

Izdavačka delatnost Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, Novi Sad, Vase Stajića 9
Glavni i odgovorni urednik: prof. dr GORDANA DEVEČERSKI

MEDICINSKI PREGLED
ČASOPIS DRUŠTVA LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PRVI BROJ JE ŠTAMPAN 1948. GODINE.

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

Pomoćnici urednika
Doc. dr BILJANA SRDIĆ
Doc. dr VLADIMIR PETROVIĆ

REDAKCIJSKI ODBOR

Predsednik: prof. dr PETAR SLANKAMENAC
Sekretar: prof. dr VIKTOR TILL

Prof. dr STOJANKA ALEKSIĆ, Hamburg
Prof. dr KAREN BELKIĆ, Stockholm
Prof. dr JEAN-PAUL BEREGI, Lille Cedex
Prof. dr JELA BOROTA, Novi Sad
Prof. dr MILAN BREBERINA, Novi Sad
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr GROZDANA ČANAK, Novi Sad
Prof. dr IVAN DAMJANOV, Kansas City
Prof. dr DRAGAN DANKUC, Novi Sad
Prof. dr GORDANA DEVEČERSKI, Novi Sad
Prof. dr RAJKO DOLEČEK, Ostrava
Prof. dr MIRJANA ĐERIĆ, Novi Sad
Prof. dr SRĐAN ĐURĐEVIĆ, Novi Sad
Prof. dr VERA GRUJIĆ, Novi Sad
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR, Novi Sad
Prof. dr JÁNOS JAKÓ, Budapest
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr DRAGAN KATANIĆ, Novi Sad
Prof. dr ALEKSANDAR KIRALJ, Novi Sad
Prof. dr ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, Novi Sad
Prof. dr DRAGAN KOVAČEVIĆ, Novi Sad

Prof. dr SMILJANA MARINKOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr MARIOS MARSELOS, Ioannina
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA, Novi Sad
Prof. dr MIROSLAV MILANKOV, Novi Sad
Prof. dr IGOR MITIĆ, Novi Sad
Prof. dr NADA NAUMOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr ANA OROS, Novi Sad
Prof. dr VERA JERANT-PATIĆ, Novi Sad
Prof. dr LJUBOMIR PETROVIĆ, Novi Sad
Prof. dr MIODRAG RADULOVAČKI, Chicago
Prof. dr JOVAN RAJS, Danderyd
Prof. dr ALEKSANDAR ROZENBERGER, Haifa
Prof. dr PETAR E. SCHWARTZ, New Haven
Prof. dr PETAR SLANKAMENAC, Novi Sad
Prof. dr VIKTOR TILL, Novi Sad
Prof. dr TAKASHI TOYONAGA, Kobe
Prof. dr KONSTANTIN VIKTOROVIĆ SUDAKOV, Moskva
Prof. dr NADA VUČKOVIĆ, Novi Sad
Doc. dr ZORAN VUJKOVIĆ, Banja Luka
Prof. dr PETAR VULEKOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr RELJA ŽIVOJNOVIĆ, Antwerpen

Lektori za srpski jezik: Dragica Pantić i Biljana Batić
Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić
Tehnički sekretar: Vesna Šaranović
Tehnička priprema: „Grafit“, Novi Sad
Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 700 primeraka. Pretplata za pojedince sa teritorije Srbije za 2012. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.
Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

**Rukopisi se dostavljaju sekretaru Redakcijskog odbora časopisa »Medicinski pregled« na adresu:
Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Stajića 9,
Tel. 021/528-767; Tel/Fax. 021/521-096;
E-mail: dlv@neobee.net; Web: www.dlv.org.rs**

Štamparija: Uprava za zajedničke poslove pokrajinskih organa - Odsek za poslove štamparije

SADRŽAJ

ORIGINALNI NAUČNI RADovi

Siniša Mirković, Ana Tadić, Tatjana Đurđević Mirković i Aleksandra Levakov KOMPARATIVNA ANALIZA TAČNOSTI DIJAGNOZE HRONIČNIH PERIAPIKALNIH PROCESA KLINIČKIM I HISTOPATOLOŠKIM PREGLEDOM.....	277-280
Vesna Novak, Petar Bošnjaković, Saša Ristić, Aleksandar Kostić, Boban Jelenković i Martin Novak OKLUZIJA ARTERIJE MAKSILARIS U LEČENJU NEURALGIJE NERVUSA TRIGEMINUS.....	281-284
Ivana Naumov i Atila Fenjeviš PILOT PROGRAM – DETEKCIJA TUMORA DEBELOG CREVA KOD ISPITANIK A SEVERNOBANATSKOG OKRUGA.....	285-288
Dragana Unić Stojanović, Vojislava Nešković i Ivan Ilić EFEKTI EPIDURALNE ANALGEZIJE PRIMENOM RAZLIČITIH KONCENTRACIJA BUPIVAKAINA TOKOM KOMBINOVANE OPŠTE I EPIDURALNE ANESTEZIJE.....	289-293

PREGLEDNI ČLANCI

Dušana Dobanovački, Biljana Lučić Prostran, Dragan Šarac, Jelena Antić, Mirjana Petković i Tanja Lakić PREPUCIJUM KOD DEČAKA I ADOLESCENATA – ŠTA, KADA, KAKO?.....	295-300
Zorica Jovanović MEHANIZMI NEURODEGENERACIJE KOD ALCHAJMEROVE BOLESTI.....	301-307

STRUČNI ČLANCI

Desanka Grković, Tatjana Bedov, Vladimir Čanadanović, Nikola Babić i Sava Barišić VIDNA OŠTRINA NAKON OPERATIVNOG LEČENJA MENINGEOMA OPTOHIJAZMALNE REGIJE.....	309-314
Dejan Mitić, Vesna Kopitović, Jasmina Popović, Stevan Milatović, Marin Bašić i Mirjana Milojević REZULTATI PROGRAMA VANTELESNE OPLODNJE NA KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO KLINIČKOG CENTRA NIŠ.....	315-318
Ljiljana Vasić i Predrag Đurđević OŠTEĆENJE PLUĆA JONIZUJUĆIM ZRAČENJEM – ETIOPATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA, RADIOLOŠKE KARAKTERISTIKE I LEČENJE.....	319-325
Maja Olujić, Ana Oros, Aleksandra Bregun Doronjski i Gordana Velisavljev Filipović FAKTORI ZADATI ROĐENJEM I PRIMENA KISEONIKA U ODNOSU NA POJAVU PREMATURENE RETINOPATIJE.....	326-330

PRIKAZI SLUČAJEVA

Igor Meljnikov, Petar Vuleković, Tomislav Cigić, Vladimir Borišev, Aleksandar Milojević i Stevan Iđuški TRETMAN PACIJENTA DEČJEG UZRASTA SA RUPTURIRANOM INTRAKRANIJALNOM ANEURIZMOM – PRIKAZ SLUČAJA.....	331-336
Branislava Ilinčić, Veljko Crnobrnja, Romana Mijović, Radmila Žeravica, Ana Jakovljević i Vuk Kadić POLIOSTOTIČNA PADŽETOVA BOLEST KOSTIJU – DIJAGNOSTIČKA DILEMA U OTKRIVANJU KOŠTANIH METASTAZA KARCINOMA PROSTATE.....	337-340
Nenad Lalović, Nikolina Dukić Vladičić, Radmil Marić, Mirjana Ćuk, Milan Simatović i Dragana Jokanović MASIVNO KRVARENJE IZ GORNJIH PARTIJA DIGESTIVNOG TRAKTA UZROKOVANO GASTROINTESTINALNIM STROMALNIM TUMOROM ŽELUCA – PRIKAZ SLUČAJA.....	341-345

ISTORIJA MEDICINE

Rade R. Babić i Gordana Stanković Babić MEDICINA U NOTAFILJI – II DEO.....	347-350
---	---------

CONTENTS

ORIGINAL STUDY

- Siniša Mirković, Ana Tadić, Tatjana Đurđević Mirković and Aleksandra Levakov*
COMPARATIVE ANALYSIS OF ACCURACY OF DIAGNOSIS OF CHRONIC PERIAPICAL LESIONS MADE BY CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION..... 277-280
- Vesna Novak, Petar Bošnjaković, Saša Ristić, Aleksandar Kostić, Boban Jelenković and Martin Novak*
OCCLUSION OF MAXILLARY ARTERY IN TREATMENT OF TRIGEMINAL NEURALGIA..... 281-284
- Ivana Naumov and Atila Fenjveši*
PILOT PROGRAMME – DETECTION OF COLON TUMOUR IN SUBJECTS LIVING IN THE DISTRICT OF NORTHERN BANAT... 285-288
- Dragana Unić Stojanović, Vojislava Nešković and Ivan Ilić*
EFFECTS OF EPIDURAL ANALGESIA USING DIFFERENT CONCENTRATIONS OF BUPIVACAINE DURING COMBINED GENERAL AND EPIDURAL ANESTHESIA..... 289-293

REVIEW ARTICLES

- Duška Dobanovački, Biljana Lučić Prostran, Dragan Šarac, Jelena Antić, Mirjana Petković and Tanja Lakić*
PREPUCE IN BOYS AND ADOLESCENTS: WHAT, WHEN, AND HOW?..... 295-300
- Zorica Jovanović*
MECHANISMS OF NEURODEGENERATION IN ALZHEIMER'S DISEASE..... 301-307

PROFESSIONAL ARTICLES

- Desanka Grković, Tatjana Bedov, Vladimir Čanadanović, Nikola Babić and Sava Barišić*
POSTOPERATIVE VISUAL RECOVERY FOLLOWING SURGICAL TREATMENT OF SUPRASELLAR MENINGIOMAS..... 309-314
- Dejan Mitić, Vesna Kopitović, Jasmina Popović, Stevan Milatović, Marin Bašić and Mirjana Milojević*
RESULTS OF IN VITRO FERTILIZATION CYCLES AT THE CLINIC FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, CLINICAL CENTER OF NIŠ..... 315-318
- Ljiljana Vasić and Predrag Đurđević*
RADIATION-INDUCED LUNG DAMAGE- ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, IMAGING FINDINGS AND TREATMENT..... 319-325
- Maja Olujić, Ana Oros, Aleksandra Bregun Doronjski and Gordana Velisavljev Filipović*
FACTORS GIVEN BY BIRTH AND OXYGENOTHERAPY IN RELATION TO DEVELOPMENT OF RETINOPATHY OF PREMATURITY..... 326-330

CASE REPORT

- Igor Meljnikov, Petar Vuleković, Tomislav Cigić, Vladimir Borišev, Aleksandar Milojević and Stevan Iđuški*
TREATMENT OF PEDIATRIC PATIENT WITH RUPTURED INTRACRANIAL ANEURYSM - CASE REPORT..... 331-336
- Branislava Ilinčić, Veljko Crnobrnja, Romana Mijović, Radmila Žeravica, Ana Jakovljević and Vuk Kadić*
POLYOSTOTIC PAGET'S DISEASE OF BONE: DIAGNOSTIC DILEMMA IN DETECTION OF BONE METASTASES FROM PROSTATE CANCER..... 337-340
- Nenad Lalović, Nikolina Dukić Vladičić, Radmil Marić, Mirjana Čuk, Milan Simatović and Dragana Jakanović*
MASSIVE HEMORRHAGE OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT CAUSED BY GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF THE STOMACH – CASE REPORT..... 341-345

HISTORY OF MEDICINE

- Rade R. Babić and Gordana Stanković Babić*
MEDICINE IN NOTAFILIA – PART II..... 347-350

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Faculty of Medicine Novi Sad
Clinic for Dentistry of Vojvodina, Department of Oral Surgery¹
Clinical Centre of Vojvodina
Clinic for Nephrology and Clinical Immunology²
Centre for Pathology and Histology³

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.314-002-071
UDK 616.314-002-091.8
DOI: 10.2298/MPNS1208277M

COMPARATIVE ANALYSIS OF ACCURACY OF DIAGNOSIS OF CHRONIC PERIAPICAL LESIONS MADE BY CLINICAL AND HISTOPATOLOGICAL EXAMINATION

*KOMPARATIVNA ANALIZA TAČNOSTI DIJAGNOZE HRONIČNIH PERIAPIKALNIH PROCESA
KLINIČKIM I HISTOPATOLOŠKIM PREGLEDOM*

Siniša MIRKOVIĆ¹, Ana TADIĆ¹, Tatjana ĐURĐEVIĆ MIRKOVIĆ² and Aleksandra LEVAKOV³

Summary – Introduction. The preliminary diagnosis of chronic periapical lesions is made on the basis of clinical symptoms and radiographs, which is a reliable diagnostic tool, but it has only a subsidiary role since histopathological verification is essential for the definitive diagnosis. This study was aimed at diagnosing removed chronic periapical lesions and classifying them by size as well as at comparing the clinical diagnoses with histopathological results. **Material and Methods.** The study included 34 patients diagnosed with chronic periapical process by applying clinical examination and radiography. The removed chronic periapical lesions were processed according to classical histological technique and analyzed by hematoxylin and eosin staining protocol. **Results.** According to histopathological analysis 53% of chronic periapical lesions were periapical granulomas and 47% were radicular cysts. The size of the lesions ranged from < 9 mm (70% of lesions), 9 to 20 mm (18% of lesions) and > 20 mm (12% of lesions). The histopathological examination revealed that clinical diagnosis was wrong in 26% of cases. **Conclusion.** A statistically significant difference between clinical and histopathological diagnosis has been found. The histopathological findings strongly suggest the necessity of complete curettage of lesions sizing > 20 mm in order to prevent recurrences.

Key words: Periapical Diseases; Chronic Disease; Diagnosis; Diagnosis, Differential; Periapical Granuloma; Radicular Cyst; Histological Techniques

Introduction

Periapical lesions are the most common pathologic conditions which develop in the root tip of a non-vital tooth, resulting from the necrotic tissue of the root canal that constantly irritates the tissue in the apical region and causes chronic inflammation. Periapical lesions are usually classified according to their histological structures and features determined after surgical removal [1-3]. The classification of periapical processes should be regarded as a dynamic issue, having in mind all features of possible lesions. Thus, an acceptable classification, suggested by Spatafore (1990), encompasses a wide range of lesions such as periapical granuloma, radicular cyst, periapical scar, and other lesions [4].

Most commonly, in about 90% of the cases, clinically and radiologically diagnosed and treated lesions belong to the group of periapical granulomas and cysts. However, a range of other lesions caused by developmental, metabolic, odontogenic or neoplastic disorders, which strongly resemble the inflammatory processes on radiographs, can be de-

tected in the periapical region. Treatment of periapical lesions includes surgical approach and complete curettage of the lesion from the jawbone. Surgical treatment of periapical lesions on the upper and lower molars is a specific and demanding procedure because of the important anatomical structures in the operation field. Therefore, a histopathological examination of removed tissue is essential after surgical removal of periapical lesion.

This procedure presents a reasonable approach due to the fact that the applied therapeutic procedure should ensure the effective healing, and in case of other lesions, subsequent additional treatment after biopsy is necessary. This orientation should be strictly adhered to, regardless of the overall knowledge on the nature of periapical lesions. The basic surgical postulate that "once the tissue is obligatory removed, it must be microscopically examined" should be strictly followed [5,6].

It is of paramount clinical importance to differentiate a periapical granuloma from the initial-stadium cyst, as a successful endodontic therapy of the granuloma is likely to be possible, which is not the case in the

Abbreviations

CRAP – chronic periapical process

initial-stadium cysts. Preoperative differential diagnosis of granulomas and cysts is still a major diagnostic challenge for the dentist. This issue was comprehensively addressed by numerous researchers, and most of them agree that reliable diagnosis is not possible based on radiographic examination alone. A stereotypic and formerly widespread radiological classification, according to which lesions less than 1 cm in diameter are classified as granulomas and larger ones as radicular cysts, is nowadays considered unreliable and inaccurate. Numerous recent research indicated a high level of disagreement between radiological diagnosis and histopathological findings in periapical lesions [5].

Periapical granulomas and radicular cysts cannot be differentiated based on radiographic evidence alone; however, radiolucency size of 1.6 cm and above or 200 mm² suggests, with high probability, the presence of radicular cyst. Generally, the cysts tend to be larger, but an accurate differentiation upon this criterion is not possible as there are large granuloma and small cysts. Radiolucency of radicular cyst in a radiograph is commonly round or of ovoid structure, with narrow and opaque margin of the surrounding bone. Sometimes, in case of rapid cyst growth, the lack of peripheral opacity can be observed. Long-standing cysts can result in root resorption of the affected tooth and even the adjacent one [5,6].

The reliability rate of radiographic examination is 52.7%. Preliminary diagnosis of radicular cyst is established upon clinical symptoms and a radiograph, which is considered a reliable method, though auxiliary one. Final diagnosis definitely requires histopathological confirmation [4].

The aims of research:

1. To establish histopathological diagnosis of removed chronic periapical processes (CPAP);
2. To compare clinical diagnosis with histopathological findings;
3. To classify chronic periapical processes according to size.

Material and Methods

The research was designed as a prospective clinical study carried out at the Department of Oral Surgery of the Clinic for Dentistry of Vojvodina and Centre for Pathology and Histology of the Clinical Centre of Vojvodina in Novi Sad. The research encompassed 34 patients of both sexes, aged between 18 and 70. After clinical examination and radiograph analysis, a chronic periapical process in the intercanine sector of the upper jaw was diagnosed in all patients. The criteria for establishing clinical diagnosis based on RTG scan were as following:

1. Status of lamina dura;
2. Status of periodontal membrane;
3. Preservation of alveolar bone architecture;
4. Status of canal structures;
5. Canal permeability rate;

6. The size of pathological change expressed in millimetres

The measured periapical lesions were distributed into three groups:

1. 5 – 9 mm
2. 9 – 20 mm
3. > 20 mm

After establishing clinical diagnosis, surgical treatment of CPAP was performed including resection (apicotomy) of the affected tooth root top and curettage of the periapical lesion.

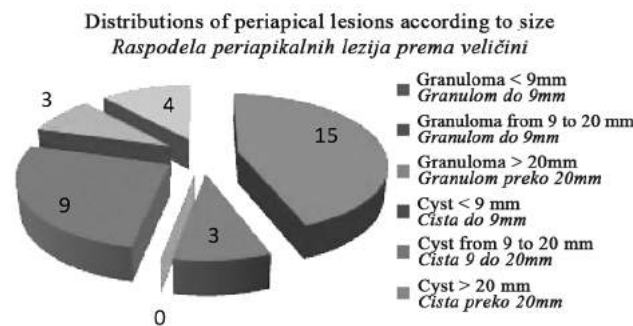
The removed periapical lesions were processed, i.e. 5-µm tissue sections were fixed in 4% formalin, embedded in paraffin and stained by standardized hematoxylin and eosin technique.

Results

Out of total 34 periapical lesions 18 (53%) were histopathologically classified as periapical granulomas, whereas 16 (47%) were radicular cysts (**Graph 1**).

According to the size demonstrated in the radiographic image, periapical lesions were distributed into three groups. Out of the total number of periapical lesions, 24 (70%) sized < 9 mm, 6 (18%) ranged from 9 to 20 mm, whilst 4 (12%) were > 20 mm in size (**Graph 1**).

According to histopathological analysis of periapical lesions ranging from 5-9 mm in size, periapical granulomas and radicular cysts were diagnosed in 15 (62%) and 9 (38%) cases, respectively (**Graph 1**).



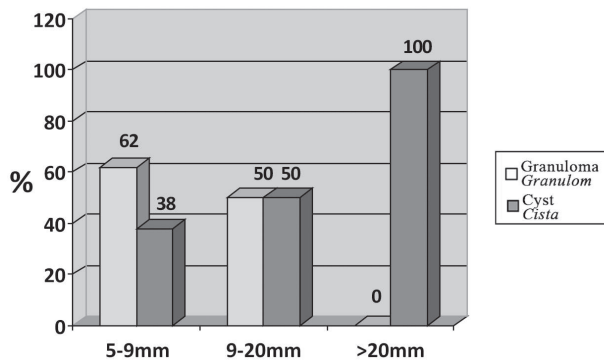
Graph 1. Incidence of periapical lesions according to size
Grafikon 1. Zastupljenost periapikalnih lezija prema veličini

In the group of periapical lesions ranging from 9 mm to 20 mm, three lesions were classified as granulomas and the same number were classified as cysts (**graphs 1 and 2**).

Periapical lesions > 20 mm in size were histopathologically classified as radicular cysts (**Graph 2**).

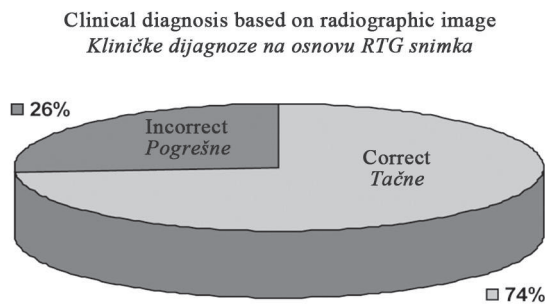
Histopathological analysis of specimens revealed that a wrong clinical diagnosis, which was based on radiographic examination alone, was established in nine patients (26%) out of total 34 cases (**Graph 3**).

Proportional representation of accurate and wrong clinical diagnoses of periapical granuloma is displayed in **Graph 4**.



Graph 2. Proportional representation of granuloma and radicular cysts according to lesion dimension (mm)

Grafikon 2. Procentualna zastupljenost granuloma i cista kod lezija u zavisnosti od veličine lezije

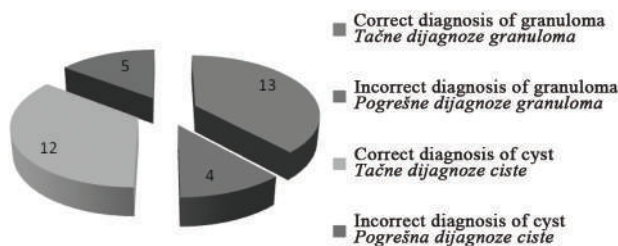


Graph 3. Proportional representation of the accuracy of clinical diagnosis compared to the histopathological examination

Grafikon 3. Procentualni prikaz tačnosti kliničke dijagnoze u odnosu na histopatološki nalaz

Proportional representation of accurate and wrong preliminary clinical diagnoses of radicular cysts is presented in **Graph 4**.

Distribution of periapical lesions according to accuracy of diagnosis
Raspodela periapikalnih lezija prema tačnosti dijagnoze



Graph 4. Incidence of periapical lesions according to diagnosis accuracy

Grafikon 4. Zastupljenost periapikalnih lezija u odnosu na tačnost dijagnoze

Statistical analysis of the obtained data, using the χ^2 test, revealed a statistically significant difference between accurate and wrong clinical diagnoses (**Table 1**).

Discussion

Upon microscopic examination of histological specimens of extirpated material only chronic periapical

Table 1. Statistical significance of correct and incorrect clinical diagnosis

Tabela 1. Prikaz značajnosti razlike klinički tačnih i netačnih dijagnoza

	Po	Oč	Po - Oč	(Po - Oč)	(Po - Oč)
Correct clinical diagnosis					
Incorrect clinical diagnosis					
Granuloma	13	4	9	81	20,25
Granulom					
Cyst/Cista	12	5	7	49	9,8
Total/Ukupno	25	9			30,5

$\chi^2 = 30.5; \chi^2 t = 3.841; \chi^2 > \chi^2 t; p < 0.05$

lesions were diagnosed, i.e. periapical granulomas and radicular cysts. Chronically inflamed connective tissue lacking lumen and epithelial envelope indicated periapical granulomas. Chronically inflamed connective tissue containing epithelium-lined cyst cavity suggested the existence of radicular cyst. Stratified squamous epithelium without keratinisation was the most prevalent, whereas in some cases the presence of keratinized stratified squamous epithelium or parakeratosis was observed.

The results of our research revealed the incidence of radicular cysts and periapical granulomas of 47% and 53%, respectively. It is noteworthy that 100% of chronic periapical lesions examined in our study belonged to the group of periapical granulomas and cysts. Histopathological findings of several other research studies revealed somewhat different incidence of chronic periapical lesions. In a study that included 227 chronic periapical lesions, histopathological analysis confirmed the incidence of radicular cysts and periapical granulomas to be 84.1% and 15.9%, respectively [7]. Another clinical study, which encompassed 164 patients with chronic periapical process, established the presence of radicular cysts in 54.88% cases and periapical granulomas in 45.12% cases [8]. The results were obtained using histopathological examination. In the radiograph, radicular cysts appear as more or less clearly margined round or oval radiolucency surrounded by an area of peripheral bone sclerosis in the region of root tip, which commonly protrudes into the cyst lumen. In more severe inflammation, frequent acute exacerbations or poor immune response of the host, the complete or partial lack of marginal condensation zone can be observed. Root resorption of the affected tooth may occur as well. Lamina dura and periodontal membrane are interrupted in the region of tooth root tip that protrudes into the cyst. Radiograph of smaller cysts is identical to the one of periapical granulomas, thus this diagnostic criterion is not applicable for cyst verification. Radiography is not considered a fully reliable diagnostic method for the assessment of radicular cysts incidence [5].

Of the 34 periapical lesions, wrong clinical diagnosis was established in 26% cases that were subsequently confirmed by histopathological analysis. An accuracy rate of preliminary diagnosis of 52.7% is reported in the literature, whereas the percentage of accurate preliminary clinical diagnosis in our study was 74%. A study carried out in our region, encompassing 145 cases, revealed a 30% rate of disagreement between radiological and histopathological diagnosis. Out of 17 established

radiography-based clinical diagnoses of periapical granuloma, 76% were accurate and 24% were wrong diagnoses, which was confirmed by histopathological finding. Furthermore, out of 17 clinical diagnoses of radicular cyst, 71% were accurate, whereas 29% were wrong diagnoses [9]. Brazilian authors, who compared clinical and histopathological diagnosis, reported levels of correlation between clinical and histopathological diagnosis of periapical granuloma and radicular cyst to be 61.97% and 76.27%, respectively [8].

Mortenson (1970) classified chronic periapical lesions into the following groups [1]:

1. Lesions 5-9 mm in size. 1/3 cysts, 2/3 parodontitis;
2. Lesions 9-20 mm in size. 1/3 parodontitis, 2/3 cysts;
3. Lesions larger than 20 mm, mostly cysts.

Based on our research and size of the periapical lesions, similar results were obtained:

1. Lesions up to 9 mm. ~ 1/3 cysts (37.5%), ~ 2/3 parodontitis (62.5%);

2. Lesions 9-20 mm in size. 1/2 cysts (50%), 1/2 parodontitis (50%);
3. Lesions larger than 20 mm. Cysts (100%).

Conclusion

According to the results obtained in our research, the following conclusions can be made:

1. Out of 34 lesions, histopathological analysis revealed the presence of granulomas and radicular cysts in 18 (53%) and 16 (47%) cases, respectively;

2. The disagreement between clinical diagnosis and histopathological findings was observed in 26% cases, which is considered to be a statistically significant difference in regard to the accuracy of established diagnosis;

3. The importance of accurate diagnosis of chronic periapical lesions, particularly of radicular cysts, strongly affects the extent of surgical procedure taking into consideration a high rate of recurrences that may result from such lesions.

References

1. Todorović Lj, Petrović V, Jurišić M, Kafedžiska Vračar V. Oralna hirurgija. 2. izd. Beograd: Nauka; 2007. str. 145-58.
2. Torabinejad M, Walton ER. Endodoncija: načela i prakse, 4. izd. Zagreb: Naklada Slap; 2009. str. 49-67.
3. Filipović V, i sar. Endodoncija. 4. izd. Beograd: Nauka; 2003. str. 145-55.
4. Primović S, Feher P, Marković D, Petrović Lj. Periapikalna hirurgija molara. Med Pregl 2000;53(1-2):55-8.
5. Petrović V, Čolić S. Periapikalne lezije. Beograd: Velarta; 2001. str. 31-5; 67-70.
6. Čolić S, Jurišić M, Jurišić V. Patofiziološki mehanizmi nastanka radikularnih cista vilice. Acta Chir Jugosl 2008;55(1):87-92.
7. Safi L, Adl A, Azar MR, Akbary R. A twenty-year survey of pathologic reports of two common types of chronic periapical lesions on Shiraz Dental School, Department of Endodontics. J Dent Res Dent Clin Dent Prosp 2008;2(2).
8. Lia RCC, et al. Clinical, radiographic and histological evaluation of chronic periapical inflammatory lesions, Dental School, University of Ribeirão Preto. J Appl Oral Sci 2004;12(2):117-20.
9. Sokolović M, Todorović LJ, Petrović V. Usporedna razmatranja rendgenoloških i histopatoloških dijagnoza radikularnih cista. Acta Stomatol Croat 1981;15:73.

Sažetak

Uvod

Preliminarna dijagnoza hroničnih periapikalnih procesa postavlja se na osnovu kliničkih simptoma i radiograma koji je pouzdano sredstvo u dijagnostici, ali ima samo pomoćnu ulogu jer je za konačnu dijagnozu neophodna histopatološka verifikacija.

Cilj rada bio je utvrđivanje histopatološke dijagnoze odstranjenih hroničnih periapikalnih procesa, njihova klasifikacija i upoređivanje postavljene kliničke dijagnoze sa histopatološkim rezultatima.

Materijal i metode

Ispitivanjem su obuhvaćena 34 pacijenta kod kojih je na osnovu kliničkog pregleda i analize rendgenskog snimka postavljena dijagnoza hroničnog periapikalnog procesa. Odstranjeni periapikalni procesi su obrađeni klasičnom histološkom tehnikom i bojeni metodom hematoksilin-eozin.

Ključne reči: Periapikalne bolesti; Hronične bolesti; Dijagnoza; Diferencijalna dijagnoza; Periapikalni granulom; Radikularna cista; Histopatološka analiza

Rad je primljen 18. VII 2011.

Prihvaćen za štampu 16. XI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:277-000.

Rezultati

Od svih periapikalnih procesa, na osnovu histopatološke analize, ustanovljeno je da 53% pripada periapikalnim granulomima, a 47% radikularnim cistama. Od ukupnog broja periapikalnih procesa 70% je bilo veličine < 9 mm, 18% veličine od 9 do 20 mm, a 12% je bilo > 20 mm. Nakon sprovedene histopatološke analize ustanovljeno je da je kod 26% slučajeva postavljena pogrešna klinička dijagnoza.

Zaključak

Postoji statistički značajna razlika između tačnih i pogrešnih kliničkih dijagnoza. Histopatološki nalaz ukazuje da lezije > 20 mm treba u potpunosti iskirirati tokom operacije da ne bi došlo do recidiva.

Klinički centar Niš
 Klinika za neurohirurgiju¹
 Klinika za radiologiju²
 Klinika za dečje interne bolesti³

Originalni naučni rad
 Original study
 UDK 616.833.15-009.7-08
 DOI: 10.2298/MPNS1208281N

OKLUZIJA ARTERIJE MAKSILARIS U LEČENJU NEURALGIJE NERVUSA TRIGEMINUS

OCCLUSION OF MAXILLARY ARTERY IN TREATMENT OF TRIGEMINAL NEURALGIA

Vesna NOVAK¹, Petar BOŠNJAKOVIĆ², Saša RISTIĆ², Aleksandar KOSTIĆ¹,
 Boban JELENKOVIĆ¹ i Martin NOVAK³

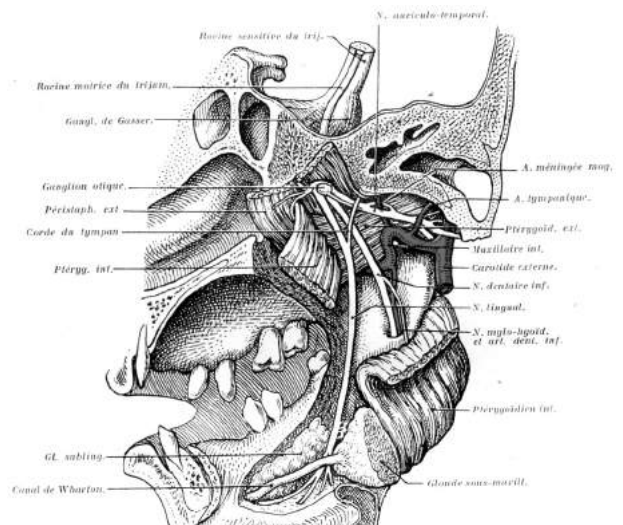
Sažetak – Uvod. Ovaj rad se bavi metodom lečenja jednog broja bolesnika s neuralgijom *n. trigeminus* koja je dosad svrstavana u idiopatske neuralgije i tretirana konzervativno. Kod ovih bolesnika dokazana je kompresija perifernih grana *n. trigeminus* vaskularnim elementima *a. maxillaris* u koštano-ligamentarnom prostoru baze lobanje i lica. **Materijal i metode.** Ispitivanje je izvedeno na 76 pacijenata koji su imali trigeminal neuralgiju. Kompresija je dokazana na osnovu kliničkog pregleda, angiografskih i elektrofizioloških ispitivanja. Endovaskularna okluzija *a. maxillaris* originalna je metoda i izvedena je na izabranim pacijentima. **Rezultati.** Ovom metodom lečeno je 76 bolesnika. Embolizaciju smo uradili kod 71 bolesnika okluzivnom spiralom, a kod tri gelfoanom. U dva slučaja načinjeno je podvezivanje *a. carotis externa*. **Zaključak.** Dobijen je efekat apsolutnog poboljšanja, verifikovanog elektrofiziološkom metodom i subjektivnom procenom bolesnika. **Ključne reči:** Trigeminalna neuralgija; Sindromi kompresije nerava; Terapijska embolizacija; Maksilarna arterija; Terapijski ishod

Uvod

Aretaeus, naslednik Hipokrata, još u II veku nove ere opisao je pojavu bola koji zahvata jednu polovinu obraza i usana [1], a slične simptome opisali su i pre 900 godina arapski lekari [2]. Wilfred Harris je do 1937. godine imao 2 000 zabeleženih slučajeva bolesnika sa ovakvom simptomatologijom [3]. Lečenje neuralgije *n. trigeminus* predstavlja problem neurohirurga, neurologa, stomatologa i drugih lekara. Primenom različitih medikamenata sa ciljem kupiranja bola krenulo se još od 1942. godine [4], a sa godinama broj primenjenih medikamenata je porastao. Ipak brojne neuralgije *n. trigeminus* i dalje ostaju rezistentne na primenjeni lek. Primena hirurških procedura, mikrovaskularna dekompresija [5], parcijalna senzorna trigeminalna rizotomija [6], kao i primena stereotaksične radiohirurgije [7] kod pojedinih neuralgija bio je izbor lečenja. Parestezije i ponovni recidivi neuralgija javili su se u 20–70% slučajeva nakon načinjene perkutane termorizotomije, glicerolo rizotomije ili balon kompresije nerava [8–11]. Uzrok neuralgija je često nepoznate etiologije te je verovatno to posledica velikog broja recidiva.

Činjenica da se presecanjem zadebljalog mišića kod kubitalnog sindroma *n. ulnaris* oslobađa pritiska a simptomi u vidu bola i parestezije nestaju [12], navela je na pomisao o postojanju bliskog kontakta *n. trigeminus* sa nekom strukturom. Sagledavajući anatomske strukture i pravac pružanja *a. maxillaris* i *n. trigeminus* primetio se njihov bliski kontakt (Slika 1) [13].

Polazeći od pretpostavke da sistolni talas u krvnom sudu (*a. maxillaris* i njenih grana) koji je dosta jak u tačkama bliskog kontakta sa granama *n. trigeminus* izaziva,



Slika 1. Tačke bliskog kontakta *n. trigeminus* i vaskularnih elemenata
 Fig. 1. The point of close contact between *n. trigeminus* and vascular elements

va, posle određenog vremena trajanja, demijelinizaciju vlakana samog nerva i shodno tome jake bolove tipa neuralgije, došli smo do zaključka da je za izlječenje neuralgije *n. trigeminus* potrebno prekinuti ili sniziti sistolni pulsni talas u krvnom sudu.

Okludirana *a. maxillaris* i njena morfološki izmenjena grana isključivanjem iz cirkulacije daje mogućnost grani *n. trigeminus*, sa kojim je u bliskom kontaktu i izaziva neuralgične smetnje, da zbog prestanka kompresije na nerv, on može da otpočne i završi proces remijelinizacije.

Skraćenice

EAM – embolizacija *a. maxillaris*
 KC – klinički centar

Sama remijelinizacija ima za posledicu definitivni prestanak neuralgijskih tegoba.

Materijal i metode

Pre početka intervencije kod bolesnika su bili načini sledeći pregledi:

1. Kompjuterizovana tomografija (CT) ili magnetna rezonancija (MR) mozga koji nisu pokazali prisustvo patološkog supstrata;

2. Evocirani potencijali (elektroneurografija *n. trigeminus*) od posebnog su značaja. Zahvaljujući elektrofiziološkom registrovanju blink, maseter i mandibularnog refleksa moguća je diferencijalna dijagnoza između centralnih i perifernih lezija petog nerva i to svake grane ponaosob. Ovo je metoda objektivizacije oštećenja grana *n. trigeminus*, a kasnija metoda praćenja oporavka;

3. Test po Matasu – kada se načini pritisak na *a. carotis externa* u predelu vrata, na strani prisutne neuralgije, dolazi do smanjenja ili prestanka bola.

Kod selektivno izabranih bolesnika primenjena je metoda okluzije *a. maxillaris*.

Okluzija je vršena hirurškim putem (podvezivanjem *a. carotis externa*) i intravaskularnom embolizacijom.

Embolizacija *a. maxillaris* originalna je i do sada jedinstvena metoda koju je prvi put kreirao dr B. Petrovića i primenjena je 1985. godine u Kliničkom centru (KC) Niš.

Kod grupe bolesnika, kod kojih je prethodnim metodama potvrđena iritacija *n. trigeminus* u tačkama bliskog kontakta u nastavku angiografske pretrage primenjena je embolizacija *a. maxillaris* (EAM) i njenih dostupnih grana koje su pokazivale morfološke ili funkcionalne promene.

Rezultati

U periodu 1988–2009. godine, u KC Niš embolizacija je urađena kod ukupno 76 bolesnika sa ciljem lečenja neuralgije *n. trigeminus*.

Kod 56 bolesnika (66,66%) neuralgija je bila prisutna na levoj strani, dok je 20 bolesnika (33,33%) bolovalo od neuralgije sa desne strane.

Ova pojava ukazuje na pretpostavku da je pulsni talas kroz levi karotidni sliv intenzivniji u odnosu na desni i potvrđuje da sistolni udar pulsog talasa izaziva demijelinizaciju u toku kontakta sa nervom.

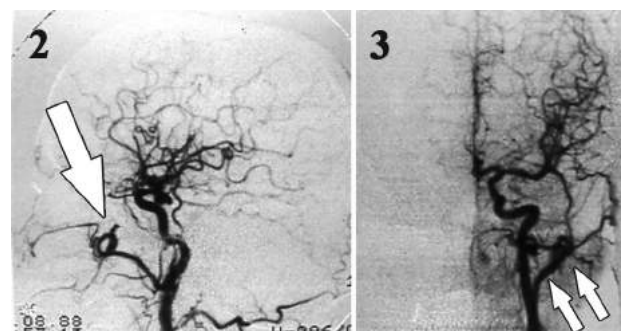
U grupi od 76 bolesnika na karotidnoj angiografiji, kod 71 bolesnika našli smo promene na maksimalnoj arteriji ili u njenim granama, dok kod 5 bolesnika tih promena nije bilo, ali se evidentirala izražena razlika na nalazu evociranih potencijala u odnosu na suprotnu stranu, pozitivan test po Matasu i jake neuralgijske tegobe.

