6 mjeseci.

Ključne riječi: ASTO, Streptococcus pyogenes A, Benzatin benzilpenicillin, depo preparat Penicillina, reumatska groznica, profilaksa

Uvod

Streptokoki su gram-pozitivni, katalazno negativni, koagulaza-negativni koki koji se javljaju u parovima ili lancima. Po tipu hemolize na krvnom agaru dijele se u tri grupe: beta-hemolitička (potpuna liza crvenih krvnih zrnaca), hemolitička (zelena hemoliza) i gama-hemolitička (bez hemolize). Beta-hemolitički streptokoki su okarakterisani kao streptokoki grupe A (*Streptococcus pyogenes*) i streptokoki grupe B (*Streptococcus agalactiae*).

Streptococcus pyogenes, poznat kao streptokok grupe A (GAS) je vodeći uzročnik faringitisa kod djece i adolescenata. Kliničari bi trebali koristiti kliničke i epidemiološke nalaze kako bi odredili vjerovatnoću GAS faringitisa. Američko društvo za infektivne bolesti (IDSA) preporučuje da se test za brzu detekciju antigena (RADT) koristi kao mjera prve linije za pomoć kliničarima u dijagnozi GAS faringitisa. Preporučuje se uzimanje brisa grla kod djece sa negativnim rezultatima RADT-a kako bi se spriječio razvoj komplikacija. Kombinovani pristup koji koristi validirane kliničke kriterijume kao što su modifikovani Centor skor ili FeverPAIN rezultat zajedno sa RADT je efikasna strategija za smanjenje troškova nepotrebnog testiranja i neopravdanu upotrebu antibiotika (1).

Zlatni standardni test za detekciju GAS-a je kultura grla; međutim, nije isplativ i može odgoditi liječenje. Test aktivnosti pirogidinil arilamidaze (PYR) se koristi za razlikovanje *S. pyogenes* od drugih beta-hemolitičkih streptokoka i testova na prisustvo enzima pirolidinil aminopeptidaze.

Titri anti-streptolizina O (ASO) i anti-DNase B (ADB) ukazuju na prethodnu streptokoknu infekciju i mogu se koristiti za dijagnozu poststreptokoknih komplikacija. AST-o je test za mjerenje prisutnosti i količine antitijela koje organizam stvara na streptolizin O kojeg proizvodi beta hemolitički streptokok grupe A- najčešće *Streptococcus pyogenes*, to je glavni bakterijski patogen specifičan za ljude koji uzrokuje širok spektar manifestacija u rasponu od blagih lokaliziranih infekcija do invazivnih infekcija opasnih po život. Neefikasno liječenje infekcija *S. pyogenes* može rezultirati postinfektivnom posljedicom akutne reumatske groznice i poststreptokoknog glomerulonefritisa. On čak uzrokuje invazivne infekcije poput nekrotizirajućeg fasciitisa i toksičnog šok sindroma koji je povezan s visokim morbiditetom i mortalitetom (1).

Najčešće bolesti kod djece, a koje su uzrokovane Streptokokima su: streptokokna angina, šarlah, peritonzilarni apsces, otitis media, sinusitis te pojedine kožne infekcije poput impetiga, erizipela, rijetko izazivaju meningitise, pneumonije. U primarnoj praksi se najčešće susrećemo sa tonzilitisima koji su općenito rezultat infekcije, koja može biti virusna ili bakterijska. Najčešći su virusne etiologije. Najčešći virusni uzroci obično su oni koji uzrokuju prehladu, uključujući rinovirus, respiratorni sincicijski virus, adenovirus i koronavirus. Oni obično imaju nisku virulentnost i rijetko dovode do komplikacija. Drugi virusni uzroci kao što su Epstein-Barr (uzrokuje infektivnu mononukleozu), citomegalovirus, hepatitis A, rubeola i HIV također mogu uzrokovati tonzilitis.

Najčešći simptomi akutnog tonzilitisa uključuju uglavnom povišenu tjelesnu temperaturu, groznicu, hiperemično grlo, tonzile sa exudatom i osjetljivu limfadenopatiju prednjeg cervikalnog lanca. Pacijenti također mogu primijetiti odinofagiju i disfagiju kao posljedica otoka krajnika. *Streptococcus pyogenes* je najčešći uzročnik bakterijskog tonzilitisa i ako se liječenje antibioticima smatra odgovarajućim, penicilini su općenito antibiotik izbora. Kod pacijenata sa alergijom na penicilin, antibiotska terapija azitromicinom ili cefalosporinima je uporediva sa liječenjem penicilinom. Kada se razmatra upotreba antibiotika, ljekar bi trebao odmjeriti rizike i koristi. Važno je napomenuti da većina patogena odgovornih za tonzilitis pripada zdravoj flori i ne zahtijeva potpuno iskorjenjivanje. Rizici upotrebe antibiotika uključuju povećanu antibakterijsku rezistenciju, poremećaj gastrointestinalnog trakta, dijareju, infekciju *Clostridium difficile* i troškove, osim toga, dok antibiotici mogu smanjiti gnojne komplikacije i trajanje simptoma, učinak je mali. Korist od antibiotika je vjerojatnije uočena u populacijama s visokim stopama komplikacija, posebno reumatske bolesti srca i reumatske groznice (2).

Dok se tonzilitis obično simptomatski liječi s dobrim kliničkim ishodom, komplikacije se ipak javljaju. Iako rijetke, poznate su komplikacije kao što su: apscesi, reumatska groznica, šarlah i akutni glomerulonefritis (1).

Reumatska groznica je upalna, imunološka bolest koja se javlja nakon infekcije streptokokom grupe A. Najčešće se javlja kod pacijenata od 5 do 18 godina. Iako je rijetka u razvijenom svijetu, u zemljama u razvoju, incidencija je čak 24 na 1000. Bolest

zahvata višestruke organske sisteme, najčešće uzrokujući artritis, koji se u velikim zglobovima manifestira kao migratorni, asimetričan i bolan. Karditis pogađa gotovo 50% pacijenata i često uzrokuje patologiju zalistaka, pri čemu je najčešće zahvaćen mitralni zalistak. Sydenham chorea je klasična odgođena prezentacija nevoljnih pokreta udova i mišića lica s pridruženim abnormalnostima govora i hoda. Pacijenti mogu imati osip poznat kao eritema marginatum i potkožne nodule.

Poststreptokokni glomerulonefritis je imunološki posredovan poremećaj nakon infekcije streptokokom grupe A. Pacijenti imaju edem, hipertenziju, abnormalnosti u sedimentu urina, hipoproteinemiju, povišene inflamatorne markere i nizak nivo komplementa. Utječe na oko 470 000 osoba širom svijeta, s procijenjenim 5 000 smrtnih slučajeva. Djeca u zemljama u razvoju najčešće su pogođena; međutim, sve osobe koje imaju prenatrpne životne situacije su pod povećanim rizikom. Obično se javlja kod izbijanja bolesti zbog nefritogenih sojeva streptokoka grupe A. Većina pacijenata će imati spontano povlačenje bolesti i povratak na normalnu funkciju bubrega, iako je prognoza lošija kod starijih pacijenata. Antibiotici ne mijenjaju tok bolesti, ali pomažu u smanjenju prenosa bolesti.

U kliničkoj praksi često se susrećemo sa čestim indikacijama za AST-o testiranje i uglavnom je indicirano i dostupno samo jedno mjerenje koje najčešće nije dovoljno niti relevantno.

Interpretacija nalaza u ovom slučaju može biti pogrešna, kako bi se optimizirala dijagnoza prethodnog GAS infekta potrebno je uraditi dva uzastopna AST-o mjerenja zajedno sa simultanim testom DNase B.

Referentne vrijednosti AST-o su sljedeće:

Novorođenčad : uglavnom imaju vrijednosti slične majčanim;

6 mjeseci - 2 godine < 50 UI /ml
2 godine do 4 godine <160 UI/ml
5 godina do 12 godina 170-330 UI/ml

Kod odraslih manja vrijednost od 166 UI/ml ukazuje na negativan test.

ASO antitijela se produljuju oko sedmicu do mjesec dana poslije inicijalne streptokokne infekcije. Titar ASO antitijela dostigne svoj najveći pik između 3

i 5 sedmice poslije bolesti, a zatim se postepeno snižava, s tim da može ostati uočljiv i nekoliko mjeseci nakon što se streptokokna infekcija povuče. Izuzetak su pacijenti sa dokazanom reumatskom groznicom uzrokovanom streptokoknom infekcijom kod kojih u 80% slučajeva bude visok titar ASO antitijela i sa glomerulonefritisom kod kojih u 95% slučajeva također bude visok titar ASO antitijela.

Samo povišeni titar ASO antitijela odnosno pozitivan AST-o bez drugih kliničkih manifestacija bolesti uglavnom ne znači ništa osim to da je dijete prebolovalo neku streptokoknu infekciju odnosno bilo u kontaktu sa Streptokokom (1,2).

Na osnovu iskustva u primarnoj pedijatrijskoj praksi preporuka je kod djece sa čestim recidivantnim tonsilitisima prije svega uraditi briseve grla i nosa na bakterije i pratiti AST-o titar za jedan mjesec, a potom za 6 mjeseci, ukoliko imamo negativan test odnosno nizak titar antitijela ili u referentnim granicama terapija nije potrebna, a ukoliko imamo visok AST-o potrebno je konsultirati ORL specijalistu ali i biti svjestan da je kod hroničnih tonsilitisa uglavnom povišen AST-o i da je tu najbolje rješenje tonsilektomija, a ne dugotrajna profilaksa Extencillinom, kao što nažalost često u kliničkoj praksi imamo primjere da se kod blago povišenog AST-o bez značajnih kliničkih manifestacija bolesti uključuje profilaksa Extencillinom (najčešće 1,2 M i.j. benzatin benzilpenicilina) čak i do 6 mjeseci. Benzatin benzilpenicilin je depo penicilin koji se polako oslobađa iz depoa u mišiću, i djeluje baktericidno, pretežno na Gram-pozitivne bakterije (sojevi Streptococcus, sojevi Staphylococcus koji ne proizvode penicilazu, Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Erysipelotrix rhusiopathiae), Gram-negativne bakterije (Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, sojevi Enterobacter, Pasteurella multocida, Eikenella corrodens, Spirillum minus, Streptobadillus moniliformis). Dugotrajna upotreba može dovesti do : gljivične infekcije, razvoja superinfekcija, trombocitopenija, Stevens-Johnsonov sindroma, groznice, hemolitičke anemije, neutropenije, intersticijskog nefritisa, bola u abdomenu, dijareje, tromboflebitisa, alergijske reakcije na penicilin, bubrežne disfunkcije (1).

Praćenje pacijenata šest mjeseci nakon Tonzilektomije je pokazalo da postoji značajno smanjenje nivoa titra ASO u odnosu na preoperativne mjere (p <0,001)

što je pokazatelj neadekvatne dugotrajne primjene benzatin pencilina u slučaju recidivantnih tonsillitisa.

Izuzev kod komplikacija streptokoknih tonsillitisa gdje sekundarna prevencija RHD ima za cilj spriječiti progresiju bolesti nakon dijagnoze. Ovo obuhvata ranu dijagnozu, redovno praćenje i sekundarnu profilaksu. Sekundarna profilaksa svakih 21-28 dana intramuskularnim benzatin benzilpenicilinom G (BPG) Extencillinom je efikasna za prevenciju streptokokne infekcije grupe A i poboljšanje težine RHD. Preporučeno trajanje sekundarne profilakse zasnovana na australijskim smjernicama za prevenciju, dijagnozu i liječenje akutne reumatske groznice i reumatske bolesti srca tokom ove studije i bila je najmanje pet godina (ili do 21. godine života) (3).

Reference

1. Jackie Anderson, Elizabeth Paterek, Tonsillitis, Publishing 2023 Jan <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335062/> - posjećeno 01.11.2023
2. Thel KH, Joshua O et al. Study protocol for controlled human infection for penicillin G against *Streptococcus pyogenes*: a double-blinded, placebo-controlled, randomised trial to determine the minimum concentration required to prevent experimental pharyngitis (the CHIPS trial), Published online 2022 Dec 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36600395/> - posjećeno 01.11.2023
3. Joshua Liaw, Susan Gorton, Clare Heal, Andrew The Prevalence and Management of Chronic Tonsillitis, Published 2013 Feb 13 <https://www.cureus.com/articles/126268-the-prevalence-and-management-of-chronic-tonsillitis-experience-from-secondary-care-hospitals-in-rabak-city-sudan.pdf>

Zaključak

Nužne su nove epidemiološke studije kako bi se dobila realna slika incidencije i prevalencije infekcija uzrokovanih streptokokima kao i njihovih komplikacija kao i povećala svijest ljekara o neracionalnoj, neučinkovitoj i nepotrebnoj upotrebi Extencilina kod samo povišenih vrijednosti AST-o bez drugih kliničkih manifestacija bolesti djeteta.

Ako imate pacijenta sa visokim vrijednostima ASTO, čestim recidivantnim tonsilitisima bez drugih kliničkih manifestacija i komplikacija bolesti, jedino rješenje jeste tonizlektomija, a ne dugotrajna profilaksa depoida Pencilina.

TROMBOFILIJ I TRUDNOĆA: SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE TROMBOFILIJ U TRUDNOĆI

Anis Cerovac^{1,2}, Ermin Čehić^{2,3}, Tarik Zulović⁴

¹Odjel za ginekologiju i akušerstvo,
Opšta bolnica Tešanj;

²Katedra za ginekologiju i
akušerstvo, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Zenici;

³Odjel za humanu reprodukciju
Kantonalna bolnica Zenica;

⁴Odjel za ginekologiju i porodiljstvo,
Kantonalna bolnica Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina

Sažetak

Želimo da skrenemo Vašu pažnju na podjelu trombofilija na urođene, stečene i mješovite. Zatim podjelu trombofilija na nisko i visoko rizične. Predstavili smo kriterijume za testiranje na trombofilije, preporuke kada testirati na trombofilije, te preporuke za tretman trombofilija.

Ključne riječi: Trombofilija, Trudnoća, Perinatalni ishod

Kratki naslov:

Trombofilija i trudnoća

Autor za korespondenciju:

Anis Cerovac

Opšta bolnica Tešanj General
Hospital Tešanj

Braće Pobrić 17, 74260 Tešanj,
Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 650 662;

Fax: +387 32 650 605;

E-mail: cerovac.anis@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7209-382X>

Uvod

Trombofilija je urođeni ili stečeni poremećaj hemostatskog sistema koji povećava sklonost ka zgrušavanju krvi i nastanku arterijskih i venskih tromboza (1).

Trombofilije mogu biti:

Urođene; u koje spadaju deficit ili mutacija antitrombin III, protein S, protein C, Faktor V Leiden mutacija, mutacija gena protrombina faktora II, polimorfizam na poziciji 677 na genu za MTHFR-homozigotna mutacija gena.

Stečene; u koje spadaju antifosfolipidni sindrom (Lupus antikoagulans u dva mjerenja u razmaku od 12 nedjelja), antikardiolipin antitijela, antitijela na Beta-2-

glikoprotein-1, antitrombin, deficijencija proteina C i protein S.

Mješovite koje predstavljaju kombinacija urođene i stečene; npr. Metilen tetrahidrofolat reduktaza (MTHFR)-genetska mutacija+ nutritivni deficit folata i vitamina B12. (1)

Preporuke američkog udruženja opstetričara i ginekologa (ACOG) za tipove trombofilije

Nisko rizične:

- Faktor V Leiden mutacija-heterozigot, mutacija protrombina gena-heterozigot, deficit proteina C i S

Visko rizične:

- Deficit Antitrombina III, Homozigotna mutacija Faktora V Leiden, Homozigotna mutacija protrombin gena, ili kombinacija heterozigotne mutacija Faktora V i II (2).

Klinički kriteriji za trombofiliju

Venska ili arterijska tromboza

Poremećaj u trudnoći:

- > ili = 3 neobjašnjiva konsekutivna gubitka trudnoće prije 10 gestacijske nedjelje (GN)
- > ili = 1 neobjašnjiva intrauterina smrt ploda nakon 20 GN
- > ili = 1 prijevremeni porođaj prije 34 GN zbog eklampsije, teške preeklampsije ili placentarne insuficijencije (3).

Testovi na urođene trombofilije:

Podrazumjeva određivanje prirodnih inhibitora koagulacije

Određivanjem funkcionalne aktivnosti antitrombina III (0.8-1.2 IU/ml)

Proteina C (0.7-1.4 IU/ml)

Proteina S (0.7-1.0 IU/ml)

Disfibrinogenemije

Proširena ispitivanja podrazumjevaju određivanje rezistencije na aktivirani protein C odnos (>2.5)

Mutacije F V Leiden (normalni aleli, heterozigoti, homozigoti)

Mutacije FII protrombin G20210A (normalan, homozigot, heterozigot)

Mutacija inhibitora aktivatora plazminogena PAI-1 (normalan, homozigot 4G/4G, 5G/5G, heterozigot 4G/5G)

MTHFR C677T

Homocistein

Testovi na stečene trombofilije: ACA-antikardiolipinska IgM, ACA-antikardiolipinska IgG, Anti-beta-2-glikoprotein IgM, Anti-beta-2-glikoprotein IgG, LAC. (4)

Preporuke ACOG za nisko rizične trombofilije

Nema prethodne venske tromboembolije (VTE), nema porodične/lične VTE

- nema profilakse antepartalno
- Postpartalna profilaksa 6 sedmica

Porodična historija VTE(prvi stepen rodbine)

- antepartalno praćenje
- postpartalna profilaksa 6 sedmica

Lična historija VTE-jedna epizoda

- antepartalno profilaksa ili nadzor
- postpartalno profilaksa 6 sedmica

Lična historija 2 ili više VTE

- antepartalno profilaksa
- postpartalno profilaksa 6

Preporuke ACOG za visko rizične trombofilije

Nema prethodne VTE

- antepartalno i postpartalno profilaksa

Prethodna VTE ili porodična historija

- antepartalno i postpartalno terapija sa srednjim dozama NMH

Profilaktičke doze NMH : Enoxaparin Na 40 mg s.c. 1 x 1

Terapijske doze NMH: 1mg/kg svakih 12h. (5)

Kriterijumi za testiranje na trombofiliju:

- sve trudnice koje su imale jednu ili više intrauterusnih smrti nepoznate etiologije kod morfološki zdravog ploda, tri i više spontanih pobačaja prije 12 NG, jedan ili više porođaja prije 34 NG uzrokovanih preeklampsijom, eklampsijom, intrauterusnim zastojem u rastu ploda ili abrupcijom placente
- Radi odluke o tromboprofilaksi u trudnoći treba testirati prije prve trudnoće: sve žene koje su imale VTE uz minimalni provocirajući faktor, a nisu bile na oralnoj kontracepciji
- asimptomatske žene koje imaju u porodičnoj anamnezi (prvi stepen srodnosti) VTE sa nepoznatim trombofiličnim statusom.
- Takođe i sve žene koje su imale VTE u prethodnoj trudnoći, bilo nakon trudnoće ili tokom uzimanja oralne kontracepcije. (6)

Testiranje ne treba sprovoditi tokom akutne faze tromboze jer utiče na rezultate. Idealno bi bilo da se testiranje sprovede 4-6 nedjelja nakon završene

antikoagulantne terapije. Ukoliko je pacijentica doživotno na antikoagulantnoj terapiji potrebno je o tome obavijestiti laboratoriju u kojoj se vrši testiranje. Da bi testiranje bilo adekvatno potrebno je da prođe 8 nedjelja od prethodne trudnoće ili prekida uzimanja oralne kontracepcije. Za razliku od nefrakcioniranog heparina koji može izazvati sniženje AT III, primjena niskomolekularnog heparina ne utiče na rezultate (7).

Dvije najčešće mutacije u populaciji su mutacija FV Leiden (3-7%) i mutacija FII G20210A (1-3%). One povećavaju rizik skoro 5 puta za nastanak prve epizode VTE i nose mali rizik od ponovne tromboze. Deficit proteina C i proteina S su rijetke mutacije u populaciji. One povećavaju 10 puta rizik za nastanak prve epizode VTE i za dva puta rizik za ponovljenu VTE. Trombofilije visokog rizika (visokotrombogene)

su: deficit antitrombina III, deficit proteina C i S. Trombofilije umjerenog rizika su: mutacija FV Leiden i mutacija FII G20210A. Trombofilije niskog rizika su: MTHFR mutacija i mutacija PAI (7).

Smjernice za dijagnostiku i liječenje trombofilija u trudnoći predstavljene su tabelarno na tabeli 1.

Zaključak

Trombofilije mogu biti urođene, stečene i mješovite koje predstavljaju kombinaciju urođene i stečene. Također se mogu podijeliti na nisko i visoko rizične. Postoje jasni kriterijumi kada ordinirati terapijsku, kada profilaktičku terapiju niskomolekularnim heparinom, te u kojim slučajevima i kada treba provesti testiranje na trombofilije.

Tabela 1. SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE TROMBOFILIJA U TRUDNOĆI

Klinički kriteriji za urođene i stečene trombofilije	Testovi na urođene trombofilije	Testovi na stečene trombofilije	Kriterijumi za upućivanje pacijentice na testiranje	Preporuke za tretman trombofilija
Arterijska ili venska tromboza	Određivanje funkcionalne aktivnosti antitrombina III (0.8-1.2 IU/ml)	ACA-antikardiolipinska IgM antitijela	Navedeni klinički kriterijumi	NISKORIZIČNE TROMBOFILIJE Nema prethodne VTE, nema porodične/lične VTE
> ili = 2 neobjašnjiva konsekutivna gubitka trudnoće prije 10 GN	Određivanje Proteina C (0.7-1.4 IU/ml)	ACA-antikardiolipinska IgG antitijela	Treba testirati prije prve trudnoće: sve žene koje su imale VTE uz minimalni provocirajući faktor, a nisu bile na oralnoj kontracepciji	Porodična historija VTE (prvi stepen srodstva)
	Određivanje Proteina S (0.7-1.0 IU/ml)	Anti-beta-2-glikoprotein IgM		Antepartorno praćenje-postpartorno profilaksa 6 sedmica
> ili = 1 neobjašnjiva intrauterina smrt ploda nakon 20 GN	Mutacija F V Leiden (normalni aleli, heterozigoti, homozigoti)	Anti-beta-2-glikoprotein IgM	Asimptomatske žene koje imaju u porodičnoj anamnezi (prvi stepen srodstva) VTE sa nepoznatim trombofiličnim statusom.	Lična historija VTE-jedna epizoda
		Anti-beta-2-glikoprotein IgG		Lična historija 2 ili više VTE
	Homocistein			Antepartorno profilaksa-postpartorno profilaksa 6 sed
> ili = 1 prijevremeni porođaj prije 34 GN zbog eklampsije, teške preeklampsije placentarne abrupcije ili insuficijencije	Mutacija FII protrombin G20210A (normalan, homozigot, heterozigot)	LAC	Sve žene koje su imale VTE u prethodnoj trudnoći, bilo nakon trudnoće ili tokom uzimanja oralne kontracepcije	VISOKORIZIČNE TROMBOFILIJE Nema prethodne VTE antepartorno i postpartorno profilaksa
	Mutacija inhibitora aktivatora plazminogena PAI-1 (normalan, homozigot 4G/4G, 5G/5G, heterozigot 4G/5G)	Bilo koji ispitivani pozitivni laboratorijski parametri moraju perzistirati barem 12 sedmica		Prethodna VTE ili porodična historija Antepartorno i postpartorno terapija sa srednjim dozama NMH
Stratifikacija trombofilija prema stepenu rizika	Trombofilije visokog rizika su: deficit antitrombina III, deficit proteina C i S.	Trombofilije umjerenog rizika su: mutacija FV Leiden i mutacija FII G20210A. Heterozigotne mutacije faktora II i faktora V		Trombofilije niskog rizika su: MTHFR mutacija i mutacija PAI. Heterozigotna mutacija Faktora II ili faktora V
Preporuke za testiranje	Testiranje ne treba sprovoditi tokom akutne faze tromboze jer utiče na rezultate.	Idealno bi bilo da se testiranje sprovede 4-6 nedjelja nakon završene antikoagulantne terapije.	Da bi testiranje bilo adekvatno potrebno je da prođe 8 nedjelja od prethodne trudnoće ili prekida uzimanja oralne kontracepcije.	Ukoliko je pacijentica doživotno na antikoagulantnoj terapiji potrebno je o tome obavijestiti laboratoriju u kojoj se vrši testiranje.

Reference

1. Lykke J et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort. *J. Thromb. Haemost* 2012; 10:1320–5.
2. ACOG Practice Bulletin 138. Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 122:706
3. Lenz B, Samardzija M, Drenjancevic D, Zibar D, Samardzija M, Milostic-Srb A. The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(2):264-9
4. Fatemeh S, Taghi Akbari M, Zare Karizi S. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(8):1269-73.
5. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, et al. A metaanalysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia *Blood* 2016; 127(13):1650-5
6. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci* 2015; 16(12): 28418–28428
7. Villani M, Tiscia GL, Margaglioni M, Colaizzo D, Fishetti L, Vergura P. Risk of obstetric and thromboembolic complications in family members of women with previous adverse obstetric outcomes carrying common inherited thrombophilias *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10(2):223-228

VAŽNOST VAKCINACIJE – IZDAJEMO LI HISTORIJU?

Lejla Čolak-Bašić, Maja Karač

Služba za zaštitu zdravlja
predškolske djece
Dom zdravlja Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Važnost vakcinacije

Autor za korespondenciju:

Maja Karač
JU Dom zdravlja Zenica
Fra Ivana Jukića 2
72000 Zenica
Bosna i Hercegovina
e-mail: majsun@gmail.com

Sažetak

Bez obzira na tehnološko umijeće, zakonima prirode podliježe i čovjek. Tokom cijele historije više ljudi je stradalo od zaraze, nego od drugih prirodnih nepogoda, a i danas bi bilo slično da nije civilizacijskih otkrića i otkrića vakcina, pomoću kojih su pojedine bolesti potpuno iskorijenjene, a pojedine dovedene pod kontrolu. Vakcine su najmoćnije oružje kojim raspolazemo u prevenciji i borbi protiv zaraznih bolesti (Polio, Tetanus, Gripa, Hepatitis B, Rubella, HiB, Male boginje, Pertusis, Pneumoko, Meningokok, Rotavirus, Mumps, Vodene ospice, Diphtheria, Tuberkuloza).

Infektivne bolesti u obliku epidemija i pandemija su mijenjale svjetski poredak zemalja, rušile carstva, zatvarale granice i postavljale novi poredak u svijetu. Pandemijom COVID-19 i sami smo postali svjesni jačine i težine infektivne bolesti, kao i važnosti vakcinacije i preventivnih mjera u zaštiti.

Svjetska zdravstvena organizacija 2019. godine antivaktersku propagandu stavlja među top deset globalnih zdravstvenih problema.

Uzimajući u obzir činjenicu da se prva vakcina protiv Malih boginja pojavila prije više od 200 godina, te da su do današnjeg dana iskorijenjene u svijetu, to daje jako bitnu sliku moći vakcinacije. Nažalost, antivakterski pokret koji je 2019. godine od strane WHO proglašen globalnim zdravstvenim problemom nameće pitanje – „Da li se vraćamo unazad ovih 200 godina, hoćemo li izgubiti kontrolu nad bolestima, te hoćemo li imati pandemiju bolesti koje smo uredno i bez puno muke držali pod kontrolom.

Ključne riječi: vakcinacija, historijat, važnost vakcine, epidemija

Summary

Regardless of technological advances man is also subject to the laws of nature. Throughout history more people have died from infection than from any other natural disasters, and today it would be the same if it were not for the discoveries of civilization and the discovery of vaccines, by means of which certain diseases have been completely eradicated and some brought under control. Vaccines are the most powerful weapon we have in the prevention and fight against infectious diseases (Polio, Tetanus, Influenza, Hepatitis B, Rubella, HiB, Smallpox, Pertussis, Pneumococcus, Meningococcus, Rotavirus, Mumps, Chicken Measles, Diphtheria, Tuberculosis).

Infectious diseases in the form of epidemics and pandemics changed the world order of countries, destroyed empires, closed borders and established a new order in the world. With the COVID-19 pandemic, we ourselves have become aware of the strength and severity of the infectious disease, as well as the importance of vaccination and preventive measures in protection.

In 2019, the World Health Organization placed anti – vaxxer propaganda among the top ten global health problems.

Taking into account the fact that the first vaccine against smallpox appeared more than 200 years ago, and that it has been eradicated from the world to this day, this gives a very important picture of the power of vaccination. Unfortunately, the anti-vaxxer movement, which was declared a global health problem by the WHO in 2019, raises the question - "Are we going back these 200 years, are we going to lose control over diseases, and are we going to have a pandemic of diseases that we managed neatly and without much trouble held under control.

Key words: vaccination, history, importance of vaccine, epidemic

Uvod

Aktivna imunizacija (vakcinacija) je jedno od najdjelotvornijih oruđa medicine čijom je primjenom drastično suzbijeno (u slučaju velikih boginja potpuno iskorijenjeno) mnoštvo zaraznih oboljenja koja su odnosila milione ljudskih života ili često ostavljala trajne štetne posljedice. Uvođenjem aktivne vakcinacije danas je smanjena smrtnost na 0,1% dok je u XIX vijeku taj procenat iznosio i do 50% (1).

Historija vakcina

Infekcija Variola verom datira još iz 1350. godine p.n.e prema podacima nađenim u piramidama u Egiptu. Variolacija počinje još u XVI vijeku u Kini, kada se inhalirao sadržaj osušen iz kožnih promijena inficiranih. U Indiji su lancetom unosili materijal iz pustule inficiranog na zdravu djecu. Obzirom na edpidemiju Variola vera ljudi su tražili način za masovnu prevenciju i liječenje bolesti. U Evropi je Lady Mary Woethlay provodila variolaciju.

Vođen ranijim saznanjima, u maju 1796. godine, engleski liječnik Edward Jenner proširuje ovo otkriće i „cijepi,, 8-godišnjeg Jamesa Phippsa

tečnošću prikupljenom iz rane od kravljih boginja na ruci mljekarice. Unatoč lokalnoj reakciji i pojave općih simptoma nekoliko dana, Phipps se potpuno oporavio. Dva mjeseca kasnije, u julu u 1796. godine, Jenner cijepi Phippsa sa tvari iz rane ljudske boginje kako bi testirao Phippsovu otpornost. Phipps ostaje savršenog zdravlja i postaje prvi čovjek koji je cijepljen protiv Variole vere.

Kasnije je skovan izraz 'cjepivo', preuzet od latinske riječi za kravu, vacca. Međutim, vakcina svoj zamah doživljava tek 1801. godine kada počinje cijepljenje, a od 1940. do 1950. postaje obavezno u Engleskoj i u SAD-u. Međutim, sljedećih 50 godina se nastavlja epidemija Variole vere uz veliki broj smrtnih izhoda. Godine 1950. se pravi stabilno lfilizirano cjepivo kada se provodi i globalna vakcinacija koja dovodi do iskorjenjavanja bolesti do 1980. kada i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavljuje poptuno iskorjenjavanje bolesti (2,3).

Variola vere nije zaobišla ni naše prostore. Godine 1972., kada se više nije ni mislilo o Varola veri, jer je zadnji slučaj u Evropi notiran 1930. godine, a vakcinacija se provodila već 50 godina, dolazi do širenja bolesti preko čovjeka koji je došao iz Meke.

Epidemija je zahvatila područje Beograda i Kosova i u kratkom periodu oboljelo je oko 180 ljudi a umrlo 35. Epidemija je trajala 2 mjeseca (4).

WHO čuva arhivu Programa iskorijenjivanja malih boginja u svom sjedištu u Švicarskoj. WHO također održava zalihe cjepiva kao rezervu za hitne slučajeve u Švicarskoj i u nekoliko drugih zemalja. Lijek protiv Variole vere nikada nije pronađen. Računa se da je od posljedica Variola vere u 20tom stoljeću umrlo oko 300-500 miliona ljudi (1).

Rabies i difterija

Godine 1885. Louis Pasteur je otkrio vakcinu protiv bjesnila (Rabies). Daljim razvojem nauke i tehnologije danas se ona uspješno koristi za bjesnilo, ali uzgojena na prečišćenom pilećem embrionu (5).

Godine 1778. Pierre Bretonneau pseudomembrane klinički notirane na ždrijelu naziva Difteriom, dok 1883. godine Edwin Klebs izoluje bakteriju Klebs-Loeffler bacterium koja se danas naziva Corynebacterium diphtheriae. Godine 1894. Anna Wessels Williams je izolovala soj bacila difterije koji je korišten za razvoj antitoksina za difteriju (6) (https://cfmedicine.nlm.nih.gov/physicians/biography_331.html)

U daljem nizu godina mnogi naučnici su se bavili antitoksinom difterije, prilagođavali vakcinu, te se prvo u upotrebu stavila DiTeP, a potom i DTaP-IPV-HiB (Pentaxim), odnosno DTaP-IPV (Tetraxim) na našim prostorima (7).

Žuta groznica

Žuta groznica nije karakteristična bolest za naše podneblje, ali obzirom na lako dostupna putovanja danas itekako nije nepoznanica među evropskom populacijom. Tokom istraživanja uzročnika bolesti, kao i lijeka za istu, mnogi naučnici su obolijevali i umirali. Tek 1937. godine naučnici Max Theiler, Hugh Smith and Eugen Haagen otkrili su vakcinu protiv žute groznice.

Prva je bila uzgajana na neurogenom tkivu miševa, ali zbog izazivanja encefalitisa, prvo su je davali sa humanim serumom, a potom je uzgajana na pilećim embrionima gdje su kao stabilizator koristili ljudski serum. Tako je u Drugom svjetskom ratu došlo do smrti velikog broja vojnika za što se okrivila vakcina, ali je sveobuhvatnim istraživanjima dokazano da je

uzrok smrti bio hepatitis B prenešen iz humanog seruma. Međutim, u daljim fazama vakcinacije, sporadično dolazi do pojave neželjenih efekata u smislu pojave encefalitisa i leukoza i tek se 1982. godine pravi stabilna i sigurna vakcina protiv virusa žute groznice koja se i danas koristi i izvedena je iz dva soja 17DD i 17D-24. Novi problem je pojava viscerotropnih bolesti kod starijih osoba nakon vakcinacije (8).

Pertusis

Pertusis je prvi put opisan u srednjem vijeku. Prva epidemija, koju je opisao Guillaume de Baillou, dogodila se u Parizu 1578. godine (9).

Godine 1906. Bordet and Gengou su izolovali uzročnika Bordetella pertusis te se, obzirom na ranija saznanja, spoznala potreba za proizvodnju vakcine protiv uzročnika, obzirom na veliku smrtnost među dojenčadima. Godine 1933. Madsen je izvijestio o određenom stepenu zaštite kod vakcinisanih koji su primili vakcinu sastavljenu od suspendiranih organizama (10 X 109mL) u fenolizovanom fiziološkom rastvoru. Godine 1939. Pearl Kendrick and Grace Eldering prikazali su značaj vakcinacije protiv Pertusisa (10).

U početku je to bila celularna vakcina koja je bila atenuirana, ali obzirom na brojne neželjene efekte i dalje se tragalo za adekvatnom i manje rizičnom vakcionom. Zahvaljujući Satou i saradnicima u Japanu napravljena je prva acelularna vakcina protiv Pertusisa od pertusis toksina (PT) tretiranog formaldehidom zajedno sa filamentoznim hemaglutininom (FHA), pročišćen iz supernatanta kulture soja B. pertussis. Ista se i danas koristi kao kombinovana DtaP, odnosno DTaP-IPV-HEB ili DTaP-IPV. U toku je studija za proizvodnju žive atnurane vakcine koja bi štitila od kolonizacije B.pertusis u nosu jer trenutna vakcina nema efekat (11).

Poliomijelitis kao bolest datira još iz doba faraona, gdje su naučnici prilikom izučavanja mumija Starog Egipta pronašli podatke o slabosti donjih ekstremiteta djece. Godine 1870. Duchenne, a zatim i Charcot, su locirali atrofiju u prednjim rogovima sive mase kičme. Ovaj nalaz doveo je do patološkog izraza „poliomijelitis“ od grčkog polios za „sivi“ i myelos za „kičmenu moždinu“. Godine 1875. Erb je uveo termin „akutni prednji poliomijelitis“. Međin je prvi put prijavio epidemijski oblik ove bolesti 1890. godine, nakon

epidemije od 44 slučaja u Štokholmu u ljeto 1887. On je prepoznao sistemsku fazu bolesti koja često nije napredovala do neurološke pareze (12).

Epidemija u SAD-u od 1910. do 1916. je dovela do velikih naučnih istraživanja, obzirom da je 27000 osoba ostalo paralizovano dok je bilo oko 6000 smrtnih slučajeva. Landsteiner i Popper su 1909. pokazali da je etiološki agens poliomijelitisa virus koji se može filtrirati. Godine 1910. Flexner je pretpostavio da je PV striktno neurotropan.

Mnogobrojni naučnici su nastavili proučavati uzročnika, način prenošenja i simptome same infekcije Poliomijelitisa. Laboratorijskim studijama potvrđene su dvije faze bolesti, gastrointestinalna infekcija praćena viremijom i invazija CNS-a (13).

Rezultat dugogodišnjih istraživanja doveo je do razvoja dva tipa vakcina protiv formalin – inaktivirane vakcine (IPV) Jonasa Salka (1953) i žive atenuirane vakcine (OPV) Alberta Sabina (1956). Kod IPV vakcina, faringealna infekcija PV je inhibirana i crijevno izlučivanje je smanjeno. Glavni rizici OPV vakcinacije su pojava slučajeva paralitičkog poliomijelitisa povezanog s vakcinom (VAPP) i pojava sojeva poliovirusa uzrokovanih vakcinom (VDPV).

Nedostaci za globalno uvođenje IPV-a su njegova cijena, intramuskularna primjena, nesposobnost da proizvede optimalan crijevni imunitet i biokontejner koji je potreban za njegovu proizvodnju. Godine 2011., 23 godine nakon odluke SZO da globalno iskorijeni poliomijelitis, divlji PV (tip 1 i 3) je još uvijek endemičan u samo četiri zemlje: Afganistanu, Indiji, Nigeriji i Pakistanu. Divlji PV soj tipa 2 je iskorijenjen u cijelom svijetu od 1999. godine, dok je PV tipa 2 koji cirkulira vakcinom izveden (cVDPV) opstao u sjevernoj Nigeriji od 2006. Godine (7).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 1988. godine započinje kampanju s ciljem eradikacije poliomijelitisa, te je do danas broj slučajeva smanjen za više od 99 %. Od 2018. godine u našoj državi se provodi vakcinacija IPV – om dok je vakcinacija OPV u potpunosti ukinuta (14).

Hepatitis B

Virusni hepatitis B vodeći je uzrok akutnih i hroničnih bolesti jetre u svijetu, uključujući cirozu i hepatocelularni karcinom. Vakcinacija je najefikasnija mjera za kontrolu i prevenciju hepatitisa B i njegovih

teških dugoročnih posljedica. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), do kraja 2008. godine 177 zemalja je uvelo vakcinaciju protiv hepatitisa B u svoje nacionalne rutinske programe imunizacije novorođenčadi, novorođenčadi i/ili adolescenata, a Italija je bila jedna od prvih zemalja koja je implementirala univerzalnu strategiju vakcinacija protiv hepatitisa B. Implementacija ovakvih programa vakcinacije globalno je dovela do značajnog smanjenja opterećenja bolesti, stope nosioca i morbiditeta i mortaliteta od hepatitisa B. Uprkos ovom uspjehu, radi se na tome da se u potpunosti postigne cilj SZO kontrole hepatitisa B i bolesti povezanih s HBV na globalnoj razini (15).

Prve korake imunizacije počeli su Millman i Saul Krugman još 1969. godine sa HBs antigen vakcinom izvedenom iz plazme koja se koristila do 1990., a već 1986. godine počinje se upotrebljavati rekombinantna HBV vakcina koja je i danas u redovnom vakcinalnom programu (16).

Morbili

Prve dvije vakcine protiv morbila licencirane su 21. marta 1963. godine. "Ukroćenje virusa" emitovano je te nedjelje kao dio masovne reklamne kampanje. "Dvije licencirane vakcine protiv malih boginja; SAD vidi kraj bolesti 1965. godine", objavila je naslovna stranica New York Timesa. Medijski je promovisana vakcinacija, njene prednosti i masovna dobrobit. U početku je uspjeh došao brzo. Šest mjeseci nakon kampanje 1967., broj sedmičnih slučajeva morbila pao je na 200, što je pad sa prosječnih 1000 slučajeva sedmično u eri vakcinacije. Slučajevi ospica ponovo su porasli 1969., 1970. i 1971. godine na 75 000 slučajeva.

Prva decenija vakcinacije protiv morbila, od kasnih 1960-ih do kasnih 1970-ih, također je istakla nepredviđene izazove: pripadnike srednje i više klase lako su uvjerali da je boginje vrijedno spriječiti, ali pripadnici niže klase nisu bili prioriteti. Pored toga loš uticaj na vakcinaciju imali su i nedostatak osoblja, neadekvatno skladištenje vakcina i propusti vakcinacije u adekvatnoj dobi. Takođe je postalo jasno da stopa vakcinacije treba biti mnogo veća od 55% da bi se postigao kolektivni imunitet. Pouke iz neuspjelog pokušaja iskorijenjivanja navele su naučnike da razmišljaju o tehnološkim i zakonskim rješenjima: kombinovana vakcina koja je štitila od

dječje paralize, morbila, zaušnjaka i rubeole (po uzoru na kombinovanu vakcinu protiv difterije, hripavca i tetanusa) (17).

Godine 1954., izbijanje morbila u internatu nedaleko od Bostona, Massachusetts, pružilo je priliku ljekarima u Bostonskoj dječjoj bolnici da pokušaju izolirati virus morbila, uzimajući bris grla i uzorke krvi od zaraženih učenika.

Kultura koju je Thomas Peebles, MD dobio od 11-godišnjeg školarca Davida Edmonstona, uspješno je dovela do uzgoja virusa i omogućila naučnicima da stvore prvu vakcinu protiv malih boginja.

John Franklin Enders, Peeblesov šef, kojeg često nazivaju „ocem modernih vakcina“, razvio je vakcinu protiv morbila od soja „Edmonston-B“, nazvanog po Davidu i koji se do danas koristi kao osnova za većinu živih atenuiranih vakcina. Enders i njegov tim testirali su svoju vakcinu protiv malih boginja na malim grupama djece od 1958. do 1960. godine, prije nego što su započeli ispitivanja na hiljadama djece u New Yorku i Nigeriji. Godine 1961. proglašena je 100% efektivnom, a prva vakcina protiv morbila je licencirana za javnu upotrebu 1963. godine.

Godine 1971. Hilleman je kombinovao nedavno razvijene vakcine protiv malih boginja, zaušnjaka i rubeole u MMR vakcinu, primijenjenu kao jednokratnu inekciju, sa jednom dodatnom dozom koja slijedi, a 2005. je dodana vakcina protiv varičele, kako bi se napravila kombinovana MMRV vakcina. Monovalentne vakcine protiv malih boginja i dalje su dostupne u mnogim zemljama.

Godine 1974., boginje su bile među prvim bolestima koje su bile na meti Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) kada je uspostavila Prošireni program imunizacije (EPI, sada Osnovni program imunizacije) kako bi se razvili i proširili programi imunizacije širom svijeta.

Široko rasprostranjena vakcinacija djece protiv morbila drastično je smanjila stope bolesti širom svijeta. SZO sada preporučuje vakcinaciju u dobi od 9 mjeseci za bebe u područjima gdje su morbili česti i sa 12-15 mjeseci za one u drugim područjima. Druga doza se preporučuje za svu djecu, neophodna za zaštitu otprilike 15% djece koja ne razviju zaštitni imunitet nakon prve doze.

Budući da ospice imaju tako visoku stopu infektivnosti, prag zaštite zajednice je također vrlo

visok, zahtijevajući najmanje 95% imuniteta među stanovništvom kako bi se spriječile epidemije. Neodržavanje vrlo visokih stopa imunizacije može dovesti do izbijanja bolesti. Smrtni slučajevi od malih boginja i dalje se javljaju u mnogim zemljama, posebno u onima koje imaju nedostatke u svojim programima imunizacije. U Demokratskoj Republici Kongo 2299 ljudi je umrlo tokom epidemije ebole 2018.-2020., u poređenju sa 7800 smrtnih slučajeva od morbila tokom epidemije u istom vremenskom periodu. Između 2000. i 2020., vakcinacija protiv malih boginja spriječila je oko 31,7 miliona smrtnih slučajeva širom svijeta.

Iako je dostupna sigurna i isplativa vakcina, globalna smrtnost od malih boginja nastavila je da raste prije pandemije COVID-19. U 2019. godini bilo je preko 207 000 smrtnih slučajeva od malih boginja u svijetu, što je najveći broj prijavljenih slučajeva u 23 godine (18).

Rubeola

Prva vakcina protiv rubeole (živa, atenuirana vakcina) licencirana je 1969. godine. Razvio ju je Maurice Hilleman, koristeći virus rubeole dobijen od naučnika Odjeljenja za biološke standarde Paula Parkmana i Harryja Meyera. Druge kompanije u Sjedinjenim Državama i Evropi licencirale su vlastite vakcine protiv rubeole. Hillemanova vakcina protiv rubeole korištena je u kombinaciji vakcine protiv malih boginja-zaušnjaka-rubeole (MMR), licencirane 1971.

Godine 1979. poboljšana živa vakcina protiv rubeole zamijenila je Hillemanovu u Sjedinjenim Državama. Razvijena od strane Stanley A. Plotkin, MD, RA27/3 vakcina se godinama koristi u Evropi i nudi vrhunsku zaštitu od bolesti. Također je zamijenila originalnu vakcinu protiv rubeole u MMR kombinovanoj vakcini, a koristi se i danas (19).

Mups

Živa, oslabljena vakcina protiv zaušnjaka, koja se danas koristi u Sjedinjenim Državama, licencirana je 1967. godine. Razvio ju je istraživač vakcina Maurice Hilleman, koristeći virus zaušnjaka izolovan od svoje kćeri, Jeryl Lynn, kada je bila bolesna od zaušnjaka u dobi od 5 godina.

Hillemanova vakcina protiv zaušnjaka je korištena u kombinaciji vakcine protiv malih boginja-zaušnjaka-rubeole (MMR), licencirane 1971. Komponenta

rubeole u vakcini je promijenjena 1979., ali u SAD, virusi vakcine protiv zaušnjaka i malih boginja ostali su isti od 1971 (20).

Hemofilus influenza B

Haemophilus influenzae je prvi put opisan 1892. U početku se pogrešno smatrao uzročnikom Pandemije gripa, sve do 1933. godine kada je otkrivena virusna etiologija. Odgovoran je za široki niz lokaliziranih i invazivnih zaraznih bolesti. Dijeli se na kapsulirane i nekapsulirane varijante. Kapsulirani su podklasifikovani u šest serotipova a-f prema kapsularnim antigenima. Najvirulentniji i najinvazivniji serotip je soj tipa b (Hib). Prva vakcina razvijena protiv Hib-a bila je ranih 1970-ih u Finskoj. Sastoji se od kapsularne polisaharidne kapsule poliribozilribitol fosfata (PRP). Čiste polisaharidne vakcine su prvi put licencirane u Sjedinjenim Državama 1985. godine. Preporučuju se za starije od 18 mjeseci. Studije nisu pokazale efikasnost PRP vakcina u dobi ispod 18 mjeseci zbog nezrelosti imunološkog sistema. Korištena je do 1988. godine kada se pokazalo da su konjugirane vakcine bolje u izazivanju imunološkog odgovora u djetinjstvu koje se smatra vrhunskom dobizom invazivne Hib infekcije. PRP veza sa proteinskim konjugatom kao toksoidi tetanusa i difterije je bio početni korak u razvoju konjugiranih vakcina. Trenutno su licencirani

proizvodi kombinacije s drugim proizvodima cjepiva kao što su vakcine protiv hepatitisa B i difterije pertusisa tetanusa (20, 21).

Humani papiloma virus

Humani papiloma virus (HPV) je najčešći uzrok raka grlića materice, a četvrti najčešći karcinom kod žena širom svijeta. HPV je prvi put otkriven u biopsijama raka grlića materice 1983. godine. Dvije decenije kasnije objavljena je najranija publikacija o prvim kliničkim ispitivanjima HPV vakcine. Prva vakcina protiv HPV-a bila je odobrena od strane FDA 2006. Univerzalni programi vakcinacije protiv HPV-a rezultirali su značajnim smanjenjem incidencije i smrtnosti od raka grlića materice (22, 23).

Procijepljenost kod nas

Prema podacima iz Zavoda za javno zdravstvo FBiH procijepljenost u našoj zemlji do 2010. godine je relativno zadovoljala epidemiološke smjernice za kolektivni imunitet.

Od 2010. godine bilježimo rapidan pad vakcinisanosti djece i omladine, što dovodi do pojave i epidemije morbila 2019. godine. U tom periodu je oboljelo 1330 djece i odraslih, a najveći broj oboljelih su bila djeca od 1-4 godine starosti (predstavljeno u tabeli 1).

Tabela 1. Prijavljeni slučajevi morbila u Federaciji BiH po kantonima, 2019.

Kanton	39 Sedmica/Tjedan 2019	Ukupno 2019 (do 29.09.2019)
Unsko-sanski kanton	0	84
Posavski kanton	0	1
Tuzlanski kanton	0	24
Zeničko dobojski kanton	0	21
Bosansko-podrinjski kanton	0	3
Srednjobosanski kanton	0	293
Hercegovačko-neretvanski kanton	0	27
Zapadnohercegovački kanton	0	3
Kanton Sarajevo	0	868
Kanton 10	0	6
Federacija BiH	0	1330

Od 1330 oboljelih u epidemiji morbila 2019. Godine, samo 14 je bilo cijepjenih, a čak 1078 je

necijepljenih (prikazano u tabeli 2).

Tabela 2. Slučajevi morbila u Federaciji BiH po vakcinalnom/cijepnom statusu 2019.

Vakcinalni/cijepni status	39 Sedmica/Tjedan 2019	Ukupno 2019 (do 29.09.2019)
Cijepljen	0	14
Nepotpuno cijepljen	0	64
Necijepljen	0	1078
Nepoznato	0	174
UKUPNO	0	1330

Porast oboljelih od morbila javlja se i u svijetu što se može povezati sa antivakcerskim propagadnama koje datiraju još od 1853. godine.

Kako je prikazano u tabelama 3. i 4., procijepljenost u FBiH je u padu uz povremeni porast u pojedinim

kantonima, ali je procijepljenost još nedovoljna da bi mogli govoriti o kolektivnom imunitetu, što stvara veliku mogućnost ponovnih epidemija kao i veliki rizik obolijevanja i letalnog ishoda za one kod kojih je vakcinacija kontraindicirana.

Tabela 3. Obuhvat proimunizacije u FBiH, uporedni podaci 2016.-2017.

Kanton	Obuhvat (%) u 2016. godini						Obuhvat (%) u 2017. godini					
	BCG	HepB 3	DTP 3	POLIO 3	Hib 3	MRP 1	BCG	HepB 3	DTP 3	POLIO 3	Hib 3	MRP 1
Unsko-sanski	95,1	76,1	80,0	77,0	66,6	71,1	100,0	95,8	83,5	83,5	68,1	83,5
Posavski	50,3	77,4	78,5	76,4	66,3	80,0	76,0	94,5	94,0	94,0	76,3	87,7
Zeničko-dobojski	100,0	74,8	74,8	74,5	75,2	64,5	94,8	68,1	74,8	74,8	70,3	62,4
Tuzlanski	95,0	84,3	84,5	83,3	82,9	77,1	98,2	88,5	79,3	79,3	70,6	79,6
Srednjo-bosanski	100,0	71,8	74,0	71,7	67,6	63,7	95,2	60,1	60,3	60,3	49,5	65,4
Bosansko-podrinjski	97,0	82,9	80,3	73,5	73,5	61,4	98,3	68,4	97,8	67,8	61,8	65,5
Hercegovačko-neretvanski	93,7	68,2	66,6	64,7	54,5	56,4	98,7	70,1	66,8	66,8	54,4	62,1
Zapadno-hercegovački	85,9	52,7	54,9	60,8	57,9	42,8	99,7	59,7	64,7	64,7	53,5	47,4
Sarajevski	100,0	55,8	53,8	52,4	26,7	47,4	99,8	56,3	51,1	51,1	27,9	40,1
Kanton 10	81,0	78,8	80,5	80,5	18,0	83,9	92,0	90,7	92,0	92,0	52,3	92,8
Federacija BiH	96,4	71,1	71,3	70,0	60,9	63,5	97,7	72,0	68,7	68,7	55,0	63,9

Tabela 4. Obuhvat cijepljenih prema programu imunizacije od 2017.-2020. godine u FBiH

Cjepivo	2020.	2019.	2018.	2017.
BCG	95	92,7	95,2	97,7
Hep B 3	67,2	81,6	79,5	72,0
DTP 3	62,6	80,2	72,8	68,7
POLIO 3	62,6	80,2	72,8	68,7
MMR 1	52,3	79,0	68,4	62,6

Značaj vakcinacije

Često postavljano pitanje je zašto da se daju vakcine ako se može steći prirodni imunitet? Odgovor je vrlo jednostavan, vakcine su sigurne, efikasne i kontrolisane, dok nasuprot tome, cijena koja se plaća za sticanje imuniteta kroz prirodnu infekciju mogu biti kognitivne poteškoće od Haemophilus influenzae tip b (Hib), urođeni defekti od rubeole, rak jetre od virusa hepatitisa B ili smrt uslijed komplikacija uzrokovanih Mupsom (24).

Vakcine ne pružaju samo individualnu zaštitu za one osobe koje su vakcinisane, one takođe mogu pružiti zaštitu zajednici smanjenjem širenja bolesti unutar populacije. Za morbile se smatra da je neophodan nivo procijepljenosti od 92-94%, a za rubeolu 83-85%, što govori u prilog visoko kontagioznom virusu MUPSa i njegovom brzom širenju u nedovoljno procijepljenoj zajednici.

Često se kaže da vakcine spašavaju živote, ali to nije u potpunosti tačno jer vakcina koja ostane u bočici je 0% efikasna čak i ako je najbolja vakcina na svijetu. Stoga je imperativ da svi zajedno radimo kako bismo osigurali visok nivo pokrivenosti među populacijama za koje se preporučuju vakcine. U nekom smislu, vakcine su postale žrtve sopstvenog uspjeha. Bolesti koje su nekada izazivale strah i izazivale želju za vakcinama danas su rijetke, a u javnosti postoji lažan i opasan osećaj samozadovoljstva. Osim toga, posljednjih godina sve veći broj ljudi postaje neodlučan oko vakcina, plašeći se nuspojava i ne cijene ogromne zdravstvene i ekonomske koristi koje vakcine pružaju.

Nacionalna anketa pedijataru u Sjedinjenim Državama objavila je da se udio pedijataru koji su prijavili da su

roditelji odbili vakcinu porastao sa 74,5% u 2006. na 87,0% u 2013. Istraživanje u 67 zemalja o stanju povjerenja u vakcine pokazalo je da je u prosjeku 5,8% ispitanika širom svijeta skeptično o važnosti vakcina, pri čemu se taj udio popeo na više od 15% u nekim zemljama (25, 26).

Jedna od glavnih zabrinutosti posljednjih godina bile su tvrdnje da vakcine mogu uzrokovati autizam. Međutim prevođenje nauke u informacije koje mogu uticati na skeptike u vezi s vakcinom bilo je teško.

Ukratko, vakcine su jedan od najefikasnijih, ali i isplativijih alata za prevenciju koju imamo. Vakcine koje se ne daju osobama kojima se preporučuju nisu korisne. Dužnost je svih nas koji radimo u zdravstvenim ustanovama, kao i lidera zajednice, da naglasimo našim prijateljima i kolegama važnost vakcinacije kako za vakcinisane pojedince, tako i za zajednice u kojima pojedinci žive. Također, od kritične važnosti, ostaje hitna potreba za većim naglaskom na istraživanju kako bi se razvile vakcine za globalne bolesti za koje vakcine ili ne postoje ili ih je potrebno poboljšati.

Očekivani i neočekivani efekti vakcinacije

Iako je glavni cilj vakcinacije direktna zaštita od određenih mikroorganizama, svrha vakcinacije se proširila sa otkrićem da vakcinacija može zaštititi nevakinisane pojedince kroz kolektivni imunitet ili čak da određene vakcine mogu štititi od dodatnih bolesti drugačijih od onih za koje su proizvedene – kroz tzv heterologne efekte.

Glavni očekivani benefit vakcinacije je zaštita od patogena protiv kojeg je proizvedena. Epidemiološki podaci tokom godina pokazuju neke neočekivane

efekte indirektnim djelovanjem vakcina, što je proširilo benefite vakcinacije. Kroz ove mehanizme moguće je proizvesti zaštitu protiv antigena drugačijih od imunogena u vakcini (unakrsna zaštita), eradicirati bolesti bez da vakcinišemo cijelu populaciju (indirektna zaštita) ili čak štiti od patogena drugačijeg od onog koji je targetiran vakcinom (heterologna protekcija).