Promene na arterijama su uglavnom teško prepoznatljive te se ovim može tumačiti i odsustvo morfoloških i funkcionalnih promena kod 5 bolesnika.

Od ukupnog broja okludiranih *a. maxillaris* nađene promene se mogu svrstati:

1. povećani tortuozitet *a. maxillaris* i njenih grana (arterijska klješta) – 26 bolesnika (**Slika 2**),

2. difuzna dilatacija arterijskog stabla – 22 bolesnika (**Slika 3**),



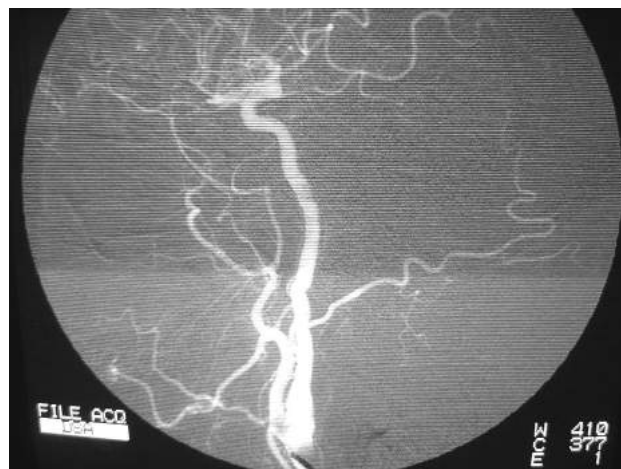
Slika 2. Povećan tortuozitet *a. maksilaris* (arterijska klješta)

Fig. 2. Increased tortuosity of *a. maxillaris*

Slika 3. Difuzna dilatacija arterijskog stabla

Fig. 3. Diffuse dilatation of arterial stem

3. stenozsa sa poststenotičnom dilatacijom – 14 bolesnika (**Slika 4**),



Slika 4. Stenozsa sa poststenotičnom dilatacijom

Fig. 4. Stenosis with poststenosis dilatation

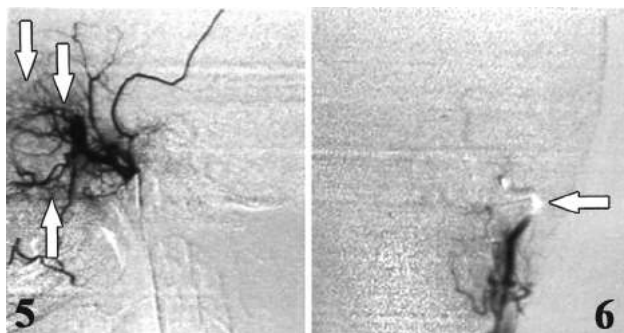
4. usporena cirkulacija krvi – 9 bolesnika (**Slika 5**),

5. bez angiografskih promena – 5 bolesnika.

Embolizaciju smo uradili kod 71 bolesnika okluzivnom spiralom, a kod 3 gelfoanom (**Slika 6**).

Kod 2 bolesnika, zbog nemogućnosti prolaska katetera, načinjeno je podvezivanje *a. carotis externa* sa ciljem isključivanja *a. maxillaris* iz protoka i prestanka dejstva udarnog pulsog talasa na nerv.

Kod jednog bolesnika, nakon podvezivanja *a. carotis externa* sa desne strane zbog istostrane neuralgije, stanje je bilo zadovoljavajuće tri meseca, a onda su se tegobe obnovile. Ponovljena karotidna angiografija pokazala je revaskularizaciju *a. maxillaris* od suprotne *a. carotis externa*. Nakon podvezivanja leve *a. carotis externa* tegobe su ponovo nestale.



Slika 5. Usporena cirkulacija krvi

Fig. 5. Slow blood circulation

Slika 6. Embolizovana a. maksilaris

Fig. 6. Embolisation of a. maxillaris

Kod tretirane grupe bolesnika (EAM) gubitak subjektivnih simptoma nastupio je kod 65 bolesnika neposredno u toku same intervencije, a kod 11 u toku narednog sata.

Komplikacija u toku intervencija nije bilo.

Kod 18 bolesnika nakon intervencije javila se blaga utrnulost lica i jezika u predelu inervacije *n. trigeminus* i spontano se izgubila u toku naredna 3-4 dana.

Kod 9 bolesnika, kod kojih je bila načinjena embolizacija, nakon nekoliko meseci došlo je do ponovnih tegoba u smislu neuralgije.

Na kontrolnoj angiografiji pokazalo se da je došlo do razgradnje okluzivnog materijala (gelfoana) kod 3 bolesnika, a kod 6 do izbacivanja spirale.

Korišćenjem okluzivne spirale u ponovnom aktu kod ovih bolesnika dobijeni su povoljni terapijski efekti bez recidiva.

Bolesnici su u toku EAM tretmana hospitalizovani na Klinici za neurohirurgiju KC u Nišu, a nakon tretmana zadržani su još 3 dana.

Posle 3 meseca načinjena je kontrola evociranih potencijala koja je kod svih pokazala poboljšanje u odnosu na prethodni nalaz, osim kod 9 prethodno navedenih kod kojih je načinjena reintervencija, a nakon koje su evocirani potencijali pokazali poboljšanje.

Diskusija

Lečenje neuralgije *n. trigeminus* danas i pored brojnih metoda predstavlja veliki problem. Javlja se veliki broj bolesnika sa ovakvom simptomatologijom koji se danas kreće i do 4 bolesnika na milion stanovnika godišnje [14]. Podela na kauzalne i idiopatske je interesantna zbog rezultata lečenja. Kauzalne se leče bez recidiva. Kod ovih vrsta neuralgija uzrok je poznat, pa uklanjanjem uzroka rešava se i problem neuralgije. Preciznu podelu kauzalnih neuralgija dao je De Marko J. K. [15], na one kod kojih je uzrok neuralgije promena u moždanom stablu, cisternalnom segmentu, segmentu Mekelove pećine, segmentu kavernoznog sinusa, ili nastaju zbog pritiska na periferne grane.

Idiopatske neuralgije su za nas bile interesantne zbog velikog broja recidiva i pored primene najagresivnijih operativnih zahvata ili drugog medikamentnog tretmana. Od velike pomoći bila je primena evociranih potencijala na osnovu koje je bilo moguće načiniti diferencijalnu dijagnozu između mezencefaličnih i pontinih lezija. Blink refleks u celini ima veliki klinički značaj kod brojnih oboljenja moždanog stabla a posebno u diferencijalnoj dijagnozi preganglijskih i postganglijskih lezija V nerva, svake grane ponaosob, kao i u diferencijalnoj dijagnozi i tzv. „paratrigeminalnog sindroma”. U slučaju neuralgije klinički i elektrofiziološki nalazi su negativni, dok u slučaju paratrigeminalnog sindroma nalazi su pozitivni jer je u pitanju organska lezija nerva, ganglion ili nukleusa. Druga elektrofiziološka mogućnost praćenja V nerva je i refleks masetera koji je bilateralan i sastoji se od eferentnog i aferentnog neurona *n. mandibularis*. Treća mogućnost praćenja je mandibularni refleks koji je isključivo unilateralan. Sastoji se od aferentnog neurona *n. mandibularis* za duboki senzibilitet i eferentnog motornog neurona istog nerva. Dakle grane za duboki senzibilitet koje polaze sa lica iz područja inervacije treće grane V nerva završavaju se u mezencefaličnom jedru *n. trigeminus*. Od ovog jedra polaze internuklearne veze koje idu do motornog jedra *n. trigeminus*, a od ovog jedra vlakna idu direktno do masetera koji je efektor ovog refleksa.

Polazeći od pretpostavke da sistolni talas u krvnom sudu (*a. maxillaris* i njenih grana) koji je dosta jak u tačkama bliskog kontakta sa granama *n. trigeminus* izaziva, posle određenog vremena trajanja, demijelinizaciju vlakana samog nerva i shodno tome jake bolove tipa neuralgije, došli smo do zaključka da je za izlečenje neuralgije *n. trigeminus* potrebno prekinuti ili sniziti sistolni pulsni talas u krvnom sudu.

Pošto okluzijom *a. maxillaris* ili njenih grana transfemoralmom angiografijom nije moguće načiniti bilo kakvu štetu po samog pacijenta odlučili smo da to načinimo sa ciljem terapije jedne grupe neuralgije *n. trigeminus*. Okludirana *a. maxillaris* i njene morfološki izmenjene grane, daju mogućnost grani *n. trigeminus*, sa kojim je u bliskom kontaktu i izaziva neuralgijske smetnje, da zbog prestanka kompresije na isti sama grana može da otpočne i završi proces remijelinizacije. Posledica je remijelinizacije smanjenje i najčešće potpuni prestanak neuralgijskih tegoba kao i poboljšanje nalaza na evociranim potencijalima. Mnogobrojne anastomoze *a. maxillaris* sa krvnim sudovima suprotne kao i istostrane *a. carotis* nisu dovoljne da izazovu pulsni talas kod okludirane *a. maxillaris* kao pre same okluzije, a istovremeno su dovoljne za revaskularizaciju svih koštano-mišićnih struktura ove regije. Kliničko poboljšanje kod bolesnika tretiranih ovom metodom je evidentno.

Zaključak

Prikazanom dijagnostičko-terapijskom metodom moguće je jedan broj idiopatskih, do sada nelečenih neuralgija *n. trigeminus* prevesti u grupu kauzalnih neuralgija dokazavši da je njihov uzrok iritacija nerva iz-

menjenim arterijskim krvnim sudovima u tačkama bliskog kontakta ovih anatomskih struktura.

Adekvatnom primenom endovaskularne embolizacije *a. maxillaris* ili njenih grana otklanja se iritacija i demijelinizacija *n. trigeminus* što dovodi do iščezavanja tegoba.

Literatura

1. Adams F. Translator on. The extant works of Aretaeus, the Cappadocian. London: Sydenham Society; 1856.
2. Perkin GD. Trigeminal neuralgia. *Curr Treat Neurol* 1999;1(5):458-65.
3. Harris W. The facial neuralgias. London: Oxford University Press; 1937.
4. Zakrzewska JM, Patsalos PN. Drugs used in the management of trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:439-50.
5. Barker FGII, Jannetta PJ, Bissonette DJ, et al. The long term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 1996;334:1077-83.
6. Broggi G, Flanzini A, Lasio G, et al. Long term results of percutaneous retrogasserian termorhizotomy for essential trigeminal neuralgia: considerations in 1000 consecutive patients. *Neurosurgery* 1990;26:783-7.
7. Maesawa S, Salame C, Flickinger J, Piriis S, et al. Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2001;94:14-20.
8. Lovely TJ, Jannetta PJ. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: surgical technique and long term results. *Neurosurg Clin North Am* 1997;8:11-29.
9. Fraioli B, Esposito V, Guidetti B, et al. Treatment of trigeminal neuralgia by thermocoagulation, glycerolisation, and percutaneous compression of the gasserian ganglion and/or retrogasserian rootlets: long-term and therapeutic protocol. *Neurosurgery* 1989;24:239-45.
10. Jho HD, Lundsford LD. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy: current techniques and results. *Neurosurg Clin North Am* 1997;8:63-74.
11. Slettebo H, Hirschberg H, Lindergard KF. Long term results after percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy in patients with trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir* 1993;122:231-5.
12. Jeon IN, Micić I, Lee BW, Lee LM, Kim PT, Stojiljković P. Simple in situ decompression for idiopathic cubital tunnel syndrome using minimal skin incision. *Med Pregl* 2010;63 (9-10):601-6.
13. Toldt H. Topografska i sistemska anatomija čovjeka: glava i vrat. Zagreb: Sveučilište; 1980.
14. Hollway T, Brosnan K. Trigeminal neuralgia. In: Moore JA, Newell DW, editors. *Functional neurosurgery. Part XI: neurosurgery*. London: Springer Verlag; 2005. p. 586-90.
15. De Marko JK, et al. Trigeminal neuropathy. *Neuroimaging Clin North Am* 1993;3:117.

Summary

vascular occlusion of a. maxillaris is the original method and it was carried out in selected patients.

Results

This method was applied in 76 patients. Embolisation was done in 71 patients by using occlusion spiral and gelfoan was used in 3 patients. Externa carotid artery ligation was done in 2 cases.

Conclusion

The effect of absolute improvement has been achieved and verified by electrophysiological method and subjective assessment of the patients.

Introduction

This paper deals with a treating method of trigeminal neuralgia classified so far as idiopathic neuralgias and treated conservatively. The study was aimed at proving the compression of peripheral branches of n. trigeminus in those patients by vascular elements of a. maxillaris within the bone-ligament space of the skull and the face base.

Material and Methods

The study sample consisted of 76 patients having trigeminal neuralgia. The compression was proved by clinical examination, by angiography and electrophysiological investigations.

Key words: *Trigeminal Neuralgia; Nerve Compression Syndromes; Embolisation, Therapeutic; Maxillary Artery; Treatment Outcome*

Rad je primljen 4. IX 2011.

Prihvaćen za štampu 18. I 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:281-284.

Opšta bolnica Senta
 Interno odeljenje¹
 Patomorfološka služba²

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.345-006(497.113)
 UDK 616.348-006(497.113)
 DOI: 10.2298/MPNS1208285N

PILOT PROGRAM – DETEKCIJA TUMORA DEBELOG CREVA KOD ISPITANIKA SEVERNOBANATSKOG OKRUGA

PILOT PROGRAMME – DETECTION OF COLON TUMOUR IN SUBJECTS LIVING IN THE DISTRICT OF NORTHERN BANAT

Ivana NAUMOV¹ i Atila FENJVEŠI²

Sažetak – Uvod. Tumori debelog creva među vodećim su tumorima u svetu, kako u Evropi tako i u našoj zemlji, i kod muške i kod ženske populacije. Cilj ovog rada bio je da utvrdi zastupljenost tumora debelog creva u grupi od 300 ispitanika kod kojih je urađena totalna kolonoskopija. **Materijal i metode.** Endoskopski pregledi izvedeni su pomoću *Fujinon* video-endoskopa. Hemokult test urađen je pomoću originalnog testa *ULTI Med Products Deutschland GmbH*. Uzorci biopsije poslani su patomorfološkoj službi na obradu i bojeni su metodom hematoksilin-eosin. **Rezultati.** Pregledana je grupa od 300 ispitanika, koja se sastojala od 144 muškarca (48%) i 156 žena (52%). Indikacija za donju endoskopiju bilo je manifestno krvarenje kod 52 pacijenta (17,33%). Hemokult test bio je pozitivan kod 79 pacijenata (26,33%). Na osnovu endoskopskog pregleda verifikovano je 25 polipa debelog creva (8,33%) i 14 malignih tumora debelog creva (4,60%) u ispitanoj grupi. Endoskopija je urađena kod 48 pacijenata koji su već bili operisani zbog karcinoma debelog creva (16%) i kod pet pacijenata kod kojih je urađena endoskopska polipektomija (1,66%). Za Hemokult test izračunati su senzitivnost (63%), specifičnost (55,8%) i prediktivnost za pozitivan nalaz (9,4%), a za negativan nalaz (95,8%) i sveukupna tačnost (56%) u poređenju s histološkim nalazom kao zlatnim standardom. **Diskusija.** Dobijeni rezultati upoređeni su s nalazima drugih autora. **Zaključak.** Na osnovu dobijenih rezultata i nalaza drugih autora možemo zaključiti da je neophodno sprovesti sistematske preglede osoba starijih od 45 godina u cilju ranog otkrivanja tumora debelog creva.

Cljučne reči: Karcinomi debelog creva; Pilot projekat; Kolonoskopija; Okultno krvarenje; Muško; Rana detekcija karcinoma; Srednjih godina; Stari; Stari preko 80 godina

Uvod

S obzirom na činjenicu da su maligni tumori debelog creva među vodećim tumorima i kod ženske i muške populacije u svetu [1], pa i kod nas, (Registar za rak Instituta za onkologiju Vojvodine – [2]) upriličen je stručni sastanak u Vladi Vojvodine, a pod pokroviteljstvom Pokrajinskog sekretarijata za zdravstvo i socijalnu politiku 2010. godine u Novom Sadu. Po ugledu na razvijene zemlje Evrope i sveta, započeo je projekat sistematskog pregleda stanovništva u Vojvodini starosti preko 45 godina *Haemoccult* testom, a potom pozitivnih ispitanika donjom endoskopijom. Ovo je naš skromni doprinos ovom problemu, s obzirom da je Gastroenterološka služba Internog odeljenja Bolnice u Senti jedan od centara u Vojvodini, gde se ovi pregledi rade svakodnevno. Međutim sistematski pregledi stanovništva još nisu započeti u našem regionu, ali se nadamo da će to biti uskoro. Ne smemo zaboraviti da je Vojvodina imala ozbiljne pilot studije populacionog skrininga kolorektalnog karcinoma *Haemoccult* testom kasnih osamdesetih, koje zbog društvenih događanja u tadašnjoj državi, nažalost, nisu prerasle u populacioni skrining Vojvodine [3,4].

Cilj rada bio je utvrđivanje zastupljenosti tumora debelog creva u grupi od 300 pacijenata kojima je urađena kolonoskopija i upoređivanje nalaza *Haemoccult* testa i histološkog nalaza karcinoma kolona.

Materijal i metode

Rad je retrospektivna studija u kojoj su obrađeni nalazi 300 ispitanika Gastroenterološkog kabineta Internog odeljenja Opšte bolnice u Senti u toku 2010/2011. godine. Grupa od 300 pacijenata formirana je na osnovu indikacija za kolonoskopiju i sve osobe su bile stanovnici opština Senta, Ada, Kanjiža, Čoka i Novi Kneževac – koje pripadaju Severnobanatskom okrugu. Kolonoskopije su rađene u svim slučajevima i to pomoću endo-video sistema „Fujinon” i aparatima za donju endoskopiju, a ciljane biopsije pomoću bioptera istog proizvođača (standard i aligator tip). Kabinet ima stub za elektrokoagulaciju i resekciju, kao i omče za polipektomiju istog proizvođača, što je omogućavalo i endoskopske polipektomije. Indikacije za kolonoskopiju bile su: manifestno krvarenje (nalaz sveže krvi u stolici), pozitivno okultno krvarenje, ranija operacija karcinoma kolona, ranije polipektomije, ulcerozni kolitis, Kronova bolest, smetnje u pasaži i pozitivna porodična anamneza za maligni tumor debelog creva.

Haemoccult test je rađen pretežno u Laboratorijskoj službi Bolnice, a raritetno u Laboratoriji Doma narodnog zdravlja u Senti. Korišćen je test proizvođača *ULTI Med Products Deutschland GmbH* (uvoznik Beohem d.o.o. Beograd). Nakon ciljane biopsije, biopati su istog dana dopremani u bočici sa formalinom Patomorfološ-

Skraćenice

CRC	– kolorektalni karcinom
HE	– hematoksilin-eozin
IBD	– inflamatorna bolest creva
IgII	– limfoglandule
PH	– patohistološki
TT	– telesna težina
SAD	– Sjedinjene Američke Države

koj službi a potom je vršeno kalupljenje, sečenje ručnim erbotomom i bojenje histoloških preparata metodom hematoksilin-eozin (HE). Hirurške intervencije obavljane su pretežno na Hirurškom odeljenju Bolnice u Senti, a ređe na Klinici za operativnu onkologiju Instituta za onkologiju u Sremskoj Kamenici.

Rezultati

U grupi od 300 ispitanika kojima je urađena kolonoskopija bilo je 144 muškaraca (48%) i 156 žena, što čini 52% slučajeva. Starosna struktura ukazuje da je najveći broj pacijenata bio u dobnim grupama 40–49 godina (32 ispitanika ili 10,70%), 50–59 godina (65 pacijenata ili 21,70% posmatrane grupe), 60–69 godina (99 obolelih odnosno 33% svih slučajeva) i konačno 70–79 godina (82 obolelih ili 27,30%). Daleko manje ispitanika bilo je u mladim, odnosno najstarijoj grupi pacijenata. Pacijenata starosti 20–29 godina bilo je svega četvoro (1,30%), 30–39 godina bilo je 13 obolelih (ili 4,30% slučajeva), dok pacijenata starosti 80–89 godina bilo je svega petoro (odnosno 1,60%). Svi ispitanici su imali indikacije za donju endoskopiju. Manifestno krvarenje (sveža krv u stolici) imalo je 52 ispitanika (17,33%), a pozitivno okultno krvarenje je nalaz kod njih 79 (što čini 26,33% slučajeva). Pasažne smetnje su problem za 71 pacijenta (23,66%), a pozitivnu porodičnu anamnezu navodi 45 ispitanika (15%). Ukupno 48 bolesnika (16%) došlo je na kontrolni endoskopski pregled nakon operacije malignog tumora kolona, a svega 5 obolelih nakon polipektomije (što čini 1,66% ispitanika).

U **Tabeli 1** prikazan je endoskopski nalaz ispitanika.

Kolonoskopski pregled sa ciljanom biopsijom i patohistološkom ekspertizom najpouzdaniji je metod u dijagnostikovanju tumora debelog creva. Od 25 dijagnostikovanih polipa, 9 je bilo lokalizovano u rektumu (36%),

Tabela 1. Endoskopski nalaz ispitanika**Table 1.** Endoscopic finding of a subject

Endoskopski nalaz/Endoscopic finding	Broj ispitanika/No of subjects	%
Proctitis chronica	15	5
Colitis chronica	64	21,30
Diverticulosis colonis	25	8,30
Colitis chronica ulcerosa	16	5,30
Morbus Crohn	3	1,00
Polypus colonis	25	8,33
Status post polypectomiam	5	1,66
Neoplasma malignum colonis	14	4,60
Status post operationem Ca colonis	48	16
Nodi haemorrhoidales	64	21,33
Fissura ani	3	1
Uredan nalaz/Good finding	18	6
Ukupno/Total	300	100

Tabela 2. Patohistološki nalaz ispitanika**Table 2.** Pathohistological finding of a subject

Patohistološki nalaz Pathohistological finding	Broj ispitanika No of subjects	%
Colitis chronica simplex	65	21,66
Colitis chronica ulcerosa	13	21,33
Morbus Crohn	2	0,66
Adenoma tubulare mucosae intestini coli	13	4,33
Adenoma tubulare hyperplasticus (metaplasticus) mucosae intestini coli	4	1,33
Adenoma tubulare villosum mucosae intestini coli	2	0,66
Adenoma tubulare mucosae intestini coli cum dysplasia	3	1
Adenocarcinoma intestini coli	14	4,66
Ulcus mucosae intestini coli	4	0,33
Uredan nalaz/Good finding	180	60
Ukupno/Total	300	100

13 u sigmi (52%), a 2 u descendentnom kolonu (8%) i jedan u transversalnom kolonu, što čini 4% svih slučajeva. Dijagnoza malignog tumora debelog creva postavljena je kod 14 ispitanika. Od tog broja, 5 je lokalizovano u rektumu (35,7%), 4 u sigmi (28,6%), 2 u descendentnom kolonu (14,28%) i po jedan na linealnoj (7,14% slučajeva) i hepaticičnoj fleksuri (takođe 7,14% slučajeva).

U **Tabeli 2** prikazan je patohistološki nalaz ispitanika.

Tabela 3 prikazuje nalaz testa na okultno krvarenje ispitanika.

Tabela 3. Nalaz testa na okultno krvarenje ispitanika (Haemoccult test)**Table 3.** Faecal occult blood test result of a subject (Haemoccult – test)

Oboljenje Disease	Positivno Positive	Negativno Negative	Svega Total
Carcinoma colonis	7 (4,02%)	4 (2,30%)	11
Polypus colonis	1 (0,58%)	7 (4,02%)	8
Status post operationem Ca colonis	2 (1,15%)	46 (26,43%)	48
Status post polypectomiam	0 (-)	4 (2,30%)	4
Colitis chronica ulcerosa	14 (8,05%)	2 (1,15%)	16
Nodi haemorrhoidales	52 (29,90%)	34 (19,50%)	86
Fissura ani	3 (1,70%)	0 (-)	3
Ukupno/Total	79 (45,50%)	95 (54,50%)	174

Ističemo da je kod 7 pacijenata (4,02%) test bio pozitivan, a kod njih je verifikovan maligni tumor debelog creva. Kod četvoro obolelih test je bio negativan (2,30%), mada su takođe imali dijagnostikovani karcinom kolona, a 3 pacijenta nisu prethodno testirani. *Haemoccult* test na okultno krvarenje upoređen je sa histološkim nalazom karcinoma debelog creva (kao „zlatni standard”) i izračunati su: senzitivnost 63%, specifičnost 55,8%, prediktivnost za pozitivni nalaz 9,4% a za negativni nalaz 95,8%, sveukupna tačnost 56%. Ukupno je kod 25 ispitanika (8,33%) verifikovano polip debelog creva u grupi od 300 pacijenata. Takođe je ukupno urađeno 17 endoskopskih polipektomija (što čini 5,6% posmatrane grupe) i iste su pretežno rađene u prvom aktu, a raritetno pri ponovljenoj kolonoskopiji nakon patohistološkog nalaza. Nakon dijagnostikovanja malignih tumora debelog creva kod 14 obolelih (4,66%) većina je operisana – 11 bolesnika, što čini 3,66% posmatrane grupe.

Tabela 4. Dijagnostičke vrednosti *Haemoccult* testa
Table 4. Diagnostic value of *Haemoccult* – test

Patohistološki nalaz karcinoma kolona/ <i>Pathohistological finding of colon cancer</i>			
	Oboleli od karcinoma kolona/ <i>Patients with colon cancer</i>	Bez karcinoma kolona/ <i>Without colon cancer</i>	Ukupno/ <i>Total</i>
<i>Haemoccult</i> -test Potvrđeno krvarenje/ <i>Verified bleeding</i>	7 Tačno pozitivno/ <i>True positive</i>	72 Lažno pozitivno/ <i>False positive</i>	74
<i>Haemoccult</i> test Bez krvarenja/ <i>Without bleeding</i>	7 Lažno negativno/ <i>False positive</i>	91 Tačno negativno/ <i>True positive</i>	95
Ukupno/ <i>Total</i>	11	163	174

Senzitivnost/*Sensitivity* = $7/11 = 0,63 = 63\%$; Specifičnost/*Specificity* = $91/193 = 0,56 = 56\%$; Sveukupna tačnost/*Accuracy* $t = (7 + 91)/174 = 0,56 = 56\%$; Prediktivnost/*Predictivity* = $7/11 = 0,63 = 63\%$; NPV = $91/196 = 0,56 = 56\%$

Tabela 4 i tekst ispod nje prikazuju matematičku izradu parametara za dijagnostičku vrednost *Haemoccult* testa.

Diskusija

Teodorović ističe učestalost karcinoma kolona (na 100.000 stanovnika 14,7 žena i 16,6 muškaraca), a za karcinom rektuma (na 100 000 stanovnika 7,7 ženskog i 11,9 muškog pola). Takođe navodi da je većina obolelih starosti preko 40 godina života [5]. Buranj je prvi uradio skrining program za tumore debelog creva u Vojvodini – još davne 1985. godine u opštini Ada (za stanovnike starosti 45–65 godina starosti) i 1986. i 1987. godine u opštini Bečej za stanovnike istih dobnih grupa. U Adi je ukupno testirano 2 791 stanovnik *Haemoccult* testom, a 122 je bilo pozitivno (4,04%). Donje endoskopije rađene su u Bolnici u Senti i tada je verifikovano 4 karcinoma i 15 polipa debelog creva. Autor citira podatke Jesenskog iz Zrenjanina, gde je skrining stanovništva na okultno krvarenje u stolici obuhvatio 2 710 građana i tada je njih 108 (3,91%) bilo pozitivno. Rektosigmoidoskopijom i irigografijom verifikovano je 7 malignih i 65 benignih tumora kolona [3,4]. Rosenberg u faktore rizika za nastanak neoplazmi ove lokalizacije navodi: dijetu sa dosta mesa i mesnih proizvoda, a malo celuloznih vlakana, hroničnu inflamatornu bolest creva, pozitivnu porodičnu anamnezu u smislu tumora debelog creva, prisustvo drugih karcinoma (dojke, ovarijuma, uterusa i dr.). Autor takođe ističe da na tumore kolona moramo pomisliti ako pacijent ima sledeće tegobe: pasażne smetnje (zatvor i proliv naizmenično), krv u stolici, recidivantni abdominalni bol, pojačanu peristaltiku, palpatornu tumefakciju u trbuhu, slabost i gubitak TT [6]. Guttiet iznosi rezultate ispitivanja grupe prosečnog rizika od 10 673 pacijenta, gde upoređuje nalaze *Haemoccult* II testa i imunohistohemijskog fekalnog testa na okultno krvarenje. Svim pozitivnim ispitanicima zatim je urađena kolonoskopija. U zaključku autor daje prednost imunotestu, pošto daje dva puta preciznije rezultate u odnosu na *Haemoccult* test [7]. Miladinov ističe da je karcinom ove lokalizacije drugi po učestalosti u Vojvodini sa mortalitetom od 13,47 do 47 na 100 000 stanovnika za muškarce i 15,46 do 31,20 na 100 000 za žene [8–10]. Kukić smatra da je rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma (CRC) jednako dobrom preživljavanju. Ona takođe naglašava da polipektomija benignih adenoma sprečava pojavu CRC, naročito kod polipa koji su veći od 20 mm [11]. Lubianca podvlači da je CRC na trećem mestu malignih oboljenja u SAD i na drugom mestu u pogledu mortaliteta od malignih bolesti na istoj teritoriji. Skrining programi se baziraju na *Haemoccult* I i II testovima, kao i na imunotestovima na okultno krvarenje i pregledom pozitivnih ispita-

nika donjom endoskopijom ili CT kolonografijom (virtuelnom kolonoskopijom) [12]. Gudurić se godinama bavi problematikom detekcije CRC u Vojvodini i 2009. godine je ispitao najveću grupu od 6 000 stanovnika *Haemoccult* testom ali nažalost ni ovi nalazi nisu bili dovoljni da ispitivanje preraste u opšti populacioni skrining tumora debelog creva u Pokrajini, što je realizovano tek krajem 2010. godine. U Program su uključeni gastroenterolozi, onkolozi i hirurzi KBC, Instituta za onkologiju i opštih bolnica, gde se rađe totalne kolonoskopije [13,14]. Young ističe da je Australija jedna od prvih zemalja u kojoj je rađen populacioni skrining test za kolorektalni karcinom. Oni su takođe dali prednost imunotestu u odnosu na *Haemoccult* test a svim pacijentima sa pozitivnim nalazom urađena je kolonoskopija [15]. Prema podacima Registra za rak Vojvodine, standardizovane stope incidencije karcinoma kolona iznosile su 26,7/100 000 muškaraca i 16,6/100 000 žena, a za karcinom rektuma 15,2 za muškarce i 8,5 za žene [2]. Mnogi autori u svojim stručnim radovima podvlače da se skrining programi tumora debelog creva rađe u Evropi, Severnoj Americi i Aziji. Oni ističu različite metode detekcije (kolonoskopiju, rektosigmoidoskopiju, CT i MR kolonografiju, endoskopsku kapsulu, i imunotestove u stolici i test na okultno krvarenje) [16–18]. Loitsch smatra da se *Haemoccult* test na okultno krvarenje najčešće koristi jer je jednostavan, neinvazivan i redukuje mortalitet od ovog oboljenja. On ističe da su imunotestovi u stolici ipak senzitivniji i specifičniji od testa na okultno krvarenje [19]. Richter podvlači da je CRC na trećem mestu kod obolelih od raka u Kanadi i zalaže se za sistematske preglede stanovništva iz tih razloga [20]. Whitlock prezentuje studije USPSTF, koja je predstavljala nacionalni skrining program kolorektalnog tumora 2002. godine u SAD. Obuhvatila je populaciju stariju od 50 godina i bazirala se na *Haemoccult* testu i imunofekalnom testu na okultno krvarenje i pozitivnih slučajeva na CT kolonografiji, odnosno donjoj endoskopiji. Autor smatra da je CT metoda predviđena samo za lezije kolona preko 10 mm i manje je senzitivna za tumorozne promene ispod promeutog dijametra [21].

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata i podataka iz nama dostupne literature možemo doneti sledeće zaključke: U grupi od 300 ispitanika kojima je urađena kolonoskopija verifikovano je 14 novootkrivenih karcinoma kolona i 25 polipa debelog creva.

Konačno je kod 39 ispitanika ili 13% od posmatrane grupe, pri sadašnjim pregledima postavljena dijagnoza benignih ili malignih tumora debelog creva.

Kod 14 ispitanika verifikovan je maligni tumor kolona a kod 7 pacijenata prethodno je *Haemoccult* test bio pozitivan, što čini čak 50% slučajeva sa dijagnostikovanim kolorektalnim karcinomom.

Potrebno je što pre započeti sistematske preglede stanovništva starijeg od 45 godina na tumore debelog creva.

Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Nathero C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 10 (internet). Lyon: International Agency for Research on Cancer; IARC Science Publications; 2010.
2. Registar za rak Vojvodine. Sremska Kamenica: Institut za onkologiju; 2007.
3. Burany B, Biro G, Prekajski M. Rezultati haemoccult screening-a stanovnika grada Ade od 45 do 65 godina starosti u cilju ranoog otkrivanja malignih neoplazmi debelog creva i rektuma. *Med Pregl* 1985;38(1-2):77-81.
4. Burany B, Beretka F, Džigurski Sekulić N. Rezultati multifaznog onkološkog populacionog skrininga u opštini Bečej 1986-1987 godine. *Med Pregl* 1987;43(1-2):55-60.
5. Teodorović J, Jereb B. Gastroenterologija (I-III). Beograd: Excelsior; 1998. str. 483-519.
6. Rosenberg R, Friess H, Ebert M, Schmid R. Colorectal cancer. Falk Foundation e. V. Available from: <http://www.falkfoundation.org/>
7. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutroux S, et al. Comprasion of guiac based and immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56(2):210-4.
8. Miladinov-Mikov M. Colorectal cancer epydemiology. *Arch Oncol* 2010;18(Suppl 1):1-13.
9. Miladinov-Mikov M. Epidemiologija raka debelog creva i rektuma. U: Gudurić B, Breberina M, Jovanović D. Rak debelog creva u Vojvodini. Novi Sad: VANU; Institut za onkologiju; 2009. str. 9-25.
10. Miladinov-Mikov M, Lukić N, Petrović T. Epidemiological characteristics of colo-rectal cancer in Vojvodina. In: Riboli E, Lam-

- bert R. Opportunities for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer; IARC Science Publications; 2002. p. 547-8.
11. Kukić B. Colonoscopy in diagnostics and therapy of colorectal carcinoma. 2 nd. French-Serbian Oncology Meeting, sept 2010: Colorectal-cancer. *Arch Oncol* 2010;18(Suppl 1):13.
12. Labianca R, Marrelli B. Screening and diagnosis for colorectal cancer present and future. *Tumori* 2010;96(6):889-901.
13. Gudurić B, Jovanović D, Breberina M, Petrović, Mikov M. Early detection of colorectal cancer in different ethnical groups in Vojvodina: pilot study. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 6):95.
14. Gudurić B, Breberina M, Jovanović D. Rak debelog creva u Vojvodini. Novi Sad: VANU; Institut za onkologiju; 2009. str. 280.
15. Young GP. Population-based screening for colorectal cancer: Australian research and implementation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(Suppl 3):S33-42.
16. Sidney IW, Sherlock P. Colorectal cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(6):131-48.
17. Ramona MM, Colin AOM. Colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol*. 2006;12(42):6747-50.
18. Walch JM, Terdiman JP. Colorectal screening. *JAMA*. 2003;289(10):1288-96.
19. Loitsch SM, Sharstri Y, Stein J. Stool test for colorectal screening – it's time to move? *Clin Lab*. 2008;54(11-12):4-6.
20. Richter S. Fecal DNA screening in colorectal cancer. *Ca J Gastroenterol*. 2008;22(7):631-3.
21. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted update systematic review for the U.S. *Ann Intern Med*. 2008;146:638-58.

Summary

Introduction

Tumours of the colon are among the leading neoplasms in the world as well as in Europe and our country both in the male and female population. The study was aimed at showing the incidence of colon tumour in a group of 300 subjects who had undergone total colonoscopy as well.

Material and Methods

The endoscopic examinations were performed by the Fujinon video endoscopes. The faecal occult blood test was done by the original test 'ULTI Med Products Deutschland GmbH'. The biopsy specimens were delivered to the Pathomorphological Service to be processed and stained by the method of Hematoksilin-eosin.

Results

A group of 300 subjects, consisting of 144 men (48%) and 156 women (52%) were examined. The indication for the lower endoscopy in 52 patients (17.33%) was manifest bleeding. The faecal occult blood test

was positive in 79 patients (26.33). The endoscopic examination verified 25 colon polyps (8.33%) and 14 malignant colon tumours (4.60%) in the examined group. The endoscopy was also performed in 48 patients who had been already operated for colon carcinoma (16%) and in 5 patients who had undergone endoscopic polypectomy (1.66%). Specificity, sensitivity and predictivity were calculated to be 55.8%, 63% and for positive finding 9.4% and for negative finding 95.8%, respectively, for the *Haemoccult* test as compared to the histological finding as a "gold standard".

Discussion

The obtained results were compared with the findings of other authors.

Conclusion

Our opinion, formed according to the obtained results and findings of other authors, is that it is necessary to perform systematic examination of people over 45 years of age for early detection of colon tumour.

Key words: Colonic Neoplasms; Pilot Projects; Colonoscopy; Occult Blood; Male; Female; Early Detection of Cancer; Middle Aged; Aged; Aged, 80 and over

Rad je primljen 17. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 16. XI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:285-288.

Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”, Beograd¹
 Vojnomedicinska akademija, Beograd²
 Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd³

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616-089.5 i UDK 615.211
 DOI: 10.2298/MPNS1208289U

EFEKTI EPIDURALNE ANALGEZIJE PRIMENOM RAZLIČITIH KONCENTRACIJA BUPIVAKAINA TOKOM KOMBINOVANE OPŠTE I EPIDURALNE ANESTEZIJE

EFFECTS OF EPIDURAL ANALGESIA USING DIFFERENT CONCENTRATIONS OF BUPIVACAINE DURING COMBINED GENERAL AND EPIDURAL ANESTHESIA

Dragana UNIĆ STOJANOVIĆ¹, Vojislava NEŠKOVIĆ² i Ivan ILIĆ³

Sažetak – Uvod. Torakalna epiduralna analgezija u kombinaciji s opštom anestezijom prihvaćeni je izbor anestezije u hiruriji abdominalne aorte. Međutim, postoje kontroverze u vezi s nivoom anestezije kao i doze i koncentracije primenjenog lokalnog anestetika. Cilj ove studije bio je da se utvrde efekti dveju različitih koncentracija epiduralnog bupivakaina na zahteve za sevofluranom i hemodinamičke parametre tokom operacije aorte pod kombinovanom epiduralnom/opštom anestezijom. **Materijal i metode.** Šezdeset bolesnika s liste za operaciju abdominalne aorte podeljeni su pomoću metode slučajnog izbora u dve grupe prema koncentraciji lokalnog anestetika korišćenog za epiduralnu anesteziju: grupa 1 (niska koncentracija) gde je korišćen 0,125% bupivakain; i grupa 2 (visoka koncentracija) gde je korišćen 0,5% bupivakain na početku a kasnije je koncentracija smanjena na 0,25%. Anestezija je održavana sevofluranom, doza je prilagođena da se postigne ciljane entropija 40–60. Merenja su obuhvatila inspiratorne koncentracije sevoflurana, krvni pritisak i otkucaje srca na početku i svakih pet minuta tokom operacije. **Rezultati.** Srčana frekvencija i sistolni arterijski pritisak bili su slični u obe grupe, ali su vrednosti inspiratorne koncentracije sevoflurana bile znatno više i varijabilnije kod epiduralne primene 0,125% bupivakaina. Vazopresori su korišćeni češće i u višim dozama u grupi gde je primenjen 0,5% bupivakain, a u istoj grupi je smanjen gubitak krvi i intravenska nadoknada tečnosti. **Zaključak.** Kad se koristi 0,5% bupivakain u kombinovanoj torakalnoj epiduralno/opštoj anesteziji kod operacije aorte, koncentracije sevoflurane su niže i manje varijabilne. Pored toga, smanjen je gubitak krvi i intravenska nadoknada tečnosti.

Gljučne reči: Epiduralna analgezija; Bupivakain; Opšta anestezija; Epiduralna anestezija; Lokalni anestetici; Sevofluran; Monitoring; Entropija; Hemodinamika; Abdominalna aorta + hirurģija

Uvod

Tehnika kombinovane primene opšte i epiduralne anestezije decenijama se koristi za izvođenje velikih abdominalnih i torakalnih hirurških intervencija [1]. Razlozi za primenu torakalne epiduralne anestezije i analgezije nalaze se u odličnoj preoperativnoj kontroli bola, poboljšanju plućne funkcije u postoperativnom periodu, preoperativnoj simpatičkoj blokadi i protekciji miokarda i obezbeđivanju rane ekstubacije [2].

Tokom kombinovane opšte i epiduralne anestezije za epiduralnu anesteziju (EA) koriste se lokalni anestetici (LA) u različitim koncentracijama, a doze medikamentata za opštu anesteziju primenjuju se prema telesnoj masi (uz korekciju doza kod bubrežnih, starijih, gojaznih i dr. bolesnika), somatskim i autonomnim kliničkim znakovima dubine anestezije ili, poslednjih godina, na osnovu vrednosti bispektralnog indeksa [3–5] i entropije [6,7], koji su uvedeni kao pokazatelji dubine anestezije [8]. Epiduralna anestezija blokira prenos bolnih impulsa iz hirurškog polja, a na supraspinalnom nivou suprimira nivo svesti [9]. Kvalitet EA zavisi od koncentracije korišćenog LA i utiče na dozu opštih anestetika [10]. Torakalna epiduralna anestezija (TEA) ostvarena putem epiduralnog katetera čiji je vrh postavljen u epiduralni prostor u neposrednoj blizini spi-

nalnih nerava koji inervišu centralne dermatome hirurške incizije, omogućava upotrebu manje doze LA [8]. Još uvek postoji dilema oko izbora nivoa međupršljenjskog prostora, doze i koncentracije LA koja se upotrebljava u TEA [9] tokom kombinovane opšte i epiduralne anestezije.

Cilj ovog rada bio je da se utvrde efekti epiduralne primene različitih koncentracija bupivakaina na dozu sevoflurana potrebnu za održavanje opšte anestezije i hemodinamički status bolesnika kod kojih je primenjena kombinovana opšta i epiduralna anestezija.

Materijal i metode

Studija je organizovana kao randomizirana i prospektivna. Odobrena je od Etičkog komiteta Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”. U ispitivanje je uključeno 60 bolesnika, podvrgnutih hirurškoj resekciji aneurizme abdominalne aorte sa rekonstrukcijom ili aortobifemoralnoj bajpas rekonstrukciji, koja podrazumeva premošćenje okludiranog ili teško ateromatozno izmenjenog aortoilijačnog segmenta. Bolesnici su bili upoznati sa studijom i dali pristanak za učešće u ispitivanju. Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz studije bili su postojanje neke od kontraindikacija za primenu EA i hitna operacija.

Skraćenice

FI sevo	– inspiratorna koncentracija sevoflurana
SF	– srčana frekvencija
SAP	– sistolni arterijski pritisak
TEA	– torakalna epiduralna anestezija/analgezija
EA	– epiduralna anestezija
LA	– lokalni anestetik

Dva sata pre dolaska u operacionu salu svi bolesnici su intramuskularno dobili premedikaciju: atropin 0,5 mg, midazolam 5 mg i morfin 4 mg. Kod svih bolesnika primenjena je niska TEA, kombinovana sa opštom anestezijom. Epiduralni kateter je plasiran u epiduralni prostor između T10-T11, Th11-T12 ili T12-L1 pršljenova bar dva sata pre heparinizacije. Bolesnici su metodom slučajnog izbora bili razvrstani u jednu od dve grupe:

Grupu 1, koja je obuhvatila 30 bolesnika koji su na epiduralni kateter dobijali 0,125% bupivakain, ili

Grupu 2, koja je obuhvatila 30 bolesnika koji su dobijali početnu koncentraciju od 0,5% a u daljem toku 0,25% bupivakaina.

Zapremina primenjenog bupivakaina bila je ista u obe grupe. Ukupna inicijalna doza bupivakaina (16 ml), odgovarajuće koncentracije, frakcionirano je ordinirana pre uvida u opštu anesteziju. Inicijalna bolus doza bupivakaina praćena je intermitentnim davanjem u intervalima od dva sata 8 ml bupivakaina: u grupi 1 primenjen je 0,125% a u grupi 2 ordiniran je 0,25% bupivakain.

Kod svih bolesnika za uvod u opštu anesteziju primenjeni su: fentanil 1–3 mcg/kg, midazolam 0,1–0,3 mg/kg i pankuronium 0,1 mg/kg. Opšta anestezija se održavala sevofluranom čija je koncentracija podešavana tako da se održi stalna dubina anestezije, odnosno da se vrednost entropije održava 40–60. Analgezija je pojačavana bolusima fentanila 0,5–1,0 mcg/kg.

Pad sistolnog arterijskog pritiska (SAP) ispod 90 mmHg lečen je infuzijom kristaloida ili koloida i u slučaju nezadovoljavajućeg odgovora bolusom efedrina ili fenilefrina. Porast SAP iznad 160 mmHg lečen je povećanjem koncentracije sevoflurana, bolusom fentanila i u slučaju nezadovoljavajućeg odgovora ordiniranjem kontinuirane infuzije nitroglicerina. Pad srčane frekvencije (SF) ispod 45 udara/minutu lečen je atropinom u intravenskoj bolus dozi 0,5 mg, a ako je bilo potrebno ponavljan je atropin do totalne doze od 3 mg.

Podaci o bolesnicima svih grupa obuhvatili su demografske podatke i preoperativni komorbiditet. Evidentirani su: nivo insercije epiduralnog katetera, tip i dužina trajanja operacije, gubitak krvi i volumen tečnosti za nadoknadu, broj transfuzija, diureza i intraoperativna medikamentozna terapija, kao i ukupna doza fentanila i pankuronijuma. Vrednosti SAP i SF, kao i inspiratorne frakcije sevoflurana (Fi sevo), beležene su u petominutnim intervalima tokom prvih 120 minuta operacije. Kod svih bolesnika praćena je učestalost hipotenzivnih i hipertenzivnih epizoda. Praćena je vrednost glikemije u četiri vremenska intervala: 1. dan pre operacije, 2. 15 minuta posle uvida u anesteziju, 3. 10 minuta posle klemovanja aorte i 4. na kraju operacije.

Za opis parametara od značaja u zavisnosti od njihove prirode, korišćene su mere deskriptivne statistike: frekvencije, procenti, srednja vrednost i standardna devijacija. Za testiranje razlika parametara od značaja

među terapijskim grupama korišćeni su Pearson χ^2 test, Fisher exact test, Wilcoxon signed rank test with continuity correction, t-test za nezavisne uzorke.

Rezultati

Grupe se nisu razlikovale u pogledu starosti bolesnika (63,9±7,2 godina grupa 1, 62,7±8 grupa 2; p=0,512), pola (po 26 muškaraca u obe grupe) i indeksa telesne mase (ITM) (grupa 1 24,6±2,3, grupa 2 25,9±3,2; p=0,061). U klasifikaciji fizičkog statusa bolesnika (ASA - Američkog društva anesteziologa) obe grupe su bile ujednačene, obuhvatile su bolesnike bez simptoma, bolesnike sa blagim sistemskim oboljenjem i sa sistemskim oboljenjem dovoljno teškim da je aktivnost bolesnika ograničena. Preoperativni faktori rizika i pridružena bolesti bili su podjednako zastupljeni među grupama.

Važnije intraoperativne karakteristike prikazane su u **Tabeli 1**. Grupe se nisu razlikovale prema dužini trajanja operacije i nivou insercije epiduralnog katetera. Prosečni intraoperativni gubitak krvi i zapremina primenjenih kristaloidnih rastvora statistički su značajno veći u prvoj grupi. Bolesnici u drugoj grupi imali su značajno veću intraoperativnu diurezu u odnosu na bolesnike iz prve grupe.

Srednja zapremina primenjenih resuspendovanih eritrocita veća je u grupi 2, ali bez statističke značajnosti. Nije bilo razlike po grupama bolesnika koji su intraoperativno dobili transfuzionu terapiju (p=0,117), (grupa 1 – 4 bolesnika (13,3%), grupa 2 – 9 bolesnika (30%)). Intraoperativno spasavanje krvi korišćeno je kod 17 bolesnika u prvoj grupi (56,7%) i 16 bolesnika u drugoj grupi (53,3%). Zapremina ordiniranih ispranih eritrocita bila je značajno veća u grupi 1. Samo je jedan bolesnik (3,3%) u grupi 2 dobio svežu zamrznutu plazmu.

Grupe su se značajno razlikovale po broju bolesnika (grupa 1–13 bolesnika (43,3%), grupa 2–22 bolesnika

Tabela 1. Intraoperativne karakteristike**Table 1.** Intraoperative characteristics

Intraoperativne karakteristike <i>Intraoperative characteristics</i>	Grupa 1 <i>Group 1</i>	Grupa 2 <i>Group 2</i>	p
Mesto insercije EK/ <i>Epidural site</i> T10-11/T11-12/T12-L1 (n)	6/13/11	5/10/15	0,577
Trajanje operacije (min) <i>Duration of surgery (min)</i>	165,7±37	182,0±33,8	0,081
Bazalna SF (udara/min) <i>Baseline HR (beats/min)</i>	75,2±14,8	69,7±12,4	0,125
Bazalni SAP(mmHg)/ <i>Baseline SBP</i>	151,2±30	138,0±23,4	0,079
Gubitak krvi (ml)/ <i>Blood loss (ml)</i>	1053,3±514,5†	730,0±284,2	0,004
Kristaloidi (ml)/ <i>Lactated Ringer (ml)</i>	6433,3±1585,1†	5200,0±1126,5	0,001
Koloidi (ml)/ <i>Hydroxyethyl starch (ml)</i>	550±152,6	500,0±0,0	0,078
Resuspendovani eritrociti (ml) <i>Packed RBCs (ml)</i>	399,5±122,2	442,5±137,5	0,583
Isprani eritrociti (ml) <i>Saline-washed RBCs</i>	382,9±194,7†	235,9±70,0	0,007
Diureza (ml)/ <i>Urine output (ml)</i>	834,7±408,9	1236,7±960,1†	0,039

Bazalna SF = srčana frekvencija pre epiduralne anestezije; Bazalni SAP = sistolni arterijski krvni pritisak pre epiduralne anestezije; Kristaloidi, koloidi, gubitak krvi i diureza predstavljaju vrednosti navedenih parametara beleženih tokom cele operacije. † = p<0,05 među grupama, EK - epiduralni kateter
Baseline HR=heart rate before epidural anesthesia; Baseline SBP=systolic blood pressure before epidural anesthesia; Lactated Ringer, hydroxyethyl starch, blood loss and urine output represent the values recorded during the whole surgical procedures. † = p<0.05 between groups, RBC - red blood cells

Tabela 2. Intraoperativno primenjeni lekovi i anestetici
Table 2. Intraoperative drugs and anesthetics

Lek/Drug	Grupa 1/Group1	Grupa 2/Group2	p/p
Efedrin (mg)/Ephedrine	3,3±6,1	7,3±8,7†	0,043
Fenilefrin (mcg)/Phenylephrine	30,0±53,5	86,7±104†	0,010
Nitroglicerol (ml)/Nitroglycerin	7,5±5,1	5,6±5,1	0,427
Fentanil (mcg)/Fentanyl	280,3±48,1†	150,8±27,6	0,000
Midazolam (mg)/Midazolam	17,1±2,7	17,3±4,4	0,834
Pankuronijum (mg)/Pancuronium	13,1±2,9†	11,3±2,1	0,006

Nitroglicerol je primenjen u obliku rastvora 10 mg/20ml; † = p < 0,05 među grupama/Nitroglycerin was applied in the form of a solution 10mg/20ml; † = p < 0,05 between groups

(73,3%) koji su intraoperativno imali bar jednu epizodu značajnog pada SAP (p=0,035). Značajan porast SAP, koji je kupiran antihipertenzivnom terapijom, imao je 21 bolesnik u prvoj grupi (70%) i 6 bolesnika u drugoj grupi (20%), što je značajno različito među grupama (p=0,000).

U Tabeli 2 prikazane su prosečne doze intraoperativno primenjenih lekova i anestetika. Bolesnici u grupi 2 primili su značajno višu prosečnu dozu efedrina (p<0,05) i fenilefrina (p<0,05) tokom operacije. Nije bilo razlike u dozi intravenski primenjenog nitroglicerina (p>0,05) tokom operativnog perioda. Intraoperativno primenjena prosečna ukupna doza fentanila i pankuronijuma bila je značajno različita i viša u prvoj nego u drugoj grupi (p<0,05). Nije uočena razlika među grupama u primenjenoj prosečnoj dozi midazolama (p>0,05).

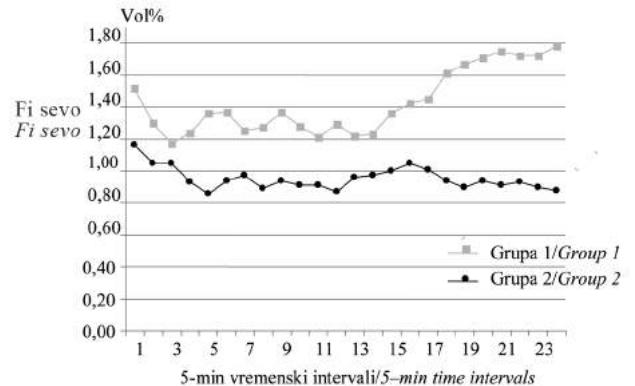
Tokom prvih 120 minuta operacije, srednje vrednosti SAP i SF bile su slične u obe grupe, dok su prosečna vrednost i vrednost promena Fi sevo u petominutnim vremenskim intervalima bile značajno više i veće u grupi 1 nego u grupi 2 (Tabela 3). Promena inspiratorne koncentracije sevoflurana tokom vremena prikazana je na Grafikonu 1. MANOVA test je pokazao da se primenjena inspiratorna koncentracija sevoflurana značajno menjala tokom vremena u obe grupe (F=4,309; p=0,000) i menjala se na različite načine. Pokazano je da je promena inspiratorne koncentracije sevoflurana značajno različita među grupama počev od drugog intervala do četvrtog intervala i od šesnaestog do dvadeset četvrtog intervala (p<0,05).

Analizom podataka pokazano je da nema statistički značajne razlike među grupama u nivou vrednosti glukoze u krvi u svim ispitivanim vremenskim intervalima (p>0,05) (Tabela 4, Grafikon 2).

Tabela 3. FI sevo, SAP and SF tokom operacije
Table 3. FI sevo, SBP and HR during surgery

	Grupa 1/Group 1	Grupa 2/Group 2	p/p
Sred Fi sevo(vol%/5 min)/Mean Fi sevo	1,42±0,32†	0,93±0,35	0,000
Promene u Fi sevo (vol%/5min) Changes in Fi sevo	0,15±0,06†	0,12±0,08	0,036
Sred SF/Mean HR	67,7±8,7	66,0±8,6	0,449
Sred SAP/Mean SBP	114,8±11,5	110,4±8,3	0,095

Sred Fi sevo, SF i SAP = prosečne vrednosti inspiratorne koncentracije sevoflurana, srčane frekvencije i sistolnog arterijskog pritiska beleženih svakih 5 min tokom prvih 2 h operacije; † = p < 0,05 među grupama
Mean Fi sevo, SBP and HR = the average of corresponding values of the inspired concentration of sevoflurane, systolic blood pressure and heart rate recorded every 5 min for the first 2 h during surgery; † = p < 0,05 between groups



Grafikon 1. Inspiratorna frakcija sevoflurana tokom operacije
Graph 1. The inspired concentration of sevoflurane during surgery
Fi sevo = inspiratorna koncentracija sevoflurana u vol%; T1-T24 = petominutni intervali prvih 120 minuta operacije
Fi sevo = inspired concentration of sevoflurane in vol%; T1-T24 = 5-min time intervals for the first 2 h during surgery

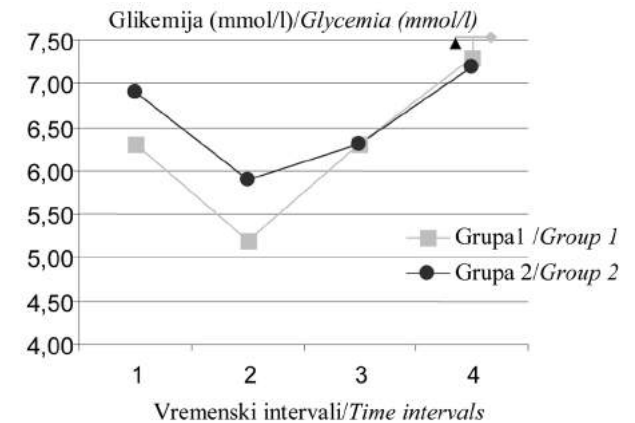
Diskusija

Poslednjih godina postoji sve veće interesovanje za ispitivanjem i utvrđivanjem optimalne kombinacije opšte i epiduralne anestezije [3,8,11-14]. Entropija je ino-

Tabela 4. Vrednosti glikemije tokom vremena u grupama
Table 4 Blood glucose values over time

Glikemija/Glycaemia(mmol/l)	Grupa 1/Group 1	Grupa 2/Group 2	p
Glikemija 1/ Glycemia 1	6,3±2,1	6,8±2,2	0,091
Glikemija 2/ Glycemia 2	5,2±0,9	5,9±3,1	0,593
Glikemija 3/ Glycemia 3	6,3±1,1	6,3±1,9	0,635
Glikemija 4/ Glycemia 4	7,3±1,7	7,2±1,6	0,864

Glikemija 1 = glikemija dan pre operacije; Glikemija 2 = glikemija 15 minuta posle uvida u opštu anesteziju; Glikemija 3 = glikemija 10 minuta posle klemovanja aorte; Glikemija 4 = glikemija na kraju operacije
Glycemia 1=glycemia a day before surgery, Glycemia 2= glycemia 15 minutes after induction of general anesthesia; Glycemia 3= glycemia 10 minutes after aortic cross-clamping; Glycemia 4= glycemia at the end of surgery



Grafikon 2. Vrednosti glikemije tokom vremena
Graph 2. Blood glucose values over time
Vremenski intervali: 1 = dan pre operacije; 2 = 15 minuta posle uvida u anesteziju; 3 = 10 minuta posle klemovanja aorte; 4 = kraj operacije
Time intervals: 1= a day before surgery, 2=15 minutes after induction of general anesthesia; 3=10 minutes after aortic cross-clamping; 4=at the end of surgery

vativni monitoring uveden sa ciljem procene dubine anestezije i hipnotičkog nivoa, slično monitoringu bispektralnog indeksa, u anesteziji održavanoj propofolom [7], izofluranom [6] ili sevofluranom [7]. U našem ispitivanju primarni cilj bio je poređenje efekata epiduralne primene niže i više koncentracije bupivakaina na intraoperativnu potrošnju sevoflurana. U drugoj grupi bolesnika, za održavanje intraoperativne analgezije korišćen je bupivakain duplo niže koncentracije u odnosu na inicijalnu bolus dozu kako bi se smanjila ukupna doza primenjenog bupivakaina i izbegli veći intenzitet bloka praćen motorom blokadom u neposrednom postoperativnom periodu i ekstenzivno širenje epiduralnog bloka na dermatome koji nisu uključeni u hiruršku inciziju zbog smanjene zapremine i komplikanse epiduralnog prostora u torakalnom regionu kičmenog stuba [10]. Imajući u vidu da su prosečna vrednost i vrednost promena Fi sevo bile značajno više i veće u grupi 1 nego u grupi 2 uz prisustvo sličnih vrednosti SAP i SF tokom operacije među grupama, kao i analizom rezultata drugih autora i njihovih zaključaka, dolazi se do saznanja da dubina opšte anestezije mnogo više varira ukoliko se ona izvodi u kombinaciji sa nižom koncentracijom epiduralnog LA [3, 8, 12].

U našem ispitivanju, doza bupivakaina se razlikovala u ispitivanim grupama, tako da bi se uočene razlike mogle objasniti različitom koncentracijom LA u plazmi i prema tome, njegovim različitim sistemskim efektima. Međutim, Hodgson i saradnici pokazali su da do smanjenja minimalne alveolarne koncentracije (MAK) sevoflurana ne dovode sistemski efekti lidokaina [9]. Pokazano je da sistemski primena lidokaina ne utiče na brzinu buđenja iz anestezije [15]. EA postignuta primenom različitih koncentracija i doza LA dovodi do bloka različitog intenziteta i obima [3, 8, 10, 16]. Veći obim epiduralnog bloka dovodi do intenzivnije supresije stanja svesti. Nasuprot našoj studiji, Casati i saradnici [14] ukazuju da epiduralna primena mešavine fentanila i bupivakaina dovodi do smanjene potrošnje izoflurana ali taj efekat nije zavisn od primenjene koncentracije bupivakaina, što bi moglo biti objašnjeno istovremenom epiduralnom primenom fentanila.

Dobijeni rezultati u našem ispitivanju ukazuju da je intraoperativna sistemski primena fentanila značajno manja kod bolesnika koji epiduralno primaju bupivakain više koncentracije. Ti nalazi su u saglasnosti sa rezultatima dosadašnjih ispitivanja [12, 17]. Moguće je da je niža primenjena doza bupivakaina bila nedovoljna za potpunu kontrolu prenosa bolnih draži iz hirurškog polja.

U našoj studiji, slično studiji Eida i saradnika [8], u grupi bolesnika koji su epiduralno dobili bupivakain više koncentracije, prosečni intraoperativni gubitak krvi i nadoknada kristaloidnih tečnosti bili su

značajno manji, ali su prosečna doza ordiniranog efedrina i fenilefrina kao i ukupna diureza tokom cele operacije značajno viši. Očekivano je da, kao posledica višeg segmentnog nivoa simpatičkog bloka i većeg intenziteta bloka, epiduralna primena bupivakaina više koncentracije dovodi do češćih epizoda i izrazitije hipotenzije, što je radi održavanja stabilne hemodinamike praćeno nadoknadom veće zapremine infuzionih rastvora i češćom primenom simpatikomimetskih lekova. Rezultati drugih studija [3, 12] ukazuju da je intraoperativna nadoknada volumena i primena inotropne terapije sa ciljem održavanja stabilne hemodinamike slična, bez obzira na koncentraciju epiduralnog LA. Jedno od objašnjenja je odsustvo potpune kontrole bola primenom LA niže koncentracije kod svih bolesnika, zbog čega je potrebna primena viših doza sistemskih opioida, a u vezi s tim je izrazitije smanjenje arterijskog krvnog pritiska koje rezultira iz sinergističkog efekta epiduralnog LA i sistemskih opioida [12]. Drugo, različit je period praćenja (2 h) u odnosu na naše ispitivanje [3]. Takođe, hemodinamičke promene tokom abdominalnih operacija mogu biti opisane mezenteričnom trakcijom, krvarenjem, dužinom trajanja operacije, preoperativnom pripremom gastrointestinalnog trakta, veličinom hirurškog reza, tako da potreba za nadoknadom kristaloida i koloida nije jedino zavisna od primenjene koncentracije LA ili koncentracije sevoflurana.

Rezultati dosadašnjih studija pokazuju da nivo hormona stresa u plazmi značajno raste tokom hirurške intervencije bez obzira na koncentraciju epiduralnog LA ali da su njihove vrednosti značajno više u grupi bolesnika koji su epiduralno dobili LA niže koncentracije [3, 8]. U našoj studiji nije bilo mogućnosti za hormonska istraživanja i odgovor na stres, ali praćena je glikemija, kao indirektni pokazatelj efekta kateholamina i kortizola. Dobijeni rezultati pokazali su da se vrednosti nivoa glukoze u krvi nisu značajno razlikovale među grupama. Odsustvo porasta glikemije u odnosu na početnu vrednost u drugoj grupi, mogao bi se objasniti dovoljno visokim, intenzivnijim i dugotrajnijim blokom postignutim primenom inicijalno veće doze bupivakaina.

Zaključak

Prikazani rezultati podržavaju rutinsku primenu niske torakalne epiduralne anestezije kao dela anesteziološkog protokola kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj operaciji abdominalne aorte. Primena bupivakaina više koncentracije je superiornija u odnosu na upotrebu bupivakaina niže koncentracije u svim kliničkim aspektima, osim što je potrebna veća doza inotropnih i vazopresornih lekova za održavanje stabilnog hemodinamičkog stanja.

Literatura

1. Davies MJ, Silbert DS. Combined epidural and general anaesthesia versus general anaesthesia for abdominal aortic surgery: a prospective randomized trial. *Anesth Intensive Care* 1993;21(6):90-6.
2. Nešković V, Milojević P, Unić D, Ilić I, Popović N. Veoma brza ekstubacija bolesnika u koronarnoj hirurgiji primenom torakalne epiduralne anestezije. *Med Pregl* 2010;63(3-4):183-7.
3. Shono A, Sakura S, Saito Y, Doi K, Nakatani T. Comparison of 1% and 2% lidocaine epidural anaesthesia combined with sevoflurane general anaesthesia utilizing a constant bispectral index. *Br J Anaesth* 2003;91(6):825-9.
4. Glass PSA, Bloom M, Kears LAJ, Rosow CE, Sebel PS, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
5. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998;88:642-50.
6. Dierckens E, Fleyfel M, Robin E, Legrand A, Borel M, Gambier L. Is entropy a monitor for the guidance of intraoperative analgesia? *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:113-8.
7. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Sampson T. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesth Scand* 2004;48:145-53.
8. Eid EA, Samarkandi AH, Al Saif F. Combined epidural-general anesthesia in patients undergoing pancreatic surgery: comparison between bupivacaine 0.125% and 0.25%. *Alexandria. J Anesth Intens Care* 2007;10(1):1-10.
9. Hodgson PS, Liu SS, Gras TW. Does epidural anesthesia have general anesthetic effects? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1999;91:1687-92.
10. Sakura S, Sumi M, Kushizaki H, et al. Concentration of lidocaine affects intensity of sensory block during lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1999;88:123-7.
11. Shono A, Saito Y, Sakura S, Doi K, Yokokawa N. Sevoflurane requirements to suppress responses to transcutaneous electrical stimulation during epidural anesthesia with 0.5% and 1% lidocaine. *Anesth Analg* 2003;97:1168-72.
12. Panousis P, Heller AR, Koch T, Litz RJ. Epidural ropivacaine concentrations for intraoperative analgesia during major upper abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2009;108(6):1971-6.
13. Zhang JBS, Zhang WMS, Li BMS. The effect of epidural anesthesia with different concentrations of ropivacaine on sevoflurane requirements. *Anesth Analg* 2007;104(4):984-6.
14. Casati L, Fernandez-Galinski S, Barrera E. Isoflurane requirements during combined general/epidural anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2002;94:1331-7.
15. Inagaki Y, Mashimo T, Kuzukawa A, Tsuda Y, Yoshiya I. Epidural lidocaine delays arousal from isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:368-72.
16. Sakura S, Sumi M, Yamada Y, et al. Quantitative and selective assessment of sensory block during lumbar epidural anesthesia with 1% or 2% lidocaine. *Br J Anaesth* 1998;81:718-22.
17. Zoric S, Stamenkovic D, Stevanovic S, et al. Combined spinal epidural and general anesthesia in abdominal surgery. *Med Arh* 2003;57(4):21-8.

Summary

Introduction

Thoracic epidural analgesia, combined with general anesthesia, is an established anesthetic choice for abdominal aortic surgery. However, there are controversies about the level of anesthesia as well as the dose and concentration of the local anesthetic used. The aim of the study was to compare the effects of two different concentrations of epidural bupivacaine on sevoflurane requirements and hemodynamic parameters during aortic surgery under combined epidural/general anesthesia.

Methods and Material

Sixty patients scheduled for abdominal aortic surgery were randomly divided into two groups according to the concentration of local anesthetic used for epidural anesthesia:

- Group 1 - low concentration - where 0.125% bupivacaine was used, and - Group 2 - high concentration - where 0.5% bupivacaine was used at the beginning and then the concentration was reduced to 0.25%.

Key words: Analgesia, Epidural; Bupivacaine; Anesthesia, General; Anesthesia, Epidural; Anesthetics, Combined; Methyl Ethers; Monitoring, Physiologic; Entropy; Hemodynamics; Aorta, Abdominal + surgery

Rad je primljen 22. VIII 2011.

Prihvaćen za štampu 12. X 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:289-293.

Anesthesia was maintained with sevoflurane, the dose was adjusted to achieve the target entropy of 40-60. The measurements included the inspired sevoflurane concentrations, blood pressure, and heart rate at the beginning and every 5 min during the surgery.

Results

Both groups had similar heart rate and blood pressure, but the inspired sevoflurane concentration was significantly higher and more variable in patients where bupivacaine 0.125% was used. Vasopressors were used more often and in higher doses in the 0.5% bupivacaine group, and in the same group the blood loss and fluid requirements were reduced.

Conclusion

When 0.5% bupivacaine is used in combined thoracic epidural/general anesthesia for aortic surgery, the sevoflurane concentrations are lower and less variable. In addition, the blood loss and fluid requirements are reduced.

PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad
Klinika za dečju hirurgiju¹
Medicinski fakultet Novi Sad²

Pregledni članci
Review article
UDK 616.662-007.274
DOI: 10.2298/MPNS1208295D

PREPUCIJUM KOD DEČAKA I ADOLESCENATA – ŠTA, KADA, KAKO?

PREPUCE IN BOYS AND ADOLESCENTS: WHAT, WHEN, AND HOW?

Dušanka DOBANOVAČKI, Biljana LUČIĆ PROSTRAN¹, Dragan ŠARAC¹, Jelena ANTIĆ¹,
Mirjana PETKOVIĆ¹ i Tanja LAKIĆ²

Sažetak – Uvod. Prepucijum prekriva glans kao vrsta mukokutanog tkiva koje ima mnogo funkcija, od kojih je najvažnija da zaštiti glans novorođenčeta od fekalija i amonijaka u pelenama, da zaštiti glans od abrazija i trauma tokom života i da obezbedi dovoljno kože penisu u erekciji. Obrezivanje (cirkumcizija) primenjivalo se kao metoda za rešavanje problema navlake glavića i mnogo pre nove ere. Izvođenje cirkumcizije muškaraca tokom istorije bilo je uobičajeno nekoliko hiljada godina i rašireno širom sveta. Danas zavisi od rase i često je deo ceremonije dokazivanja odrastanja pre ulaska u pubertet. U svakodnevnoj praksi na pedijatrijskom urološkom odeljenju problemi navlake glavića prepoznaju se kao fimozis u 9,91% slučajeva i prepucijalne adhezije u 3,98%. Kongenitalne anomalije zastupljene su u različitom stepenu. Drugi problemi, kao što su parafimozis i balanopostitis, akcidentalnog su i pojedinačnog javljanja. Ukupna prepucijalna patologija može se primetiti kod 12–25% pacijenata. Rad daje pregled patoloških stanja prepucijuma, kliničku sliku, terapiju i argumente koji idu u korist pacijenta. **Klinička slika.** Izraz fimozis opisuje stanje kad navlaka glavića ne može da se prevuče preko glansa. Neophodno je da se pravi razlika između normalne anatomske situacije kod novorođenčeta i u kasnijem uzrastu, kad prepucijum još nije odvojen od prave patološke fimozise nastale zbog fibroze i skleroze. Do šeste godine života vrh prepucijuma je elastičan i može se povlačiti nežnim pokretima. U slučajevima kad je zaglavljnjen iza glansa penisa i ne može da se vrati u normalni položaj, nastaje parafimozis i može da se tretira kao medicinsko urgentno stanje manuelnom manipulacijom ili dorzalnom incizijom. U mnogim studijama je dokazano da se frekvencija infekcije urinarnog trakta povećava kod neobrezanih muškaraca i da je to razlog za rutinski cirkumciziju. Mnogi autori su protiv rutinske cirkumcizije. Kontraindikacije su novorođenčad, posebno prerano rođeni, i kongenitalne anomalije penisa. Smanjena pokretljivost prepucijuma zbog kratkog frenuluma penisa može se lako lečiti frenulotomijom. Hipospadija je stanje nezavršenog cirkumferentnog formiranja prepucijuma s prisutnom dorzalnom komponentom i bez ventralne komponente. U slučajevima gde nema anomalija penisa, ovo može biti samo kozmetički neprivlačan izgled i mogao bi se korigovati cirkumcizijom. Infekcije nabora glavića zbog kolonija bakterija mogle bi se lako i sprečiti i lečiti. Međutim, infekcija nastala zbog peno-prepucijalnih incizija u adolescentom uzrastu ozbiljna je i mora se odmah lečiti. **Zaključak.** Kao deo spoljašnjih genitalija, prepucijum ima mnogo funkcija. Uprkos njegovoj prirodnoj ulozi, mnogi zagovaraju rutinsku cirkumciziju zbog problema koji mogu da nastanu. Rutinska cirkumcizija nije generalno preporučena. Potrebna je bolja edukacija lekara i roditelja u pogledu razvoja prepucijuma i zbrinjavanja.

Ključne reči: Prepucijum; Penis; Muško; Dete; Adolescent; Fimozis; Parafimozis; Balanitis; Tkivna adhezija; Znaci i simptomi; Urologija

Uvod

Prepucijum kod muškarca je deo genitalnog sistema koji ima najdužu medicinsku istoriju jer je među prvima bio podvrgnut operativnom zahvatu. Kroz mnoge vekove prepucijum je smatran delom tela koji treba da se odstranjuje sa ciljem promocije muškosti i dokazivanja odrastanja, ili sa religioznom konotacijom. U suštini, cilj svih tih mera bilo je održavanje higijene i prevencija lokalne infekcije [1–4]. Danas, savremena genitalna hirurgija prepucijum vrednuje kao tkivo od koga se dobijaju vaskularizovani režnjevi za stvaranje nove uretre prilikom rešavanja kongenitalnih anomalija penisa, najčešće, hipospadija [5,6].

Prepucijum ili navlaka glavića predstavlja cevastu duplikaturu kože koja može da u potpunosti prekriva glans. Navlaka ima protektivnu ulogu jer štiti osetljivo tkivo od spoljašnjih grubih nadražaja, a istovremeno predstavlja i rezervni nabor kože za penis kada je u erekciji. Spoljašnji list prepucijuma ima karakteristike kožnog pokrivača a unutrašnji list strukturno nalikuje epitelu glansa s kojim se i spaja u predelu korone. U distalnoj prelaznoj zoni formirana je uzdica navlake, tj. frenulum prepucijuma. U predelu unutrašnjeg lista prepucijuma nalaze se Tajsonove žlezde koje su, prema histološkim karakteristikama, identične lojnim žlezdama u glansu. Sekret ovih žlezda i deskvamirane ćelije površnog epitela formiraju smegmu prepucijuma [7–9].

Epitel fetalnog prepucijuma i glansa u potpunosti su spleteni i tek neposredno pre rođenja počinje njihovo razdvajanje procesom degeneracije skvamoznih ćelija epitela. Međutim, samo 4% novorođenčadi pokazuje punu odvojenost prepucijuma od glansa [4,10–12].

Prepecijum penisa zaslužuje ozbiljnu kliničku pažnju ne samo specijalista za genitalnu hirurgiju već i svih koji su svojim profesionalnim radom uključeni u medicinski nadzor i brigu o deci i adolescentima.

Klinička prezentacija prepucijalne problematike

Neonatalna fimozis

Ovo je stanje kompletno prekrivenog glansa sa nemogućnošću pomeranja navlake preko glavića zbog jako suženog otvora prepucijuma ili kombinovano jako suženog i izduženog prepucijuma. Registruje se već na rođenju kod većine muške novorođenčadi i ne smatra se patološkom promenom [13,14]. Već od ovog životnog doba muškog deteta formiraju se dva različita i potpuno suprotna stava kako postupati sa prepucijumom. Prvi stav forsiraju lekari različitih struktura, pa i mnogi dečji hirurzi i urolozi, sa predlogom „ništa ne dirati do sedme godine uzrasta – ako nešto bude tada trebalo, uradiće se”. Drugi stav, kojeg su pristalice autori ovog rada, jeste da sastavni deo svakodnevne i redovne toalete genitalija bude postepeno i nežno proširivanje otvora prepucijuma, praktično od prvog kupanja novorođenčeta. Blaga digitalna trakcija obezbeđuje neosetno ali kontinuirano povećanje elastičnosti kožne navlake. Odojče u uzrastu šest-sedam meseci istražuje svoje telo kada je oslobođeno odeće i postaje zainteresovano da se igra penisom, što je veoma značajno za dalje bezbolno proširivanje otvora i te igre ne treba braniti detetu. Kolekcije smegma nakupine i spontane erekcije doprinose postepenom oslobađanju glansa od prepucijuma. Prepecijum treba da bude bar delimično oslobođen do uzrasta dve godine kada se očekuje da počinje voljna kontola mokrenja i oslobađanje od pelena. Posle ovog perioda, dečak samostalno učestvuje u ličnom održavanju higijene te se savetuje roditeljima da toaletu prepucijuma i glansa uključe u algoritam opšteg održavanja higijene tela da bi to ostalo kao memento za ceo život. Akt mokrenja sa blago podignutim prepucijumom i redovno svakodnevno održavanje higijene genitalne regije aksiomi su muške genitalne higijene.

Prepecijum je deo genitalija važan u psihološkom razvoju muškosti i zato se ne savetuje nasilno i grubo prevlačenje prepucijuma u neonatalnom i odojčadskom periodu, kao i u bilo kom uzrastu jer takve radnje mogu da ostave dugotrajne psihološke posledice sa uticajem na odnose sa budućim partnerima.