Koncept unakrsne zaštite označava sposobnost imunog sistema da prepozna različite antigene koji se razlikuju od imunogena pomoću određene fleksibilnosti u prepoznavanju peptida. Primjer ovakvih vakcina su HPV vakcina, Influenza i rotavirus vakcina.

Kolektivni imunitet se definiše kao smanjen rizik od infekcije među osjetljivim pojedincima u populaciji induciran prisutvom i blizinom vakcinisanih pojedinaca. Kolektivni imunitet omogućava da se zaštititi cijela zajednica od zaraznih bolesti tako što se vakciniše kritični procenat populacije.

Heterologni (nespecifični) efekti vakcinacije

Imunološka zaštita može biti potaknuta ranijim izlaganjem nesrodnim mikrororganizmima ili mikrobnim komponentama. Naučni podaci otkrivaju dualne mehanizme za ove heterologna svojstva vakcina: imunitet unakrsne zaštite i imuni trening, novi i revolucionarni koncept koji upućuje na sposobnost urođenog imuniteta da bude treniran vakcinacijom. Prema ovom konceptu, vakcinacija će inducirati jačanje urođenog imunog odgovora kroz T killer limfocite ili kroz monocite /makrofage i tako omogućiti nespecifičnu zaštitu. Kao posljedica vakcinacije, ćelije urođenog imuniteta postaju efikasnije i sa boljim odgovorom na mikrobiološki napad.

BCG vakcina je predstavljena 1921.s ciljem da se smanje komplikacije i smrtnost od tuberkuloze. Dodatni, heterologni efekat, međutim je nespecifičan kod djece u zemljama u razvoju, kojim je smanjen morbiditet i mortalitet od drugih patogena. Osim ovoga, BCG je zadnjih godina prepoznat kao imunomodulator sa potencijalom primjene u liječenju imunobaziranih poremećaja (DM tip 1, MS), kao i imunoterapija u tretmanu ranih stadija raka mokraćnog mjehura.

Vakcine protiv morbila su smanjile mortalitet i hospitalizaciju zbog uzroka koji nisu vezani za infekciju morbilima. Incidenca drugih zaraznih bolesti

snažno korelira sa pojavom morbila u različitim zemljama i u pre- i u postvakcinalnom periodu. Prevencija imunosupresivnog efekta morbila kroz vakcinaciju može objasniti ovu dugoročnu korist vakcinacije protiv morbila (32).

Antivakcerski pokreti

Jednoznačnu i uopšteno važeću definiciju anti-vakcinalnog pokreta nije lako formulisati zbog toga što među aktivistima javnih kampanja usmjerenih protiv aktivne imunizacije postoje značajne razlike u gledištima, načinu rada i domašaju. Još pionirski radovi Edward Jenner-a i Louis Pasteur-a, bili su žučno osporavani, pogrešno shvatani i podvrgavani masovnom nepovjerenju. To je često rezultiralo oštrim otporima u sprovođenju aktivne imunizacije, motivisanim iracionalnim strahovima, pogrešnim predstavama o načinu djelovanja vakcina, zaziranjem od autoriteta i vjerskim ili ideološkim stavovima nepomirljivim sa aktivnom imunizacijom. Tako je prvi formalizovani anti-vakcinalni pokret – Anti-vakcinaciona liga, osnovan u Engleskoj 1853. godine, neposredno nakon donošenja prvog zakona o obaveznoj vakcinaciji.

Osnovne tri teorije antivakcerskih pokreta su: 1) opterećenje imunološkog sistema velikim brojem vakcina tj. Antigena dovodi do njegovog poremećaja i disregulacije 2) Imunitet koji pružaju vakcine nije isti kao prirodni i 3) vakcine su pokretači autoimunih oboljenja. (27,28)

Svakako najpoznatiji primjer anti-vakcinalne propagande svjetskih razmjera koja je dovela do globalnog pada vakcinacije protiv rubeole, zauški i morbila je članak kojim je, naučno neutvrđeno, rečeno da su vakcine povezane sa autizmom. Studiju je objavio "Lancet" 1998., a autor je ljekar Andrew Wakefield. Uprkos činjenici da članak proglašen nevalidnim i naučno neutemeljenim i netačnim, te priznanju da je autor primio novac za istu objavu, šteta navedenog članka i danas je prisutna. Unatoč brojnim viskokokvalificiranih, kvalitetnih i naučno potvrđenim studijama i dalje je mnogo onih koji vjeruju da MMR vakcina izaziva autizam (28,29).

Drugi primjer anti-vakcinalnog stava je polimijelitis. Svjetska zdravstvena asocijacija ima globalnu inicijativu za iskorjenjivanje virusnog polijomijelitisa. Ova bolest je donosila smrt i trajnu invalidnost još

u doba starog Egipta. Zahvaljujući vakcinaciji danas je endemska i prisutna u Pakistanu i Nigeriji, ali oštar i čak i povremeno oružani otpor onemogućava realizaciju globalne inicijative za iskorjenjavanje poliomijelitisa (30).

Najzad, kao treći izabrani od brojnih primjera ogromne štete pričinjene širenjem anti-vakcinalnih stavova, može se pomenuti otpor vakcinacije zdravstvenih radnika protiv influence, a uz navedeno i nepovjerenje za vakcinaciju tinejdžerki HPV vakcinom koja je u zamahu primjene (28).

Argumenti protivnika cjepiva koji su bili aktuelni u 19. stoljeću vrijede uglavnom i danas. Naime, antivakseri smatraju da su cjepiva toksična, da nisu učinkovita i da u skladu s time nema potrebe za provođenjem cijepljenja te da su motivi za provođenje cijepljenja prvenstveno finansijske prirode i želje za društvenom kontrolom (30).

Danas se antivakterski pokret temelji na strahu od toga da MMR cjepivo, odnosno kombinovano cjepivo protiv zaušnjaka, rubeole i morbila izaziva autizam te da mogu uzrokovati razne teške i neizlječive bolesti poput dijabetesa i Chronove bolesti, alergijskih bolesti te razvojne teškoće poput autizma i ADHD-a, a s druge strane neki roditelji smatraju da su navedene bolesti jednostavne za liječiti i bez posljedica uz odgovarajuću zdravstvenu njegu (28-31).

Zaključak

Vakcine su jedini način zaštite od zaraznih bolesti za koje još nemamo lijek. Tokom dugog niza godina proučavane su s ciljem poboljšanja i očuvanja

ljudskog zdravlja, a i dalje su zona interesovanja naučnika u cilju otkrivanja novih vakcina kao i poboljšanju karakteristika i sigurnost onih ranije otkrivenih.

Vakcine su ujedno najisplativije mjere očivanja zdravlja na globalnom nivou, ako uzmemo i sigurnosne i ekonomske parametre, ali su nažalost sve manje iskorištavane. I najbolja vakcina, koja stoji u boci, nema nikakvu vrijednost. Neophodna je aktivnost zdravstvenih radnika, međunarodne agencije i vlade kao i kreatora zdravstvene politike da nađu modele kojima će poboljšati globalnu procijepljenost.

Masovni medij imaju veliki uticaj na formiranje mišljenja i stavova, tako da su anti-vakcinalni pokreti iskoristili tu činjenicu, da iznošenjem naučno neosnovanih poveznica da vakcine izazivaju poremećaje iz spektra autizma te da izazivaju autoimune bolesti, dovele u stanje globalnog smanjenja procijepljenosti i time su postali i problem WHO. Zbog toga je neophodno da se digne glas i spriječe neosnovane i netačne tvrdnje, a da se jasnim naučnim dostignućima dokaže da su vakcine jedni način zaštite od mnogih bolesti i njihovih komplikacija.

Možda su vakcine postale i sami svoji neprijatelji jer globalno populacija vjeruje u ono što vidi, pa ako ne vide bolest, njene karakteristike, težinu i posljedice koje ostavljaju doima se kao da i ne postoje. Neophodno je pokazivati i govoriti kako izgledaju bolesti od kojih štite vakcine, kako izgleda dijete sa posljedicima poliomijelitisa, kako izgleda novorođenče koje je izloženo rubeoli, kako izgledaju komplikacije morbila, meningitisa izazvan meningokokom ili pneumokokom i sl. Možda tada bude svima jasno koliko jaku vojsku vakcina imamo.

Reference

1. <https://www.who.int/health-topics/smallpox#tab=tab_1>.
2. <<https://news.softpedia.com/news/Top-10-Infectious-Diseases-That-Have-Killed-Most-People-70741.shtml>>.
3. <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/european-health-report-2012/report-by-chapters/chapter-1.-where-we-are-health-s>. Copenhagen, Denmark : WHO Regional Office for Europe, 2012.
4. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444995/>) <(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444995/>)>.
5. Affiliations, Walter A. Orenstein WORENST and Rafi AhmedAuthors Info &. "Simply put: Vaccination saves lives." PNAS (2017.): 4031-4033.
6. Amar Saleh, Sahraz Quamar, Aysun Tekin et al. "Vaccine Development Throughout History." Cureus 13 (2021.).
7. Anda Baicus. "History of polio vaccination." World Journal of Virology (2012.): 108.-114.
8. B., Deer. "How the case against the MMR vaccine." Brit Med J (2011): 342-347.
9. Camille Loch, Rudy Antoine. "The History of Pertussis Toxin." Toxins (2021): 623.

10. Cherry, James D. "Historical Review of Pertussis and the Classical Vaccine." *The Journal of Infectious Diseases* Vol. 174, (1996): S259-S263 (5 pages).
11. Frierson, J. Gordon. "The Yellow Fever Vaccine: A History." *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE* (2010): 77-85.
12. <https://artsandculture.google.com/story/qAURxyAnf5tcXg>. bez datuma. <<https://artsandculture.google.com/story/qAURxyAnf5tcXg>>.
13. https://cfmedicine.nlm.nih.gov/physicians/biography_331.html. bez datuma. <https://cfmedicine.nlm.nih.gov/physicians/biography_331.html>.
14. https://health.ec.europa.eu/vaccination/hpv_hr. bez datuma.
15. <https://historyofvaccines.org/>. bez datuma. <<https://historyofvaccines.org/history/diphtheria/timeline>>.
16. <https://historyofvaccines.org/>. 2018.
17. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/003335491982655>. bez datuma.
18. <https://vakcine.ba/pitanja-oko-vakcinacije/sigurnost-cjepiva-vakcina-i-odgadjanje-imunizacije/>. bez datuma.
19. [https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-measles-vaccination?topic survey=ht7j2q\)&gclid=CjwKCAiA3aeqBhBzEiwAxFiOBpXRUPsXlc_WPGc7KA_7L4LtxbmYpdnG2_h8bp-Qj4JnvArdWBuYoxoCRCQQA_Vd_BwE8](https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-measles-vaccination?topic survey=ht7j2q)&gclid=CjwKCAiA3aeqBhBzEiwAxFiOBpXRUPsXlc_WPGc7KA_7L4LtxbmYpdnG2_h8bp-Qj4JnvArdWBuYoxoCRCQQA_Vd_BwE8). bez datuma.
20. <https://www.zzjzfbih.ba/wp-content/uploads/2017/09/Pitanja-i-odgovori-o-imunizaciji-i-sigurnosti-vakcina.pdf>. bez datuma.
21. Janković, Srđa. "Anti-vakcinalni pokreti i naučna medicina." *BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA* (2014): 59-65.
22. Levitt A, Diop OM, Tangermann RH, Paladin et al. "Surveillance Systems to Track Progress Toward Global Polio Eradication — Worldwide." *Office of Infectious Diseases*, (2014): 356-361.
23. Luisa Romano, Sara Paladini, Pierre Van Damme, Alessandro R. Zanetti. "The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B." *Digestive and Liver Disease* (2011): 2-7.
24. MELNICK, J L. "Poliomyelitis virus in urban sewage in epidemic and in nonepidemic times." *Oxford Journals* (1947): 240-53.
25. Millman, Irving. "The Development of the Hepatitis B Vaccine." *Hepatitis B* (bez datuma): 137-147.
26. NS Clemmons, PA Gastanaduy, AP Fiebelkorn, SB Redd, GS Wallace,. "Measles—United States, ." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep; Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* 64, (2015): 373–376 (2015).
27. OKUNADE, Kehinde Sharafadeen. "Human Papillomavirus and Cervical Cancer." *Obstet Gynaecol* (2020.): 602-608.
28. Plotkin, Stanley A. "The History of Rubella and Rubella Vaccination Leading to Elimination." *Clinical Infectious Diseases*, Volume 43, Issue Supplement_3, November 2006, Pages (2006): 164-168.
29. Subhashini Chandrasekharan, Tahir Amin, Joyce Kim, Eliane Furrer, Anna-Carin Matterson, Nina Schwalbe, Aurélia Nguyen. "Intellectual property rights and challenges for development of affordable human papillomavirus, rotavirus and pneumococcal vaccines: Patent landscaping and perspectives of developing country vaccine manufacturers." *Vaccine* (2015.): 6366-6370.
30. Sunčanica Ljubić-Sternak, Bernad Kaić, Tatjana Vilibić-Čavlek, Gordana Mlinarić-Galinović. "Eradikacija poliomijelitisa-korak do cilja." *Acta Med Croatica*, (2014.): 327-335.
31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7123597/>

ZNAČAJ ORALNE REHIDRACIJE DJECE U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

Šefika Muslić-Ibranović, Maja Karač, Karmen Jung-Čaušević, Džemila Memagić-Begagić

Služba za zdravstvenu zaštitu djece
Dom zdravlja Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Oralna rehidracija

Autor za korespondenciju:

Šefika Muslić-Ibranović
Dom zdravlja Zenica
Fra Ivana Jukića 2,
72000 Zenica, BiH
Mail: sefika.muslic@yahoo.com

Sažetak

Oralna rehidracija u djece jedan je od najvećih iskoraka u medicini 20 stoljeća. Njena primjena značajno je doprinijela poboljšanju u tretmanu dehidracije, naročito u sredinama gdje su uvjeti organizacije pedijatrijske zaštite nepovoljni.

Svake godine gotovo pola miliona djece mlađe od 5 godina umre od akutnog infektivnog gastroenteritisa. Ta je pojava u prvom redu problem u zemljama Trećeg svijeta gdje je stopa smrtnosti uzrokovane dehidracijom i najveća. Iz ovog javnozdravstvenog problema proizašla je ideja o nastanku oralne rehidracijske otopine (ORS). Otopine oralnih rehidracijskih soli podrazumijevaju prvi i osnovni korak u prevenciji i liječenju dehidracije uzrokovane povraćanjem i proljevom, ali i za suzbijanje proljeva.

Oralna rehidracija ORS-om jednako je učinkovita kao i intravenozna rehidracija, ima mnogo manje značajnih komplikacija, a roditelj postaje aktivni partner u liječenju svoga djeteta. Činjenica da dijete ostaje kući daje nedvojben psihološki učinak jer se izbjagava duševna ozljeda djeteta i roditelja.

Ne treba zanemariti ni ekonomsku korist zbog manjeg opterećenja bolničkog sistema.

Obzirom na ograničene laboratorijsko-dijagnostičke i terapijske uvjete rada naše primarne pedijatrijske zaštite, a s ciljem pravovremenog prepoznavanja stanja koja veoma brzo mogu postati potencijalno opasna po život djeteta, ukazuje se potreba za izradom vodiča za ljekare i roditelje koji bi određivali kako djelovati i na kojem nivou zdravstvene zaštite (kućno, ambulantno ili bolničko liječenje). Vodiči bi imali za cilj upoznati roditelje sa značajem oralne rehidracijske terapije (sprečavanje i liječenje dehidracije, brži oporavak sluznice crijeva) i dati im upute o načinu primjene ORS-a. Partnerskom ulogom roditelja i širokim prihvaćanjem preparata za oralnu rehidraciju povećala bi se suradljivost djece, smanjio broj komplikacija i povećala uspješnost liječenja.

Ključne riječi: dehidriracija djeteta, ORS, peroralna rehidracija.

Uvod

Oralna rehidracija u djece jedan je od najvećih iskoraka u medicini 20 stoljeća. Njena primjena značajno je doprinijela poboljšanju u tretmanu dehidracije, naročito u sredinama gdje su uvjeti organizacije pedijatrijske zaštite nepovoljni.

Svake godine gotovo pola miliona djece mlađe od 5 godina umre od akutnog infektivnog gastroenteritisa. Ta je pojava, u prvom redu problem u zemljama Trećeg svijeta, gdje je stopa smrtnosti uzrokovane dehidracijom i najveća, pa je u osamdesetim godinama 20 stoljeća prelazila čak pet miliona ljudi. Akutni gastroenteritis je peti vodeći uzrok smrtnosti među djecom mlađom od pet godina, a osmi vodeći uzrok smrtnosti među svim uzrastima (1). Upravo iz ovog javnozdravstvenog problema je i proizašla ideja o nastanku oralne rehidracijske otopine (ORS). Kliničke formulacije oralne rehidracijske otopine razvijale su se shodno saznanjima o fiziologiji i funkciji stanične membrane kao i boljem poznavanju patofiziologije akutnih gastroenteritisa izazvanih različitim uzročnicima.

U Evropi, dojenčad i mala djeca, od akutnog infektivnog gastroenteritisa obolijevaju u prosjeku 1-2 puta godišnje, a djeca koja idu u jaslice i vrtiće i češće. Najčešći uzročnici su virusi i to rotavirus 47%, norovirus 29%, adenovirus 14% (2). Dojenčad i mala djeca su posebno osjetljiva zbog velike dnevne potrebe za tekućinom.

Osim u tretmanu dehidracije usljed povraćanja i proljeva, oralna rehidracija se koristi i u svim stanjima praćenim visokom tjelesnom temperaturom i/ili smanjenom željom za uzimanjem tečnosti i hrane.

Dokazano je da je oralna rehidracija ORS-om jednako učinkovita kao i intravenozna rehidracija, te da ima mnogo manje značajnih komplikacija. Ona je prvi i osnovni korak u prevenciji i liječenju dehidracije uzrokovane povraćanjem i proljevom ali i za suzbijanje proljeva.

Specifičnost u liječenju dehidracije kod djece koja je uzrokovana proljevom temelji se na djetetovoj dobi, težini i dužini trajanja proljeva, opštem stanju djeteta, prisutnosti ili odsutnosti povraćanja i febriliteta, stepenu i vrsti dehidracije, te lokalnim specifičnostima organizacije pedijatrijske primarne zaštite. Detaljna anamneza i klinički status određuju

dalje dijagnostičke postupke, tok liječenja i savjetovanje roditelja.

Obzirom na ograničene laboratorijko-dijagnostičke i terapijske uvjete rada naše primarne pedijatrijske zaštite, a s ciljem pravovremenog prepoznavanja stanja koja veoma brzo mogu postati potencijalno opasna po život djeteta, ukazuje se potreba za izradom vodiča za ljekare i roditelje koji bi određivali kako djelovati i na kojem nivou zdravstvene zaštite (kućno, ambulantno ili bolničko liječenje).

U ovom obliku liječenja roditelj postaje aktivni partner u liječenju, pa ga je potrebno detaljno i educirati.

Psihološki učinak u ovom načinu liječenja je nedvojben iz dva razloga: 1. dijete ostaje kod kuće i ne odvaja se od roditelja, čime se izbjegava duševna ozljeda djeteta i roditelja i 2. roditelj ima ulogu aktivnog učesnika u liječenju svoga djeteta, a ne nemoćnog pasivnog posmatrača (3). Roditelji koji su imali priliku gledati kako se stanje njihovog djeteta naočigled poboljšava nakon davanja oralne rehidracijske terapije, terapiju oralnim rehidracijskim solima stavljaju ispred intravenske rehidracije (4,5).

Važno je i napomenuti da se ovim načinom liječenja ostvaruje i određena ekonomska korist zbog manjeg opterećivanja bolničkog sistema (3).

Glavni nedostatak ORS rastvora je njihov slankast okus zbog čega ga djeca nerado piju ili odbijaju u potpunosti. Obogaćivanje okusa raznim aromama (voćni okusi, rogač, med i sl.) nije dovelo do velikih pomaka, tako da se još uvijek ulažu naponi da se ovaj problem prevaziđe.

Dehidracija

Dehidracija znači nedostatak, odnosno smanjenu zalihi vode i elektrolita u organizmu. Svakom deficitu tjelesne tekućine uzrok je nagtivan bilans vode i elektrolita (6).

Uzroci dehidracije

Uzroci dehidracije kod djece su brojni i raznoliki. U osnovi, negativan bilans tekućine može nastati zbog smanjenog unosa (npr. žedanje inače zdravog djeteta, iako veoma rijetko) ili zbog povećanih gubitaka (nevidljivom perspiracijom, znojenjem, povraćanjem, proljevom ili zbog poliurije).

Tabela 1. Uzroci povećanih gubitaka tekućine i njihovo nadoknađivanje (6).

Uzrok	Volumen i sastav tekućine za nadoknadu
Povišena tjelesna temperatura	Za svaki stepen tj temperature iznad 37°C, unos tekućine za održavanje fizioloških potreba povećati za 12%.
Hiperventilacija	Unos tekućine za održavanje fizioloških potreba povećati za 20-50%.
Znojenje	Za svaki stepen povišenja temperature okoline iznad 30°C, dodati 30 mL/kg/dan tekućine za održavanje fizioloških potreba.
Proljev	Za bagi proljev* dodati 10-25 mL/kg/dan, za umjereni proljev** dodati 25-50 mL/kg/dan, za teški proljev*** dodati 50-70 mL/kg/dan otopine za nadoknadu tekućine izgubljene proljevom.
Tvrdochorno povraćanje	Obustaviti oralnu prehranu, staviti gastičnu sondu, skupljati retinirani sadržaj i nadoknađivati ga u istom volumenu i sastavu parenteralno.
Crijeva, bilijarna i druge fistule	Skupljati i mjeriti izlučenu tekućinu, analizirati sadržaj i nadoknađivati u sitom volumenu i sastavu parenteralno.
Poliurija	Mjeriti volumen i osmolalnost, nadoknađivati isti volumen odgovarajuće otopine parenteralno.

(*do 4 stolice, **od 4 do 10 stolica, ***više od 10 stolica na dan)

Od uzroka dehidracije, te od puteva kojima se gubi tekućina zavisi hoće li deficit vode i elektrolita biti proporcionalan ili neće.

Prema koncentraciji natrijuma u serumu dehidracija može biti:

- Izoosmolarna (izonatremijska): koncentracija Na⁺ je od 130-150 mmol/L (najčešća)
- Hiperosmolarna (hipernatremijska): koncentracija Na⁺ u serumu je iznad 150 mmol/L
- Hipoosmolarna (hiponatremijska): koncentracija Na⁺ u serumu je manja od 130 mmol/L (najrjeđa) (7).

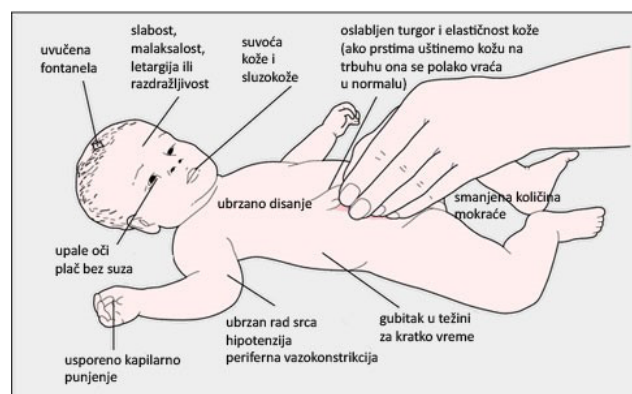
Koji će se tip dehidracije razviti također zavisi i od adaptacijskih mehanizama u organizmu koji sudjeluju u regulaciji volumena tjelesnih tečnosti i osmotskog pritiska (bubreg, antidiuretski hormon i renin-aldosteronski sistem), te od sastava tekućine koje dijete dobiva tokom rehidracije. Najčešće vidljiva u praksi je izoosmolarna (izonatremijska) dehidracija. (6).

Tabela 2. Odnosi gubitaka vode i elektrolita zbog raznih uzroka

Odnos gubitaka vode i elektrolita	Put gubitka	Klinički primjeri uzroka
Gubitak vode bez popratnog gubitka elektrolita	Nevidljiva perspiracija	Visoka tjelesna temperatura, hiperventilacija bilo kojeg uzroka
Gubitak vode veći od gubitka elektrolita	Znojenje, poliurija hipotoničnog urina	Visoka tjelesna temperatura ili temperatura okoline, diabetes insipidus
Gubici vode proporcionalni gubicima elektrolita	Većina gastrointestinalnih gubitaka, poliurija razne etiologije	Većina djece s povraćanjem, proljevom, poliurija kod renalne insuficijencije, kod diabetes melitusa
Gubici elektrolita veći od gubitaka vode	Poliurija sa visokom koncentracijom Na ⁺ , znoj sa visokom koncentracijom elektrolita	Adrenalna insuficijencija, adrenogenitalni sindrom sa gubitkom soli, prekomjerno znojenje djeteta sa cističnom fibrozom

Simptomi i znaci dehidracije

Simptomi dehidracije zavise od stepena dehidracije tj. od veličine aktuelnog deficita tekućine u organizmu.



Slika 1. Znaci dehidracije djeteta

U odnosu na to dehidracija može biti blaga, umjerena ili teška, a stepen dehidracije procjenjuje se na osnovu kliničke slike. Tačnija procjena stepena dehidracije je moguća ukoliko nam je poznata tjelesna masa djeteta neposredno prije početka bolesti koja je izazvala dehidraciju. Pad težine u gramima direktno je mjerilo deficita tekućine u mililitrima. Važno je znati da svaka promjena tjelesne mase veća od 2% na dan, uvijek znači gubitak (ili retenciju) tjelesne tekućine (6).

Tabela 3. Klinički znaci dehidracije (8)

	Blaga dehidracija ili „nema znakova dehidracije“	Umjerena dehidracija ili „blaža dehidracija“	Teška dehidracija ili „teža dehidracija“
Povraćanje	Nema ili malo	Malo	Često
Žeđ	Izražena	Pije uobičajeno	Pije malo ili ne može piti
Mokrenje	Normalno	Malo, urin tamnije boje	Ne mokri 6 sati
Opšte stanje	Živahno	Pospano ili razdražljivo	Poremećena svijest, konvulzije
Jezik i usna šupljina	Vlažni	Suhi	Suhi
Disanje	Eupnoično	Tahipnoično	Tahipnoično i duboko
Koža	Održan turgor	Oslabljen turgor	Blijeda, hladna, jako oslabljen turgor
Puls	Normalan	Palpabilan, ubrzan	Teško palpabilan, jako oslabljen puls
Gubitak u tjelesnoj masi*	Manje od 5% ili do 50 g/kg	5-10% ili 50-100 g/kg	Više od 10% ili više od 100 g/kg

* gubitak tjelesne mase u gramima direktno je mjerilo deficita tečnosti u mililitrima

Liječenje dehidracije

Bez obzira na uzrok, uz terapiju osnovne bolesti koja je dovela do dehidracije, dehidrirano dijete treba što prije rehidrirati.

Na osnovu podataka dobivenih anamnezom, kliničkim pregledom, vaganjem, osnovnim laboratorijskim pretragama potrebno je utvrditi:

- stepen dehidracije
- postoje li znakovi hipovolemije sa zatajenjem cirkulacije
- koji je tip dehidracije na osnovu koncentracije Na⁺ u serumu
- postoji li poremećaj acidobazne ravnoteže
- postoji li u organizmu deficit kalija

Na osnovu dobivenih podataka pravi se plan rehidracije.

Rehidracija se može provoditi: a.) oralnim putem davanjem otopina za peroralnu rehidraciju djece (ORS), kod blagog i umjerenog stepena dehidracije, ukoliko dijete ne povraća, i b.) intravenskim putem ukoliko dijete povraća ili odbija tekućinu, te kod umjerenog i teškog stepena dehidracije.

ORS-oralna rehidrationska otopina

ORS (eng.oral rehydration solution) je standardizirana otopina oralnih rehidrationskih soli koja se koristi za nadoknadu tečnosti i elektrolita. Izvrsna je zamjena intravenskoj nadoknadi tečnosti i elektrolita kod dehidrirane djece.

Oralna rehidrationska otopina (ORS) klinički je pristup liječenju dehidracije i proljeva koji se zasniva na

najosnovnijem konceptu stanične fiziologije. Naime, ranih 60-tih godina došlo se do otkrića o zajedničkom transportu glukoze i Na⁺ kojim je dokazano da svaku apsorbiranu molekulu glukoze obavezno prati jon Na⁺ aktivnim kotransportnim procesom, a kretanje ovog dueta molekula pasivno prati voda. Kotransporter Na⁺/glukoza prisutan je na luminalnoj strani enterocita, a sastoji se od 664 aminokiseline i nazvan je SGLT1. Ovaj kotransportni protein veže glukozu i Na⁺ u stehiometrijskom omjeru 2:1. Uz svaku glukozu prenese se 260 molekula vode. U praktičnom smislu to bi značilo da primjenom izotone otopine ekvimolarnih omjera Na⁺ i glukoze, elektroliti i voda ulaze u krv na način koji je ekvivalentan intravenskom putu, ali sasvim bezbolan (9).

Istorijat razvoja oralnih rehidrationskih otopina

Istorijat oralnih rehidrationskih otopina seže čak 20.000.godina p.n.e, kada su se u starokineskoj medicini za rehidraciju bolesnika koristile različite mješavine otopina voće i povrća. Prije tri hiljade godina indijski liječnik Sushruta, svojim pacijentima sa proljevom preporučivao je da piju velike količine vode sa malo soli i melase, što se danas smatra najstarijom zabilježenom referencom oralne rehidrationske terapije.

Prve oralne rehidrationske otopine prepoznatljive sličnosti savremenim a koje su bile kombinacija elektrolita, glukoze i baza razvili su Daniel Darrow s Yallea i Harold Harrison iz Baltimora.

1960 godine, biohemičar Robert Kellog sa Medicinskog fakulteta u Washingtonu, detaljno prikazuje fiziologiju djelovanja oralne rehidrationske

otopine, pa se kasnih 60-ih i 70-ih godina počinju formulirati glukozno-elektrolitne otopine koje su bazirane na naučnim spoznajama. 1978 godine u uvodniku Lanceta formuliranje oralne rehidracijske soli se predstavlja kao jedno od najvažnijih napredaka u prošlom stoljeću. Tih sedamdesetih godina 20. stoljeća, oralne rehidracijske soli postaju dio uobičajene terapije za rehidraciju bolesnika kada Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) daje prvi popis medicinskih pripravaka među kojima je i ORS razvijen prema njihovoj recepturi (WHO-ORS). Ta prva oralna rehidracijska so, sadržavala je 90 mmol/L Na⁺ osmolariteta 311 mOsm/L, sa relativno visokim udjelom glukoze, što je bilo odgovarajuće za rehidraciju kod koleričnih proljeva. To nije bila odgovarajuća formulacija za rehidraciju kod ostalih

oblika proljeva uzrokovanih bakterijskim i virusnim infekcijama koji su česti u razvijenim zemljama (enterokolitični proljevi), pa Svjetska zdravstvena organizacija izdaje nove smjernice za pripremu ORS-a koji treba sadržavati 60-75 mmol/L Na⁺, sa osmolaritetom otopine od 245 mOsm/L. (UNICEF)

Konačne smjernice za pripremu ORS-a izdalo je Evropsko društvo za dječiju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPHAGAN) u kojima se navodi da koncentracija Na⁺ treba iznositi 60 mmol/L a osmolalnost otopine između 200 i 250 mOsm/L, a preporuke se odnose na rehidraciju djece u razvijenim zemljama.

Sastav oralnih rehidracijskih otopina

Tabela 4. Sastav oralnih rehidracijskih otopina (9).

Naziv preparata ORS	Rehidromix®	Hipp ORS 200®	Otopina SZO („stara“ formula)	Otopina SZO („nova“ formula)
Natrij (mmol/L)	60	57,4	90	74
Kalij (mmol/L)	20	21,8	20	20
Kloridi (mmol/L)	50	44,8	80	64
Citrati (mmol/L)	10	9,4	10	10
Glukoza (mmol/L)	111		111	75
Osmolalnost (mOsm/kg)	251	240	331	263
Ostalo		Mrkva, rižina sluz, 3 g/L bjelančevina, 42 g/L ugljikohidrata, 1 g/L masti		

Oralna rehidracijska terapija u PZZ

Oralna rehidracija predstavlja najvažniju mjeru liječenja gastrointestinalnih poremećaja i provodi se davanjem rastvora oralnih rehidracijskih soli, a sve s ciljem sprečavanja nastanka ili liječenja dehidracije, te poremećaje elektrolita i acidobaznog statusa. Pravovremene i pravilne preporuke za oralnu rehidraciju naročito su važne u uslovima ograničenih laboratorijsko- dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti, odnosno kada nije moguće provoditi intravensku rehidraciju.

Prednosti oralne rehidracije su:

- moguća je primjena kod kuće
- može se primijeniti kod djece svih dobnih skupina sa balgom i umjerenom dehidracijom
- sprječava pojavu težih oblika dehidracije, elektrolitskih i acidobaznih poremećaja te tako sprječava potrebu za intravenskom rehidracijom,

odnosno smanjuje potrebu za hospitalizacijom

- smanjuje troškove liječenja djeteta sa proljevom
- u oko 95 % slučajeva sprječava pojavu, ili ublažava dehidraciju (10).

Oralnu rehidraciju moguće je provoditi kod blago do srednje dehidriranog djeteta, kod djeteta koje ne povraća, koje hoće piti ORS i ako je moguće u narednih 12-24 sati provesti ambulantni nadzor.

Oralna rehidracija nije izbor liječenja kod teških oblika dehidracije praćenih sa hemodinamskim poremećejima i znacima hipovolemijskog šoka, kod bolesnika sa paralitičkim ileusom, kod bolesnika koji ne mogu piti, kod bolesnika koji gube velike količine tekućine stolicom ili ne mogu apsorbirati glukozu.

Tri su osnovna pravila u liječenju dehidracije izazvane proljevom:

1. spriječiti razvoj dehidracije

2. osigurati puni unos hrane što prije kako bi se izbjeglo gladovanje (ne prekidati dojenje)
3. antimikrobna terapija (vrlo rijetko)

Liječenje dehidracije u odnosu na starost djeteta

Liječenje dehidracije započinje izradom **plana dnevnog unosa tečnosti** koji treba da sadrži:

- volumen tečnosti za nadoknadu
- dinamika nadoknade
- kombiniranje rehidracije sa ishranom-izrada jelovnika.

Volumen tečnosti za nadoknadu računa se prema formuli:

Dnevne potrebe (mL) + gubici povraćanjem/proljevom (mL) + gubici febrilitetom (mL) = **nadoknada (mL).**

Tabela 5. Dnevne bazalne potrebe vode, natrija, kalija i minimalne potrebe glukoze u ovisnosti o dobi djeteta (6)

Dob (raspon tjelesne mase)	Voda mL/kg	Natrij mmol/kg	Kalij mmol/kg	Glukoza g/kg
Novorođenče (prva 4-5 dana)	60	1,0	1,0	4 - 6
Dojenče (4-10 kg)	100 - 150	2,5	2,5	5 - 6
Predškolsko dijete (10-20 kg)	1000 + 50 mL x (kg-10)	2,0	2,0	4 - 5
Školsko dijete (20-50 kg)	1500 + 20 mL x (kg-20)	1,5	1,5	3 - 4
Adolescenti i odrasli (iznad 50 kg)	Ukupno 2100 do 3000 mL	Ukupno 50 mmol/dan	Ukupno 50 mmol/dan	Ukupno 100-150 g/dan

Minimalne dnevne potrebe za vodom računaju se na sljedeći način: za svaki kg/tt do 10 kg dodaje se po 100 mL/kg, od 11-20 kg još dodatnih 50 mL/kg i za svaki kg, i više od 20 kg dodaje se još 20 mL/kg.

Blagi proljev sa gubitkom težine manjim od 5%, kratkog trajanja (1-2 dana) liječi se samo povećanim unosom tekućine. Iako elektrolitski sastav tekućine kod blagog proljeva nije važan, poželjno je dati komercijalni preparat ORS-a sa 40-60 mmol/L Na⁺. Dijete ne treba prestajati sa uobičajenom prehranom. Dojenčadi koja doje ne treba prekidati dojenje. Djeci iznad godinu dana nastavlja se sa prehranom koja

zadovoljeva energetske potrebe a neće preopteretiti probavu (kuhana riža, mrkva, kuhano meso, kuhani krompir, kaša od banane, pasirane jabuke, suhi keksi, svježi kravliji sir, jogurt, dvopek...) 2-3 dana uz ORS, a kasnije se prelazi na uobičajenu prehranu.

Oralna rehidracija za dojenčad sa proljevom:

1. 0-6 h: 50-100 mL ORS-a/kg tt, u kombinaciji sa rižinom sluzi
2. Ako je postignuta zadovoljavajuća hidracija, u razdoblju od 6-24 h nastaviti samo dojenje (češći podoji) ili kombinacija biljnog obroka i adaptirane mliječne formule u omjeru 2:1; ORS-om nadoknađivati tekuće gubitke stolicom (mjerjenje volumena stolice).
3. Ako je postignuta odgovarajuća rehidracija u razdoblju od 24-48 h nastaviti dojenje uobičajenim režimom ili kombinacija biljnog obroka i adaptirane mliječne formule u omjeru 1:2; ORS-om nadoknađivati tekuće gubitke stolicom (mjerjenje volumena stolice).
4. Ako je postignuta odgovarajuća rehidracija u razdoblju od 48-72 h nastaviti dojenje uobičajenim režimom ili adaptiranu miješnu formulu u broju obroka i količini kao prije bolesti; ORS-om nadoknađivati tekuće gubitke stolicom (mjerjenje volumena stolice).

Oralna rehidracija za starije dijete:

- Za djecu od 12-23 mjeseca (unutar 6 h) oko 700-900 mL ORS-a.
- Za djecu od 2-4 godine 900-1300 mL ORS-a.
- Za djecu od 5-14 godina 1300-2500 mL ORS-a
- Za starije od 15 godina oko 2500 ml/ORS-a

Starija djeca često odbijaju piti rastvor ORS-a zbog njegovog slano-slatkog okusa, ali zbog manjeg omjera površine i volumena njihovog tijela, starija djeca imaju i manji rizik za dehidraciju.

U slučaju lakše dehidracije djeca trebaju nastaviti sa uobičajenom prehranom, samo je potrebno izbjegavati voćne sokove.

Gubitak tekućine nadoknaditi unutar prvih 6 sati a dalju nadoknadu planirati prema dnevnim potrebama tekućine i trenutnim gubitcima.

Napomena: ORS je potrebno davati i nakon korekcije dehidracije sve do prestanka proljeva jer se time

ubrzava oporavak crijevne sluznice i skraćuje tok bolesti!

Prevenција dehidracije kod djece sa proljevom-savjeti za davanje ORS-a u kućnim uvjetima

- a. za djecu mlađu od 2 godine: 50-100 mL za svaku proljevastu stolicu (davati tekućinu malom kašičicom svake dvije minute).
- b. za djecu od 2-10 godina: 100-200 mL za svaku proljevastu stolicu (piti tekućinu u malim gutljajima.)
- c. za djecu stariju od 10 godina; koliko žele ORS je potrebno davati sve do prestanka proljeva, čime se ubrzava oporavak sluznice crijeva i skraćuje tok bolesti (11).

Terapija ORS-om kod djeteta koje povraća

Povraćanje kod djece pogoršava sistemska acidoza, hipokalemija i distenzija želuca.

Roditeljima se savjetuje obustaviti davanje tekućine na usta 10-20 minuta nakon povraćanja. Poslije tog perioda daju se male količine ORS-a u kratkim razmacima, npr 1 čajnu kašičicu (5 mL) svakih dvije do pet minuta. Kada se korigira acidoza u pravilu prestane i povraćanje, pa se količina tečnosti koja se daje na usta može povećati.

Ako se javi povraćanje dužeg trajanja bez proljeva, može se očekivati umjesto metaboličke alkaloze, pojava metaboličke acidoze, zbog nakupljanja ketona nastalih raspadom masnih kiselina. Ketoni izazivaju mučninu, pa se njihovo dalje stvaranje sprečava unošenjem glukoze, a njihova eliminacija urinom povećava hidracijom. Stoga se roditeljima preporučuje davanje koncentriranog slakog zalogaja (kockice šećera ili čokolade) i kontinuirano male volumene ORS-a.

Kada se korigira acidoza u pravilu prestane i povraćanje, pa se količina tečnosti koja se daje na usta može povećati (8).

Dijete mora mirovati, jer pokretanje i gibanje tijela može potaknuti refleks povraćanja.

Kada dijete prestane povraćati može započeti normalno jesti.

Ako dijete nezaustavljivo povraća (negativan bilans tekućine 4 sata od početka terapije) unos na usta bi se trebao obustaviti a hidracija nastaviti parenteralno prema uputama za teško dehidrirano dijete.

Zaključak

Oralna rehidracija jedan je od najvećih iskoraka u medicini 20. stoljeća. Ona je prvi i osnovni korak u prevenciji i liječenju dehidracije uzrokovane proljevom ali i za suzbijanje proljeva. Jednako je učinkovita kao i intravenska rehidracija i ima mnogo manje značajnih komplikacija. Naročito je značajna u sredinama gdje su laboratorijsko-dijagnostički i terapijski uslovi rada primarne zdravstvene zaštite ograničeni (nedostupnost laboratorije, nepostojanje „dnevne bolnice“ i sl), pa se pravovremeno započetom oralnom rehidracijom može previnirati nastanak stanja opasnih po život djece.

Kako se prevencija i liječenje dehidracije najčešće započinje i provodi kod kuće prema savjetima pedijataru i drugih liječnika primarne zdravstvene zaštite, upoznavanje roditelja sa značajem oralne rehidracije i načinom njenog provođenja je od velike važnosti. Izrada vodiča za roditelje koji bi sadržavali detaljne upute o tome kada i kako primijeniti ORS, značajno bi olakšala rad pedijatra u primarnoj zaštiti, a roditelj bi dobio partnersku ulogu u liječenju svoga djeteta. Široko prihvatanje preparata za oralnu rehidraciju poboljšalo bi suradnju djece, smanjilo postotak komplikacija i povećelo uspješnost liječenja.

Reference

1. Alfredo Guarino, Juliet Aguilar, James Barkley et al. Acute Gastroenteritis in Children of the World: What Needs to Be Done?. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020 May 1;70(5):694-701.
2. Carsten Posovszky, Stephan Buderus, Martin Classen, Burkhard Lawrenz, Klaus-Michel Keller and Sibylle Koletzko. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood. Dtsch Arztebl Int. 2020 Sep; 117(37): 615-624.
3. Listerick R, Zieserl E, Davis AT. Outpatient oral rehydration in the 2000. United States. Am J Dis Child 1896;140:211-5.
4. Spandorfer PR, Alessandrini EA, Joffe MD, Localio R, Shaw KN. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2005;115:295-301.

5. Bellemare S, Hartling L, Wiebe N, Russell K, Craig WR, McConnell D, Klassen TP. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Medicine* 2004;15:2-11.
6. Mardešić D. i sur. *Pedijatrija. Poremećaj prometa vode i elektrolita*. Školska knjiga: Zagreb, 2016, 193-212.
7. Report from a meeting of experts jointly organised by UNICEF and WHO. Reduced osmolarity oral rehydration salts (ORS) formulation. UNICEF House, New York, USA, 18th July 2001.
8. Jovančević M., Hegeduš-Jungvirth M, Nenadić N. Oralna rehidracija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti djece. *Pediatrics Croatica* 2006;50.
9. Jurčić Z. Oralna rehidracijska otopina soli: suglasja i proturječnosti. *Pediatrics Croatica* 1999; Vol 43, No 2.
10. Vesikari T., Isolauri E., Baer M. A comparative trial of rapid oral and intravenous rehydration in acute diarrhoea. *Acta Paediatrica Scand* 1987; 76: 300-5.
11. Oral Rehydration Salts and Zinc-Market and Supply Update, Septembar 2022 (UNICEF)

AGE RELATED MACULAR DEGENERATION: CURRENT AND NOVEL THERAPEUTIC APPROACHES

Sabina Kandić¹, Belma Jaganjac^{1,2}

¹Ophthalmology Department,
Cantonal Hospital Zenica,

²Department of Hystology and
Embriology, School of Medicine
University of Zenica

Kratki naslov:

Age related macular degeneration

Autor za korespondenciju:

Belma Jaganjac

Ophthalmology Department,
Cantonal Hospital Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica,
Bosnia and Herzegovina

Phone: +387 32 447 286

E-mail: belma.jaganjac@gmail.com

ORCID ID: 0009-0002-3520-7418

ABSTRACT

Age-related macular disease is a chronic progressive illness affecting individuals over 55 years. Main risk factors are smoking and lack of antioxidants. Macular degeneration can be neovascular and nonneovascular. Both forms can affect daily life significantly. Treatment of this disease is challenging, especially for the nonneovascular form for which the cure hasn't yet been found. Neovascular form is treated with anti-VEGF drugs which were revolutionary when first put in use. Today we are facing limitations of this therapeutic modality. This review addresses current clinical trials for different therapeutic candidates as well as different forms of retinal gene therapy.

Key words: macular degeneration, genetic therapy, VEGF

INTRODUCTION

Age related macular degeneration (AMD) is a disease which affects patients over 55 years characterized by central vision impairment making daily tasks a burden. It represents a rising public health issue due to prolonged longevity (1).

AMD is a progressive disease and a main cause of blindness in Western countries (2). Two main types of AMD are neovascular („wet“) and nonneovascular („dry“). Dry AMD is more prevalent and patients with this form have a better visual prognosis. Wet AMD results in severe vision loss in around 80% of affected individuals (3). There was no efficient treatment until the early 2000s when the use of

inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) began. This therapy tackles the wet form, while the dry form still remains untreatable (2).

Origin of the disease is multifactorial. There is a disturbance in inflammatory, angiogenic, lipid and extracellular matrix pathways, as well as in alternative complement pathway (4, 5, 6). Most important genes included in the development of AMD are CFH and ARMS2 among 50 others. Besides genetic predisposition, age, smoking and lower dietary intake of antioxidant rich foods represent leading risk factors (4, 7).

In AMD there are focal deposits located between the retinal pigment epithelium and the inner layer of Bruch's membrane. These are called drusen. Based on their size AMD can be classified into an early, intermediate and late form. Early form is characterized by the presence of medium large drusen, and the intermediate by large ones. Late form is associated with the presence of large drusen (4, 8). the presence of choroidal neovascularization and subretinal haemorrhage as well as apoptosis of retinal epithelial cells and photoreceptors which represent geographic atrophy (GA) (9, 10).

The aim of this study was to present an overview of current findings about age-related macular degeneration. This review offers an insight into latest information and all the accessible therapeutic approaches. These findings can offer an integrated understanding of novel therapeutic modalities which might change current practice essentials.

Treatment strategies for dry age related macular degeneration

Patients with the diagnosis of dry AMD should have regular follow up evaluations. It is important to have an insight into the progression of the disease and the moment of vision deterioration. First step is to work on prevention, second to slow the progression of the disease and third to restore the vision. Since oxidative stress is important in the pathogenesis of AMD, the use of various antioxidants has been explored but there were no significant benefits shown in clinical trials (11). In one study intravenous application of a humanized monoclonal antibody directed at the amino acids of beta amyloid was tested. Beta amyloid has been identified as one of the components of drusen and as a factor which can activate the complement. It was well tolerated but shown no improvement nor any effect on GA enlargement (12). In another study a novel modulator of beta amyloid aggregation modulator MRZ-99030 was used in the form of eye drops. Phase I trials revealed this component to be active in protecting retinal neurons in animal models. Phase II has yet to be conducted (13). A few of visual cycle modulators were investigated, such as deuterated vitamin A, emixustat hydrochloride, and fenretidine. Clinical trials showed no efficacy of these drugs (11).

Several complement inhibitors are undergoing clinical trials. Avacincaptad pegol is an anti-C5 aptamer with a potential of retinal cell death delay (14). Intravitreal administration of avacincaptad pegol was conducted in patients with AMD and tracked over 12 months. A reduction of GA growth was confirmed, howbeit second study is needed for confirmation of its efficacy and safety (15, 16).

Neuroprotective drugs are being evaluated for the use in AMD which is the only disease of retina with an FDA approved neuroprotective oral supplement, AREDS. It is a combination of vitamin C, vitamin E, zinc oxide, cupric oxide and beta caroten (17). Later on beta caroten was replaced with lutein/zeaxanthin and tracked over a period of 10 years. It was shown for lutein/zeaxanthin to be an appropriate replacement since the usage of beta caroten posed a risk of lung cancer (18).

Brimonidine drug delivery system has been evaluated as well. It is a biodegradable intravitreal implant with a sustained release. Its efficiency in the treatment of GA was studied in a randomised controlled placebo trial. The study showed a reduction in GA area growth over a period of 30 months, especially in patients with a 6 mm² lesions or larger. Adverse effects such as conjunctival haemorrhage and conjunctival hyperemia were mild and related to the injection procedure. Promising results led to initiation of phase III (19).

Many agents are being evaluated for the treatment of dry AMD. Still none of them has been able to halt the disease nor to reverse the changes on the retina. Current studies are being carried to find new therapeutic options which would be effective and safe, but we are still in need of larger cohort studies (20).

nAMD therapeutic modalities

anti-VEGF intravitreal therapy is a gold standard in the treatment of neovascular form of AMD. Introduction of these medications posed a substantial improvement in treating these patients but it has its limitations. For many patients this therapy is ineffective or the efficacy is lost after repeated administration. The need for repeated application of anti-VEGF poses a burden for the patient and the physician as well. With this in mind research for new therapeutic agents had to be continued (21).

anti-VEGF agents currently in use are ranibizumab (Lucentis®), brolucizumab (Beovu) and aflibercept (EYLEA) (22). Faricimab has also been approved recently (23). The approved dose of ranibizumab is 0,5 mg and 2 mg for aflibercept. Bevacizumab (Avastin) is the most cost-effective but it is not approved by FDA nor EMA (24).

Improvement in visual acuity is likely to be dependent on the frequency of injections. The biggest improvement has been recorded in the first year of the treatment. Early treatment more often results in bigger independence of patients with enough vision acuity to perform daily tasks (25).

anti-VEGF revolutionised the treatment of nAMD but it is not effective for everyone. Researchers have tried to provide an answer to the lack of improvement or resistance to anti-VEGF and thus the terms “refractory neovascular” and “recurrent neovascular AMD” arised. The study from Yang et al recommends the uniform use of the term “refractory neovascular AMD” and that it should be defined as a persistence of exudation confirmed with clinical examination and imaging studies or increase in haemorrhage after six consecutive injections applied monthly. Aflibercept and conbercept as a novel agents have a wider spectrum of action in comparison to ranibizumab and bevacizumab. The use of these agents may be adequate for patients resistant to ranibizumab and bevacizumab. Patients with substantial intraretinal fluid that don't respond to bevacizumab may be responsive to ranibizumab (26, 27). In quarter of cases faricimab was more effective compared to aflibercept suggesting for faricimab to be of use in the refractory form (23). It has a positive effect on vision preservation and anatomical improvement (28). Similar has been confirmed for brolucizumab (29).

Gene therapy

Retinal gene therapy presents a novel modality in the treatment of age related macular degeneration. There are 5 modalities currently under active research and undergoing clinical trials. These are Luxturna, ADVN-022, RGX-314,GT-005 AND HMR59. Ocular diseases are in many cases monogenic in nature thus making them a suitable candidate for gene therapy. Neovascular AMD is unfortunately a multigenetic disorder thus being a complex candidate for gene therapy (30). Most of the studies have been carried

out on animals with some evidence of reduced neovascularization in the retina. Small number of human studies which have been carried out yielded inconclusive results (31).

Potential treatment modality currently under research is gene silencing with the use of small interfering RNA (siRNA) or microRNA (miRNA). siRNA has the power to modulate production of proteins linked to ocular diseases but poor bioavailability as well. siRNA drugs need to be combined with a vector for it to be delivered safely and effectively. Bevasiranib, SYLO40012 and QPI1007 are some of the siRNA drugs that underwent clinical trials but their use was accompanied with poor stability and severe side effect (32).

One of today's leading gene editing technologies is the use of clustered, regularly interspaced, short palindromic repeat (CRISPR) endonucleases. Cas9 is an example of CRISPR endonuclease with the ability to cut DNA at a targeted location thus having an effect on a mutation (33). In AMD the problem lies in the overexpression of VEGFA gene rather than its mutations. It has been shown that preassembled Cas9 ribonucleoproteins can be delivered to cells in mice and humans followed by a diminished off-target effects and the lack of immune response. In spite of these advantages therapeutic use of Cas9 remains limited due to its demanding delivery (34).

Gene therapy based on AAV (adeno-associated virus) vectors is followed by a long-term gene expression achieved with a single administration. Its clinical use would be supreme in comparison to short half-lives of currently used anti-VEGF agents. In one study researchers constructed recombinant adeno-associated virus with a fragment of anti-VEGF antibody. It was applied in mice and rabbit models effectively inhibiting retinal neovascularization, retinal leakage and detachment. These promising results yield a need for further research (35).

There are many drugs in clinical trial for AMD. Most promising ones are KSI-301, RGX-314, CLS-AX, EYEP 1901 and OTX-TKI which are potent inhibitors of VEGF. AVD-104 which reduces complement and microglial inflammation could be suitable for targeting the geographical atrophy in dry AMD (36).

All current genetic trials are in the phase I or phase II. Complement based drugs such as APL-2 and Zimura are to be evaluated further in the phase III,

but currently are the most promising. Discovery of new pathological pathways may lead to more therapeutic options (37). For therapeutic options that are under ongoing research optimum dose, routes of administration, side effects and long term outcomes have yet to be established (30).

Conclusion

Ever since the beginning of anti-VEGF usage treatment of age related macular degeneration hasn't changed. Although this therapy provides significant improvement in many patients many are also in need

of an alternative. A great number of agents are being studied and potential of some is quite promising. More larger clinical trials are yet to be conducted and we still remain in need of a precise solution for cessation of macular degeneration progression.

FUNDING

No specific funding was received for this study.

TRANSPARENCY DECLARATIONS

Competing interest: None to declare.

References

1. Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2023;401(10386):1459-1472.
2. Flores R, Carneiro Â, Vieira M, Tenreiro S, Seabra MC. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica* 2021;244(6):495-511.
3. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am* 2021;105(3):473-491.
4. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018;392(10153):1147-1159.
5. van Lookeren Campagne M, Strauss EC, Yaspan BL. Age-related macular degeneration: Complement in action. *Immunobiology* 2016;221(6):733-739.
6. de Jong S, Tang J, Clark SJ. Age-related macular degeneration: A disease of extracellular complement amplification. *Immunol Rev* 2023;313(1):279-297.
7. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(29-30):513-520.
8. Kauppinen A. Introduction to the multi-author review on macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2020 Mar;77(5):779-780.
9. Lin JB, Murakami Y, Miller JW, Vavvas DG. Neuroprotection for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Sci* 2022;2(4):100192.
10. Camelo S, Latil M, Veillet S, Dilda PJ, Lafont R. Beyond AREDS Formulations, What Is Next for Intermediate Age-Related Macular Degeneration (iAMD) Treatment? Potential Benefits of Antioxidant and Anti-inflammatory Apocarotenoids as Neuroprotectors. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:4984927.
11. Cabral de Guimaraes TA, Daich Varela M, Georgiou M, Michaelides M. Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol* 2022 Mar;106(3):297-304.
12. Rosenfeld PJ, Berger B, Reichel E, et al. A Randomized Phase 2 Study of an Anti-Amyloid β Monoclonal Antibody in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina* 2018;2(10):1028-1040.
13. Parsons CG, Ruitenberg M, Freitag CE, Sroka-Saidi K, Russ H, Rammes G. MRZ-99030 - A novel modulator of A β aggregation: I - Mechanism of action (MoA) underlying the potential neuroprotective treatment of Alzheimer's disease, glaucoma and age-related macular degeneration (AMD). *Neuropharmacology*. 2015;92:158-169.
14. Girgis S, Lee LR. Treatment of dry age-related macular degeneration: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2023;51(8):835-852.
15. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, et al. C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. *Ophthalmology*. 2021;128(4):576-586.
16. Csaky KG, Westby K, Rezaei K. Avacincaptad Pegol, A Novel C5 Inhibitor, Significantly Reduces the Mean Rate of Geographic Atrophy Growth in a Pivotal Clinical Trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2020, Vol.61, 1943.
17. Pardue MT, Allen RS. Neuroprotective strategies for retinal disease. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Jul;65:50-76.
18. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Long-term Outcomes of Adding Lutein/Zeaxanthin and α -3 Fatty Acids to the AREDS Supplements on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report 28. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(7):692-698.
19. Kuppermann BD, Patel SS, Boyer DS, et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of brimonidine drug delivery system (BRIMO DDS) generation 1 in patients with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2021;41(1):144-155.
20. Girgis S, Lee LR. Treatment of dry age-related macular degeneration: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2023; 51(8): 835-852.