Fimozis (*phimosis*) takođe je nemogućnost povlačenja prepucijuma preko glansa ali koja nastaje zbog ožiljavanja na rubu navlake. To je, najčešće, posledica nasilnog i grubog prevlačenja nedovoljno proširenog i neelastičnog prepucijuma. Otvor prepucijuma može biti sužen i na račun izduženog i suženog otvora prepucijuma (Slika 1), ali i biti zadebljan zbog kontinuiranog delovanja amonijakalnih supstancija iz urina. Stenotični

prsten uzrokuje baloniranje prepucijuma prilikom mokrenja koje je bolno i otežano toliko da se urinarni protok može znatno smanjiti. U tim situacijama indikovano je uklanjanje prepucijuma u celini tj. obrezivanje (circumcizija) [15]. Hirurško odstranjenje prepucijuma se kod dece i adolescenata praktikuje u opštoj anesteziji u jednodnevnom boravku u bolnici. U postoperativnom toku posle circumcizije nije potrebna primena antibiotika kod dece i mladih adolescenata. Kod starijih adolescenata primenjuje se dualna antibiotska terapija zbog mešovite genitalne flore koja je često prisutna [16,17].



Slika 1. Fimozis kod dečaka uzrasta pre puberteta – otvor prepucijuma je jako sužen i ne može se prevući preko glansa

Fig. 1. *Phimosis in a prepubertal boy - the preputial orifice is very narrow and cannot be retracted over the glans*

Zbog velikog potencijala elastičnosti prepucijuma čak i u uzrastu od šest godina blagim vežbanjem može se postići proširenje otvora navlake ukoliko ivice nisu inkrustirane solima mokraćne kiseline.

Parafimozis (*paraphimosis*). Ukoliko je otvor prepucijuma nedovoljno širok a forsiranim prevlačenjem se ipak uspe prebaciti prepucijum preko glansa ali ne i vratiti na svoje mesto, kožna navlaka ostaje „zaglavljena” pozadi glansa, veoma brzo se razvija venska staza koja uzrokuje otok prepucijuma u vidu prstena (Slika 2). Zatim nastaje otok glansa, i ukoliko se ne načini prevlačenje prepucijuma na svoje fiziološko mesto unutar deset sati, registruju se degenerativne promene i na prepucijumu i na glansu. Parafimozis je akutno stanje koje se mora hitno rešavati – u lokalnoj ili opštoj anesteziji prepucijum se vraća na svoje mesto [18–21]. U situacijama enormnog otoka, prepucijum se može prevući tek kada se načini dorzalna incizija stenoziranog prstena. Nekoliko dana kasnije pošto nestane otok, roditeljima i pacijentu se predloži obrezivanje.



Slika 2. Parafimoza kod dečaka u pubertetu sa ispoljenim sekundarnim polnim odlikama – prepućijum suženog otvora prevučen je preko glansa ali nije mogao biti vraćen na svoje fiziološko mesto; otečen je zbog izražene venske i limfne staze i bolan na dodir

Fig. 2. *Paraphimosis in a pubertal boy, secondary sex characteristics are expressed – the prepuce of a narrow orifice is pulled over the glans and could not be retracted to its normal physiological position; it is swollen due to venous and lymphatic stasis and painful at touch*

Pedijatri koji rade u savetovalištimu treba roditeljima da pruže iscrpne informacije o postupcima sa prepućijumom i ako se desi parafimoza, savetuje im se da se odmah jave dežurnom dečjem hirurgu jer što je kraće vreme trajanja parafimoze, manji je otok a manevar vraćanja se izvodi brzo, lako i efektno.

Prepućijalne adhezije (adhaesiones praeputii). Prepućijum može imati dovoljno širok otvor ali istovremeno biti delimično ili u potpunosti ulepljen sa glansom te se higijena regije ne može održavati. Nekada se može zapaziti ispod tanke kože prepućijuma beličasta formacija koja predstavlja benignu akumulaciju smegme stvorene u tom regionu ali se teško ili uopšte ne može ukloniti jer su glans i prepućijum zajedno ulepljeni [9,14]. U literaturi se ove formacije nazivaju i smegma cista (*smegma cystis*) i neki autori smatraju da imaju ulogu u funkciji odlepljivanja.

Pre polaska dečaka u dečji kolektiv preporučuje se roditeljima da se uradi odlepljivanje prepućijuma u lokalnoj anesteziji. Dečji urolozi koriste topičke kreme sa lokalno uklanjanje bola i ova intervencija (adhezioлиза) radi se u ambulatnim uslovima. Kontraindikacija za ovakvu intervenciju jeste fimozu, tj. ako je otvor prepućijuma uži od dijametra korpusa penisa.

Pedijatrima u praksi se preporučuje da koriste sledeću klasifikaciju odnosa prepućijuma i glansa kojom će voditi evidenciju o lokalnom stanju i tako imati uvid o tome da li se dešavaju promene između dve konsultacije:

I – prepućijum ne može se prevući;

II – prepućijum se povlači da se vidi samo uretralni meatus;

III – retrakcija prepućijuma moguća, vidi se pola glansa;

IV – postoje samo adhezije oko korone;

V – uredan nalaz.

Skraćena resica prepućijuma (frenulum praeputii breve) [16,21] jeste stanje kada je resica sa distalne strane penisa toliko kratka da ne samo da sprečava kompletno prevlaćenje prepućijuma preko glansa, već u erekciji uzrokuje krivinu glansa u odnosu na telo, uz bolne senzacije.

U pubertetu ovo stanje čini neprijatnost adolescentima te se predlaže intervencija presecanja resice u lokalnoj anesteziji (frenulotomija) kojom se penis u potpunosti ispravlja.

Frenulum ima svoju vaskularizaciju i može se desiti da prilikom grubog prevlaćenja prepućijuma, grube masturbacije ili delovanjem neke druge sile dođe do traumatske rupture resice kada nastaje krvarenje. Iako situacija deluje dramatično, potrebno je samo prepućijum vratiti na svoje mesto i načiniti blagu kompresiju na predeo povređene resice par minuta i krvarenje prestaje. Veoma retko neophodna je hirurška pomoć.

Upala prepućijuma (posthitis) i samog glansa (*balanitis – balanoposthitis*) predstavljaju zapaljenski proces koji se udruženo razvija na glansu i prepućijumu. Infekcija može biti uzrokovana bakterijama iz okoline ili kao polno prenosiva infekcija. Klinički se manifestuje crvenilom, bolom i otokom prepućijuma i glansa, ili kod najtežih oblika izmenjenim penisom u celini. Uzrok upale može biti neodržavanje higijene. Poznato je da mokrenje sa spušenim prepućijumom, kada unutar navlake zaostaje mokraća, uzrokuje svrab ili upalu sa gnojnom sekrecijom.

Lečenje balanitisa sprovodi se u zavisnosti od stepena zapaljenja:

– Ako se radi o početnom ili blagom zapaljenju, preporučuje se samo lokalna toaleta blagim rastvorom kamilice i eventualno stavljanje antibiotske masti;

– Ukoliko ceo penis pokazuje znake zapaljenja, savetuju se rivanol oblozi na penis 2-3 dana, kao i lokalna primena antibiotske masti na glans;

– U slučaju da je došlo do poremećaja opšteg stanja sa povišenom telesnom temperaturom, preporučuje se peroralna ili parenteralna primena antibiotika kao i opisana lokalna terapija.

Lokalna primena antibiotske masti na glans i prepućijum preporučuje se samo u periodu prvih nekoliko dana jer u suprotnom može doći do poremećaja odnosa površinske kožne flore i razvoja gljivičnih kolonija.

Hronične inflamatorne promene na prepućijumu koji ima karakteristike fimozu, a kombinuju se sa promenama tipa skleroza i atrofija mogu biti u blagoj formi ispoljene kao *balanitis xerotica obliterans* a u težim kao *lichen sclerosus et atrophicus*. Promene su najizraženije s unutrašnje strane prepućijuma, oko frenuluma, a mogu se proširiti i na uretru uzrokujući strikture. Sreće se podjednako kod kongenitalne i stečene fimozu i terapija je obrezivanje [22,23].

Dorzalna hipertrofija prepućijuma s ventralnim nedostatkom (hipospadična forma prepućijuma) jeste uro-

dena varijanta nepravilnog razvoja prepucijuma. Najčešće se sreće udružena s hipospadijama ali može postojati i potpuno nezavisno od ove anomalije. Ako je hipospadična konfiguracija prepucijuma izolovana anomalija, ona isključivo predstavlja kozmetički defekt spoljašnjih genitalija. Ako je uzrok psihološkog opterećenja deteta ili adolescenta, savetuje se obrezivanje [24].

Povrede prepucijuma. Povrede prepucijuma tokom zatvaranja pantalona zipcarom dešavaju se obično u adolescentnom periodu kada se koža uhvati u zip-kombinaciju. Problem se rešava uklanjanjem zipper mehanizma i razdvajanjem i odvajanjem kože penisa [25]. *Body piercing* danas ima dodatnu ulogu u povredama prepucijuma [26].

Povrede prepucijuma, kože penisa kao i operativni zahvati na penisu praćeni su izraženim otokom tkiva. Kliničko korišćenje elastičnih adhezivnih zavoja ima povoljan uticaj na tok posle intervencija ili operacija jer se njihovom primenom obezbeđuje normalna cirkulacija ali bez pojave otoka i sekrecije [27].

Ostale promene. Na koži prepucijuma, češće na spoljašnjem listu, mogu se videti cistične formacije (*cystis praeputii*) dijametra nekoliko milimetara koje su ispuunjene bistrom tečnošću. Etiologija je nepoznata, benigne su prirode i lako se odstranjuju u lokalnoj anesteziji [28].

Klinička zapažanja

Na Kliniku za dečju hirurgiju u Novom Sadu, u ambulantu za dečju urologiju svakodnevno se upućuju pacijenti radi konsultacije zbog problema prepucijuma. Incidencija ovih promena je različita i u proseku se beleži kod 12–25% pregledanih pacijenata.

Statistički podaci u vremenskom periodu 2000–2010. godine pokazuju da je broj konsultacija zbog neonatalne fimoze prepolovljen u odnosu na period 1990–1999. godine što je rezultat individualne i seminarske edukacije pedijataru, školskih lekara i lekara opšte prakse koji rade sa decom. Infekcije prepucijuma i glansa sa kojima se pacijenti javljaju u Urgentnu službu Klinike i dalje su nesmanjene incidencije.

Velika frekvencija adheziozisa u urološkoj ambulanti (u proseku 140 godišnje) rezultat su roditeljskog odlaganja treninga za voljno mokrenje, kao i nedovoljne informisanosti i pedijataru i roditelja o ovoj problematici.

Kratak frenulum prepucijuma zabeležen je kao izolovan problem kod 0,5% pacijenata koji su upućeni u urološku ambulantu. Obično su to dečaci u završnoj fazi adolescencije uzrasta 15–17 godina, kada su erekcije veoma snažne te se javljaju bolne senzacije. Tada se indikuje frenulotomija u lokalnoj anesteziji kao ambulatna intervencija. Nisu zabeležene rane niti udaljene komplikacije posle intervencije.

Parafimoza predstavlja akutno stanje i roditelji se upozoravaju da je tada neophodan hitan dolazak u bolnicu. Statistički podaci ukazuju da se godišnje oko 70 pacijenata sa ovim problemom javlja u urgentu službu Klinike za dečju hirurgiju. Vremenski period od registrovanja promena do javljanja u bolnicu je 2–36 sati. U

zavisnosti od dužine trajanja, manuelna repozicija može da se uradi u lokalnoj anesteziji relativno lako. Veoma retko, 2–3 puta godišnje, indikovano je da se u opštoj anesteziji uradi dorzalna incizija i rasterećenje cirkulacije glansa i prepucijuma. To se isključivo dešava u populaciji adolescenata.

Diskusija

Prvi slikoviti zapis obrezivanja adolescenata nalazi se u reljefima u grobnici u Sakari kod Memfisa [6]. Održavanje higijene muškarca kao i preventivne mere nastajanju infekcije poznati su više od 2 000 godina pre nove ere jer je na egipatskim mumijama primećeno da su rađene cirkumcizije. U uslovima loše higijene, male količine vode, roja insekata koji su prenosioci mnogih bakterija, obrezivanje se nametnulo kao verski obred i preventivna zdravstvena mera. Postepeno je od religioznih to postalo kulturna i nacionalna baština koja je karakterisala pojedine narode, nacije ili plemena [29].

Poslednjih godina mnogo se govori i radi neonatalna rutinska cirkumcizija uglavnom kao prevencija urinarne infekcije [30]. U Sjedinjenim Američkim Državama postotak „rutinske“ neonatalne cirkumcizije kreće se do 80% [31]. Oduševljenje za rano obrezivanje brzo je splasnulo pojavom komplikacija koje se javljaju ako se intervencija uradi dok je dete još u pelenama a održavanje higijene nezadovoljavajuće. U velikom procentu slučajeva javljaju se meatalna stenoza, meatalni ulkus i/ili erozije na glansu [32–34]. Američko udruženje pedijataru 1975. godine izdalo je saopštenje da roditelji moraju preoperativno biti informisani o prednostima i problemima, kao i komplikacijama posle obrezivanja i zauzelo je sledeći stav: „Nema apsolutne medicinske indikacije za rutinsku cirkumciziju novorođenčeta. Održavanje dobre higijene genitalne regije i penisa, svakodnevno blago povlačenje prepucijuma i pranje nakupljene smegme pružiće sve prednosti bez rizika od operativnog zahvata, ili lokalnog nastajanja meatalne stenozе“ [31]. Ovaj stav usvojili su mnogi koji se bave dečjom urologijom [35,36].

Prema ličnom iskustvu, medicinska indikacija za obrezivanje se ne postavlja pre šeste godine života. Ali, kod pacijenata koji su imali rekurentne balanitise, parafimozu ili ako fimotičan prsten ima sklerozirane rubove, indikacija se može postaviti i pre šeste godine. U predškolskom uzrastu, digitalna trakcija prepucijuma postepeno može rešiti skoro svako suženje. Ako se na zahtev roditelja radi ritualna cirkumcizija savetuje se da to bude u uzrastu posle druge godine.

U neoperativno lečenje fimozu ubraja se primena kortikosteroidnih kremastih preparata koji se utrljavaju u suženi otvor prepucijuma [37,38]. Još uvek nije izdiferencirano da li kod tih pacijenata deluje više topička krema ili mehanički faktor.

Posebna pažnja treba da se posveti prepucijumu ako postoje anomalije prepucijuma u sklopu hipospadija, epispadija, skrivenog ili uronjenog penisa ili opnastog penisa kada je cirkumcizija kontraindikovana dok se ne reši osnovni problem.

Zaključak

Prepucijum je važan morfofunkcionalni deo spoljašnjih genitalija dečaka, adolescenata i odraslog muškarca. Pravilnim postupcima moguće je tu funkciju u potpunosti sačuvati a poznavanjem patoloških stanja sprečiti nastajanje bolnih i neprijatnih situacija. Pedijatar u savetovalištu treba da pruži roditeljima kompletnu

informaciju o higijeni muškog deteta. Balanopostitis je stanje koje leči pedijatar. Prepucijalne adhezije i smegma ciste se rešavaju adheziolizom u ranom detinjstvu a cirkumcizija se preporučuje tek u školskom dobu ako druge metode nisu dale zadovoljavajuće rezultate. Obrezivanje je krajnja mera koja se koristi u terapiji prepucijalnih problema i uvek se radi u saglasnosti sa roditeljima i pacijentom, ako je moguće.

Literatura

- Golaher D. Circumcision: a history of the world's most controversial surgery. New York: Basic Book; 2000.
- Glick LB. Marked in Your Flesh. Circumcision from Ancient Judea to Modern America. Oxford: University Press; 2005.
- Abu-Sahlieh SAA. Male and female circumcision: among Jews, Christians and Muslims religious, medical, social and legal debate. Marco Polo monographs 5. New York; Shangri La Publish Ltd; 2001.
- Gairdner D. The fate of foreskin: a study of circumcision. *Br Med J* 1949;2:1433-7.
- Dobanovački D. Savremeno lečenje hipospadija. *Med Pregl* 2006;59(11-12):511-4.
- Hadidi AT, Azmy AF. Hypospadias surgery. Berlin: Springer; 2004.
- Šljivić B. Sistematska i topografska anatomija abdomena i karlice. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1968.
- Milin J, Gruber Lajšić G, Todorović V, i dr. Histologija. 4. izd. Novi Sad: Orthomedics; 2000.
- Oster J. Further fate of the foreskin: incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. *Arch Dis Child* 1968;43(228):200-3.
- Duančić V. Osnove histologije čovjeka. 6. izd. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1978.
- Moore KL, Persaud TVN. Before we are born. essentials of embryology and birth defects. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998.
- Milin J, Dobanovački D, Mihić N, Mikać G. Embryology and developmental disorders. Novi Sad: Ortomedics; 2001.
- McGregor TB, Pike JG, Leonard MP. Pathologic and physiologic phimosis; approach to the phimotic foreskin. *Can Fam Physician* 2007;53(3):445-8.
- Lučić Prostran B. Prepucijalni problemi. U: Dobanovački D, i sar. Kongenitalne anomalije i oboljenja reproduktivnih organa razvojnog doba. Novi Sad: Leonardo; 2007. str. 27-48.
- Thorvaldsen MA, Meyhoff H. Phimosis: pathological or physiological? *Ugeskr Læger* 2005;167(17):1858-62.
- Dobanovački D. Atlas kongenitalnih anomalija spoljašnjih genitalija u dece i adolescenata. Novi Sad: Leonardo; 2007.
- Dobanovački D. Urološki problemi u adolescentnom periodu. U: Jugoslovenska pedijatrijska škola: prvih pet godina. Budva: Udruženje pedijatarata Jugoslavije; 2002. str. 94 -7.
- Olson C. Emergency treatment of paraphimosis. *Can Fam Physician* 1998;44:1253-4; 1257.
- Little B, White M. Treatment option for paraphimosis. *Int J Clin Pract* 2005;59(5):591-3.
- Dobanovački D. Hitna hirurška stanja urogenitalnog trakta u neonatalnom periodu. *Novine u perinatalnoj medicini*; Tara 15-18. maj 2001. Beograd: Jugoslovensko udruženje za perinatalnu medicinu; 2001. str. 61-4.
- Dobanovački D. Urologija. U: Pajić D, i sar. Odabrana poglavlja iz hirurgije. Novi Sad: Symbol; 2009.
- Jasaitienā D, Valiukevičienā S, Vaitkienā D, et al. Lichen sclerosus et atrophicus in pediatric and adult male patients with congenital and acquired phimosis. *Medicina (Kaunas)* 2008;44(6):460-6.
- Kiss A, Kiraly L, Kutasy B, Merksz M. High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol* 2005;22(4):305-8.
- Dobanovački D. Hipospadije. U: Dobanovački D, i sar. Kongenitalne anomalije i oboljenja reproduktivnih organa razvojnog doba. Novi Sad: Leonardo; 2007. str. 17-26.
- Flowerden R, Fishman JJ, Churchill BB. Management of penile zipper injury. *J Urol* 1977;117:677.
- Koenig LM, Carnes M. Body piercing medical concerns with cutting-edge fashion. *J Gen Intern Med* 1999;14(6):379-85.
- Dobanovački D, Perović S, Petrović S, Grebeldinger S, Varga J, Cvejanoov M, i sar. Penilni dresing (Penille dressing). *Arch Urol* 1994;16(46-47):171-80.
- Asarch RG, Goltz LE, Sausker WF, Kreye GM. Median raphe cyst of the penis. *Arch Dermatol* 1979;115:1084.
- Cold CJ, Taylor JR. The prepuce. *Br J Urol* 1999;83(Suppl 1):33-4.
- Berk B, Ozgu A, Semih T, Tarkan S. Circumcision: pros and cons. *Indian J Urol* 2010;26(1):12-5.
- Coran AG. Circumcision in United States: medical and non medical attitudes. *Pediatr Surg Int* 1989;4(4):229-30.
- Brennemann J. The ulcerated meatus in the circumcised child. *Am J Dis Child* 1921;21:38-47.
- Freud P. The ulcerated urethral meatus in male children. *J Pediatr* 1947;31(4):131-41.
- Persad R, Sharma S, McTavish J, et al. Clinical presentation and pathophysiology of meatal stenosis following circumcision. *Br J Urol* 1995;75(1):91-3.
- Fleiss PM, Hodges F. Nontherapeutic circumcision should not be performed. *Am Med News* 1995;38(26):16.
- Spilsbury K, Semmens JB, Wisniewski ZS, Holman CD'AJ. Circumcision for phimosis and other medical indications in Western Australian boys. *Med J Aust* 2003;178(4):155-8.
- Bréaud J, Guys JM. Phimosis: medical treatment or circumcision? *Arch Pediatr* 2005;12(9):1424-32.
- Palmer LS, Palmer JS. The efficacy of topical betamethasone for treating phimosis: a comparison of two treatment regimens. *Urology* 2008;72(1):68-71.

Summary

Introduction

The prepuce envelops the glans as a variant of a mucocutaneous tissue presenting with a lot of functions, the most important of them being to protect the infant's glans from feces and ammonia in diapers, to protect the glans from abrasions and trauma throughout life, and to provide sufficient skin in erection. Circumcision was recognized as a method of solving foreskin problems a long time before Christ. Practicing male circumcision in history was customary several thousand years ago and has spread worldwide. Today it depends on races, and it is often an initiation ceremony near the age of puberty. In everyday practice in pediatric urology outpatient department the foreskin problems have been noticed as a phimosis in 9.91% cases and prepuce adhesions in 3.98%. Congenital anomalies are present in different numbers. Other problems, such as paraphimosis, balanoposthitis, are recorded as accidental cases. Over-all prepuce pathology can be observed in 12%-25% of patients. The article presents a review of foreskin conditions, clinical manifestation, therapy and arguments for patient's benefits.

Clinical presentation

The term phimosis describes a foreskin that is unable to retract. It is necessary to distinguish normal anatomic situation in neonate and infantile period, when prepuce has not been separated yet from true pathologic phimosis due to fibrosis and sclerosis. Up to six years of age the tip of the prepuce is elastic and might be retracted by gentle manipulations. In cases when the foreskin is

trapped behind the glans penis and cannot be pulled back to normal position, paraphimosis is present and can be treated as a medical emergency by manual manipulation, or by dorsal slit (incision). Many studies have demonstrated that frequency of urinary tract infection increases in uncircumcised males and that is a reason for routine circumcision. The others are against routine circumcision. The contraindications are newborns, especially prematurely born, and congenital penile anomalies. Condition in which the frenulum of penis is short with consequent restriction of movement of the prepuce can be easily treated by frenulotomy. Hooded prepuce is a condition of incomplete circumferential formation of foreskin with a dorsal component present and ventral component absent. In cases without any penile anomalies this is only a cosmetically unattractive appearance and could be corrected by circumcision. Infection of the foreskin due to bacterial colonization could be both prevented and treated easily. However, an infection due to peno-preputial incisions in adolescent age is serious and has to be cured promptly.

Conclusion

As a part of external genitalia, the foreskin has a lot of functions. Despite its natural role many advocates routine circumcision due to problematic condition that can develop. Routine circumcision is not generally recommended. Improved education for physicians and parents with regard to the foreskin development and management is required.

Key words: Foreskin; Penis; Male; Child; Adolescent; Phimosis; Paraphimosis; Balanitis; Tissue Adhesions; Signs and Symptoms; Urology

Rad je primljen 15. IX 2011.

Prihvaćen za štampu 24. X 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:295-300.

Medicinski fakultet, Kragujevac
Institut za patološku fiziologiju

Pregledni članci
Review article
UDK 616.892.3-092:577.1
DOI: 10.2298/MPNS1208301J

MEHANIZMI NEURODEGENERACIJE KOD ALCHAJMEROVE BOLESTI

MECHANISMS OF NEURODEGENERATION IN ALZHEIMER'S DISEASE

Zorica JOVANOVIĆ

Sažetak – Uvod. Skorašnja istraživanja mehanizama neurodegeneracije u Alchajmerovoj bolesti rezultirala su znatno boljim razumevanjem mehanizama smrti ćelija i zaštite neurona. Alchajmerova bolest je kompleksno oboljenje s višestrukim etiološkim faktorima koji učestvuju u patogenezi bolesti. **Oksidativni stres i mitohondrijalna disfunkcija u Alchajmerovoj bolesti.** Toksičnost β -amiloidnog peptida delom je posredovana oksidativnim stresom. β -amiloidni peptid direktno generiše reaktivne oblike kiseonika u prisustvu redoks aktivnih metalnih jona. U Alchajmerovoj bolesti oksidativni stres se javlja rano u patogenezi i doprinosi patogenezi oboljenja. Za razliku od drugih organa, mozak je izuzetno osetljiv na reaktivne oblike kiseonika zato što neuroni imaju relativno niske nivoe endogenih antioksidanata. Preterano prisustvo radikala kiseonika izaziva uništavanje celularnih makromolekula i učestvuju u mehanizmima signaliziranja koji rezultiraju u apoptičnoj ćelijskoj smrti. **Aktivacija mikroglije i nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza u Alchajmerovoj bolesti.** Mnogo dokaza ukazuje da ćelije mikroglije koje nastanjuju imune ćelije u mozgu mogu postati štetne i oštetiti neurone. Aktivacija mikroglija izaziva oštećenje neurona stvaranjem neurotoksičnih faktora, poput reaktivnih oblika kiseonika i citokina koji su toksični za neurone. Neuron takođe ima snažne homeostatične mehanizme koji mogu da odgode ili spreče aktivaciju apoptoze i nekroze. **Rezistencija na insulin i Alchajmerova bolest.** Insulin ima važnu ulogu u Alchajmerovoj bolesti pošto je uključen u metabolizam β -amiloida. Rezultat hiperinsulinemije i dijabetesa melitus tip 2 jeste povećan rizik od pojave Alchajmerove bolesti, ali njihove implikacije su i dalje nepoznate kad se bolest već razvije. Lečenje centralne rezistencije na insulin može biti obećavajući način ne samo kod metaboličkog sindroma već i kod Alchajmerove bolesti. **Zaključak.** Sve više dokaza ukazuju na ulogu oksidativnog stresa, mitohondrijalnu disfunkciju, aktivaciju mikroglije i rezistenciju na insulin u patogenezi neurodegenerativnih bolesti uključujući i Alchajmerovu bolest.

Gljučne reči: Alchajmerova bolest; Oksidativni stres; Insulinska rezistencija; Oksidativna fosforilacija; Mitohondrijalna oboljenja; Beta-amiloidni peptid; Mikroglija; Neurodegenerativna oboljenja

Uvod

Alchajmerova bolest je najčešće neurodegenerativno oboljenje koje se može definisati i na drugi način, ali je jedna od korišćenih i definicija koju karakteriše klinička slika progresivne demencije, sa intelektualnim padom, poremećajima memorije i kognitivnih funkcija. U patogenezi neurodegenerativnih bolesti prepliću se genetski faktori i faktori spoljašnje sredine. Starenje je važan faktor rizika za Alchajmerovu bolest, a taloženje oksidativno modifikovanih proteina, posebno proteina nastalih u ćelijama sa niskom stepenom mitoze (kao što su neuroni) koristi se kao znak starenja. Oksidativni stres u neuronima može biti korišćen kao marker poremećaja ćelijskih homeostatskih mehanizama koji prate starenje. Teorija slobodnih radikala koju je 1956. godine postavio Harman [1], podrazumeva akumulaciju oksidativnih oštećenja biomolekula sa starenjem.

Alchajmerova bolest je najčešći oblik demencije, a procenjeno je da u svetu oko 35,6 miliona ljudi ima ovaj oblik demencije [2]. Očekuje se da će se na svakih dvadeset godina broj obolelih udvostručiti. Jedna od najvažnijih karakteristika neurodegenerativnih oboljenja jeste da većina proteina pokazuje jaku sklonost ka agregaciji. Akumulacija agregata proteina je

primarni događaj kod neurodegenerativnih oboljenja, koja se opisuju kao „konformacione bolesti proteina”. Mada je hipoteza amiloidne kaskade modifikovana poslednjih godina, i dalje se smatra centralnim mehanizmom Alchajmerove bolesti. Poremećaj metabolizma i/ili nivoa β -amiloidnog peptida (A β) pokreće kaskadu događaja koja se završava neurodegeneracijom i Alchajmerovom demencijom. Ovaj peptid nastaje cepanjem amiloidnog prekursorskog proteina (APP) enzimima β -sekretaza i γ -sekretaza. Inhibitori β i γ -sekretaza mogli bi imati značajnu ulogu u lečenju Alchajmerove bolesti. Ranije je bilo prisutno mišljenje da A β ne nastaje u normalnim ćelijama, međutim novija istraživanja pokazala su da je on proizvod metabolizma, ali da se razgrađuje i otklanja iz ćelija. Poremećaj ravnoteže između sinteze i otklanjanja A β je u osnovi neurodegeneracije kod Alchajmerove bolesti. Oksidisane i nitrirane proteine otklanjaju proteazomi, a njihova inhibicija omogućava akumulaciju patoloških proteina i dovodi do oksidativnog stresa. Proizvodnja patoloških proteina može preopteretiti proteazome. Aktivnost proteazoma pokazuje tendenciju smanjivanja sa starenjem. Jedan od mehanizama kojim reaktivni oblici kiseonika pokreću proces neurodegeneracije je direktna ili indirektna inaktivacija proteazoma [3].

Skraćenice

A β	– beta amiloidni peptid
APP	– amiloidni prekursorski protein
SOD	– superoksid dismutaza
O $_2^{\cdot-}$	– superoksidni radikal
H $_2$ O $_2$	– vodonik peroksid
HO \cdot	– hidroksilni radikal
NADPH	– nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NO \cdot	– azotni monoksid
ONOO $^-$	– peroksinitrit
ATP	– adenozin trifosfat
iNOS	– inducibilna sintetaza azotnog oksida
cPLA2	– citoplazmatska fosfolipaza A2
CNS	– centralni nervni sistem
IGF-1	– insulinu sličan faktor rasta-1

Patohistološke promene kod Alchajmerove bolesti

1. Senilni plakovi – ovalne mikroskopske lezije u vanćelijskom prostoru mozga, sa centralnim proteinskim jezgrom sastavljenim od fibrilarnog proteina, β -amiloidnog peptida, koje je okruženo distrofičnim nervnim završecima;

2. Neurofibrilarna klubad koja su lokalizovana u samim neuronima, sastavljena uglavnom od helikalnih filamentata hiperfosforilisanog tau proteina. Tau protein se normalno nalazi u aksonima vezan za mikrotubule i od značaja je za sinaptičku transmisiju. Hiperfosforilacija tau proteina dovodi do razgradnje mikrotubula i poremećaja sinapsi. Akumulacija tau proteina u neuronima nije specifičan nalaz za Alchajmerovu bolest, već se može naći i kod drugih oblika demencija i neurodegenerativnih oboljenja. Senilni plakovi i neurofibrilarna klubad su verovatno posledica, a ne uzrok bolesti.

A β dovodi do direktnog oštećenja neurona, ili indirektno aktivacijom mikroglije. Dominantni oblici A β u mozgu su A β_{40} i toksičniji oblik, A β_{42} . Konformaciono stanje A β određuje stepen njegove toksičnosti. Pokazano je da mali, solubilni oligomeri A β mogu aktivirati mikrogliju [4], ali većina eksperimentalnih studija ukazuje da su veliki, nerastvorljivi agregati A β i fibrilarni A β jači stimulusi mikroglijalnih ćelija [5].

Istraživanja mehanizama Alchajmerove demencije u poslednje dve decenije bila su uglavnom usmerena na pronalaženje genskih mutacija familijarnog oblika, koje karakteriše rani početak i progredijentni tok, za razliku od kasnog početka kod sporadičnog oblika ovog oboljenja. Ranije studije su ukazale da te mutacije izazivaju hiperprodukciju A β . Međutim najnoviji podaci pokazuju da neke mutacije dovode do smanjene, a ne povećane koncentracije A β [6–8]. Iako se dugo smatralo da je za nastanak i progresiju Alchajmerove bolesti odgovorna agregacija A β u toksične depozite u ekstracelularnom prostoru mozga, mnogo dokaza upućuje da su zreli senilni plakovi netoksični [9]. Novije studije ukazuju da A β može imati i jednu neočekivanu ulogu – fiziološkog antioksidansa, ali da se to svojstvo smanjuje i menja sa starenjem [10]. Danas je sve više prihvaćena teorija da je povećano taloženje senilnih plakova i neurofibrilarne klubadi kompezatorni odgovor mozga na različite toksične međuprodukte [8].

Oksidativni stres u patogenezi Alchajmerove bolesti

Reaktivni oblici kiseonika i azota imaju značajnu ulogu u nekim patološkim stanjima centralnog nervnog sistema (CNS), bilo da direktno oštećuju tkiva ili je njihovo stvaranje posledica oštećenja tkiva. Biohemijski sastav neurona čini ih veoma osetljivim na oksidativna oštećenja. Velika količina polinezasićenih masnih kiselina, potrošnja oko 20% kiseonika, a s druge strane slaba antioksidativna zaštita čine mozak pogodnim za stvaranje i osetljivim na dejstvo slobodnih radikala [11,12]. Oksidativni stres i proizvodnja slobodnih radikala kiseonika i azota imaju ulogu u neurodegeneraciji kod Parkinsonove bolesti, Alchajmerove bolesti, familijarne amiotrofične lateralne skleroze – oboljenja povezanog sa mutacijom gena za superoksid dismutazu (Cu/Zn SOD). Brojne eksperimentalne i kliničke studije ukazale su na oksidativni stres kao jedan od ranih događaja u patogenezi Alchajmerove bolesti, međutim mnogo je dilema i kontradiktornih podataka u literaturi o uzročno-posledičnoj vezi između reaktivnih oblika kiseonika i A β . Sve je više prihvaćeno da reaktivni oblici kiseonika i azota zajedno posreduju u oštećenjima kod neurodegenerativnih oboljenja [13,14]. Peroksinitrit (ONOO $^-$) i srodna reaktivna jedinjenja azota učestvuju u reakcijama oksidacije i nitracije amino-kiselina i proteina [15]. Više eksperimentalnih studija pokazalo je da su u mozgu obolelih od Alchajmerove bolesti, prisutne povećane koncentracije nitriranih proteina, uključujući i nitrirane tau proteine [16,17], što ukazuje da su i reaktivna jedinjenja azota uključena u patogenezu Alchajmerove bolesti.

Brojni su mogući izvori reaktivnih oblika kiseonika kod neurodegenerativnih oboljenja. Najvažnija uloga pripada poremećajima mitohondrija i metala, međutim β -amiloid, astrociti i mikroglija, kao i krajnji proizvodi glikozilacije uključeni su u oksidativne mehanizme neurodegenerativnih oboljenja [18].

Eksperimentalni podaci ukazuju da je oksidativni stres povezan sa fenomenom ekscitotoksičnosti, disbalansom kalcijuma i ekstracelularnom depozicijom A β , koji posreduje u mehanizmima neurodegeneracije kod Alchajmerove bolesti. Mitohondrije imaju ključnu ulogu u metabolizmu i regulišu životni ciklus ćelija (npr. posredovanjem apoptoze). Oksidativna oštećenja i disfunkcija mitohondrija značajni su u taloženju amiloida. Oksidativna fosforilacija u mitohondrijama glavni je izvor reaktivnih oblika kiseonika, tako da postoji jasna veza između poremećaja mitohondrija i oksidativnog stresa kod neurodegenerativnih oboljenja [19,20]. Kod Alchajmerove demencije i Parkinsonove bolesti postoje najjači dokazi o poremećajima mitohondrija, metaboličkom disbalansu i oksidativnom stresu, a oni zajedno sa genetskim faktorima imaju značajnu ulogu u patogenezi ovih oboljenja [21]. Postoje brojni mehanizmi posredstvom kojih poremećaji mitohondrija mogu da izazovu patohistološke i kliničke promene karakteristične za Alchajmerovu bolest. U velikom broju istraživanja ustanovljeno je da se toksičnost A β zasniva na direktnom oštećenju mitohondrija. Pored toga, agregacija A β po-

većava koncentraciju intracelularnog kalcijuma (Ca^{2+}), aktivnost nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) oksidaze i proizvodnju reaktivnih oblika kiseonika. S druge strane, teže oštećenje funkcije mitohondrija i poremećaj oksidativnog metabolizma dovode do smanjenja rezervi adenozin trifosfata (ATP), što je praćeno poremećajima otklanjanja proteina sistemom ubikvitin-proteazoma (ATP zavistan sistem), pa čak i povećanom brzinom proizvodnje $\text{A}\beta$ u ćelijama. Proteazomi otklanjaju oksidisane i nitrirane proteine, a inhibicija proteazoma omogućava akumulaciju patoloških proteina i oksidativni stres. Precizni mehanizmi oksidativnog stresa kod Alchajmerove bolesti su još uvek nedovoljno razjašnjeni. Potencijalni mehanizmi uključuju povećanu proizvodnju reaktivnih oblika kiseonika u mitohondrijama, kao i povećanu aktivnost inducibilne sintetaze azotnog oksida (iNOS) i proizvodnju azotnog monoksida (NO^{\cdot}). Radi zaštite od oksidativnih oštećenja ćelije su razvile odbrambene mehanizme. Unutrašnja membrana mitohondrija poseduje enzimske sisteme za otklanjanje reaktivnih oblika kiseonika i čistače slobodnih radikala. Zahvaljujući bogatstvu antioksidanasa u mitohondrijama, uključujući SOD, bazalni nivo reaktivnih oblika kiseonika održava se niskim. Međutim u određenim patološkim stanjima, odbrana mitohondrija postaje slabija zbog genskih mutacija ili povećane proizvodnje slobodnih radikala. Kod poremećaja respiratornog lanca u mitohondrijama (kao što je deficijencija ili parcijalna inhibicija kompleksa I) proizvodnja reaktivnih oblika kiseonika prevazilazi mogućnosti antioksidativne odbrane. Ovo je dokazano na različitim animalnim modelima, inhibicijom kompleksa I toksičnim metabolitom MPTP (*1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin*), ili pesticidom, rotenonom [22].

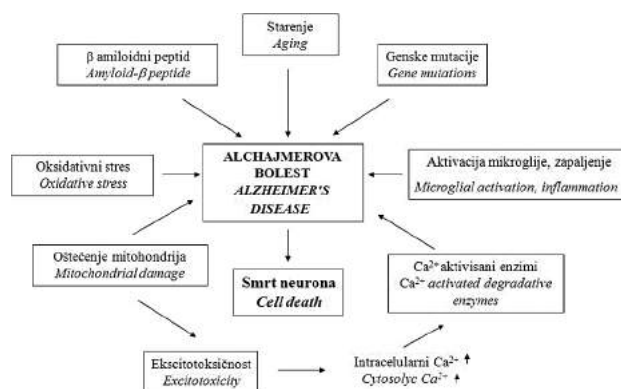
Najveći deo potrošnje kiseonika u ćelijama odvija se u mitohondrijama preko transportnog lanca elektrona. Oksidativnom fosforilacijom proizvodi se superoksidni radikal ($\text{O}_2^{\cdot-}$) koji se pretvara u vodonik peroksid (H_2O_2). H_2O_2 prethodi stvaranju najreaktivnijeg, hidroksilnog (HO^{\cdot}) radikala. $\text{O}_2^{\cdot-}$ i H_2O_2 su slabo reaktivni, ali mogu da pređu relativno velike razdaljine od mesta njihovog stvaranja dovodeći do proizvodnje HO^{\cdot} radikala. H_2O_2 veoma lako prolazi kroz ćelijske membrane [23,24], jer ima visoku konstantu difuzije, dok $\text{O}_2^{\cdot-}$ prolazi jedino putem specifičnih „kanala”, a HO^{\cdot} (poluživot 10^{-9} s) reaguje s prvom membranskom komponentom sa kojom se sretne.