21. Ricci F, Bandello F, Navarra P, Staurengi G, Stumpp M, Zarbin M. Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21):8242.
22. Ricci F, Bandello F, Navarra P, Staurengi G, Stumpp M, Zarbin M. Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. *Int J Mol Sci* 2020;21(21):8242.
23. Kishi M, Miki A, Kamimura A, Okuda M, Matsumiya W, Imai H, Kusuhara S, Nakamura M. Short-Term Outcomes of Faricimab Treatment in Aflibercept-Refractory Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med* 2023;12(15):5145.
24. Ricci F, Bandello F, Navarra P, Staurengi G, Stumpp M, Zarbin M. Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21):8242.
25. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016; 36(8):1418-1431.
26. Yang S, Zhao J, Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1857-67.
27. Shin JY, Woo SJ, Ahn J, Park KH. Anti-VEGF-refractory exudative age-related macular degeneration: differential response according to features on optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2013;27(6):425-32.
28. Cheng AM, Joshi S, Banoub RG, Saddemi J, Chalam KV. Faricimab Effectively Resolves Intraretinal Fluid and Preserves Vision in Refractory, Recalcitrant, and Nonresponsive Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cureus* 2023;15(6):e40100.
29. Yeom H, Kwon HJ, Kim YJ, Lee J, Yoon YH, Lee JY. Real-world study to evaluate the efficacy and safety of intravitreal brolucizumab for refractory neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2023;13(1):11400.
30. Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, Weng CY, Danzig CJ, Yiu G, Kiss S, Waheed NK, Kaiser PK. Review of gene therapies for age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2022; 36(2):303-311.
31. Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, Ambati B. Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22(3):1170.
32. Jiang, J., Zhang, X., Tang, Y., Li, S., & Chen, J. Progress on ocular siRNA gene-silencing therapy and drug delivery systems. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2020; 35(1), 4–24.
33. Finocchio L, Zeppieri M, Gabai A, Toneatto G, Spadea L, Salati C. Recent Developments in Gene Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Biomedicines* 2023; 11(12):3221.
34. Kim K, Park SW, Kim JH, et al. Genome surgery using Cas9 ribonucleoproteins for the treatment of age-related macular degeneration. *Genome Res* 2017;27(3):419-426.
35. Han N, Xu X, Liu Y, Luo G. AAV2-antiVEGFscFv gene therapy for retinal neovascularization. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2023; 31:101145.
36. Tolentino MJ, Tolentino AJ. Investigational drugs in clinical trials for macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs* 2022;31(10):1067-1085.
37. Stradiotto E, Allegrini D, Fossati G, Raimondi R, Sorrentino T, Tripepi D, Barone G, Inforzato A, Romano MR. Genetic Aspects of Age-Related Macular Degeneration and Their Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci* 2022; 23(21):13280.

IMMUNOLOGICAL BACKGROUND AND THERAPEUTIC APPROACH TO HERPETIC KERATITIS

Sabina Kandić¹, Belma Jaganjac^{1,2}

¹Ophthalmology Department,
Cantonal Hospital Zenica,
²Department of Hystology and
Embriology, School of Medicine
University of Zenica

Kratki naslov:
Herpetic keratitis

Autor za korespondenciju:

Belma Jaganjac
Optalmology Department,
Cantonal Hospital Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica,
Bosnia and Herzegovina
Phone: +387 32 447 286
E-mail: belma.jaganjac@gmail.com
ORCID ID: 0009-0002-3520-7418

Abstract

Herpetic keratitis is an infectious eye disease which affects a great number of patients. It is caused by ubiquitous Herpes simplex virus - 1 and affects all age groups. Its main characteristics are latency and recurrence. Any form of stress presents a risk factor for developing new lesions which commonly appear on cornea. Adequate and early treatment leads to restoration of corneal integrity and vision acuity. Severe and untreated cases may result in a severe vision impairment.

Key words: keratitis, herpes simplex virus, T-lymphocytes

Introduction

Herpes simplex virus (HSV) is a neurotropic virus which infects majority of the world's population. First contact with the virus results in appearance of mild respiratory symptoms. Once in contact with the organism HSV travels to the ganglion and enters a state of latency in the sensory neurons. HSV-1 travels to trigeminal ganglion (1). When the virus becomes reactivated it can affect the lids, conjunctiva, cornea, uvea and retina (2).

Keratitis caused by HSV-1 can lead to corneal scarring and a deterioration in vision acuity (3). This leads to impaired quality of life on a level similar to most vision threatening diseases (4).

HSV-1 is the primary cause of infectious blindness. The incidence of herpetic keratitis in western countries

was estimated at 18-25 per 100 000 with recurrence rates being 50% in the first 5 years, and over 60% at 20 years. Recurrence rates are higher in males (5).

Herpetic reactivation is induced by many external and internal factors. Risk factors include stress, fever, laser treatment, topical corticosteroids, intravitreal and subTenon injections of triamcinolone acetate, verteporfin photodynamic therapy (5,6).

Patients with herpetic keratitis present with redness and tearing of the afflicted eye, sensation of a foreign body and pain. As the infection progresses corneal sensation diminishes. HSV leaves a trace on cornea which can be seen on a slit lamp. At first punctate keratitis develops and then progresses to dendritic keratitis further to geographic ulcer (5).

The aim of this study was to show the importance of herpetic keratitis, the influence it has on patients quality of life with an accentuated approach on immunological basis of this entity and therapeutic possibilities.

Immunological aspect of HSV keratitis

HSV enters the human cells via essential glycoproteins. It attaches to HVEM, Nectin-1, -2 and 3-OS heparin sulfate on the plasma membrane and once fused travels by retrograde transport along the axon. Viral entry is dependant on the number of pathogens (7).

Specific arrangement of corneal epithelial cells and local interferon response have an important role in restricting the viral spread resulting in dendritic lesions (7).

HSV entry and replications is followed by a T-cell mediated immune response. Chronic inflammatory reactions develops in the stromal layer and is mediated by proinflammatory CD4+ Th1 and Th17 cells. Regulatory T-cells adjust the intensity of the inflammatory reaction and if adequate, corneal lesions are less severe (8).

Infiltration of corneal cells with HSV is followed by the chemokine dependant appearance of polymorphonuclear leucocytes, macrophages, natural killer cells and Langerhans cells. Pro-inflammatory cytokines, chemokines and growth factors lead to viral removal but at the same time to tissue destruction and scarring (9).

It was recently found in a study conducted on mice that CD8⁺ alpha dendritic cells have a major role in HSV-2 latency and its reactivation and not CD8⁺ T-cells as it was commonly proposed (10). HSV primary infection triggers differentiation and proliferation of memory CD8⁺ T-cells, that can be divided into three subpopulations. Those are effector memory-, central memory- and tissue-resident memory CD8⁺ T-cells. It is believed that chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 have a major role in leading CD8⁺ cells to the infection sites, such as trigeminal ganglion in this particular case. In a study conducted on latently infected CXCL-deficient mice increase of CXCL 10 in the trigeminal ganglion had a positive effect on CD8⁺ T-cells and provided protection against recurrent episodes of keratitis (1).

Management of herpetic keratitis

Epithelial herpetic keratitis is a self-limiting condition but the duration of disease can be shortened with the use of topical antivirals. Besides antiviral agents, treatment consists of topical corticosteroids and artificial tears usage. Oral antivirals may be used as a complementary therapy. Nucleosid analogues acyclovir, ganciclovir and trifluorothymidine are main drugs currently used in the management of herpetic keratitis. Most commonly used antiviral agent is acyclovir (ACV). Valacyclovir seems to have a superior effect compared to ACV. American Academy of Ophthalmology recommends the use of 0,15% ganciclovir gel which has similar healing rates to ACV but a better tolerability (9, 11).

Trifluridine is a nucleosid analog and a modified form of deoxyuridine and can also be used in the treatment of herpetic keratitis. Nucleosid analogs shorten the duration of disease and result in the marginal improvement of the lesion but if the treatment isn't started early on results are going to be poor (12).

Standard antiviral therapy is of a symptomatic effect. Viral eradication has not yet been achieved. Clinical vaccine trials have shown only moderate and transitory protection (13).

Azacytidine has been proposed as a novel therapeutic agent. It reduces the severity of a herpetic lesion, lessens the number of T-cells nad reduces levels of cytokines (14).

In one study combination of cryopreserved amniotic membrane and oral acyclovir was tested in four patients. Researchers came to a conclusion that this approach facilitates recovery and it can be used in an in-office environment, without the need of a specific surgical procedure (15). Another promising novel antiviral agent is SC93305. It was proved to be effective against HSV-1 and HSV-2 and also to ACV- and multi-resistant strains (16). Retinoic acid is another promising substance, which stabilizes progression of stromal keratitis. It was proved as effective when used in the early stages as well as in cases with formed lesions (17).

In severe cases followed by a complication such as necrotizing keratitis, lipid keratopathy, scarring and neurotrophic keratitis, surgical management may be considered. Several options are available and include conjunctival flap and pedicle graft, tarsorrhaphy,

corneal transplantation and corneal neurotization. Restoration of vision in these patients is poor and the decision of surgical approach should be considered with great caution (18).

Conclusion

Herpetic keratitis is a very prevalent eye disease. Its recurrent nature poses a significant burden on patients and physicians as well. Treatment options are scarce but effective if used on time. Patients need to be followed and properly managed so complications will not occur as untreated cases may lead to

blindness. New therapeutic agents are undergoing clinical trials and present promising alternatives to severe and refractory cases.

FUNDING

No specific funding was received for this study.

TRANSPARENCY DECLARATIONS

Competing interest: None to declare.

References

1. Srivastava R, Khan AA, Chilukuri S, et al. CXCL10/CXCR3-Dependent Mobilization of Herpes Simplex Virus-Specific CD8⁺ T_{EM} and CD8⁺ T_{RM} Cells within Infected Tissues Allows Efficient Protection against Recurrent Herpesvirus Infection and Disease. *J Virol* 2017;91(14):e00278-17
2. Rowe AM, St Leger AJ, Jeon S, Dhaliwal DK, Knickelbein JE, Hendricks RL. Herpes keratitis. *Prog Retin Eye Res* 2013;32:88-101.
3. Sanz LB, Fernandez RM, San Baldomero FS, Valle DD, del Catillo JMB, Rodriguez LR. Recalcitrant Herpetic Epithelial Keratitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2022; 239(10): 1259-61
4. Reynaud C, Rousseau A, Kaswin G, M'garrech M, Barreau E, Labetoulle M. Persistent Impairment of Quality of Life in Patients with Herpes Simplex Keratitis. *Ophthalmology* 2017;124(2):160-169.
5. Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf* 2019;17(1):40-49.
6. Derham AM, Chen E, Bunya VY, O'Malley RE. Bilateral Herpetic Keratitis After Bilateral Intravitreal Bevacizumab for Exudative Macular Degeneration. *Cornea* 2017;36(7):878-879
7. Thakkar N, Jaishankar D, Agelidis A, et al. Cultured corneas show dendritic spread and restrict herpes simplex virus infection that is not observed with cultured corneal cells. *Sci Rep* 2017;7:42559.
8. Varanasi SK, Reddy PBJ, Bhela S, Jaggi U, Gimenez F, Rouse BT. Azacytidine Treatment Inhibits the Progression of Herpes Stromal Keratitis by Enhancing Regulatory T Cell Function. *J Virol* 2017;91(7):e02367-16.
9. Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, Moschos MM, Hossain P, Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(9):824-837.
10. Mott KR, Gate D, Matundan HH, Ghiasi YN, Town T, Ghiasi H. CD8⁺ T Cells Play a Bystander Role in Mice Latently Infected with Herpes Simplex Virus 1. *J Virol* 2016;90(10):5059-5067.
11. Sibley D, Larkin DFP. Update on Herpes simplex keratitis management. *Eye (Lond)* 2020;34(12):2219-2226.
12. Birkmann A, Zimmermann H. HSV antivirals - current and future treatment options. *Curr Opin Virol* 2016;18:9-13.
13. Khan AA, Srivastava R, Chentoufi AA, et al. Bolstering the Number and Function of HSV-1-Specific CD8⁺ Effector Memory T Cells and Tissue-Resident Memory T Cells in Latently Infected Trigeminal Ganglia Reduces Recurrent Ocular Herpes Infection and Disease. *J Immunol* 2017;199(1):186-203.
14. Varanasi SK, Reddy PBJ, Bhela S, Jaggi U, Gimenez F, Rouse BT. Azacytidine Treatment Inhibits the Progression of Herpes Stromal Keratitis by Enhancing Regulatory T Cell Function. *J Virol* 2017;91(7):e02367-16.
15. Cheng AMS, Tseng SCG. Self-Retained Amniotic Membrane Combined With Antiviral Therapy for Herpetic Epithelial Keratitis. *Cornea* 2017;36(11):1383-1386.
16. Zinser E, Krawczyk A, Mühl-Zürbes P, et al. A new promising candidate to overcome drug resistant herpes simplex virus infections. *Antiviral Res* 2018;149:202-210.
17. Jaggi U, Varanasi SK, Bhela S, Rouse BT. On the role of retinoic acid in virus induced inflammatory response in cornea. *Microbes Infect* 2018;20(6):337-345.)
18. Tuli S, Gray M, Shah A. Surgical management of herpetic keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29(4):347-354

AKUTNO SRČANO ZATAJENJE – KOMPLIKACIJA OPĆE ANESTEZIJE ILI COVIDA?

Ajla Hadžić, Lutvija Mešanović, Amsal Muharemović, Asmira Ljuca

Odjel za anesteziju i reanimaciju,
Kantonalna bolnica Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Srčano zatajenje

Autor za korespondenciju:

Hadžić Ajla
Odjel anesteziologije,
reanimatologije i intenzivnog
liječenja
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, Zenica,
Bosna i Hercegovina
Tel: +387 32 447 473
Email: ajlahadzic996@gmail.com

Sažetak

U ovom radu prikazujemo slučaj akutnog srčanog zatajenja nepoznatog uzroka u ranom postoperativnom periodu. Incidenca akutnog srčanog zatajenja u populaciji sa visokim rizikom (prethodni infarkt miokarda, valvularne bolesti, hronično srčano zatajenje) iznosi 17%. U zdravoj populaciji statistika navodi da se akutno srčano zatajenje dešava u 1% slučajeva. U najvećem broju slučajeva se dešava tokom nekardijalnih operacija. Dakle, anesteziolozi su od vitalnog značaja da budu vješti u menadžmentu akutnog srčanog zatajenja. Jedan od takvih je i slučaj naše pacijentice koja je nakon elektivne tonzilektomije postoperativno tretirana u Jedinici intenzivnog liječenja usljed razvoja navedene rijetke komplikacije.

Pacijentica dobi 21 godinu primljena je zbog planiranog operativnog zahvata tonzilektomije na Odjelu otorinolaringologije. Od ranije bez komorbiditeta. Navodi alergiju na polen. Preoperativno svjesna, orijentisana, komunikativna. Vitalni parametri u referentnim vrijednostima, laboratorijski nalazi bez odstupanja. Uvede se u opću anesteziju kao ASA I. Intraoperativno bez anestezioloških komplikacija. Tokom buđenja dolazi do poremećaja ritma i pada saturacije što se uspješno istretila lijekovima zatim se pacijentica proslijedi na odjel uz kiseoničku potporu preko maske. Dva sata poslije buđenja dolazi do pogoršanja te se pozove anesteziolog na konsultativni pregled. Pacijentica pri pregledu blijeda, tahidispnoična, zauzima ortopnoičan položaj. Auskultatorno obostrano prisutni vlažni hropci. Vitalni parametri: TA 86/50 mmHg, puls oko 150/min, saturacija 85-94%. Laboratorijski nalazi fiziološki osim: troponin 508.5 i D dimer 3.36. Pacijentica se premjesti u Jedinicu intenzivnog liječenja gdje provede 12 dana. Uradi se kompletna dijagnostička obrada i postavi radna dijagnoza akutnog srčanog zatajenja. Dobije se adekvatan terapijski odgovor i po stabilizaciji stanja, pacijentica se premješta na Odjel interne medicine i hemodijalize radi nastavka liječenja.

Ključne riječi: tonzilektomija, tahikardija, operacija, komplikacija

Uvod

Nijedna operacija u općoj anesteziji se ne može nazvati rutinskom. Incidenca akutnog srčanog zatajenja u populaciji sa visokim rizikom (prethodni infarkt miokarda, valvularne bolesti, hronično srčano zatajenje) iznosi 17%. U zdravoj populaciji statistika navodi da se akutno srčano zatajenje dešava u 1% slučajeva (1). U najvećem broju slučajeva se dešava tokom nekardijalnih operacija (2). Dakle, anesteziolozi su od vitalnog značaja da budu vješti u menadžmentu akutnog srčanog zatajenja. Jedan od takvih je i slučaj naše pacijentice koja je nakon elektivne tonzilektomije postoperativno tretirana u Jedinici intenzivnog liječenja usljed razvoja navedene rijetke komplikacije.

Prikaz slučaja

Pacijentica dobi 21 godinu, dolazi u anesteziološku ambulantu na preoperativni pregled i procjenu rizika od strane anesteziologa zbog planiranog operativnog zahvata tonzilektomije. Pacijentica od ranije nije imala nikakvih komorbiditeta. Nikada nije bila hospitalizirana, niti u opštoj anesteziji. Od alergija navodi alergiju na polen. U Novembru iste godine bolovala COVID-19 sa kliničkom slikom opšteg infektivnog sindroma, povišenom temperaturom do 38°C, suhim kašljem i curenjem iz nosa. U to vrijeme nije bila vakcinisana protiv COVID-a. Na dan pregleda dobrog opšteg stanja. Auskultatorni nalaz na srcu i plućima uredan, bez respiratornih fenomena. TA 120/80 mmHg. Na elektrokardiogramu sinusni ritam, srčana frekvencija oko 75/min, bez znakova akutnog koronarnog sindroma. RTG pulmo/cor nije rađen preoperativno jer nisu postojale indikacije za isti. Anesteziolog procjeni da se operativni zahvat može izvršiti u opštoj anesteziji kao ASA I rizik, te se operacija zakaže za 13.01.2022. godine na Odjelu otorinolaringologije.

Preoperativno, u operacionoj sali, pacijentica svjesna, orijentisana, komunikativna. Vitalni parametri u referentnim vrijednostima, laboratorijski nalazi bez odstupanja. Uvede se u opću balansiranu anesteziju kao ASA I. Od lijekova su korišteni Midazolam 1 mg u premedikaciji, Propofol 100 mg, Fentanyl 150 mcg i Atracurium 30 mg, u kombinaciji sa Sevoranom 1.5%. Kasnije ordinirani Dexamethason 2 mg i Analgin 2,5 g. Intraoperativno bez anestezioloških komplikacija.

Tokom buđenja dolazi do poremećaja ritma po tipu supraventrikularne tahikardije, laringospazma i pada saturacije na 80% što se uspješno istretira lijekovima. Ordinirani Amiodaron 100 mg, Midazolam 1 mg, Propofol 20 mg i Ketamin 20 mg. Pacijentica se stabilizuje i proslijedi na odjel uz kiseoničku potporu na masku.

Dva sata poslije buđenja dolazi do pogoršanja stanja te se pozove anesteziolog na konsultaciju. Pacijentica pri pregledu blijeda, tahidispnoična, zauzima ortopnoičan položaj. Hemodinamski i respiratorno nestabilna, hipotenzivna TA 86/50 mmHg, tahikardična sa frekvencom pulsa oko 150/min, diše spontano preko kiseoničke maske periferne saturacije 85-94%. Auskultatorno na plućima obostrano prisutni vlažni hropci. Ima mučninu i nagon za povraćanje, povratila u nekoliko navrata. Urade se laboratorijski nalazi: kompletna krvna slika, jonogram, glukoza, urea i kreatinin u referentnim vrijednostima. U koagulogramu APTT 23,3, ostatak uredan. U kapilarnom ABS-u: pH 7.380, pCO₂ 33.1, pO₂ 42.5, sO₂ 76.1, cHCO₃ 19.1, BE -5.0. Troponin 508,5 i D-dimer 3,36.

Uradi se i RT-PCR test na COVID-19 koji dođe negativan. Donese se odluka da se pacijentica premjesti u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL).

Dakle, u JIL se prima prvi postoperativni dan, nakon elektivne tonzilektomije, a zbog sumnje na akutno srčano popuštanje i edem pluća, te se u tom smjeru i vrši sva dalja dijagnostička obrada i terapijski tretman.

Po prijemu u JIL pacijentica i dalje tahidispnoična, sve vrijeme zauzima sjedeći položaj u krevetu, iskašljava pjenušav, sukrvičav sadržaj. Uradi se orijentacioni bed-side ultrazvuk (UZ) srca koji pokaže sniženu ejekcionu frakciju (EF) 25-35%, *v. cava inferior* 17 mm, kolapsibilna. Ordiniraju se inicijalno inotropi, antibiotici, inhibitori protonske pumpe, antiemetici, diuretici, kristaloidi, opiodi, antipiretici i kiseonička potpora preko maske 6 L/min O₂. Nakon toga pacijentica se uputi na CT pluća po protokolu za plućnu tromboemboliju (PTE) koji ne pokaže defekte u punjenju kontrastnim sredstvom koji bi upućivali na PTE. U plućnom parenhimu u svim poljima, izraženije desno, vidljive difuzne, prema laterokostalno propagirane zone opacifikacija i konsolidacije plućnog parenhima koje najvjerovatnije odgovaraju upalnim promjenama, obzirom da se ovakva slika viđa kod COVID pneumonije. Nema pleuralnog izljeva.



Slika 1. CT pluća po protokolu za PTE (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)

Drugi dan hospitalizacije, auskultatorno i dalje prisutne zastoje krepitacije, znaci preedema. Konsultovan kardiolog, urađen ponovo UZ srca koji pokaže EF 25-30%. Sa mikrobiologije stiže nalaz serologije IgG pozitivan na COVID-19, Micoplasma p. također pozitivna serologija, a na Chlamidiju negativna. U lab nalazima: Troponin 483.1, D-dimer 0.83. Promjeni se antibiotska terapija, uključi se Vibramicin a 100 mg, Xiclav a 600 mg (sumnja na bakterijski endokarditis). Također se uključi Dexamethason a 4 mg (sumnja na COVID), Lanicor a 0.25 mg, NTG a 25 mg i Noradrenalin u manjim dozama od 40-200 mcg/h koji se u večernjim satima isključi. Ostala simptomatska terapija nastavljena, uključujući i diuretike. Plasira se arterijska linija i centralni venski kateter (CVK) u desnu v. *subclaviu*. Obzirom da je pacijentica i dalje bila izrazito ortopnoična, CVK plasiran u sjedećem položaju, nakon čega se na RTG p/c verificira arteficialni pneumothorax. Pozove se hirurg na konsultaciju koji plasira torakalni dren u desnu stranu prsišta. Uveče vitalni parametri stabilni: TA 100/60 mmHg, F 96/min, spO2 100% na kiseoničkoj potpori 6L/min.

Peti postoperativni dan pacijentica je u poboljšanju, svjesna, eupnoična, afebrilna, eukardična, normotenzivna, diureza zadovoljavajuća. Na kontrolnom RTG p/c i dalje prisutan pneumothorax desno. Kontrolni pregled kardiologa i UZ srca pokaže znatno bolju EF 45-50%. Troponin sada u padu 204.6, D-dimer također u padu 0.67.

Sedmi postoperativni dan pacijentica je hemodinamski stabilna, isključe se i Lanicor i NTG obzirom da više nije postojala indikacija za iste. Zadržava se na daljoj hospitalizaciji do regresije pneumothoraxa.



Slika 2. Arteficialni pneumothorax na RTG p/c (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)

Deseti dan u jedinici intenzivnog liječenja torakalni hirurg na kontrolnom pregledu odluči izvaditi torakalni dren, obzirom da je kontrolni RTG pokazao potpunu reekspanziju plućnog parenhima.

Dvanaesti dan postoperativno pacijentica je subjektivno i klinički dobro. Premješta se na Odjel interne medicine sa hemodijalizom radi nastavka liječenja.

Diskusija

Diferencijalno dijagnostički prvo smo posumnjali na plućnu tromboemboliju. Ista je isključena odmah po prijemu u Jedinicu intenzivnog liječenja CT pluća po protokolu za plućnu tromboemboliju i dalji tretman se vodi pod dijagnozom akutnog srčanog zatajenja. Međutim, radiolog na CT opiše konsolidaciju plućnog parenhima kakva se u to vrijeme često vidala kod Covid pneumonija. Sutradan se uradi serologija koja dođe pozitivna na SARS Cov 2 virus (IgG) i Micoplasma pneumoniae. Tada smo uzeli u obzir bakterijski endokarditis koji je odmah pokriven odgovarajućim antibioticima. S druge strane, počeli smo razmišljati o miokarditisu ili kardiomiopatiji uzrokovanim Covidom, a koji su mogli postojati i prije operativnog zahvata, ali prekriveni, obzirom da se radi o mladoj, kompenzovanoj pacijentici. Iz tog razloga, terapiju smo korigovali i lijekovima koji se preporučuju za tretman Covid infekcije (1-3).

Zaključak

Prikazali smo slučaj akutnog srčanog zatajenja u postoperativnom periodu, kod mlade pacijentice, preoperativno potpuno zdrave. Proglašena je kao ASA I rizik za elektivnu tonzilektomiju koja se na našim prostorima često naziva "rutinskom" operacijom. Konkretni uzrok ove komplikacije ostao je nepoznat. Istraživanja pokazuju da opća anestezija sama po sebi ne dovodi do akutnog srčanog zatajenja, ali može biti okidač ukoliko postoji podležuće oboljenje srca. Ukoliko

je zaista Covid započeo ovu kaskadu, postavlja se pitanje koliko je vremena potrebno da prođe od Covid infekcije do elektivnog operativnog zahvata. Smjernice Američkog udruženja anesteziologa navode da je dovoljno da se elektivni operativni zahvat odgodi 2-7 sedmica, u zavisnosti od dobi pacijenta, težine kliničke slike i rizika operativnog zahvata. Prikazani slučaj bi možda mogao dovesti u pitanje navedene smjernice, ali definitivno potvrđuje da se niti jedna operacija u općoj anesteziji nikada ne može nazvati rutinskom.

Reference

1. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Shires GT. Risk for postoperative congestive heart failure. *Surg Gynecol Obstet* 1991.
2. Watson TA, Fleisher LA. Acute Heart Failure in the Postoperative Period. In: Mebazaa A, Gheorghiade M., Zannad FM, Parrillo JE. (eds) *Acute Heart Failure*. Springer, London, 2008.
3. American Society of Anesthesiologists. ASA and APSF Joint Statement on Elective Surgery Procedures and Anesthesia for Patients After COVID-19 Infection, 2023.

KOMPLETAN TERAPIJSKI ODGOVOR KOD METASTATSKOG KARCINOMA PROSTATE

Alma Mekić – Abazović¹, Senad Dervišević², Benjamin Bećirević¹, Lejla Mujbegović³, Goran Zovko², Lana Sarajlić⁴, Kenan Galijašević⁵

*Odjel onkologije i radioterapije,
Kantonalna bolnica Zenica;
Odjel za hirurške bolesti;
Odjel patologije Kantonalna bolnica
Zenica;
Klinika za opću i abdominalnu
hirurgiju Univerzitetsko – klinički
centar Sarajevo;
Medicinski fakultet Univerzitet u
Zenici, Zenica, Bosna i Hercegovina*

Kratki naslov:

Metastatski karcinom prostate

Autor za korespondenciju:

*Alma Mekić-Abazović
Odjel za onkologiju i radioterapiju
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica
Bosna i Hercegovina*

Uvod

Karcinom prostate predstavlja maligni tumor. U preko 95% slučajeva ovaj oblik tumora je **adenokarcinom prostate**. Nastaje iz epitela žljezdanih struktura prostate i najčešće se javlja u perifernoj zoni prostate (75%) tj. **u blizini rektuma**. Karcinom prostate može biti raznolik u kliničkoj prezentaciji, patohistološkoj slici, načinu rasta i širenja, pa je potrebna individualna procjena agresivnog potencijala tumora. **Drugi je najčešći uzrok smrtnosti od malignih bolesti kod muškaraca**, sa trendom porasta. Učestalost kojom se javlja karcinom prostate raste sa starošću, te se oko **85% svih karcinoma prostate dijagnostikuje posle 60. godine života** (1-3). Rizični faktori za karcinom prostate su poodmakla dob, genetika

Sažetak

Karcinom prostate predstavlja jedan od najčešćih tumora (oko 15%) i drugi je najčešći uzrok smrtnosti od malignih bolesti kod muškaraca sa trendom porasta. Učestalost kojom se javlja karcinom prostate raste sa starošću, te se oko 85% svih karcinoma prostate dijagnostikuje poslije 60. godine života. prostate se pojavljuje gotovo isključivo kod muškaraca starijih od 40 godina. Kod gotovo polovice muškaraca preko 70 godina mogu se ustanoviti barem mikroskopski tumori prostate. Procjenjuje se da je životni rizik od smrti od raka prostate 2,8 %. Iako su uzroci karcinoma prostate još uvijek nepoznati, neki faktori rizika, kao što su poodmakla dob i porodična geneza karcinoma prostate, jasno su povezani a ovim karcinomom.. Cilj ovog rada je prikazati jedan neobičan tok metastatske bolesti koja je , nakon onkološkog liječenja , imala za rezultat kompletan terapijski odgovor.

Ključne riječi: karcinom prostate, metastatski stadij, kompletan odgovor

(nasljedna sklonost), hormonalni uticaji, te faktori iz okoline kao što toksini, hemikalije i industrijski proizvodi. Nedvojbeno je da se rizik za razvoj karcinoma prostate povećava s dobi. Genetska predispozicija igra važnu ulogu u riziku od razvoja karcinoma prostate. Ovaj karcinom u više članova obitelji može povećati rizik koji je i dva do tri puta veći od rizika za ljude bez porodične istorije bolesti. Ranija dob dijagnoze (<60 godina) u prvom stepenu rodbinskih odnosa (otac ili brat), takođe, barem dvostruko povećava rizik od razvoja bolesti u krvnih srodnika. Ekološki faktori, kao što su pušenje i prehrana bogata zasićenim mastima čini se da povećavaju rizik od karcinoma prostate. Također,

prema nekim procjenama, debljina dovodi do povećanog rizika za nastanak većih i agresivnih tipova karcinoma prostate što rezultira lošijim ishodom liječenja. Razne štetne tvari i toksini iz okoline ili iz industrijskih izvora također mogu promicati razvoj karcinoma prostate, ali ovaj rizični faktor još nije jasno definisan (2-5). U početnom stadijumu bolesti karcinoma prostate najčešće nisu prisutni izraženiji simptomi. Često se kao prva nenormalnost pojavi povišena vrijednost PSA u krvi (PSA = prostata specifični antigen ili tvrda kvržica u prostati prilikom tzv. digitorektalnog pregleda).

U uznapredovaloj fazi bolesti i usljed uvećanja prostate primećuje se **otežano mokrenje, javlja se osjećaj pritiska na mokraćnu bešiku i rektum, što uzrokuje češći nagon za mokrenjem, a može se pojaviti i krv u mokraći**. U kasnoj – metastatskoj fazi bolesti, često se javlja i **bol u kostima, otok donjih ekstremiteta i skrotuma, otežano disanje, malokrvnost, malaksalost, gubitak tjelesne težine, povišenje vrednosti alkalne i kisele fosfataze, te pogoršanje općeg stanja**. U tom slučaju prostata je nejasno ograničena, tvrda i nepomična (fiksirana) (4-7). Karcinom prostate obično metastazira prvo u donji dio kičme i /ili kosti zdjelice što dovodi do pojave bolove u leđima ili zdjelici. Može se proširiti na jetru i pluća. Metastaze na jetri mogu uzrokovati bol u trbuhu i žuticu u rijetkim slučajevima. Metastaze u plućima mogu uzrokovati bol u prsima i kašalj. Naravno, svi ovi simptomi mogu izostati bez obzira šro je bolest proširena u okolne i udaljene organe (3-5).

PSA test je jednostavan, ponovljiv, i relativno tačan krvni test. Koristi se za otkrivanje proteina (prostata specifičnog antigena), koji se otpušta iz prostate u krv. Razina PSA kod muškaraca oboljelih od karcinoma prostate obično je veća od 4 ng/ml. Vrlo velika prostata, infekcije i upale su drugi mogući razlozi povećanja PSA. Iako nesavršen, ovaj test je jako vrijedan kao test za otkrivanje karcinoma prostate i preporučuje se raditi kod muškaraca u dobi od 40 i više godina. Muškarci s visokim rizikom za razvoj karcinoma prostate, zbog porodične opterećenosti ili visoke početne vrijednosti PSA u krvi, trebali bi ove testove provoditi barem jedanput na godinu počevši od 40. godine života. Bilo bi dobro, međutim, obavljanje biopsije prostate u svih muškaraca s PSA vrijednosti višom od 2,5 ng / ml, kako bi se karcinom prostate otkrio u ranoj, i nadamo se, potpuno izlječivoj fazi. Karcinom prostate se

dijagnosticira na temelju rezultata biopsije prostate. Ako je nalaz digito- rektalnog pregleda suspektan uz nalaz testa PSA u krvi, postavlja se sumnja na karcinom prostate i obično se preporučuje biopsija prostate (1-4). Biopsija se izvodi pod kontrolom ultrazvuka TRUS vođena Tru-Cut biopsija (Transrektalna Ultrasonografski vođena biopsija) je trenutno standardna metoda za dijagnosticiranje raka prostate. Patolog analizira uzorke tkiva pod mikroskopom, ispituje komadiće prostate pod mikroskopom kako bi utvrdio vrstu karcinoma, ako je prisutan, i opseg zahvaćenosti prostate tumorom. Još jedna vrlo važna informacija koju očekujemo od patologa jest koji je stepen agresivnosti stanica karcinoma prostate, tzv. (Gleason score, čita se Glison-skor). To pokazuje koliko su stanice karcinoma različite od normalnih stanica. Ova procjena stepena agresivnosti stanica daje informacije i o tome kolika je vjerovatna brzina budućeg rasta tumora što ima vrlo važne implikacije na liječenje, plan liječenja i šanse za izlječenje nakon tretmana. Gleason score 6 ukazuje na niski gradus tumora „low-grade“ (manje agresivnu bolest), a Gleason score od 8-10 pokazuje visoki gradus tumora „high-grade“ (visoki stepen agresivnosti karcinoma); Gleason score 7 smatra se intermedijarnim srednjim stepenom rizika. Nakon postavljanja dijagnoze karcinoma koji je verificiran biopsijom, potrebno je provesti dodatne dijagnostičke testove kako bi se utvrdio stadij bolesti. Scintigrafijom kostiju (snimanje kostiju uz pomoć radionuklida koji se ubrizgan u krv nakuplja u kostima) može se utvrditi postojanje bolesti u kostima (6-11).

Radi se i MR (magnetska rezonancija) koja može utvrditi je li se karcinom proširio na susjedna tkiva ili organe poput mokraćnog mjehura ili rektuma ili na druge dijelove tijela kao što su jetra ili pluća. Novija metoda snimanja tijela PET CT scan takođe može pomoći da se otkriju skrivene lokacije karcinoma koji se proširio na različita područja tijela (1-3).

Kod donošenja odluke o načinu liječenja svakog pojedinog pacijenta, ljekari kategoriziraju karcinom prostate kao organ-ograničenu bolest (karcinom lokaliziran u prostati), lokalno uznapredovalu bolest (veliki tumor prostate ili onaj koji se proširio samo lokalno) ili metastatsku bolest (karcinom se proširio jako na susjedne organe ili je dao metastaze na udaljene organe). Mogućnosti za liječenje organ-ograničenog karcinoma prostate-niski rizik obično uključuju operaciju ili zračenje, kod lokalno

uznapredovalog karcinoma prostate – srednji rizik hormonsku terapiju i zračenje (11-14).

Metode liječenja metastatskog karcinoma prostate, koji uključuju hormonsku terapiju i hemioterapiju, samo su do sada imali ograničene rezultate.

Prikaz slučaja

Pacijent muškog spola, 65 godina starosti. Prve tegobe su se javile u septembru 2022. Godine u vidu problema sa mokrenjem i bolom u desnoj nozi. Nije semogao oslanjati na desnu nogu. Koristio štake. ECOG 2. U to vrijeme je prestao da mokri. Javio se urologu koji mu je plasirao Folly kateter. Uslijedila je dijagnostička obrada. Startni ukupni PSA je bio veći od 100, PSA slobodni veći od 25, a kasnije i 50 ng/ ML. Indicirana je biopsija prostate koja je postavila dijagnozu karcinoma prostate. Neurolog je indicirao CT L/S kičme. Opisane su nježne zone skleroze skeleta sa erozijom kosti u području donje pokrovne plohe trupa L2 kralješka desno su po CT karakteristikama visoko suspektne na sekundarizme. Indicirana proširena dijagnostika. MRI zdjelice je verifikovao infiltrativnu neoplazmu prostate sa extraprostatičnim širenjem. Karlična limfadenomegalija lijevo. Extenzivna diseminacija u skelet. MRI abdomena" diseminacija u skelet i pluća. Najveći osealni depozit u L2. CT torakalnih organa pokazuje da brojne sekundarne depoziti u plućima / oko 240/ „pretežno osteoplastični sek. depoziti na prikazanom skeletu, nema patoloških fraktura. Umjerena limfadenopatija hilarno i medijastinalno. Nodozno uvećani nadbubreg.

Pacijent se konzilijarno predstavi i donese odluka, s obzorom na ECOG i stadij bolesti, da se sprovede palijativna iradijacija zdjelice i lumbalne kičme, te otpočne liječenje sa triplet onkološkom terapijom - ADT + KT + enzalutamide uz bisfosfonate, shodno rezultatima ENZAMET studije. Pacijent odličnog općeg statusa. Liječenje je otpočeto u 12.2022. po standardnoj šemi:

Enzalutamid / Xtandi/ caps. a 160 mg u jednokratnoj peroralnoj dozi / 4 kapsule dnevno odjedanput / Docetaxel-Nizon po šemi: docetaxel a 110 mg D1/ svakih 21 dan, Nizon a 5 mg u 8 i 15h, Eligard/LHRH / a 22,5 mg sc. svaka tri mjeseca i zolendonska kiselina a 4 mg svaki mjesec iv.

Pacijent je odlično podnosio terapiju.

Planirano šest ciklusa hemioterapije uz ADT i enzalutamid sa prvom reevaluacijom bolesti nakon toga.

Realizirani CT torakalnih organa nakon šest ciklusa kombinovane hemioterapije uz ADT i enzalutamid pokazao je dobru regresiju sek. depozita u plućima /ranije softevrski oko 240, na 13/, smanjeni su i hilarni i medijastinalni limfoni, stabilna promjena na lijevom nadbubregu. Nešto izraženiji oseoplastični sek. depozitina Th6 i Th4, ostale promjene na kostima relativno stabilne. Manji pleuralni izljev desno.

MRI abdomena i male zdjelice pokazu dobru regresiju tumora prostate. Ukupni PSA 0,02 – prije terapije bio veći od 100!! Pacijent nastavlja liječenje bez hemioterapije, samo sa ADT i enzalutamidom uz zolendronsku kiselinu. Odlično podnosi terapiju.

Zadnja evaluacija bolesti u novembru 2023. pokazuje ožiljne promjene na plućima na mjestu ranije opisanih sekundarnih depozita, a na mjestu karcinoma prostate ležište bez aktivnosti. Scintigrafski nalaz uredan. Ukupni PSA 0,02. Pacijent odličnog performans statusa, ECOG 0.

Diskusija

Karcinom prostate predstavlja maligni tumor. U preko 95% slučajeva ovaj oblik tumora je adenokarcinom prostate. Nastaje iz epitela žljezdanih struktura prostate i najčešće se javlja u perifernoj zoni prostate (75%) tj. u blizini rektuma. Karcinom prostate može biti raznolik u kliničkoj prezentaciji, patohistološkoj slici, načinu rasta i širenja, pa je potrebna individualna procjena agresivnog potencijala tumora. U uznapredovaloj fazi bolesti i usljed uvećanja prostate primećuje se otežano mokrenje, javlja se osjećaj pritiska na mokraćnu bešiku i rektum, što uzrokuje češći nagon za mokrenjem, a može se javiti i krv u mokraći. U kasnoj – metastatskoj fazi bolesti, često se javlja i bol u kostima, otok donjih ekstremiteta i skrotuma, otežano disanje, malokrvnost, malaksalost, gubitak tjelesne težine, povišenje vrednosti alkalne i kisele fosfataze, te pogoršanje opšteg stanja (5-8). U tom slučaju prostata je nejasno ograničena, tvrda i nepomična (fiksirana). Karcinom prostate obično metastazira prvo u donji dio kičme i /ili kosti zdjelice što dovodi do pojave bolove u leđima ili zdjelici. Može se proširiti na jetru i pluća. Metastaze na jetri mogu uzrokovati bol u trbuhu i žuticu u rijetkim slučajevima.

Metastaze u plućima mogu uzrokovati bol u prsima i kašalj (10-13). Naravno, svi ovi simptomi mogu izostati bez obzira šro je bolest proširena u okolne i udaljene organe. Metastatski karcinom prostate je, do sada ,pokazivao skromne rezultate u ukupnom preživljavanju Novija istraživanja i studije su dale nove nade ovim pacijentima za produžetak kvalitetnog života (2-5).

Zaključak

Cilj rada je bio prikazati pacijenta sa startno široko diseminiranom metastatskom bolešću koji je imao preko 240 sekundarnih depozita u oba pluća, velikim karcinomom prostate sa extraprostaticnim širenjem i multiplim koštanim sekundarnim depozitima. Ukupni PSA preko 100 ng/ml.! ECOG 2.Koristio štake.Standardno liječenje podrazumijevalo bi

kombinaciju ADT i hemioterapije uz bisfosfonate. Međutim , trebao nam je brz , ali i dugotrajan odgovor.Shodno rezultatima ENZAMET studije , odlučili smo se za triplet kombinovanu terapiju ADT,enzalutamide,docetaxel i bisfosfonat. Upotreba savremenih inhibitora androgenih receptora je dala obećavajuće rezultate.Rezultati studije ENZAMET su nam bili polazna tačka i oslonac da kod muškaraca s metastatskim hormonski osjetljivim karcinomom prostate koji su primali supresiju testosterona, dodatak enzalutamida rezultirao je dužim ukupnim preživljavanjem, preživljavanjem bez progresije PSA i preživljavanjem bez kliničke progresije unutar 3 godine uz korištenje standardnih nesteroidnih antiandrogenskih terapija. Nismo pogriješili!Dobili smo brz, dugotrajan , ali i kompletan odgovor!Pacijent je i dalje na ADT,enzalutamidu i bisfosfonatima. Odličnog perfomans statusa i kvaliteta života.

Reference

1. Francini E, Gray KP, Xie W et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (HSPC). *Prostate* 2018; 78: 889-8952.
2. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2018; 36: 1080-7.
3. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018; 73: 847-55.
4. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:13-24
5. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:737-46.
6. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 11:121-31.
7. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 19:1163-77.
8. James ND, de Bono JS, Spears MR et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377:338-51.
9. Fizazi K, Kran N, Fein L et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352-60.
10. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2022; 40:1616-22.
11. Fizazi K, Foulon S, Carles J et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2022; 399:1695-707.
12. Hussain M, Tombal B, Saad F et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol* 2023; (published online Feb 16.)
13. Stockler MR, Martin AJ, Davis ID et al. Health-related quality of life in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an international, randomized phase III trial led by ANZUP. *J Clin Oncol* 2022; 40:837-46.
14. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA et al. Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Ann Oncol* 2021; 32 (abstr): S1300-S1301

ATRAUMATSKA RUPTURA SLEZENE I KONSEKUTIVNI HEMATOPERITONEUM

Haris Duljević, Merima Šišić, Fahrudin Husić, Zehrina Husić, Emina Duljević

*Odjel za urgentnu medicinu,
Opća bolnica „prim. dr. Abdulah
Nakaš“,
Sarajevo, Bosna i Hercegovina*

Kratki naslov:

Ruptura slezene

Autor za korespondenciju:

*Haris Duljević
Odjeljenje za Urgentnu medicinu,
Opća bolnica „prim. dr. Abdulah
Nakaš“
Kranjčevićeva 12,
Sarajevo 71000
Tel: +387 33 285 100
E-mail: haris_duljevic@hotmail.com*

Sažetak

Ruptura slezene je stanje najčešće uzrokovano traumom, ali se u rijetkim slučajevima može desiti bez dejstva traumatskog čimbenika i takvo stanje označavamo kao atraumatska (ARS) ili spontana ruptura slezene. Najčešće se javlja sekundarno kao posljedica već postojećih oboljenja. Prikazom ovog slučaja želimo ukazati na nespecifičnu kliničku manifestaciju kao i nepostojanje sekundarnih oboljenja koja bi dovela do spontane rupture slezene.

Ključne riječi: Atraumatska ruptura slezene (ARS), Left anterior descending artery (LAD), splenektomija, hematoperitoneum, Advanced Trauma Life Support (ATLS), ABC protokol (airway, breathing, and circulation)

Uvod

Potencijalni etiološki čimbenik u nastanku ARS je teška splenomegalija uzrokovana slijedećim stanjima: infekcije (malarija, infektivna mononukleoza), maligna oboljenja (leukemije, limfomi), inflamacija (pankreatitis), trudnoća, portalna hipertenzija u okviru ciroze jetre i desnostrane srčane insuficijencije (1).

Dijagnoza ARS je isključivo inicijalno klinička, te može biti potvrđena CT nalazom abdomena ili laparotomijom kod hemodinamski nestabilnih pacijenata.

Menadžment pacijenata s ARS treba biti usmjeren ka ABC protokolu naprednog održavanja života traumatiziranih pacijenata (ATLS) s upostavljenjem venskog puta i transfuzijom krvi i krvnih derivata kod hemodinamski nestabilnih pacijenata. Splenektomija je najčešći hirurški tretman ARS, osobito

hemodinamski nestabilnih pacijenata. Kod nižeg stupnja rupture, osobito kod djece preporučuje se observacija ili embolizacija kao metoda liječenja (2).

Prikaz slučaja

Pacijentica, starosti 56 godina, javila se na Urgentni centar zbog jake vrtoglavice i omaglice koja je počela od prethodnog dana. Navela je jaku mučninu, povratila je 3 puta. Od ranije je kardiološki pacijent, 2022 godine je urađen stent u predjelu LAD. Na prijemu je bila hemodinamski nestabilna, hipotenzivna TA:90/60 mmHg, tahikardična (puls 130/min), tahipnoična RR 21/min SpO2:93%, blijede boje kože i sluznica. Egzaminacija abdomena je pokazala blagu palpatornu bolnost epigastrično i palpatorno uvećanu slezenu u

lijevom hipohondriju. EKG snimak srca je pokazao sinusnu tahikadiju (fr 130/min) bez akutnih dešavanja. Laboratorijska analiza krvi je bila uredna, bez odstupanja u parametrima krvne slike (Broj eritrocita, Hemoglobin i Hematokrit su bili u referentnim vrijednostima). CT snimak glave je bio uredan, bez prisutnosti ishemije, hemoragije i ekspanzivnih procesa. Ultrazvučnim pregledom abdomena se evidentirala gušća kolekcija tečnosti polumjesečastog oblika. CT snimkom abdomena se potvrdila ruptura u ventralnom dijelu slezene sa velikim hematomaom perisplenično dimenzija 116x81mm. Tretman spontane rupture slezene se sastojao incijalno od nadoknade tečnosti 1000 ml 0.9 % NaCl uz 2 ampule Pantoprasol 40mg intravenski. U konačnici je urađena totalna splenektomija zbog hemodinamske nestabilnosti i velikog perispleničnog hematoma.



Slika 1. CT snimak abdomena- prikaz rupture slezene, Odjeljenje za Radiologiju, Opća bolnica Sarajevo

Diskusija

Prva atraumatska ruptura slezene je opisana od strane Carl Freiherr von Rokitansky 1861. godine, a kasnije 1927 je Weidmann okarakterizirao kao stanje rupture bez dejstva faktora sile (3).

Tačna incidenca slučajeva ARS je nepoznata. Prema jednoj retrospektivnoj studiji koja je uključivala 251 slučajeva pacijenata s rupturom slezene, 8 pacijenata je bilo u skupini ARS, te je procijenjena stopa incidence 3.2% (4).

Spontana ruptura slezene je češća kod muškaraca (m:w 2:1), prosječne starosne dobi od 42 godine. U 1/3 slučajeva ARS su već na prijemu prisutni znaci šoka. U 8% slučajeva pacijenti umiru prije operacije

i dijagnoza se postavi obdukcijom (3).

Klinička prezentacija ARS može imati varijabilan tok, od bola u lijevom hipohondriju do hemoragijskog šoka (5). Najčešće prezentacija ARS je povezana s znacima hemoragijskog šoka, bolom i defansom u predjelu lijevog hipohondrija praćenog mučninom, povraćanjem i gubitkom svijesti. Bol može iradirati u lijevo rame (Kerov znak) (5,6). U našem slučaju imamo atipičnu prezentaciju bola u epigastričnom predjelu, izostanak defansa abdominalne muskulature, hemodinamski relativno stabilnu pacijenticu i uredne laboratorijske parametre unatoč razvijenoj radiološkoj slici ARS i pratećem hematoperitoneumom.

Slijedeći mehanizmi mogu igrati značajnu patofiziološku ulogu u nastanku ARS: porast intraspleničkog tlaka uzrokovan hiperplazijom i hipertrofijom stanica slezene, pojačana kompresija od strane abdominalnih mišića (kašalj, defekacija) i vaskularna okluzija uzrokovana hiperplazijom endotelnog retikulum (5).

Odluka o liječenju ARS ovisi prevashodno o stepenu rupture. Ukoliko se radi o blažem stepenu rupture preferira se konzervativni tretman koji uključuje nadoknadu tečnosti, sa ili bez transfuzije krvi i krvnih derivata, te kontinuirani monitoring u jedinici intenzivne njege. Ukoliko se radi o težem stepenu, onda se preporučuje embolizacija art. lienalis ili u krajnjem slučaju splenektomija. Kompjuterska tomografija se koristi za procjenu stepena rupture slezene. Nakon splenektomije je uočena pojava infekcija teškog kliničkog toka te se savjetuje imunizacija (6).

Zaključak

Iako je većina ruptura slezene uzrokovana traumatski, jako je važno postaviti sumnju na postojanje ARS, osobito onda kada je atipična klinička manifestacija. Sistematičan pristup pacijentu i pravovremena dijagnostika i terapija značajno utiču na prognozu i preživljavanje. U dijagnosticiranju navedenog rariteta trebaju biti uzeti u obzir i ostali uzroci kao što su inflamatorna, neoplastična i infektivna stanja. Dijagnoza ARS predstavlja pravi izazov za specijaliste Urgentne medicine, osobito za one koji rade u prehospitalnim uslovima i kojima nije dostupna slikovna dijagnostika.

Reference

1. Renzulli P, Hostettler A, Schoepfer AM, Gloor B, Candinas D. Systematic review of atraumatic splenic rupture. *Br J Surg* 2009; 96(10):1114-21.
2. Tonolini M, Ierardi AM, Carrafiello G. Atraumatic splenic rupture, an underrated cause of acute abdomen [published correction appears in *Insights Imaging*. 2016; 7(4):647.
3. Weaver H, Kumar V, Spencer K, Maatouk M, Malik S. Spontaneous splenic rupture: A rare life-threatening condition; Diagnosed early and managed successfully. *Am J Case Rep* 2013; 14:13-15.
4. Kianmanesh R, Aguirre HI, Enjaume F, Valverdec A, Brugièred O, Vacher B et al. Ruptures non traumatiques de la rate: trois nouveaux cas et revue de la littérature. *Annales de Chirurgie*. Juin 2003; 128(5): 303- 9.
5. Tariq A et al. Spontaneous splenic rupture: case report and review of literature. *Pan African Med J* 2020.
6. Longchal G, Lecomte F. Une étiologie rare de la syncope: la rupture atraumatique de rate a rare cause of syncope: the atraumatic splenic rupture SFMU et Lavoisier SAS 2015; 5:329-331.

BRUCELLA SPECIES KAO UZROČNIK AKUTNOG HEPATITISA

Zahirović Nadira¹, Ibrahimagić-Suljić Enisa¹, Hadžić Eldira¹, Aida Hatibović²

¹Odjel za infektivne bolesti;

²Odjel za mikrobiološku dijagnostiku
Kantonalna bolnica Zenica, Zenica;
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Akutni hepatitis

Autor za korespondenciju:

Nadira Zahirović
Odjel za infektivne bolesti
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica
Bosna i Hercegovina
E-mail: nadirazahirovic91@gmail.
com

Sažetak

Bruceloza je zoonoza široko rasprostranjena u svijetu, a Bosna i Hercegovina se smatra endemskim područjem. Bolest se može klinički različito prezentirati. Uzrokuje je gram negativni fakultativno intracelularni aerobni kokobacil *Brucella species*. Zahvaćenost jetre i slezene je obično srednje izražena, sa srednje povišenim vrijednostima enzima jetre koji su detektovani u približno 50% pacijenata sa brucelozom. Akutni hepatitis je opisan u literaturi u oko 2-3% slučajeva, dok je ikterus rijedak. Prikazan je slučaj pacijenta koji je liječen na Odjelu za infektivne bolesti Kantonalne bolnice Zenica sa kliničkom slikom akutnog hepatitisa koji je uzrokovan sa *Brucella species*. Dijagnoza bolesti postavljena je na osnovu etiološke potvrde uzročnika pozitivnim nalazima hemokultura i pozitivnim nalazom Rose Bengal testa, te pozitivnim kliničkom odgovorom na provedenu terapiju. Nakon provedene antibiotske terapije u trajanju od dvije sedmice evidentira se pad u vrijednostima jetrenih nalaza i normalizacija vrijednosti bilirubina.

Ključne riječi: akutna bruceloza, hepatitis, *Brucella species*, transaminaze, bilirubin

Uvod

Bruceloza je zoonoza široko rasprostranjena u svijetu, a Bosna i Hercegovina se smatra endemskim područjem. Procjenjuje se da godišnje pogađa oko 500 000 ljudi (1). Bolest se može klinički različito prezentirati. Pokazuje geografsku distribuciju i vezana je za pojedina endemična područja (2). Bruceloza je poznata kao "undulantna", "mediteranska", ili "malta groznica", primarno zoonoza uzrokovana bakterijom roda *Brucella species*. To je gram negativna, intracelularna, aerobna bakterija, a poznato je 6 vrsta, od koje 4 uzrokuju brucelozu kod ljudi (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis*) (3). Ruralna domaćinstva su posebno predisponirana za obolijevanje, ljudi koji uzgajaju goveda, ovce i koze,

zbog direktnog kontakta sa inficiranim životinjama i njihovim izlučevinama. Najčešći put infekcije jeste direktan kontakt sa oboljelim životinjama, prodor bakterije kroz kožu i sluznice, kontaminacija kroz rane ili inhalacija, zatim konzumiranje nepasteriziranog mlijeka i svježih produkata kao što je svježe mlijeko, maslac i sir. *Brucella species* može preživjeti u ovim produktima dvije sedmice do tri mjeseca (4). Direktan prijenos bruceloze sa čovjeka na čovjeka je rijedak, kao i transmisija putem seksualnog kontakta, transplantacijom tkiva, transfuzijom krvi, transplacentarno i dojenjem (5). U prvoj fazi bolesti javljaju se opći simptomi: malaksalost, gubitak apetita, vrućica, glavobolja, te bolovi u zglobovima. U

drugoj fazi (faza generalizacije i prolazne lokalizacije uzročnika) vrućica je intermitentnog tipa i javljaju se: obilno znojenje, bolovi u zglobovima, adenopatija i splenomegalija. Tek u trećoj fazi (lokalizacija na jednom organu ili sistemu) kliničkom slikom dominiraju simptomi zahvaćenog organa (koštano-zglobni sistem, limfne žlijezde, koštana srž, jetra, srce, središnji živčani sistem, genitourinarni sistem) (1,2). Zahvaćenost jetre i slezene je obično srednje izražena, sa srednje povišenim vrijednostima enzima jetre koji su detektovani u približno 50% pacijenata sa brucelozom (6). Akutni hepatitis je opisan u literaturi u oko 2-3% slučajeva (7). Dok je hepatitis čest i najčešće subklinički, dok je ikterus rijedak. Hepatotropni virusi su najčešći etiološki uzročnici akutnih hepatitisa, ali klinička slika akutnog hepatitisa može se desiti i u toku mnogih bakterijskih infekcija. Jetra kao dio retikuloendotelnog sistema gotovo je uvijek zahvaćena u toku akutne bruceloze, što je praćeno povišenim vrijednostima jetrenih transaminaza. Osim hepatosplenomeglije, koja je gotovo uvijek prisutna, može doći i do razvoja granulomatozne bolesti jetre, hepatičnih apscesa, te kliničke slike akutnog hepatitisa. U praksi su to ipak rijetke kliničke manifestacije. Klinički aspekti hepatične forme bruceloze su opisani širom svijeta, a molekularni i celularni mehanizmi uključeni u oštećenje hepatocita i nastanak imunog odgovora u jetri samo su dijelom opisani u pokušaju da se nađe odgovor o lokalnim mehanizmima koji su odgovorni za inflamatorno oštećenje tokom bruceloze jetre (8). *Brucella species* je intraćelijski patogen sposoban da perzistira u makrofagima domaćina putem inhibicije fagolizozomalne fuzije i da preživljava prolongirano u ćeliji, pritom ne remeteći bazične ćelijske funkcije (9). Infekcija *Brucella spp.* u jetri se dešava kroz T4SS efektore, te protein BPE 005, koji modulira inflamatorni odgovor hepatocita u cilju da kontroliše fibrozni proces. Vjerovatno je da protein BPE005 može učestvovati u formiranju granuloma što može služiti kao rezervoar bakterije, te dovesti do hroniciteta bolesti. Parenhimska nekroza je posmatrana kod pacijenata inficiranih sa *Brucella abortus* i dokazano je da ona inducira ćelijsku smrt hepatocita u mehanizmima koji ovise o funkciji T4SS efektoru (10). Sve zajedno, ova znanja mogu predstavljati okvir za otkriće nekoliko novih terapijskih meta pri razvoju novih lijekova koji mogu biti davani skupa sa antibioticima kako bi se reduciralo oštećenje jetre. Histopatološke analize jetre kod velikog broja

pacijenata sa brucelozom su otkrile parenhimske lezije povezane sa inflamacijom, uključujući fokalne aree ćelijske inflamacije sa minimalnom nekrozom jetrenih ćelija ili prisutnost granuloma različite lokalizacije u parenhimu ili portalnom prostoru (11). Patologija jetrenih granuloma kod infekcije sa *Brucella spp* uobičajeno pokazuje nekrotizirajuće granulome sa perifernim haloom od epiteloidnih ćelija, limfocita, plazma ćelija, kao i polimorfonuklearni infiltrat u nekrotičnom području (12, 13). Uprkos odstupanjima u laboratorijskim nalazima funkcija jetre uglavnom je uredna. Totalni serumski bilirubin može biti povišen, a vrijednosti proteinograma i koagulograma su uglavnom uredni. Najčešća abnormalnost u funkciji jetre su povišene vrijednosti transaminaza i alkalne fosfataze, ali su prolazni. (14). Dokazano je da *Brucella spp* ulazi u interakciju sa hepatocitima inducirajući njihovu smrt procesom apoptoze. Inflamatorna mikrosredina, direktni efekat *Brucella spp* na hepatične ćelije inducira njihovu aktivaciju i pretvara ove ćelije iz njihove aktivne forme u neaktivni fibrinogeni fenotip. *Brucella* inhibira apoptozu inficiranih makrofaga i prevenira razvoj adekvatnog adaptivnog imunog odgovora kroz inhibiciju prezentacije antigena (15, 16). Od 2002. do 2020.godine liječeno je na Odjelu za infektivne bolesti Kantonalne bolnice Zenica ukupno 1225 bolesnika sa brucelozom (17). Svakodnevno se na Odjelu nalazi 5-7 bolesnika sa brucelozom. Klinička slika akutnog hepatitisa uzrokovanog sa *Brucella spp.* javlja se sporadično. Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu epidemiološke ankete, mikrobioloških nalaza (hemokulture, brzi test aglutinacije Rose Bengal, Elisa test na *Brucella spp*) te povoljnim kliničkim odgovorom na ordiniranu terapiju. Dvojna antibiotska terapija se preporučuje. Lijekovi izbora su: ceftriakson, ciprofloksacin, tetraciklini, streptomycin, gentamicin, trimetoprim/sulfometoksazol, rifampicin. Iako su tetraciklini i rifampicin poznati po svojoj hepatotoksičnosti, pogoršanje jetrenih nalaza tokom terapije pacijenata nije zabilježeno (18). Više autora se slaže da se hepatitis uzrokovan sa *Brucella spp.* uspješno liječi dvojnog antimikrobnog terapijom i u odsustvu drugih razloga (npr alkoholna bolest jetre, hepatitis) ciroza jetre se ne razvija, bez obzira na težinu upalnog procesa u jetri (19).

Cilj rada je analizirati slučaj pacijenta koji je liječen na Odjelu za infektivne bolesti KBZ, sa kliničkom slikom akutnog hepatitisa koji je uzrokovan sa *Brucella spp.*

Prikaz slučaja

Pacijent je muškarac u dobi 59 godina, koji se javio na Odjel za infektivne bolesti KBZ u februaru mjesecu 2023 godine. sa simptomima unazad 10 dana u vidu općeg infektivnog sindroma, povišene tjelesne temperature, pojačanog preznoavanja, glavobolje u okcipitalnom dijelu, te ikterusa kože i sklera. Sve druge tegobe po sistemima pacijent je negirao. Nije bilo promjene boje ili konzistencije urina i stolice. Ranije bio ranjavan i primao krv u ratu, hipertoničar. U porodičnoj anamnezi majka ima bolest jetre ali ne zna koju. U epidemiološkoj anamezi ima stoku na okućnici, koristi domaće mliječne proizvode. U fizikalnom nalazu dominira hipodinamija, dehidriranost, evidentan ikterus kože i sklera te palpatorno uvećana jetra. Ostali fizikalni nalaz po sistemima je bio uredan, vitalni parametri su bili uredni, sO₂ 99, TA 120/70, fr 66. U laboratorijskim nalazima, koji su realizirani ambulantno: KS, renalni parametri i jonogram su bili uredni, LDH 640 U/L, AST 620 U/L, ALT 746 U/L, bilirubin 85 μ mol/L, C reaktivni protein 37g/L, RTG slika pluća- uredna. Pacijent se primi na Odjel za infektivne bolesti. Inicijalno se ordinira simptomatska terapija, uz uzorkovanje laboratorijskih i mikrobioloških nalaza. U laboratorijskim nalazima evidentira se diskretna trombocitopenija, sa hiperbilirubijemijom 106 μ mol/L, na račun direktnog bilirubina, sa porastom vrijednosti transaminaza, jonogram uredan, koagulogram i proteinogram uredan. Uradi se EHO abdomena gdje se opiše voluminozna jetra, reflektivnijeg grubljeg parenhima, u smislu difuzne lezije, bez dilatacije bilijarnih vodova, pankreas uredan, slezena urednog smještaja i strukture, promjera oko 143mm, bubrezi uredni. Narednih dana pacijent febricira svakodnevno, uz sve jače izražen ikterus. Ex juvantibus u terapiju se uvede antibiotska terapija ceftriakson-om uz intenzivnu suportivnu terapiju. U kontrolnim laboratorijskim nalazima se evidentira porast vrijednosti bilirubina i aminotransferaza. Ukupni bilirubin sada 131.6 μ mol/L; AST: 1148 U/L; ALT: 1300 U/L; amilaze i lipaze uredne, krvna slika uredna, C-reaktivni protein i prokalcitonin blago povišeni, koagulogram uredan. Pacijent bez izraženih subjektivnih tegoba po sistemima, svakodnevno febrilan, sa jače izraženim ikterusom, hemodinamski stabilan, bez znakova krvarenja, uredne diureze. U nalazima hepatalnih markera HbsAg negativan, antiHCV negativan,

antiHBc pozitivan, antiHBc IgM negativan, antiHBe pozitivan, HbeAg negativan, antiHAV IgM negativan, antiHAV IgG pozitivan, COMBS testovi direktni i indirektni su bili negativni. Ponovi se rendgenogram pluća, koji je uredan. Uradi se i CT abdomena, koji prikaže uvećanu jetru AP promjera oko 182mm, prožetu sitnim mikrocističnim lezijama, bez dilatacije intrahepatalnih žučovoda, kao ni dilatacije d. choledochusa, v. portae voluminoznija, žučni mjehur uredan, lien voluminozan., opiše se na donjem polu lijevog bubrega hipodenzna zona suspna Tm promjenu u parenhimu promjera oko 24mm. Preporuči se MRI abdomena. U mikrobiološkim nalazima: Rose Bengal test pozitivan, te nalazi hemokultura X3 sa izolatom *Brucella species* koja je multisenzitivna (S: gentamicin, ceftriakson, azitromicin, ciprofloksacin, trimetoprim/sulfometoksazol, rifampicin).

U terapiji se uz ceftriakson doda gentamicin parenteralno, uz ostalu intenzivnu simptomatsku terapiju. Serologija na *Brucella species* nije rađena zbog nedostatka reagensa.

Narednih dana pacijent subjektivno bolje, već od trećeg dana dvojne antibiotske terapije ulazi u afebrilnost, glavobolja manje izražena, ali i dalje objektivno hipodinamičan, jače ikteričan. U laboratorijskim nalazima evidentira se dalji porast vrijednosti bilirubina, na račun direktnog, blaga hipoalbuminemija, uz blagi pad vrijednosti transaminaza. (KS osim blage trombocitopenije 141, uredna). Tek 10-tog dana dvojne antibiotske terapije dobije se pozitivan i laboratorijski odgovor na ordiniranu terapiju, kontrolni bilirubin i transaminaze u značajnom padu.

Narednih dana hospitalizacije i do otpusta pacijent je subjektivno bez tegoba po sistemima, objektivno urednog fizikalnog nalaza po sistemima, anikterične kože i sklera, osim zadržavanja blaže hepatosplenomegalije. Kontrolni laboratorijski nalazi aminotransferaze u padu, kao i vrijednosti ukupnog bilirubina 31,5 μ mol/L, AST: 41/37 U/L; ALT: 71/45 U/L; Gama GT: 79 U/L; ALP: 114 U/L; Pacijent je na Odjelu za infektivne bolesti liječen ukupno 15 dana dvojom antibiotskom parenteralnom terapijom ceftriaxon i gentamicin, što je praćeno pozitivnim kliničkim odgovorom i laboratorijski verificiranim padom u vrijednostima bilirubina i aminotransferaza, nakon čega se nastavi kombinirana peroralna terapija doksiciklin i ciprofloksacin. Obzirom na dobro kliničko stanje pacijent se otpusti kući uz preporuku

za nastavak peroralne terapije, te uz ambulantni nadzor infektologa. Terapija predviđena u ukupnom trajanju od tri mjeseca. Zbog CT-om opisane suspektne Tm promjene na bubregu indicirana je dalja dijagnostička obrada od strane urologa.

Tabela 1. Laboratorijske vrijednosti tokom sedmica hospitalizacije i terapije

Sednice liječenja	Prvih 5 dana th/ ceftriakson	7 dana terapije ceftriakson + gentamicin	10 dana terapije ceftriakson + gentamicin	15 dana terapije ceftriakson + gentamicin	SI mjerne jedinice
Ukupni bilirubin $\mu\text{mol/L}$	131.6	184.7 / 230	83.0	31,5	5.0-21.
Direktni bilirubin $\mu\text{mol/L}$	100.4	116.2 / 136	78	28	0.0-5.1
AST U/l	1148	554	69	41/37	27-34
ALT U/l	1300	786	249	71/45	10-49
LDH U/l	640	339			110-248
ALP U/l		142	178	114	40-130
CRP g/L	37	49	21	<5	0.010

Diskusija

U literaturi se zahvaćenost jetre u brucelozi opisuje u oko 40% slučajeva, i to oko 1% klinički jasnih hepatitisa i oko 38,5% slučajeva anikteričnih hepatitisa. U studiji koju su vodili Cervantes F. i ostali, gdje su pratili zahvaćenost jetre kod bruceloze u 40 pacijenata sa akutnom brucelozom, serumske vrijednosti transaminaza su bile 1,5 puta veće od gornje granice, kao i vrijednosti alkalne fosfataze (20). U praksi se kod pacijenata liječenih na našem Odjelu zbog akutne bruceloze lako povišene vrijednosti transaminaza redovno susreću. U drugoj studiji gdje je posmatrano 140 pacijenata sa brucelozom, lako

povišene vrijednosti transaminaza su detektovane u 27,9% pacijenata, dok je u studiji koji su vodili Isilak Demir M i ostali, 25% pacijenata od 60 posmatranih imalo elevirane vrijednosti transaminaza (21,22). U pojedinačnim prikazima slučajeva akutnog hepatitisa uzrokovanog *Brucellom spp* sa višestrukim porastom vrijednosti transaminaza i bilirubina detektovan je dobar klinički i laboratorijski odgovor na ordiniranu peroralnu terapiju rifampicinom i doksiciklinom. Nije detektovana lijekovima inducirana hepatotoksičnost u toku tretmana, a postignut je pozitivan klinički i laboratorijski odgovor na ordiniranu terapiju (23, 24). Kod prikazanog slučaja vrijednosti transaminaza i bilirubina su bile višestruko povišene, i to na račun direktnog bilirubina, a u fizikalnom nalazu je dominirala febrilnost i ikterus. Nakon provedene dvosedmične kombinovane antibiotske terapije bilježi se klinički i laboratorijski odgovor na provedenu terapiju, pacijent ulazi u afebrilnost, sa postepenim padom u vrijednostima bilirubina i aminotransferaza.

Zaključak

Bruceloza se može manifestirati različitom kliničkom slikom i u endemskim regionima mora se misliti i na nju kao mogućeg etiološkog uzročnika akutnog hepatitisa. Diferencijalno dijagnostički kod povišenih vrijednosti transaminaza treba uvijek isključiti *Brucellu spp* kao etiološkog uzročnika. Povišene vrijednosti aminotransferaza sa hepatosplenomegalijom su gotovo redovne kod akutne forme bruceloze, ali klinička slika akutnog hepatitisa se u praksi rijetko susreće. Kod prikazanog slučaja nađe se stanje nakon preboljelog B hepatitisa, što također može predstavljati riziko faktor za teži klinički oblik bolesti. Za akutni hepatitis uzrokovan *Brucellom species* preporučuje se provesti dvojni antibiotsku terapiju u minimalnom trajanju od 3 mjeseca.

Reference

1. Lejla Čalkić, Lejla Bajramović-Omeragić Akutni hepatitis uzrokovan brucelom Acta MedCroatica 2017; 71:133-6.
2. Ahmetagić S, Porobić-Jahić H, Koluder N I sur. Brucellosis in children in Bosnia and Herzegovina in the period 2000-2013. Med Glas 2015; 12 (2):177-82.
3. Krkić-Dautović S, Hadžović-Čengić M, Mehanić S I sur Brucellosis- emerging zoonosis in Bosnia and Herzegovina. Int J Infect Dis 2010; 14:161
4. Nascimento Soares C, Medeiros Angelim JA, Otavio Brandão C, Queiroz Santos R et al. Neurobrucellosis: the great mimicker Rev Soc Bras Med Trop 2022; 55:e0567-2021.
5. Mesner O, Riesenberk K, Biliar N et al. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. Clin Infect Dis 2007; 45:e135-e140.

6. Bosilkovski M, Krteva LJ, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovka K Human Brucellosis in Macedonia 10 Years of Clinical Experience in Endemic Region. *Corat Med J* 2010; 51:32736
7. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. the *bmelitensis* genome. *N Engl J Med* 2005; 352:2325–36.
8. Cervantes F, Carbonell J, Bruguera M, Force L, Webb S. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgraduate medical journal* 1982; 58(680):346–50.
9. Bosilkovski M, Terapijski pristup i praćenje bolesnika oboljelih od bruceloze, Interdisciplinarni simpozij "20 godina bruceloze u Bosni i Hercegovini", 2021.
10. Arriola Benitez PC, Pesce Viglietti AI, Herrmann CK, Dennis VA, Comerchi DJ, Giambartolomei GH et al. *Brucella abortus* promotes a fibrotic phenotype in hepatic stellate cells, with concomitant activation of the autophagy pathway. *Infect Immun* 2018; 86, e00522–17.
11. Akritidis N, Tzivras M, Delladetsima I, Stefanaki S, Moutsopoulos HM, Pappas G. The liver in brucellosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 5:1109–12.
12. Colmenero Jde D, Queipo-Ortuño MI, Maria Reguera J, Angel Suarez-Muñoz M, Martín-Carballino S, Morata P. Chronic hepatosplenic abscesses in Brucellosis. Clinico-therapeutic features and molecular diagnostic approach. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42:159–67.
13. Villar JM, Garrote D, Villegas MT, Alvare MJ, Mansilla A, Ferrón JA. Hepatic brucelloma. *J Am Coll Surg* 2005; 194:86.
14. Madkour MM. Gastrointestinal brucellosis, in *Madkour's Brucellosis, 2nd ed*, eds M. M. Madkour (Berlin: Springer-Verlag) 2007; 150–8.
15. de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, Rossetti CA, Adams LG. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of *Brucella*-host interactions. *Am J Pathol* 2015; 185:1505–17.
16. Giambartolomei GH, Zwerdling A, Cassataro Bruno L, Fossati CA, Philipp MT. Lipoproteins, not lipopolysaccharide, are the key mediators of the proinflammatory response elicited by heat-killed. *Brucella abortus*. *J Immunol* 2004; 173:4635–42.
17. Hadžić E, Suljić E, Begić A, Efendić A, Šestić S, Bašić F, Učestalost spondilodiscitisa u prevakcinalnoj i postvakcinalnoj eri bruceloze, u Centralnoj Bosni i Hercegovini, Interdisciplinarni simpozij "20 godina bruceloze u Bosni i Hercegovini", 2021.
18. Čalkić L, Bajramović-Omeragić L, Akutni hepatitis uzrokovan brucelom. *Acta Med Croatica* 2017; 71:133-6.
19. Talley NJ, Eckstein RP, Gattas MR, Stiel D. Acute hepatitis and *Brucella melitensis* infection; clinicopathological finding. *Med J Aust* 1988; 148 (11): 587-8.
20. Cervantes F, Carbonell J, Bruguera M, Force L, Webb S. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgraduate medical journal* 1982; 58(680):346–50.
21. Gürsoy B, Tekin-Koruk S, Sirmatel F, Karaağaç L. Bruselloz: 140 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2008; 21(3):101–4.
22. Demir MI, Kader Ç, Çolak NY, Kocabiyik O, Erbay A, Şebnem ER. Evaluation of Brucellosis Cases. *Bozok Tıp Dergisi* 2017; 7(3):47–51.
23. Denk A, Özden M. A case of brucellosis presenting with acute hepatitis and bicytopenia. *Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*. 2015; 23(2):178–81.
24. Çavuş B, Çaydaşı Ö, Aktan A, Ayaz E. Brucellosis as the Cause of Non-Viral Bacterial Hepatitis: A Case Report. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 17;6(7):1260-2. Top of Form

Prikaz slučaja

KOLIZIJSKI TUMOR

Lejla Mujbegović¹, Alma Mekić Abazović², Tea Kosić Šošić¹, Senada Čoloman Mušić¹

Odjel patologije;
Odjel onkologije i radioterapije,
Kantonalna bolnica Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Kolizijski tumor

Autor za korespondenciju:

Lejla Mujbegović
Odjel za patologiju
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67
72 000 Zenica
Bosna i Hercegovina
Tel. 032-447242
Mail: lejla.mujbegovic@gmail.com

Sažetak

Kolizijski tumor je vrlo rijedak entitet a podrazumijeva koegzistenciju dvije neoplazme na istom anatomskom mjestu. Najčešća kombinacija je melanocitni nevus sa baseocelularnim karcinomom. Patogeneza kolizijskih neoplazmi je nepoznata i predmet je nagađanja. Hronična izloženost sunčevoj svjetlosti kritičan je čimbenik za razvoj melanoma i drugih vrsta raka kože kao što su BCC i karcinom skvamoznih stanica (SCC).

Ključne riječi: kolizijski tumor, BCC, maligni melanocitni tumor, bifazični maligni kutani tumor.

Uvod

Koegzistencija dva histološki različita tumora na istom anatomskom mjestu naziva se kolizijski tumor. Iako rijetka, u literaturi je prijavljena kombinacija dvaju malignih tumora kože kao što su melanom i karcinom bazalnih stanica (BCC) (1). Prvi prijavljeni slučaj melanoma s BCC-om predstavio je Kao 1983. godine, a do sada postoji oko 30 prijavljenih slučajeva. Izazov u dijagnozi ovakvih tumora je šansa za proglasiti melanom pigmentnim bazocelularnim karcinomom, te je imunohistoekmija vrlokorisna u dijagnozi ovakvih promjena (2).

Karcinom bazalnih stanica kože prvenstveno je potaknut genetskim mutacijama koje uzrokuju nekontroliranu aktivaciju intracelularnog puta što dovodi do poboljšane proliferativne sposobnosti bazalnih stanica i molekularnih promjena u genu supresora tumora p53. Većina slučajeva karcinoma bazalnih stanica javlja se sporadično, ali se također mogu pojaviti kao manifestacija sindroma

rijetkog nasljednog bazalocelularnog nevusa u vezi s molekularnim aberacijama zametne linije intracelularnog signalnog puta (3-5).

Melanomi kože glave i lica obično su tipa lentigo maligna koji se obično povezuje s čestim, umjerenim kroničnim izlaganjem UV zračenju (1).

Prikaz slučaja

Muškarac star 82 godine primljen je na Odjel plastične i rekonstruktivne hirurgije s nodularnim tumorom kože zigomatične regije lica lijevo. Napravljena je eksciziona biopsija te se patohistološkom analizom posumnja na kolizioni tumor koji se sastoji od melanocitnog tumora sa BCC. BCC se širio površno. Mješoviti element sadržavao je karcinom bazaloidnih stanica i neoplazmu s melanotskim karakteristikama, u kojoj su uočene stanične atipije.

Imunohistohemijskom analizom se dobije nizan proliferativni faktor Ki 67, a S-100 ne potvrdi postojanje nevocita, te se isključi sumnja na kolizijski tumor.

Diskusija

Kolizijski tumori koji sadrže melanom i druge vrste raka kože već su opisani u literaturi, ali je miješanje dvije neoplazme u istom kožnom entitetu rijetko (2).

Postoje različite hipoteze o razvoju ovakvih tumora gdje jedna hipoteza sugerira nastanak dva tumora odvojeno, dok druga sugerira da se ponasanje epitelnih tumora mjenja u ovisnosti od citokina i faktora rasta koji na taj način induciraju kolonizaciju melanocita (3,4).

Biološko ponašanje kolizijskog tumora izravno ovisi o najagresivnijoj neoplazmi, a to je melanom. Kolizijski tumor ne uključuje miješanje komponenti, već jasno odvojene melanocitne i epitelne stanice (6).

Obzirom da nismo dokazali u našem slučaju postojanje kolizijskog tumora, široka ekscizija i praćenje je bilo dovoljno za pacijenta, ali zelimo naglasiti važnost razmišljanja i mogućnosti ovakvih tumora, jer bolesnici sa kolizijskim tumorima koji uključuju melanom trebaju intenzivno praćenje tijekom 5-10 godina radi otkrivanja mogućih lokalnih ili udaljenih recidiva. Bolesnici s poviješću melanoma imaju 10% vjerojatnosti razvoja melanoma u 5 godina (1-3,7).

Reference

1. Boyd AS, Rapini RP. Cutaneous collision tumors: an analysis of 69 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1994; 16:253–7.
2. Papa G, Grandi G, Pascone M. Collision tumor of malignant skin cancers: a case of melanoma in basal cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2006; 202:691–4.
3. Hirakawa E, Miki H, Kobayashi S, Nomura Y, Ohmori M. Collision tumor of cutaneous malignant melanoma and basal cell carcinoma. *Path Res Pract* 1998; 194:649–53.
4. Donovan J. Review of the hair follicle origin hypothesis for basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2009; 35:1311–23.
5. Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2:570–9.
6. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987; 123:340–4.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma Vol 2. Fort Washington: NCCN, 2009.

NEUROBRUCELOZA DJEČIJE DOBI

Zahirović Nadira¹, Ibrahimagić-Suljić Enisa¹, Hadžić Eldira¹, Aida Hatibović²

¹Odjel za infektivne bolesti;

²Odjel za mikrobiološku dijagnostiku Kantonalna bolnica Zenica, Zenica; Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Neurobruceloza

Autor za korespondenciju:

Nadira Zahirović
Odjel za infektivne bolesti
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica
Bosna i Hercegovina
E-mail: nadirazahirovic91@gmail.com

Sažetak

Bruceloza je najčešća antropozoonoza u svijetu, a uzrokuje je intracelularna bakterija iz roda *Brucella species*. Neurobruceloza je rijedak klinički oblik bruceloze. Može zahvatiti centralni i periferni nervni sistem, prezentirajući se sa varijabilnim kliničkim simptomima i znacima. Neur obruclloza je zastupljena u 1,7%-10% pacijenata sa brucelozom.

Prikazan je slučaj neurobruceloze kod petogodišnje djevojčice, koja se manifestirala akutnim meningitisom i fokalnim neurološkim ispadima. Dijagnoza je postavljena na osnovu pozitivne epidemiološke anamneze, pozitivnog testa aglutinacije (Rose Bengal) i citobiohemijskog nalaza cerebrospinalnog likvora. Mikrobiološkim i serološkim pretragama isključeni su drugi mogući etiološki uzročnici, a imaging pretragama isključena je druga patologija centralnog nervnog sistema. Pozitivan klinički odgovor i singifikantan pad u vrijednostima proteina i broju stanica u likvoru postigne se tek nakon ordiniranja trojne antibiotske terapije. Terapija je provedena u ukupnom trajanju od tri mjeseca, te se evidentira potpuni klinički oporavak djevojčice bez zaostalih neuroloških sekvela, te uredan biohemijski i citološki nalaz likvora.

Ključne riječi: *Brucella species*, neurobruceloza, meningitis

Abstract

Brucellosis is most common antropozoonosis in the world, caused by intracelullare bacteria genus *Brucella species*. Neurobrucellosis is rare clinical case of brucellosis. It can affect both central or peripheral nervous sistem, presenting with a variety of clinical symptoms and signs. Neurologic involvement due to brucellosis was reported in 1,7-10% of the patients with brucellosis.

We present a case of neurobrucellosis in five year old female, that is manifest with acute meningitis and focal neurological signs. Diagnose is made by positive epidemiological history, positive aglutination test (Rose Bengal test) and biocytochemical findings in cerebrospinal fluid. By microbiological and serological tests we excluded others possible etiological causes, and by imaging tests we excluded any other pathology of central nervous sistem. Positive clinical response and significant decrease in protein values and number of cells in cerebrospinal fluid is marked only after prescribing triple antibiotic therapy. Therapy is given in duration of three months, and we marked totally clinical recovery of the girl without any neurological sequelae, and regular biocytochemical findings in cerebrospinalfluid.

Key words: *Brucella species*, nerubrucellosis, meningitis

Uvod

Bruceloza je endemski vezana za područje Bosne i Hercegovine (BiH), sa konstantnim rastom broja slučajeva od 2001. godine i kulminacijom broja oboljelih ljudi i životinja u 2008. godini (1-6). Godišnje u svijetu oboli 500 000 ljudi. Incidenca bruceloze u endemskom području je 0,01-200 slučajeva na 100 000 stanovnika (7). Pojavljuje se u cijelom svijetu, a područja visokog rizika uključuju države Mediteranskog primorja, Istočne Evrope, Mexico, Južna i Centralna Amerika, Azija, Afrika i Karibi, kao i Bliski Istok (8.)

U Zeničko-dobojskom kantonu (ZDK) i Srednjo-bosanskom kantonu (SBK) postoji velika incidenca obolijevanja od bruceloze kod svih dobnih skupina. U desetogodišnjem periodu od 2010. do 2020. godine je upuno liječeno pedesetšest djece starosti do osamnaest godina zbog bruceloze na Odjelu za infektivne bolesti Kantonalne bolnice Zenica (KBZ) (9). Bolest pokazuje geografsku distribuciju i vezana je za pojedina endemična područja (8). Bruceloza je poznata kao "undulantna", "mediteranska", ili "malta groznica", primarno zoonoza uzrokovana bakterijom roda *Brucella*. To je gram negativna, intracelularna, aerobna bakterija, a poznato je 6 vrsta, od koje 4 uzrokuju brucelozu kod ljudi. (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis*) (10). Ruralna domaćinstva su posebno predisponirana za obolijevanje, ljudi koji uzgajaju goveda, ovce i koze, zbog direktnog kontakta sa inficiranim životinjama i njihovim izlučevinama. Najčešći put infekcije jeste direktan kontakt sa oboljelim životinjama, prodor bakterije kroz kožu i sluznice, kontaminacija kroz rane ili inhalacija, zatim konzumiranje nepasteriziranog mlijeka i svježih produkata kao što je svježe mlijeko, maslac i sir. *Brucella* može preživjeti u ovim produktima dvije sedmice do tri mjeseca (11). Direktan prijenos bruceloze sa čovjeka na čovjeka je rijedak, kao i transmisija putem seksualnog kontakta, transplantacijom tkiva, transfuzijom krvi, transplacentarno i dojenjem (12). U prvoj fazi bolesti javljaju se opći simptomi: malaksalost, gubitak apetita, vrućica, glavobolja, te bolovi u zglobovima. U drugoj fazi (faza generalizacije i prolazne lokalizacije uzročnika) vrućica je intermitentnog tipa i javljaju se: obilno znojenje, bolovi u zglobovima, adenopatija i splenomegalija. Tek u trećoj fazi (lokalizacija na jednom organu ili sistemu) kliničkom slikom dominiraju simptomi zahvaćenog organa (koštano-zglobni sistem, limfne žlijezde, koštana srž, jetra, srce, središnji živčani sistem, genitourinarni sistem)

(13,14). Obično se ne pomišlja na brucelozu kao uzrok meningitisa, što dovodi do kasne dijagnoze bolesti. Neurološke manifestacije mogu biti: meningitis, meningoencefalitis, encefalitis, kranijalne neuropatije, intrakranijalna hipertenzija, tromboza venskih sinusa, radikulitis, periferna neuropatija, mijelitis, i psihijatrijske manifestacije (15,16). Neurobruceloza se uglavnom dijagnosticira dva do dvanaest mjeseci nakon početka simptoma (17).

Dijagnoza bolesti postavlja se na osnovu epidemiološke ankete, karakterističnih simptoma, mikrobioloških nalaza (pozitivan nalaz HK, brzi test aglutinacije Rose Bengal, serologija), citobiohemijskog nalaz likvora, imaging pretrage. Lijekovi efikasni u tretmanu neurobruceloze su doksiciklin, rifampicin, ceftriakson, trimetoprim sulfometoksazol, streptomycin i ciprofloksacin, a preporučena dužina terapije je od tri do 6 mjeseci, dok se klinički simptomi ne povuku i dok se vrijednosti u likvoru ne vrate na normalu. Kombinacija dva ili tri antibiotika je obavezna.

Cilj rada je analizirati slučaj petogodišnje djevojčice sa neurobrucelozom, koja je liječena na Odjelu za infektivne bolesti Kantonalne bolnice Zenica.

Prikaz slučaja

Djevojčica starosti pet godina 25.02.2023. godine se javila prvobitno na Odjel pedijatrije zbog žarišnih neuroloških ispada: poremećaja hoda, poremećaja ponašanja, sporadičnog povraćanja, te diskretne lijevostrane slabosti tijela, koji nisu bili praćeni općim infektivnim sindromom. To je prvi put da djevojčica ima ove tegobe i sve druge simptome po sistemima djevojčica je negirala. Do tada uglavnom bila zdrava. Redovno vakcinisana. Porodična anamneza nespecifična. Socioepidemiološka anamneza: ukućani zdravi, starija sestra trenutno koristila lijekove zbog bola u kičmi. Epidemiološki podaci (naknadno dobijeni): pozitivan direktan kontakt sa ovčama, konzumacija domaćih mliječnih proizvoda. Negativna anamneza na ubod krpelja i traumatu i na COVID19.

U fizikalnom statusu djevojčica u dobi od 5 godina, TM 23 kg, TV 119 cm, afebrilna, eupnoična, euhidrična, svjesna, komunikativna, orijentisana, usporenog ali suvislog odgovara na postavljena pitanja. U grubom neurološkom statusu: samostalno pokretna, hod na široj osnovi, prvobitno uredan, potom nesiguran, skreće u lijevu stranu, potom povlači lijevo stopalo

po podlozi. Hod na prstima izvodi, na petama ne. Lijeva ruka i noga tonu u AGP. GMS lijevo na oba ekstremiteta oslabljena. Refleksi uredni simetrični. Senzibilitet očuvan obostrano simetrično. U Rombergu se njiše, lijeva ruka tone, desno prisutan grubi tremor. Probe koordinacije ne izvodi, ne surađuje. Meningealni znaci kompletno negativni. Nalaz na kranijalnim nervima uredan. Ekstremiteti aktivno i pasivno pokretni, bez edema i deformiteta. Tonus i trofika muskulature uredni. Ostali fizikalni nalaz je bio uredan, kao i vitalni parametri TA 100/70 mm Hg. Sat O2 96%, fr 124/min.

Odmah po prijemu se realizira CT glave i pregled očnog dna – koji su uredni. RTG slika pluća i UZV abdomena- uredni.

BAT test na COVID19 negativan.

Laboratorijski nalazi: CRP, krvna slika, urea, kreatinin, jonogram, transaminaze, LDH, amilaze i lipaze, GGT, acidobazni status, nalaz urina, nađu se uredni.

Nakon isključenja drugih uzroka neuroloških ispada, metaboličkog disbalansa i neuroloških oboljenja, konsultira se infektolog, koji realizira lumbalnu punkciju: likvor je prašinst, bezbojan, sa brojem stanica u likvoru 574, broj eritrocita u likvoru oko 160. Bojenje po Löffleru- pozitivan na bakterije. Diferencijalne stanice u likvoru: Polimorfonukleari 89 % Limfociti 10 % Podražajne forme limfocita 1. Biohemijski nalaz likvora pokaže proteinorahiju od 5,4, hipoglikorahiju ŠUK/ ŠUL 11,3/3,2.

Djevojčica se premjesti na Odjel za Infektivne bolesti sa dijagnozom akutnog meningitisa, te se empirijski u terapiju ordinira Ceftriakson i Aciklovir uz uzorkovanje mikrobioloških nalaza. U narednom toku hospitalizacije djevojčica subjektivno i objektivno u poboljšanju, ali povremeno ćutljiva, sporadično povraća, hipodinamićna, hod postepeno bolji, ali i dalje nesiguran. Nakon deset dana terapije, realizira se kontrolna lumbalna punkcija: likvor bezbojan, prašinst, stanica 590, od toga dominiraju polimorfonukleari, limfociti 20. Biohemijski proteinorahija, sada u porastu 6,3, hipoglikorahija ŠUK /ŠUL 7,2/1,4. Spora rezolucija klinićke slike i perzistiranje nalaza u likvoru zahtijeva proširenje dijagnostićke obrade. Urade se opšti laboratorijski nalazi koji su uredni.

Realizira se EEG nalaz, te pregled neuropedijatra. EEG pokaže nespecifićne promjene iznad obje hemisfere što

govori u prilog disfunkcije lakog stepena izraćenosti. Neuropedijatar ne nađe neurološkog ispada tokom pregleda, osim adinamije i straha od pregleda.

MRI neurokranijuma uredan, bez MRI znakova akutnog meningitisa.

U proširenoj dijagnostici: pozitivan Rose Bengal test, nalazi hemokulturax3 negativni, mikrobiološka analiza likvoraX2 negativna, nalaz direktne mikroskopije likvora na Mycobacterium tuberculosis negativan, nalaz likvora na Lowenstein (nakon 6 sedmica - negativan). Elisa test na Brucella species nije realiziran usljed nedostatka reagencije. U realiziranim serološkim testovima Elisa na HSV tip 1 i 2 (28.02 i 14.03.) IgM negativan 0,361/0,228 , IgG pozitivan 7,129/ 9,894 – u smislu ranije prokuženosti, Elisa na CMV IgM negativan, IgG pozitivna 51 UA/ml, Elisa na Lyme boreliozu IgM negativan, IgG negativan i ASTO 200. Kvantiferon test negativan.

Ordinira se trojna antibiotska terapija, Ceftriakson i Gentamicin parenteralno, te Rifampicin suspenzija peroralno. Narednih dana hospitalizacije djevojčica je vidno boljeg klinićkog stanja, aktivnija, samostalno pokretna, ne povraća, veselija, urednog neurološkog nalaza. Nakon deset dana kombinovane antibiotske terapije realizira se kontrolna lumbalna punkcija. Dobijeni likvor bistar, bezbojan, citobiohemijski nalaz likvora u poboljšanju (proteinorahija 3,5, hipoglikorahija 4,2/1,6, hloridi uredni, stanica 120, dominiraju limfociti, bez bakterija). Nakon četiri sedmice kombinovane antibiotske terapije, postignut je klinićki odgovor i poboljšanje citobiohemijskog nalaza u likvoru. Djevojčica se otpušta na dalji kućni tretman uz preporuku za nastavak peroralne terapije (Trimetoprim/sulfometoksazol + Rimfapicin suspenzija) do kontrolnog pregleda,

Nakon tri mjeseca antibiotske terapije djevojčica se javlja na planiranu hospitalizaciju radi realizacije kontrolne lumbalne punkcije. Subjektivno bez tegoba, urednog fizikalnog nalaza po sistemima, urednog neurološkog nalaza. Realiziraju se laboratorijski nalazi koji su uredni. Uradi se lumbalna punkcija: citološki: 4 stanice u likvoru, bez eritrocita, biohemijski: ŠUK/ ŠUL 3,5/1,6, proteini 0,7, hloridi uredni. Obzirom na povoljan klinićki odgovor na terapiju i uredan nalaz likvora iskljući se antibiotska terapija. Djevojčica je na otpustu oporavljena, urednog fizikalnog nalaza po sistemima.

Tabela 1. Citološki i biohemijski nalaz likvora u toku hospitalizacije

Biohemijski i cito-loški nalaz likvora	1.sedmica hospitalizacije	2.sedmica hospitalizacije /th Ceftriaksonom	4.sedmica hospitalizacije /trojna antibiotska terapija	Nakon 3mjeseca provedene kombinovane antibiotske terapije	SI jedinice
ŠUK/ŠUL	11,3/3,2	7,2/1,4	4,2/1,6	3,5/1,6	2,17-5mmol/L
Proteini	5,4	6,3	3,5	0,7	0,12-0,6g/L
Hloridi	uredni	uredni	uredni	uredni	111-126mmol/L
Broj leukocita	574	590	120	4	
polimorfonukleari	89%	80%	20%	/	
limfociti	10%	20%	80%	/	
Podražajne forme limfocita	1 %	/	/	/	

Diskusija

Bruceloza je infektivna bolest endemskog karaktera u BiH, osobito u ZDK i SBK. Svakodnevno se na Odjelu za Infektivne bolesti nalazi 10-tak pacijenata oboljelih od bruceloze. U posljednje dvije godine, tri slučaja neurobruceloze su liječena na Odjelu za Infektivne bolesti KBZ i svi su uspješno oporavljeni.

Neurološke komplikacije bruceloze nisu česte, ali su jako važan klinički entitet, koji može zahvatiti centralni i periferni nervni sistem (18). Najčešća forma bolesti jeste meningitis. U jednoj studiji od 187 slučajeva u 37 publikacija, meningealna iritacija je bila najčešći simptom prijavljen u 37% slučajeva (19).

Prema autorima jedne studije kriterijumi koji su dovoljni za dijagnozu neurobruceloze su: 1. neurološka disfunkcija koja se ne može objasniti drugim neurološkim bolestima, 2. abnormalan nalaz likvora sa proteinorahijom i limfocitnom pleocitozom, 3. pozitivna kultura likvora na Brucellu ili pozitivan titar IgG antitijela na Brucellu iz krvi ili likvora, 4. dobar klinički odgovor na ordiniranu terapiju sa singifikantnim padom u vrijednostima proteina i broju stanica u likvoru.

Sva 4 kriterijuma moraju biti ispunjena za dijagnozu (20). Guven i ostali dijagnosticirali su neurobrucelozu sljedeći sljedeće kriterijume: 1. simptomi i znaci suspektni za neurobrucelozu, 2. izolacija Brucelle sp iz likvora i /ili prisutnost antiBrucella antitijela u likvoru i/ili prisustvo antiBrucella antitijela u serumu 3. prisustvo limfocitoze, proteinorahije i hipoglikorahije, 4. patološki znaci na MRI ili CT-u neurokranijuma (21). Erdem i ostali opisuju hronični Brucella meningitis na osnovu sljedećih kriterijuma: 1. prisutnost kliničkih neuroloških simptoma preko

4 sedmice, 2. tipični znaci u likvoru za meningitis: proteini >50mg/dl, pleocitoza >10/mm³, ŠUL <0,5, 3. pozitivna bakteriološka kultura ili serološki test u likvoru ili pozitivan Rose Bengal test u krvi, ili pozitivna kultura koštane srži, 4. nepostojanje bilo koje druge neurološke dijagnoze(22). Ovi kriterijumi su se koristili i kod 177 pacijenata sa hroničnim brucela meningitisom ili meningoencefalitisom u multicentričnoj retrospektivnoj studiji u Istanbulu. Bazirano na rezultatima studije analizirana je i senzitivnost i specifičnost brzih testova aglutinacije za brucelozu, RBT i SAT testa. Senzitivnost ovih testova je bila 96% za RBT, SAT test 94%, 78% za likvor - SAT, i 71% za RBT- likvor. (23)

Tabela 2. Senzitivnost laboratorijskih metoda

	Senzitivnost u serumu	Senzitivnost u CSL
Standardni aglutinacijski test	94%	78%
Rose Bengal test	96%	71%
ELISA IgM	70%	80%
ELISA IgG	91%	80%
Automated Culture	37%	25%

Ps1: The CSF sensitivity of conventional culture range 9%.

Ps2: Unfortunately, specificities were not available in the literature

Izvor: **PMC full text:** Rev Soc Bras Med Trop. 2022; 55: e0567-2021.

Published online 2022 Apr 8.doi:10.1590/0037-8682-0567-2021

Epidemiološka anketa je jako bitna i može dovesti do pravilne dijagnoze i adekvatnog tretmana bruceloze. Rana detekcija i tretman su glavni prediktori uspjeha liječenja, te povoljnog ishoda neurobruceloze (24). Brucella se može izolirati kod samo 15% pacijenata iz likvora (25). Pacijenti sa neurobrucelozom mogu

imati negativan serološki test na brucelu u likvoru i serumu. Kada je bakteriološki likvor negativan, PCR može biti alternativni način dijagnostike (26). Kod neurobruceloze slikovne radiološke pretrage mogu biti (CT ili MRI): potpuno urednog nalaza, pojačano kontrastno bojenje meninga, promjene na bijeloj supstanci, te vaskularne promjene (27). Opisane su promjene u sivoj i bijeloj masi, kao i infarkti prednjeg limbičkog korteksa i lijeve internalne kapsule kao i putamenalne infarkcije kod neurobruceloze. Diferencijalno dijagnostički u odnosu na MRI nalaz dolaze u obzir tuberkuloza kao granulomatozna bolest i sarkoidoza (28).

Dijagnoza neurobruceloze može biti postavljena unatoč negativnoj kulturi u likvoru i serologiji, a bazirano na dobrom kliničkom odgovoru i rezolucijom abnormalnosti u CSF tokom antibruceloznog tretmana (29). Lijekovi efikasni u tretmanu neurobruceloze su doksiciklin, rifampicin, ceftriakson, trimetoprim sulfametoksazol, streptomycin i ciprofloksacin, a preporučena dužina terapije je od tri do 6 mjeseci, dok se klinički simptomi ne povuku i dok se vrijednosti u likvoru ne vrate na normalu. Kombinacija dva ili tri antibiotika je obavezna (30). Po Karsenovoj studiji protokol liječenja sadrži ceftriakson, rifampicin i doxyciklin u periodu od četiri sedmice, sa nastavkom rifampicin i doxyciklin još četiri sedmice (25). Kao prva linija terapije preporučuje se ceftriakson u dozi 100mg/kg TT (jer odlično prodire u centralni nervni sistem), kroz prvih četiri do šest sedmica, u adiciji sa rifampicinom i doksiciklinom najmanje 12 sedmica. Kombinacija doksiciklina, rifampicina, i trimetoprim/sulfametoksazola (TMP-SMX) je druga linija i može se koristiti minimalno dvanaest sedmica (31). Kratkotrajna kortikosteroidna terapija može biti efikasna, jer reducira mogućnost nastanka rezidualnih deficita povezanih sa arahnoiditisom, optičkim neuritisom i demijelinizacijom. Izgleda da kortikosteroidi štite tkivo od efekta bakterijskih toksina i reduciraju incidencu dugoročnih komplikacija, ali ne postoje kontrolirane studije koje

su proučavale efekat kortikosteroidne terapije kod bruceloze. Dokaz o efektivnosti steroidne terapije dolazi iz prikaza slučajeva pojedinačnih radova, posebno kod demijelinizirajućih bolesti. Steroidi su također korišteni u nekoliko težih slučajeva kao što je arahnoiditis, zahvaćenost kranijalnih nerava, mijelopatija, povišen intrakranijalni pritisak, optički neuritis ili edem papile. (32).

Pacijenti koji su liječeni zbog neurobruceloze na Odjelu za Infektivne bolesti nisu primali kortikosteroidnu terapiju, a svi pacijenti su imali povoljan klinički odgovor na provedenu antibiotsku terapiju.

Pacijenti se moraju kontrolisati svaka tri mjeseca, zbog mogućih i čestih relapsa. Ukoliko je nalaz likvora patološki i klinički simptomi ne jenjavaju preporučuje se nastaviti terapiju šest mjeseci (29). Stopa relapsa kod pacijenata koji su tretirani je 5-15%, najčešće nakon prvih šest mjeseci terapije. Terapijski neuspjeh je čest i povezuje se sa kraćom dužinom antibiotskog tretmana, a zbog perzistencije bakterije intracelularno (33). Sekvele unatoč provedenoj odgovarajućoj antibiotskoj terapiji su opisane u literaturi. One su izraženije ukoliko pacijent ima encefalitis, difuznu leziju CNS ili kičmene moždine, a dosta rijede ukoliko se pacijent prezentira kliničkom slikom akutnog meningitisa (34). Prijavljeni su slučajevi gubitka sluha, afazije, hemipareze i poremećaja vida. Nisu opisani smrtni slučajevi (31). Stepenn mortaliteta neurobruceloze u postantibiotskoj eri je 0%-5,5%. Najčešće opisana sekvela i permenentni deficit je gluhoća (20-30%) (35).

Zaključci

U endemskim krajevima kod svih pacijenata sa meningitisom potrebno je diferencijalno dijagnostički razmišljati o brucelozi. Obavezna je detaljna epidemiološka anamneza. Rutinski testirati na brucelozu u endemskim područjima. Indicirana je kombinovana i dirigovana antibiotska terapija neurobruceloze u trajanju od tri do šest mjeseci, tj do potpunog kliničkog oporavka i urednog nalaza u likvoru.

Reference

1. Kanik-Yukse S, Gulhan B, Ozkaya-Parlakay A, Tezer H. A case of childhood Brucellosis with neurological involvement and epididymo-orchitis. J Infect Dev Ctries 2014; 8(12):1636-8.
2. Tajdini M, Akbarloo S, Hosseini SM, Parvizi B, Baghani S, Aghamollai V, Tafakhori A. From a simple chronic headache to neurobrucellosis: A case report. Med J Islam Repub Iran 2014; 28:12.
3. Elzein FE, Mursi M. Brucella induced Guillain-Barré syndrome. Am J Trop Med Hyg 2014; 91(6):1179-80.
4. Baykal T, Baygutalp F, Senel K, Levent A, Erdal A, Ugur M, Ozgocmen S. Spastic paraparesis and sensorineural hearing loss in a patient with neurobrucellosis. J Back Musculoskelet Rehabil 2012; 25(3):157-9.

5. Ozkavukcu E, Tuncay Z, Selçuk F, Erden I. An unusual case of neurobrucellosis presenting with unilateral abducens nerve palsy: Clinical and MRI findings. *Diagn Interv Radiol* 2009; 15(4):236-8.
6. Čalkić L., Bajramović-Omeragić L., Akutni hepatitis uzrokovan brucelom *Acta Med Croatica* 2017;71:133-6.
7. Ahmetagić S, Porobić-Jahić H, Koluder N I sur. Brucellosis in children in Bosnia and Herzegovina in the period 2000-2013 *Med Glasnik* 2015; 12 (2):177-82
8. Oueslati I Berriche A, Ammari L Abdelmalek R, Kanoun F Kilani B, et al. Epidemiological and clinical characteristics of neurobrucellosis case patients in Tunisia. *Med Mal Infect* 2016; 46(3):123–130.
9. Ibrahimagić-Suljić E., Hadžić E., Zahirović N. Bruceloza kod djece hospitalizirane od 2010. do 2020. godine u Kantonalnoj bolnici Zenica, 2022.
10. Barutta L, Ferrigno D, Melchio R, Borretta V, Bracco C, Brignone C, et al. Hepatic brucelloma. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(11):987–93.
11. Soares CN, Angelim AIM, Brandão CO, Santos RQ, Mehta R, Silva MTTD. Neurobrucellosis: the great mimicker. *Rev Soc Bras Med Trop* 2022; 55:e05672021.
12. Mesner O, Riesenberger K, Biliar Net al. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. *Clin Infect Dis* 2007; 45:e135–e140.
13. Bosilkovski M, Krteva Lj, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovka K Human Brucellosis in Macedonia 10 Years of Clinical Experience in Endemic Region. *Corat Med J* 2010; 51:32736
14. Krkić-Dautović S, Hadžović-Čengić M, Mehanić S I sur Brucellosis- emerging zoonosis in Bosnia and Herzegovina *Int J Infect Dis* 2010; 14:161.
15. Mahajan SK, Sharma A, Kaushik M, Raina R, Sharma S, Banyal V. Neurobrucellosis: an often forgotten cause of chronic meningitis. *Trop Doct* 2016; 46(1):54-6.
16. Dreshaj S, Shala N, Dreshaj G, Ramadani N, Ponošeci A. Clinical Manifestations in 82 Neurobrucellosis Patients from Kosovo. *Mater Sociomed* 2016; 28(6):408–11.
17. Guven T, Ugurlu LK, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, et al. Neurobrucellosis: Clinical and Diagnostic Features. *Clin Infect Dis* 2013; 56(10):1407–12.
18. Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *Int J Infect Dis* 2009; 13(6):e339-43.
19. Aziz-Ahari A, Mamishi S, Dadkhah A, Ghazinejadian-Sh FS. Neurobrucellosis in a 9-year-old girl. *J Radiol Case Rep* 2019; 13(12):13–9.
20. Marques IB, Marto N, Raimundo A, Gil-Gouveia R. Myelitis and Polyradiculoneuropathy With Severe Pain: Unusual Neurological Manifestations as Presenting Symptoms of Brucellosis. *Neurologist* 2018; 23(4):131–4.
21. Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, Baykam N, Dokuzoguz B. Neurobrucellosis: Clinical and diagnostic features. *Clin Infect Dis* 2013; 56(10):1407-12.
22. Erdem H, Kilic S, Sener B, Acikel C, Alp E, Karahocagil M, Yetkin F, Inan A, Kecik-I. Bosnak V, Gul HC, Tekin-Koruk S, Ceran N, Demirdal T, Yilmaz G, Ulu-Kilic A, Ceylan B, Dogan-Gelik A, Nayman-Alpat S, Tekin R, Yalci A, Turhan V, Karaoglan I, Yilmaz H, Mete B, Batirel A, Ulcay A, Dayan S, Seza Inal A, Ahmed SS, Tufan ZK, Karakas A, Teker B, Namiduru M, Savasci U, Pappas G. Diagnosis of chronic brucellar meningitis and meningoencephalitis: the results of the Istanbul-2 study. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(2):E80-6.
23. Erdem H, Kilic S, Sener B, Acikel C, Alp E, Karahocagil M, et al. Diagnosis of chronic brucellar meningitis and meningoencephalitis: the results of the Istanbul-2 study. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(2):80–86.
24. Baykal T, Baygutalp F, Senel K, Levent A, Erdal A, Ugur M, Ozgocmen S. Spastic paraparesis and sensorineural hearing loss in a patient with neurobrucellosis. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2012; 25(3):157-9.
25. Karsen H, Tekin Koruk S, Duygu F, Yapici K, Kati M. Review of 17 cases of neurobrucellosis: Clinical manifestations, diagnosis, and management. *Arch Iran Med* 2012; 15(8):491-4.
26. Tekin-Koruk S, Duygu F, Gursoy B, Karaagac L, Bayraktar M. A rare case of seronegative neurobrucellosis. *Ann Saudi Med* 2010; 30(5):412-4.
27. Kizilkilic O, Calli C. Neurobrucellosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2011; 21(4):927-37.
28. Erdem H, Senbayrak S, Meriç K, Batirel A, Karahocagil MK, Hasbun R, et al. Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul-3 study. *Infection*. 2016; 44(5):623–31.
29. Asadiipooya K, Dehghanian A, Omrani GH, Abbasi F. Short-course treatment in neurobrucellosis: A study in Iran. *Neurol India* 2011; 59(1):101-3.
30. Gul HC, Erdem H, Gorenek L, Ozdag MF, Kalpakci Y, Avci IY, Besirbellioglu BA, Eyigun CP. Management of neurobrucellosis: An assessment of 11 cases. *Intern Med* 2008; 47(11):995-1001.
31. Ceran N, Turkoglu R, Erdem I, Inan A, Engin D, Tireli H, Goktas P. Neurobrucellosis: Clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *Braz J Infect Dis* 2011; 15(1):52-9.
32. Ata F, Yousaf Z, Sharif MK, Abdallah A. Demyelinating steroid-responsive neurobrucellosis. *BMJ Case Rep* 2020; 13(3):e233798.
33. Gündüz T, Tektürk PT, Yapıcı Z, Kürtüncü M, Somer A, Törün SH, et al. Characteristics of isolated spinal cord involvement in neurobrucellosis with no corresponding MRI activity: A case report and review of the literature. *Neurol Sci*. 2017; 15(372):305–6.
34. Zheng N, Wang W, Zhang JT. Neurobrucellosis. *Int J Neurosci* 2018; 128(1):55–62.
35. AlDeeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Phadke JK. Neurobrucellosis: clinical characteristics, diagnosis, and outcome. *Neurology* 1989; 39(4):498-501.

ATIPICNA MANIFESTACIJA PLUĆNE EMBOLIJE

Haris Duljević, Merima Šišić, Fahrudin Husić, Zehrina Husić, Emina Duljević

Odjel za urgentnu medicinu,
Opća bolnica
"prim. dr. Abdulah Nakaš",
Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Plućna embolija

Sažetak

Plućna embolija je jako često stanje u Urgentnoj medicini i može se očitovati na različite načine. Izostanak simptoma i patoloških znakova otežava dijagnosticiranje plućne embolije. Zamaranje pri fizičkom naporu je nespecifičan znak plućne embolije. Najčešće je uzrokovana dubokom venskom trombozom nogu.

Autor za korespondenciju:

Haris Duljević
Odjeljenje za Urgentnu medicinu,
Opća bolnica
"prim. dr. Abdulah Nakaš"
Kranjčevićeva 12, Sarajevo 71000
Tel: +387 33 285 100
E-mail: haris_duljevic@hotmail.com

Uvod

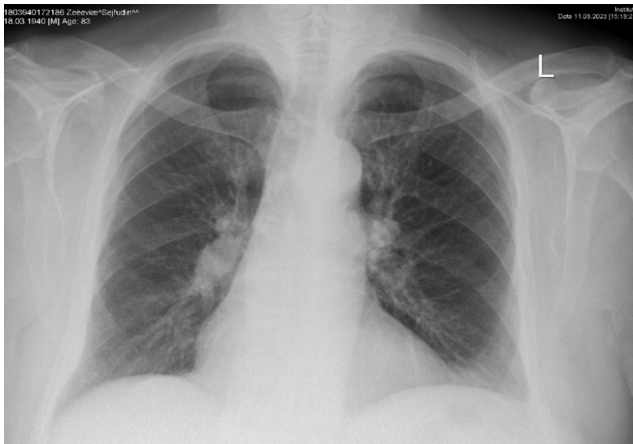
Oko 50000-200 000 smrtnih slučajeva se dešava zbog plućne embolije, od toga stopa smrtnosti 30 % bez tretmana (1). Jedan od tri klinička simptoma dispnea, tahipnea i hipoksemija je zastupljen u 92 % slučajeva PE (2). Sinusna tahikardija je jedan od glavnih dijagnostičkih kriterija Wells skora kao i čimbenik procjene rizika (3,4).

Ovo je prikaz atipične prezentacije plućne embolije kod 83 godišnjeg pacijenta koji se javio zbog zamaranja pri fizičkom naporu.