$\text{A}\beta$ proizvodi reaktivne oblike kiseonika različitim putevima, a jedan od ovih puteva je vezivanje metala kao što su cink, bakar i gvožđe. Akumulacija $\text{A}\beta$ i metala u senilnim plakovima dovodi do proizvodnje HO^{\cdot} radikala. Kompleks $\text{A}\beta$ i metala može biti neurotoksičan i neuroprotektivan što se opisuje kao „amiloidni paradoks” [25]. Ranija istraživanja nude dokaze da metali vezani za $\text{A}\beta$, povećavaju njegovu toksičnost u kulturi neurona. Poslednjih godina se došlo do saznanja da $\text{A}\beta$ smanjuje toksičnost metala što ukazuje da bi ova interakcija mogla biti neuroprotektivna.

Mehanizmi putem kojih akumulacija $\text{A}\beta$ izaziva oštećenje i smrt neurona uključuju oksidativni stres i zapaljenske procese. Mondragon-Rodriguez i saradnici

predložili su model veze između oksidativnog stresa i taloženja proteina [26]: solubilni oligomeri $\text{A}\beta$ aktiviraju voltažno zavisne Ca^{2+} kanale, što je praćeno povećanim ulaskom Ca^{2+} u neurone (pre fibrilacije β amiloidea). Povećana koncentracija Ca^{2+} aktivira mitohondrije i metaboličke enzime za proizvodnju reaktivnih oblika kiseonika. Reaktivna jedinjenja kiseonika reaguju sa proteinima, dezoksiribonukleinskom kiselinom i lipidima sa posledičnom nekrozom, apoptozom i poremećenom proteolizom (svi navedeni poremećaji direktno su povezani sa procesovanjem i taloženjem tau proteina). Pored toga reaktivni oblici kiseonika aktiviraju kinaze i fosfataze što vodi ka poremećaju deponovanja i procesovanja tau proteina.

Patogeneza Alchajmerove bolesti je multifaktorska. Pored starenja, značajna je uloga genetskih faktora, oksidativnog stresa, aktivacije mikrogljalnih ćelija, poremećaja mitohondrija, ekscitotoksičnosti. $\text{A}\beta$ i oksidativni stres su signali koji aktiviraju mikrogliju, što je praćeno oslobađanjem citokina i inflamatornom reakcijom (Sema 1).



Sema 1. Patogeneza Alchajmerove bolesti: uloga oksidativnog stresa, mitohondrija, aktivacije mikroglije, zapaljenja i ekscitotoksičnosti

Scheme 1. Pathogenesis of Alzheimer's disease: role of oxidative stress, mitochondria, microglial activation, inflammation and excitotoxicity

Dokazano je da kod Alchajmerove bolesti postoji poremećaj regulacije metala, a posebno redoks-aktivnih, prelaznih metala. U mozgu obolelih od Alchajmerove bolesti povećane su koncentracije cinka, gvožđa i bakra [27,28]. Smatra se da je važan uslov za agregaciju $\text{A}\beta$ i prisustvo prelaznih metala [29].

Gvožđe se nakuplja u pojedinim delovima mozga (hipokampus, kora mozga, bazalne ganglije) u kojima su nađeni senilni plakovi i neurofibrilarna klubad [30]. Podaci iz literature ukazuju da se $\text{A}\beta$ smatra agensom koji je sposoban da redukuje prelazne metale u citoplazmi i na taj način pretvori molekularni kiseonik u H_2O_2 [31]. Poremećaji homeostaze gvožđa kod Alchajmerove bolesti povezani su sa poremećajima regulatornih proteina za gvožđe (IRP-2), što je verovatno posledica indukcije HO-1, enzima odgovornog za pretvaranje hema u gvožđe i biliverdin [32]. Indukcija ovog enzima nastaje kao izraz napora da se poveća količina antioksi-

dansa (biliverdina). S druge strane indukcija HO-1 povećava i metabolički obrt hema u mitohondrijama i proizvodnju redoks-aktivnih metala [33], što bi moglo povećati, a ne smanjiti oksidativni stres [34].

Bakar je drugi metalni jon koji ima važnu ulogu u patogenezi Alchajmerove bolesti, a poremećena homeostaza bakra je direktni ili indirektni uzrok oksidativnog stresa. Dva mehanizma su uključena u oksidativni stres posredovan bakrom: poremećaji ceruloplazmina i interakcija bakra sa A β . Ulazak bakra u mozak uglavnom je posredovan ceruloplazminom, proteinom koji vezuje bakar i ima ulogu u zaštiti ćelija od oksidativnog stresa. Ceruloplazmin je ključni protein koji reguliše redoks stanje gvožđa pretvaranjem Fe²⁺ u manje reaktivni oblik Fe³⁺. Kod Alchajmerove bolesti se povećava koncentracija ceruloplazmina u tkivu mozga i likvoru [35], dok u neuronima ostaje nepromenjena [36]. Povećane koncentracije ceruloplazmina ukazuju na kompenzatorne reakcije u oksidativnom stresu kod Alchajmerove bolesti [36]. Bakar može posredovati u oksidativnom stresu kod Alchajmerove bolesti i vezivanjem za A β . Nađeno je da su koncentracije bakra, kao i koncentracije gvožđa povećane u senilnim plakovima. Kompleks bakra i A β je najvažniji izvor H₂O₂, koji redukujući Cu²⁺ u Cu⁺ dovodi do proizvodnje HO[•] radikala. Nedavne studije su ukazale da tau protein vezuje bakar, što može inicirati oksidativni stres [37].

Inflamacija i aktivacija mikroglije kod Alchajmerove bolesti

Funkcija mikroglije je korisna i neophodna za normalno funkcionisanje CNS-a, ali kada je prekomerno aktivisana i neregulisana, ona postaje toksična za neurone. U mozgu obolelih od Alchajmerove bolesti, u neposrednoj anatomskoj blizini senilnih plakova nađene su mikroglijalne ćelije u visoko aktivisanom stanju. Tako aktivisane mikroglijalne ćelije proizvode proinflatorne citokine i druge medijatore koji dovode do neuroinflatacije i progresije Alchajmerove bolesti. Postoji mnogo dokaza da ćelije mikroglije mogu dovesti do oštećenja neurona [38]. Studije u kojima su korišćeni lipopolisaharidi za aktivaciju mikroglije pokazale su da jedino NADPH oksidaza iz mikroglije (ali ne i astrociti i neurona) može uzrokovati oštećenja neurona [39].

Najvažniji izvor reaktivnih oblika kiseonika je NADPH oksidaza iz mikroglije, tako da ona može predstavljati idealno mesto za dejstvo potencijalnih inhibitora koji bi se koristili u lečenju Alchajmerove bolesti. NADPH oksidaza je nedavno povezana sa starenjem i neurodegenerativnim oboljenjima [40]. Reaktivni oblici kiseonika poreklom iz NADPH oksidaze uključeni su u cerebrovaskularnu disfunkciju posredovanu A β [41].

Mikroglija se aktivira u odgovoru na specifične nadražaje, kao što su peptid A β [42] i senilni plakovi [43] i proizvodi proinflatorne faktore: faktor nekroze tumora α (TNF α) [44], interferon γ (INF γ), prostaglandin E₂ (PGE₂) i reaktivne oblike kiseonika (NO[•], H₂O₂, O₂^{•-}, ONOO⁻), koji su toksični za neurone [45]. S druge strane, citokini povećavaju proizvodnju reaktivnih oblika kiseonika iz mikroglije i aktivnost iNOS. Citokine

proizvode i aktivisani astrociti. Na taj način mikroglija i astrociti ostvaruju važnu ulogu u inflamatornim procesima u mozgu. Mikrogliju mogu aktivirati dve vrste nadražaja. Prvo, mikrogliju mogu identifikovati proinflatorni okidači (kao što je A β), što je praćeno proizvodnjom reaktivnih oblika kiseonika i citokina koji su toksični za neurone. S druge strane i signali iz oštećenih neurona mogu aktivirati mikrogliju. Ovaj kontinuirani i samo-obnavljajući ciklus oštećenja i smrti neurona praćen neurotoksičnom aktivacijom mikroglije se obično naziva reaktivnom mikrogliozom i može biti osnovni mehanizam progresivne prirode različitih neurodegenerativnih bolesti, uključujući Alchajmerovu bolest. NADPH oksidaza je implicirana kao ključni mehanizam putem kojeg mikroglija dovodi do oštećenja i smrti neurona u odgovoru na A β [46]. Nedavne studije su dale uverljive dokaze za učešće NADPH oksidaze i oksidativnih signalnih puteva u toksičnim posledicama A β . Reaktivni oblici kiseonika proizvedeni aktivnošću NADPH oksidaze aktiviraju MAPK (mitogen aktivirana protein kinaza) i cPLA2 (citoplazmatska fosfolipaza A2). Aktivacija cPLA2 i oslobađanje arahidonske kiseline praćeni su poremećajem funkcije mitohondrija, fenomenom ekscitotoksičnosti i apoptozom neurona. Pored toga, reaktivni oblici kiseonika mogu aktivirati transkripcioni faktor (NF- κ B) koji povećava transkripciju i sintezu sekretorne fosfolipaze A2 (sPLA2), iNOS i ciklooksigenaze-2 (COX-2), enzima koji imaju značajnu ulogu u patogenezi neurodegenerativnih oboljenja [47]. Stoga, iako postoji više mogućih izvora i mehanizama koji posreduju u Alchajmerovoj bolesti, sve je više podataka da oksidativni stres učestvuje u patogenezi Alchajmerove bolesti, a da mikroglija i A β mogu imati ulogu u podsticanju oksidativnog stresa. Današnja saznanja ukazuju na vezu između neuroinflatatorne komponente i hroničnog oksidativnog stresa.

Rezistencija na insulin i Alchajmerova bolest

Hiperinsulinemija i rezistencija na insulin su značajni faktori rizika za Alchajmerovu bolest. Od početne Roterdamske studije [48] koja je uputila na povećan rizik za razvoj Alchajmerove demencije kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa melitusa i rezistencijom na insulin, sve veći broj studija nudi dokaze o povezanosti Alchajmerove demencije i dijabetesa melitusa. Danas se Alchajmerova bolest smatra neuroendokrinim poremećajem, a opisana je kao novi, treći oblik dijabetesa melitusa [49], što je ukazalo na moguće zajedničke ćelijske i molekularne mehanizme ova dva oboljenja.

Eksperimentalni i klinički dokazi ukazuju da insulin i insulinu sličan faktor rasta-1 (IGF-1) ispoljavaju značajne efekte u CNS-u. Mada su insulinski receptori eksprimirani u mozgu, funkcija insulina i njegovih receptora u CNS-u je doskoro bila nepoznata. Insulin ima značajne funkcije u mozgu, mada se malo (ili nimalo) insulina proizvodi u CNS-u. Insulin deluje kao „neuro-modulator“, koji utiče na oslobađanje i ponovno preuzimanje neurotransmitera, poboljšava procese učenja i pamćenja, kao i kognitivne funkcije [50,51]. Dok se gustina i senzitivnost insulinskih receptora smanjuje u

mozgu tokom starenja, gustina IGF-1 receptora se povećava, što ukazuje na značaj insulinske signalizacije u procesu starenja, a verovatno i kognitivnom padu u toku starenja i neurodegenerativnih oboljenja. Nedavne studije su dale uverljive dokaze da poremećaj insulinske signalizacije može biti uključen u patogenezu Alchajmerove bolesti. Kod dijabetesa melitusa tip 2 postoji rezistencija perifernih tkiva i organa na insulin, a s druge strane centralna rezistencija na insulin bi mogla dovesti do akumulacije A β , neurodegeneracije i Alchajmerove bolesti. A β blokira insulinske receptore nervnih ćelija i onemogućava da reaguju sa insulinom. Kako senzitivnost receptora na insulin opada s godinama, to predstavlja dodatni rizik za pojavu Alchajmerove bolesti. Poremećaj insulinske signalizacije smanjuje energetske rezerve u neuronima, čini ih osetljivijim na oksidativna i druga metabolička oštećenja i menja sinaptičku plastičnost.

Hiperinsulinemija (kao i smanjena koncentracija insulina, s druge strane) povećava fosforilaciju tau proteina, što dovodi do poremećaja ravnoteže tau kinaza i fosfataza. Novije studije su pokazale da bi hronična hiperinsulinemija mogla pogoršati zapaljenske reakcije i povećati markere oksidativnog stresa. Enzimi za razgradnju insulina određuju koncentraciju insulina, ali i nivo A β u nervnim ćelijama. Smanjena aktivnost ovih enzima povećava rizik za nastanak dijabetesa melitusa, kao i Alchajmerove demencije, dok povećana ekspresija enzima može ispoljiti neuroprotektivno dejstvo [52]. Difuzibilni ligandi A β smanjuju plastičnost sinapsi, dovode do poremećaja sinaptičkih mehanizama odgovornih za učenje i pamćenje, uključujući i dugoročnu potencijaciju. Hronični neurodegenerativni poremećaji dovode do postepenog oštećenja memorije. Steen i saradnici predložili su termin „tip 3 dijabetesa”, koji upućuje na novi mehanizam neurodegeneracije [53].

Dokazano je da dijabetes melitus utiče na patogenezu Alchajmerove bolesti i putem drugih mehanizama, kao što su vaskularni poremećaji i oksidativni stres. Cerebrovaskularna bolest je jedan od glavnih hroničnih komplikacija dijabetesa melitusa, a u osnovi vaskularnih poremećaja su zapaljenske promene ili oksidativni stres posredovan receptorima za krajnje produkte uznapredovale glikozilacije (RAGE) [54]. Dijabetes melitus i Alchajmerova bolest imaju zajedničke pokazatelje oksidativnog stresa, kao što su krajnji produkti uznapredovale glikozilacije, koji se nagomilavaju u neurofibrilarnoj klubadi i amiloidnim plakovima. Vezivanje A β za specifične receptore kao što su receptori za krajnje produkte uznapredovale glikozilacije indukuje proizvodnju reaktivnih oblika kiseonika povećanjem aktivnosti NADPH oksidaze [55].

Zaključak

Etiopatogeneza Alchajmerove bolesti je multifaktorska, a oksidativni stres se prepliće s drugim mehanizmima bolesti. Pored oksidativnog stresa značajna je uloga genetskih faktora, rezistencije na insulin, zapaljavanja, poremećaja funkcije mitohondrija, ali ne treba zanemariti ni faktore spoljašnje sredine. Mada je brojnim eksperimentalnim i kliničkim studijama dokazana uloga oksidativnog stresa u patogenezi Alchajmerove bolesti, nedovoljno je razjašnjeno da li je oksidativni stres uzrok ili posledica bolesti i kakav je odnos između oksidativnog stresa i drugih aspekata patogeneze ovog neurodegenerativnog oboljenja. Razumevanje mehanizama Alchajmerove bolesti od izuzetne je važnosti za razvoj novih metoda lečenja, sprečavanje nastanka i usporavanje toka bolesti.

Literatura

1. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298-300.
2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2010. The global economic impact of dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2010. Available from: URL: http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010_Executive_Summary.
3. Keller JN, Huang FF, Dimayuga ER, Maragos WF. Dopamine induces proteasome inhibition in neural PC12 cell line. *Free Radic Biol Med* 2000;29:1037-42.
4. Takata K, Kitamura Y, Umeki M, Tsuchiya D, Kakimura J, Taniguchi T, et al. Possible involvement of small oligomers of amyloid-beta peptides in 15-deoxy-delta 12,14 prostaglandin J2-sensitive microglial activation. *J Pharmacol Sci* 2003;91:330-3.
5. Hashioka S, Monji A, Ueda T, Kanba S, Nakanishi H. Amyloid-beta fibril formation is not necessarily required for microglial activation by the peptides. *Neurochem Int* 2005;47:369-76.
6. Bentahir M, Nyabi O, Verhamme J, Tolia A, Horre K, Wiltfang J, et al. Presenilin clinical mutations can affect gamma-secretase activity by different mechanisms. *J Neurochem* 2006;96:732-42.
7. Shioi J, Georgakopoulos A, Mehta P, Kouchi Z, Litterst CM, Baki L, et al. FAD mutants unable to increase neurotoxic Abeta 42 suggest that mutation effects on neurodegeneration may be independent of effects on Abeta. *J Neurochem* 2007;101:674-81.
8. Lee HG, Zhu X, Castellani RJ, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Amyloid-beta in Alzheimer disease: the null versus the alternate hypotheses. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:823-9.
9. Castellani RJ, Zhu X, Lee HG, Moreira PI, Perry G, Smith MA. Neuropathology and treatment of Alzheimer disease: did we lose the forest for the trees? *Exp Rev Neurother* 2007;7:473-85.
10. Craig SA, Mark EO, Tianbing L, Hsien C, George P, Mark AS, et al. Amyloid- β : a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid- β . *Brain Res Rev* 2003;43:1-16.
11. Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanism involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. *Ann Neurol* 1992;32:522-7.
12. Jovanović Z, Jovanović S. Otpornost nervnih ćelija na oksidativna oštećenja. *Med Pregl* 2011;64(7-8):386-91.
13. Chung KK, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide. S-nitrosylation and neurodegeneration. *Cell Mol Biol* 2005;51:247-54.
14. Jovanović Z. Oksidativni stres u patogenezi neurodegenerativnih oboljenja. *Med Čas* 2011;45(1):16-23.
15. Alvarez B, Radi R. Peroxynitrite reactivity with amino acids and proteins. *Amino Acids* 2003;25:295-311.

16. Sultana R, Poon HF, Cai J, Pierce WM, Merchant M, Klein JB, et al. Identification of nitrated proteins in Alzheimer's disease brain using a redox proteomics approach. *Neurobiol Dis* 2006;22:76-87.
17. Horiguchi T, Uryu K, Giasson BI, Ischiropoulos H, Lightfoot R, Bellmann C, et al. Nitration of tau protein is linked to neurodegeneration in tauopathies. *Am J Pathol* 2003;163:1021-31.
18. Su B, Wang X, Nunomura A, Lee HG, Perry G, Smith MA, et al. Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2008;5(6):525-32.
19. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006;443:787-95.
20. Bonda DJ, Wang X, Perry G, Smith MA, Zhu X. Mitochondrial dynamics in Alzheimer's disease: opportunities for future treatment strategies. *Drugs Aging* 2010;27(3):181-92.
21. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem* 2006;97:1634-58.
22. Barrientos A, Moraes CT. Titrating the effects of mitochondrial complex I impairment in the cell physiology. *J Biol Chem* 1999;274:16188-97.
23. Jovanovic Z, Beleslin BB. Resistivity of leech Retzius nerve cells to long-lasting oxidant. In: Teelken A, Korf J, eds. Cellular, molecular and clinical aspects. New York; Plenum Press; 1997. p. 983-6.
24. Jovanović Z, Beleslin BB. Effects of long lasting oxidants on the electrophysiological properties of leech Retzius nerve cells. *Iugosl Physiol Pharmacol Acta* 2004;40:55-64.
25. Bishop GM, Robinson SR. The amyloid paradox: amyloid-beta-metal complexes can be neurotoxic and neuroprotective. *Brain Pathol* 2004;14(4):448-52.
26. Mondragon-Rodriguez S, Basurto-Islas G, Lee HG, Perry G, Zhu X, Castellani RJ, et al. Causes versus effects: the increasing complexities of Alzheimer's disease pathogenesis. *Expert Rev Neurother* 2010;10(5):683-91.
27. Connor JR, Milward EA, Moalem S, Sampietro M, Boyer P, Percy ME, et al. Is hemochromatosis a risk factor for Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2001;3:471-7.
28. Bonda DJ, Lee HG, Blair JA, Zhu X, Perry G, Smith MA. Role of metal dyshomeostasis in Alzheimer's disease. *Metallomics* 2011;3(3):267-70.
29. Smaili S, Hirata H, Ureshino R, Monteforte PT, Morales AP, Muler ML, et al. Calcium and cell death signaling in neurodegeneration and aging. *An Acad Bras Cienc* 2009;81:467-75.
30. Casadesus G, Smith MA, Zhu X, Aliev G, Cash AD, Honda K, et al. Alzheimer disease: evidence for a central pathogenic role of iron-mediated reactive oxygen species. *J Alzheimers Dis* 2004;6: 165-9.
31. Nakamura M, Shishido N, Nunomura A, Smith MA, Perry G, Hayashi Y, et al. Three histidine residues of amyloid-beta peptide control the redox activity of copper and iron. *Biochemistry (Mosc)* 2007;46:12737-43.
32. Smith MA, Kutty RK, Richey PL, Yan SD, Stern D, Chader G, et al. Heme oxygenase-1 is associated with the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1994;145: 42-7.
33. Castellani RJ, Honda K, Zhu X, Cash AD, Nunomura A, Perry G, et al. Contribution of redox-active iron and copper to oxidative damage in Alzheimer disease. *Ageing Res Rev* 2004;3:319-26.
34. Honda K, Casadesus G, Petersen RB, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and redox-active iron in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:179-82.
35. Loeffler DA, LeWitt PA, Juneau PL, Sima AA, Nguyen HU, DeMaggio AJ, et al. Increased regional brain concentrations of ceruloplasmin in neurodegenerative disorders. *Brain Res* 1996; 738:265-74.
36. Castellani RJ, Smith MA, Nunomura A, Harris PL, Perry G. Is increased redox-active iron in Alzheimer disease a failure of the copper-binding protein ceruloplasmin? *Free Radic Biol Med* 1999; 26:1508-12.
37. Su XY, Wu WH, Huang ZP, Hu J, Lei P, Yu CH, et al. Hydrogen peroxide can be generated by tau in the presence of Cu(II). *Biochem Biophys Res Commun* 2007;358:661-5.
38. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:57-69.
39. Qin L, Liu Y, Wang T, Wei SJ, Block ML, Wilson B, et al. NADPH oxidase mediates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity and proinflammatory gene expression in activated microglia. *J Biol Chem* 2004;279:1415-21.
40. Shimohama S, Tanino H, Kawakami N, Okamura N, Kodama H, Yamaguchi T, et al. Activation of NADPH oxidase in Alzheimer's disease brains. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273:5-9.
41. Park L, Anrather J, Zhou P, Frys K, Pitstick R, Younkin S, et al. NADPH-oxidase-derived reactive oxygen species mediate the cerebrovascular dysfunction induced by the amyloid beta peptide. *J Neurosci* 2005;25:1769-77.
42. Qin L, Liu Y, Cooper C, Liu B, Wilson B, Hong JS. Microglia enhance beta-amyloid peptide-induced toxicity in cortical and mesencephalic neurons by producing reactive oxygen species. *J Neurochem* 2002;83:973-83.
43. Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, De Leenheir E, Lubke U, Martin J, et al. Extracellular protein deposition correlates with glial activation and oxidative stress in Creutzfeldt-Jakob and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2004;108:194-200.
44. Li M, Sunamoto M, Ohnishi K, Ichimori Y. Beta-amyloid protein-dependent nitric oxide production from microglial cells and neurotoxicity. *Brain Res* 1996;720:93-100.
45. Block ML, Hong JS. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity. *Biochem Soc Trans* 2007;35:1127-32.
46. Block ML. NADPH oxidase as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* 2008;9(Suppl 2):S8.
47. Simonyi A, He Y, Sheng W, Sun AY, Wood WG, Weisman GA, et al. Targeting NADPH oxidase and phospholipases A2 in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2010;41(2-3):73-86.
48. Ott A, Stolk R, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology* 1999;53:1937-42.
49. Kroner Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: type 3 diabetes? *Altern Med Rev* 2009;14:373-9.
50. Bosco D, Fava A, Plastino M, Montalcini T, Pujia A. Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Cell Mol Med* 2011;15(9):1807-21.
51. Jovanović Z. Uloga insulinske rezistencije u patogenezi Alchajmerove bolesti. *Engrami* 2011;33(2):63-72.
52. Eckman EA, Eckman CB. Ab-degrading enzymes: modulators of Alzheimer's disease pathogenesis and targets for therapeutic intervention. *Biochem Soc Trans* 2005;33:1101-5.
53. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease-is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005;7:63-80.

54. Nogueira-Machado JA, Chaves MM. From hyperglycemia to AGE-RAGE interaction on the cell surface: a dangerous metabolic route for diabetic patients. *Expert Opin Ther Targets* 2008;2:871-82.

55. Arancio O, Zhang HP, Chen X, Arancio O, Lue LF, Yan SD. RAGE potentiates Abeta-induced perturbation of neuronal function in transgenic mice. *EMBO J* 2004;23:4096-105.

Summary

Introduction

Recent research into mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease has led to a dramatic increase in our understanding of the mechanisms of cell death and neuroprotection. Alzheimer's disease is a complex disease with multiple etiological factors involved in disease pathogenesis.

Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease

Amyloid- β peptide toxicity is mediated at least in part by oxidative stress. Amyloid- β peptide directly generates reactive oxygen species in the presence of redox-active metal ions. In Alzheimer's disease, oxidative stress is present early in pathogenesis and contributes to disease pathogenesis. Unlike other organs, the brain is especially vulnerable to reactive oxygen species due to neurons having relatively low levels of endogenous antioxidants. Overly abundant oxygen radicals cause the destruction of cellular macromolecules and participate in signaling mechanisms that result in apoptotic cell death.

Microglial activation and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in Alzheimer's disease

There is a wealth of evidence demonstrating that microglia, the resident innate immune cells in the brain, can become deleterious and damage neurons. Microglial activation causes neuron damage through the production of neurotoxic factors, such as reactive oxygen species and cytokines that are toxic to neurons. The neuron also has strong homeostatic mechanisms that can delay or prevent activation of apoptosis and necrosis.

Insulin resistance and Alzheimer's disease

Insulin plays a role in Alzheimer's disease, as it is involved in the metabolism of β -amyloid. Hyperinsulinemia and type-2 diabetes mellitus results in an increased risk of developing Alzheimer's disease, but its implications when the disease is already well established remain unknown. Treatment of central insulin resistance may be a promising avenue, not only in metabolic syndrom, but also in Alzheimer's disease.

Conclusion

Increasing evidence suggests a role for oxidative stress, mitochondrial dysfunction, microglial activation and insulin resistance in pathogenesis of neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer Disease; Oxidative Stress; Insulin Resistance; Oxidative Phosphorylation; Mitochondrial Diseases; Amyloid beta-Peptides; Microglia; Neurodegenerative Diseases

Rad je primljen 18. VII 2011.

Prihvaćen za štampu 1. XI 2011.

BIBLID.0025-8105;(2012);LXV:7-8:301-307.

STRUČNI ČLANCI *PROFESSIONAL ARTICLES*

Clinical Centre of Vojvodina Novi Sad
Department for Eye Diseases

Stručni članak
Professional article
UDK 616.831-006-089-06:617.751
DOI: 10.2298/MPNS1208309G

POSTOPERATIVE VISUAL RECOVERY FOLLOWING SURGICAL TREATMENT OF SUPRASELLAR MENINGIOMAS

VIDNA OŠTRINA NAKON OPERATIVNOG LEČENJA MENINGEOMA OPTOHIJAZMALNE REGIJE

**Desanka GRKOVIĆ, Tatjana BEDOV, Vladimir ČANADANOVIĆ,
Nikola BABIĆ and Sava BARIŠIĆ**

Summary – Introduction. The purpose of this study was to investigate pre- and postoperative visual acuity in patients with meningioma in the area of optic chiasm. **Material and Methods.** This retrospective study included 43 patients with meningioma in the area of optic chiasm, who had been found to have impaired visual function according to anamnestic data and neuro-ophthalmologic examination which excluded the presence of any other eye diseases. The visual status was analyzed both preoperatively and postoperatively, i.e. 10 days, one month and six months after surgery. **Results.** An improvement in visual acuity was recorded in 50% of the examined eyes (68.42% of patients), the most expressed changes being in terms of higher number of the eyes with normalized visual acuity and lower number of the eyes with severely reduced visual acuity after surgery. These changes were particularly prominent immediately after surgery, during the first ten days. **Conclusion.** The recovery of visual acuity after decompression in the area of optic chiasm is possible in cases where mechanical pressure on the nerve fibres and resulting fibre ischemia have not lasted long enough to lead to their irreversible damage.

Key words: Visual Acuity; Visual Fields; Meningioma; Optic Chiasm + pathology; Treatment Outcome; Decompression, Surgical

Introduction

Meningeal tumours are slow growing, generally benign tumours of extra cerebral localisation. They most frequently occur in the middle-aged, in the fifth or sixth decade of life, with female predominance, making 17% to 20% of all intracranial neoplasms [1-4]. Meningiomas, which affect the visual pathway, are the ones with insertion in the area of and next to the mid-line of the floor of anterior cranial fossa (olfactory meningioma, meningioma of sphenoidal plane, sellar tubercule, clinoid, diaphragm), as well as the ones located on the cranial base para medially and laterally – on the edges of lesser wings of sphenoid bone.

A decrease in visual acuity and visual field scotoma are most frequently the first, and, for a long time, the only signs of the pathological process of this region [1-8]. Optic nerve head atrophy develops as a consequence of a longer compression of the nerve fibres of optic nerve and chiasm. One of the primary indications for surgical removal of meningioma is progressive damage of the visual function [3-8]. The aim of surgical treatment of these tumours is decompression of optochiasmal complex, by which further visual loss is prevented and its postoperative recovery is provided [5,6,9-14].

The recovery of visual acuity and visual field after decompression in chiasmal region is possible in cases where mechanical pressure to nerve fibres and ischemia due to the pressure on the blood vessels of the nerve itself has not lasted long enough to cause their irreversible damage. However, besides the well-known symptoms of chiasmal syndrome, progressive visual loss, due to late diagnosis, is a very frequent situation [1,3,5,6]. Late diagnosis of lesions of optochiasmal region lowers the possibility of visual function recovery [15-16], and decreases the possibility of recovery of hormonal and neurological disorders, which are often a part of chiasmal syndrome, sometimes life threatening, as well.

The aim of this paper is to determine the degree of postoperative visual acuity and to monitor the state of visual acuity after surgical decompression of optochiasmal region immediately after surgery, and one month and six months afterwards.

Material and Methods

The study sample included the patients with computed tomography (CT) and/or nuclear magnetic resonance (NMR) diagnosed tumour in optochiasmal brain region, operated during 2002 at the Institute of

Abbreviations

CT	– computed tomography
NMR	– nuclear magnetic resonance
VA	– visual acuity
CF	– finger counting
HM	– hand motion
LP	– light perception
NLP	– no light perception

Neurosurgery of the Clinical Centre of Serbia, Belgrade, and at the Institute of Neurosurgery of the Clinical Centre of Novi Sad. Based on postoperative pathohistologic sample examination, the patients with supra and parasellar localised meningioma were selected from the initial group of 160 patients.

Out of 54 patients with supra and parasellar localised meningioma, 43 had a positive ophthalmologic finding (79.6%). Based on anamnestic data and neuro-ophthalmologic examination the patients with visual function disorder, but without any other eye and optic nerve diseases, were selected. The thorough ophthalmologic examination performed on the patients included: visual acuity, colour vision, visual field, pupillary reaction to light, oculomotor nerve function, and protrusion of globe and ophthalmoscopic examination of the fundus. The examination was performed preoperatively and postoperatively – on discharge of the patients (10 days after surgery), after a month and after six months.

Snellen optotypes and decimal notation of visual acuity (VA) from 0.1 to 1.0 were used to measure visual acuity. Measuring was carried out from the distance of 6m, in constant illumination, separately for each eye, and in case of existing refractive error, with the appropriate refractive correction. If visual acuity was lower than 0.1, finger counting method (CF) from the distance of 1 – 5m and visual acuity notation from 1/60 to 5/60 was used. Visual acuity below 1/60 was labelled hand motion (HM) if the patient was able to see hand movements in front of his eye, light perception (LP) if the patient saw the light and had correct projection of the light source, and no light perception (NLP) if the eye perceived no light, i.e. if it was blind.

The patients were classified into five categories according to their visual acuity: with no visual acuity loss $V=1.0$; minor loss $V=0.9-0.5$; medium loss $V=0.4-0.1$; severe loss $V=CF, HM, LP$; blindness $V=NLP$.

When a numerical characteristic is observed in two different periods of time, it is necessary to test the hypothesis whether the value of the characteristic changes differs in different time periods – for example, preoperatively and ten days after surgery t-test was used for testing this dependence. The hypothesis presuming that an expected difference of the value of the characteristic before and after the operation equalled zero was tested. If t-test shows that the null hypothesis is to be rejected that means that there is a statistically significant difference between values of the characteristic in different time periods.

Results

The female to male patient ratio was 32:11, i.e. 74.4% of the patients were females and 25.5% were

males. The age span was from 36 to 71 years of age, the average being 53.3 years: 51.8 for females and 57.4 for males.

The dominating symptom in the clinical picture of suprasellar menangioma was loss of vision, monocular at first, and binocular later. Loss of vision as the most frequent symptom was found in 41 out of 43 patients (95.3%). When the diagnosis was being made, monocular loss of vision was found in 16 out of 43 patients (37.2%). Binocular loss of vision was found in 25 out of 43 patients (58.1%), being asymmetrical in 18 and symmetrical in 7 patients. Headache, as a symptom alone or in combination with loss of vision, was present in 9 out of 43 patients (20.9%). Neurological symptoms, as mental or motor deficit, vertigo, epileptic seizures, hyposmia, were present to a much lesser degree (from 2.3% to 9.3%), as well as oculomotor paresis in combination with subjective diplopia and proptosis.

The time period from the beginning of symptoms until diagnosis was made ranged from 2 months to 11 years (on average 21.5 months). In 18 out of 43 patients the diagnosis was made within 6 months from the beginning of symptoms (in 4 patients within 2 months), in 17 out of 43 patients during the interval from 7 months to 2 years and in 8 out of 43 patients it took more than 2 years to make the correct diagnosis.

The origin, i.e. location of insertion of meningioma, was established radiologically, using NMR or CT and it was confirmed during surgical intervention.

The most frequent location of tumour insertion was at the tuberculum sellae (27.9%), followed by medial and of lesser wings of sphenoid bone (23.25%), including two patients with propagation of tumour into cavernous sinus, and the other two patients with orbital tumour spreading. Sphenoid plane and clinoid process as the location of tumour insertion were represented with 18.6% and meningiomas of olfactory region with 9.3%.

The size of the tumour, determined by its greatest diameter, was also measured according to the NMR or CT imaging.

There are data on the size of tumour for 40 patients, according to which middle-sized tumours, from 30 to 70 mm, were predominant, having been found in 23 patients, then small-sized tumours up to 30 mm were found in 13 patients (32.5%) and big tumours, exceeding 70 mm, were found in 4 patients (10%).

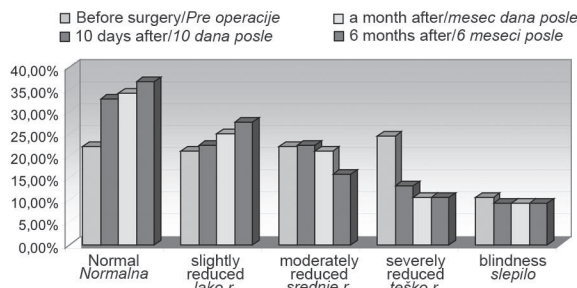
Preoperative VA, in relation to the number of eyes, was normal in 19 out of 86 eyes – 22.09%, slightly or moderately reduced in 37 eyes – 43.02%, while severe loss of visual acuity, including CF, HM and LP was found in total of 21 eyes – 24.41%. There were 9 or 10.47% totally blind eyes, with NLP.

In relation to the number of patients, 2 patients – 4.65% had normal visual acuity in both eyes. Monocular loss of visual acuity was perceived in 17 patients – 39.53%, and binocular in the remaining 24 patients – 55.80%. Severely reduced monocular visual acuity of both groups was found in more than half of the patients – 25, i.e. 58.13%.

Five out of 43 preoperatively analysed patients died during the first couple of days after surgery (11.62%). The average age of patients was 64.2 years; the symptoms lasted for more than 8 years in 3 patients, and the size of tumour above 70 mm was found in the same number of patients. Each and every one of them had a complete loss of visual function in one eye.

Thirty-eight patients were followed postoperatively.

Ten days after surgical treatment of 76 eyes with para- and suprasellar meningioma, normal visual acuity was recorded in 25 of them (32.89%), visual acuity was slightly or moderately reduced in 34 eyes (44.74%), it was severely reduced in 19 eyes (13.16%), whereas 7 eyes had no light perception (9.21%) (Graph 1).



Graph 1. Eyes (%) and visual acuity in different time intervals
Grafikon 1. Vidna oština u odnosu na broj očiju u različitim vremenskim intervalima

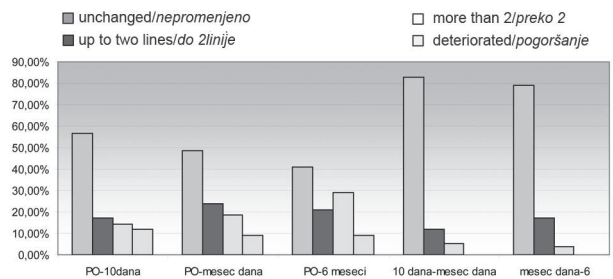
When compared with preoperative findings, visual acuity in the patients operated for meningioma remained the same in 43 out of 76 eyes (57%) 10 days after surgery, including 19 eyes which had normal preoperative visual acuity (VA=1.0). Visual acuity was found to be improved in 24 eyes (31%). The gain of 2 lines of optotype was observed in 13 out of 76 eyes (17%), while more than 2 lines of improvement was found in 11 out of 76 eyes (14%). Deterioration was detected in 9 out of 76 eyes (12%) (Graph 2).

In relation to the number of patients, 5 out of 38 patients (13%) had normal visual acuity in both eyes, 15 out of 38 (40%) had normal visual acuity in the better eye and 10 out of 38 patients (26%) had visual acuity from 0.5 to 0.9 in the better eye. Visual acuity less than 0.5 was found in 8 out of 38 patients (21%).

Using t-test, based on the hypothesis that visual acuity of the examined eyes does not change 10 days after surgery compared to preoperative values, it was determined that $t=3.33019$ for the $p=0.00134$. Since $p<0.01$, the hypothesis that there is no statistically significant difference of visual acuity before surgery and 10 days after can be rejected with probability of 99%, i.e. it can be concluded that visual acuity was significantly better 10 days after surgery.

One month after surgical treatment of 76 eyes for para- and suprasellar meningioma, normal visual acuity was found in 26 eyes (34.21%), slightly or moderately reduced in 35 eyes (46.05%), severely reduced in 8 eyes (10.53%) and with no light perception in 7 eyes (9.21%) (Graph 1).