Prikaz slučaja

Pacijent starosti 83 godine javio se na Urgentni centar zbog zamaranja pri naporu. Negirao je bol u prsima, kašalj i iskašljavanje. Od ranije je hronični nefrološki i onkološki pacijent. 2008 godine je operisao Ca rectuma. Na prijemu je bio hemodinamski stabilan, urednih vitalnih parametara TA: 140/80 mmHg, eukardičan puls 60/min, eupnoičan RR 16/min SpO₂: 95% i normalne boje kože i sluznica. Fizikalnim

pregledom se detektovala ritmična srčana akcija bez prisutnosti šumova i normalan disajni šum obostrano. Ekstremiteti su bili obostrano simetrični, urednog kolorita i temperature. U predjelu obju potkoljenica su bili prisutni varikoziteti površinskih vena bez induracije i spoljašnjih znakova inflamacije. EKG snimak srca je pokazao sinusni ritam, normogram, fr 60/min, bez akutnih dešavanja. Laboratorijska analiza krvi je otkrila visoke vrijednosti Uree, kreatinina i D dimera (Urea 19.7 Kreatinin 258, D dimer 36 950). Na RTG snimku pluća se nisu evidentirale nepravilnosti u obliku i veličini srčane sjene kao i prozračnosti plućnog parenhima obostrano. Zbog visokih vrijednosti D dimera, pacijent je upućen od strane pulmologa na ventilacijsko perfuzijsku scintigrafiju pluća, kojom se detektuje multisegmentarna plućna embolija oba plućna krila na terenu perfuzionih defekata uz očuvanu ventilaciju. Pacijent je bio hospitaliziran na Klinici za plućne bolesti i tretiran antikoagulantnom terapijom niskomolekularnim heparinom, antibiotskom i ostalom suportivnom terapijom u trajanju 15 dana.



Slika 1. RTG snimak pluća

Diskusija

U navedenom slučaju je izostala tipična prezentacija plućne embolije. Prema Wells skor radi se o niskom riziku za postojanje PE (5). Kod pacijenta su izostali i ostali znaci koji bi mogli pobuditi sumnju na postojanje

Reference

- Gantner J, Keffeler JE, Derr C. Pulmonary embolism: An abdominal pain masquerader. J Emerg Trauma Shock 2013; 6(4):280–2.
- Esponda O, Tafur A. Management of pulmonary embolism: State of the art treatment and emerging research. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2013; 15(2):137–52.
- Stein PD, Beemath A, Matta S, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: Data from PIOPED II. Am J Med 2007; 120:871–79.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001; 135:98–107.
- P. S. Wells, J. S. Ginsberg, D. R. Anderson et al., “Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism,” Annals of Internal Medicine 1998; 129:997–1005.
- Stein PD, Matta F, Sabra MJ, et al. Relation of electrocardiographic changes in pulmonary embolism to right ventricular enlargement. Am J Cardiol 2013; 112(12):1958–61.
- Gantner J, Keffeler JE, Derr C. Pulmonary embolism: An abdominal pain masquerader. J Emerg Trauma Shock. 2013; 6(4):280–2.
- Stein PD, Willis PW, DeMets DL, Bell WR, Blackmon JR, Genton E et al. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. American Journal of Cardiology 1981; 47(2):218–23.

Klinička biohemija			
(S) Kalij	H	5.16	mmol/L
(S) Natrij		146	mmol/L
(S) Hloridi		107	mmol/L
(S) Kalcij ukupni		2.38	mmol/L
(S,P) Glukoza		5.8	mmol/L
(S) Urea	H	19.7	mmol/L
(S) Kreatinin	H	258	umol/L
(S) AST		15	U/L
(S) ALT		25	U/L
(S) CK	H	229	U/L
(S) CRP	H	47.8	mg/L
Laboratorijska hematologija			
(K) Broj eritrocita		4.76	X10 ¹²
(K) Hemoglobin		142	g/L
(K) Hematokrit		0.425	l
(K) Broj trombocita		163	x10 ⁹ /L
(K) Broj leukocita		6.0	x10 ⁹ /L
Koagulacija			
(P) D-Dimer	H	36950	ug/L FEU
Srčani markeri			
(P) Troponin I		0.03	ug/L

Tabela 1. Laboratorijski parametri kod pacijenta

RADIOLOŠKA DILEMA: MONOFOKALNA INFLAMATORNA DEMIJELINIZACIJA (MAID) ILI NEOPLAZMA MOŽDANOG PARENHIMA

Amila Koluh, Sanja Čišić – Kovačević, Nudžejma Salihbegović, Alma Adžemović, Zuhreta Alijagić, Eliana Skopljak, Junuzović Aldina, Leto Eldina, Talić Haris

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

Kratki naslov:

Monofokalna inflamatorna demijelinizacija

Sažetak

Monofokalna akutna inflamatorna demijelinizacija podrazumjeva lezije koje su veće od 4 cm i imitiraju moždane tumore od kojih se teško razlikuju. Može biti imunološki posredovana u sklopu sistemskog oboljenja ili infektivne etiologije. U radu je prikazan slučaj osobe koja je razvila simptomatologiju u vrijeme te neposredno nakon SARS-CoV-2. Slučaj je bio praćen dijagnostičkom dilemom između moždane neoplazme i demijelinizacije iz čega proizilazi i cilj rada, a to je da zadovoljavanje određenih radioloških kriterija može pomoći u izbjegavanju nepotrebnih, invazivnijih dijagnostičkih metoda.

Ključne riječi: MAID, moždani tumori, infektivna etiologija

Uvod

Monofokalna akutna inflamatorna demijelinizacija se prezentuje u vidu većih masa koje su obično veće od 4 cm, a koje imitiraju moždane tumore (2). Najčešći nalaz u fizikalnom pregledu su problemi sa govorom i motornim deficitom (3). Može se prezentovati u jedinstvenoj formi izolirane demijelinizirajuće bolesti koja može dalje doživjeti tranziciju u multiplu sklerozu, ali može biti i bez progresije u istu. Etiološki može biti imunološki posredovana u sklopu sistemskog oboljenja ili je infektivne etiologije. Može se dovesti u vezu i sa covid infekcijom kod koje su evidentirane i ekstrapulmonarne komplikacije u smislu neuroloških manifestacija uključujući glavobolju, poremećaje stanja svijesti, parestezije, epi napadi, encefalitis (4). Zabilježene su učestale SARS-CoV-2 postinfektivne i parainfektivne komplikacije uključujući i cerebrovaskularne, neuromuskularne kao i neka demijelinizirajuća stanja - ADEM te rjeđe postkovid infekcije MS i MOGAD (5). Smatra se da SARS-CoV-2 inducira određeni imunološki odgovor koji je uzrok oštećenja mijelinskog omotača (4). Od radioloških procedura u dijagnostičkom algoritmu

važan je MRI uz aplikaciju kontrastnog sredstva te MRI spektroskopija, a koristan može biti i PET CT. Monofokalna akutna inflamatorna demijelinizacija dobro reaguje na kortikosteroidnu terapiju.

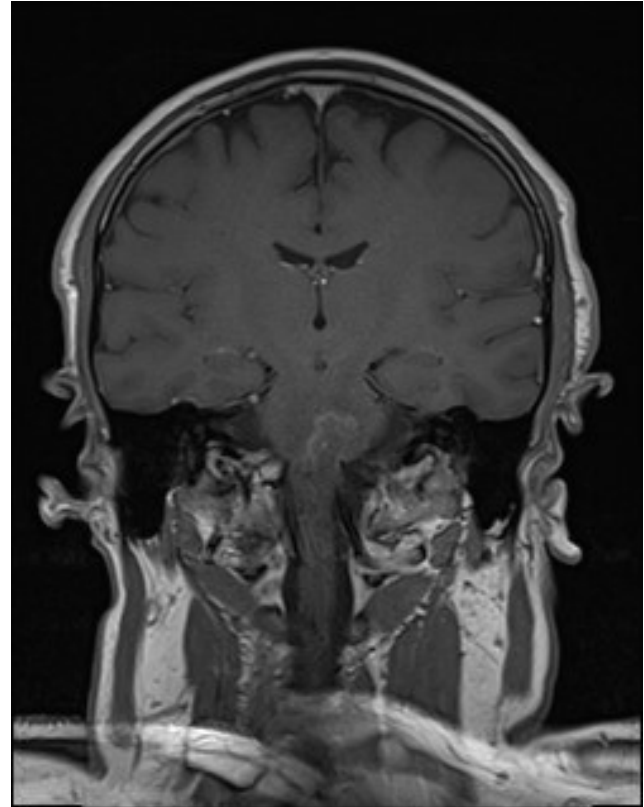
Prikaz slučaja

Pacijent muskog spola, starosti 48 godina javio se u neurološku ambulantu zbog opšte slabosti i malaksalosti. Uradi se brzi antigenski test na corona virus koji je bio pozitivan te se pacijent uputi infektologu. Tada nije bilo indikacija za hospitalizaciju. Nakon mjesec dana pacijent se ponovo javlja u neurološku ambulantu, ali sada zbog slabosti desne ruke i noge te zbog otežanog govora. Uradi se CT neurokranijuma na kojem se evidentira izmijenjen denzitet lijevog hemiaspekta ponsa, srednjih i gornjih cerebelarnih pedunkla lijevo kao i u lijevom cerebralnom pedunklu što je moglo ići u prilog vaskularno-ishemijske lezije, ali se nije mogla isključiti ni druga etiologija.



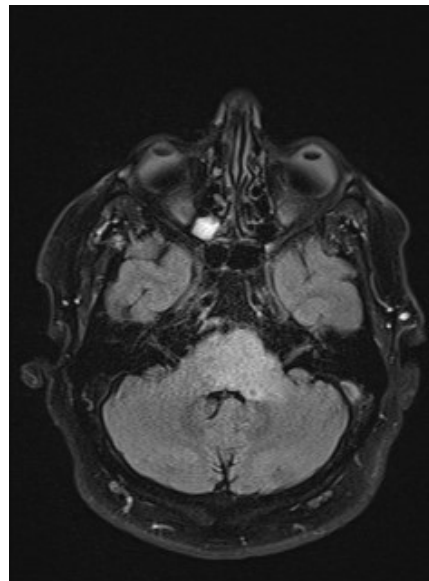
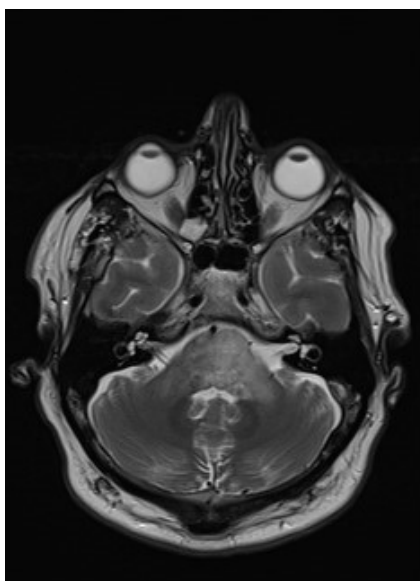
Slika 1. CT hipodenzitet lijevog hemiaspekta ponsa, srednjih i gornjih cerebelarnih pedunkla lijevo i lijevog cerebralnog pedunkla (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)

Preporuča se MRI neurokranijuma koji se dopuni MR spektroskopijom. Na načinjenim pregledima evidentira se T2W/FLAIR diskretno ekspanziva hiperintenzna lezija u ponsu (lijeva polovina gotovo u cjelini i veći dio desne polovine), obostrano srednji cerebelarni pedunkl (više lijevo), gornji cerebelarni pedunkl lijevo sa širenjem u prednji mezencefalon, više lijevo, inferiorno širenje u medulu oblongatu. Na odložnim postkontrastnim sekvencama inhomogeno pretežno rubno bojenje (slike 2 – 4). Nalaz spektroskopije



Slika 4. Postkontrastno inhomogeno pretežno rubno bojenje lezije ("open ring sign") (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)

pokazuje obostrano u ponsu snižen pik NAA i uvećan pik holina bez prisustva značajnije koncentracije lipida i laktata (slika 5). Morfologija lezije, spor razvoj kliničke slike i MR spektroskopija favorizovale su glijalnu neoplazmu (gr. II/III), dok je restrikcija difuzije, bojenje



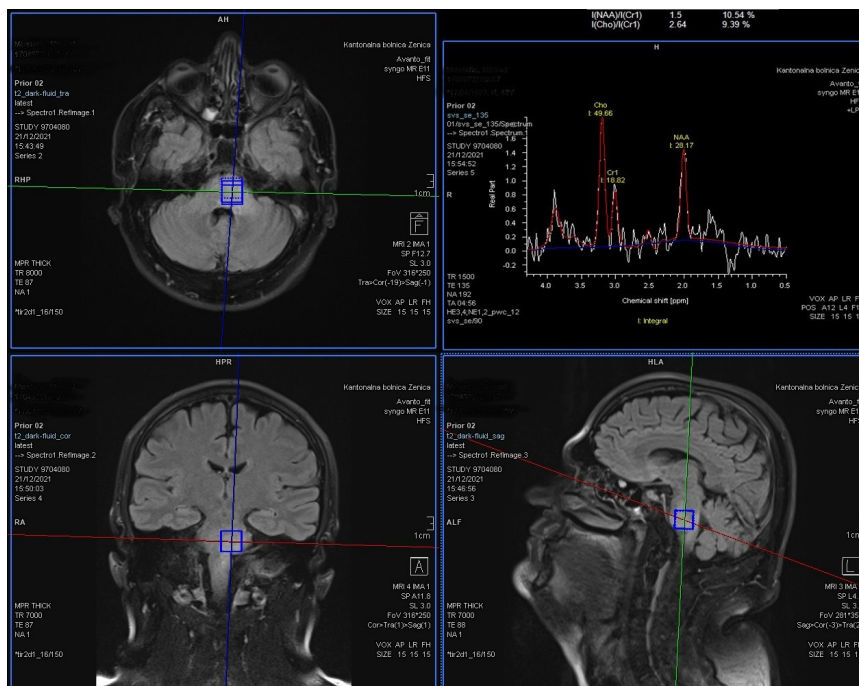
Slika 2 i 3. Patološki, izmijenjen intenzitet signala u moždanom stablu, dominantno ponsu (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)

dijela lezije (“open ring sign”) upućivalo diferencijalno dijagnostički na demijelinizaciju.

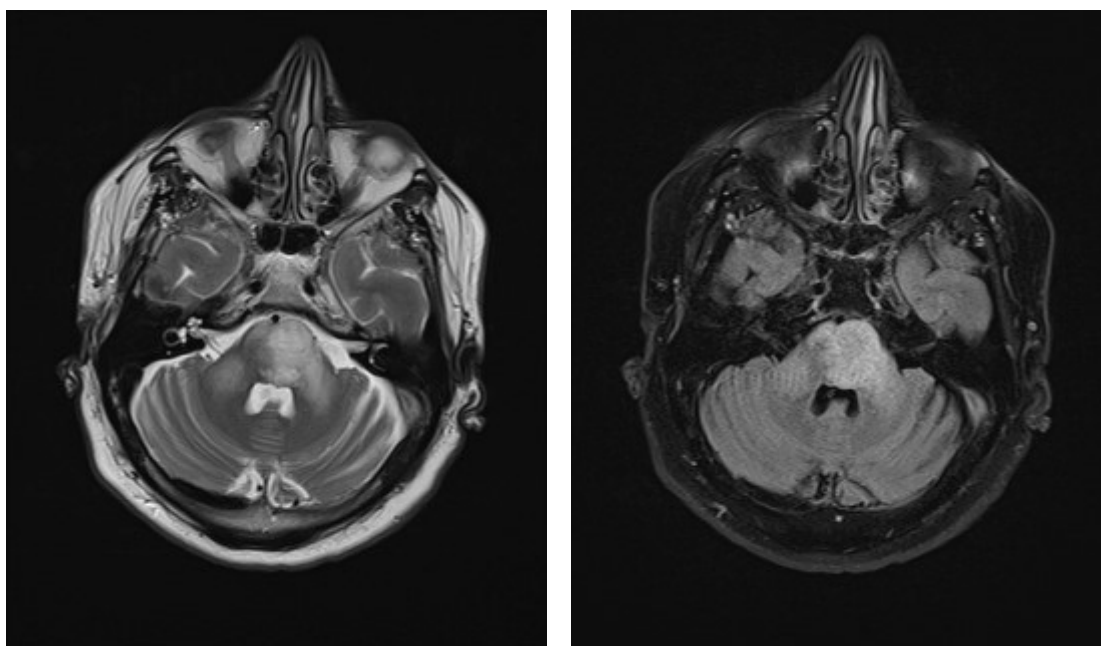
Likvor i EEG nalazi su bili u fiziološkim granicama. Laboratorijskim analizama isključen je encefalitis autoimunog porijekla.

Obzirom na lokalizaciju i veličinu lezije sa neurohirurške strane se ne indicira operativni tretman.

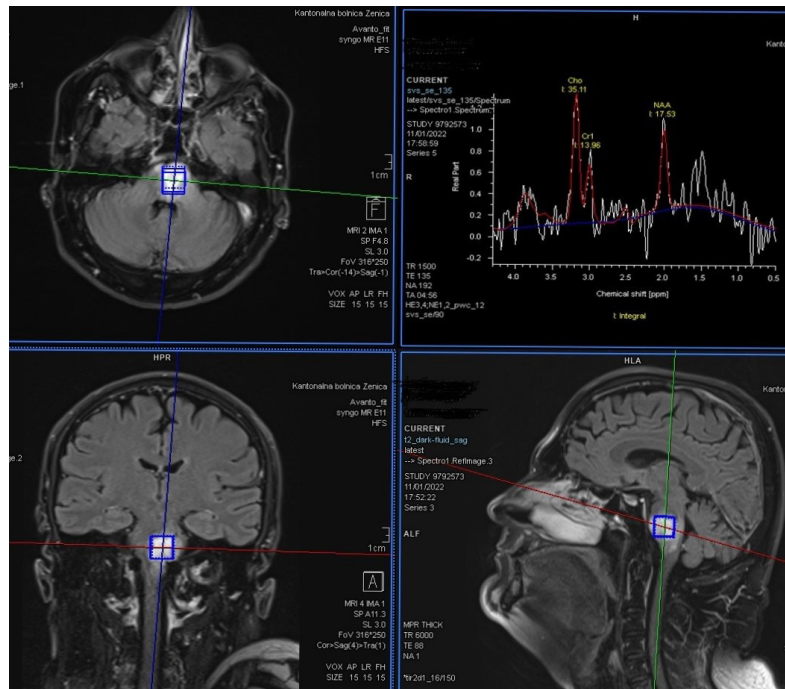
Pacijent je upućen na onkološki konzilij koji indicira eventualnu stereotaksijsku biposiju te kontrolni MRI neurokranijuma sa kontrastom za 7-10 dana, isti se i načini te opet dopuni sa MR spektroskopijom.



Slika 5. MRI spektroskopija - obostrano u ponsu snižen pik NAA i uvećan pik holina bez prisustva značajnije koncentracije lipida i laktata (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 6 i 7. MRI - blaga redukcija volumena ranije opisane lezije (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



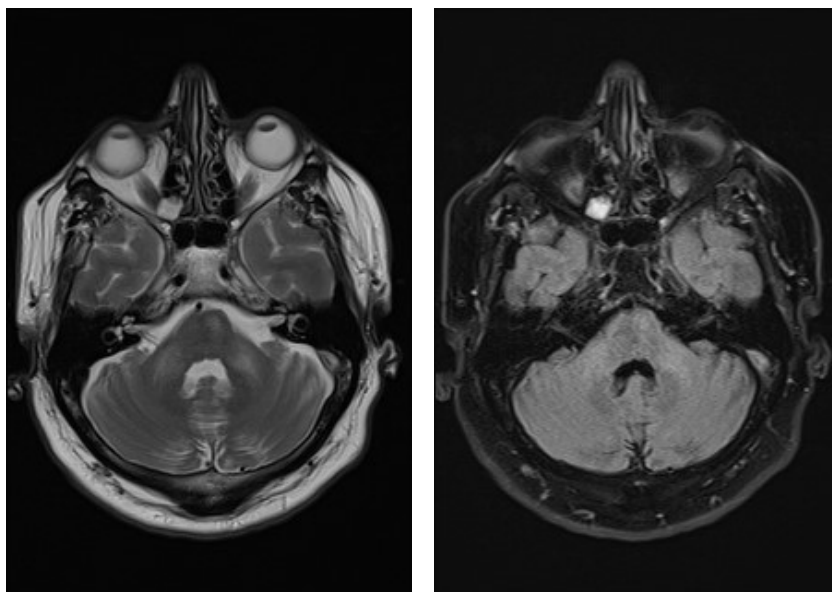
Slika 8. MR spektroskopija - masivan pik laktata/lipida koji odgovara razvoju anaerobnog metabolizma/nekroze u volumenu od interesa uz značajnu redukciju pikova svih tipičnih neurometabolita (NAA, Cho i Cr) te jasno izdvojen pik mioinozitola (u sklopu glijalne proliferacije) (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)

Kontrolni MRI neurokranijuma sa spektroskopijom u prvom redu odgovara demijelinizaciji (imuno-posredovanoj u sklopu sistemskog oboljenja ili inflamacije), ev. u obzir je dolazila Behčetova bolest ili vaskulitis druge etiologije.

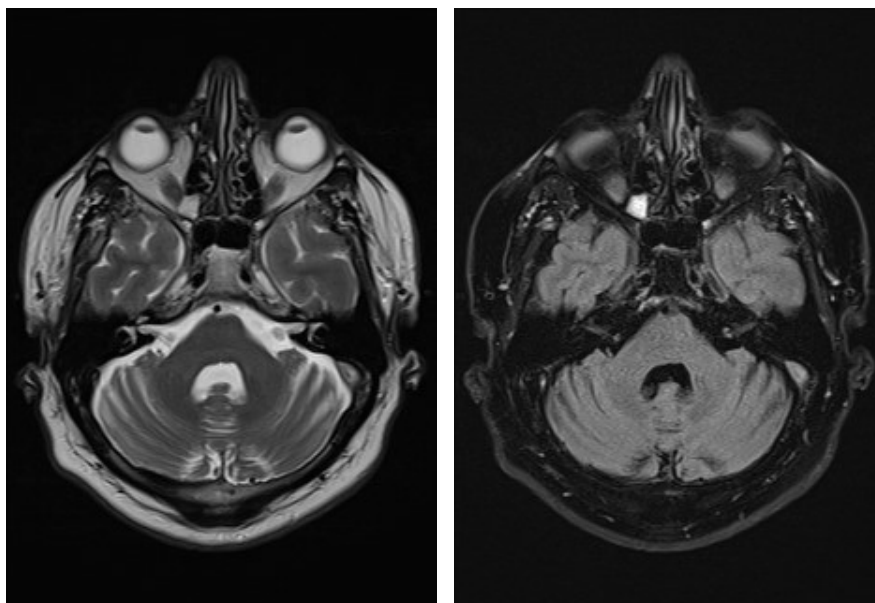
Pacijent je nakon toga primio pulsnu kortikosteroidnu

terapiju te prošao fizikalni tretman, nakon čega je došlo do značajnog poboljšanja kliničke slike.

Slijedeći ponovljeni kontrolni MRI pregledi pokazali su značajnu regresiju ranije verificirane lezije sa klinički stabilnim stanjem pacijenta (Slike 9-12)



Slika 9. i 10. Značajna regresija lezije (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 11 i 12. Značajna regresija lezija (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)

Diskusija

Kod našeg pacijenta obzirom na sve gore navedeno se najvjerovatnije radi o monofokalnoj akutnoj inflamatornoj demijelinizaciji koja kako se vidi iz priloženog predstavlja promjenu koja simulira neoplazmu mozga. Ono što ide u prilog ove dijagnoze je da ovakve promjene na postkontrastnim MRI sekvencama imaju karakterističan znak "open ring", a koji se smatra specifičnim markerom za dijagnostiku pseudotumorske MS, obično nemaju signifikantan perilezioni edem i mass efekat. (1). Za razliku od tumora demijelinizirajući pseudotumori imaju dobar odgovor na kortikosteroidnu terapiju. Iako je "open ring" znak visoko specifičan za demijelinizirajući proces, ipak i visokogradusne glijalne neoplazme se mogu prezentovati kompleksnim, iregularnim prstenastim bojenjem, uključujući i znak otvorenog prstena iz čega proizilazi da se kod ovakvih lezija mogu i trebaju koristiti i drugi modaliteti (MR spektroskopija, PET CT) te kraći vremenski intervali praćenja. Evaluacija kroz MR spektroskopiju ili nalaz likvora te saradnja sa patologom

(kod pacijenta kod kojih je urađena biopsija promjena) može povećati mogućnost razlikovanja monofokalne akutne infektivne demijelinizacije od tumora mozga u odnosu na intraoperativnu dijagnozu (2-4).

Na prikazu ovog slučaja vidimo da kod tumefaktivnih monofokalnih lezija moždanog parenhima treba misliti i na inflamatornu demijelinizirajuću etiologiju, u ovom slučaju moguće da se radi i o postkovid manifestaciji, te u skladu s tim prilagoditi i dijagnostički algoritam pretraga, a u cilju izbjegavanja nepotrebnih, rizičnijih operativnih procedura (biopsija) (5).

Zaključak

Važnost ovog slučaja se ogleda u činjenici da u diferencijalnoj dijagnozi monofokalnih tumefaktivnih lezija treba osim ekspanzivnih procesa misliti i na inflamatorne bolesti demijelinizacije, u čemu radiološka slika igra jednu od presudnih uloga pri postavljanju dijagnoze.

Reference:

1. Akimoto J, Nakajima N, Saida A, Haraoka J, Kudo M. Monofocal acute inflammatory demyelination manifesting as open ring sign. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006; 46(7):353-7.
2. <https://radiopaedia.org/articles/tumefactive-demyelinating-lesion>
3. Gutrecht JA, Berger JR, Jones RH Jr, Mancall AC. Monofocal acute inflammatory Demyelination (MAID): a unique disorder simulating brain neoplasm. *South Med J* 2002; 95(10):1180-6.
4. Shabani Z. Demyelination as a result of an immune response in patients with COVID-19. *Acta Neurol Belg* 2021; 121(4):859-66.
5. Feizi P, Sharma K, Pasham SR, Nirwan L, Joseph J, Jaiswal S, Sriwastava S. Central nervous system (CNS) inflammatory demyelinating diseases (IDDs) associated with COVID-19: A case series and review. *J Neuroimmunol.* 2022; 15:577939.

NEUROENDOKRINI TUMOR NEOBIČNE LOKALIZACIJE

Lejla Mujbegović¹, Alma Mekić Abazović², Tea Kosić Šošić¹, Senada Čoloman Mušić¹, Senad Dervišević³, Benjamin Bećirević², Lana Sarajlić⁴, Kenan Galijašević⁵, Goran Zovko³

Odjel patologije;
Odjel onkologije i radioterapije;
Odjel za hirurške bolesti,
Kantonalna bolnica Zenica;
Klinika za opću i abdominalnu hirurgiju,
Univerzitetsko – klinički centar Sarajevo;
Medicinski fakultet Univerzitet u Zenici,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Neuroendokrini tumor

Autor za korespondenciju:

Lejla Mujbegović
Odjel za patologiju
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica
Bosna i Hercegovina
Tel. 032/447 242
Mail: lejla.mujbegovic@gmail.com

Sažetak

Neuroendokrini tumori mogu nastati svugdje u tijelu. Najčešće nastaju u probavnom sustavu, i to prvenstveno u tankom crijevu i gušterači, a potom po učestalosti slijede NET-ovi pluća. Generalno se smatraju rijetkim tumorima (procjenjuje se da je godišnja incidencija oko 2,5-5 na 100 000), ali treba naglasiti kako je njihova incidencija u svijetu u stalnom i značajnom porastu.

Ključne riječi: neuroendokrini tumor, diferencijacija, klasifikacija.

Uvod

Neuroendokrini tumori (NET) su grupa neuobičajenih tumora koji se razvijaju u stanicama u neuroendokrinom sistemu, a te stanice kombinuju osobine nervnih i endokrinih stanica koje proizvode hormone. Neuroendokrine stanice se nalaze po cijelom tijelu, te se i neuroendokrini tumori mogu javiti svugdje u tijelu. Ovi tumori mogu biti i dobroćudni, ali i zloćudni, kao i pojedinačni ili na više mjesta (1). Tačan uzrok nastanka ovih tumora nije poznat, ali se povezuju sa nasljednim sindromima. Simptomi bolesti obično zavise od mjesta na kome se razvio tumor, ali obzirom na sposobnost lučenja hormona, neuroendokrini tumori mogu dati i neke specifične simptome što zavisi od anatomske lokacije (2). Isto tako mnogi od njih mogu proizvoditi i nespecifične zajedničke hormone i aktivne tvari što može dovesti do tzv. „karcinoidnog sindroma“ (1).

Danas je prihvaćena patološka klasifikacija NETa prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji iz 2010. god. (gradus tumora, stadij i diferencijaciju):

Gradus NETa oslikava inherentnu biološku agresivnost neoplazme:

- G1 najmanje agresivan
- G2 agresivnost između G1 i G3
- G3 najagresivniji (1-3)

Stupanj proliferacije je najvažniji faktor procjene gradusa i određuje se preko dva faktora:

- Proliferacijskog indeksa Ki-67 (%)
- Mitotske aktivnosti – broj mitoza na 10 VVP

Tabela 1. Gradacija NET-a

Gradus	GEP NET (WHO 2010, ENETS)	Pluća i timus (WHO 2004)
Niski gradus – G 1	<2 mitoze/10 VVP i < 3% Ki-67	<2 mitoze/10 VVP I bez nekroze
Srednji gradus – G2	2-20 mitozâ/10 VVP Ili 3%-20% Ki-67	2-20 mitozâ/10 VVP Ili foci necrosis
Visoki gradus – G3	>20 mitozâ/10 VVP Ili >20% Ki-67	>10 mitozâ/10 VVP

Diferencijacija NET-a

Neuroendokrini tumori su podijeljeni na dobro i slabo diferencirane tumore. Te dvije kategorije imaju različitu etiologiju, pridružena stanja i biološke značajke. Diferencijacija je bazirana na histološkim osobinama i na imunohistokemijskom profilu.

Dobro - diferencirani NET ima karakterističnu "organoidnu" strukturu tumorskih stanica sa formama gnijezda, trabekula i tubula. Stanice su relativno uniformne i produkuju veliku količinu neurosekretornih granula, kao i neuroendokrine markere poput CgA i sinaptofizina.

Stanice slabo diferenciranog neuroendokrinog karcinoma manje sliče ne-neoplastičnim neuroendokrinim stanicama imaju difuznu ili strukturu lista, nepravilna jedra i slabije granularanu citoplazmu

Imunohistokemijski: CgA je slabo izražen, sinaptofizin jako.

Slabo diferencirani NET su visokog gradusa G3.

Dijele se u dvije podskupine: neuroendokrini karcinom malih stanica (small-cell neuroendocrine carcinoma) i neuroendokrini karcinom velikih stanica (large-cell neuroendocrine carcinoma).

Mogu sadržavati i komponente ne-neuroendokrinih karcinoma kao što su adenocarcinoma ili karcinom skvamoznih ćelija te se klasificiraju kao MANEC (najmanje 30% NEC + 30% adenokarcinom).

Klasifikacija NET

Većina NET-ova pojavljuje se sporadično (bez jasnog uzroka), te su faktori rizika za razvoj ove bolesti slabo poznati. Dio NET-ova javlja se u sklopu nasljednih genetskih sindroma, npr.

MEN1, MEN2, von Hippel-Lindau bolest i neurofibromatoza.

S obzirom na sposobnost lučenja hormona, NET-ovi mogu dati i neke specifične simptome.

Feokromocitomi (NET-ovi kore nadbubrežne žlijezde) mogu izazvati porast krvnog pritiska zbog lučenja katekolamina, dok inzulinomi gušterače mogu zbog lučenja inzulina dovesti do niskog nivoâ šećera u krvi (hipoglikemije). Simptomi NET-a zavise od mesta na kome se javio prvobitni tumor. Uglavnom se pacijenti žale na bolove u stomaku, mučninu, povraćanje, kašalj, otežano disanje, dijareja, gubitak težine.

Postupak otkrivanja NET-a tankog crijeva ne razlikuje se bitno od postupka koji primjenjujemo prilikom dijagnostike bilo kojeg drugog tumora u tankom crijevu. U pravilu je potrebna biopsija (uzimanje uzorka tkiva) prije samog liječenja, iz koje se može

Tabela 2. Klasifikacija NET-a

Differentiation and Grade	Mitotic Count, /10 HPFa	Ki-67 Index, %b	Traditional Classification	ENETS/WHO Classification	Moran et al
Well differentiated					
Low grade (G1)	<2	≤2	Carcinoid, islet cell, pancreatic (neuro) endocrine tumor	NET, G1	Neuroendocrine carcinoma, G1
Intermediate grade (G2)	2-20	3-20	Carcinoid, atypical carcinoid, c islet cell, pancreatic (neuro) endocrine tumor	NET, G2	Neuroendocrine carcinoma, G2
Poorly differentiated					
High grade (G3)	>20	>20	Small cell carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, G3, small cell	Neuroendocrine carcinoma, G3, small cell
			Large cell neuroendocrine carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, G3, large cell	Neuroendocrine carcinoma, G3, large cell

procijeniti i stepen agresivnosti bolesti na osnovu indeksa Ki-67 (mjeri udio stanica koje su u diobi). Od tumorskih markera koriste se među ostalima kromogranin A (CgA) iz krvi, 5-hidroksiindolactena kiselina (5-HIAA) iz 24-satnog urina, neuron-specifična enolaza (NSE) iz krvi, a povremeno i neki drugi. Osim standardnih slikovnih pretraga-MRI abdomena i male zdjelice, u bolesnika s NET-ovima vrlo je važna i scintigrafija somatostatinskih receptora (scintigrafija tektotidom), kojom se ispituje prisustvo receptora za hormon somatostatin na tumorskim ćelijama a što je važno u odluci o liječenju (2-5).

U pravilu se u fazi lokalizirane bolesti (bez udaljenih metastaza) preferiraju lokalne metode liječenja, u prvom redu hirurško liječenje. U najvećeg broja bolesnika, ukoliko je operativnim zahvatom uklonjena cjelokupna tumorska masa, daljnje onkološko liječenje nije potrebno. U fazi metastatske bolesti liječenje značajno ovisi o stepenu diferencijacije tumora (gradusu). Naime, iako se radi o malignim tumorima, NET-ovi imaju raspon od vrlo sporo rastućih tumora do izrazito agresivnih karcinoma, što u značajnoj mjeri ovisi upravo o stepenu diferencijacije stanica iz kojih je bolest nastala. Stepenu diferencijacije mjeri se u prvom redu ranije spomenutim indeksom Ki-67, pri čemu više vrijednosti indeksa označuju agresivniju bolest (5,6). U bolesnika nižih gradusa (G1 i G2), a to su oni s Ki-67 manjim od 20%, u slučaju pozitivnog nalaza scintigrafije najčešće su prvi izbor liječenja analozi somatostatina, kojima se blokiraju receptori za somatostatin na tumorskim ćelijama, čime se postiže smanjenje simptoma te stabilizacija ili smanjenje tumorske mase. U navedenih bolesnika također je tokom liječenja opcija i primjena radionuklidne terapije peptidnim receptorima (PRRT). Radi se o vrsti preciznog zračenja pri čemu se radionuklid (radioaktivni spoj) veže na receptore za somatostatin, ulazi u tumorsku ćeliju i oštećuje je zračenjem, a bez značajnijeg utjecaja na okolno zdravo tkivo (1-3). U bolesnika u kojih bolest napreduje na analoge somatostatina ili u onih koji nemaju pozitivan nalaz scintigrafije t, opcije liječenja su hemioterapija (jedan od preferiranih protokola je kapecitabin + temozolomid) ili ciljana terapija (najčešće su u upotrebi everolimus i sunitinib). Za bolesnike visokog gradusa (većina onih s gradusom G3, odnosno Ki-67 većim od 20%) glavni izbor liječenja je hemioterapija, u prvome

redu kombinacije etopozida i spoja platine, iako se i u navedenoj skupini može izolirati podskupina bolesnika sa nešto boljom prognozom u kojih se može primijeniti manje agresivno liječenje (3,5).

Što patohistološko izvješće za bolesnike s NET mora sadržavati?

- Dijagnoza prema WHO 2010. (imunohistohemijski potvrđena neuroendokrinim markerom kromogranin A i eventualno sinaptofizin).
- Gradus (broj mitozâ/10 HPF i Ki67 index)
- Specifične podatke za TNM klasifikaciju za resekcijski uzorak
- Veličina, fokalnost, resekcijski rubovi, mikroskopska proširenost tumora, status limfnih čvorova, nalaz udaljenih metastaza
- Diferenciranost tumora
- Nalaz vaskularne invazije (2-4).

Prikaz slučaja

Pacijentica ženskog spola, starosti 66 godina. Javlja se zbog smetnji sa probavom, mučninom nakon uzimanja obroka i povraćanje. Pregledom se ustanovi tumor unutar žučne kese, te se uzmu uzorci za ph analizu.

Ph dijagnoza: Carcinoma neuroendocrines vesicae felleae, high grade, pT4a Nx Mx (prisutna limfovaskularna i perineuralna invazija). Za potvrdu dijagnoze urađena IHH analiza: TTF1(+), Chromogranin(+), Synaptophysin(+), CDX2(-), CK7(-), CK20(-), CK19(-), Ki67(90%). Obrada pluća: nalaz uredan. Pacijentica preminula 16 dana nakon postavljanja dijagnoze.

Diskusija

Neuroendokrini tumori mogu nastati svugdje u tijelu. Najčešće nastaju u probavnom sustavu, i to prvenstveno u tankom crijevu i gušterači, a potom po učestalosti slijede NET-ovi pluća.

Generalno se smatraju rijetkim tumorima (procjenjuje se da je godišnja incidencija oko 2,5-5 na 100 000), ali treba naglasiti kako je njihova incidencija u svijetu u većina NET-ova pojavljuje se sporadično (bez jasnog uzroka), te su faktori rizika za razvoj ove bolesti slabo poznati (6). Dio NET-ova javlja se u sklopu nasljednih genetskih sindroma, npr. MEN1, MEN2, von Hippel-Lindau bolest i neurofibromatoza.

Postupak otkrivanja NET-a tankog crijeva ne razlikuje se bitno od postupka koji primjenjujemo prilikom dijagnostike bilo kojeg drugog tumora u tankom crijevu (3-5). U pravilu je potrebna biopsija (uzimanje uzorka tkiva) prije samog liječenja, iz koje se može procijeniti i stepen agresivnosti bolesti na osnovu indeksa Ki-67 (mjeri udio stanica koje su u diobi). Od tumorskih markera koriste se među ostalima kromogranin A (CgA) iz krvi, 5-hidroksiindolactena kiselina (5-HIAA) iz 24-satnog urina, neuron-specifična enolaza (NSE) iz krvi, a povremeno i neki drugi. Osim standardnih slikovnih pretraga-MRI abdomena i male zdjelice, u bolesnika s NET-ovima vrlo je važna i scintigrafija somatostatinskih receptora (scintigrafija tektotidom), kojom se ispituje prisustvo receptora za hormon

somatostatin na tumorskim ćelijama a što je važno u odluci o liječenju (1-3).

Liječenje je u prvom redu hirurško, a kod uznapredovalih stadija hemioterapija ili ciljana terapija (4).

Zaključak

Cilj rada je bio prikazati jedan rijedak neuroendokrini tumor u žučnoj kesi sa vrlo brzim agresivnim tokom. Pacijentica je za dvije sedmice završila letalno, te se nije uspjelo ni započeti onkološko liječenje. U literaturnim podacima ovih tumora je vrlo malo - oko 2%, ali su rijetki ovako agresivni tumori ovih rijetkih tumora. Nažalost, oni su tu, u našim ordinacijama, samo ih treba prepoznati.

Reference

1. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology dataset. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3):300-13.
2. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39(6):707-12.
3. Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2010:13-14.
4. Rindi G et al. American Joint Committee On Cancer. *AJCC Cancer Staging System*. 7th ed *Virchows Arch*. 2006; 449:395-401.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban R, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2010:47,97,121,133,280.
6. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39(6):707-12.

POSTOPERATIVNA KOMPLIKACIJA HOLECISTEKTOMIJE U SMISLU OPSEŽNOG INFICIRANOG BILOMA

Eljana Skopljak¹, Haris Talić², Alma Adžemović-Muratbegović¹, Lejla Mujbegović²

Odjel dijagnostičke radiologije;
Odjel patologije,
Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Inficirani bilom

Autor za korespondenciju:

Skopljak Eljana
Odjel dijagnostičke radiologije,
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72000 Zenica,
Bosna i Hercegovina
mail: eliana5ze@gmail.com

Sažetak:

U radu je prikazan slučaj pacijentice kojoj je MRCP pregledom dijagnosticirana komplikacija prethodno rađene operacije holeciste u smislu opsežnog inficiranog biloma nastalog kao posljedica jatrogene lezije tr.biliaris-a i d.choledochus-a a nakon čega je pacijentica podvrgnuta reoperaciji te evakuaciji biloma sa uspostavljanjem bilodigestivne anastomoze- sec. Roux en Y.

Pregledom je utvrđena i holedoholitijaza, koja prethodno nije bila dijagnosticirana.

Cilj ovog rada je prikazati značaj MRCP dijagnostike u prepoznavanju ove vrste posteoperativnih komplikacija kao i holedoholitijaze.

Ključne riječi: MRCP, bilom, holedoholitijaza

Uvod:

Bilomi predstavljaju kolekcije žuči nastale izlivanjem žuči usljed ozljede bilijarnih vodova. Obično su lokalizovane u perihepatičnim strukturama a rjeđe intrahepatično.

Najčešći uzrok spontano nastalog biloma je holedoholitijaza dok drugi uzroci uključuju infarkt jetre, traum, jatrogeno oštećenje zida bilijarnog voda ili patološki proces. 3) Od početka primjene laparaskopske holecistektomije je povećana incidenca lezija bilijarnog stabla. Mogućnost lezije ž.vodova i pojave biloma se kreće u rasponu od oko 0.6-1,5 % slučajeva u komparaciji sa 0,2-0,3% takvih slučajeva kod otvorenih operacija (1)..

Isticanje žuči je u 50% slučajeva vezano za leziju d.cysticus-a,3) d.hepaticus communis-a ili d.choledochusa odnosno u slučajevima neuspješnog ligiranja d.cysticus-a ili usljed anatomske varijacije vodova sa oštećenjem i isticanjem žuči iz nekog akcesornog ž.voda. Luškinu vodovi-mali ž.vodovi, koji

se dreniraju u bilijarni sistem se mogu naći u loži ž.kese u 25-30% slučajeva i vrlo često su podložni jatrogenom oštećenju u slučaju laparaskopske holecistektomije.

Osimgadruhimogućizrocinastanakbilomauključuju perforaciju d.hepaticus com.tokom ERCP-a ili nakon RFA hepatocelularnog karcinoma (iako se formiranje biloma u kontekstu RFA hepatocelularnog karcinoma smatra za minornu komplikaciju). Termalna ablacija HCC-a je takođe povezana u nekim slučajevima sa formiranjem biloma, pri čemu se isticanje žuči javlja u nekih 0,1 do 12% slučajeva. Transplantacija jetre je takođe povezana sa stvaranjem biloma kao jedne od komplikacija čitavog spektra post transplantacijske holangiopatije. Formiranje biloma u tom slučaju može biti asocirano sa istjecanjem žuči u nivou anastomoze ili usljed neanastomotske striktore udružene sa nekrozom bilijarnog stabla i intraparenhimskim isticanjem žuči (2).

Abdominalna trauma je takođe jedan od mogućih uzroka

nastanka biloma. Spontano pak nastaje najčešće usljed prirođene ili stečene slabosti zidova ž.vodova a kao posljedica holecistitijaze, holangiokarcionoma, abscesa jetre ili infekcije, uključujući i specifičnu infekciju poput tuberkuloze (3).

Najčešća lokalizacija biloma je subhepatični prostor a nakon holecistektomije može nastati i subkapsularni bilom. Kad se već javi i ako se iskomplikira, postoji visoka stopa mortaliteta ukoliko se ne dijagnostikuje i ne tretira na vrijeme. Kad je riječ o tretmanu, uobičajena je terapija drenaža, za veće i komplicirane je potrebna operacija dok se mali i nekomplikirani, asimptomatski bilomi prate do spontane rezolucije. Dreniranje može potrajati i duže, 2-3 mjeseca po operaciji uz primjenu antibiotika širokog spektra u trajanju 10-14 dana od operacije. 1) U veoma malom broju slučajeva neophodna je patohistološka verifikacija (2).

Klinički znaci i simptomi se obično javljaju u prvoj sedmici nakon operacije i uključuju simptome u smislu abdominalnog bola, mučnine, povraćanja i temperature. Rjeđe, može doći do pojave ascitesa i peritonitisa bez temperature. Mjesto i veličina biloma su u srazmjeri sa uzrokom nastanka, lokacijom, brzinom isticanja žuči i apsorpcijom. 2) Komplicirani, inficirani bilomi mogu za posljedicu imati ozbiljne i po život opasne komplikacije kao što su peritonitis, biliopleuralna fistula, koja može dovesti do empijema, bilhemije (fistula između vena i žučnih vodova u samoj jetri sa značajno povišenim vrijednostima bilirubina krvi) kao i hemobilija (ruptura arterijske pseudoaneurizme u bilijarni sistem sa gastrointestinalnim krvarenjem u gornjem abdomenu) (1-3).

Prvi dijagnostički modalitet u dijagnostici biloma je ultrazvuk abdomena te po potrebi dalje kompjuterizirana tomografija (CT) ili MRCP.

PRIKAZ SLUČAJA:

Pacijentica stara 71 godinu je primljena na Odjel hirurgije KB Zenica zbog ponavljanih bolova ispod desnog rebarnog luka. Pacijentica je od ranije hipertoničar i dijabetičar sa DM tip 2, na terapiji; nije imala ranijih operacija; nije alergična na hranu i lijekove.

UZ dijagnostikom se verificira hronična kalkulozna holecista te se učini laparaskopska holecistektomija i dobijeni materijal pošalje na PH verifikaciju.

Četrnaest dana nakon operacije sa pacijentica

ponovno javlja u prijemnu ambulantu odjela hirurgije KB Zenica zbog bolova u stomaku te nakupljanja žuči u stomaku i na dren ostavljen nakon operacije a preko kojeg se, po navodu pacijentice, svakodnevno cijedi ž.sadržaj.

Na prijemu je pacijentica svjesna, orijentisana, komunikativna, eupnoična u miru, afebrilna, euhidrična, ikterična. Abdomen je mekan, meteorističan, blago bolan ispod desnog rebarnog luka, bez peritonizma. Na intraabdominalni dren se uoči curenje bilijarnog sadržaja.

U labaratorijskim nalazima se nađe leukocitoza, anemija, trombocitoza, povišene vrijednosti bilirubina, ukupnog i direktnog, povišene jetrenih enzima uz uredne vrijednosti amilaze i lipaze. Takođe se nađu povišene vrijednosti GUK-a kao i uree i kreatinina te povišene vrijednosti prokalcitonina.

Uradi se UZ abdomena na kojem se konstatuje stanje nakon holecistektomije gdje se u loži op.odstranjene ž.kese uoči kolekcija na arealu promjera oko 60mm, koja je povezana i prati se u kontinuitetu sa kolekcijom koja okružuje ventrolateralnu konturu desnog režnja jetre. Stiče se dojam da navedena kolekcija u loži ž.kese uskim tračkom komunicira sa d.choledochusom. Sve navedeno pobuđuje sumnju na leziju d.choledohusa i formiran opsežan bilom. Ne uoči se dilatacije bilijarnog stabla. Nađe se lipomatozan pankreas i umjereno masno infiltrirana jetra, bez fokalnih lezija kao i umjereno izražena hronična parenhimska lezija bubrega, bez dilatacije sabirnog sistema.

Pacijentica se čvrti dan po hospitalizaciji uputi na MRCP pretragu na odjel dijagnostičke radiologije. Na urađenom MR pregledu abdomena sa ciljanim MRCP sekvencama se u nalazu konstatuje stanje po holecistektomiji uz formiranu opsežnu tečnu kolekciju, u sklopu koje se uoče zone T2W hiposignala (debris) a koja se proteže perihepatalno, uz desni režanj jetre čitavom dužinom režnja, kojeg komprimira, KK dijametra oko 267mm a koja je usko vezana uz tečnu kolekciju u loži op.odstranjene holeciste, koja mjeri oko 70x31mm(APxLL) i koja se odatle ekstendira subhepatalno. Navedena velika tečna kolekcija perihepatalno, rubno PKPS i propagira se kranijalno, desno subdijafragmalno, odižući desnu hemidijafragmu. Ista pokazuje znake rubne restrikcije difuzije kao i izvjesne restrikcije sadržaja što govori u prilog infektivnog biloma. Opisana kolekcija u loži op.odstranjene holeciste se prati jednim dijelom uz početni dio d.choledochus-a. U lumenu

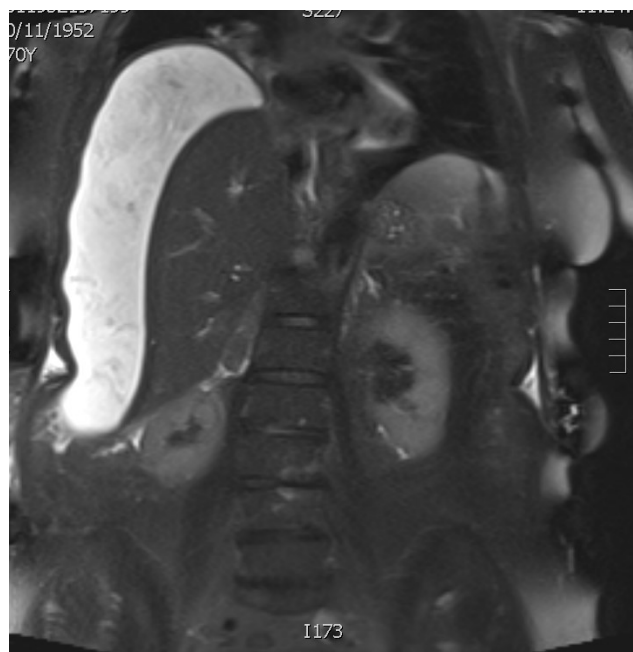
d.choledochusa, koji je nešto širi u središnjem i distalnom dijelu toka se uoče defekti u kontrastu žuči, najvećeg promjera oko 8-10mm, u smislu hololedoholitijaze. Zid glavnog ž.voda u navedenom dijelu je i nešto zadebljan te PKPS- reaktivno uslovljeno. Ne uoči se dilatacije intrahepatičnih ž.vodova. U masno infiltriranom parenhimu jetre se ne uoči fokalnih lezija. Uoči se masno infiltriran pankreas, bez fokalnih lezija te uvećanje desnog nadbubrega na račun lezije, T2W hiposignala, promjera oko 25x16mm, po tipu adenoma kao i zdepastija lijeva nadbubrežna žlijezda sa suspektim manjim adenomom. Evidentiraju se znaci postupalnih promjena u okolnom, perirenalnom manom tkivu obostrano te manja prosta subsantimetarska cista lijevog bubrega kao i ptotičan desni bubreg. Ne uoči se dilatacije PK sistema. Ne nađe se abdominalne limfadenomegalije. Uoče se znaci descensusa cekuma i divertikuloze sigmodescendentnog dijela kolona. Evidentira se plasiran drenažni kateter, koji vrhom završava u području lijevog hemiabdomena, subkostalno, u neposrednoj blizini želuca. Nađe se desnostrani pleuralni izljev, debljine oko 11mm sa zonom kondenzacije pl.parenhima bazalno, supradijafragmalno desno, koja PKPS, u smislu zone kompresivne atelektaze.

Nakon postavljenije dijagnoze opsežnog, inficiranog biloma i suspektne komunikacije sa glavnim ž.vodom kao i hololedoholitijaze se učini operativno zbrinjavanje pacijentice. U međuvremenu se u terapiju uključe dva antibiotika što rezultira normalizovanjem leukocita uz i dalje perzistentnu trombocitozu i anemiju krvnoj slici; dolazi do pada vrijednosti ukupnog i direktnog bilirubina te normalizacije vrijednosti jetrenih enzima.

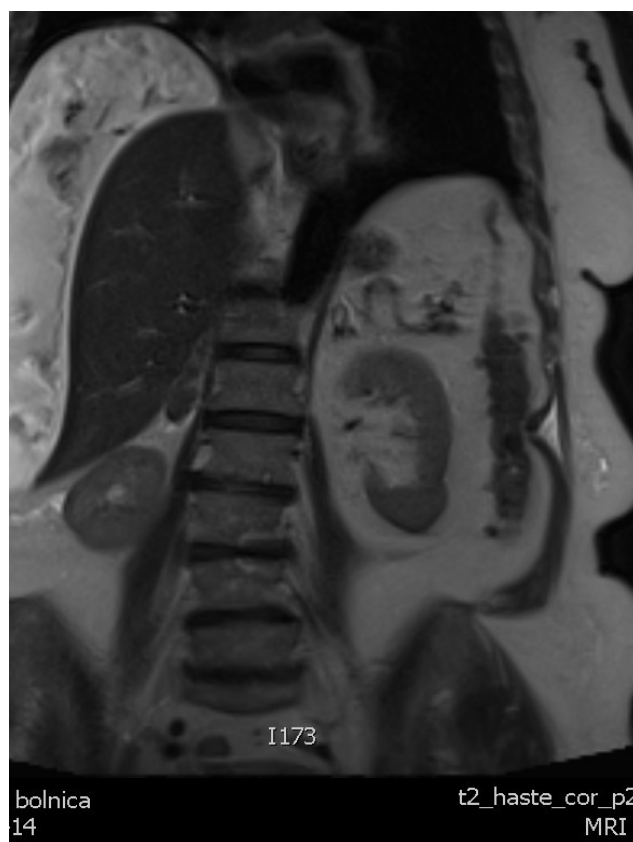
Jedanaest dana po hospitalizaciji se uoči reoperacija-medijalna laparatomija, evakuise nađeni sadržaj te učini izdašna toaleta sadržaja od desnog subfrenija do u zdjelicu. Nađe se mjesto lezije bilijarnih vodova-mjesto konfluenta hepaticus-a i glavnog žučovoda, odstrane se hololedoholiti i učini bilodigestivna anastomoza en Y Roux uz protektivnu drenažu, koja se izvede na poseban otvor na prednjem trbušnom zidu. Dodatno se postave subhepatični i dren u Douglasov špag. Nakon operacije se peti postoperativni dan uradi holangiografija kroz T-dren na bilodigestivnoj anastomozi, koji pokaže uredne ž.vodove sa prolaskom kontrasta u digestivni sistem, bez znakova ektravazacije. Pacijentica se u daljnjem toku liječenja u nekoliko navrata UZ opservira a nakon mjesec dana od operacije se konstatuje u potpunosti uredan

postoperativni status u abdomenu, bez znakova tečnih kolekcija odnosno biloma.

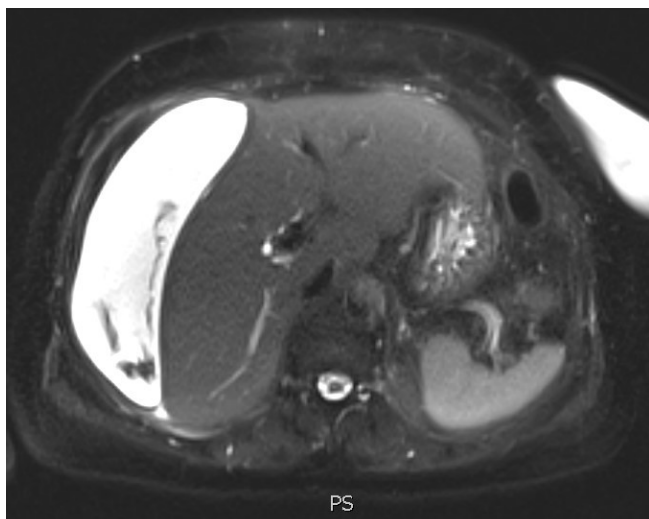
Zaključak



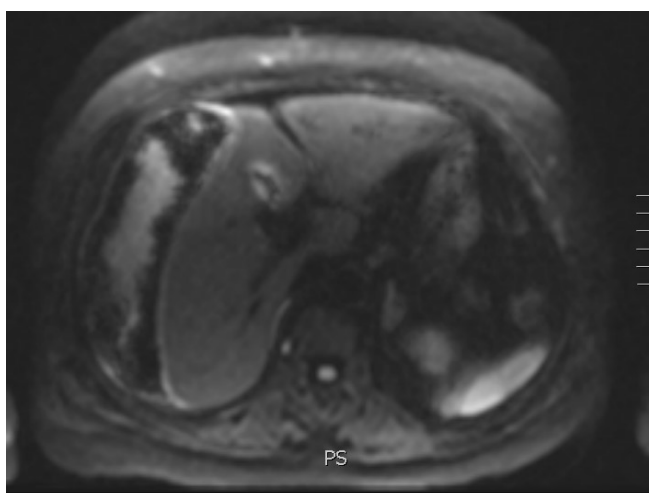
Slika 1. MRI abdomena: T2W haste FS koronalni tomogram (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 2. MRI abdomena: T2W haste koronalni tomogram (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 3. MRI abdomena: T2Whaste FS aksijalni tomogram
(Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 4. MRI abdomena: difuziona sekvenca
(Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 5. MRI abdomena: MIP MRCP koronarni tomogram
(Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 6. MRI abdomena: MIP MRCP sekvenca
(Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)

Laparaskopska holecistektomija nosi veći rizik od nastanka biloma nego što je to slučaj kod otvorenih operacija holeciste. U većini slučajeva bilomi se spontano resorbiraju međutim veći se mogu iskomplikirati a kao takvi za posljedicu mogu imati ozbiljne i po život opasne komplikacije. Rano prepoznavanje simptoma i znakova ovog stanja kao i pravovremena dijagnostika, u prvom redu UZ te kao što je prikazano u ovom slučaju MRCP su ključni u dijagnostikovanju ove vrste komplikacije što je preduslov za donošenje odluke o vrsti daljnjeg liječenja a što je u slučaju u radu prikazane pacijentice morala biti reoperacija, evakuacija biloma sa uspostavom bilodigestivne anastomoze-sec.Roux en Y.

Reference

1. Lee CM, Stewart L, Way LW. Postcholecystectomy abdominal bile collections. Arch Surg 2000; 135:538–42
2. Della Valle V, Eshja E, Bassi EM. Spontaneous biloma: a case report. J Ultrasound 2015; 18:293–6.
3. Thomas S, Jahangir K. Noninvasive imaging of the biliary system relevant to percutaneous interventions. Semin Intervent Radiol 2016; 33:277–82.

USPJEŠAN OPERATIVNI TRETMAN AKUTNE DISEKCIJE ASCENDENTNE AORTE TIP A PO STANDFORDU

Eljana Skopljak¹, Jasna Strika¹, Nudžejma Salihbegović¹, Lejla Mujbegović²

¹Odjel dijagnostičke radiologije;
Odjel patologije,
Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Akutna disekcija aorte

Autor za korespondenciju:

Skopljak Eljana
Odjel dijagnostičke radiologije,
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72000 Zenica,
Bosna i Hercegovina
mail: eliana5ze@gmail.com

Sažetak

U radu je prikazan slučaj pacijentice kojoj je pravovremeno dijagnosticirana akutna disekcija ascendentne aorte, tip A po Stanfordu, po život opasno stanje, a koja je uspješno operativno zbrinuta, što je dokazano ponovljenom dijagnostikom gdje se ne nađe elemenata rupture i redisekcije.

Cilj ovog rada je prikazati značaj CT angiografije kao metode izbora u dijagnostici ovog stanja.

Ključne riječi: CT, angiografija, disekcija, ascendentna aorta

Uvod

Disekcija aorte predstavlja spontano longitudinalno cijepanje intime i adventicije što rezultira cirkulacijom krvi prema mediji. Incidenca je 3:1000, 6. dekada, M:Ž=3:1. Prognoza zavisi od mjesta primarnog rascjepa i dužine intimalnog flapa. Disekcija koja zahvata ascendentnu aortu može vitalno ugroziti pacijenta zbog akutne valvularne insuficijencije ili perforacije u perikard sa tamponadom (1). Arterijska hipertenzija i pacijenti sa aterosklerozom (preko 60% slučajeva), Marfan sidrom (15% slučajeva), aneurizme, bolesti aortalne valvule, trauma, Ehlers Danlos sindrom su riziko faktori (2). Danas se koristi Stanford klasifikacija koja razlikuje disekciju ascendentne aorte (tip A) od disekcije koja je ograničena na descendntnu aortu (tip B). Stanford tip A disekcija čini 60-70% slučajeva i započinje unutar prva 4 cm ascendentne aorte (prednje desni zid, iznad valvula). Stanford tip B disekcije čini 30-40% slučajeva. Netretiran, akutni tip A disekcije ima

visok mortalitet i zahtjeva hitan hirurški tretman. Starija, De Bakey klasifikacija ima svoju vrijednost i razlikuje hirurški i prognostički povoljnu Stanford A disekciju, koja je ograničena na ascendentnu aortu (De Bakey 2) od disekcije koja ekstendira ispod arkusa (De Bakey 1). Akutni tip B (De Bakey 3) ima bolju prognozu i tretira se konzervativno. Po učestalosti je najzastupljenija De Bakey 3 (50%), De Bakey 1 (35%) i De Bakey 2 (15%). Samo 20% svih disekantnih aneurizmi nastaje u gornjem dijelu descendntne aorte (1,2). Oštar, cjepajući, nepodnošljiv bol je primarno lociran anteriorno kod tipa A i posteriorno kod tipa B. U teške komplikacije spadaju ruptura u perikard sa tamponadom, medijastinalnim hematomom ili hemotoraksom te zahtjevaju hitnu intervenciju. Lažni lumen ima tendenciju da se širi i da komprimira pravi lumen ili ušća arterijskih grana. Rupture u desnu komoru, lijevu pretkomoru, SCV ili pulmonalnu arteriju su rijetke i fatalne. Češća je ruptura u

medijastinum. Pošto je zid lažnog kanala vrlo tanak česte su aneurizmatске dilatacije. Metoda izbora u dijagnostici je CT angiografija torakalne aorte (2)

Prikaz slučaja

Pacijentica stara 71 godinu je primljena na Odjel interne medicine Kantonalne bolnice Zenica zbog osjećaja opresije i bolova u gornjem dijelu vrata sa propagacijom boli u prsa i osjećajem nesvjestice. Navedene tegobe su počele u jutarnjim satima nakon kojih se pacijentica javila u ambulantu porodične medicine odakle je dalje proslijeđena u Bolnicu. Pacijentica je od ranije hipertoničar, gdje se dobije podatak da u terapiji koristi Tenpril Plus i Lenocor, tbl. od 10mg, 1 tabletu dnevno. Nepušač je. Na prijemu je pacijentica svjesna, orijentisana, komunikativna, eupnoična, afebrilna. Auskultatorni nalaz na plućima ukaže na rijetke pukote, a nalaz na srcu ukaže na aritmiju, bez čujnih šumova. Na ekstremitetima se evidentiraju diskretni pretibijalni edemi. Arterijski krvni tlak je iznosio 150/90mmHg a srčana frekvencija 125/min. EKG –SR, sinistrogram, bifazan T-val u V4-V6 (što je evidentirano na EKG-u i ranije). Troponin je bio u gornjim graničnim vrijednostima. Pacijentica se proslijedi na daljnju dijagnostičku obradu na Odjel dijagnostičke radiologije gdje se uradi hitna CT angiografija torakalne aorte zbog postavljene sumnje na disekciju torakalne aorte.

Po urađenoj angiografiji evidentira se dilatirana ascendentna aorta, najvećeg transversalnog promjera lumena oko 55mm sa prisutnom disekcijom koja se prati od nivoa sinotubularnog spoja kranijalno do nivoa distalne margine zajedničkog ishodišta truncus brachiocephalicus-a i lijeve ACC (anatomska varijacija ishodišta po tipu „bovinog luka“). Uz intimalni flap, lociran ventrolateralno u nivou proksimalnog arcusa aorte, uz zid aorte, se nativno verificiraju hiperdenzne zone, denziteta krvi u smislu hemoperikarda. Opisano ukazuje na akutnu disekciju ascendentne aorte, tip A po Stanfordu sa suspektom rupturom i hemoperikardom.

Descendentna aorta je primjerene kontrastne opacifikacije, dilatirana, najveće širine lumena oko 33mm. Abdominalna aorta je tortuoznog toka, blago do umjereno aterosklerotski izmijenjenog zida, primjerene kontrastne opacifikacije visceralnih ogranaka.



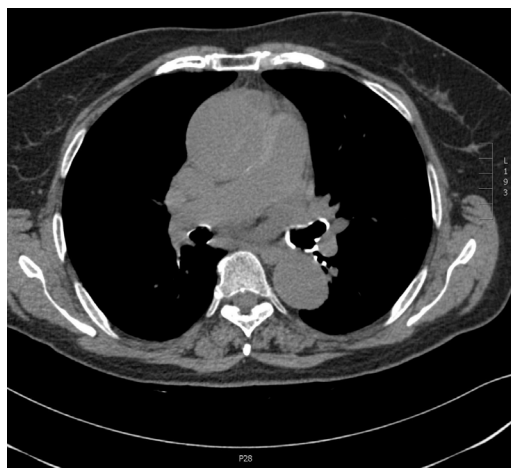
Slika 1. Postkontrastni aksijalni sken sa prikazom intimalnog flapa (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 2. Koronalni postkontrastni sken sa prikazom dužine intimalnog flapa (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 3. Sagitalni postkontrastni sken sa prikazom mjesta početka i završetka intimalnog flapa (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 4. Nativni aksijalni sken sa prikazom perforacije i prodora krvi u perikard (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)

Pacijentica se nakon dijagnostičke obrade uputi na daljnji tretman u KCUS gdje se odmah po prijemu u ranim jutarnjim satima narednog dana pristupi hitnom operativnom zahvatu na Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju u smislu medijalne sternotomije te tube replacement aorte ascendens et hemicarch.

Operacija disekcije aorte je vrlo kompleksna pri čemu se kod operacije ubacuje sintetički graft tubularnog izgleda. Postoje dva načina operacije- prvi je standardna operacija na otvorenom srcu a drugi je manje invazivna, endovaskularna operacija. Moguće komplikacije operacije uključuju mogućnost: moždanog udara, infarkta srca, infekcije pluća, krvarenje, rizik od anestezije i smrtni ishod.

Po postoperativnoj stabilizaciji stanja se na kontrolnom ultrazvuku srca, pred sam otpust, verificira zadovoljavajuća sistolna funkcija LV.MR1+, TR2+, AR1+, bez PE te atrijalna fibrilacija sa VES-om. Takođe se pacijentici ordinira odgovarajuća medikamentozna terapija i uputi na oporavak kući.

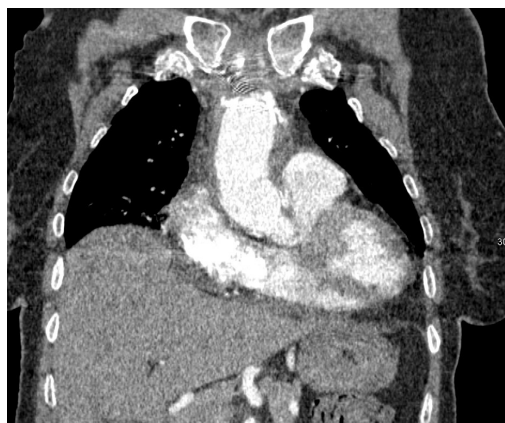
Nakon 6 dana od otpusta pacijentica se ponovno javlja na Interni odjel KB Zenica zbog osjećaja gušenja i bola u grudima gdje se nakon laboratorijske obrade konstatuju povišene vrijednosti troponina i D-dimera uz ubrzanu sedimentaciju. Zbog sumnje na dehiscenciju šavnog materijala i ev. rupturu nakon operacije se pacijentica ponovno uputi na Odjel dijagnostičke radiologije gdje se uradi hitna CT angiografija torakalne aorte. U nalazu se evidentira stanje nakon urađene operacije-tube replacement u području proširene ascendentne aorte, koja je aktuelno najvećeg transversalnog promjera lumena oko 40mm (mjereno u visini tr. pulmonalis-a) te oko 41mm neposredno ispred ishodišta kr. sudova luka

aorte bez uočenih znakova dehiscencije šavnog materijala- znakova rupture odnosno ekstravazacije kontrastne krvi i bez znakova disekcije. Descendentna aorta je takođe proširena, najveće širine lumena oko 33mm, homogeno opacificirana, bez znakova ev.rupture ili disekcije. U aortopulmonalnom recesusu se uoče zone denziteta tečnosti te mjestimično i denznije zone što odgovara stanju nakon operacije.

Srce je uvećano. Perikardijalno se uoči manji izljev, najveće debljine od oko 12mm desno. Uz kostovertebralne sulkuse straga obostrano se uoče hipodenzne zone, denziteta tečnosti u smislu pleuralnih izljeva, najvećeg AP promjera lijevo oko 37mm i oko 26mm desno sa ventralno u odnosu iste vidljivim zonama kompresivne atelektaze pl.parenhima. Uoči se manjim dijelom ekstenzija pl.izljeva lijevo i u područje kosog interlobija dok se u plućima obostrano osim opisanih zona kompresivne atelektaze uoče i znaci obostranih manjih staznih promjena, prvenstveno hiloparahilarno.



Slika 5. Sagitalni postkontrastni sken sa prikazom stanja po sternotomiji i tube replacement asc. aorte (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 6. Koronalni postkontrastni sken sa prikazom uredno postavljenog grafta bez znakova dehiscencije (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)



Slika 7. Aksijalni postkontrastni sken. Obostrani pleuralni izljevi sa zonama kompresivne atelektaze plućne parenhime (Odjel radiologije, Kantonalna bolnica Zenica)

Pacijentica je zadržana na daljnjoj obradi i liječenju na Internom odjelu gdje se učini kontrolni bed side UZ srca koji praktično potvrđi nalaz prethodno urađene CT angiografije torakalne aorte uz normalnu kontraktilnost lijevog ventrikula sa paradoksalnom kinetikom IVS-a i EF 60-65%.

Uradi se RTG pluća, ABS kapilarne krvi te bris sternuma kao i sputum bakteriološki i na gljivice te se pacijentici ordinira antibiotska terapija uz probiotok i oksigenoterapija uz kardiološku terapiju i nastavak liječenja do kontrole operatera.

Zaključak:

CT angiografija je metoda izbora u dijagnostici stanja kao što je disekcija aorte pri čemu rano prepoznavanje simptoma i znakova ovog stanja kao i pravovremena dijagnostika spašavaju život pacijenta kao što je i prikazano u ovom slučaju.

Reference

1. Semnic R. CT toraksa i abdomena. Data Status Beograd, 2005.
2. Tanaiko A, Estrera AL. Repair of DeBakey Type I Acute Aortic Dissection, 2021 (<https://med.uth.edu/cvs/2021/02/22>)

LUMBALNI BOLNI SINDROM UZROKOVAN RETROPERITONEALNIM ŠVANOMOM

Anhel Koluh¹, Savan Kuridža¹, Jasna Strika², Anel Okić³, Senad Ljuca¹, Elis Vujić⁴

¹Odjel za hirurške bolesti;

²Odjel za radiologiju;

³Odjel za bolesti dojke;

⁴Odjel za anesteziju i reanimaciju,

Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Švanom

Autor za korespondenciju:

Savan Kuridža

Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna
bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i
Hercegovina

Telefon: +387 32 405 133

E mail: savan.ze@gmail.com

Sažetak

Švanom je tumor porijekla nervnog omotača. Najčešće je lokaliziran na glavi, vratu i fleksornim površinama ekstremiteta. Retroperitonealni švanom je izuzetno rijedak. Dijagnoza je neuobičajena i temelji se na patohistološkom i imunochemijskom pregledu hirurškog uzorka. U ovom radu ćemo prikazati neobičnu lokalizaciju švanoma praćenog atipičnom kliničkom prezentacijom, liječenog konvencionalnim hirurškim zahvatom kod 55-godišnje pacijentice koja je primljena na naš odjel zbog radiološki verificiranog tumora retroperitoneuma. Retroperitonealni švanom je rijetko oboljenje koje se javlja kod odraslih žena. Patohistološka pretraga jedina je pouzdana pretraga za dijagnozu nakon totalne hirurške resekcije.

Ključne riječi: neurilemom, retroperitoneum, operacija

Uvod

Švanomi (neurilemomi) su dobro ograničeni inkapsulirani tumori nervnog omotača koji odgovaraju proliferaciji Schwannovih ćelija koje potiču iz neuralnog grebena. Mogu biti povezani sa nervom ili odvojeni od istog. U tumorskoj formaciji stvaraju čvrste sive mase, ali se mogu naći i žarišta cističnih i ksantomatoznih promjena. Histološki su građeni od dva tipa tumorskih ćelija klasificiranih po rasporedu. Antoni A tip je građen od izduženih ćelija sa citoplazmatskim produžecima raspoređenim u snopove u područjima srednje do guste celularnosti sa oskudnom stromalnom osnovom. U Antoni tipu B gustina tumorskih ćelija nije tako velika, a u osnovi rijetko mrežoliko raspoređenih ćelija nalaze se mikrociste i mikroidne promjene. Postoje i miješani histološki tipovi. Tumorske ćelije su obično jednolično imunoreaktivne na protein S100-. Obzirom da tokom rasta tumora dolazi do potiskivanja nerva iz kojeg potiče, aksoni uglavnom nisu uključeni u tumor. Švanomi su često lokalizirani na glavi, vratu i fleksornim površinama ekstremiteta. Retroperitonealni

švanom je izuzetno rijedak. Predstavlja samo %4 svih retroperitonealnih tumora i %3 svih švanoma. Dijagnoza je neuobičajena i zasniva se na kliničkom pregledu koji je često nespecifičan, radiološkoj dijagnostici, te patohistološkom i imunochemijskom pregledu hirurškog uzorka. Ovdje izvještavamo o neuobičajenoj lokalizaciji švanoma koji se zbog svoje lokalizacije prezentovao lumbalnim bolnim sindromom. Nakon dugotrajnog bezuspješnog konzervativnog liječenja uslijedila je radiološka dijagnostika, a zatim i operativni tretman koji je rezultirao potpunom regresijom tegoba (1-4).

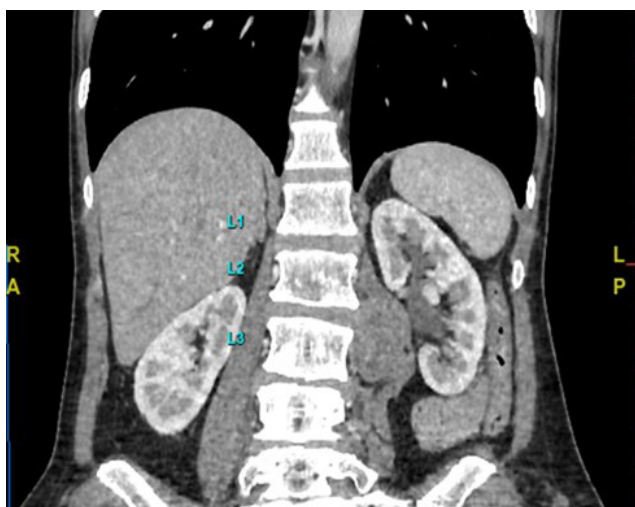
Prikaz slučaja

Pacijentica Č.E. starosti 55 godina žali se na izuzetno jaku bol lumbalno lijevo koja datira unazad 6 mjeseci i rezistentna je na NSAID i fizikalnu terapiju. Pregledana je u mnogo navrata od strane neurologa, fizijatra, gastroenterologa koji uradi i kolonoskopiju

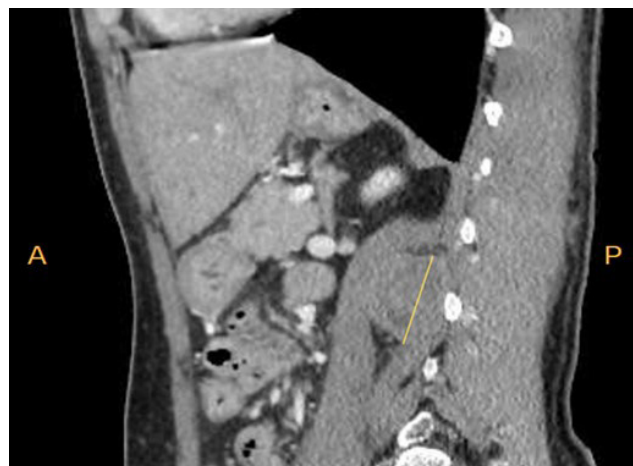
bez pronalaženja patološkog supstrata. Fizikalnim pregledom se verificira da se radi o pacijentici dobrog opšteg stanja, abdomena palpatorno mekanog, bezbolnog, bez palpabilnih tumefakcija i organomegalije. Indicira se i uradi CT i MRI sken abdomena na kojem se verificira tm promjena retroperitonealno lijevo koja zahvata lijevi m psoas, te ekstendira prema pokrovnoj plohi L3 kralješka. Također se jasno prikaže i odnos tumorske formacije prema drugim strukturama kako je objašnjeno u tekstu ispod slika.



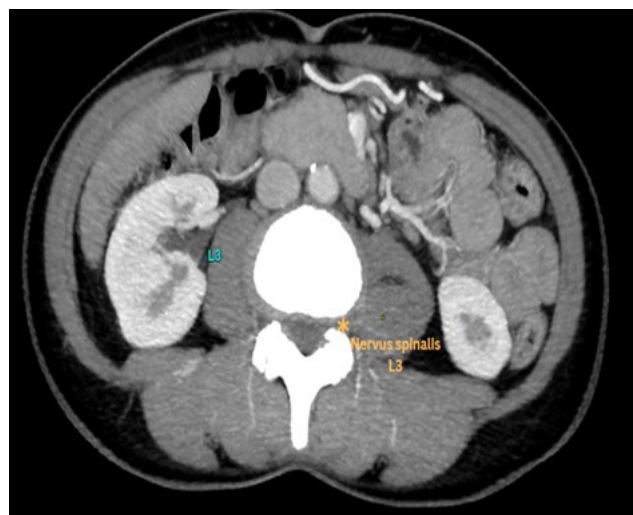
Slika 1. Postkontrastni koronalni CT sken paraspinalnih regija prikazuje intramuskularnu leziju u lijevom musculus psoas sa ekspanzijom mišića (strelice) i prisutnim karakterističnim "split-fat" znakom (isprekidane linije). Ovaj znak ukazuje na prisutnost masnog tkiva koje okružuje tumor i intramuskularnu lokaciju lezije



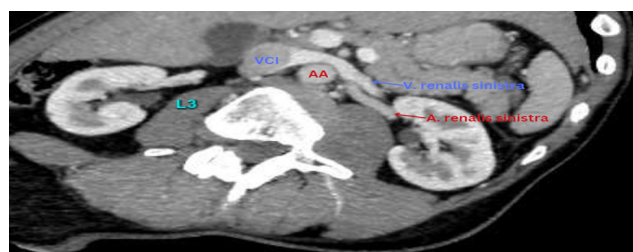
Slika 2. Prikaz paravertebralne propagacije lezije, pokazuje da njena distalna granica doseže do nivoa distalne pokrovne plohe trupa L3 kralješka



Slika 3. Postkontrastni parasagitalni rekonstruktivni CT sken prikazuje lijevi musculus psoas sa intramuskularnom lezijom



Slika 4. Postkontrastni aksijalni rekonstruktivni CT sken pokazuje odnos intramuskularne lezije lijevog musculus psoas sa ipsilateralnim spinalnim L3 nervom (asteriks)



Slika 5. Rekonstruktivni paraaksijalni postkontrastni CT skenovi prikazuju anatomske odnose između ekspanziranog lijevog musculus psoas, lijeve bubrežne vene (plava strelica) i arterije (crvena strelica). Lijeva renalna arterija se svojim tokom propagira neposredno uz ventralnu konturu musculus psoas. VCI – Vena cava inferior; AA – Aorta abdominalis



Slika 6. Za planiranje hirurškog pristupa i definiranje operativnog polja koristili smo Volume Rendering (VR) 3D rekonstrukcije. Ove rekonstrukcije omogućavaju trodimenzionalni prikaz volumena podataka dobivenih putem CT skeniranja, pružajući sveobuhvatan uvid u prostorne odnose između različitih anatomskih struktura. Ovaj pristup značajno doprinosi sigurnosti i uspješnosti operativnih zahvata, omogućavajući hirurzima precizno planiranje pristupa i identifikaciju ključnih struktura unutar operativnog polja

Nakon preoperativne pripreme, učini se operativni zahvat koji podrazumijeva medijalnu laparotomiju, eksploraciju trbušne šupljine, mobilizaciju i medijalizaciju silaznog i sigmoidnog kolona, te verifikaciju tumorske formacije. Učini se preparacija navedene tumorske formacije od musculus psoasa i trupa L3 kralješka, in toto ekstirpacija, hemostaza, drenaža retroperitoneuma i zatvaranje trbušne šupljine po slojevima. Intraoperativni i postoperativni tok protiču uredno. Postoperativno tegobe regrediraju. Pacijentica se otpušta na kućno liječenje. Praćenjem u toku 6 mjeseci ne verificira se recidiva navedene tumorske promjene. Nakon patohistološke i imunohistohemijske analize utvrdi se pozitivnost stanica na S100, dok su negativne na SMA, CD117 i CD34 koji oboji krvne

sudove, uz Ki67 = 2-3%, što sve zbirno sugerije da se radi o švanomu.

Diskusija

Švanomi su obično benigni i solitarni tumori (1). Maligna transformacija je rijetka, izuzev u slučajevima neurofibromatoze tipa 2 gdje doseže 60% slučajeva (3). Retroperitonealna lokalizacija predstavlja samo 0,7% benignih švanoma i 1,7% malignih švanoma. (4, 5, 6) Javljaju se u bolesnika svih dobi, ali se najčešće nalaze u žena u 2. do 5. desetljeću (1).

Klinička slika je nespecifična. Mase manje od 5 cm često se otkrivaju slučajno. Ponekad se mogu



Slike 7 i 8. Ekstirpirani švanom

manifestovati bolovima u krstima ili probavnim i urinarnim smetnjama vezanim uz kompresiju susjednih organa (1, 2). Kada je tumor velik, švanom može dovesti do opipljive mase. CT i MRI dvije su pretrage izbora za istraživanje retroperitoneuma. Skeniranje abdomena omogućuje određivanje položaja i gustoće tumora, kao i njegov odnos sa susjednim organima. Homogen i dobro omeđen karakter govori u prilog benigne lezije. MRI abdomena ostaje zlatni standard zbog veće dijagnostičke predvidljivosti u usporedbi s ultrazvukom ili CT-om (2, 3). Prikazuje hipointenzne slike tumora u T1 i hipersignalne u T2. Omogućuje bolju eksploraciju moguće ekstenzije prema intervertebralnom foramenu (7).

Perkutana biopsija se ne preporučuje zbog rizika od neoplastične diseminacije u slučaju zloćudnog tumora i rizika od hemoragije (4, 8). Retroperitonealni švanom može imati nekoliko diferencijalnih dijagnoza kao što su feohromocitom, paragangliom pa čak i liposarkom, fibrosarkom i ganglioneurom (3).

Kompletna hirurška resekcija predstavlja kamen temeljac u terapijskom liječenju. Čini se da i otvoreni i laparoskopski pristup imaju dobre rezultate. Radikalna ekscizija retroperitonealnog švanoma je izazovan postupak s obzirom na rizik od krvarenja u

skladu sa hipervaskulariziranom prirodom tumora i potencijalnim prijanjanjem na retroperitonealne žile (2, 8, 9,10).

Definitivna dijagnoza temelji se na patohistološkom pregledu kirurškog uzorka. Snažna difuzna ekspresija proteina S100 na imunohistohemiji posebna je značajka švanoma. Prognoza benignih retroperitonealnih švanoma je dobra, sa malom stopom recidiva nakon potpune resekcije. Unatoč tome, u slučaju nepotpune ekscizije incidencija recidiva tumora je 5% do 10% (2). Stoga je potrebno dugotrajno praćenje ovih pacijenata.

Zaključak

Retroperitonealni švanom je rijedak tumor koji se najčešće kasno dijagnosticira zbog nespecifične kliničke slike. Diferencijalno se dijagnosticira CT i MRI imidžingom trbuha. Potpuna hirurška resekcija je najbolji tretman. Definitivna dijagnoza se postavlja na temelju patološke i imunohistohemijske pretrage hirurškog preparata. Prognoza benignih retroperitonealnih švanoma je dobra. Potrebno je dugotrajno praćenje zbog potencijalnog rizika od lokalnog recidiva ili maligne transformacije, osobito kod nepotpune ekscizije.

Reference

1. Debaibi M, Rime Essid E, Sghair A et al. Retroperitoneal schwannoma: Uncommon location of a benign tumor - Clin Case Rep 2022; 10(4): e05726.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N i sar. Robinsove osnove patologije, osmo izdanje; SP print, Novi Sad; Beograd 2010.
3. Gao C, Zhu F-C, Ma B et al. A rare case of giant retroperitoneal neurilemmoma. J Int Med Res 2020; 48(9).
4. Radojkovic M, Mihailovic D, Stojanovic M, Radojković D. Large retroperitoneal schwannoma: a rare cause of chronic back pain. J Int Med Res 2018; 46(8):3404.
5. Harhar M, Ramdani A, Bouhout T, Serji B, El Harroudi T. Retroperitoneal schwannoma: two rare case reports. Cureus 2021; 13(2):e13456.
6. Beddouche A, Fahsi O, Kallat A et al. Schwannome benin primitif retrovesical: une tumeur très rare à propos d'un cas. Pan Afr Med J 2016; 23:79.
7. Ben Moualli S, Hajri M, Ben Amna M et al. Retroperitoneal schwannoma. Case report. Ann Urol 2001; 35(5):270-2.
8. Garcia G, Anfossi E, Prost J, Ragni E, Richaud C, Rossi D. Benign retroperitoneal schwannoma: report of three cases. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol 2002; 12(3):450-3.
9. Pollo C, Richard A, DE Preux J. Résection d'un schwannome rétropéritonéal en sablier par abord combiné. Neurochirurgie 2004; 50(1):53-56.
10. Skaini MSA, Haroon H, Sardar A et al. Giant retroperitoneal ancient schwannoma: is preoperative biopsy always mandatory? Int J Surg Case Rep 2015; 6:233.

RIJETKI TUMORI U NAŠIM ORDINACIJAMA

Senad Dervišević¹, Alma Mekić-Abazović², Goran Zovko¹, Elvedin Selmanović¹, Demir Muračević¹, Lejla Mujbegović³,
Branislava Jakovljević⁴, Senada Džebo⁵

¹Odjel za hirurške bolesti,

²Odjel za onkologiju i radioterapiju,

³Odjel za patologiju,

Kantonalna bolnica Zenica;

⁴S tetic Banjaluka;

⁵Klinika za plućne bolesti,

Klinički centar Univerziteta Sarajevo,
Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Švanom

Autor za korespodenciju:

Senad Dervišević

Odjel za hirurgiju Kantonalna
bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i
Hercegovina

Tel.: 387 32 405 133;

mail: senaddervis11@gmail.com

Sažetak

Karcinom tankog crijeva je izrazito rijetko oboljenje i čini 2 % od svih digestivnih malignih bolesti. Generalno , statistički gledano , od svih tumora te lokalizacije , 64% su maligni , a 40% od njih su adenokarcinomi, 30% karcinoidi, 15% sarkomi i oko 10% limfomi. Od sarkoma 60% su gastrointestinalni tumori/GIST/. Etiološki su adenokarcinomi tankog crijeva vezani za genetske faktore i sindrome. Najčešće se otkriju u metastatskom stadiju, ukoliko se slučajno ne otkriju prilikom urgentnih hirurških zahvata . Cilj rada je prikazati rijedak karcinom u našoj svakodnevnoj praksi.

Ključne riječi: karcinom tankog crijeva, dvojna patologija, prognoza.

Uvod

Karcinom tankog crijeva je vrlo rijedak tumor koji čini manje od 2% od svih digestivnih malignih bolesti i 5% karcinoma gastrointestinalnog trakta /GIT-a/.

Od svih tumora duodenuma 64% su maligni, a 40% od njih su adenokarcinomi, 30% karcinoidi, 15% sarkomi i oko 10% limfomi. Od sarkoma 60% su gastrointestinalni tumori/GIST/ (1,3,5).

Javlja se kod oba spola, češće kod ženskog.

Etiološki su adenokarcinomi tankog crijeva vezani za genetske faktore i sindrome.

Faktori rizika za rak debelog crijeva uključuju slijedeće: prehrana s visokim udjelom masti, Crohnova bolest, celijakija, obiteljska adenomatozna polipoza (FAP).

Obično raste u duodenumu ili proksimalnom jejunumu i uzrokuje minimalne simptome.

U ljudi s Crohnovom bolešću tumori pokazuju sklonost javljanja distalno i u premoštenoj ili inflamiranoj crijevnoj petlji; adenokarcinom se češće javlja u Crohnovoj bolesti tankog crijeva nego u Crohnovoj bolesti kolona (2,4).

Najčešće se otkriju u metastatskom stadiju, ukoliko se slučajno ne otkriju prilikom urgentnih hirurških zahvata.

U svom ranom stadiju, 90% pacijenata su asimptomatični. Nekoliko mjeseci prođe dok simptomi bolesti postanu manifestni (6-8).

Simptomi koje pacijenti navode su: bol ili grčevi u sredini trbuha, mučnina, povraćanje, neobjašnjivi gubitak težine, čvor ili izraslina u trbuhu, krv u stolici, te vrlo često crijevna opstrukcija koja bude razlog urgentnog hirurškog zahvata , pa se karcinom tankog crijeva tada slučajno otkrije (9-12).

Dijagnoza se postavlja endoskopski, ultrazvučno, kompjuteriziranom tomografijom i magnetnom rezonancom.

Liječi se hirurškom resekcijom koja je jedini potencijalno kurativni terapijski modalitet. Hitni operativni zahvati kod crijevnih opstrukcija su rijetko kad kurativni. Ova bolest rijetko kad metastazira limfogeno, pa se extenzivna disekcija limfnih čvorova ne preporučuje.

Pošto je rijetka bolest sa vrlo malo iskustava u liječenju, oslanjajući se na rezultate u liječenju karcinoma kolona, adjuvantna hemioterapija se preporučuje kod bolesnika sa kompletno reseciranim tumorom i pozitivnim limfnim čvorovima. Slična je situacija i sa metastatskim karcinomom tankog crijeva. Koriste se preparati na bazi oksaliplatine (10).

Prognoza adenocarcinoma tankog crijeva je loša u svim stadijima s petogodišnjim ukupnim preživljenjem od 14-33%.

Prikaz slučaja

Pacijentica ženskog spola, 60 godina starosti. Od ranije onkološki kazus. Prije tri godine verificiran adenokarcinom korpusa uterusa niskog gradusa, stadij FIGO I b. Urađena radikalna ginekološka operacija nakon čega je sprovedena hemio i radioterapija u vanjskoj ustanovi.

U maju, 2021. godine se javila ljekaru zbog izražajne slabosti i ekstremnog umora. U laboratorijskim nalazima znaci sekundarne anemije. Stolica i mokrenje uredni. Negira druge tegobe.

Ginekološki nalaz uredan. PAPA uredan.

U hospitalnim uslovima se u nekoliko navrata, u vrlo kratkom periodu, ordinira roborantna terapija.

Indicira se i realizira EGDS i CT abdomena i male zdjelice.

Gastroskopijski pregled pokazuje da se radi o difuzno elongiranoj, stanjenoj sluznici, blijedog kolorita. Pylorus kružan, prohodan. Duodenoskopijski pregled: Bulbus nalaz uredan. Postbulbarno 15 cm ispod Vaterove papile na donjem koljenu duodenuma tamna masa koja prominira 2/3 lumena, sa centralnom ulceracijom (uzeto 5 biopsijskih uzoraka) na šta se dobije obilna hemoragija koja spontano prestaje.

CT abdomena pokazuje stanje nakon operacije

korporalnog karcinoma uterusa sa masom lijevo paraaortalno na dužem segmentu, vj. u smislu konglomerata patoloških limfonoda, izražena progresijaveličine u komparaciji sa gore navedenim ranijim CT i MR pregledom

Pacijentica i dalje, nakon opetovanih transfuzija gubi krv.

U nekoliko navrata ordinirano joj je po sedam doza deplazmatiziranih eritrocita.

Uradi se kontrolna EGDS: "duboko u duodenumu na koljenu prema jejunumu je zidna infiltracija duodenuma, tkivo ne izgleda kao kod malignih bolesti GIT-a, lumen jeste sužen ali vjerovatno oko 50 posto ovo što je sada vidljivo je ektazija želuca i u želucu dosta hrane"

Pošto je liječena u vanjskoj Ustanovi, pacijentica se uputi na nastavak liječenja ordinirajućem onkologu koji je vrati u matičnu Ustanovu.

Pacijentica se konzilijarno predstavi i odluči se za proširenu dijagnostiku sa MRI abdomena i male zdjelice, te kontrolnu EGDS.

Magnetna rezonanca abdomena pokazuje "od ranije evidentirana masa paraaortalno lijevo, dijelom prevertebralno i uz m. psoas i ispred hilusa bubrega, kaudalno od renalne arterije do ulaza u m. zdjelicu (uz lijevu zajedničku iličnu arteriju) je bez značajne promjene dimenzija, promjera cca 97x56x81 mm (kxllxpp). Pokazuje znake centralne nekroze sa nehomogenim postkontrastnim podizanjem IS, relativno dobro ograničena, izuzev prema vijugama tankog crijeva (duodenojejunalni prelaz). Uz opisanu promjenu manji perifokalni tkivni edem. Subpankreatično, a uz gornju konturu lezije vidi se par manjih limfonoda, max promjera 15 mm. Prekavalno i portalno prisutni od ranije uvećani limfonodi, bez značajne promjene dimenzija i brojnosti. Ne prikazuje se značajno bojenje peritoneuma, ne diferenciraju se peritonealni implantati. Ne vidi se slobodne peritonealne tečnosti. U bazalnim segmentima pluća se ne vide grublje patološke promjene, izvjesno postkontrastno obojavanje, prvenstveno u smislu upalno/postupalnih promjena, nema pleuralnog izliva. U snimljenom segmentu skeleta ne vide se infiltrativne/destruktivne lezije.

Zaključak: Masa lijevo paraaortalno u smislu vj. konglomerata patološki uvećanih limfonoda je bez bitnije promjene dimenzija u komparaciji sa CT

pregledom od juna 2021. godine. MR pregledom prisutna aktuelno hidronefroza gr I/II lijevog bubrega sa proširenim PU prelazom i lumbalnim ureterom, vj. usljed kompresije opisanom masom.“

Magnetna rezonanca zdjelice pokaže stanje nakon histerektomije sa obostranom adnektomijom, bez znakova lokalnog rest/recidiva. Divertikuloza rektosigmoidnog prelaza uz opisano blago zadebljanje zida, moguće i u prvom redu inflamatorno/postinflamatornog karaktera.

Dakle, postojala je dijagnostička sumnja na metastazu primarnog tumora korpusa uterusa u limfne čvorove paraaortalno.

Patohistološki nalaz biopsije pokaže da se radi o “adenocarcinoma invasivum submucosae et mucosae intestini duodeni G2.“

Konzilijarno se odluči za operativni zahvat koji se uradi 12.10.2021. Resectio intestini duodenojejunalis cum lymphenadenectomy paraaortalis. Duodenojejuno anastomosis LT. Drainage triplex

Pacijentica dobro podnese opsežan operativni zahvat koji je zahtijevao intenzivni postoperativni tretman i njezi.

Patohistološki nalaz je pokazao da se radi o sasvim novom, drugom primarnom tumoru, adenokarcinomu tankog crijeva sa metastazama u hilusu lijevog bubrega i okolnom masnom tkivu, po TNM klasifikaciji pT3 p N1.

Konzilijarno se kod pacijentice odluči za kombinovano liječenje hemioterapijom na bazi oksaliplatine i biološku terapiju bevacizumabom.

Odlično podnosi terapiju, bez očekivanih nuspojava.

Diskusija

Karcinom tankog crijeva je vrlo rijedak tumor koji čini manje od 2% od svih digestivnih malignih bolesti i 5% karcinoma gastrointestinalnog trakta /GIT-a/

Od svih tumora duodenuma 64% su maligni, a 40% od njih su adenokarcinomi, 30% karcinoidi, 15% sarkomi i oko 10% limfomi. Od sarkoma 60% su gastrointestinalni tumori/GIST/ (1,3,5).

Javlja se kod oba spola, češće kod ženskog.

Etiološki su adenokarcinomi tankog crijeva vezani za genetske faktore i sindrome (2,4).

Simptomi koje pacijenti navode su: bol ili grčevi u sredini trbuha, mučnina, povraćanje, neobjašnjivi gubitak težine, čvor ili izraslina u trbuhu, krv u stolici, te vrlo često crijevna opstrukcija koja bude razlog urgentnog hirurškog zahvata, pa se karcinom tankog crijeva tada slučajno otkrije (6-8).

U prezentiranom slučaju prikazali smo pacijenticu koja odudara od naprijed navedenih činjenica i simptoma. Spada u vrlo rijetke tumore. Atipične je i, opet, vrlo rijetke anatomske lokalizacije./ koljeno duodenuma I jejunuma/ Nije imala niti jedan opisivani klinički simptom. Samo anemijski sindrom. Stolica i mokrenje uredni. U podlozi nema genetskih sindroma. Negativna anamneza na onkohereditet. Već ima jedan primarni –ginekološki tumor. Odlučili smo za kombinaciju liječenja sa hemioterapijom i biološkom terapijom za što ima vrlo malo i to oskudnih literaturnih podataka, s obzirom na činjenicu da adenokarcinomi tankog crijeva imaju različit genomski profil u komparaciji sa karcinomima kolona I rektuma

Zaključak

Cilj rada je bio prikazati pacijenticu sa izrazito rijetkim karcinomom, dvojne patologije, kod koje se u dijagnostičkom smislu i slikovnim metodama preferirala progresija prvobitnog karcinoma tijela uterusa u paraaortalne limfne čvorove, a EGDS nije upućivala na maligne bolesti GIT zbog izgleda tkiva

Anemijski sindrom nije dozvoljavao proširenu dijagnostiku, a opće stanje pacijentice ni otpočinjanje bilo kakve terapije.

U rijetkim situacijama kratkotrajno uredne osnovne laboratorije nakon sedam doza krvi uspjeli smo realizirati potrebnu dijagnostiku koja nam je ostavljala mjesta za razmišljanje da se radi o nekom drugom procesu.

Nismo se htjeli vrtjeti u krug-od transfuzije do transfuzije, jer bi tako zasigurno izgubili pacijenticu.

Odlučili smo se za operativni zahvat uz očekivani rizik.

Operativni zahvat koji je urađen, bio je preokret u liječenju ove pacijentice.

Izuzetno zahtijevan i puno opsežniji od opisanih slikovnih metoda pružio joj je novu nadu.

Generalno gledajući, s obzirom na vrstu patologije i opsežnost tumorskog procesa potrebna je visoko sofisticirana dijagnostička tehnologija, opremljenost hirurških sala, te visoko educirani kadar u subspecijalističkoj onko-hirurškoj kazuistici.

Sa svim tim su se naši hirurzi uhvatili u koštac računajući da mnogo toga nedostaje i da je daleko od idealnog, ali su izvojevali još jednu pobjedu u nizu.

Ovo je još jedan primjer uspješnog multidisciplinarnog liječenja pacijentice i izuzetne saradnje hirurga i onkologa koji su, evo ovdje u našoj Ustanovi prepoznali i tretirali jedan rijedak tumor sa novim terapijskim protokolom o kojem ima malo literaturnih zapisa, ali će i ovaj naš zasigurno biti veliko naučno iskustvo na polju onko-hirurgije.

Reference

1. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, Lopes JM, Brandi ML, Bechstein WO, et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006; 84:165-72.
2. Kloppel G, Perren A, Heitz PU: The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO 2011;13(3):583-93. classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014:13-27.
3. Ruf J, Schiefer J, Furth C, Kosiek O, Kropf S, Heu 3. Attanoos R, Williams GT: Epithelial and neuroendocrine tumors of the duodenum. *Semin Diagn Pathol* 1991;8: 149-162.
4. Jensen RT, Doherty GM: Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome; in DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, Pp 1813-1833.
5. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT: Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 675-697.
6. Soga J, Yakuwa Y: Duodenal carcinoids: a statistical evaluation of 635 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15: 3-10.
7. Burke AP, Federspiel BH, Sobin LH, Shekitka KM, Helwig EB: Carcinoids of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 65 tumors. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 828-837.
8. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plickinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):167-183.
9. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, Mamtani R, Gionio BJ, Dempsey DT, Fraker DL, Drebin JA, Karas GC, Roses RE
10. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *Cancer*. 2016 Mar; 122(5):693-701.
11. Xavier S, Rosa B, Cotter J.: Small bowel neuroendocrine tumors: From pathophysiology to clinical approach. 2016. *World Journal of Gastrointestinal Physiology*;7(1):117-124.
12. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, Sun J, Api T, Stephens PJ, Ross JS, Wilson R, Miller VA, Ali Overman MJ Genomic Profiling of Small-Bowel Adenocarcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3(11):1546.

SITNOĆELIJSKI KARCINOM PLUĆA I NOVE TERAPIJSKE OPCJE

Alma Mekić-Abazović¹, Hakija Bečulić², Senad Dervišević³, Kenan Galijašević⁴, Lejla Mujbegović⁵

¹Odjel za onkologiju i radioterapiju,

²Odjel za neurohirurgiju,

³Odjel za hirurgijske bolesti,

Kantonalna bolnica Zenica,

⁴Univerzitet u Zenici,

Medicinski fakultet,

⁵Odjel za patologiju

Kantonalna bolnica Zenica

Kratki naslov:

Sitnoćelijski karcinom pluća

Autor za korespondenciju:

Alma Mekić-Abazović

Odjel za onkologiju i radioterapiju

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i
Hercegovina

Tel.: 387 32 405 133;

387 32 405 534

E-mail: dr.alma.kbz@gmail.com

Sažetak

U radu je prezentiran slučaj pacijenta sa karcinomom pluća. Na radiogramu grudnih organa verificirana je tumorska promjena u predjelu lijevog pluća, te je upućen pulmologu. Uslijedila je dijagnostička obrada u hospitalnim uslovima. Kompjuterizirana tomografija grudnih organa je pokazala veliku i nepravilnu solidnu masu u predjelu lijevog pluća bez mogućnosti izjašnjenja dimenzija i stepena infiltracije okolnih struktura. Urađena je bronhoskopija koja je pokazala **sužen lijevi glavni bronh uz potpunu opstrukciju bronha za lijevi gornji i donji režanj**. Citološki nalaz bronhoaspirata je pokazao mnoštvo eritrocita, mali broj segmentiranih leukocita, alveolarne makrofage i sitne ćelije karcinomskog porijekla - sitnoćelijski karcinom pluća. U isto vrijeme se verifikuje lijevostrana efuzija pluća, te se uradi torakocenteza. Pacijentu se zbog stadiranja bolesti indicira PET CT/poziciona emisiona tomografija pluća/ koji pokaže da se **prema TNM klasifikaciji radi o T4N2M1a procesu., odnosno procesu IV A stadija**. Konzilijarna odluka Onkološkog konzilija Kantonalne bolnice Zenica je bila je da se kod pacijenta sprovede liječenje kombinacijom imunoterapije sa hemioterapijom četiri ciklusa sa reevaluacijom nakon toga. Kod pacijenta su sprovedena četiri ciklusa hemioterapije i načinjena reevaluacija bolesti nakon toga. Nova CT kompjuterizirana tomografija je pokazala **izrazitu regresiju ranije opisivanih promjena —sada male hipodenzne peribronhalno**. Pacijentu je indicirana nastavak još dva ciklusa kombinovane terapije , te nastavak liječenja samo imunoterapijom. Nakon tri mjeseca se uradila ponovna CT kontrola i registrovana je potpuna regresija ranije opisivanih mekotkivnih promjena. Pacijent se i dalje liječi samo imunoterapijom i dalje ima potpun odgovor na prethodnu terapiju. Proteklo vrije od početka liječenja je četrnaest mjeseci.

Ključne riječi: sitnoćelijski karcinom pluća, tok, prognoza

Uvod

Rak pluća ili karcinom pluća predstavlja maligni tumor pluća koji nastaje ubrzanom i nekontrolisanom diobom ćelija koje se nalaze u plućnom tkivu (1). Već nekoliko decenija, karcinom pluća najčešći je uzrok obolijevanja i umiranja od malignih tumora širom svijeta (2-5). Kod muškaraca je i dalje to najčešći

karcinom, a kod žena drugi najčešći maligni tumor i drugi najčešći uzrok smrti od maligniteta kod oba pola. Prema podacima iz 2018. godine sa 2 miliona registrovanih pacijenata, karcinom pluća je činio 18.5% umrlih od svih karcinoma. Pušenje duhana glavni je rizik za nastanak raka pluća. Pušači imaju 20 puta

veću vjerovatnoću da obole od raka pluća u odnosu na nepušače. Pušenje je odgovorno za nastanak raka pluća kod približno 90% muškaraca i 80% žena. Rizik za pojavu raka pluća raste sa brojem popušenih cigareta, dužinom pušenja i koncentracijom katrana i nikotina koji se udahne. Takođe, dokazana je uzročno-posljedična veza između pasivnog pušenja i pojave raka pluća (6,7,8). Nakon prestanka pušenja, rizik od raka pluća se polako s vremenom smanjuje i 30 godina nakon prestanka opada na polovinu. Vjeruje se da među polovima postoje razlike u osjetljivosti na kancerogene efekte duhanskog dima. Radon se smatra drugim najvažnijim uzrokom raka pluća. Procijenjeno je da je radon odgovoran za 2–9% pojava raka pluća u zemljama Evrope. Kancerogeni učinak radona multiplicira se kod pušača. Nekoliko industrijskih karcinogena, kao što su arsen, policiklični ugljovodonici, azotni oksidi, azbest, herbicidi, insekticidi i drugi povećavaju rizik za nastanak raka pluća. Pozitivna porodična anamneza raka pluća u prvom stepenu srodstva dva puta povećava rizik za pojavu ovog malignoma. Meta-analize ukazale su na osjetljivost lokusa mapiranog na regionu 25 hromozoma 6k23, kao i inaktivaciju mogućeg tumor supresora gena p34 na hromozomu 6q25 za nastanak porodičnog raka pluća. Radioterapija i druge vrste zračenja grudnog koša povećavaju rizik pojave raka pluća. Oboljenja izazvana chlamydijom pneumoniae, HIV-om, sistemski lupus erythematosus, Klinefelterov sindrom i druga povećavaju rizik za nastanak raka pluća. U SAD-u se svake godine otkrije 171.900 novih slučajeva karcinoma pluća, a godišnje umre 157.200 ljudi. Incidencija raste u žena a čini se da se izjednačuje s onom u muškaraca. Crnci su posebno visokorizična skupina. Postoje dve vrste karcinoma pluća, karcinom pluća sitnih ćelija (SCLC) i karcinom pluća nesitnih ćelija (NSCLC). Karcinom pluća malih ćelija, mikrocelularni (SCLC) je rjeđi i agresivniji oblik raka. Pretpostavlja se da samo od 7 do 13 odsto pacijenata sa karcinomom malih ćelija preživi pet godina posijle uspostavljanja dijagnoze. U slučaju rane dijagnostike, oko 27 odsto pacijenata živi duže od pet godina, a ako se kancer proširio na ostale delove tijela procenat preživljavanja prvih pet godina je do 3 odsto (9,10).

U radu je prikazan pacijent kod kojeg je na radiogramu pluća otkrivena tumorska masa u predjelu lijevog pluća. Tokom proširene dijagnostičke urađena je

bronhoskopija koja je pokazala **sužen lijevi glavni bronh uz potpunu opstrukciju bronha za lijevi gornji i donji režanj**. Citološki nalaz bronhoaspirata je pokazao mnoštvo eritrocita, mali broj segmentiranih leukocita, alveolarne makrofage i sitne ćelije karcinomskog porijekla-citoloska dijagnoza sitnoćelijski karcinom pluća. U isto vrijeme se verificovala lijevostrana efuzija pluća, te se uradila torakocenteza. Pacijentu se zbog stadiranja bolesti indicirao PET CT/poziciona emisijska tomografija pluća/ koji pokaže da se **prema TNM klasifikaciji radi o T4N2M1a procesu., odnosno procesu IV A stadija**. Konzilijarna odluka Onkološkog konzilija Kantonalne bolnice Zenica je bila je da se kod pacijenta sprovede liječenje kombinacijom imunoterapije sa hemioterapijom četiri ciklusa sa reevaluacijom nakon toga kada se registrovao dobar parcijalni odgovor na terapiju. Produzilo se sa još dva ciklusa kombinovane terapije, te se nastavilo liječenje samo sa imunoterapijom. Nakon tri mjeseca se ponovila kompjuterizirana tomografija i verificovao kompletan odgovor. Pacijent je i dalje na imunoterapiji sa kompletnim odgovorom četrnaest mjeseci, do sada.

Prikaz slučaja

Šezdesetogodišnji pacijent se prvi put javlja onkologu Odjela za onkologiju i radioterapiju Kantonalne bolnice Zenica u februara 2022.godine. U toku redovnog sistematskog pregleda na radiografiji torakalnih organa verificirana je tumorozna masa lijevog pluća. Nakon toga, pacijent je podvrgnut detaljnoj dijagnostičkoj obradi u Općoj bolnici Tešanj. Na CT snimku torakalnih organa je verificirana velika solidna nepravilna masa bez mogućnosti diferenciranja veličine, niti stepena zahvaćenosti okolnih struktura. U cilju stadiranja bolesti odlučio se realizirati PET CT / pozitronska emisijska tomografija /u vanjskoj Ustanovi. PET CT pokaže u jezgri lijevog pluća masivni infiltrativnoproliferativni proces koji infiltrira i sužava lijevi glavni bronh uz potpunu opstrukciju bronha za lijevi gornji i donji režanj, te posljedične smetnje ventilacije uoba režnja, s patološkom metaboličkom aktivnošću, aktivna maligna bolest 125x75x98 mm. Proces infiltrira medijastinum te infiltrira i sužava terminalni dio lijeve grane plućne arterije. Proces je neodvojiv od stijenke asc.aorte, pa je suspektan i infiltracija iste. CT —om se vidi u posterobazalnom segmentu desnog donjeg plućnog režnja dvije nodozne lezije otvorene etiologije, nije moguće isključiti sekundarizme, po 6 mm svaka. Intrapulmonalni lč uz akcesorni interlobij u VI segmentu

desnog donjeg plućnog režnja. Uvećani su paraaortalni i subkarinalni lč , direktno infiltrirani procesom s patološkom metaboličkom aktivnošću, sekundarizmi. / 20x13 mm, 40 x 30 mm/.Pleuralni izljev u lijevom prsištu uz pomak medijastinalnih struktura ipsilateralno / od vrška do baze/.Prema TNM klasifikaciji radi se o T4N2M1a procesu., odnosno procesu IV A stadija. **Bronhoskopija pokazuje sužen lijevi glavni bronh uz potpunu opstrukciju bronha za lijevi gornji i donji režanj.**Citološki nalaz bronhoaspirata je pokazao mnoštvo eritrocita, mali broj segmentiranih leukocita, alveolarne makrofage i sitne ćelije karcinomskog porijekla-citološka dijagnoza sitnoćelijski karcinom pluća. U isto vrijeme se verificovala lijevostrana efuzija pluća, te se uradila torakocenteza.CEA (embrionalni antigen) i CA 19-9 (karbohidratni antigen 19-9) u referentnim vrijednostima.Konzilijarna odluka Onkološkog konzilija Kantonalne bolnice Zenica je bila je da se kod pacijenta sprovede liječenje kombinacijom imunoterapije(atezolizumab a 1200 mg / 21 dan) sa hemioterapijom (carboplatin a 450 mg D1 + etopozid a 220 mg D1-D3 / 21 dan.)četiri ciklusa sa reevaluacijom bolesti CT skenom nakon toga. Kontrolni CT je pokazao **“ izrazita regresija ranije opisivanih promjena —sada male hipodenzne peribronhalno. Ostali nalaz uredan.”**Uslijedio je nastavak liječenja sa još dva ciklusa kombinovane terapije, te se nastavilo liječenje samo sa imunoterapijom.Nakon tri mjeseca se ponovila kompjuterizirana tomografija , te verificovao kompletan odgovor „ potpuna regresija ranije opisivanih mekotkivnih promjena – sada male hipodenzne aree peribronhalno. Ostali nalaz uredan.“ Pacijent je i dalje na imunoterapiji sa kompletnim odgovorom četrnaest mjeseci , do sada.Zadnja kontrola u februaru 2023. sa urednim PET CT pregledom.

Diskusija

U prezentiranom slučaju se kod pacijenta koji je bio na redovnom sistematskom pregledu, a kasnije i dodatnom dijagnostičkom obradom, dijagnosticirao

karcinom lijevog pluća. Inicijalnom dijagnostikom RTG i CT-om se bolest nije mogla stadirati . Zbog toga se indicirao PET CT sken koji je trebao da nam pruži podatke o eventualnoj proširenosti bolesti što je, naravno, uslovljavalo i adekvatan terapijski pristup (1,9,10,15). Nažalost, naše sumnje o proširenoj bolesti su se potvrdile, te je pacijentu odmah ordinirana kombinacija liječenja sa imuno(atezolizumab) i hemioterapijom po PE (carboplatin + etoposid) protokolu (12,13.14). Kontrolni CT je pokazao dobar parcijalni odgovor na ordiniranu terapiju, te malu ostatnu bolest u lijevom pluću . Uslijedio je nastavak još dva ciklusa kombinovane terapije, a onda nastavak liječenja samo sa imunoterapijom, koja je po literaturnim podacima, ne zaobilazni terapijski pristup kod ove maligne bolesti, a što je potvrdila i registracijska studija IMpower 133. IMpower 133 studija je globalnog studija faze III u koju je bilo uključeno 403 bolesnika s širokom stadijom malenog staničnog karcinoma pluća.Ova studija je pokazala i dokazala da dodavanje atezolizumaba hemioterapiji u prvoj liniji liječenja opsežnog stadija karcinoma malih stanica pluća, je rezultiralo značajno dužim ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem bez napredovanja bolesti nego samo hemioterapija(17-22).