When comparing the preoperative findings with those one month after surgical treatment of 76 eyes with para- and suprasellar meningioma, it was concluded that the visual acuity remained the same in 37 eyes (49%). The number of eyes with improved visual acuity was significantly higher, i.e. 32 eyes (42%). The improvement of up to 2 lines of optotype was observed in 18 out of 76 eyes (24%), while the improvement of more than 2 lines was found in 14 out of 76 eyes (18%). Deterioration was perceived in 7 out of 76 eyes (9%); (Graph 2).



Graph 2. Eyes (%) and visual acuity change in different time intervals

Grafikon 2. Promena vidne oštine u različitim vremenskim intervalima u odnosu na broj očiju

Regarding the number of patients, it did not change compared to findings 10 days after surgery - 5 out of 38 patients (13%) had normal visual acuity in both eyes, 16 out of 38 (43%) had normal visual acuity in one, i.e. better eye, and 10 out of 38 patients (26%) had visual acuity from 0.5 to 0.9 in the better eye. Visual acuity below 0.5 was found in 7 out of 38 patients (18%).

Using t-test, based on the hypothesis that visual acuity of the examined eyes does not change one month after surgery compared to preoperative values, it was determined that $t=4.59531$ for the $p=0.00017$. Since $p<0.01$, the hypothesis that there is no statistically significant difference of visual acuity before the surgery and one month after can be rejected with probability of 99%, i.e. it can be concluded that visual acuity was significantly better one month after surgery.

Six months after surgical treatment of 76 eyes with para- and suprasellar meningioma, normal visual acuity was found in 28 eyes (36.84%), slightly or moderately reduced in 33 eyes (43.42%), severely reduced in 8 eyes (10.53%) and no light perception in 7 eyes (9.21%); (Graph 1).

When comparing preoperative visual acuity of patients with operated meningioma six months after surgery, visual acuity was found to be the same in 31 out of 76 eyes (41%); it was improved in 38 out of 76 eyes (50%). The improvement of up to 2 lines of optotype was observed in 16 out of 76 eyes (21%), while the improvement of more than 2 lines, being the most expressed, was found in 22 out of 76 eyes (29%). Deterioration was perceived in 7 out of 76 eyes (9%); (Graph 2).

Regarding the number of patients, normal visual acuity remained the same in both eyes in 5 out of 38 patients (11%), 16 out of 38 (47%) had normal visual acuity in one, i.e. better eye, and 11 out of 38 patients (29%) had visual acuity from 0.5 to 0.9 in the better eye. Visual acuity below 0.5 in both eyes was found in 4 out of 38 patients (11%).

Using t-test, based on the hypothesis that visual acuity of the examined eyes does not change six months after surgery compared to preoperative values, it was determined that $t=v_{5,78527}$ for the $p=4,35 \times 10^{-7}$. Since $p < 0.01$, the hypothesis that there is no statistically significant difference of visual acuity before surgery and six months after can be rejected with probability of 99%, i.e. it can be concluded that visual acuity was significantly better six months after surgery.

To sum up, the improvement of visual acuity was observed in the half of examined eyes – 50%, the most evident changes being those regarding an increase in the number of eyes with normalised visual acuity – from 22% before surgery up to 37% after six months, and a decrease in the number of eyes with severely reduced visual acuity from 24% preoperatively up to 10.5% six months postoperatively. These changes were, similar to the cases with pituitary adenoma, most pronounced immediately after surgery. The increase in the number of eyes with slightly reduced visual acuity was also observed; (**Graph 1**). Visual acuity remained the same in 41% and the decrease was found in 9% of eyes.

In relation to the number of patients, 68% of them experienced an improvement of visual acuity (at least in one eye), only 13.16% achieved normal visual acuity in both eyes in 6 months, while 76.32% of patients obtained visual acuity of 0.5 and more in one eye, at least. No change in visual acuity was found in 21% and a decrease in 10% of patients.

Discussion

Tumours of meningeal origin are most often diagnosed in middle-aged people. The average age of our patients was 53.3 years, that being within the range from 43 to 56 years, as published by other authors [1,3,5,6,17,18]. Most of them (56%) belonged to group from 41 to 60 years.

Female predominance has been confirmed by many authors [1-4,]. The female to male ratio in our patients was 74.4%:25.5%. Cushing and Eisenhardt observed a fast progression of neurological deficit in pregnant women with diagnosed meningioma [19], which was later confirmed [20-22]. This indicates that the growth of meningioma is stimulated by female sex hormones. Conclusions of contemporary authors are somewhat controversial [23,24], although immunohistochemical examinations have confirmed the existence of functional progesterone and oestrogen receptors in the cells of meningioma [25-28].

Clinical picture of supra- and parasellar meningioma is dominated by progressive loss of vision, monocular at first, and binocular asymmetric afterwards [3-8,17,18].

A decrease of visual acuity, as the most common subjective complaint, was found in 95.3% of our patients. Monocular decrease of visual acuity was noted in 39.5%, while binocular one was observed in 55.8% of patients. More than half of patients (58.1%) in both of these groups had severely reduced visual acuity in one eye.

Other authors have found that the per cent of loss of visual acuity ranges from 48% to more than 90% [3,4,28,29]. Such a large discrepancy can be explained by the influence of various locations of insertion and the directions of growth of meningioma in relation to the optic nerve and chiasm, taking into account individual variations of the length of optic nerve and location of chiasm. The highest decrease of visual function is found in meningioma of sellar tubercule and sphenoidal plane [1,5,8,12,16,17,23,30].

Postoperatively, after 6 months of observation, 68% of our patients showed an improvement of visual acuity (at least in one eye), only 13.16% returned to normal visual acuity in both eyes, while 76.32% of patients had visual acuity of 0.5 and higher in at least one of the eyes. No change in visual acuity was observed in 22%, and a decrease in 10% of patients.

In recent years, research dealing with state of visual function after surgical removal of sellar, suprasellar and parasellar meningioma refers to a different degree of its postoperative recovery, ranging from 32% to 70% [1,3-6,8,14,30,31]. Galal et al. [6] found an improvement of visual acuity in 60% of patients with suprasellar meningioma, and no improvement in 40% of patients. Li-Hua et al. [14] discovered an improvement of visual acuity in 64.9%, no change in 29.1% and a decrease in 6% of patients, while Zevgaridis et al. [8] found an improvement in 65%, no change in 18% and a decrease of visual acuity in 10% of patients, that being closest to our results.

It is presumed that there is a significant influence of meningioma localisation on the postoperative outcome. Patients with meningioma of sphenoidal plane, sellar diaphragm, and the ones occupying optic foramen, have a significantly worse recovery in comparison to the patients with meningioma of sellar tubercule, which is explained with a greater possibility of damage of the upper and lower chiasm vascular plexus during the removal of tumours of the above mentioned locations [32].

Most authors [5,6,8,13,33] have observed a quick improvement of visual acuity during first 10 to 14 days, followed by further slower improvement during the following months up to one year and in rare cases even later. Puchner et al. [33] have pointed out that more than half of the patients require a longer period for improvement or recovery of visual acuity. Our data show that improvement occurs in the first 10 days postoperatively in 44.73% of patients (17 out of 38) and that this recovery is statistically significant.

The mechanism of optic nerve fibres damage in compressive chiasm lesions implies venous stasis caused by pressure and disturbance of fast and slow phase of axoplasmic transport, followed by oedema and anoxia of the nerve fibres, and further degeneration

and demyelination of fibres, with interrupted or weakened signal transmission down the nerve and damage of its function as a consequence [18,34]. The early fast phase, in which visual function- visual acuity and visual field significantly improve or return to normal during the first 10 to 14 days, is thought to be caused by the removal of the so-called physical blockade of transmission [34], or by fast resorption of oedema localised at the place of lesion after the removal of blockade of fibres that were not irreversibly damaged [35]. Restoration of normal axoplasmatic transport and the process of remyelination are biological mechanisms leading to slower recovery in the following 3-6 months or longer [18,34].

Conclusion

An improvement of visual acuity has been observed in a half of the examined eyes, with most distinctive changes being the increase in the number of eyes with normalised visual acuity and the decrease in number of eyes with severely reduced postoperative visual acuity. These changes are most prominent immediately after surgery, during the first 10 days.

It can be concluded that in the follow-up period of 6 months, there is an improvement of visual acuity in relation to the number of eyes and to the number of patients obtaining normal visual acuity, or visual acuity from 0.5 to 0.9 in one eye at least, which enables the patients to perform their everyday sight-related activities, such as reading, writing, near work, watching television, etc.

References

- Margalit N, Kesler A, Ezer H, Freedman S, Ram Z. Tuberculum and diaphragma sella meningioma: surgical technique and visual outcome in series of 20 cases operated over a 2,5 years period. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:1199-204.
- Cannon PS, Rutherford SA, Richardson PL, Leatherbarrow B. The surgical management and outcomes for sphenoidal meningiomas: a 7 years review of multi-disciplinary practice. *Orbit* 2009;28:371-6.
- Kitthaweesin K, Ployrasith C. Ocular manifestation of suprasellar tumor. *J Med Assoc Thai* 2008;91:711-5.
- Aui-aree N, Phruanchroen C, Oearsakul T, Hirunpat S, Sangthong R. Three years experience of suprasellar tumors in neuro-ophthalmology clinic. *J Med Assoc Thai* 2010;93:818-23.
- Bulters DO, Shenouda E, Evans BT, Mathad N, Lang DA. Visual recovery following optic nerve decompression for chronic compressive neuropathy. *Acta Neurochir* 2009;151:325-34.
- Gallal A, Faisal A, Al-Werdany M, El-Shehaby A, Lofty T, Mohharam H. Determinants of postoperative visual recovery in suprasellar meningiomas. *Acta Neurochir* 2010;152:69-77.
- Sekhar LN, Ramanathan D, Ferreira M. Postoperative visual outcome of suprasellar meningiomas. *World Neurosurg* 2011;75:219-21.
- Zevgaridis D, Medele RJ, Muller RJ, Muller A. Meningioma of the sellar region presenting with visual impairment: impact of various prognostic factors on surgical outcome in 62 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:471-6.
- Jacobsson KE, Petruson B, Lindblom B. Dynamics of visual improvement following chiasmal decompression: quantitative pre- and postoperative observations. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:512-6.
- Sleep TJ, Hodgkins PR, Honeybul S. Visual function following neurosurgical optic nerve decompression for compressive optic neuropathy. *Eye* 2003;17:571-8.
- Wang CW, Li YY, Zhu SG, Yang Y, Wang HW, Gong J, et al. Surgical management and evaluation of prognostic factors influencing postoperative visual outcome of suprasellar meningiomas. *World Neurosurg* 2011;75:294-302.
- Sughrue ME, McDermott MW, Parsa AT. Vision salvage after resection of a giant meningioma in a patient with a loss in light perception. *J Neurosurg* 2009;110:109-11.
- Chokyu I, Goto T, Ishibashi K, Nagata T, Ohata K. Bilateral subfrontal approach for tuberculum sellae meningiomas in long term postoperative visual outcome. *J Neurosurg* 2011; 115:802-10.
- Stevanović M, Popović L. The status of visual acuity and visual fields before and after decompression of the chiasma. *Med Pregl* 1984;37(5-6):241-5.
- Li-Hua C, Ling C, Li-Xu L. Microsurgical management of tuberculum sellae meningiomas by the frontolateral approach: surgical technique and visual outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:39-47.
- Kitano M, Taneda M, Nakao Y. Postoperative improvement in visual function in patients with tuberculum sellae meningiomas: results of the extended transsphenoidal and transcranial approaches. *J Neurosurg* 2007;107:337-45.
- Wang Q, Lu XJ, Ji WY, Yan ZC, Ding YS, Zhang J. Visual outcome after extended endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for tuberculum sellae meningiomas. *World Neurosurg* 2010;73:694-700.
- Ova S, Sade B, Lee JH. Sphenoidal meningioma: surgical technique and outcome. *J Neurosurg* 2011;114:1241-9.
- Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas: their classification, regional behavior, life history and surgical results. *Am J Med Sci* 1938;196:741-2.
- Michelson JJ, New PFJ. Brain tumor and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32:305-7.
- Saiton Y, Oku Y, Izumoto S. Rapid growth of a meningiomas during pregnancy: relationship with estrogen and progesterone receptors: case report. *Neurol Med Chir* 1989;29:440-3.
- Maxwell M, Galarnopoulos T, Neville-Golden J. Expression of androgen and progesterone receptors in primary human meningiomas. *J Neurosurg* 1993;78:456-63.
- Moresco RM, Scheithauer BW, Lucignani G, Lombardi D, Rocca A, Lusa M. et al. Oestrogen receptors in meningiomas: a correlative PET and immunohistochemical study. *Nucl Med Commun* 1997;18:606-15.
- Carroli RS, Brown M, Zhang J, DiRenzo J, Font De Mora J, Black PM. Expression of a subset of steroid receptor cofactors is associated with progesterone receptor expression in meningiomas. *Clin Cancer Res* 2000;9:3570-5.
- Wahab M, Al-Azzawi F. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric* 2003;6:285-92.

26. Hatiboglu MA, Cosar M, Iplilicoglu AC, Ozcan D. Sex steroid and epidermal growth factor profile of giant meningiomas associated with pregnancy. *Surg Neurol* 2008;69:356-62.

27. Smith JS, Quifoneas-Hinojosa A, Harmon-Smith M, Bollen AW, McDermott MW. Sex steroid and growth factor of a meningioma associated with pregnancy. *Can J Neurol Sci* 2005;32:122-7.

28. Landeiro JA, Goncalves MB, Klescoski J, Correa JL, Lapenta MA, Maia O. Tuberculum sellae meningiomas: surgical considerations. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:424-9.

29. Saeed P, van Furth WR, Tanck M, Freling N, van der Sprenkel JW, Stalpers LJ, et al. Surgical treatment of sphenoorbital meningiomas. *Br J Ophthalmol* 2011;95:996-1000.

30. Saeed P, van Furth WR, Tanck M, Kooremans F, Freling N, Streekstra I, et al. Natural history of sphenoorbital meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:395-402.

31. Park CK, Jung HW, Yang SY, Scol HJ, Pack SH, Kim DG. Surgically treated tuberculum sellae and diaphragm sellae ma-

ningiomas: the importance of short-term visual outcome. *Neurosurgery* 2006;59:238-43.

32. Kim TW, Jung S, Jung TY, Kim IY, Kang SS, Kim SH. Prognostic factors of postoperative visual outcome in tuberculum sellae meningioma. *Br J Neurosurg* 2008;22:231-4.

33. Pucner MJA, Fisher-Lampsatis RCM, Herrmann HD. Suprasellar meningiomas: neurological and visual outcome at long term follow up in a homogeneous series of patients treated microsurgically. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:1231-8.

34. Kerrison JB, Lynn MJ, Baer CA. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *Am J Ophthalmol* 2000;130:813-20.

35. Jacobson SG, Eames RA, McDonald WI. Optic nerve fiber lesions in adult cats: pattern of recovery of spatial vision. *Exp Brain Res* 1979;36:491-508.

Sažetak

Uvod

Cilj rada bio je da se utvrdi stepen oporavka vidne oštine postoperativno kao i praćenje stanja vidne oštine posle hirurške dekompresije optohijazmalne regije.

Materijal i metode

Retrospektivno je analizirano 43 pacijenta sa meningeomom optohijazmalne regije kod kojih je na osnovu anamnestičkih podataka i neurooftalmološkog pregleda utvrđen poremećaj vidne funkcije, a isključeno postojanje drugih bolesti oka ili očnog živca. Pacijenti su podvrgnuti detaljnom oftalmološkom pregledu preoperativno i postoperativno (pri otpustu pacijenta – 10 dana posle operacije, posle mesec dana i posle šest meseci).

Ključne reči: Vidna oština; Vidno polje; Meningeom; Optička hijazma + patologija; Ishod lečenja; Hirurška dekompresija

Rad je primljen 18. VII 2011.

Prihvaćen za štampu 16. X 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:309-314.

Rezultati

Poboljšanje vidne oštine postoji kod 50% ispitivanih očiju (68,42% pacijenata), sa najizraženijim promenama u smislu povećanja broja očiju sa normalizovanom vidnom oštrinom i smanjenjem broja očiju sa teško redukovanom vidnom oštrinom postoperativno. Ove promene su najizraženije neposredno postoperativno, tokom prvih deset dana.

Zaključak

Oporavak vidne oštine i vidnog polja nakon dekompresije predela hijazme moguće je u slučajevima gde mehanički pritisak na nervna vlakna i ishemija vlakana zbog pritiska na krvne sudove samog nerva nije trajala dovoljno dugo da dovede do njihovog ireverzibilnog oštećenja.

Klinički centar Niš, Niš
 Klinika za ginekologiju i akušerstvo¹
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Klinika za ginekologiju i akušerstvo²

Stručni članak
Professional article
 UDK 618.177-089.888.11(497.11 Niš)
 DOI: 10.2298/MPNS1208315M

REZULTATI PROGRAMA VANTELESNE OPLODNJE NA KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO KLINIČKOG CENTRA NIŠ

RESULTS OF IN VITRO FERTILIZATION CYCLES AT THE CLINIC FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, CLINICAL CENTER OF NIŠ

Dejan MITIĆ¹, Vesna KOPITOVIĆ², Jasmina POPOVIĆ¹, Stevan MILATOVIĆ²,
 Marin BAŠIĆ¹ i Mirjana MILOJEVIĆ¹

Sažetak - Uvod. Neplodnost pogađa 15–17% parova reproduktivnog doba u našoj zemlji. *In vitro* oplodnja unela je revoluciju u lečenje ovog problema, donoseći tako nadu mnogim parovima širom sveta više od tri decenije. Cilj ovog rada bio je da predstavi rezultate programa vantelesne oplodnje na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Niš. **Materijal i metode.** Studija je obuhvatila prve 402 žene koje su lečene postupkom vantelesne oplodnje u Kliničkom centru Niš. Podaci su statistički obrađeni pomoću osnovnih deskriptivnih metoda. Osnovni analizirani parametri bili su demografski faktori, uzrok neplodnosti, trajanje stimulacije, prosečan unos gonadotropina, broj oocita po aspiraciji i embriotransfera, način začeća kao i klinička trudnoća i stopa aspiracije. **Rezultati.** Muški i tubarni faktor prednjače po učestalosti sa 51,61% i 48,39%. Klasični metod *in vitro* fertilizacije čini 72,40% svih ciklusa, a intracitoplazmatsko ubrizgavanje spermatozoida primenjeno je u 27,60% svih ciklusa. Prosečni broj embrio transfera bio je 2,75. Stopa otkazanih ciklusa bila je 15,05%. Stopa kliničke trudnoće po transferu embriona bila je 35,44%, dok je stopa živo rođene dece po transferu embriona bila 26,53%. **Diskusija i zaključak.** Naše stope uspešnosti kompatibilne su sa stopama u drugim evropskim zemljama, gde je za *in vitro* fertilizaciju stopa kliničke trudnoće po aspiraciji bila 29,0% a po transferu embriona 33%. Glavna razlika u odnosu na evropski prosečan broj embrio transfera i niža stopa intracitoplazmatskog ubrizgavanja spermatozoida kao metode začeća.

Ključne reči: IVF; ICSI; Sterilitet + etiologija; Srbija; Muški sterilitet; Tubarni faktor

Uvod

Od epohalnog rođenja Luize Braun i pionirskih radova Steptoa i Edvardsa, naučnika čije je delo otvorilo vrata asistiranom reproduktivnim tehnologijama (ART) i pružilo nadu brojnim parovima koji se suočavaju sa problemom bračne neplodnosti, prošlo je više od tri decenije i danas ovaj vid začeća predstavlja realnost za milione ljudi rođenih na ovaj način.

Naime, po najnovijim podacima u određenim evropskim zemljama broj dece koji se rađa nakon primena postupaka neke od ART metoda iznosi i preko 4% [1]. Primena ovih postupaka na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Niš izrazito je "mlad" vid lečenja bračnog steriliteta čiji razvoj dugujemo pre svih, nesebičnom radu prof. dr Vesne Kopitović i celog tima za vantelesnu oplodnju (VTO) Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine.

Epidemijske razmere problema bračne neplodnosti i činjenica da on zahvata i preko 15% parova u našoj sredini [2], u periodu negativnih demografskih trendova, čini da ovo nije samo medicinski, već problem daleko šireg društvenog značaja.

Cilj ovog rada bio je da predstavi rezultate programa VTO na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Niš, kako u smislu ishoda ciklusa, tako i u smislu

analize brojnih demografskih karakteristika naših pacijenata, te da uporedi iste sa evropskim i svetskim trendovima na ovom polju.

Materijal i metode

Ova retrospektivna analitička studija obuhvatila je 279 žena koje su u periodu 1.11.2008–18.02.2011. godine lečene od bračne neplodnosti na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Niš nekom od metoda ART.

Inkluzioni kriterijumi su pored medicinske indikacije za ove procedure za većinu žena bili i kriterijumi za ulazak u nacionalni program VTO postavljeni od Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje, a koji su pre svega podrazumevali da žena nije starija od 40 godina, da se već lečila od steriliteta drugim metodama, da nema živorođene dece, da ima uredan hormonski status i indeks telesne mase manji od 30.

Podaci o svim pacijentima unošeni su u posebno dizajniranu bazu podataka, a kasnije analizirani pomoću programa Mikrosoft Eksel i SPSS, korišćenjem osnovnih deskriptivnih statističkih tehnika.

Osnovni analizirani parametri bili su:

– demografske karakteristike pacijenata u smislu starostne strukture,

Skraćenice

VTO – vantelesna oplodnja
 ART – asistiranje reproduktivne tehnologije
 IVF – *in vitro* fertilizacija (*in vitro fertilization*)
 ICSI – intracitoplazmatsko ubrizgavanje spermatozoida (*Intracytoplasmic sperm injection*)
 AFS – Američko udruženje za fertilitet (*American fertility society*)
 ET – embriotransfer (*embryo transfer*)
 SET – vraćanje samo jednog embriona (*Single embryo transfer*)
 – uzroci bračnog steriliteta,
 – klinički ishod ciklusa VTO u smislu stope embriotransfera, otkazivanja ciklusa, stope biohemijskih trudnoća, stope kliničkih trudnoća i stope porođaja, kao i udeo multiplih trudnoća,
 – analiza učestalosti različitih protokola stimulacije u procesu VTO, kao i upotrebe različitih ART metoda i različitih načina koncepcije, bilo klasične *in vitro* fertilizacije (IVF), ili intracitoplazmatskog ubrizgavanja spermatozoida (ICSI),
 – prosečan broj dobijenih oocita, embriotransfera, te utroška gonadotropnih hormona.

Rezultati

Prosečna starost naših pacijentkinja iznosila je 33,77 godina, uz najveći udeo žena starijih od 35 godina (**Tabela 1**). Što se tiče uzroka steriliteta, prednjačili su muški faktor sa 51,61% i tubarni faktor infertiliteta sa 48,39%, dok su ostali uzroci zauzimali manji, ali značajan postotak (**Tabela 1**). Kod 35,84% parova bilo je prisutno više od jednog uzroka steriliteta.

Tabela 1. Starosna struktura pacijenata i uzroci steriliteta
Table 1. Patient's age structure and sterility causes

Godine žene/Woman's age	Uzrok steriliteta/Cause of sterility	
<30	46 16,49%	Tubarni/Tubal 135 48,39%
30–35	104 37,28%	PCOS 38 13,62%
35–40	107 38,35%	Muški/Male 144 51,61%
>40	22 7,89%	Endometrioza/Endometriosis 23 8,24%
Prosečno godina/Average age	33,77	Materični Uterine 45 16,13%
		Ovarijalni (ovulatorni) Ovarian 12 4,30%
		Nepoznato/Unknown 7 2,51%
		Više uzroka/Multiple 100 35,84%

PCOS – Sindrom policističnih jajnika (*Polycystic ovary syndrome*)

Stopa kliničkih trudnoća iznosila je 35,44%, a stopa porođaja 26,53% po embriotransferu (ET), uz ukupnu stopu otkazanih ciklusa od 15,05% (**Tabela 2**).

Najčešće upotrebljavan protokol kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije bio je kratki agonistički proto-

Tabela 2. Klinički ishodi ciklusa vantelesne oplodnje

Ukupno ciklusa/Total cycles	279	Udeo/Share
Otkazanih ciklusa/Canceled cycles	42	15,05% po ciklusu (<i>per cycle</i>)
Embriotransfera/Embryo transfer	237	84,95% po ciklusu (<i>per cycle</i>)
Biohemijskih trudnoća/Biochemical pregnancy	8	3,38% po ET (<i>per ET</i>)
Pobačaja/Miscarriage	21	8,86% po ET (<i>per ET</i>)
Porođaja/Deliveries	63	26,53% po ET (<i>per ET</i>)
Kliničkih trudnoća/Clinical pregnancy	84	35,44% po ET (<i>per ET</i>)

Tabela 3. Udeo različitih protokola stimulacije i način koncepcije

Table 3. Share of different stimulation protocols and ways of conception

Protokol stimulacije/Stimulation protocol	Način koncepcije/Mode of conception			
Kratki agonistički Short agonist	187	67,03%	IVF	202 72,40%
Dugi agonistički Long agonist	65	23,30%	ICSI	77 27,60%
Antagonistički/Antagonist	27	9,68%		

kol u čak 67,03% slučajeva, dok se dugi agonistički protokol primenjivao u 23,30%, a antagonistički u svega 9,68% ciklusa (**Tabela 3**). Dominantan modus koncepcije bio je klasičan IVF sa 72,40%, dok je metoda ICSI primenjivana u 27,60% slučajeva.

Prosečan utrošak gonadotropnih hormona bio je 2338 IJ po ženi, uz 6,14 oocita prosečno dobijeno pri aspiraciji. Najčešće je vraćano 3 embriona (u 45,65%) slučajeva, te se prosečno vraćalo 2,69 embriona uz stopu multiplih trudnoća od 45,45% (**Tabela 4**).

Tabela 4. Utrošak gonadotropina, broj dobijenih oocita, broj vraćenih embriona i stopa multiplih trudnoća u ciklusima vantelesne oplodnje

Table 4. Use of gonadotropin, number of obtained oocytes, number of placed back embryos and multiple pregnancy rate in IVF cycles

	Vraćenih embriona pri ET Number of returned embryos	Udeo Share
Prosečan utrošak gonadotropina Average use of gonadotropin	2 338,29	1 32 13,50%
Prosečan broj dobijenih oocita pri aspiraciji/Average number of obtained oocytes	6,14	2 47 19,83%
Stopa multiplih trudnoća Multiple pregnancy rate	45,45%	3 108 45,57%
	4	48 20,25%
	5	2 0,84%
	Prosečno Average	2,75

Diskusija

Izneti rezultati pokazuju da starosna struktura pacijenata odgovara demografskim trendovima zabeleženim i u stranim studijama sa velikim udelom žena starijeg reproduktivnog doba (preko 30 godina 83,51%, a preko 35 godina 46,24% žena) – poređenja radi jedna evropska studija dala je rezultate od 74% žena starijih od 30 i 24,7% žena starijih od 35 godina, dok je američka studija (AFS, 2008) dobila 61,2% žena starijih od 30 i 26,9% žena starijih od 35 godina [3,4]. Prosečna starost pacijentkinja od 33,77 godine donekle je uslovljena i inkluzionim kriterijumima za proces VTO.

Analiza uzroka infertiliteta potvrdila je trendove zapažene i u drugim studijama o sve većem udelu muškog faktora neplodnosti koji je u našoj studiji iznosio 51,61% [5]. Objašnjenje ove pojave moguće da leži u uticaju godina muškaraca, ali i drugih spoljnih uticaja pre svega polutantima životne sredine, kao i nutritivnim štetnostima koji se često apostrofiraju kao patofiziološki mehanizam ove pojave [6]. Od ženskih uzroka dominiraju tubarna patologija (48,48%), najverovatnije kao posledica prethodnih inflamatornih stanja, dok je

zabeležen i trend multikauzanosti s obzirom da je kod 35,84% parova prisutan više od jednog uzroka neplodnosti.

Sama klinička uspešnost ciklusa VTO pokazala je da je na našoj klinici stopa uspeha u skladu, čak i prevazilazi evropski prosek [1] uz stopu kliničkih trudnoća od 35,44%, i stopu porođaja 26,58% po ET (Tabela 2) (evropski prosek za 2006. godinu iznosio je 29% stopa kliničkih trudnoća po aspiraciji i 21,5% stopa porođaja po aspiraciji za IVF i 29,9% i 18,4% za ICSI). Stopa otkazanih ciklusa od 15,05% viša je od poželjnog standarda, ali ova pojava mogla bi se opravdati krivom učenja tima na našoj klinici kako je vremenom zapažen trend smanjivanja ove pojave.

Analiza upotrebljenog protokola kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije pokazala je da je dominirala upotreba kratkog agonističkog protokola, koji se u literaturi ne navodi kao zlatni standard ovih procedura, pošto su randomizirane meta analize na ovu temu kao zlatni standard uspeha postavile dugi agonistički protokol [7], dok poslednja istraživanja ukazuju da ovaj primat preuzima antagonistički protokol uz istu stopu uspeha i uz manje neželjenih efekata [8]. Naime, s obzirom da su naši pacijenti dugo čekali na uvođenje ovog postupka lečenja u našoj sredini, značajan broj pacijenata pripada takozvanoj grupi *poor responder*, odnosno pacijenata kod kojih se očekuje slabiji odgovor na stimulaciju, a kod kojih je upotreba kratkog agonističkog protokola opravdana. Naš tim je najbrže ovladao ovom tehnikom i to objašnjava visoku učestalost upotrebe ovog protokola. Protokol sa antagonistom koji po podacima iz literature predstavlja budućnost ART-a [9] koristi se najmanje, ali uz trend porasta njegove upotrebe, i ovo svakako predstavlja jedan od daljih ciljeva našeg tima. Slična je situacija i sa metodom koncepcije gde se vidi da je upotreba mikromanipulativnih tehnika daleko ispod evropskog proseka od 50,75% [1] i iznosi svega 27,60%, uz odsustvo tehnika kao što su vraćanje zamrznutih embriona (FER), dozrevanje jajnih ćelija u laboratoriji, *in vitro* maturacija (IVM). Objašnjenje leži u činjenici da za ove procedure kod nas još ne postoje odgovarajući tehnički uslovi, dok je dominacija IVF-a kao modusa koncepcije uslovljena pre svega iskustvom i opremljenošću embriološkog dela našeg tima. Dublja analiza i ovde pokazuje porast trenda upotrebe ICSI metode, koja se i kod nas primenjuje sa uspehom kako u

smislu ishoda ciklusa VTO tako i perinatalnog ishoda trudnoća nastalih ovim putem [10]. Vođenje i praćenje ovakvih trudnoća svakako predstavlja izazov uz adekvatno praćenje razvoja svih organskih sistema ploda [11]. Ovi postoci se sa pouzdanošću primenjuju i u našoj sredini i za sada nema naučno zasnovanih dokaza da bi na ove trudnoće trebalo gledati kao na visokorizične s obzirom na način koncepcije, već dalji tretman zavisi isključivo od zdravstvenog stanja majke.

Prosečna potrošnja gonadotropnih hormona, kao i prosečan broj dobijenih oocita pri aspiraciji u skladu su sa evropskim prosecima [8,9], ukazujući na efikasnost u radu. Broj vraćenih embriona i posledična stopa multiplih trudnoća oslikavaju situaciju karakterističnu za našu sredinu, uz prosečan broj od 2,75 vraćenih embriona, stopu vraćanja samo jednog embriona (SET) od 13,50% uz napomenu da ovde nije bilo reči o elektivnom SET-u. Stoga i stopa multiplih trudnoća, komplikacije procesa VTO, iznosi 45,45% i ovi podaci drastično prevazilaze standarde modernog ART-a [1], gde evropski prosek stopa multiplih trudnoća iznosi 20,8% uz stopu SET-a od 22,1%. Ovaj problem je karakterističan za našu sredinu i posledica je pre svega neadekvatnog finansiranja ovog postupka lečenja, kao i odsustva adekvatne opreme, što sve onemogućava implementiranje adekvatne strategije za smanjenje stope multiplih trudnoća [9].

Zaključak

Prvi rezultati programa vantelesne oplodnje ukazuju da se uz nesebičnu podršku kolega iz Novog Sada i vizionarskog duha uprave našeg kliničkog centra, ovaj program uspešno implementirao u zdravstveni sistem našeg centra, uz zavidnu stopu uspeha i otvorio vrata daljem radu i saradnji, a sve sa ciljem pružanja adekvatne zdravstvene zaštite ovoj rastućoj grupi pacijenata.

Savladavanjem krive učenja mnogi aspekti rada pokazuju trend poboljšanja, iako ostaju značajni zadaci pre svega u aplikaciji savremenijih protokola stimulacije, smanjenja broja multiplih trudnoća i uvođenja i drugih asistiranih reproduktivnih tehnologija, što kao preduslov ima pre svega tehničke uslove i širu angažovanost društva u celini.

Literatura

1. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2010;25(8):1851-62.
2. Kopitović V, Bujas M, Fišćeš-Topalski N, Pjević M, Ilić Đ, Kapamadžija A, i dr. Klinička efikasnost goserelina (Zoladex) u lečenju mioma materice kod infertilnih pacijentkinja. *Med Pregl* 2001;54(7-8):339-46.
3. Schmidt L, Holstein BE, Boivin J, Sångren H, Tjørnhøj-Thomsen T, Blaabjerg J, et al. Patients' attitudes to medical and psychosocial aspects of care in fertility clinics: findings from the Copenhagen Multi-centre Psychosocial Infertility (COMPI) Research Programme. *Hum Reprod* 2003;18(3):628-37.
4. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya C. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod* 2008;23(3):538-42.
5. Adamson GD, Baker VL. Subfertility: causes, treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(2):169-85.
6. Meacham RB, Joyce GF, Wise M, Kparker A, Niederberger C. Urologic diseases in America project. Male infertility. *J Urol* 2007;177(6):2058-66.
7. Marcus SF, Brinsden PR, Macnamee M, Rainsbury PA, Elder KT, Edwards RG. Comparative trial between an ultra-short and long protocol of luteinizing hormone-releasing hormone agonist for ovarian stimulation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993;8(2):238-43.

8. Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D, Nunes A, et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation effect on safety and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120(2):185-9.

9. Del Gadillo JC, Siebzehnubl E, Dittrich R, Wildt L, Lang N. Comparison of GnRH agonists and antagonists in unselected IVF/ICSI patients treated with different controlled ovarian

hyperstimulation protocols: a matched study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102(2):179-83.

10. Tabš D, Vejnović T, Kopitović V, Tabš N. Porodaj posle intracitoplazmatske injekcije spermatozoida. *Med Pregl* 2008;61(1-2):60-4.

11. Pop Trajković S, Ljubić A, Kopitović V, Antić V, Milošević J, Trenkić M. Multicistična displazija bubrega fetusa: praćenje i ishod. *Med Pregl* 2010;63(3-4):262-6.

Summary

Introduction

Infertility affects 15-17% of reproductive age couples in our country. In vitro fertilization brought revolution in treatment of this problem, bringing hope to many couples around the world for more than 3 decades. The aim of this paper was to present results and experiences of implementation of this method of treatment at the Clinic of Gynecology and Obstetrics in Nis.

Material and Methods

The study included the first 402 women who had undergone in vitro fertilization program at the Clinical Center of Nis. The data were statistically analyzed by basic descriptive methods. The main outcome measures were demographic features, cause of infertility, duration of stimulation, average gonadotropine consumption, number of oocytes per aspiration and embryos transferred, mode of conception as well as clinical pregnancy and aspiration rate.

Results

The two main factors were the male infertility and tubal factor infertility, being 51.61% and 48.39%, respectively. The classical method of

Key words: *Fertilization in Vitro; Sperm Injections, Intracytoplasmatic; Infertility + etiology; Serbia; Infertility, Male; Fallopian Tube Diseases*

Rad je primljen 6. IX 2011.

Prihvaćen za štampu 10. X 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:315-318.

in vitro fertilization constituted 72.40% of all cycles, while intra cytoplasmic sperm injection method was used in 27.60% of all cycles. The average number of embryos transferred was 2.75. The cycle cancellation rate was 15.05%. The clinical pregnancy rate per embryo transfer was 35.44%; while the live birth rate per embryo transfer was 26.53%.

Discussion and Conclusion

Our success rates are comparable with those in other European countries, where for in vitro fertilization the clinical pregnancy rates per aspiration and per transfer were 29.0 and 32.4%, respectively in the observed period. For intra cytoplasmic sperm injection, the corresponding rates were 29.9 and 33.0%. The main difference from the European average was the average number of transferred embryos and lower percentage rate of intra cytoplasmic sperm injection as a method of conception.

Klinički centar Kragujevac
Centar za onkologiju i radiologiju, Odeljenje radioterapije¹
Interna klinika, Centar za hematologiju²

Stručni članak
Professional article
UDK 616-006-08-06:615.849
DOI: 10.2298/MPNS1208319V

OŠTEĆENJE PLUĆA JONIZUJUĆIM ZRAČENJEM – ETIOPATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA, RADIOLOŠKE KARAKTERISTIKE I LEČENJE

RADIATION-INDUCED LUNG DAMAGE- ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, IMAGING FINDINGS AND TREATMENT

Ljiljana VASIĆ¹ i Predrag ĐURĐEVIĆ²

Sažetak – Uvod. Ovaj revijalni prikaz odnosi se na mehanizam razvoja radijacionog pneumonitisa, njegove patološke, kliničke i radiološke karakteristike kao i terapiju. Tim koji leči pacijente obolele od karcinoma sastoji se od radijacionih i medikalnih onkologa, lekara opšte prakse, pulmologa i radiologa koji prate efekte terapije. Zato je neophodno da se različit broj specijalista upozna sa značajem pravovremene dijagnostike kako bi se izbegla diferencijalno-dijagnostička greška u odnosu na infekciju, recidiv ili metastaze ili hemioterapijske toksične efekte. **Oštećenja pluća jonizujućim zračenjem.** Faktori koji utiču na razvoj radijacionog pneumonitisa su brojni: (1) volumen ozračenog parenhima (2) apsorbovana doza, (3) broj frakcija koje su podelile apsorbovanu dozu, (4) veličina pojedinačnih doza po frakciji, (5) jačina doze zračenja (tzv. *output* radioterapijskog aparata). Karakteristike akutnog radijacionog pneumonitisa su dispnea, kašalj i retko groznica i bol u grudima. Blagovremenim lečenjem simptoma olakšava se pacijentovo stanje i smanjuje se verovatnoća da se razvije pulmonalna fibroza. **Dijagnoza radijacionog pneumonitisa.** Ne postoje specifični markeri u serumu ili sputumu koji bi zasigurno ukazali na razvoj akutnog pneumonitisa. Promene u rentgenskom snimku pluća ili nalazu kompjuterizovane tomografije mogu sugerisati na njegov razvoj. Međutim, ponekad je potrebno obezbediti dodatne dijagnostičke informacije pomoću magnetne rezonancije ili pozitronske emisione tomografije da bi se postavila dijagnoza i odabrao odgovarajući tretman. **Zaključak.** Duži period preživljavanja rezultat je novih modaliteta tretmana koji se primenjuju kod obolelih od karcinoma, a prevencija štetnih efekata radijacione terapije postaje sve važnija pošto dugoročna toksičnost utiče na kvalitet života.