Iz prezentiranog slučaja s može zaključiti koliko je značajan i presudan detaljan i studiozan pristup pacijentu kao cjelini. Sa rezervom i oprezom treba prihvatiti insuficijentu i ograničenu dijagnostiku, koja nas može zavarati i odvesti u jednu drugu krajnost iz koje je povratak jako upitan. Svaki pogrešan korak na startu ,neminovno vodi do pogrešnog odabira terapijske opcije , te , shodno tome i do loše prognoze za pacijenta.Onkolog mora pratiti svakodnevnu dinamiku razvoja onkoloških terapijskih opcija koje će ponuditi svom pacijentu uz njihov očekivani benefit.. Sveti cilj svih nas je pomoći pacijentu da u ovoj opakoj bolesti dobije maksimum po svim svjetskim standardima.

Reference

1. Bagga S, Bloch EM. Imaging of an invasive malignant thymoma on PET Scan: CT and histopathologic correlation. *Clin Nucl Med* Oct 2006;31(10): 614-6.
2. ALCASE: The Lung Cancer Manual, Vancouver, 1999.
3. Dettmerbeck CF, Jones RD, Kernstine HK, Naunheim SK. Special Treatment Issues. *Chest* 2003; 123: 244S-258S.
4. Le Chavalier T. New perspectives in the adjuvant therapy of NSCLC, *Advanced in Solid Tumor Treatment*, Sorrento 25- 26.2.2004: pp33-46.
5. Alberts WM. Lung Cancer Guidelines. *Chest* 2003; 123:1S-2S.
6. Dragnev KH, Stover D, Dmitrovsky E. Lung Cancer Prevention. *Chest* 2003; 123: 60S-71S.

7. Bach BP, Kelley JM, Tate CR, McCrory CD. Screening for Lung Cancer. Chest 2003; 123: 72S-82S.
8. Bach BP, Niewoehner ED, Black CW. Screening for Lung Cancer. Chest 2003; 123: 83S-88S.
9. Tan BB, Flaherty RK, Kazerooni AE, Iannettoni DM. The Solitary Pulmonary Nodule. Chest 2003; 123: 89S-96S.
10. Beckles AM, Spiro GS, Colice LG, Rudd MR. Initial evaluation of the patient with Lung Cancer. Chest 2003; 123: 97S-104S.
11. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. Arch Intern Med 1989; 149: 1076-1080.
12. Schreiber G, McCrory CD. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Chest 2003; 123:115S-128S.
13. Beckles AM, Spiro GS, Colice LG, Rudd MR. The physiologic evaluation of Patients with Lung Cancer Being Considered for Resection Surgery. Chest 2003; 123:105S-114S.
14. Verbeke EK and Brambilla E. WHO classification of lung and pleural tumours. The WHO/IASLC 1999 revision. Eur Respir Rev 2002; 12:84, 172-176.
15. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111(6): 1710-7.
16. Scagliotti VG. Looking for a standard treatment. Advances in Solid Tumor Treatment. Sorrento 2004: pp105-115.
17. Le Chevalier T, Brown A, Natale R, Scagliotti G, Vansteenkiste J, Van Meerbeeck JL, et al. Gemcitabine in the treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A meta-analysis of survival and progression free survival data. Lung Cancer 2002, 41(suppl. 01): 70.
18. Stahel R, Thatcher N, Früh M, et al. 1. ESMO konsenzusna konferencija o raku pluća; Lugano 2010: rak pluća malih stanica. Ann Oncol 2011; 22:1973 - 80.
19. Farago AF, Keane FK. Trenutačni standardi za kliničko liječenje karcinoma pluća malih stanica. Transl Lung Cancer Res 2018; 7:69 - 79.
20. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al. Ispitivanje faze III pemetrekseda i karboplatina u usporedbi s etopozidom i karboplatinom u bolesnika koji prethodno nisu bili na kemoterapiji s rakom pluća malih stanica u širokom stadiju. J Clin Oncol 2009; 27 :4787-92.
21. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW et al. Sveobuhvatna genomska analiza identificira SOX2 kao često amplificirani gen kod karcinoma pluća malih stanica. Nat Genet 2012; 44:1111 - 16.
22. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML et al. Integrativne analize genoma identificiraju ključne somatske pokretačke mutacije raka pluća malih stanica. Nat Genet 2012; 44:1104 - 10.

HISTIOCITOZA LANGERHANSOVIH ČELIJA KOD TROGODIŠNJE DJEVOJČICE

Mirela Lisičić-Konaković

Dispanzer za predškolsku djecu,
Dom zdravlja Ilidža,
JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo,
Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Histiocitoza Langerhansovih čelija

Sažetak

Cilj Prikazati slučaj rijetke bolesti, histiocitozu Langerhansovih čelija kod trogodišnje djevojčice i ukazati da kliničke manifestacije koje se liječe duže vrijeme a bez adekvatnog terapijskog odgovora mogu biti manifestacija neke od rijetkih bolesti.

Prikaz slučaja Prezentiram slučaj djevojčice dobi od 3 godine koju roditelji dovode pedijatru na pregled zbog toga što je prethodnih deset dana pila veliku količinu vode uz učestalo mokrenje. Roditelji navode pogoršanje simptoma dermatitisa vlasišta koji je liječen posljednjih godinu dana, ali bez povoljnog terapijskog odgovora. Fizikalnim pregledom djevojčice pedijatar evidentira opsežne promjene na koži tjemena, vrata i obje ušne školjke u vidu makula, papula i krusti neprijatnog mirisa. Pregledom se evidentira protruzija bulbusa desnog oka sa periorbitalnim edemom. Osnovne laboratorijske pretrage su bile bez značajnih odstupanja. Zbog evidentnog egzoftalmusa desnog oka napravi se hitna konzultacija oftalmologa, koji preporuči hitni MRI orbita. Djevojčica se hospitalizira radi dijagnostičke evaluacije. Magnetna rezonanca orbita pokazala je opsežne lezije kostiju lobanje. Tokom dijagnostičke evaluacije osteolitičke lezije su nađene i u drugim kostima. Nakon biopsije zahvaćene regije kosti, mikroskopskom i imunohistohemijskom analizom utvrđena je dijagnoza histiocitoze Langerhansovih čelija.

Zaključak Histiocitoza Langerhansovih čelija kod djece se najčešće javlja u prve tri godine života. Incidenca je 4-5 pacijenata na milion djece mlađe od 15 godina. Klinička prezentacija je vrlo varijabilna i može se kretati od izolovanih, samoizlječivih lezija kože i kostiju do po život opasne multisistemske bolesti. Zbog raznolike kliničke slike bolest se teško dijagnosticira, a ovi pacijenti se često upućuju raznim specijalistima, što rezultira liječenjem pojedinačnih simptoma, a ne osnovne bolesti. Prepoznavanje simptoma ove bolesti i pravovremena dijagnoza predstavlja značajan izazov za ljekare, a značajno utiče na prognozu bolesti i kvalitet života pacijenta.

Ključne riječi: histiocitoza Langerhansovih čelija, dermatitis, egzoftalmus, rijetka bolest.

Uvod

Histiocitoze su rijetka i heterogena grupa bolesti koje karakteriše patološka akumulacija i umnožavanje ćelija monocitno-makrofagnog sistema u tkivima. Histiociti su ćelije imunološkog sistema i sazrijevaju pod uticajem citokina, a diferenciraju se u makrofage i dendritične ćelije. Langerhansova ćelija (LC) je mononuklearna ćelija koja pripada porodica dendritskih ćelija. Faktori koji igraju ulogu u etiologiji i patofiziologiji ove bolesti su: infekcije (posebno virusne), disfunkcija ćelija imunog sistema, neoplastični mehanizmi, genetski faktori, rasa/etnička pripadnost i kombinacija ovih uzroka (1, 2).

Cilj ovog rada je bio prikazati rijetko oboljenje histiocitozu Langerhansovih ćelija (LCH) od inicijalnih simptoma do patohistološke dijagnoze, a iz ugla pedijatra u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Prikaz slučaja

Trogodišnja djevojčica dovedena je pedijatra u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prethodnih deset dana pila je velike količine vode, učestalo je mokrila. Imala je pogoršanje dermatitisa vlasišta koji je liječen prethodnu godinu dana. Pedijatar evidentira opsežne promjene na koži tjemena, vrata i obje ušne školjke u vidu makula, papula i krusti neprijatnog mirisa (Slika 1).



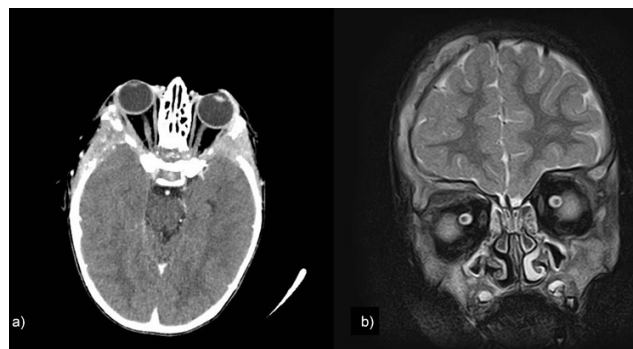
Slika 1. Promjene na vlasištu

Opće stanje djeteta bilo je dobro. Laboratorijski rezultati bili su u referentnim vrijednostima, osim blage anemije (Hgb 10,3 g/dl, Hct 32%, MCV 60 fl). Tokom pregleda primijećena je protruzija desnog bulbusa sa periorbitalnim edemom te se realizira i pregled oftalmologa. Oftalmolog preporučio hitno realizirati magnetnu rezonancu (MRI) orbite zbog čega se djevojčica hospitalizira.

Uvidom u zdravstveni karton djeteta nađe se da su tegobe počele u dobi od dvije godine, tada je zbog

promjena na vlasištu upućena dermatologu. Dermatolog je dijete liječio pod dijagnozama seboroični dermatitis, ekcematski dermatitis i Tinea capitis, ali promjene su perzistirale i pogoršavale se. Dva mjeseca nakon pojave lezija na vlasištu, javila se na pregled pedijatra zbog petehijalnog osipa. Laboratorijski rezultati pokazali su trombocitopeniju (PLT $70 \times 10^9/L$). Pregledana je od strane hematologa, te je preporučen ambulantni tretman, C vitamin i kontrola krvne slike. Broj trombocita se normalizirao unutar 7 dana. Posljednjih šest mjeseci nije pregledana od strane pedijatra, ali je posjećivala dermatologa u privatnoj praksi.

Realiziran je MRI orbite koji pokaže lezije kostiju lobanje, koje odgovaraju lezijama obično viđenim kod LCH (Slika 2), a dalja dijagnostička evaluacija nastavljena je na odjelu hematologije. Osteolitičke lezije pronađene su i na kostima zdjelice i femura (Slika 3). Nakon biopsije femoralne kosti, patohistološki, mikroskopski i imunohistokemijski nalazi potvrdili su dijagnozu LCH. Hemoterapija je ordinirana prema protokolu.



Slika 2. a) CT snimak, otkrio je prisutnost osteolitičkih lezija u lobanji, uzrokujući proptozu sa desne strane; b) MRI snimak, ukazuje na zahvaćenost desnog orbitalnog krova, zajedno sa ostatkom frontalne kosti i osteolitičkim lezijama.

Diskusija

LCH se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, ali najčešće se javlja u prve tri godine života. Trenutna klasifikacija razlikuje: jednosistemsku (SS-LCH) i multisistemsku (MS-LCH) formu bolesti. MS-LCH se definiše kao zahvaćenost dva ili više organa ili organskih sistema. Sljedeći organski sistemi klasificirani su kao rizični organi, a njihova zahvaćenost ukazuje na lošiju prognozu: slezena, jetra, hematopoetski sistem i pluća. SS-LCH uključuje zahvaćenost jednog od sljedećih sistema: kosti, koža, limfni čvorovi, pluća, centralni nervni



Slika 3. Rendgenski prikaz osteolitičkih lezija u lijevoj ilijačnoj kosti i metafizi desnog femura.

sistem ili drugi (štitna žlijezda, timus), a ova forma može biti unifokalna ili multifokalna (3-5). Najčešće zahvaćeni organ kod LCH je kost, gdje su promjene prisutne u 80% slučajeva (61% u lobanji). Promjena na kosti se najčešće manifestira kao tumorska masa, ponekad praćena bolom i otokom (6, 7). Prema studiji provedenoj u Japanu, vrijeme od pojave lezija na kostima do dijagnoze LCH varira, kreće se od 1,5 do 4 mjeseca. Međutim, postoje slučajevi gdje su promjene trajale više od 6 mjeseci (8, 9).

Reference

1. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 2018; 379(9):856-68.
2. Peckham-Gregory EC, McClain KL, Allen CE, Scheurer ME, Lupo PJ. The role of parental and perinatal characteristics on Langerhans cell histiocytosis: characterizing increased risk among Hispanics. *Ann Epidemiol* 2018; 28(8):521-8.
3. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(1):71-5.
4. Naik M, Mehta A, Mehrotra N, Solanki A. Isolated Langerhans Cell Histiocytosis of Orbit: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Ophthalmol Med* 2018; 1529281.
5. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R et al. Euro Histo Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical workup, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(2):175-84.
6. Emile JF, Ablu O, Fraïtag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127(22):2672-81.
7. Atsumi Y, Saito Y, Hataya H, Yuza Y. Initial Symptoms of Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Series. *Glob Pediatr Health* 2019; 6:2333794X19857377.
8. Simko SJ, Garmez B, Abhyankar H, Lupo PJ, Chakraborty R, Lim KP et al. Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2014; 165(5):990-6.
9. Jezierska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children - a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy Dermatol Alergol* 2018; 35(1):6-17.
10. Jarquin-Valdivia AA, Buchhalter J. Delayed diagnosis of pediatric Langerhans' cell histiocytosis: case report and retrospective review of pediatric cases seen at Mayo Clinic. *J Child Neurol* 2001; 16(7):535-8.
11. Iraj F, Poostiyan N, Dehnavi PR, Soghrati M. Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Report with Unusual Cutaneous Manifestation. *Adv Biomed Res* 2018; 7:102.

Lezije na koži javljaju se u 40% slučajeva, a prva su manifestacija bolesti kod 80% pacijenata. Imaju različite kliničke manifestacije, od papula, pustula, petehija, seboroičnog dermatitisa do makuloznog osipa. Vrijeme od pojave kliničkih simptoma lezija na koži do dijagnostičke biopsije iznosi barem 3 mjeseca, u nekim slučajevima i više od 2 godine (10, 11). Konačna dijagnoza LCH postavlja se na temelju histološkog i imunofenotipskog pregleda tkiva. Liječenje ovisi o težini kliničke forme bolesti i broju zahvaćenih organa (5).

Zaključak

Cilj ovog rada bio je predstaviti rijetku bolest (LCH) i ukazati na vrijeme potrebno od početnih simptoma do postavljanja konačne dijagnoze. Zbog raznolikosti kliničkih karakteristika ove bolesti, pacijenti često bivaju upućeni drugim stručnjacima (dermatologu, ortopedu, specijalisti za uho, nos i grlo ili dječijem stomatologu), što rezultira liječenjem pojedinačnih simptoma umjesto osnovne bolesti. Saradnja između različitih specijalnosti važna je za rano postavljanje ispravne dijagnoze. Postavljanje ispravne dijagnoze u kratkom vremenskom razdoblju predstavlja značajan izazov za ljekare i značajno utiče na prognozu bolesti i kvalitetu života pacijenta.

MR SLIKA TEŠKE, STENOZANTNE FORME KRONOVE BOLESTI SA ILEUSOM

Eliana Skopljak, Haris Talić, Alma Adžemović-Muratbegović, Sanja Čišić, Amila Koluh, Zuhreta Alijagić-Fazlihodžić

*Odjel dijagnostičke radiologije
Kantonalna bolnica Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina*

Kratki naslov:

Kronova bolest

Autor za korespondenciju:

*Skopljak Eliana
Odjel dijagnostičke radiologije,
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72000 Zenica,
Bosna i Hercegovina
mail: eliana5ze@gmail.com*

Sažetak

U radu je prikazan slučaj pacijentice sa PH verificiranom Kronovom bolešću, kojoj je MR enterografijom verificirana akutizacija bolesti sa posljedičnim ileusom. Budući je pacijentica u više navrata imala faze egzacerbacije osnovne bolesti, koju je bilo teško kontrolirati konzervativnom terapijom, loše kliničko stanje je naposljetku rezultiralo operacijom nakon koje se pacijentica uspješno oporavila.

Cilj ovog rada je prikazati značaj MR enterografije u dijagnostici upalnih bolesti crijeva, uključujući Mb.Chron.

Ključne riječi: MR enterografija, Mb.Chron, ileus

Uvod

Mb.Chron predstavlja oboljenje nepoznate etiologije, nepredvidljivog toka sa diskontinuiranim zahvatanjem čitavog GiT-a. Bolest pogađa osobe mlađe životne dobi sa jednakim omjerom javljanja i kod muškog i ženskog spola. Najčešća lokalizacija bolesti je u području terminalnog ileuma te proksimalnog dijela kolona. Zbog relapsnog toka bolesti progredira do stadijuma sa fisurama, fibrozom zida i suženjem lumena crijeva. Fistule, adhezije i stenoza intestinalnih vijuga su tipičan znak bolesti a kao komplikacija se nerijetko razvija i apsces u konvolutama crijeva. Najčešće mjesto lokalizacije apscesa je: između vijuga crijeva, ishiorektalna fosa, m.psoas ili u parenhimskim organima. Usljed granulomatozne ili inflamatorne reakcije uvećani su mezenterijalni limfonodi (1).

U dijagnostici oboljenja uz kliničku sliku, laboratorijske nalaze, uključujući i nalaz fekalnog kalprotektina veliku važnost imaju slikovne metode pregleda kao što su CT a posebno MR enterografija. U nalazu dominira

segmentno zadebljanje zida crijeva sa suženjem lumena. Patognomonične su lezije "na preskok" (skip lezije) u vidu multiplih, diskontinuiranih, segmentnih zadebljanja zida pri čemu je spoljašnja margina crijeva iregularna i pokazuje PKPD odnosno PKPS u akutnoj fazi uz prisutnu muralnu stratifikaciju zida sa "target" ili znakom duplog haloa: -unutrašnja prstenasta zona odgovara mukozi, središnji dio predstavlja submukoza dok spoljašnji prsten čini muscularis propria. Muralno zadebljanje i opstrukcija crijeva mogu biti reverzibilni kao posljedica inflamacije i edema. Iznad nivoa suženja se vide dilatirani segmenti crijeva. Prisutne su infiltrativne promjene okolnog mezenterijalnog masnog tkiva. Stratifikacija zida se gubi u hroničnim stadijima bolesti. Separacija vijuga tankog crijeva može biti posljedica fibrolipidne proliferacije ili gnojnih procesa (apsces, flegmona). Fistule se manifestuju kao trakaste strukture koje sadrže gas ili kontrastni materijal a mogu biti uzrok velikih zona nekroze, posebno u perirektalnoj regiji (1-3).

Prikaz slučaja

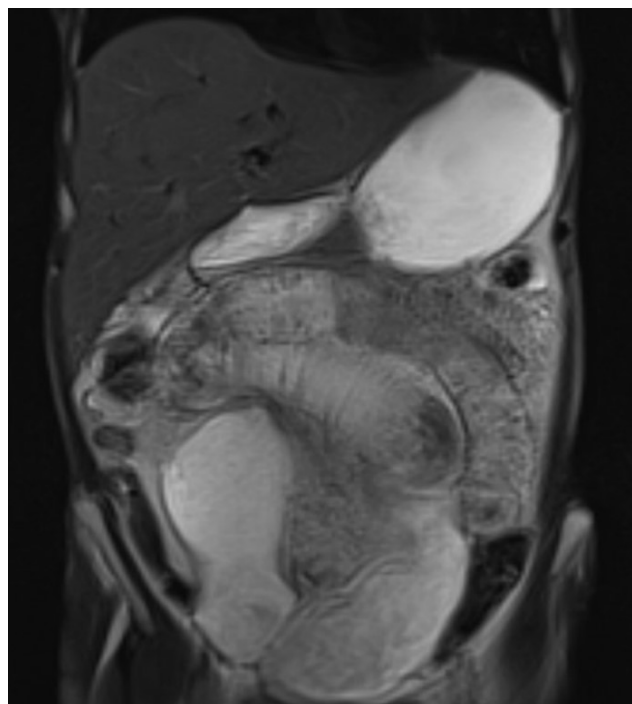
Pacijentica stara 39 godina je primljena na Interni odjel KB Zenica zbog pogoršanja od ranije verificirane Kronove bolesti sa proljevaštim stolicama, povraćanjem i difuznim bolovima u stomaku. Pacijentici je po prijemu urađen nativni RTG pregled abdomena u stojećem stavu nakon čega je ustanovljeno postojanje aerolikvidnih nivoa odnosno znakova ileusa na nivou vijuga tankog crijeva, što je potvrđeno i UZ dijagnostikom abdomena, gdje se nađu dilatirane vijuge tankog crijeva najvećeg promjera lumena oko 45 do 69mm sa pretakajućim sadržajem te manja količina slobodne tečnosti u abdomenu i zdjelici. Osim toga se nađe i hronična kalkulozna holecista kao i difuzna lezija parenhima jetre. Uradi se RTG snimak pluća koji konstatuje uredan nalaz na plućima.

Na prijemu je pacijentica svjesna, eupnoična u miru, blijeda, astenična. Auskultatorni nalaz na plućima ukaže na normalan disajni šum. Akcija srca je ritmična, tonovi su jasni, bez čujnih šumova. Abdomen je iznad ravnih grudnog koša, meteorističan, difuzno bolan na palpaciju. Jetra i slezena se ne palpiraju. Bez edema. TA 140/80 mmHg.

Uradi se gastroskopija gdje se utvrdi kaskadna forma želuca, GERB gr.II te velika i sporo reponirajuća hijatalna hernija. Urade se nalazi SE, CRP, fekalni kalprotektin, stolica na gljivice, Klostidium, koprokultura, proteinogram, koagulogram, KS, AST, ALT, ALP, GGT, jonogram, uz Ca. Na ordiniranu terapiju kristaloida, Metronidazol, spazmolitike, SoluMedrol a 50mg i.v.x1 te Cafazolin 2x1 gr i.v. i Nolzpu x2 amp i.v. dolazi do kratkotrajnog poboljšanja stanja pacijentice nakon čega uslijedi novo pogoršanje stanja.

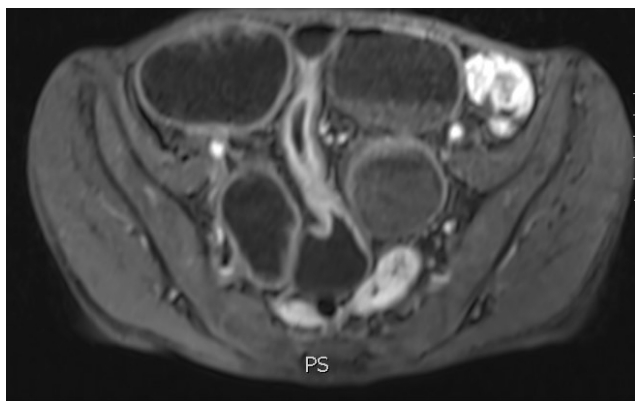
Pacijentica se prosljedi na daljnju obradu na Odjel dijagnostičke radiologije gdje se uradi MR enterografija. Po urađenoj pretrazi evidentira se od nivoa terminalnog ileuma pa prema proksimalno segmentno zadebljanje zida vijuga tankog crijeva u smislu lezija na "preskok", najveće debljine zida 8-10mm sa izraženim i homogenim postkontrastnim podizanjem intenziteta signala, dominantno mukoze sa muralnim edemom kao indikatora aktivne inflamacije. Uz aficirane vijuge ileuma se uoče uvećani mezenterijalni limfonodi, pojedinačno promjera oko 10mm te konfluirajući na arealu promjera oko 20-25mm uz znake pojačane prokrvljenosti mezenterijalnih kr.sudova ("comb sign"). Od nivoa gdje završava najizraženije zadebljana vijuga ileuma,

odnosno od mjesta najvećeg suženja lumena pa prema proksimalno se uoči dilatacija preostalih vijuga tankog crijeva praktično u cjelosti sa aerolikvidnim nivoma odnosno znacima ileusa. Interintestinalno, više u maloj zdjelici, se uoče areali slobodne tečnosti. Nađe se uvećana jetra, KK dijametra oko 230mm, koja donjim rubom seže do kriste ilijačne kosti, bez suspektne fokalnih parenhimskih lezija te holecista zadebljanog zida, bez znakova akutne inflamacije sa defektima u kontrastu žuči, promjera 7-8mm u smislu holelitijaze te uredan nalaz na bilijarnom stablu. Oko normokalibriranih kr.sudova u abdomenu se ne uoči uvećanih limfonoda.

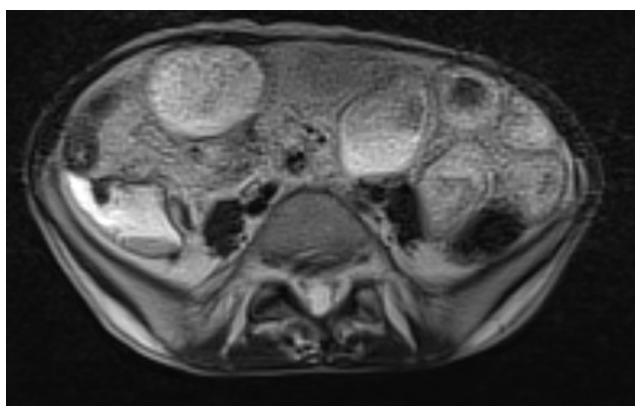


Slika 1. MR enterografija, koronalna T2W haste sekvenca sa prikazom ileusa na nivou vijuga tankog crijeva

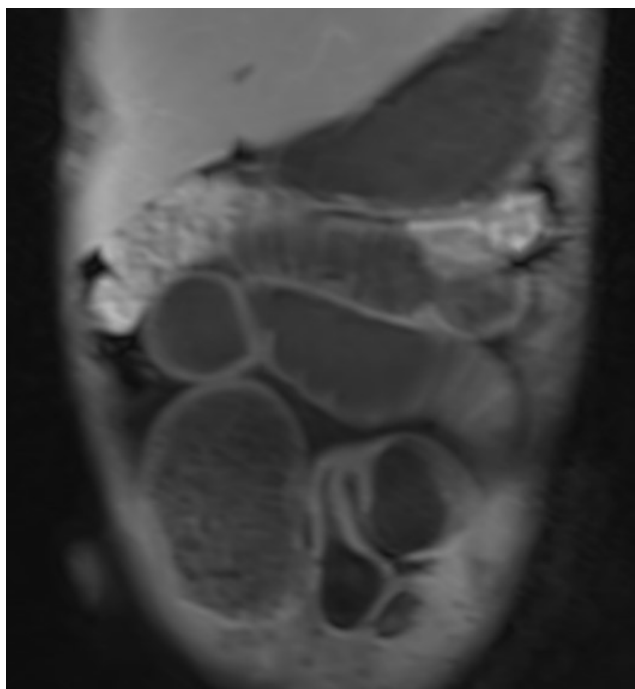
Akutizacija Mb.Chron sa znacima ileusa. Pacijentica je operativno tretirana, gdje je resecirano oko 70cm upalnim procesom zahvaćenih vijuga ileuma nakon čega se uspješno oporavila. Na kontrolnim pregledima po operaciji i uključenoj terapiji je klinički dobrog stanja i urednih laboratorijskih nalaza. Pod redovnom je kontrolom gastroenterologa.



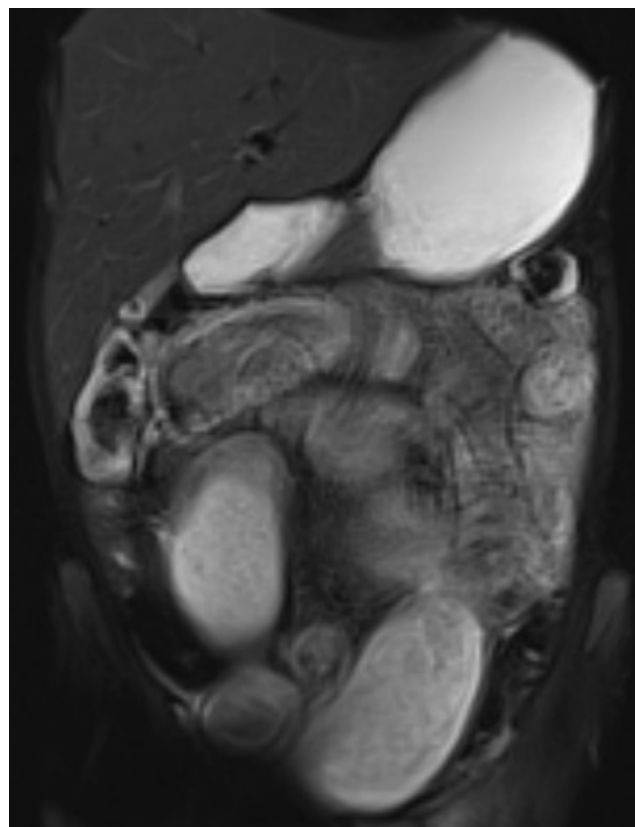
Slika 2. T1W FS postkontrastna aksijalna sekvenca sa prikazom segmentnog zadebljanja zida dijela ileuma, koje intenzivno PKPS te znacima prestenotične dilatacije vijuga ileuma



Slika 3. T2Whaste aksijalni tomogram sa prikazom muralnog zadebljanja zida terminalnog ileuma



Slika 4. T1W FS koronalna postkontrastna sekvenca sa prikazom dilatiranih vijuga tankog crijeva



Slika 5. T2W haste FS koronalna sekvenca-ileus

MR ENTEROGRAFIJA je neinvazivna metoda pregleda koja se koristi u djagnostici oboljenja tankog crijeva. Najčešće je korištena metoda pregleda u dijagnostici Kronove bolesti i komplikacija same bolesti. Ostale indikacije za ovu metodu pregleda uključuju celijakiju, radijacijski enteritis, sklerodermiju, postoperativne adhezije, maligne bolesti tankih crijeva i polipozu. Prednosti metode su daleko bolja tkiva karakterizacija u odnosu na CT pregled i odsustvo jonizujućeg zračenja. Manjkavosti ove metode pregleda su: duže vrijeme snimanja, artefakti vezani za micanje i disanje te implantati i metalna strana tijela koja predstavljaju kontraindikacije za pregled. Priprema za pregled uključuje apstinenciju od jela i pića 4-6 sati prije samog pregleda i oralni unos 1 do 1,5L 2,5% solucije manitola intervalno u periodu oko 40 minuta prije samog snimanja pri čemu hiperosmolarni manitol povlači tečnost u crijeva što omogućuje bifaznu MRI mekotkivu kontrastnu karakterizaciju sa sniženim IS u T1W sekvencama sa otežanjem i povišenim IS u T2W sekvencama sa otežanjem.

Ciljevi liječenja upalnih bolesti tankog crijeva uključuju uspostavu kliničke remisije bolesti, steroid-free remisije i cjeljenje mukoze crijeva a

dostizanje tih ciljeva je moguće kroz periodično praćenje stanja pacijenta, ne samo u fazama akutizacije, ileokolonoskopijom već i kroz slikovne metode pregleda, prvenstveno MRE. MRE sama kao takva detektuje muralno zadebljanje crijeva i mukozalno postkontrastno bojenje te lokoregionalnu limfadenopatiju, u fazi akutizacije, sa 80% senzitivnosti i 60% specifičnosti. Ipak je manjkava u detekciji mukozalnih erozija i ulceracija. Suprotno ileokolonoskopiji ovom metodom pregleda je moguće pregledati tanka crijeva u cjelosti, izmjeriti dužinu aficiranog segmenta crijeva i detektovati jasno znake akutizacije kao što su muralno zadebljanje i limfadenopatija kao i komplikacije kao što su apsesne kolekcije, perforacije, fistule, adhezije i ileus. MRE je korisna i u detekciji upalnih bolesti kolona kao što je UC (1-3).

Zaključak

MR enterografija je metoda izbora u dijagnostici upalnih bolesti tankog crijeva u prvom redu Mb.Chron kao i komplikacija same bolesti te takođe i upalnih bolesti kolona kao što je UC. Osim toga je važna i u dijagnostici stanja kao što su celijakija, maligne bolesti tankog crijeva, polipoza, adhezije, postiradijacijski enteritis i sklerodermija.

Reference

1. Semnic R. CT toraksa i abdomena. Data Status Beograd, 2005.
2. <https://radiopaedia.org/articles/mr-enterography>
3. Ali RMM, El Salam AFA, Anwar I et al. Role of MR enterography versus ileo-colonoscopy in the assessment of inflammatory bowel diseases. Egypt J Radiol Nucl Med 2023; 54:17.

PSEUDOMYXOMA PERITONEI – PRIKAZ SLUČAJA KROZ SLIKE MR PREGLEDA ABDOMENA I ZDJELICE

Eliana Skopljak, Sanja Čišić, Amila Koluh, Anela Šestić

*Odjel dijagnostičke radiologije
Kantonalna bolnica Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina*

Kratki naslov:

Pseudomyxoma peritonei

Autor za korespondenciju:

*Skopljak Eliana
Odjel dijagnostičke radiologije,
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72000 Zenica,
Bosna i Hercegovina
mail: eliana5ze@gmail.com*

Sažetak

U radu je prikazan slučaj pacijentice sa PH verificiranim metastatskim LAMN udruženim sa pseudomyxoma peritonei nakon operacije-apendektomije, omentektomije kao i histerektomije sa bilateralnom adnektomijom. LAMN je engleska skraćenica za niskogradusnu mucinoznu neoplazmu crvuljka.

Cilj ovog rada je prikazati slučaj ove rijetke neoplazme, koja se zbog učestalosti metastaziranja na jajnike najčešće incijalno pogrešno dijagnosticira kao primarna mucinozna neoplazma jajnika dok se operacijom i patohistološki ne dokaže suprotno odnosno da se radi o LAMN.

Ključne riječi: LAMN, pseudomyxoma peritonei, ovarijalna mucinozna neoplazma

Uvod

Niskogradusna mucinozna neoplazma crvuljka (LAMN) se sreće u 0,7-1,7% slučajeva svih apendektomiranih pacijenata. Dijagnoza predstavlja izazov za kliničara, pogotovo u slučaju pacijentica gdje se najčešće primarno i dijagnosticira kao ovarijalna cistična neoplazma. LAMN spada među najrjeđe tumore apendiksa a karakteriše je adenomatozna alteracija mukoze apendiksa sa nepoznatim malignim potencijalom, primarno opisana kao "mucinozni cistadenom". Ovarijalna infiltracija u slučaju mucinozne neoplazme crvuljka je dosta česta i nalazi se u 50% slučajeva pacijentica sa tumorom apendiksa. Najčešće je incidentalni intraoperativni i patohistološki potvrđen nalaz budući se LAMN kao takav i mucinozni ovarijalni tumori preklapaju u slikovnim pretragama ali i nespecifičnom kl.slikom. U nekim slučajevima dilatiran i mucinom ispunjen apendiks može ekstenzirati u zdjelicu i pogrešno se protumačiti kao ovarijalna i salpingealna neoplazma. U slučaju perforirane mucinozne neoplazme

apendiksa dolazi do progresivnog nakupljanja mukusa u peritonealnoj šupljini što rezultira sa pseudomyxoma peritonei. Najnovije studije pokazuju da najveći broj mucinoznih ovarijalnih malignoma predstavljaju metastaze drugog primarnog ishodišta tumora (1). Pseudomyxoma peritonei je rijetko stanje uzrokovano rupturom cističnih lezija i oslobađanjem sluzavog, želatinoznog materijala i mukusa u slobodnu abdominalnu šupljinu. Uzrok može biti mucinozni cistadenokarcinom ovarijuma ili GIT-a (želudac, debelo crijevo, žučni vodovi, pankreas). Diseminirani materijal nastavlja sa lučenjem mukusa što dovodi do adhezija, opstrukcije crijeva i apscesa. Slikovnim metodama pregleda uključujući bilo CT ili MR pregled se nađe ekstenzivna hipodenzna (CT) odnosno hiperintenzna (MRI) intraperitonealna masa ili mase različite veličine sa pomjeranjem vijuga crijeva i mezenterija. Vrlo često se nađe nazubljena kontura jetre usljed implantacije cističnih lezija uz površinu, odnosno kapsulu sa utiskivanjem u parenhim

jetre. Vide se tankozidne cistične tvorbe, u vidu septiranih pseudo-ascites struktura. Postkontrastno nema promjene denziteta (CT) odnosno IS-a (MRI) unutar mase ali septe i solidne komponente mogu pokazivati diskretno PKPD (CT) odnosno PKPS (MRI). Peritoneum može biti zadebljan. Diferencijalna dijagnoza uključuje: pankreatitis sa pseudocistom ili pseudocistama, piogeni peritonitis, raširenu ehinokoknu bolest te peritonealne metastaze (2). Klinički se manifestira bolom u donjem dijelu trbuha, mučninom, povraćanjem i gubitkom na težini. Većina se slaže u tome da tumor markeri kao što su CA 19-9 i CA -125 u ovom slučaju nisu u toj mjeri svrsishodni kao dijagnostički biomarkeri kao što su indikatori odnosno prediktori ev.relapsa odnosno rekurentne bolesti. Ovi tumor markeri i jesu povišeni u najvećem broju slučajeva preoperativno a kao rezultat već prisutne peritonealne diseminacije. Nema konsenzusa u pogledu optimalnog tretmana LAMN. Apendektomija sa desnostranom hemikolektomijom je najčešće operativni izbor u slučajevima nerupturiranog apendiksa dok su CRS (citoreduktivna operacija) i HIPEC (hipertermička intraperitonealna hemoterapija) terapijski izbor u slučajevima perforiranog apendiksa udruženog sa pseudomyxoma peritonei. Smatra se da laparaskopska operacija povećava rizik od intraoperativno nastale rupture sa rasapom mucinoznog materijala (1).

Prikaz slučaja

Pacijentica stara 75 godina je primljena na odjeljenje ginekologije KB Zenica gdje je nakon obrade upućena na GAK, Univerzitetsko-kliničkog centra u Sarajevu na operaciju zbog postavljene dijagnoze mucinozne ovarijalne neoplazme. Intraoperativni nalaz ukaže na potrebu proširene operacije gdje se po učinjenoj subtotalnoj histerektomiji sa bilateralnom adnektomijom uradi i apendektomija i omentektomija, nakon čega se materijal pošalje na patohistološku analizu kojom se verificira LAMN udružen sa pseudomyxoma peritonei, nakon čega se pacijentica uputi na onkologiju.

U daljnjem toku liječenja, u sklopu onkološke evaluacije je na odjelu dijagnostičke radiologije KB Zenica u više navrata rađen MR pregled abdomena i zdjelice u svrhu praćenja bolesti pacijentice. Zbog progresije bolesti pacijentica je u nekoliko navrata hirurški tretirana.

U MR nalazu abdomena se perihepatalno, uz gornju površinu jetre, uz kapsulu, subhepatalno i u nivou portae hepatis nađu multiple, multilokulirane aree, cistoidnog izgleda, T1W hipo / T2W hipersignala, pojedinačne i slivene, koje se utiskuju u parenhim jetre. Slične promjene se uoče i u lijevom hemiabdomenu, uz kapsulu slezene te umjereno veće, u opsegu, slične lezije i uz želudac, koji okružuju kao i u nivou peritoneuma, uz vijuge kolona, posebno uz kolon descendens a koje se prate u kontinuitetu sa arealima slobodne tečnosti. Subhepatalno smještene cistične lezije se nalaze u neposrednom kontaktu sa kapsulom gornje trećine desnog bubrega. Opisane cistoidne kolekcije rubno PKPS a one u nivou portae hepatis umjereno komprimiraju okolne strukture, premda bez značajnije kompromitacije vaskularnih struktura hilusa kao i intrahepatalnih ž.vodova. Uoči se veća količina slobodne tečnosti u abdomenu-ascites. U ostalom nalazu od značaja se konstatuje veća količina slobodne tečnosti i u hernijskoj vreći na prednjem trbušnom zidu, postupalne promjene i manja zona kompresivne atelektaze pl.parenhima parakardijalno lijevo dok se znakova prisustva pleuralnog izljeva ne uoči. U nalazu MR pregleda zdjelice se konstatuje stanje nakon operacije uz kranijalno u odnosu na bataljak cerviksa i vijuge tankog crijeva te uz špag peritoneuma i preskrano, adherirane uz crijeva, vidljive konglomerate cistoidnih struktura "grozdastog" izgleda u smislu promjena u sklopu diseminiranog pseudomyxoma peritonei. Konstatuje se takođe slobodna tečnost i u zdjelici.

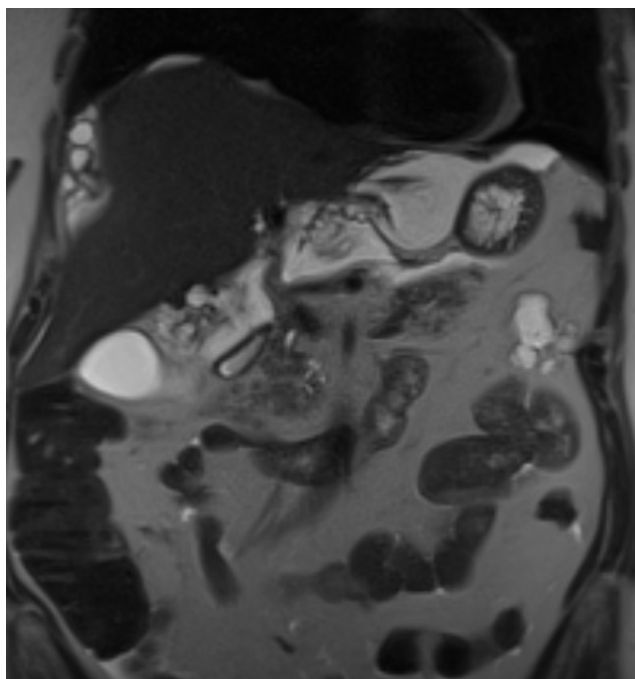
Zbog progresije broja i veličine u MR nalazima opisanih mucinoznih implantata u abdomenu i zdjelici pacijentica je primljena na odjel hirurgije KB Zenica radi reoperacije.

U labaratorijskim nalazima pred operaciju se nađu anemija, povišene vrijednosti GUK-a kao i povišene vrijednosti tumor markera CA 19-9 kao i CA-125. RTG snimak pluća je bio uredan. Klinički je pacijentica po prijemu svjesna, orijentisana, komunikativna, eupnoična, hidrirana.

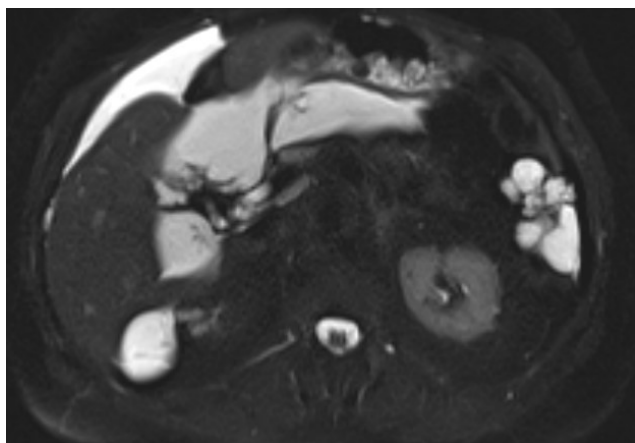
Auskultatorni nalaz na plućima uredan. Cor: euritmija, f oko 80/min., TA 110/80 mmHg, EKG: SR, lijeva el. osovina. Abdomen u ravni gr.koša, na palpaciju mekan, bezbolan uz evidenciju mekane TM formacije infraumbilikalno i desno paraumbilikalno.

Pacijentica je operisana, gdje se intraoperativno nađu brojne promjene solidno cističnog karaktera uz veliku

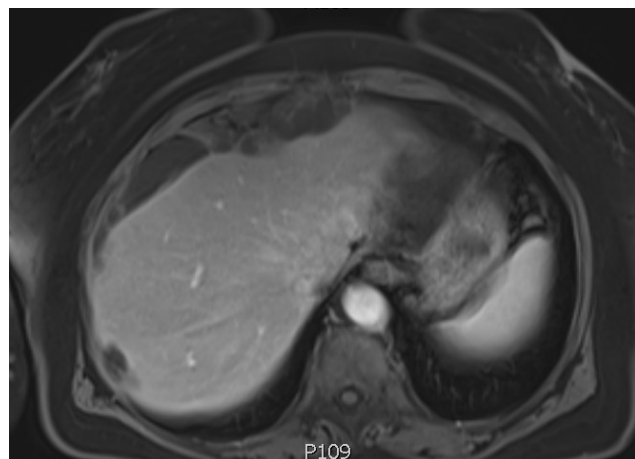
količinu slobodnog mucinoznog sadržaja u čitavoj abdominalnoj šupljini, između crijeva, subhepatalno, subfrenično kao i u maloj zdjelici. Iz abdominalne šupljine se odstrane slobodni cistično solidni dijelovi zajedno sa mucinom a odstrani se i solidni dio TM promjene uz ostatni dio cerviksa i vagine kao i u području mezokolon transversuma. Drenira se abdominalna šupljina te postave drenovi za kontinuirano ispiranje abdominalne šupljine po završenoj operaciji. Nakon operacije pacijentica subjektivno i klinički boljeg stanja se otpusti kući sa preporukama za daljnje kontrole i nastavak onkološkog liječenja.



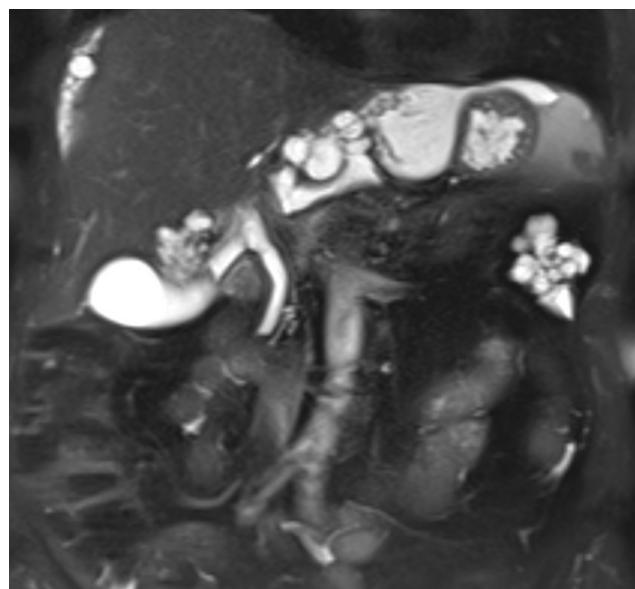
Slika 1. T2W haste koronalni tomogram sa prikazom cističnih, mucinoznih implantata uz jetru, subhepatalno, oko želuca i uz crijeva



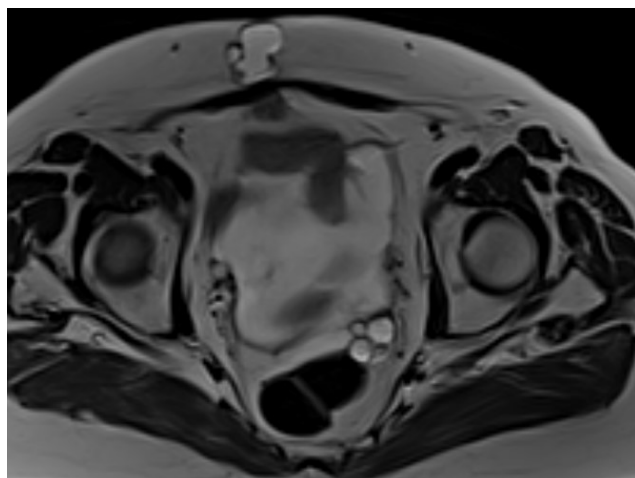
Slika 2. T2W haste aksijalni tomogram sa prikazom mucinoznih implanata i slobodne tečnosti perihepatalno



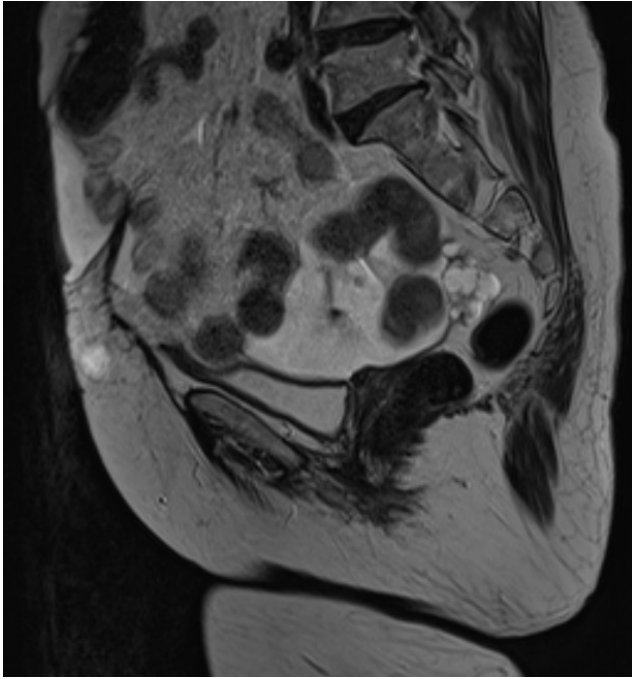
Slika 3. T1WFS postkontrastni aksijalni tomogram - implantati uz kapsulu jetre



Slika 4. T2W haste FS koronalni tomogram sa prikazom cističnih implantata uz kapsulu jetre, periportalno, uz želudac i crijeva u lijevom hemiabdomenu



Slika 5. T2W haste aksijalni tomogram područja zdjelice sa implantatima uz rektum i subkutano u nivou prednjeg trb. zida



Slika 6. T2W haste sagitalni tomogram kroz područje zdjelice-implantati i slobodna tečnost u zdjelici, hernijacija na prednjem trb.zidu i cistični implantati subkutano

Zaključak

LAMN je engleska skraćenica za niskogradusnu mucinoznu neoplazmu crvuljka. Radi se o rijetkoj neoplazmi, koja se zbog učestalosti metastaziranja na jajnike najčešće incijalno pogrešno dijagnosticira kao primarna mucinozna neoplazma jajnika dok se operacijom i patohistološki ne dokaže suprotno odnosno da se radi o LAMN. U slučaju ove pacijentice je primarno dijagnosticirana kao ovarijalna neoplazma i tek postoperativno kao LAMN sa pseudomyxoma peritonei budući se radilo o već perforiranoj mucinoznoj neoplazmi apendiksa.

Reference

1. Perivoliotis K, Christodoulidis G, Samara AA, Sgantzu IK, Floros T, Volakakis G, Karasavvidou F, Tepetes K. Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm (LAMN) Primarily Diagnosed as an Ovarian Mucinous Tumor. Case Rep Surg 2021; 22; 2021:5523736.
2. Semnic R. CT toraksa i abdomena. Data Status, 2005.

SITUS VISCERUM INVERSUS KOD PACIJENTICE SA METASTATSKIM KARCINOMOM

Eliana Skopljak, Haris Talić, Alma Adžemović-Muratbegović

*Odjel dijagnostičke radiologije
Kantonalna bolnica Zenica, Zenica,
Bosna i Hercegovina*

Kratki naslov:

Situs viscerum inversus

Autor za korespondenciju:

*Skopljak Eliana
Odjel dijagnostičke radiologije,
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72000 Zenica,
Bosna i Hercegovina
mail: eliana5ze@gmail.com*

Sažetak

U radu je prikazan slučaj pacijentice kojoj je CT pregledom a u sklopu dijagnostičke obrade uz diseminiranu metastatsku bolest otkrivena transpozicija organa intratorakalno kao i intraabdominalno. Osim toga CT pregledom toraksa kao i abdomena su nađeni tumorski proces u hilusu pluća lijevo kao i sekundarizmi u plućima obostrano, sek. depoziti u parenhimu jetre kao i osealni sekundarizmi. CT pregledom neurokranijuma su nađene i metastaze u mozgu.

Cilj ovog rada je prikazati slučaj transpozicije organa toraksa i abdomena kao i značaj CT dijagnostike koja rješava problem konvencionalne radiografske dijagnostike gdje se, ne uzimajući u obzir ovu mogućnost-situs viscerum inversus, može doći do pogrešne interpretacije RTG snimka pluća, podrazumijevajući mogućnost pogrešne oznake strane tokom snimanja dok se UZ dijagnostikom ostavlja mogućnost transpozicije organa abdomena, koja se CT ili MR dijagnostikom objektivizira.

Ključne riječi: CT, situs viscerum inversus, metastatska bolest

Uvod

Situs viscerum inversus je kongenitalno stanje u kojem su glavni visceralni organi u reverziji položaja u odnosu na normalni položaj. Normalni položaj organa se naziva situs solitus.

Mnogi ljudi sa situs viscerum inversus nemaju nikakvih simptoma ili komplikacija koja proizilaze iz ovakvog stanja što često ostaje i nedijagnosticirano osim u slučaju bolesti pacijenta.

Situs inversus se nalazi u oko 0,01% slučajeva cjelokupne populacije odnosno u razmjeri od oko 1:10.000 slučajeva. U slučaju najčešćeg, situs inversus totalis, u pitanju je kompletna transpozicija (desno u lijevo) svih visceralnih organa. Srce nije

na uobičajenom mjestu, na lijevoj strani grudnog koša već na desnoj strani, što je stanje zvano dekstrokardia. Neuobičajena forma situs inversus je izolovana levokardia, koja sa sobom nosi rizik srčanih defekata što je stanje koje zahtjeva hiruršku korekciju. U rjeđim slučajevima kao što je situs ambiguus ili heterotaksija, stanje ne može biti determinisano. U takvim slučajevima jetra može biti smještena u središnjoj liniji, slezena može biti multipla ili može nedostajati a crijeva mogu biti malrotirana. Često, su strukture ili duplicirane ili nedostaju u cjelosti a ovakvo stanje češće uzrokuje pojavu medicinskih simptoma i problema nego je to slučaj kod situs inversus totalis (1).

EPIDEMIOLOGIJA: Situs inversus je najčešće asocirano sa dekstrokardijom sa 3-5% incidencom kongenitalne bolesti srca,, najčešće usljed transpozicije velikih krvnih sudova. Kod ovih pacijenta, 80% ih ima aortalni luk na desnoj strani dok su kod pacijenata sa levokardijom u 95% slučajeva prisutna kongenitalna oštećenja srca. Oko 20% pacijenata sa situs inversus može razviti Kartagenerov sindrom koji prostiće iz subgrupe primarne cilijarne diskinezije. Situs inversus može biti asociran sa asplenijom ili polisplenijom. Kompletan situs inversus je asociran sa nedostatkom VCI. 3) Genetske mutacije na jednom ili više gena rezultiraju sa situs inversus. Više od 100 gena je povezano sa defektima vezanim za transpoziciju organa. Neki od ovih gena uključuju ANKS 3, NME7, NODAL, CCDC11, WDR16, MMP21, PKD1L1 i DNAH9 (2).

Situs viscerum inversus se nasljeđuje autosomalno recesivno što znači da oba roditelja prenose mutirane gene na svoju djecu koja pri tome gentski nasljeđuju takvo stanje. Neki od predisponirajućih faktora su: porodična istorija srčanih bolesti odnosno defekata srca, dijabetes kod nekog od roditelja, pušenje u toku trudnoće, korištenje lijekova protiv kašlja u toku trudnoće i niži socioekonomski status (1,2).

Simptomi se kod ovog stanja mogu javiti u slučaju bolesti odnosno komplikacija bolesti-npr.srčani defekti mogu uzrokovati srčane probleme dok primarna cilijarna diskinezija može uzrokovati nakupljanje mukusa u plućima što može dovesti do pojave hroničnog bronhitisa ili sinusitisa.

Radiografske značajke:

Standardna radiografija: na RTG snimku torakalnih organa je potrebno utvrditi poziciju srčanog vrha, aortalnog luka kao i lokaciju jetre kao i zraka u fundusu želuca.

Ultrazvukom abdomena se nađe transpozicija organa trbušne šupljine na način da se jetra, ž.kesa i vodovi nalaze ne lijevoj strani dok su želudac i slezena prisutni na desnoj strani. Česta je i malpozicija odnosno malrotacija crijeva.

CT i MRI dijagnostika služe u cilju objektivizacije ovakvog stanja i daju dodatne informacije o strukturalnim abnormalnostima kao i poziciji krvnih sudova .Ukoliko nema simptoma nema potrebe za liječenjem. Ukoliko postoje srčane mane, one se tretiraju isto kao kada se srce nalazi na lijevoj strani (2).

Prikaz slučaja

Pacijentica stara 70 godina je je primljena na Odjel ortopedije i traumatologije KB Zenica zbog prijeloma lijeve bedrene kosti i operativnog zbrinjavanja istog. Po zbrinjavanju je upućena na odjel fizikalne medicine i rehabilitacije a zbog bolova u lumbalnom dijelu kičme se uputi na odjel dijagnostičke radiologije KB Zenica gdje se uradi CT pregled zdjelice sa kukovima kao i CT pregled L/S kičme gdje se u nalazu konstatuje stanje nakon zbrinjavanja subtrohanterične frakture femura lijevo sa osteosintetskim materijalom te izmijenjena koštana struktura stražnjeg nosača acetabuluma desno uz ileo-ishijalnu liniju te u području krila desne ilijačne kosti u smislu sek. depozita kao i izmijenjena koštana struktura L3 i L4 kralježaka u smislu sekundarizama sa posljedičnom kompresivnom frakturom pomenutih kralježaka i kritičnom stenozom vertebralnog kanala istih nivoa. Takođe se nađu sekundarizmi u trupu TH 12 kralješka kao i L1 kralješka te u ilijačnoj kosti desno uz degenerativne promjene L/S kičme po tipu def. spondiloze i spondiloartroze. Preporuči se dalja obrada pacijentice uz scintigrafiju skeleta. Pacijentica je od ranije hipertoničar na terapiji; do operacije navedenog prijeloma lijeve bedrene kosti nije imala ranijih operacija; nije alergična na hranu i lijekove.

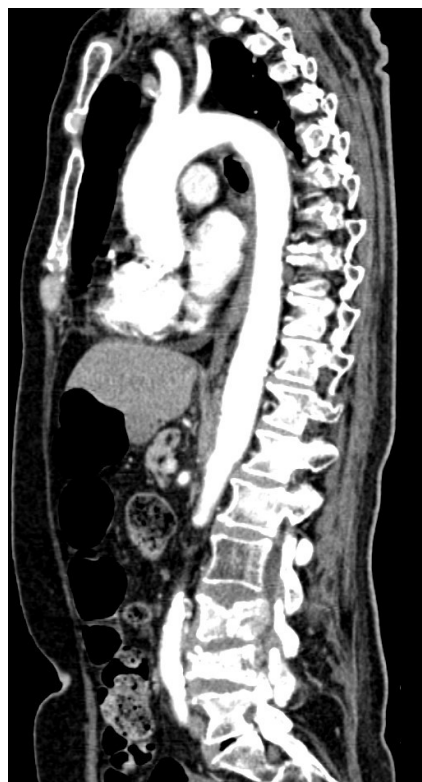
Zbog pojave duplih slika učini se CT pregled neurokranijuma kojim se u nalazu konstatuje prisustvo zona izmijenjenog denziteta u smislu sek.depozita sa hemoragijskom komponentom infratentorijalno, u cerebelumu obostrano kao i lijevo u ponsu te supratentorijalno desno hipokampalno, lijevo frontalno i parijetalno straga, supraventrikularno obostrano bez pomaka mediosagitalnih struktura i bez evidencije prekida kontinuiteta koštanog okvira kranijuma.

Pacijentica se po završetku palijativne RT torakolumbalne kičme i kostiju zdjelice kao i iradijacijskog tretmana neurokranijuma uputi na daljnju dijagnostičku obradu- CT toraksa i abdomena sa područjem zdjelice.

U nalazu učinjenog CT pregleda toraksa se nađe inverzija organa grudnog koša pri čemu je srce dekstroponirano kao i pl.krila-desno je pluće locirano na lijevoj a lijevo na desnoj strani a takođe su i malpozicionirani krvni sudovi(luk aorte i descendentna aorta su locirani na desnoj strani ,lijeva pl.arterija je desnoprane lokalizacije a desna ljevoprane a isto važi i za principalne bronhe). Od nivoa lijevog hilusa i prema kaudalno, obuhvatajući

cirkularno bronhalni ogranak za donji lijevi pl.lobus i mjesto njegove račve na segmentne arterijske ogranke, se uoči mekotkivna TM promjena, koja obuhvata i pripadajuće segmentne arterijske ogranke, donju lijevu plućnu venu i njene ogranke i propagira se retrokardijalno i paraaortalno desno, uz tok descendente aorte, zahvatajući apikalni segment donjeg pl.lobusa lijevo sa vidljivom zonom poststenotične atelektaze dijela S6. Ista prema straga obuhvata i medijalni aspekt S10 i S7 lijevo i donjim rubom završava paravertebralno desno, u nivou visine THX kralješka. U medijastinumu se najveći limfonodi uoče subkarinalno na arealu promjera oko 24mm, hilarno lijevo do 12mm dok su limfonodi desnog hilusa neodvojivi/ u bloku sa opisanim TM arealom. U plućima se obostrano difuzno uoče uoče mekotkivne nodularne lezije u smislu sek.depozita te znaci karcinomatoznog limfangitisa. Uoči se i perikardijalni izljev, najveće debljine od oko 25mm pri bazi srca lijevo. Na skeniranom koštanom sistemu se uz degenerativne promjene uoče brojne osteolitičke lezije, posebno na rebrima i to najizraženije VII rebru desno, prednjem okraju I rebra lijevo kao i u području proc. xiphoideus sterni.

CT pregledom abdomena i zdjelice se nađe situs inversus organa trbušne šupljine pri čemu je jetra locirana u lijevom hemiabdomenu a vrhom lijevog režnja se propagira u područje desnog hemiabdomena dok su slezena i želudac locirani u desnom hemiabdomenu. Duodenum je smješten u lijevom hemiabdomenu. Aorta je smještena u desnom hemiabdomenu a VCI na lijevoj strani. Najveći dio vijuga tankog crijeva je lokalizovan u lijevom hemiabdomenu i zdjelici a najvj. je prisutna inverzija pozicije vijuga kolona, koji je u cjelosti izdužen. U parenhimu jetre se uoče hipovaskularne lezije, karakteristika sek.depozita, najvećeg promjera oko 16mm. Osim toga se uoči i par cističnih struktura, promjera do 7mm. Ne uoči se znakova dilatacije bilijarnog stabla kao ni znakova kalkuloze i inflamacije holeciste. Pankreas je kraći (anatomska varijacija), steatozan. Slezena je multilobulirana, homogena. Ne uoči se uvećanja nadbubrega. U parenhimu oba bubrega se uoče cistične strukture, najvećeg promjera oko 25mm desno. U sinusu desnog bubrega se uoče parapijelične ciste ; ne uoči se znakova dilatacije pijelokalskog sistema. Ne uoči se slobodne tečnosti u abdomenu niti limfadenomegalije. Na snimljenom djelu skeleta se uoče multipli sek.depoziti uz redukciju visine trupova L4 i L5 kralježaka po tipu patološke kompresivne frakture.



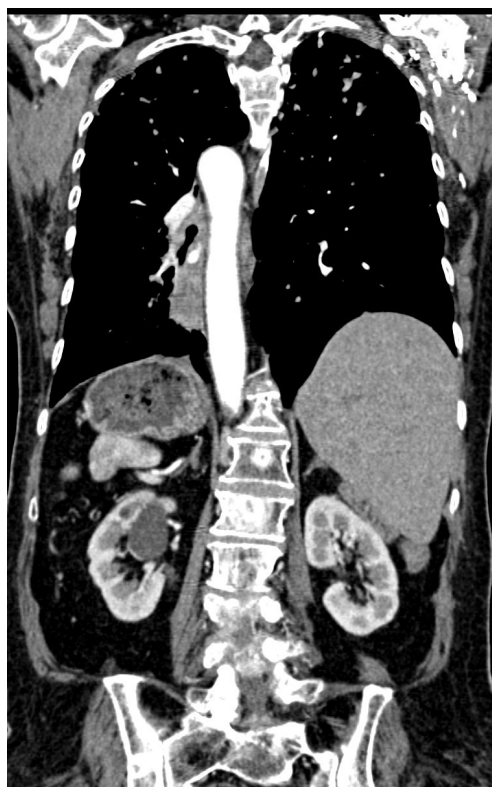
Slika 1. Sagitalni CT sken sa prikazom transpozije velikih kr.sudova i patoloških kompresivnih fraktura L4 i L5 kralježaka. Lumbalizacija S1 segmenta.



Slika 2. Transpozicija organa trbušne šupljine- jetra na lijevoj strani, želudac na desnoj strani



Slika 3. Sagitalni CT sken sa koštanim prozorom-
patološke frakture L4 i L5 kralježaka, osealni sek.
depoziti



Slika 5. Koronalni postkontrastni CT sken
sa prikazom situs inversus organa toraksa i
abdomena



Slika 4. Sagitalni CT sken sa prikazom TM
promjene u području lijevog plućnog hilusa



Slika 6. CT koronalni sken sa prikazom situs
inversus organa abdomena i stanja po
osteosintezi subtrohanterične frakture femura
lijevo



Slika 7. CT koronalni sken sa prozorom za pl.parenhim sa prikazom TM promjene lijevog hilusa pluća i multiplim nodularnim lezijama tipa sek.depozita



Slika 8. CT aksijalni skenovi neurokranijuma sa prikazom meta promjena



Slika 9. CT koronalni sken sa prozorom za pl.parenhim-brojni nodularni sek.depoziti u oba pl.krila

Zaključak

U prikazanom slučaju ove pacijentice sa diseminiranom metastatskom bolešću je incidentalno utvrđena transpozicija organa toraksa i abdomena. Značaj CT dijagnostike je, osim u rješavanju problema konvencionalne radiografske dijagnostike, gdje se, ne uzimajući u obzir ovu mogućnost-situs inversus, može doći do pogrešne interpretacije RTG snimka pluća, i u objektivizaciji nalaza-situs vicerum inversus kao i stadiranju u ovom slučaju poodmakle zloćudne bolesti.

Reference:

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Situs_inversus
2. Situs inversus Last revised by Yuranga Weerakkody on 14 Jul 2023
3. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23486-situs-inversus>
4. <https://www.stetoskop.info/decje-bolesti-pedijatrija/situs-inversus>

SUBDURALNA HEMORAGIJA U NEONATALNOJ DOBI

Lamija Džidić-Hukeljić¹, Sabina Terzić², Muamera Husika¹, Jasmina Kadribašić¹

¹Odjel ginekologije i porodiljstva,
Odsjek neonatologija Kantonalna
bolnica Zenica;

²Pedijatrijska klinika,
Neonatalna intenzivna njega,
Univerzitetsko – klinički centar
Sarajevo,
Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Situs viscerum inversus

Autor za korespondenciju:

Lamija Džidić-Hukeljić
Odjel ginekologije i porodiljstva,
Odsjek neonatologija
JU Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72000 Zenica,
Bosna i Hercegovina
Tel. +387 32 44 73 06
Mail: lamijahukeljic@yahoo.com

Sažetak

Subduralna hemoragija predstavlja akumulaciju krvi između tvrde i paučinaste moždane ovojnice. U neonatalnoj dobi češća je kod donešene nego kod nedonešene djece. Tipično je povezana sa porođajnom traumom tokom vaginalnog poroda (precipitatus, instrumentalno dovršen porod uz upotrebu forcepsa ili vacuum ekstraktora, cephalopelvina disproporcija), mada se može javiti i kod koagulopatija i hemoragične dijateze različite etiologije (trombofilija, hemofilija, deficijencija vitamina K). Supratentorijalna hemoragija rezultat je laceracije falksa ili rupture superficijalnih vena na konveksitetu mozga. Infratentorijalna hemoragija rezultat je laceracije tentorijuma i dovodi do nakupljanja krvi u stražnjoj lobanjskoj jami oko cerebelarnih hemisfera. Do 45% terminske novorođenčadi mogu imati asimptomatsku manju subduralnu hemoragiju. Klinički manifestni subduralni hematomi relativno su rijetka stanja u neonatalnoj dobi. Klinička slika se može prezentovati kao posljedica gubitka krvi ili neurološke disfunkcije.

U ovom radu cilj nam je prikazati slučaj klinički manifestnog masivnog subduralnog hematoma kod terminskog ženskog novorođenčeta koji je zahtijevao hitan neurohirurški tretman. Dijete rođeno vaginalnim putem uz medikamentoznu stimulaciju, eutrofično, sa urednim Apgar skorom u prvoj i petoj minuti života. U drugom danu života su notirane desnostrane konvulzije po tipu toničko-kloničkih grčeva koje se kupiraju phenobarbitonom. Ultrasonografijom te CT-om sa angiografijom verificirano je prisustvo kompresivnog subduralnog hematoma lijevo temporofrontoparijetalno širine 10-12 mm, sa posljedičnim pomakom mediosagitalnih struktura udesno, bez znakova aneurizme ili AVM, kao i bez znakova prekida kontinuiteta koštanih struktura. Učinjena je kraniotomija i evakuacija hematoma. Postoperativni tok protekao uredno. Novorođenče otpušteno kući u dobi od 26 dana starosti, uz terapiju phenobarbitonom, sa diskretnom desnostranom hemiparezom. U dobi od 11 mjeseci starosti nema jasnih odstupanja u neurološkom statusu u odnosu na očekivani fiziološki za dob.

Ključne riječi: subduralna hemoragija, novorođenče, porođajna trauma, koagulopatija, konvulzije

Uvod

Subduralna hemoragija (SDH) predstavlja akumulaciju krvi između tvrde i paučinate moždane ovojnice koja nastaje kao posljedica rupture krvnih sudova (superficijalne vene na konveksitetu mozga, venski sinusi stražnje lobanjske jame, sinusi i vene tentorijuma kao što je v. Galeni). Subduralna hemoragija u neonatalnoj dobi češća je kod donešene nego kod nedonešene djece. Tipično je povezana sa porođajnom traumom tokom vaginalnog poroda (precipitatus, instrumentalno dovršen porod uz upotrebu forcepsa ili vacuum ekstraktora, cephelopelvina disproporcija, karlična prezentacija, hipertrofično novorođenče, medikamentozna stimulacija oxytocinom u toku poroda). Kao posljedica pritiska na glavicu ili torzije tokom prolaska kroz porođajni kanal dolazi do istezanja i rupture krvnih sudova ili laceracije dure (falksa ili tentorijuma) što dovodi do hemoragije. Subduralni hematoma se može javiti i kod koagulopatija i hemoragične diateze različite etiologije (trombofilija, hemofilija, deficijencija vitamina K) (1). Iznimno rijetko opisani su i slučajevi spontanog SDH nakon elektivnog carskog reza, bez poznatih udruženih riziko faktora ili patoloških stanja (2,3). Supratentorijalna hemoragija rezultat je laceracije falksa ili rupture superficijalnih vena na konveksitetu mozga. Kod laceracije falksa subduralni hematoma se stvara preko donjeg dijela interhemisferične fisure, dok ruptura superficijalnih vena dovodi do hemoragije iznad cerebralnog konveksiteta. Infratentorijalna hemoragija rezultat je laceracije tentorijuma i dovodi do nakupljanja krvi u stražnjoj lobanjskoj jami oko cerebelarnih hemisfera (2).

Do 45% terminske novorođenčadi mogu imati asimptomatsku manju subduralnu hemoragiju. Takvi hematomi su obično manji od 3 mm debljine, i spontano nestaju najčešće unutar prvih mjesec dana života. Klinički manifestni subduralni hematomi relativno su rijetka stanja u neonatalnoj dobi, sa incidencijom od 2.9 na 10000 spontanih poroda; 8.0/10000 poroda dovršenih uz vacuum ekstrakciju (1).

Klinička slika zavisi od brzine nakupljanja krvi. U slučajevima rupture većih krvnih sudova i brzog nakupljanja veće količine krvi i simptomi se razvijaju naglo i brzo nakon poroda, najčešće unutar prvih 48 sati. Kad krvarenje nastaje zbog rupture malih vena simptomatologija u prvoj sedmici života može biti oskudna, dok hematoma ne postigne kritičnu veličinu te posljedično dovede do povećanja intrakranijalnog pritiska, pritiska na moždano stablo ili hidrocefalusa.

Simptomi mogu biti rezultat gubitka krvi ili neurološke disfunkcije (letargija, iritabilnost, hipotonija, apnea, povraćanje, nistagmus, devijacija očnih bulbusa, paraliza kranijalnih nerava, konvulzije itd.) (2).

Na dijagnozu se posumnja na osnovu kliničke slike. U laboratorijskim nalazima se može naći anemija, hiperbilirubinemija. Analizom cerebrospinalne tečnosti nađe se ksantohromija uz povećan broj eritrocita, povišene vrijednosti proteina te hipoglikorahija, što može biti indikativno ali ne potvrđuje dijagnozu SDH. Ultrasonografijom se može postaviti sumnja na postojanje SDH, mada je ovom metodom teško prepoznati i supratentorijalni i infratentorijalni SDH, pogotovo ako su manji. Definitivna dijagnoza se potvrđuje kompjuteriziranom tomografijom, ili magnetnom rezonancom ukoliko je dostupna.

Tretman je najčešće simptomatski i suportivni, uz održavanje volumena cirkulirajuće krvi, te intenzivan nadzor i praćenje neurološkog statusa, kao i ponavljanje slikovnih pretraga. U većini slučajeva kolekcija krvi će se spontano resorbovati. Samo u rijetkim slučajevima velikih SDH koji dovode do povećanja ICP ili kompresivnih efekata neophodna je neurohirurška intervencija.

Ishod SDH se kreće u rasponu od rane smrti do minimalnih posljedica ili potpunog oporavka. Masivni SDH imaju mortalitet do 45%, čemu uveliko doprinose i udruženi faktori neposredno nakon rođenja (prematuritet, asfiksija, HIE, šok ili infekcija) (1).

Prikaz slučaja

U ovom radu cilj nam je prikazati slučaj klinički manifestnog masivnog subduralnog hematoma kod terminskog novorođenčeta rođenog u porodilištu Kantonalne bolnice Zenica, a koji je zahtijevao hitan neurohirurški tretman.

Žensko dijete iz druge trudnoće majke stare 34 godine, tok trudnoće protekao uredno. Lična anamneza majke kao i porodična anamneza bez osobitosti. Porod dovršen vaginalnim putem sa 40+5 gestacionih nedjelja, stimuliran medikamentozno (oxytocin), funiculus umbilicalis circum colli x1. Prezentacija glavicom, bez evidentne C/P disproporcije. Apgar score u 1. i 5. minuti života 8/8. PM 3630 g (eutrofično za gestacionu dob i spol), PD 50 cm, OG/OGK 36/33 cm. Primilo vitamin K u profilaktičkoj dozi i.m. po rođenju.

Novorođenče inicijalno primjerene ekstrauterine adaptacije, pri prvom pregledu urednog fizikalnog i neurološkog statusa (naznačena traumatska cijanoza lica). Spontano evakuira mekonijalnu stolicu, uspostavljena diureza, prihvatilo podoje. Krajem prvog dana života sniženog tonusa muskulature, slabašnog plača. Bez druge manifestne patološke kliničke simptomatologije. Doji. Realizirane osnovne laboratorijske pretrage koje su u granicama referentnih vrijednosti za dob: ABS pH 7.35 pCO₂ 41.8 mmHg pO₂ 48.8 mmHg sO₂ 92% HCO₃ 23.0 mmol BE -2.4. Koncentracija laktata 3.05 mmol/l. CRP 0.011 (r.v. 0.010), KS: L 26.06 Er 4.4 Hb 16.4 Hct 0.45 Tr 219, GUK 4.1 mmol/l.

U drugom danu života se notira konvulzivna ataka po tipu desnostranih toničko-kloničkih grčeva koja se prekida administracijom phenobarbitona i.v. Novorođenče smješteno u termoneutralnu sredinu uz oksigenoterapiju, ordinirana antibiotika prve linije (ampicilin, gentamicin), odgovarajuća infuziona potpora. Ponovljen screening na infekciju koji se opet pokaže negativnim, rezultati gasnih analiza i dalje u referentnim granicama za dob. Normoglikemija. Ca 2.53 mmol/l, Na 142 mmol/l, K 5.6 mmol/l, Cl 107 mmol/l, Mg 0.90 mmol/l. Urea 3.8, kreatinin 67. Bilirubin 126 μmol/l. Ultrasonografijom mozga uočava se pomak mediosagitalnih struktura udesno, uz komprimiranu lijevu i dilatiranu desnu bočnu komoru. (slika 1) Koagulogram: PT 11.4 (s) PT 104% INR 0.95 aPTT 32.4 sec, fibrinogen 3.54 g/l, D-dimer 4.77 mg/l. Realizira se hitni CT pregled kranijuma u nativnoj seriji gdje se na dobijenim skenovima lijevo frontoparijetalno vidi lučna kolekcija denziteta krvi koja je najšireg promjera do 12 mm te ima kompresivni efekat na moždani parenhim i dovodi do pomjeranja središnje linije za oko 9 mm uz kompresiju lijeve bočne komore. Vidljivo je i prisustvo SAH-a lijevo, kao i manje lamelarne kolekcije krvi u lijevom odsječku tentorijuma i u području falxa, gdje je najšireg promjera do 4 mm. Desna bočna komora je promjera do 12 mm. IV komora i infratentorijalne strukture su urednih CT karakteristika. (slika 2)

Tokom dijagnostičke obrade ponove se konvulzije u još dva navrata po istom tipu koje se brzo prekidaju ponovljenom administracijom phenobarbitona i.v. Novorođenče između konvulzivnih ataka stabilnih vitalnih parametara, reaktivno ali uspavanije, zjenice izokorične, reaguju na svjetlost, velika fontanela punija, nije napeta, i dalje sniženog tonusa

muskulature, oskudnije spontane motorike, bez jasno izražene lateralizacije ili fokalnog neurološkog deficita. Konsultiran neurohirurg te se indicira hitni operativni tretman. Zbog nemogućnosti adekvatne postoperativne podrške novorođenče se premješta na Klinički centar Univerziteta u Sarajevu- Neonatalna intenzivna njega Pedijatrijske klinike.

Po prijemu notirana još jedna konvulzivna ataka koja se kupira phenobarbitonom. Razvijaju se znaci diskretne desnostrane hemipareze, novorođenče somnolentno. Ponovljen je CT mozga sa CT angiografijom na kojem se potvrdi postojanje kompresivnog plašt subduralnog hematoma lijevo temporofrontoparijetalno širine do 10 mm sa propagacijom na nivou tentorija lijevo uz gubitak diferencijacije sive i bijele moždane mase u lijevoj hemisferi (hipoksija?) te pomak mediosagitalnih struktura prema desno na nivou Monro foramena. Na CT skenovima sa prozorom za kost bez sigurnih CT znakova prekida kontinuiteta koštanih struktura. Na CT angiografiji bez naznaka stenookluzivnih lezija, aneurizmatskih proširenja, AVM ili evidentne dAVF na arterijskoj intrakranijalnoj cirkulaciji koja je CTA detektibilna uz napomenu naznačenih krvnih sudova. Venske strukture površne i duboke su prohodne. Vidljivi su naznačeni krvni sudovi na samom konveksitetu mozga lijeve cerebralne hemisfere moguće kongestivne prirode.

Na Klinici za neurohirurgiju učinjena je parietotemporalna kraniotomija lijevo te evakuacija subduralnog hematoma. Načini se hemostaza te oblaganje korteksa hemostatskim materijalom. Zbog edema mozga dura se dijelom zatvori direktnim šavovima a dijelom i plastikom sa liodurom kojom se formira dodatni prostor za edematozan mozak. Postavljene suspenzije dure. Vraćen koštani flap fiksiran samo sa šavovima na proksimalnom rubu kraniotomije, te stavljen epikranijalni dren.

Po završenom operativnom zahvatu novorođenče je intubirano, na mehaničkoj ventilaciji, nastavljena analgo-sedacija (midazolam, morfin) uz minimalnu inotropnu potporu koja se tokom prvog postoperativnog dana isključuje. Tokom drugog i trećeg postoperativnog dana smanjuje se i isključuje analgo-sedacija, smanjuju se parametri MV, započet minimalni enteralni unos. Četvrtog postoperativnog dana prisutno dosta vlastitih respiracija te se novorođenče stavi na SIMV, a potom na nCPAP, diše dostatno, reaktivno. Šestog postoperativnog dana odvojeno od nCPAP.

MRI neurokranijuma realiziran treći postoperativni dan gdje je supratentorijalno vidljivo stanje nakon evakuacije subduralnog hematoma, u ostatnim partijama evidentira se blaga restrikcija difuzije, a restrikcija difuzije se vizualizira i subkortikalno lijevo posteroparijetalno i okcipitalno. Na MRA sekvenci bez jasnih naznaka postojanja AVM formacija i duralnih AV fistula uz napomenu da su grane lijeve ACM naznačenije u komparaciji sa desnom stranom.

U daljem toku opšte stanje bolje, započne se hranjenje flašicom, novorođenče nema konvulzije (na terapiji phenobarbitonom). Praćeno i kontrolisano od strane neurohirurga, operativna rana uredno zarasla. U serijskim pregledima neuropedijatra i fizijatra prati se neurološki oporavak. Pred otpust tonus fluktuira, povremeno snižen, oskudnija spontana motorika, pri trakciji glavicu prebacuje, u položaju supinacije oslobadja disajne puteve, u vertikalnoj suspenziji naznaka automatskog hoda, palmarni grasp tro-miji obostrano malo više izraženo desno, Moro inkompletan, plantarni grasp uredan obostrano, uredni patelarni refleksi obostrano. Test treptanja na sluh se izaziva, na vid ne iako fiksira i prati lik do 45 stepeni. U kompletnoj kliničkoj slici uočljiva diskretna desna lateralizacija. EEG registracija bez sigurnih anomalija. Pregledom fundusa oculi PNO jasnih granica, normokolorisana, krvni sudovi se prate, ostala retina bez vidljivih patoloških procesa. Realiziran veliki ko-agulogram: D-dimer 1.85, protrombinsko vrijeme 95, koncentracija faktora II 104.40, koncentracija faktora V 132.6 (povišen), koncentracija faktora VII 112.0, koncentracija faktora VIII >153.3(povišen), koncentracija faktora IX 113.8, koncentracija faktora XI 89.50; sniženi: koncentracija faktora X 61.40, koncentracija faktora XII 64.0, antitrombin III 50.0, protein C 40. LA1 32; LA2 34; LA ratio 1.0. Genetika na trombofiliju: nosilac mutacije heterozigot na faktoru V (Leiden), PAI-1 homozigot mutirani 4GG- mutacija. Od strane hematologa data preporuka da se screening na trombofiliju radi tek nakon navršenih 6-8 mjeseci života.

Novorođenče otpušteno kući u dobi od 26 dana starosti, sa otpusnim dijagnozama: Neonatus temporarius. Convulsiones. Haematoma subdurale l.sin- St. Post op. Hemiparesis l.dex. U terapiji phenobarbiton u dozi od 5 mg/kgTM/dan. Od strane angiologa nije preporučena tromboprolaktička terapija.

U daljem toku pod kontrolom neurohirurga, neuropedijatra, oftalmologa, fizijatra.

Bez konvulzivnih ataka. Uključeno u rehabilitacioni tretman po Bobath konceptu. Tretirano od strane ortopeda (gips gaćice, potom abdukcioni aparat) zbog kongenitalne luksacije desnog kuka i displazije lijevog.

Bez sigurnih anomalija u kontrolnim serijskim EEG zapisima. U više navrata rađen kontrolni MRI/MRA/MRV neurokranijuma, posljednji u dobi od 11 mjeseci starosti: stanje nakon osteoplastične kraniotomije lijevo temporofrontoparijetalno i evakuacije ranijeg subduralnog hematoma sa širim vanjskim likvorskim prostorom i dubljim sulkusima u tom dijelu, te kortikoreduktivnim promjenama moždanog parenhima, kao sekvela subduralnog hematoma. MRA/MRV neurokranijuma ne pokazuje patomorfološke promjene. (slika 3)

Na posljednjem pregledu neuropedijatra u dobi od 11 mjeseci starosti djevojčica svjesna, vesela, govori pojedinačne riječi, zainteresirana za igračke, tapše rukama. Funkcija obje šake očuvana, predmete prihvata, prinosi ustima. Rotira se, postavlja u četveronožni položaj, puže, vertikalizira se sa iskorakom, oslonac na puna stopala. Započeto postepeno isključivanje phenobarbitona.

Na kontrolnom pregledu hematologa potvrđena pozitivna mutacija heterozigot faktor V Leiden i PAI-1 homozigot mutirani 4GG- mutacija. Antitrombin III 108.0, protein C 89% protein S 73%, LA1 29 LA2 30 Lupus ratio 1.0 (nije prisutan). I dalje bez tromboprolaktičke terapije osim u slučaju operativnih zahvata. Naložene dalje kontrole hematologa sa kontrolnim nalazima velikog koagulograma (faktori koagulacije, d-dimer, INR i aPTT). Date preporuke s obzirom na pozitivnu mutaciju o važnosti sprečavanja dehidracije kod djeteta.

Diskusija

Manje subduralne hemoragije u neonatalnoj dobi su najčešće asimptomatske, i nemaju poseban klinički značaj. Relativno su često (do 45%) verificirane magnetnom rezonancom u različitim studijama asimptomatske terminske novorođenčadi. (1, 4, 5) Klinički manifestni subduralni hematomi relativno su rijetka stanja u neonatalnoj dobi, sa incidencom od 2.9 na 10000 spontanih poroda; 8.0/10000 poroda dovršenih uz vacuum ekstrakciju (1). U desetogodišnjem periodu (januar 2013-decembar 2022 godine) u porodilištu Kantonalne bolnice Zenica

obavljeno je ukupno 26 756 poroda, od čega je 18087 dovršeno vaginalnim putem (67.59%). 68/18087 poroda je dovršeno instrumentalno uz vacuum ekstrakciju. U ovom periodu smo dijagnostikovali samo jedan opisani slučaj simptomatske SDH, gdje su ozbiljna klinička slika i ultrasonografski nalaz nedvojbeno zahtijevali dalju dijagnostičku obradu kompjuteriziranom tomografijom kojom se postojanje SDH i dokaže. S obzirom na ukupan broj poroda u posmatranom periodu i upoređivanje sa iz različitih izvora objavljenim podacima o učestalosti simptomatskih SDH smatramo da je sigurno određen broj SDH ostao nedijagnostikovano, vjerovatno zbog suptilnije kliničke slike koja se pripisala drugim patološkim stanjima u ovoj dobi, a s vremenom je došlo do spontane rezolucije krvarenja i kliničkog oporavka novorođenčeta. To se može opravdati činjenicom da je ultrasonografijom koja se standardno koristi kao screening metoda kod sumnje na intrakranijalnu hemoragiju teško dijagnostikovati SDH, pogotovo ako su manji (2). To bi također trebao biti putokaz u budućoj kliničkoj praksi da se pokuša češće pristupiti realizaciji slikovnih pretraga (prije svega MRI) u nekim ne u potpunosti razjašnjenim slučajevima gdje bi klinička slika mogla biti i rezultat SDH, a koju ne nalazimo na ultrasonografskom pregledu. Riziko faktori za nastanak SDH u neonatalnoj dobi su prebrz vaginalni porod, instrumentalno dovršen porod uz upotrebu forcepsa ili vacuum ekstraktora, cephalopelvina disproporcija, karlična prezentacija, hipertrofično novorođenče, medikamentozna stimulacija oxytocinom u toku poroda (1, 3-7). Subduralni hematom se može javiti i kod koagulopatija i hemoragične diateze različite etiologije (trombofilija, hemofilija, deficijencija vitamina K) (1, 2). U našem slučaju radilo se o vaginalnom porodu eutrofičnog novorođenčeta sa prezentacijom glavicom, bez evidentne cephalopelvine disproporcije, bez upotrebe vacuum ekstraktora, uz medikamentoznu stimulaciju oxytocinom koju smo verificirali kao mogući opisani riziko faktor. Novorođenče je primilo i.m. profilaksu vitaminom K odmah po rođenju, te smatramo da deficijencija vitamina K nije dovela do nastanka SDH. Nije bilo znakova hemoragijske diateze niti znakova krvarenja u drugim organima i organskim sistemima, osnovni parametri koagulacije su za dob bili uredni, iako su notirane povišene vrijednosti nekih od prokoagulantnih faktora (V, VIII) te snižene vrijednosti nekih od antikoagulantnih faktora

(antitrombin III, protein C). Učinjeno genetsko testiranje na trombofiliju nakon navršenih 8 mjeseci starosti potvrdi pozitivnu mutaciju heterozigot faktor V Leiden i PAI-1 homozigot mutirani 4GG- mutaciju. U kojoj mjeri je ovo potencijalno hiperkoagulabilno stanje moglo doprinijeti razvoju SDH uz fiziološku subhidraciju u prvim danima života ostaje otvoreno pitanje. Tretman simptomatskih SDH zavisi od veličine same hemoragije i kliničkog stanja novorođenčeta (1, 2, 8). U našem slučaju radilo se o velikom SDH sa kompresivnim efektom i pomakom mediosagitalnih struktura uz progresiju neurološke disfunkcije, te je indicirana i učinjena hitna neurohirurška intervencija. Ishod SDH se kreće u rasponu od rane smrti do minimalnih posljedica ili potpunog oporavka. Masivni SDH imaju mortalitet do 45%, čemu uveliko doprinose i udruženi faktori neposredno nakon rođenja (prematuritet, asfiksija, HIE, šok ili infekcija) (1). Malo je studija koje adekvatno objektiviziraju ishod simptomatskih SDH nastalih isključivo u neonatalnoj dobi, većina studija obuhvata svu djecu do godinu ili dvije starosti, gdje su uzroci nastanka SDH donekle različiti (traume, dehidracije, meningitis, metabolički poremećaji). Nisu ujednačeni ni alati procjene udaljenog, prije svega neurološkog ishoda. (9) Ishod našeg slučaja je za sada dobar, novorođenče je preživjelo uz adekvatan tretman, te ima praktično uredan neurološki status za svoju dob.

Zaključak

Asimptomatska subduralna hemoragija je zapravo vrlo česta kod terminske novorođenčadi i nema poseban klinički značaj. Simptomatska SDH je znatno rjeđa, tipično vezana uz porođajne traume tokom vaginalnog poroda, ili određene koagulacijske poremećaje. Veoma je važno misliti na SDH u svim slučajevima čak i minimalnih neuroloških simptoma, anemije ili hiperbilirubinemije koji se ne mogu nedvojbeno objasniti drugim patološkim stanjima u neonatalnoj dobi. Ultrasonografijom kao screening metodom kod sumnje na intrakranijalne hemoragije nije uvijek moguće detektovati SDH, pogotovo ako su manji; CT ili MRI se koriste za definitivno postavljanje dijagnoze. Klinička slika varira od suptilnih simptoma do ozbiljnih, životno ugrožavajućih stanja. Tretman je najčešće simptomatski i suportivni, samo u rijetkim slučajevima potreban je aktivni neurohirurški tretman. Ishod SDH se kreće u rasponu od rane smrti do minimalnih posljedica ili potpunog oporavka.

Reference

1. Neonatology/ TL, Gomella, McGraw-Hill Lange, 8th edition, 2020, vol. 2, ch. 103, p. 955-956.
2. Neonatologija/ Suada Heljić, Sarajevo, Medicinski fakultet, 2008, poglavlje 12, str. 145-146.
3. Copley PC, Dean B, Davidson AL, Jackson M, Sokol D. Spontaneous subdural haematoma in a neonate requiring urgent surgical evacuation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021; 163(6):1743-49.
4. Looney CB et al. Intracranial hemorrhage in asymptomatic neonates: prevalence on MR images and relationship to obstetric and neonatal risk factors. *Radiology* 2007; 242(2):535-41.
5. Rooks VJ et al. Prevalence and Evolution of Intracranial Hemorrhage in Asymptomatic Term Infants, *American Journal of Neuroradiology* Jun 2008; 29 (6):1082-9.
6. <https://www.abclawcenters.com/practice-areas/neonatal-birth-injuries/neonatal-intensive-care-unit-nicu/baby-brain-bleeds/subdural-hematoma-hemorrhage>
7. Kumpulainen V et al. Prevalence and Risk Factors of Incidental Findings in Brain MRIs of Healthy Neonates-The FinnBrain Birth Cohort Study, *Frontiers in Neurology* 2020.
8. Melo JR, Di Rocco F, Bourgeois M, Puget S, Blauwblomme T, Sainte-Rose C, Meyer PG, Zerah M. Surgical options for treatment of traumatic subdural haematomas in children younger than 2 years of age. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 13:456–1.
9. Jayawant S, Parr J. Outcome following subdural haemorrhages in infancy. *Arch Dis Child* 2007; 92(4):343-7.

UKRŠTENA FUZIJA BUBREGA SA DESNOSTRANOM EKTAPIJOM LIJEVOG BUBREGA KAO INCIDENTALNI NALAZ U SKLOPU MR DIJAGNOSTIČKE OBRADJE PACIJENTA

Skopljak Eliana, Alisa Kablar, Anela Šestić

Odjel dijagnostičke radiologije
Kantonalna bolnica Zenica,
Zenica, Bosna i Hercegovina

Kratki naslov:

Fuzija bubrega

Autor za korespondenciju:

Skopljak Eliana
Odjel dijagnostičke radiologije,
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72000 Zenica,
Bosna i Hercegovina
mail: eliana5ze@gmail.com

Sažetak

U radu je prikazan slučaj pacijenta kojem je u sklopu dijagnostičke obrade a nakon operacije- amputacije rektuma u sklopu MR dijagnostičke obrade incidentalno nađena razvojna anomlija bubrega-ukrštena fuzionisana ektopija sa desnostrano pozicioniranim lijevim bubregom.

Cilj ovog rada je prikazati slučaj ove vrste razvojne anomalije bubrega, koja se javlja u jednom na 7000 slučajeva i najčešće je asimptomatska osim u slučajevima kada je komplikovana nefrolitijazom, infekcijom i hidronefrozom.

Ključne riječi: MR, ektopija bubrega, ukrštena ektopija, fuzija bubrega

Uvod

Ukrštena ektopija bubrega je kongenitalna renalna anomalija koju karakteriše abnormalna lokacija jednog ili oba bubrega. 3) Prvi koji je opisao ukrštenu fuzionisanu renalnu ektapiju je bio Dominicus Panarolus davne 1654 godine (1). Može se manifestovati u nekoliko formi: ukrštena fuzionisana renalna ektopija, ektopičan, torakalno smješten bubreg, zdjelična ektopija bubrega (2). Češći je slučaj da je lijevi bubreg ektopičan i lociran na desnoj strani. Više od 85% slučajeva rezultira fuzijom oba bubrega u smislu ukrštene fuzionisane renalne ektapije. Manje od 15% slučajeva su nefuzionisane ektapije bubrega. Kad je riječ o ektopičnoj fuziji bubrega, najčešća lokalizacija je nivo visine L2 kralješka (3). Veća je incidenca pojave ove razvojne anomalije kod muškaraca nego kod žena, u omjeru 2:1. Više od 90% slučajeva renalne ektapije rezultira fuzijom bubrega (2).

U toku normalnog razvoja bubrega dolazi do kranijalne migracije bubrega do njihove normalne retroperitonealne lokalizacije dok je ektopična

lokalizacija posljedica poremećene migracije (1). Smatra se da do ove pojave dolazi najčešće u prvom trimestru trudnoće odnosno u periodu između 4 i 8 sedmice fetalnog života (gdje u normalnoj situaciji bubrezi dosežu odgovarajuću poziciju do kraja 2-og mjeseca). Neka istraživanja govore u prilog abnormalno pozicionirane umbilikalne arterije koja spriječava normalnu kranijalnu migraciju bubrega. Druga teorija je da ureterični pupoljak prelazi na suprotnu stranu što inducira formiranje nefrona na kontralateralnoj strani metanefritičnog blastema a što rezultira jednostranom renalnom masom sa dva kolektorna sistema, lociranom na jednoj strani abdomena (3). Normalna ascenzija bubrega zahtjeva formiranje ekstraperitonealne perirenalne fascijalne ravni i stoga ektopija kao takva može biti rezultat izostanka razvoja fascijalnih slojeva. Nedostatak razvoja fascija dovodi do malpozicije crijeva u slobodnu, praznu renalnu ložu.

Bubreg za vrijeme ascenzije ima razvijene multiple aortoilijakalne ogranke koji degeneriraju kad bubreg

dosegne normalnu poziciju. Tu se onda razvijaju novi aortalno renalni ogranci. Međutim kod poremećene kranijalne migracije ektopični bubrezi kao takvi najčešće zadrže neke od primarnih aortailijakalnih ogranaka (1).

Postoji nekoliko subtipova ukrštene renalne ektopije:

- tip a : donja ukrštena fuzija bubrega
- tip b: sigmoidna forma bubrega
- tip c: "lump" bubrezi, u vidu grbe
- tip d: disk bubrezi
- tip e: L-oblik bubrega
- tip f: gornja ukrštena fuzija bubrega. Ektopija lijevog bubrega je 3x češća u odnosu na suprotnu stranu (3).

Procijenjena incidenca ektopičnih bubrega varira ovisno o lokaciji:

- jedan normalan i drugi ektopičan, zdjelčni bubrezi -1: 3.000 slučajeva,
- ukrštena renalna ektopija -1 :7.000 slučajeva
- ektopičan, torakalni bubrezi- 1: 13.000 slučajeva
- solitarni zdjelčni bubrezi- 1: 22.000 slučajeva.

Ova vrsta patologije bubrega je često udružena sa: multicističnom displazijom kod fuzionisane ili nefuzionisane ukrštene ektopije, sa ureterocelama, potentnim urahusom, ektopičnim ureternim ušćem, vezikoureternim refluksom, vaginalnom agenezijom, hipospadijom, opstrukcijom pijeloureteričnog spoja te multicističnom displazijom. Varijacije mogu biti u broju, poziciji, obliku i veličini ili rotaciji bubrega, kaliksa, uretera ili mjehura. Mogu biti udružene sa anomalijama kičmenog stuba, donjeg GIT-a, genitalnog trakta kao i kičmene moždine i moždanih ovojnica (1,2). Kliničke manifestacije: Pacijenti su najčešće asimptomatski. U slučajevima infekcije, kalkuloze kao i hidronefroze može doći do pojave abdominalne boli nekad praćene mikro-ili makrohematurijom.

Komplikacije su: hipertenzija, infekcija i kalkuloza, refluks, koji ako je dugotrajan može dovesti u konačnici do propadanja bubrega.

Tretman i prognoza: Tretman zavisi od toga kakvi su simptomi i od vrste komplikacija. Ako je prisutna opstrukcija nekad je potrebna hirurška intervencija u cilju korekcije pozicije bubrega i obezbjeđivanju normalne derivacije urina. U nekim slučajevima je neophodna i nefrektomija.

Dijagnostika: Najčešće se incijalna dijagnoza postavlja ultrazvučnim pregledom, incidentalno, kada se ne nađe bubrezi na odgovarajućem mjestu. Daljnje dijagnostičke procedure uključuju IVP, CT pregled abdomena s kontrastom kao i MRI pregled abdomena sa kontrastom, koji služe u svrhu utvrđivanja strukturalnih abnormalnosti, funkcije bubrega kao i mogućih komplikacija a što je od ključnog značaja za ev.planiranje hirurških procedura (1).

Prikaz slučaja

Pacijentu starosti 60 godina je u sklopu dijagnostičke obrade nakon operacije-amputacije rektuma, incidentalno, u sklopu MR pregleda abdomena i zdjelice, na odjelu dijagnostičke radiologije KB Zenica, nađena razvojna anomalija bubrega u smislu ukrštene fuzije bubrega u formi potkovičastog bubrega sa desnostranom ektopijom lijevog u području desnog hemiabdomena.

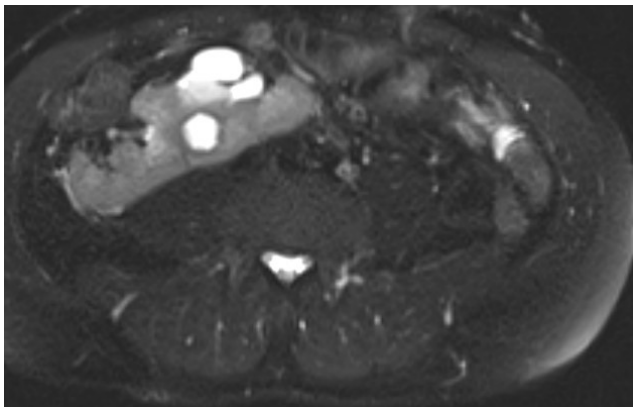
Na urađenom MR pregledu abdomena se nađe ukrštena fuzija oba bubrega u formi potkovičastog bubrega, lokalizovanog u desnom hemiabdomenu sa desnostranom ektopijom lijevog bubrega. Desni bubrezi je odgovarajuće veličine, primjerene širine parenhima, malrotiran, hilusa usmjerenog prema lateralno dok je lijevi bubrezi nepravilnog oblika, malrotiran, hilusa usmjerenog prema ventralno sa deformisanim, proširenim pijelokaliksni sistemom u smislu početne hidronefroze i cističnim strukturama u sinus i parenhimu, najvećeg promjera oko 28mm. Umjereno su proširene i pojedine postupalno izmijenjene čašice desnog bubrega. Pijelon desno nije dilatiran. Lijevu lumbalnu ložu ispunjavaju crijevne vijuge. Vaskularne strukture bubrega su potisnute i razmaknute a VCI je takođe potisnuta straga, prema kičmenom stubu. Vaskularna peteljka lijevog bubrega od mjesta ishodišta ukršta aortu i prelazi na desnu stranu do lijevog hilusa. Nadbubrežne žlijezde su urednih MR karakteristika. U parenhimu jetre se ne nađe fokalnih patoloških lezija. Bilijarno stablo i ž. kesa su urednih MR karakteristika kao i slezena. Uoči se steatozan pankreas. U abdomenu se ne uoči prisustva slobodne tečnosti ni limfadenomegalije. U pregledom obuhvaćenom dijelu plućnog parenhima se ne uoči patoloških promjena kao ni prisustva pleuralnog izljeva. Ne nađe se infiltrativnih kao ni destruktivnih lezija snimljenog dijela skeleta.

U nalazu MR pregleda zdjelice se evidentira stanje nakon amputacije rektuma i analnog kanala sa

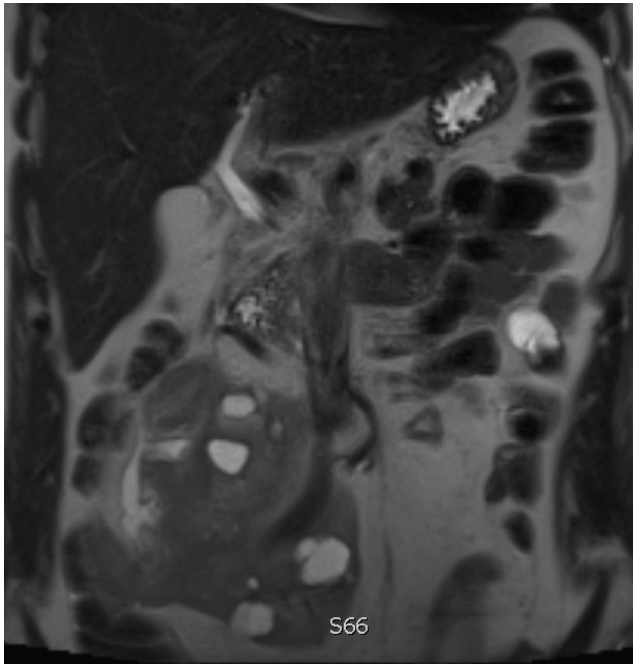
rekonstrukcijom anusa i izvednom kolostomom na prednji trbušni zid lijevo sa postoperativnom kolekcijom, gušćeg sadržaja presakralno, u loži rektuma i ožiljnim promjenama, bez uočenih area suspektnih u smislu recidiva osnovnog procesa.

Zaključak

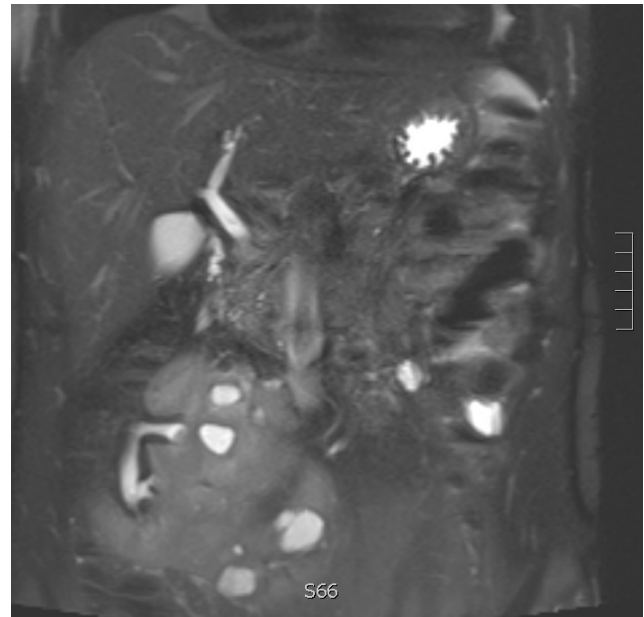
Stanje nakon operacije bez znakova recidiva osnovnog procesa. Ukrštena fuzija oba bubrega sa desnostranom ektopijom lijevog bubreg. Početno proširen pijelokaliksni sistem lijevog bubrega te proširene i pojedine, postupalno izmijenjene čašice desnog bubrega.



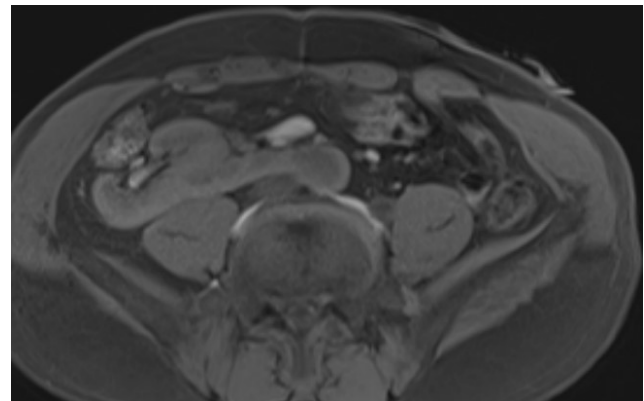
Slika 1. T2W haste FS aksijalna sekvenca- dilatiran pijelokaliksni sistem ektopičnog, fuzionisanog lijevog bubrega



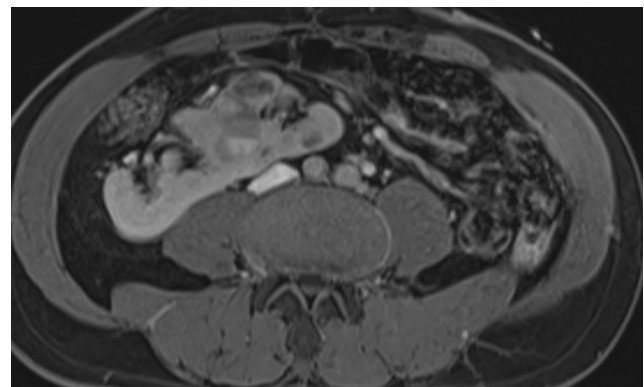
Slika 2. T2W haste koronalna sekvenca sa prikazom ukrštene fuzione ektopije bubrega i desnostranom pozicijom lijevog bubrega. Lijevu bubrežnu ložu ispunjavaju vijuge crijeva.



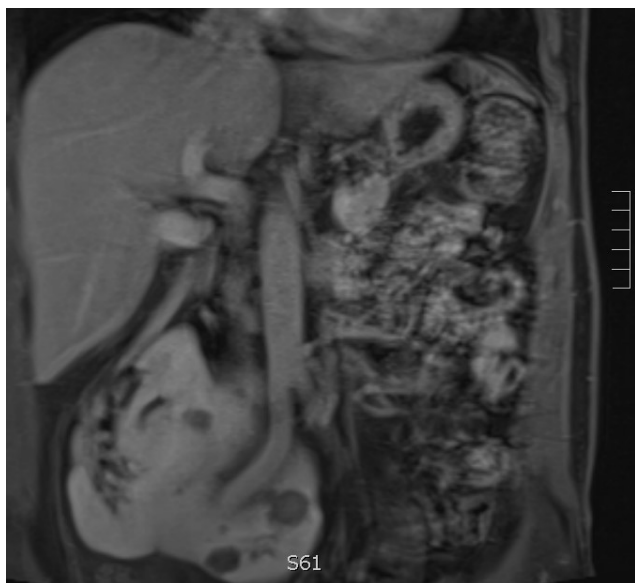
Slika 3. T2W haste FS koronalna sekvenca- dilatacija čašica lijevog kao i pojedinih čašica d.bubrega



Slika 4. T1W FS aksijalna prekontrastna sekvenca



Slika 5. T1W FS postkontrastna aksijalna sekvenca



Slika 6. T1W FS postkontrastna koronalna sekvenca

Zaključak

Ektopija bubrega predstavlja razvojnu anomaliju bubrega pri čemu oko 90% slučajeva rezultira fuzijom bubrega. Manje od 15% slučajeva su nefuzionisane ektopije bubrega. Kad je riječ o ektopičnoj fuziji bubrega, najčešće je ektopičan lijevi bubreg, smješten na desnoj strani i parenhimskim mostom vezan/fuzionisan za desni bubreg. Veća je incidenca pojave ove razvojne anomalije kod muškaraca nego kod žena, u omjeru 2:1. Rijetka je i javlja se u omjeru 1:7.000 slučajeva.

Reference

1. Crossed renal ectopia, Last revised by Ammar Ashraf on 21 Jul 2023
2. Crossed fused renal ectopia, Last revised by Mostafa El-Feky on 26 Nov 2023
3. Crossed fused renal ectopia, Case contributed by Kewal Arunkumar Mistry

ERATUM

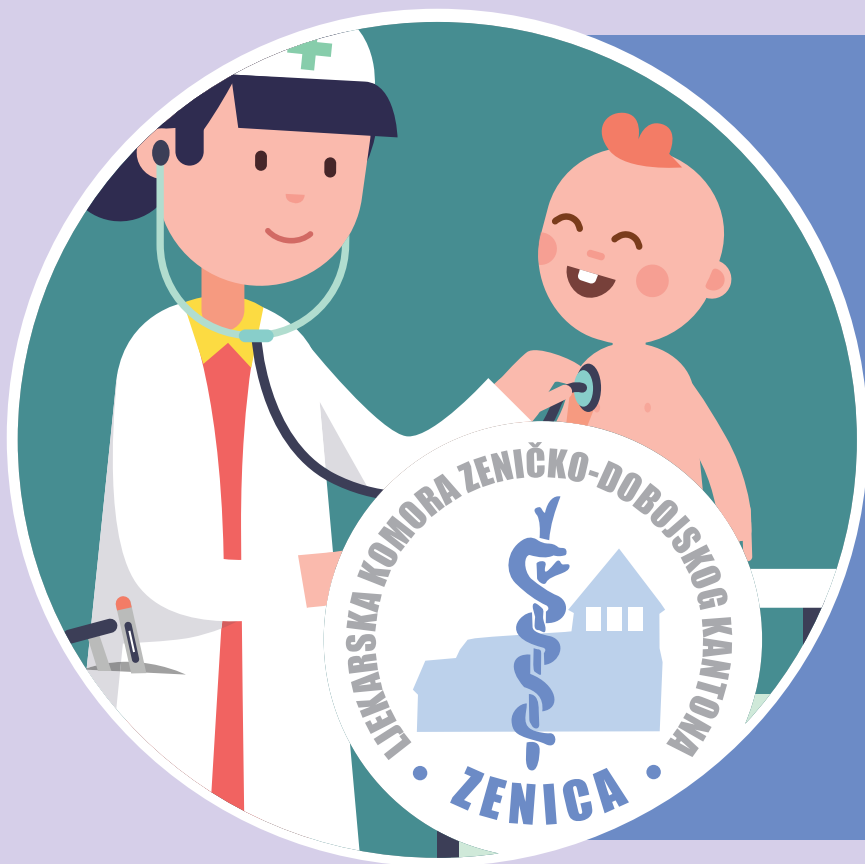
U radu pod nazivom "STURGE - WEBER SINDROM - RANA DIJAGNOSTIKA I NJEN ZNAČAJ U PRAĆENJU DALJEG KLINIČKOG TOKA?" autora Muamera Husika, Lamija Džidić-Hukeljić, Jasmina Kadribašić, Amila Alić objavljenom u časopisu "Bilten Ljekarske komore" broj 35. došlo je do tehničke greške, u redoslijedu autora. Ovom prilikom se izvinjavamo autorima i čitaocima. Uz saglasnost autora, u ovom broju objavljujemo ispravku.

Prikaz slučaja

STURGE - WEBER SINDROM - RANA DIJAGNOSTIKA I NJEN ZNAČAJ U PRAĆENJU DALJEG KLINIČKOG TOKA

Sturge – Weber sindrom

Muamera Husika, Lamija Džidić-Hukeljić, Jasmina Kadribašić, Amila Alić



Drugi pedijatrijski dani Prilog uz Bilten