Glavne reči: Oštećenje izazvano zračenjem; Pluća + efekat radijacije; Znaci i simptomi; Dijagnoza; Radijacioni pneumonitis; Jonizujuće zračenje; Plućna fibroza; Karcinomi pluća + radioterapija

Uvod

Radioterapija (RT) terapijski je modalitet lečenja onkoloških bolesnika biološkim efektom jonizujućeg zračenja (JZ) na malignu ćeliju. Primarni mehanizam kojim zračenje uništava malignu ćeliju je oštećenje dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), a dodatni mehanizmi su: oštećenje ćelijske membrane i mikrotubula deobnog vretena. Ovim mehanizmima se smanjuje potencijal ćelija za stvaranjem klonova, pri čemu je uslovljen i brojnim drugim faktorima (npr. hipoksijom tumora, fazom ćelijskog ciklusa maligne ćelije, brzinom repopulacija tumora i sl.). Zbog tehničkih ograničavajućih faktora (npr. RT oprema, tehnika planiranja) u zračnom polju se nalazi i deo zdravog tkiva koje, takođe, podleže promena indukovanih zračenjem, ali je radio-biološko ponašanje zdravog tkiva različito od tumorskog. Otklanjanje radijacijom izazvanih oštećenja, zasnovano je na enzimskim reparatornim mehanizmima DNK, čijim se bogatstvom razlikuju maligne i zdrave ćelije (tzv. terapijski odnos). S obzirom da su ćelije zdravog tkiva bogatije ovim enzimskim sistemom, oštećenja se lakše popravljaju što vodi njihovom preživljavanju. Međutim, stepen oštećenja zdravog tkiva JZ zavisi od obima ošte-

ćenja populacije stem-ćelija tzv. komplikacije uzrokovane JZ. Prema vremenskom periodu pojavljivanja, razvoj navedenih komplikacija odvija se u tri faze: 1) akutna ili rana, u toku samog tretmana ili nekoliko nedelja nakon završenog zračenja; 2) subakutna, nakon nekoliko nedelja ili meseci od završetka zračenja i 3) kasna, posle više meseci, pa i godina, od završetka zračenja ostavljajući ireverzibilna funkcionalna i morfološka oštećenja ukoliko je prekoručena tolerantna doza tkiva. Akutna neželjena reakcija na JZ jeste inflamatorni odgovor brzo proliferativnog tkiva i obično je reverzibilna (npr. supresija elemenata koštane srži), dok su kasni efekti posledica razvoja: 1) fibroze (proliferacija fibrocita usled oslobađanja faktora rasta indukovano radijacionim oštećenjem tkiva (npr. periferna neuropatija nakon RT); 2) atrofije (gubitak fibrocita i reapsorpcije kolagena, npr. razvoj *Sy* malapsorpcije nakon zračenja abdomena); 3) vaskularne lezije (dilatacije ili konstrikcije kapilara, npr. teleangiektazije kože zračnog polja) [1].

Tolerantna doza (TD) jeste ona čijom se aplikacijom postiže prihvatljiv nivo terapijskih komplikacija. Rubin i Kasaret (Rubin, Cassaret) sedamdesetih godina XX veka su uveli termine minimalna tolerantna doza (TD 5/5) – 5% verovatnoća pojave izraženih terapijskih

Skraćenice

RT	– radioterapija
JZ	– jonizujuće zračenje
DNK	– dezoksiribonukleinska kiselina
TD	– tolerantna doza
KZT	– trodimenzionalna – 3D konformalna zračna terapija
IMRT	– <i>intensity-modulated radiotherapy</i>
RP	– radijacioni pneumonitis
Ca	– karcinom
FSU	– funkcionalne subjedinice
HP	– histopatologija
rtg	– radiografija
CT	– kompjuterizovana tomografija
KS	– kortikosteroid
AB	– antibiotik
MSCT	– <i>multislice computed tomography</i>
MR	– magnetna rezonancija

komplikacija u periodu od 5 godina po završenom tretmanu, a maksimalna (TD 50/5) podrazumeva 50% vjerovatnoću pojave u petogodišnjem periodu [2]. Sa uvođenjem trodimenzionalne (3D) konformalne zračne terapije (KZT), IMRT (*intensity-modulated radiotherapy*) i stereotaksične RT uvodi se koncept proračuna apsorbovane doze proporcionalno volumenu organa pod rizikom kako se ne bi prekoračila njegova specifična radiosenzitivnost. Ovaj proračun je statističko-matematički model izražen u apsolutnim (cm^3) ili relativnim vrednostima (%), a prikazuje se u vidu *dose-volume histogram* (DVH) [3]. Cilj je aplikovanje tumorocidne doze na ciljani volumen uz smanjenje ozračivanja okolnog, zdravog tkiva (tj. povećanje terapijskog odnosa).

Toksični efekti RT na plućni parenhim opisani su još 1922. godine. Razvoj akutnog i subakutnog radijacionog pneumonitisa (RP) mogu biti fatalni po bolesnika, a fibroza, kao završni deo ovog procesa, dovodi do smanjenja kvaliteta života bolesnika i razvoja kardiopulmonalnih komorbiditeta. Mehanizam nastanka RP još nije dovoljno razjašnjen jer su histopatološka (HP) proučavanja na tkivima ljudskih pluća ograničena na uzorke dobijene autopsijom. Takođe, prevođenje eksperimentalnih saznanja iz animalnih modela u kliničku praksu, ograničeno je etičkim principima kliničkih studija.

Ovaj revijalni prikaz odnosi se na mehanizam razvoja RP, njegove patološke, kliničke i radiološke karakteristike, kao i terapiju. U lečenju onkoloških bolesnika, pored radijacionih i medikalnih onkologa, učestvuju i lekari ošte prakse i pulmolozi, a u praćenju efekata terapije i radiolozi. Zato je neophodno da se različit broj specijalista upozna sa značajem pravovremene dijagnostike kako bi se izbegla diferencijalno-dijagnostička greška u odnosu na infekciju, recidiv ili metastatsku bolest, ili hemioterapijske toksične efekte.

Mehanizam oštećenja pluća jonizujućim zračenjem

Pluća mogu biti oštećena zračenjem jer se maligno tkivo nalazi u njima (karcinom (Ca) pluća) ili su na putu zračnog snopa zračenja mete (tumor ili ležište tumora) organa u grudnom košu (npr. jednjak, medijstinum) ili su ispod (npr. dojka ili zid grudnog koša). Procenjuje se da se RP uzrokovan JZ razvija kod oko 4–20% ozrače-

nih pacijenata jer pluća imaju nizak prag radiotolerancije zbog malog volumena funkcionalnih subjedinica (FSU) – lobulusi koji su osnovni elementi njihove strukture [4]. Ove FSU imaju razgranatu vaskularnu i duktalnu mrežu na čijim se krajevima nalaze završni strukturni elementi građeni od parenhimskih ćelija (pneumociti tipa I, pneumociti tipa II, alveolarni makrofagi) te se ponašaju kao nezavisne, definisane FSU malog volumena čime se objašnjava njihova visoka radiosenzitivnost. Kod zračenja 1/3, 2/3 i 3/3 volumena pluća TD 5/5 za pneumonitis iznosi 45, 30 i 17,5 Gy, a TD 50/5 65, 40 i 24,5 Gy.

Normalan plućni parenhim akutno reaguje na radioterapijska oštećenja dinamičkim i progresivnim procesom kao posledica oštećenja DNK i promena u međućelijskom matriksu (povećanjem koncentracije hemokina, pojavom inflamatornih citokina i fibrotičnih citokina), povećanom permeabilnošću krvnih sudova i alteracijom međućelijske komunikacije [5]. Narušena struktura DNK najosetljivijih ćelija (pneumociti tipa I) dovodi do aktiviranja mehanizama apoptoze kaskadnim procesima signalne transdukcije – sfiringomijelinska hidroliza koja nakuplja ceramid kao sekundarni glasnik i vodi propadanju ćelije putem apoptoze, ali i aktiviranjem gena P53 i BCL2 [5–7].

Jonizujuće zračenje menja naelektrisanja membranskih jonskih kanala, aktivira stres odgovor sa posledičnom aktivacijom nuklearnog faktora $\kappa\beta$ i pokretanjem transkripcije specifičnih reaktivnih gena (c-abl, c-jun, c-fos) [6]. Reakcija je pokretanje procesa reparacije – lučenje citokina (*tumor necrosis factor* – TNF) i faktora rasta: transformišući faktor rasta β (*transforming growth factor- β /TGF- β*), interleukin-1 (IL1), faktor rasta vezivnog tkiva (*connective tissue growth factor* – CTGF), vaskularni endotelni faktor rasta (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), faktor rasta fibroblasta 2 (*fibroblast growth factor 2* – FGF2) [8]. U reparaciji alveolarnog epitela učestvuju pneumociti tipa II proizvedući surfaktant uz sinhronizovanu regeneraciju kapilara i komponenti ekstracelularnog matriksa (glikoproteina i proteoglikana) koji ulaze u osnovu ćelijske membrane [9]. Međutim, eksperimentima *in vitro*, primećeno je da epitelne ćelije pluća oštećene JZ stimulišu proizvodnju i enzima matriks-metaloproteinaza 2 koji je sposoban da razori osnovni membranski kolagen tipa IV, čime se remeti trodimenzionalna struktura alveolokapilarne jedinice i rezultuje funkcionalnim oštećenjem formiranjem ožiljka, čak i u uslovima regeneracije svih ćelijskih komponenti [10].

Međutim, u ciklus mitoze ulaze i subletalno oštećeni pneumociti tipa II i endotelijalne ćelije, sa mutacijama DNK. Ove mutacije se prenose kroz generacije, sa akumulacijom hromozomskih aberacija i fenotipskim ispoljavanjem gubitka integriteta plućnih kapilara i eksudacijom tečnosti u alveole [11]. Ovaj patofiziološki mehanizam gubitka rastegljivosti plućnog parenhima vodi poremećaju razmene gasova i insuficijenciji plućne ventilacije, čime se objašnjavaju manifestacije kasnog pneumonitisa.

Faktori koji utiču na razvoj RP su brojni: 1) zapremina ozračenog parenhima; 2) apsorbovana doza; 3) broj frakcija kojima je podeljena apsorbovana doza; 4)

veličina pojedinačne doze po frakciji; 5) jačina doze zračenja (tzv. output RT aparata); 6) prostorna geometrija zračnih snopova [12,13]. Početni efekti JZ na plućni parenhim ispoljavaju se već sa ozračenošću 10% plućnog volumena (npr. u lečenju Ca dojke), a stepeničasta sigmoidna kriva doza–odgovor pojavljuje se sa početnom apsorbovanom dozom od 20 Gy i dostiže svoj maksimum pri ukupnoj dozi većoj od 60 Gy. Ako se apsorbovana doza kreće 30–50 Gy, radiografske promene u smislu razvoja RP javljaju se kod 30–90% pacijenata [14]. Aplikacija većih doza na Ca pluća vodi boljoj lokalnoj kontroli bolesti. Primena savremenih tehnika zračenja (3D KZT i IMRT) smanjuje zapreminu zdravog tkiva u zračnom polju, smanjujući neželjene efekte RT [15]. Kada je ozračena mala zapremina pluća, u uslovima dobre funkcionalne rezerve, RP je relativno redak (manje od 3%) i tranzitnog je karaktera [16]. Sa većim brojem frakcija, kojima će ukupna apsorbovana doza biti podeljena, kao i kvalitetnijom isporukom zračenja (manji output), smanjuje se incidencija i stepen komplikacija RP. Bočno i koso orijentisani zračni snopovi češće uzrokuju RP, u odnosu na tangencijalne snopove [17].

Histopatološki (HP), rani RP karakterišu oštećenje pneumocita tipa II i kapilara sa razvojem vaskularnog edema i povećanjem alveolokapilarne permeabilnosti što se može detektovati elektronskim mikroskopom. Alveolarni eksudat je bogat fibrinom sa razvojem membrana usled njegove kondenzacije. U subakutnoj fazi dolazi do opstrukcije plućnih kapilara trombocitima, fibrinom i kolagenom. Duž bazalne membrane alveola pneumociti tipa II postaju hiperplastični, a alveolarni zid infiltrisan fibroblastima i mastocitima. Sve ove promene su reverzibilne, sem u slučaju izrazitog stepena oštećenja kada se proces nastavlja u hroničnu fazu sa gustom fibrozom, zadebljanjem alveolarnih zidova, opstrukcijom kapilara i alveola, što vodi smanjenju volumena pluća, zadebljanju visceralne pleure i ožiljčavanju hilusa [18].

U toku RT, oštećenjima podležu bronhije i pleura. Epitel bronhija i bronhiola je radiorezistentniji na JZ u odnosu na pneumocite tipa II, ali se smatra da oštećenja nastaju kao posledica superinfekcije. HP promene koje se vide su: nekroza epitela bronhija, povećanje sekrecije mukusa, gubitak cilija na površini epitelnih ćelija, i eventualna skvamozna metaplazija. Elastično tkivo pleure podleže promenama tipa prekida kontinuiteta, a vidi se vakuolizacija i deskvamacija seroznih ćelija [19].

Nijedna od opisanih HP promena nije specifična za oštećenje izazvano zračenjem. Nalazi hijaline membrane, atipija pneumocita, penasti makrofagi unutar intime ili tunike medije krvnih sudova, vaskularna skleroza, mogu upućivati na etiološki faktor, ali ne i sa sigurnošću na uzročno-posledičnu vezu. Međutim, povezivanje HP i radioloških nalaza sa anamnestičkim podacima o prethodnoj RT, vremenom proteklom od nje i mestom zračnog polja, mogu sa velikom sigurnošću postaviti dijagnozu RP.

Navedene promene su karakteristične za plućni parenhim koji se našao u zračnom polju i na putu zračnog snopa, ali se opisuje i sindrom pneumonita van zračnog polja kao posledica hipersenzitivne (alergijske) reakcije. U osnovi je imunološka reakcija tipa limfocitnog alveolitisa koja je posredovana aktiviranim CD4+ limfociti-

ma. Nastaje 4–6 nedelja nakon zračenja kontralateralnog pluća, a viđa se kod malog broja bolesnika. Pretpostavlja se da antigeni direktno oštećenog tkiva dovode do senzitivizacije autoreaktivnih limfocitnih klonova koji reaguju sa tkivom pluća. Ovu imunoreakciju potpomaže i poremećaj ravnoteže limfocitnih klonova s obzirom da JZ dovodi do limfopenije. Oporavkom limfocitnih populacija nakon RT može da se objasni spontano povlačenje simptoma, čak i kod nelečenih bolesnika. Ako postoje kofaktori – genetski ili spoljni (primljena doza, godine života, hemioterapija), doći će do razvoja RP [20].

Klinička slika radijacionog pneumonita

Faktori koji predisponiraju razvoj RP su: konkomitantna hemioterapija, prethodno zračenje plućnog parenhima, pušenje i kardiopulmonalni komorbiditeti [21, 22]. Nema razlike u njegovoj incidenciji među bolesnicima različitih godina života, ali je klinička slika ozbiljnija kod starijih, što se objašnjava ranije postojećim smanjenim funkcionalnim rezervama plućnog tkiva [23]. Prethodno lečene hronične opstruktivne bolesti pluća ne doprinose njegovom razvoju.

Simptomi akutnog RP obično se javljaju nakon 2-3 meseca od završetka RT, a retko unutar mesec dana. Rani nastanak simptoma podrazumeva težu kliničku sliku sa tendencijom razvoja procesa i ulaska u hroničnu fazu. Kardinalni znak RP je dispneja koja može biti tranzitnog karaktera ili da se razvije u potencijalno fatalni respiratorni distress zavisno od stepena proširenosti i oštećenja plućnog parenhima. Dispneja može biti praćena neproduktivnim kašljem ili oskudnim sukričastim sputumom. Masivne hemoptizije izuzetno su retke i viđaju se kod prethodno respiratorno dekompenzovanih bolesnika. Groznica je retka, ali kada se pojavi ona je intermitentna i praćena je supfebrilnošću. Pridruženi kliničkim simptom je bol u grudima kao posledica frakture rebara zbog kašlja, usled izmenjene koštane strukture metastatskim procesom, ili promenama na pleuri. Hemoptizija se najčešće viđa kao komplikacija endoluminalne brahiterapije u lečenju centralno lokalizovanog Ca bronha. Takođe, odsustvo senzitivnog i specifičnog tumorskog markera za Ca pluća otežava razlikovanje recidiva ili napredovanja bolesti od komplikacija lečenja, čime je redovno kliničko praćenje bolesnika jedini način u postavljanju pravovremene dijagnoze [24].

Fizikalni nalaz na plućima u akutnoj fazi je oskudan. Povremeno se mogu čuti, iznad zračnog polja, sitni vlažni šušnjevi ili pleuralni pukoti, a pleuralni izliv može da dovede do oslabljenog disajnog šuma. Ponekad mogu biti prisutni tahipneja i cijanoza, a maljičasti prsti su posledica kaheksije uzrokovane onkološkom bolešću. Na sumnju razvoja RP mogu da ukažu i promene na koži zračnog polja u vidu eritema sa vlažnom deskvamacijom, jer je stepen promena na koži u korelaciji sa HP slikom u plućnom parenhimu ispod njih. Iako je RP isključivo HP dijagnoza, sumnja na njegov razvoj na osnovu kliničke slike, vremena proteklom od završetka RT ili na osnovu promena viđenih neinvazivnim dijagnostičkim procedurama (radiografija (rtg) pluća ili kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša), za-

hteva hitno započinjanje lečenja primenom kortikosteroida (KS), antibiotika (AB), potencijalnim radioprotektorima uz potpurnu terapiju bronhodilatatorima i oksigenacije, u skladu sa kliničkom slikom i opštim stanjem bolesnika. Iako može doći do potpunog povlačenja znakova i simptoma, većina razvije postepenu i progresivnu fibrozu čija evolucija traje od 6 do 24 meseca od završetka RT. Ponekada se plućna fibroza razvije i bez ispoljavanja akutnog ili subakutnog RP. Bolesnici mogu biti bez simptoma (ako je zahvaćeno manje od 50% jednog plućnog krila) ili da razviju različit stepen dispneje sa respiratornom insuficijencijom i hronično plućno srce sa plućnom hipertenzijom.

U terapijskom pristupu, najznačajnije mesto zauzimaju KS koji utiču na akutne simptome, ali bez efekata na razvoj potencijalne plućne fibroze. Postoje eksperimentalne studije primene KS u toku zračenja miševa, ali ne postoje kliničke studije o proceni njihovog efekta u humanoj populaciji [25]. Rubin i Kasaret prikupili su podatke iz dostupnih prikaza slučajeva ili prikaza serija lečenih KS. Zaključak koji su izveli je da profilaktička primena KS nema efekta na potencijalni razvoj RP, ali u razvijenoj kliničkoj slici odgovor na njihovu primenu postoji [26]. U izveštajima drugih autora, negira se efekat KS u lečenju RP. Međutim, većina kliničara se odlučuje da lečenje započne prednizolonom u dozi od 1 mg/kg koja se održava nekoliko nedelja, a zatim se postepeno smanjuje. Sa naglim prekidom terapije, simptomi se naglo vraćaju u težem stepenu i zahtevaju veću dozu primenjenu u dužem vremenskom periodu. Ne postoje kontrolisane kliničke studije koje bi mogle da posluže u određivanju vrste, doze i dužine primene KS, ali se većina autora slaže da nema mesta za njihovu primenu u lečenju plućne fibroze kao kasne komplikacije RP. Pojedini autori predlažu započinjanje lečenja prednizolonom od 30 do 60 mg dnevno ili deksametazonom u dozi od 16 do 20 mg dnevno kako bi se simptomi naglo povukli unutar 24 do 48 h.

Klinički i eksperimentalni izveštaji ukazuju da nema mesta primeni AB jer ne utiču na tok ili ishod RP sem u slučajevima pridružene infekcije (pozitivna kultura sputuma) [18]. Iako opisani efekti RT na plućni vaskularni sistem mogu da navedu na primenu antikoagulanata, njihova primena nije dala očekivajuće rezultate među eksperimentalnim životinjama [27]. Studije ovakvog tipa nisu izvedene među humanom populacijom obolelih.

Pentoksifilin i tokoferol su dali neke efekte u lečenju kasne faze RP eksperimentalnih životinja, ali se od kliničkih studija odustalo [28]. Novi obećavajući radioprotektivni lek radi smanjenja incidencije RP koji je pokazao značajne protektivne efekte u trajalima I–II faze je amifostin [29].

Algoritam procedura u dijagnostikovanju radijacionog pneumonitisa

Kod bolesnika kod kojih klinička slika ukaže na moguću razvoj RP inicijalni pregled je rendgen pluća. Promene koje se opisuju, a ukazuju na RP, mogu postojati i kod bolesnika bez simptoma. Rane radiografske prome-



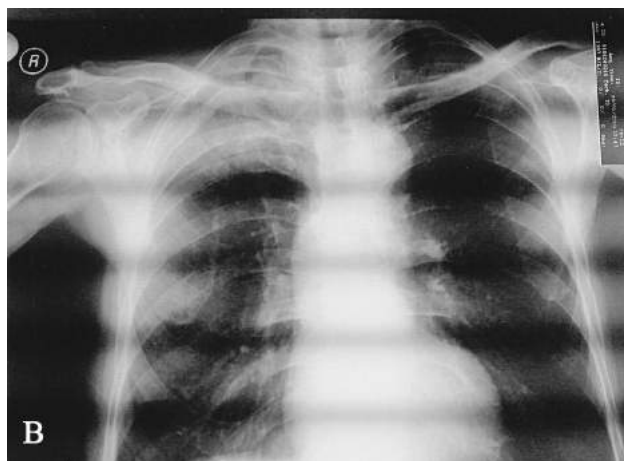
Slika 1a. Radiografija pluća 3 meseca nakon završenog zračenja sa smanjenjem transparentnosti plućnog parenhima tipa „zamućenog stakla” desnog gornjeg lobusa i vrha

Fig. 1a. The chest radiograph, obtained 3 months after the completed treatment, with “ground glass” opacity of the right upper lobe and apex

56-godišnja žena, sa neresektabilnim karcinomom jednjaka, koja je zračena ukupnom dozom od 6 120 cGy. Zračni tretman sproveden je transkutanom zračnom terapijom, fotonima, 2D tehnikom izocentra u tri faze. Prva faza je sprovedena tumorskom dozom (TD) 2 000 cGy u 10 seansi, sa dva suprotna polja (anteriornoposteriorno (AP) – posteriornoanteriorno (PA)) koja su obuhvatala primarni tumor i mediastinum sa obostranim hilarnim limfnim nodusima. Korišćeni su fotoni energije 10 MV. Druga faza je podrazumevala TD 2520 cGy u 14 seansi, poljima AP-PA istih dimenzija kao u prvoj fazi, fotonima iste energije. Trećom fazom dato je TD 1 600 cGy u 8 seansi, manjim (boost) poljima određenim makroskopski vidljivim tumorom, sa dva suprotna bočna polja (levo-desno), fotonima energije 18 MV.

A 56-year-old woman with unresectable esophageal cancer who received a total dose of 6120 cGy. External body radiotherapy was planned with photons, 2D isocenter technique, in three phases. The first phase was conducted by tumor dose (TD) 2000 cGy in 10 fractions, with two opposed fields (anteriorposterior (AP)-posterioranterior (PA)), encompassing the primary tumor and mediastinum with bilateral hilar lymph nodes. High-energy photons (10 MV) were used. The second phase required the TD 2520 cGy in 14 fractions, the AP-PA fields of the same size as the first phase and the same photon energy. In the third phase, TD 1600 cGy was given in 8 fractions by two small (“boost”) fields on macroscopically visible tumor, orientated as opposed lateral (left-right), using 18 MV photon energies

ne podrazumevaju smanjenje transparentnosti plućnog parenhima tipa „zamućenog stakla” (Slika 1a). Kasnije se mogu videti znaci konsolidacije, sa ili bez vazdušnog bronhograma, u skladu s pojavom alveolarne infiltracije. Sa razvojem plućne fibroze, dolazi do pojave fibroznih traka koje se zrakasto šire od zračnog polja ka hilusima, perimedijastinalno ili ka vrhovima pluća. Pleuralni izlivi, ako su prisutni, obično su mali i udruženi su sa RP [30]. Mogu perzistirati duži vremenski period i spontano se povući, ali se nikada progresivno ne uvećavaju sem u slučaju radijaciono indukovano perikarditisa. Na rendgenskom snimku pluća često se, udruženo sa opisanim promenama RP, mogu videti i znaci hilarne/medijastinalne limfadenopatije i kavitacije, ali su ove promene uzrokovane drugom etiologijom, a ne RT. U stadijumu plućne fibroze vidi se razvijeni fibropneumotoraks sa: proširenim međurebarnim prostorima, aplatanim hemidijafragmama, zadebljanjem pleure, povećanjem transparentnosti plućnog parenhima i *cor pulmonale chronicum*, bronhiektazijama, ali se nikada ne razvija akutni pneumotoraks [31] (Slika 1b). Akutni RP omeđen je granicama zračnog polja dok razvoj hronič-



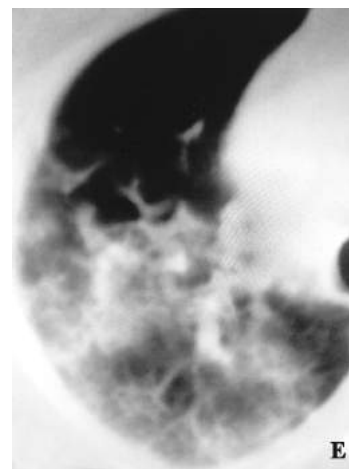
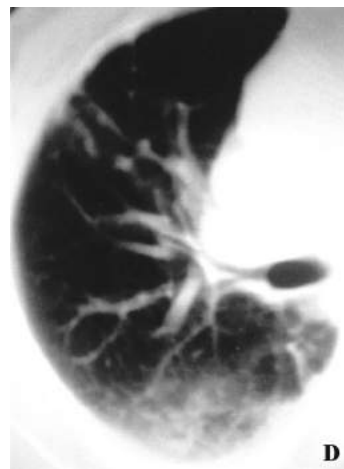
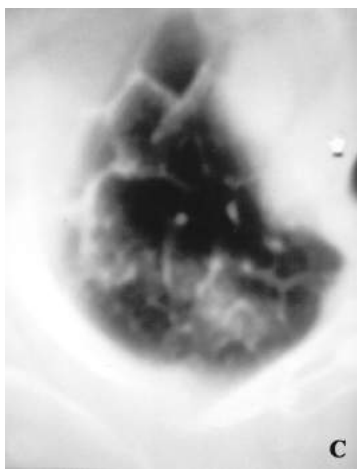
Slika 1b. Radiografija pluća učinjena istovremeno sa CT pregledom le jasnije pokazuje fibrotoraks sa hroničnim plućnim srcem
Fig. 1b. The chest radiograph, obtained at the same time as le, shows fibrothorax with cor pulmonale chronicum more clearly

ne fibroze dovodi do progresivnih promena u celom plućnom parenhimu usled narušenih fizioloških mehanizama, mada se može ograničiti i na plućni lobus zračnog polja.

Pregled CT-om grudnog koša u akutnoj fazi RP može da pruži detaljnije informacije o promenama u plućnom tkivu, čak i kod bolesnika bez simptoma. Zato se preporučuje da ova dijagnostička procedura usledi nakon rendgenskog snimanja pluća kojim su uočene inicijalne promene, a da se u proceni efekata terapije i praćenju razvoja plućne fibroze isključivo koristi CT grudnog koša zbog svoje senzitivnosti, iz koje proizilazi i

veća specifičnost u dijagnostici JZ indukovanih promena u plućnom parenhimu. Promene videne CT-om u plućnom parenhimu izazvane JZ mogu da se klasifikuju: 1) homogeno, blago povećanje atenuacije, jednako merno raspoređeno u zračnom polju; 2) konsolidacija varijabilnog izgleda unutar ozračenog plućnog krila koja ne poštuje granice zračnog polja; 3) diskretna konsolidacija oblikovana zračnim poljem, ali bez jasnog prepoznavanja njegove granice; 4) solidna konsolidacija potpuno u zračnom polju pluća. Karakteristike 1 i 2 odnose se na akutni RP (**Slika 1c**), karakteristika 3 predstavlja prelaz subakutnog RP ka plućnoj fibrozi (**Slika 1d**), a karakteristika 4 sigurno ukazuje na završeni proces fibroze (**Slika 1e**) [32]. Treba imati na umu da primena CT-a visoke rezolucije (MSCT – multislice computed tomography) omogućava bolji prikaz suptilnih efekata JZ, u odnosu na konvencionalni CT, jer je tehnički omogućena bolja prostorna rezolucija i izbegnuti sumacioni efekti. Prednost MSCT dijagnostike je i u prikazivanju promena u nekonvencionalnim zračnim poljima. Npr. tehnika tangencijalnih polja dovodi do promena u anterolateralnim subpleuralnim segmentima pluća. Prepoznavanje kompleksnijih polja omogućeno je MSCT rekonstrukcijom dozimetrijskih vrednosti atenuacija X zraka izbegavanjem preklapanja zračnih volumena što se dešava korišćenjem aksijalne (konvencionalne) CT tehnike [32].

Pregled CT-om ne može da da odgovore na pitanje da li je viđena promena fibroza ili aktivni proces (RP, recidiv, metastatska bolest). Zahvaljujući promenama u vremenima relaksacije T1W i T2W, pregled magnetnom rezonancijom (MR) može da usmeri ka dodatnoj dijagnostici ili lečenju bolesnika. Eksperimentalni ra-



Slika 1c. Snimak kompjuterizovane tomografije (CT) grudnog koša, učinjene istovremeno sa radiografijom 1a, jasnije pokazuje promene uzrokovane jonizujućim zračenjem (lako, homogeno, povećanje atenuacije u desnom gornjem lobusu)
Fig. 1c. The computed tomography (CT) chest scan, obtained at the same time as radiograph 1a, shows the radiation-induced changes (homogeneous, slight increase in attenuation in the right upper lobe) more clearly

Slika 1d. Kontrolni CT pregled nakon 6 meseci od završetka zračenja koji pokazuje progresiju parenhimske zamućenosti u diskretnu konsolidaciju
Fig. 1d. The follow-up CT scan, obtained 6 months after the completed treatment, shows the progress of parenchymal opacity into discrete consolidation

Slika 1e. Kontrolni CT pregled nakon 12 meseci od završetka zračenja pokazuje progresiju konsolidacije parenhimske infiltracije sa širenjem ka desnom hilusu i medijastinumu
Fig. 1e. The follow-up CT scan, obtained 12 months after the completed treatment, shows increase of confluence of parenchymal infiltration extending to the right hilus and mediastinum

dovi pokazali su da u ozračenom tkivu pacova rani stidijum RP produžava T2W vreme zbog inflamatorne ćelijske infiltracije, a da je T1W vreme skraćeno u fibrozi zbog nagomilavanja kolagena. Na T2W sekvenci, radijaciona fibroza daje signal sličnog intenziteta (ili nešto nižeg) u odnosu na mišić. Ako je HP struktura recidiva različita od strukture mišića, tada MR pregled može da razreši diferencijalno-dijagnostičku dilemu razlikovanja recidiva i fibroze. Međutim, dešava se da je u regiji fibroze, prisutna inflamacija ili hemoragija, zbog čega je na T2W sekvencama signal visok [28]. To može da navede na pogrešan zaključak o recidivu tumora koji se biopsijom ne može dokazati [33].

Kada postoji sumnja na ovakve slučajeve, tada je potrebno učiniti PET – CT (*positron emission tomography – computed tomography*). Ovom metaboličko-morfološkom metodom pregleda, na osnovu vremena vezivanja molekula glukoze prethodno obeleženih radiofarmakom, određuje se metabolička aktivnost regije od interesa. S obzirom da je metabolička aktivnost u tumorima ubrzana, brže preuzimanje glukoze ukazaće na veliku verovatnoću recidiva ili metastatske bolesti. Ova patofiziološka aktivnost se registruje gama kamerom i transformacijom signala pomoću CT-a daje morfološku lokalizaciju patološkog fokusa. U uslovima RP, preuzimaje glukoze je manje u odnosu na tumor i oštro se poklapa sa granicama polja [34].

Nakon završetka RT pluća visokim apsorbovanim dozama teško je predvideti promene parametara plućne funkcije. Promene u parametrima neće se videti u akutnoj i subakutnoj fazi RP, ali sa razvojem

plućne fibroze razvija se arterijska hipoksija sa padom plućnog volumena. Prve funkcionalne promene testova plućne funkcije viđaju se najčešće od 16. nedelje nakon završetka zračne terapije [35].

Zaključak

Pravovremeno postavljanje dijagnoze radijacionog pneumonitisa bitno je ne samo zbog lečenja i uklanjanja simptoma, već i zbog pravilne diferencijalne dijagnoze u odnosu na recidiv ili progresiju bolesti, odnosno infekciju (oportunističku ili sekundarnu) koja ne mora biti maligne etiologije s obzirom da agresivno onkološko lečenje smanjuje imunitet bolesnika. Takođe, rano započinjanje lečenja RP smanjuje verovatnoću razvoja plućne fibroze. Na brzo postavljanje dijagnoze ukazuju promene videne na rendgenskom snimku pluća ili kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša, u korelaciji sa proteklom vremenom od završetka zračenja. Ako ove procedure ukažu na sumnju recidiva ili metastatsku onkološku bolest (npr. *lymphangitis carcinomatosa*) tada je potrebno uraditi histopatologiju verifikaciju i u skladu sa nalazom pristupiti lečenju bolesnika.

Primenom novih modaliteta lečenja onkoloških bolesnika postiže se duže preživljanje čime sprečavanje neželjenih efekata zračne terapije postaje značajnije jer dugoročna toksičnost utiče na kvalitet života. Zato se insistira na uvođenju i razvijanju novih tehnika zračne terapije, promenama šema frakcionisanja i, kroz kliničke studije, pronalaženje optimalne kombinacije hemio i zračne terapije kako bi se sprečilo potenciranje neželjenih efekata onkološkog lečenja.

Literatura

- Vasić Lj. Radiation-induced peripheral neuropathies: etio-pathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Arch Oncol* 2007;15(3-4):81-4.
- Rubin P, Casarett GA. A direction for clinical radiation pathology. *Front Radiat Ther Oncol* 1972;6:1-16.
- Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-9.
- Davis SD, Yankelevitz DF, Henschke CI. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. *AJR* 1992;159:1157-64.
- Hildebrandt M, Komaki R, Liao ZH, et al. Genetic variants in inflammation-related genes are associated with radiation-induced toxicity following treatment for non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2010;5(8):e12402.
- Vasić Lj. The role of proto-oncogene and stimulation of growth factor receptors in cancerogenesis of non small cell lung cancer. *Acta Fac Med Naiss* 2008;25(3):139-44.
- Vasić Lj. Gene therapy of lung cancer: progress from laboratory research to clinical trials. *Arch Oncol* 2009;17(1-2):19-24.
- Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000;118:503-8.
- Finkelstein JN, Johnston CJ, Baggs R, et al. Early alterations in extracellular matrix and transforming growth factor beta gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:621-31.
- Ryu SY, Do SH, Chung JY, Kim TH, Kim SH, Choi CY, et al. Activation of MAP kinases during progression of radiation-induced pneumonitis in rats. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(8):876-83.
- Engels EA, Wu X, Gu J, et al. Systematic evaluation of genetic variants in the inflammation pathway and risk of lung cancer. *Cancer Res* 2007;67:6520-67.
- Lind P, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local ± regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:137-43.
- Kwa SI, Lebesque JV, Theuvs JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1-9.
- Hernberg M, Virkkunen P, Maasilta P, et al. Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:128-36.
- Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiotherapy*. 2005;235(1):208-15.
- Garipagaoglu M, Munley MT, Hollis D, et al. The effect of patient-specific factors on radiation-induced regional lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:331-8.
- Pijls-Johannesma M, Grutters JP, Verhaegen F, Lambin P, De Ruyscher D. Do we have enough evidence to implement

particle therapy as standard treatment in lung cancer? A systematic literature review. *Oncologist* 2010;15(1):93-103.

18. Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, et al. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. *Semin Radiat Oncol* 2010;20(3):201-7.

19. Stover DE, Kaner RJ. Pulmonary toxicity. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, ed. *Cancer-principle and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 2535-9.

20. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, McKenna MG, Al-gazy KM, McKenna WG. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):89-94.

21. Vasic Lj. Locally advanced non small cell lung cancer – pretreatment prognostic factors: disease stage, tumor histopathological characteristics, the patient: related factors. *Arch Oncol* 2007;15(1-2):19-23.

22. Phernambucq EC, Palma DA, Vincent A, Smit EF, Senan S. Time and dose-related changes in radiological lung density after concurrent chemoradiotherapy for lung cancer. *Lung Cancer* 2011;74(3):451-6.

23. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):5-24.

24. Vasic Lj. A role of CYFRA 21-1 among tumor markers for non small cell lung cancer. *Acta Fac Med Naiss* 2007;24(2):65-9.

25. Jackson IL, Vujaskovic Z, Down JD. A further comparison of pathologies after thoracic irradiation among different mouse strains: finding the best preclinical model for evaluating therapies directed against radiation-induced lung damage. *Radiat Res* 2011;175(4):510-8.

26. Krishnan EC, Krishnan L, Botteron GW, Dean RD, Jewell WR. Effect of irradiation on microvasculature: a quantitative study. *Cancer Detect Prev* 1987;10(1-2):121-7.

27. Constine LS. Late effects of cancer treatment on normal tissues. In: Perez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ullrich R, eds. *Principals and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 357-91.

28. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol* 1999;17:3283-90.

29. Antonadou D, Throuvalas N, Petridis A, et al. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:402.

30. Fajardo LF, Berthrong M, Anderson RE. *Radiation pathology*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 201-9.

31. Rubin P, Casarett GW. *Clinical radiation pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1970. p. 230-9.

32. Hoffer M. *CT teaching manual: a systematic approach to CT reading*. New York: Thieme; 2007. p. 95-100.

33. Baltić V, Prvulović M. Tumori pluća. U: Baltić V, ur. *Nuklearna magnetna rezonancija u onkologiji*. Novi Sad: Znamenje; 2002. str. 183-91.

34. Lin E, Alavi A. Thoracic neoplasms In: Lin E, Alavi A, eds. *PET and PET/CT*. New York: Thieme; 2009. p. 142-53.

35. Mazon R, Etienne-Mastroianni B, Pérol D, et al. Predictive factors of late radiation fibrosis: a prospective study in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):38-43.

Summary

Introduction

This review is related to the mechanism of development of radiation induced pneumonitis, its pathological, clinical and radiological features and therapy. The team treating cancer patients consists of radiation oncologists and oncologists, as well as general practitioners, pulmologists and radiologists for monitoring effects of therapy. Therefore, a different number of specialists should be familiar with the importance of diagnosis in order to avoid differential diagnostic error in relation to infection, relapse or metastasis, chemotherapeutic adverse effects.

Lung damage by ionizing radiation

Factors that influence the development of radiation pneumonitis are numerous: (1) the volume of irradiated parenchyma (2) the absorbed dose, (3) the number of fractions which divided the absorbed dose, (4) the size of individual doses per fraction, (5) radiation dose rate (the radiotherapy output device). Acute radionemunitis is

Key words: Radiation Injuries; Lung + radiation effects; Signs and Symptoms; Diagnosis; Radiation Pneumonitis; Radiation, Ionizing; Pulmonary Fibrosis; Lung Neoplasms + radiotherapy

Rad je primljen 8. VIII 2011.

Prihvaćen za štampu 1. XII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:319-325.

characterized by dyspnea, cough, and, rarely, fever and chest pain. The timely treatment of the symptoms makes it easier for patients and reduces the likelihood of developing pulmonary fibrosis.

Diagnosis of radiation pneumonitis

There are no specific markers in serum or sputum that would definitely indicate the development of acute pneumonitis. Changes in lung radiography and computed tomography may suggest its development; however, extra diagnostics information sometime needs to be obtained from magnetic resonance images and positron emission tomography to make diagnosis and choose the treatment.

Conclusion

The longer survival results from new modalities of treatment applied in cancer patients, and the prevention of adverse effects of radiation therapy is getting more important since longlasting toxicity affects the life quality.

Medicinski fakultet Novi Sad¹
 Klinički centar Vojvodine Novi Sad
 Klinika za očne bolesti²
 Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad³

Stručni članak
 Professional article
 UDK 617.735-053.32
 DOI: 10.2298/MPNS1208326O

FACTORS GIVEN BY BIRTH AND OXYGENOTHERAPY IN RELATION TO DEVELOPMENT OF RETINOPATHY OF PREMATUREITY

*FAKTORI ZADATI ROĐENJEM I PRIMENA KISEONIKA U ODNOSU NA POJAVU
 PREMATURENE RETINOPATIJE*

**Maja OLUJIĆ¹, Ana OROS², Aleksandra BREGUN DORONJSKI³
 and Gordana VELISAVLJEV FILIPOVIĆ³**

Summary – Introduction. Retinopathy of prematurity is a disease of the eye which affects the blood vessels of the retina and represents the most important cause of blindness and low vision in children worldwide. There are many risk factors given by birth and parameters of general health status that may influence this disease. The aim of this study was to investigate the significance of the factors given by birth and use of oxygen in relation to the development of premature retinopathy. **Material and Methods.** A two-year-long prospective study was done at the Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina. In this study the following parameters were examined: weight, gestational age as a factor given by birth and parameters of oxygenotherapy – the number of days on oxygenotherapy and the number of days of mechanical ventilation. The findings on the eye fundus were also taken into consideration. **Results.** The test results suggest that the gestational age is the most important factor given by birth which determines the possibility of development of premature retinopathy. **Conclusion.** In fact, the most important risk factor for the development of premature retinopathy is premature birth.

Key words: Retinopathy of Prematurity; Risk Factors; Oxygen + therapeutic use; Gestational Age; Infant, Premature

Introduction

Retinopathy of prematurity (ROP) is the most important cause of visual impairment and blindness among children worldwide [1-4]. The incidence of retinopathy of prematurity-induced blindness in one country depends on economic development and the possibility of implementing screening and treatment. The comprehensive approach to the problem of premature retinopathy implies the continuous cooperation between ophthalmologists, neonatologists and other medical personnel in neonatal units. It includes general monitoring and regular ophthalmological screening to assess the development of the blood retinal network [5]. Advances in neonatology have enabled survival of a greater number of premature newborns with lower body weight at birth and of low gestational age. However, retinopathy of prematurity still persists in spite of the continuous improvement of conditions in intensive care units [6,7].

Retinopathy of prematurity is an eye disease which affects the blood vessels of the retina during its development, whose possible consequence may be disruption of growth and development of the retina, and disorders that result in blindness [8-10].

Pathophysiologically, the ROP develops in two phases. In the first phase, hyperoxia leads to obliteration of immature retinal blood vessels, compromising the retinal perfusion. In the second phase, hypoxia induced by obliteration is a ground for the development

of pathological neovascularization [11], whose clinical manifestation is obliteration of the major blood vessels which stop to grow with the resulting ischemia of peripheral retina, which provokes the process of vasoproliferation by ischemia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) and enables growth of new blood vessels, and this may lead to a disruption of retinal architecture with subsequent blindness when the vitreous body is affected [12].

The development of unique anatomical *International Classification of Retinopathy of Prematurity* (ICROP) has enabled the standardization of criteria and diagnostics of active forms of retinopathy, timely treatment, and monitoring of treatment results. The classification includes the following entities: the stage, zone and circumferential extent of the disease (compared to the clock hours). The stage is determined by the character of consequences of developmental arrest. The gradation of complexity, and thus the severity regarding the visual function, is given through five stages. The existence of the lower stages, 1, 2 and 3 with the obligation of their early detection and timely treatment enables the development of good visual function, while stages 4 and 5 are irreversible stages. The zones represent spreading of blood vessels development from optical disc outwards, and they are shown as three circles. Zone I includes the radial diameter of growth of blood vessels towards the periphery of barely more than pupillary-macular distance. If the signs of interruption of de-

Skraćenice

- ROP – retinopathy of prematurity
 VEGF – vascular endothelial growth factor
 ICROP – *International Classification of Retinopathy of Prematurity*
 BW – body weight

velopment occur in this zone, they point to a high risk of development of major destructions, i.e. they suggest that the interruption of the normal process of development of the retina started very early. Circumferential extent of the disease is described by the number of hours, and it represents an arc length of the pathological events between the vascularized and ischemic peripheral retina [13-15].

There are many factors that obstruct or render impossible the normal development of retinal vascularization in premature newborns, they combine with each other and they are complementary [16,17]. These factors are: parameters of immaturity which are given by birth - weight and gestational weeks, parameters of general health and many diseases such as distress syndrome, lung atelectasis, pneumonia, intracranial hemorrhage, sepsis, enterocolitis, anemia, transfusions and other disorders of general condition. The severity of general condition of premature infants is an indication for oxygen therapy. Low weight and low gestational age imply the structural and enzymatic immaturity, which represent the conditions of poor development of blood vessels of the retina [18].

Permanent identification and monitoring of risk factors are important for the prevention of ROP, and thus the protection of the conditions for good development of the retina, i.e. visual development.

The aim of this study was to investigate the significance of the factors given by birth and the use of oxygen in relation to the development of retinopathy of prematurity.

Material and Methods

The research was prospective and it was conducted during the two years (2007-2008). The study sample included 191 premature newborns hospitalized at the Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina. The patients were selected according to the protocol of the American Academy of Pediatricians as well as the directives of the National Group for the ROP of Serbia.

The inclusion criteria were the body weight under 2000 gr and gestational age below 37 weeks. The parental written consent had to be obtained for the participation in the research. Oxygenotherapy with saturation of up to 92% was applied in all premature newborns.

The first ophthalmological examination was done three weeks after the birth, whereby the fundus oculi was examined in mydriasis (cyclopentatol drops 0.5% and 2.5% phenylephrine), using indirect binocular ophthalmoscope and magnifying glass 20 D. At this stage the study sample was divided into two groups of patients:

– The control group included the patients with regularly and completely developed retinal blood vessels

(without obvious circumstances for the development of retinopathy).

– The study group consisted of patients who belonged to one of the groups of the ICROP. In these patients the blood retinal network was not fully developed. The examinations were repeated every 7-14 days in cases of low zone or a certain stage. The laser intervention was performed immediately if required.

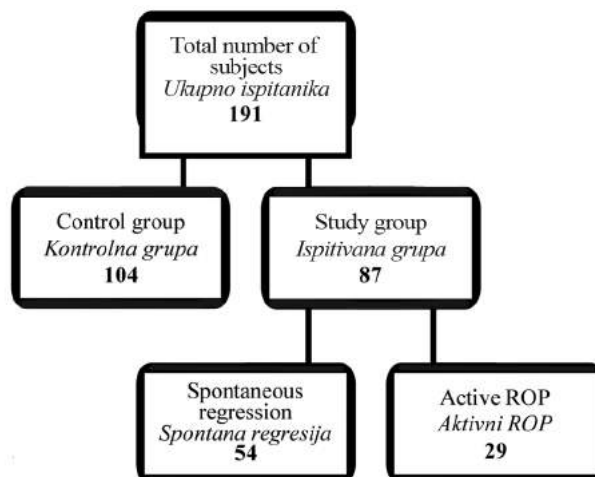
The whole sample consisted of 117 male (61%) and 74 (39%) female children. The data on body weight (given in grams) of the whole study sample were divided in three categories: body weight below 1250 gr; 1251-1750 gr and more than 1751 gr. The body weight (BW) category bar chart shows similar statistical presence of patients having body weight below 1250 gr and body weight above 1751 gr. The group with the highest number of patients included those belonging to the weight category of 1251-1750 gr (76 participants, i.e. 40% of the total number). The parameter determining the age of premature newborn was the gestational age, given in gestational weeks (GW), according to which three groups were formed: group I of gestational age below 29 GW, with 21 newborns (11%); group II of gestational age from 29 to 32 GW with 123 newborns (64%), and group III of gestational age above 33 GW with 45 newborns (25%).

In order to obtain the most precise data, the following statistical analyses were used: Student's T-test, X² test, MANOVA and discriminative analysis, Roy test, Pearson's contingency coefficient and the multiple correlation coefficient.

Results

During the ROP screening, the entire study sample was divided into two groups according to the presence or absence of changes of premature retinopathy (**Scheme 1**):

Group 1, the control group, included 104 premature newborns with normal ophthalmological findings, i.e. without signs of ROP.



Scheme 1. Shema od study group
Šema 1. Šematski prikaz istraživanja

Group 2, the study group, included 87 premature newborns with some forms of ROP findings.

Since ROP is a dynamic disease characterized by spreading of changes in space, time and content, group 2 was divided into two subgroups.

Subgroup 1 - spontaneous regression - included 58 premature infants with the lower stages of ROP (1 and 2), in whom the process regressed spontaneously and the blood vessel network continued to develop normally thus enabling the normal development of visual function.

Subgroup 2 - active ROP - included 29 premature newborns, who were treated with laser in order to stop the process and enable the normal development of visual function.

This study sample had no cases of serious progression towards stages 4 and 5 of ROP.

The parameters observed in this study are those recommended by the National Group for ROP, including the weight, gestational age and Apgar score as factors given by birth, and parameters of oxygen therapy - the number of days on oxygen therapy, days of mechanical ventilation. The fundus oculi was also examined.

Table 1 compares the results obtained for the control and study group by the parameters of body weight, gestational age, Apgar scores, number of days of oxygen therapy and days of mechanical ventilation, as calculated by T-test. T-test showed that there were differences in characteristics between the parameters of premature newborns with non-developed retinal blood vessels and premature infants having completely developed retinal blood vessels. In order to determine which of the studied factors contributed most to the differences between these two groups, the coefficient of discrimination was calculated for each measured parameter. **Table 2** shows the values of coefficient of discrimination between the

Table 1. The importance of differences between control and examined group

Tabela 1. Značajnost razlike između kontrolne u odnosu na ispitivanu grupu-T test

	Study sample Uzorak		Mean value for control group/Srednja vrednost kontrolne grupe	Mean value for study group/Srednja vrednost isp. grupe	T-test	p
TM	Controls group Kontrolna grupa	ROP	1789.375	1375.862	6.191	.000
NG	Controls group Kontrolna grupa	ROP	32.654	30.414	5.984	.000
BRDK	Controls group Kontrolna grupa	ROP	15.567	21.839	2.935	.004
MV	Controls group Kontrolna grupa	ROP	2.846	7.471	3.109	.002
AS 1	Controls group Kontrolna grupa	ROP	6.077	5.264	2.646	.009
AS 2	Controls group Kontrolna grupa	ROP	7.577	7.161	1.798	.074

TM - birth weight/telesna masa; NG - week of gestation/nedelja gestacije; AS 1 - Apgar Score in the first minute/Apgar skor u prvom minutu; AS 2 - Apgar Score in the fifth minute/Apgar skor u petom minutu; BRDK - number of days oxygenotherapy/broj dana na kiseoniku; MV - numbers of days of mechanical ventilation/broj dana na mehaničkoj ventilaciji; Kontr. gr - control group/kontrolna grupa ispitanika; ROP - study group/ispitivana grupa prematurusa; mean values for control and study group/ Srednja vrednost - kontrolne i ispitivane grupe hronološki; T - T-test results/vrednost T testa; P - statistical significance (if $p < 0.05$, there are significant differences)/statistička značajnost (ako je $p < 0.05$, znači da postoje značajne razlike)

Table 2. Coefficient of discrimination between the control and study group (quantitative)

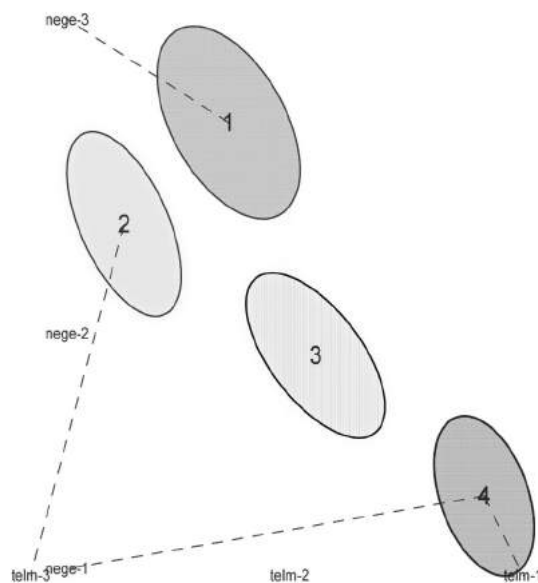
Tabela 2. Koeficijent diskriminacije između kontrolne i ispitivane grupe (kvantitativno)

	Control group Kontrolna grupa	ROP	Coefficient of discrimination/k.disk.
NG	32.13; 33.18	29.90; 30.93	45.455
MV	1.94; 3.75	4.66; 10.29	18.182
AS 2	7.24; 7.91	6.85; 7.47	18.182
AS 1	5.65; 6.50	4.83; 5.69	18.182
BRDK	13.00; 18.13	18.46; 25.22	.000
TM	1691.81; 1886.94	1289.77; 1461.95	.000

TM - birth weight/telesna masa; NG - week of gestation/nedelja gestacije; AS 1 - Apgar Score in first minute/Apgar skor u prvom minutu; AS 2 - Apgar Score in fifth minute/Apgar skor u petom minutu; BRDK - number of days oxygenotherapy/broj dana na kiseoniku; MV - numbers of days of mechanical ventilation/broj dana na mehaničkoj ventilaciji; Kontr. gr - control group/kontrolna grupa ispitanika; ROP - study group/ispitivana grupa prematurusa; k.disk. - coefficient of discrimination/Koeficijent diskriminacije

groups. The examined characteristics are given in horizontal rows, with the order of the size of the coefficient of discrimination, i.e. level of significance difference.

MANOVA multivariate statistical procedure was applied to obtain the characteristics which are given in **Graph 1**, where the ellipse fields represent categories of oxygen therapy duration and the contents of the ellipse fields represents the number of examined newborns, depending on the body weight and gestational age.



Graph 1. Number of days oxygenotherapy according to birth weight and weeks of gestation

Grafikon 1. Broj dana na oksigenoterapiji u odnosu na telesnu masu i nedelju gestacije

Legend/Legenda:

1,2,3,4 - number of days oxygenotherapy/ grupe broja dana na kiseoniku; 1 - 0-7 days/dana; 2 - 8-15 days/dana; 3 - 16-30 days/dana; 4 - više od 30 dana/days; Telm 1 - birth weight less than 1250 grams/telesna masa manje od 1250 grama; Telm 2 - birth weight 1 251-1 750 grams/telesna masa od 1251 grama do 1 750 grama; Telm 3 - birth weight more than 1751 grams/telesna masa viša od 1 751 gram; nege-1 - gestation weeks less than 29/ dete mlađe od 29 nedelje gestacije; nege-2 - gestation weeks between 29-32/dete starosti od 29. do 32. nedelje gestacije; nege-3 - gestation weeks more than 3/dete starosti više od 33. nedelje gestacije

Discussion

The study was aimed at assessing the interdependence of the factors given by birth and oxygenotherapy affecting the development of ROP in premature newborns hospitalized at the Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina.

The mean weight of newborns in the control and study group was 1789 gr and 1376 gr, respectively. The mean gestational age in the premature newborns with normally developed blood vessel network of the retina and in those with some forms of ROP was 32.13-33.18 weeks and 29.9-30.93 weeks, respectively.

The duration of oxygenotherapy and mechanical ventilation was much shorter in the control group than in the study group, the difference being 7 and 5 days, respectively. Since $p < 0.1$ for all examined parameters, it can be concluded that there were significant differences between the two groups.

The mean values of body weight and weeks of gestation obtained in this study are in accordance with the criteria for ROP screening in under-developed countries. In developed countries, these values are within the range of 737-763 gr and 25 weeks of gestation. Thus, the criteria for ROP in low and high income countries vary considerably and are determined by complex and multifactorial influences such as the development of neonatal care, the rate of surviving of premature infants, as well as adequate and timely implementation of screening [19], and they determine the body weight and week of gestation, i.e. the inclusion criteria for ROP screening in accordance with ICROP criteria [20].

According to the National group for ROP of Serbia, the screening criteria are 2000gr and 37 weeks of gestation, and since the screening is to be adapted to each region, the region of Vojvodina, i.e. the study sample, requires the screening criteria to be lowered to 1750gr and 33 gestational weeks, as demonstrated by the tests performed at the same institution in the period from 1995 to 2001 [21].

In Denmark, which is a developed country with adequate infrastructure, the overall criteria for screening used to be less than 32 weeks of gestational age and birth weight 1750gr; however, they have been reduced to less than 30 gestational weeks and body weight below 1500gr [22-24].

In order to determine which of the factors given by birth is the most prominent in the differences between premature infants with properly developed retinal blood vessels and premature infants with ROP, the coefficient of discrimination has been determined. As shown in **Table 2**, the highest value of the coefficient of discrimination is for gestational age, which means that the largest contribution to the difference between the groups is given by this parameter, its contribution to the differ-

ence being three times higher regarding mechanical ventilation and Apgar score values in the first and fifth minute. Therefore, the gestational age is the most significant risk factor for development of ROP and emphasizes the importance of ROP prevention [25,26].

It is known that the embryological development takes place by weeks of gestation. Each week of gestation involves a certain level of development of individual organs and organ systems. The lower number of gestational weeks at birth means the greater immaturity of organs and organ systems, and thus the greater vulnerability during further development [27].

Multivariate analysis of variance (MANOVA) has resulted in ellipses whose fields describe the number of days of oxygenotherapy administration, and the contents of these fields represent the number of subjects by their body weight and week of gestation. Spatial presentation of these relationships shows that the ellipses 1 and 2 are close, whereas the ellipses 3 and 4 are far away from each other. The ellipse 1 field represents the use of oxygen therapy up to 7 days, including a part where the sample is dominated by body weight over 1750gr and more than 33 weeks of gestation. Ellipse 2 shows oxygen therapy from 8 to 15 days, including a part where the sample is dominated by body weight over 1750gr and more than 29 weeks of gestation. Ellipse 3 represents oxygen therapy from 16 to 30 days, there is neither clearly distinguished body mass nor gestational age, although they incline towards lower values. The longest use of oxygen therapy includes the part of the sample which is dominated by body weight below 1250 gr and less than 29 weeks of gestation, as shown by the ellipse 4.

The longer use of oxygen therapy may point to a severe health condition of premature infants, having a great number of accompanying diseases. Oxygen therapy may have an impact on the development of premature retinopathy if it is given in the first four weeks of life. However, if it is properly implemented, oxygen therapy is an independent factor. Higher body weight and higher gestational age are predictors for better development of organs and organ systems [28].

Conclusion

By analyzing the factors given by birth and the duration of oxygenotherapy in relation to the development of retinopathy of prematurity, it can be concluded that there are differences between premature infants with developed retinopathy of prematurity and those with normally developed blood vessel network of the retina. The most important factor given by birth which causes the development of retinopathy of prematurity is gestational age. In other words, the most important risk factor for the development of retinopathy of prematurity is premature birth.

References

1. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2005;5:18.
2. Higgins R. 50 years ago in the journal of pediatrics: incidence of retrolental fibroplasia: past and present. *J Pediatr.* 2009;148:6.
3. Romagnoli C. Risk factors and growth factors in ROP. *Early Hum Dev.* 2009;85(10):79-82.
4. Kanski JJ. *Klinička oftalmologija.* Beograd: Data status; 2004.
5. United Nations Development Programme (UNDP). Human development report 2004. Washington: United Nations; 2004.
6. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. *Eye (Lond)* 2003;17(2):183-8.
7. Keefe MO, Kirwan C. Screening for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2008;2(84):89-94.
8. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, et al. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:933-5.
9. Andruscavage L, Weissgold DJ. Screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:1127-30.
10. Fleck BW, Mcintosh N. Pathogenesis of ROP and possible preventive strategies. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):83-8.
11. Kashet E. Preventing pathological regression of blood vessels. *J Clin Invest.* 2008;112:27-9.
12. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Multicentric trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1110-8.
13. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
14. Župančić J. Primary care of the premature infant. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 223-8.
15. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1470-6.
16. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18:130-4.
17. Askin DF, Jones WD. Retinopathy of prematurity. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2009;21(2):213-33.
18. American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2006;117:572-6.
19. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics.* 2005;115:518-25.
20. Fielder A. Time for a fresh look at ROP screening. *Eye* 2003;17:117-8.
21. Oros A. *Prematurna retinopatija.* Beograd: Zadužbina Andrejević; 2003.
22. Drack A. Retinopathy of prematurity. *Adv Pediatr.* 2006;53(1):211-26.
23. Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish country: epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82(1):38-41.
24. Grewal JS, Fielder A. Sequelae of ROP. *Pediatr Child Health.* 2012;22(1):19-24.
25. Olujic M. Kiseonik kao prevencija ili kao faktor rizika za pojavu retinopatije kod prevremeno rođene dece (magistarski rad). Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2009.
26. Finlay BL. The developing and evolving retina: using time to organize form. *Brain Res.* 2008;119:5-16.
27. Tin W. Oxygen therapy: 50 years of uncertainty. *Pediatrics.* 2002;110(3):615-6.
28. Cole C, Fielder A, Schulenberg E. Management of retinopathy of prematurity. *Curr Pediatr.* 2005;15(2):99-105.

Sažetak

Uvod

Prematurna retinopatija je oboljenje oka koje zahvata krvne sudove retine i predstavlja najvažniji uzrok slepila i slabovidosti u dečijem uzrastu širom sveta. Mnogi su faktori rizika zadati rođenjem i parametri opšteg zdravstvenog stanja koji mogu da utiču na ovo oboljenje. Cilj ove studije je bio da se ispita značajnost faktora zadatih rođenjem i primene kiseonika u odnosu na pojavu prematurne retinopatije.

Materijal i metode

Urađena je prospektivna studija u trajanju od dve godine u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine. Ispitivani su parametri koje je Nacionalna grupa za Prematurnu reti-

nopatiju iznela u svojim preporukama. To su telesna masa i gestacijsko doba kao parametri zadati rođenjem, i parametri oksigenoterapije – broj dana na oksigenoj terapiji i broj dana mehaničke ventilacije, te je ispitivan nalaz na očnom dnu.

Rezultati

Rezultat ispitivanja je da je najznačajniji faktor zadat rođenjem koji određuje mogućnost pojave prematurne retinopatije gestacijsko doba.

Zaključak

Zapravo, najvažniji faktor rizika za pojavu prematurne retinopatije je prevremeno rođenje.

Ključne reči: Prematurna retinopatija; Faktori rizika; Kiseonik + terapijska primena; Gestaciona starost; Prevremeno rođeno dete

Rad je primljen 23. XII 2011.

Prihvaćen za štampu 30. XII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:326-330.

PRIKAZI SLUČAJEVA

CASE REPORTS

Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad
Department of Pediatric Surgery¹
Clinical Centar of Vojvodina, Novi Sad
Department of Neurosurgery²
Department of Radiology³

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.831-007.64-08-053
DOI:10.2298/MPNS1208331M

TREATMENT OF PEDIATRIC PATIENT WITH RUPTURED INTRACRANIAL ANEURYSM - CASE REPORT

TRETMAN PACIJENTA DEČJEG UZRASTA SA RUPTURIRANOM INTRAKRANIJALNOM ANEURIZMOM – PRIKAZ SLUČAJA

Igor MELJNIKOV¹, Petar VULEKOVIĆ², Tomislav CIGIĆ², Vladimir BORIŠEV¹, Aleksandar MILOJEVIĆ¹ and Stevan IDUŠKI³

Summary – Introduction. Despite the contemporary diagnostics of intracranial aneurysms their treatment is still a great challenge. The decision when and if to apply a surgical or endovascular treatment of intracranial aneurysms should be made by a team of medical specialists which consists of a cerebrovascular neurosurgeon, neuro-radiologist and neuro-anesthesiologist. **Case Report.** We report a case of a patient aged 16 who was admitted because of a sudden intensive headache followed by sickness, vomiting, and loss of consciousness. On admission the patient was conscious but sleepy. Glasgow Coma Scale score was 14 and the World Federation of Neurological Surgeons Scale grade was I. The computed tomography scan showed a massive subarachnoid haemorrhage. The computed tomography angiography and digital subtraction angiography revealed a ruptured saccular aneurysm in the left vertebral artery. An early treatment with the coiling of the lumen of the aneurysm was performed under general anaesthesia. On the tenth day the boy was discharged in good condition and without any neurological deficits. Six months after the intervention the patient was without symptoms and the control digital subtraction angiography showed the complete occlusion of the aneurysm. **Conclusion.** Intracranial aneurysms in children are more common in males and are predominantly localized in the posterior circulation. In addition, they are frequently of greater size and more complex architecture and they are associated with a lower incidence of clinically manifest vasospasm. According to previous experience, endovascular treatment of intracranial aneurysms in paediatric patients has proven to be a safe and efficient method with a small number of complications.

Key words: Intracranial Aneurysm; Aneurysm, Ruptured; Subarachnoid Hemorrhage; Adolescent; Male; Signs and Symptoms; Diagnosis; Endovascular Procedures

Introduction

Intracranial or brain aneurysms as dilation of the intracranial blood vessels usually manifest clinically in middle age at around 50 years [1,2]. The incidence of intracranial aneurysms in patients younger than 18 years of age is very low and the percentage is 1 to 2 of the total number of all aneurysms [3,4]. The youngest patient with an intracranial aneurysm diagnosed was a seven-week-old infant [5,6]. The most frequent localization of aneurysms in adults is in the anterior part of the Circle of Willis, approximately 85%, or to be more specific, in the anterior communicating artery 30%, in the internal carotid artery (ICA), most frequently in the posterior communicative artery 25%, and in the middle cerebral artery 20%. In children the most frequent localization of brain aneurysms is in the vertebrobasilar circulation – posterior part of the Circle of Willis [7].

Systematic and vascular factors, such as the deficiency collagen of the type III and of reticular fibers, are of importance in the etiology of aneurysms in children [8]. The initial pathological-physiological mechanism is the damage to the internal elastic artery layer due to chemo-dynamic stress [9]. The occurrence of aneurysms is accompanied by congenital defects and degenerative changes of the tunica media of the blood vessels [10]. The histopathological examination of aneurysm wall has confirmed the absence of the elastic muscle layer in the neck area of the aneurysm which is substituted by the connective tissue. The aneurysm sack is formed as a result of this weakness of the arterial wall.

Aneurysms in children, as in adult patients, are most frequently detected only after their rupture and the resulting subarachnoid hemorrhage (SAH). Despite the contemporary diagnostics and surgical or endovascular treatment, a great number of patients still die or remain disabled due to the severe initial hemorrhage. Most fa-

Abbreviations

GCS	– <i>Glazgow Comma Scale</i>
WFNS	– <i>World Federation of Neurological Surgeons Scale</i>
DSA	– <i>digital subtraction angiography</i>
SAH	– <i>subarachnoid haemorrhage</i>
CT	– <i>computed tomography</i>
CTA	– <i>CT angiography</i>
ICA	– <i>internal carotid artery</i>
PICA	– <i>posterior inferior cerebellar artery</i>
HH	– <i>Hunt-Hess Scale</i>
VA	– <i>vertebral artery</i>

talities occur in the early stage after the hemorrhage, 10% of patients die immediately after the aneurysmal hemorrhage before they receive medical assistance and 25% die in the first 24 hours despite having received the treatment [11].

More than 90% of both children-age and adult patients visit the doctor because of the rupture of the intracranial aneurysm. The rupture of the aneurysm is manifested by a sudden strong headache which may be accompanied by vomiting, photophobia, bradycardia, loss of consciousness and, less frequently, by epileptic seizures and/or focal neurological signs (ophthalmoplegia, hemiparesis). Meningeal signs may occur after 6 to 24 hours. The disturbances of consciousness after subarachnoid hemorrhage are due to the increased intracranial pressure, the damage to the brain tissue, hydrocephalus or the diffusive brain ischemia [12]. It is also important to point that in around 50% of patients with aneurysms a detailed medical history shows that they had mild, warning symptoms 6 to 20 days prior to the rupture, which included headaches, transient visual field loss, neuralgia or epileptic seizures [13].

Contemporary availability of neuroimaging techniques greatly increase the possibility of quick and precise diagnosing of aneurysms in the blood vessels of the brain. However, due to the neurological disturbances caused by the rupture, its localization, size and vicinity of vital anatomical structures, the intracranial aneurysms remain a great therapeutic challenge. In addition to the surgical neurosurgical treatment, the development of endovascular procedures aimed at closing the intracranial aneurysm lumen has enabled a significant breakthrough in their treatment.

The treatment of patients with intracranial aneurysms can be surgical, endovascular or conservative combined with intensive monitoring of the patient.

The decision whether to undertake surgical, endovascular or conservative treatment is made by a team of experts including a cerebrovascular neurosurgeon, neuroradiologist and anesthesiologist. The kind of treatment depends on the patient's objective factors (age, general and neurological state), factors of the aneurysm (size, configuration and localization of the aneurysm, the time passed between the rupture and hospitalization, the existence of vasospasms, hydrocephalus or other complications) as well as the technical possibilities for the treatment available at the medical institution.

The surgical treatment of intracranial aneurysms includes craniotomy, the imaging of arteries and the aneurysm itself, and its exclusion from the circulation by placing a metal clip on the neck of aneurysm. Due to

the close relation between the vertebral and basilar artery with the structures of the brain stem, as well as to the difficult access to these anatomical elements, the surgical treatment of aneurysms located in these arteries is associated with a considerable risk.

The endovascular treatment means the filling of the aneurysmal sack with the particles of coils (Guglielmi coil). Embolization is performed by placing a catheter through the femoral artery, after which the tip of microcatheter is placed in the center of aneurysm and the aneurysm is filled with coils. During and after the procedure the angiograms are made to provide the data on the coil position and the level of embolization of the aneurysm sack [14,15]. Intracranial aneurysms are nowadays more frequently treated by endovascular treatment than by surgery due to advanced technical developments [16].

The conservative treatment of patients with SAH after aneurysm rupture is carried out in patients in a poor general and neurological condition or when it is not possible to perform the surgical or endovascular treatment. It is based on preventing intracranial and extracranial complications, which directly or indirectly contribute to the occurrence of secondary brain damage. The procedure most frequently performed is the "triple H" therapy (mild hypertension, hemodilution, hypervolemia). The aim of this treatment is to maintain the blood flow in referent values regardless of the SAH and SAH complications. In terms of prevention or as a treatment of already existing vasospasm, Ca antagonists are used, such as nimodipin, nicardipin or AT 877. Although its vasodilatory effect has not been confirmed, Nimodipin has been proven to be a medication which improves the outcome in patients after the SAH reducing the incidence of secondary ischemia and by acting as neuroprotection. In the field of neuroprotective medications, Tirilazad was tested in 4 randomized controlled studies in more than 3500 patients, but no improvement of the outcome was observed. The adequate usage of crystalloid solutions is important in these patients as the restriction of liquids increases the risk of secondary ischemia, whereas too much fluid may mean increasing the risk of cerebral edema in the situation of cerebral auto regulation collapse occurring in SAH [17,18].

Case report

A patient aged 16 was admitted to the Department of Pediatric Surgery of the Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina in Novi Sad, because of a sudden strong headache followed by sickness, vomiting, vertigo and loss of consciousness lasting for several minutes. On admission the boy was somnolent, oriented in all three directions, communicative, TA 130/85 mmHg, pulse 68/min, respiration 16/min. His neurological status was dominated by somnolence, his pupils were isochoric, symmetrically reactive, bulbs were normally positioned with the preserved motoric functions. Meningeal signs were negative.

The computed tomography (CT) scan of the head was performed immediately on admission and a massive SAH was diagnosed, present mostly in the sub-



Fig. 1. Initial Brain CT scan

Slika 1. Inicijalni CT pregled glave

arachnoid cisterns in posterior cranial fossa with the presence of blood in the IV ventricle. The Fisher grade was 4 (**Figure 1**).

During the first day of hospitalization the patient was somnolent, the Glasgow Coma Scale Score (GCS) was 14. His pupils were isochoric, round, reacting to light. His skin was pale; he was afebrile, hypertensive, normocardiac, eupnoic and auscultatory heart and lungs test negative. The antiedematous therapy was administered (20% *Manitol* 0.5 g/kg/12h), as well as the anti-convulsive therapy and crystalloid compensation. Due to persistent hypertension (artery pressure reached 170 mmHg) the bolus therapy of antihypertensives was included (*Ebrantil* 25 mg) together with the continuous sedation (*Flormidal* 3 mg). The laboratory results showed the presence of hyperglycemia and leukocytosis.

The day after the hemorrhage, CT angiography was performed (CTA) as well as the digital subtraction angiography (DSA) (**figures 2, 3**). The CTA and DSA revealed a saccular aneurysm of the size of 5x3mm in the left vertebral artery (VA) on the place of origin of the posterior inferior cerebellar artery (PICA).

The patient was transferred to the nearby Department for Neurosurgery of the Clinical Centre of Vojvodina for further treatment. On admission the patient was conscious, communicative, oriented in three directions, with positive meningeal signs, the GCS was 15 and *World Federation of Neurological Surgeons Scale* (WFNS) grade was I. Further modality of treatment was decided by the team of medical specialists in terms of endovascular treatment and the coiling of the aneurysm. The patient was under total anesthesia and the coiling of the lumen of the aneurysm was performed preserving the flow in VA and PICA. During the procedure the patient was administered 3000IJ of heparin. Immediately after the intervention, angiography showed that the coils were in the adequate position and the aneurysm was no longer filled (**Figure 4**).

After the endovascular treatment, the „triple-H“ therapy was administered in order to increase the cerebral perfusion and prevent vasospasms and the resulting

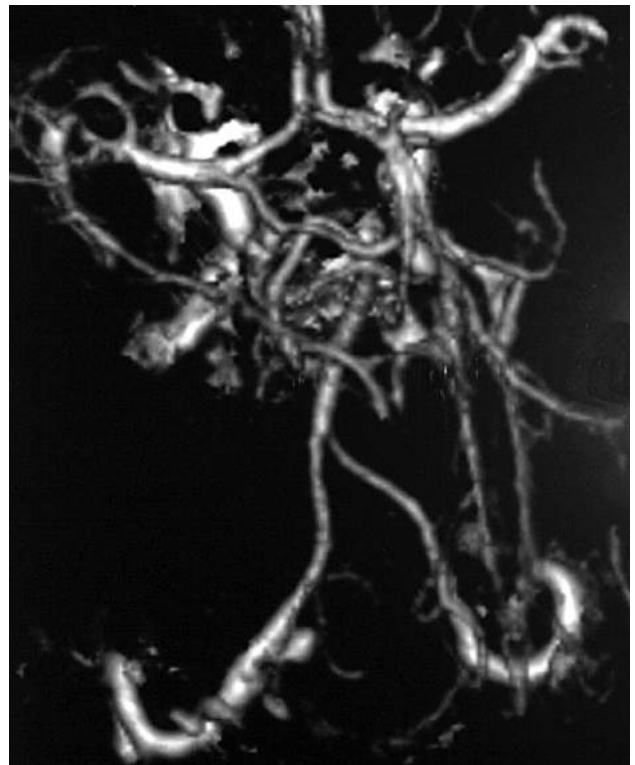


Fig. 2. CT angiography of cerebral blood vessels (arrow indicates aneurysm of left vertebral artery)

Slika 2. CT angiografija krvnih sudova mozga (strelica pokazuje aneurizmu a. vertebralis sa leve strane na odstopu a. cerebelli posterior inferior)

delayed cerebral ischemia. The patient was conscious, communicative and oriented; he obeyed the commands,



Fig. 3. DSA of cerebral blood vessels (arrow shows the aneurysm of left vertebral artery to deviate by a cerebelli posterior inferior artery)

Slika 3. DSA cerebralnih krvnih sudova (strelica pokazuje aneurizmu a. vertebralis sa leve strane na odstopu a. cerebelli posterior inferior)

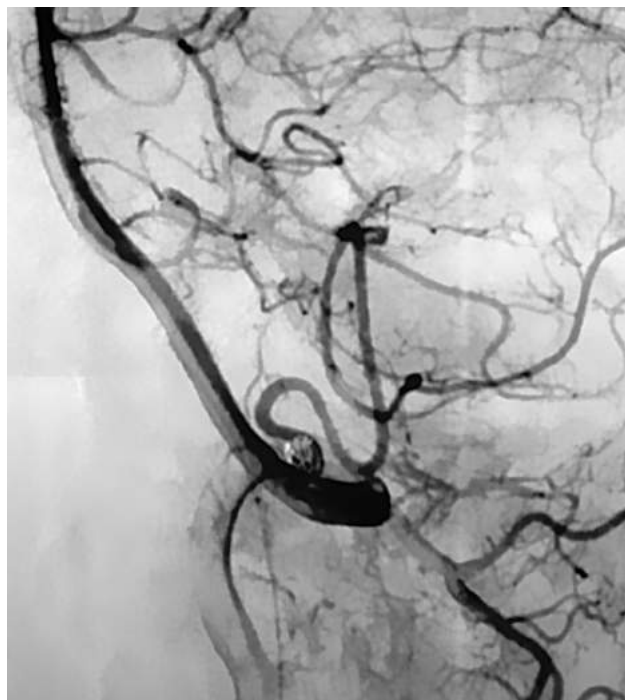


Fig. 4. DSA of cerebral blood vessels after endovascular coiling (arrow shows the proper position of coil)

Slika 4. DSA cerebralnih krvnih sudova nakon endovaskularne intervencije (strelica pokazuje adekvatan položaj koila)

the GCS was 15 with a discreet paresis of the left abducent nerve and diplopia. The patient was included in the program of early rehabilitation.



Fig. 5. Control brain CT scan

Slika 5. Kontrolni CT pregled glave

On the fifth postoperative day the control CT scan of the brain showed the state after the endovascular treatment, a gradual resorption of the subarachnoid and intraventricular hemorrhage without any signs of ischemic lesions or hydrocephalus (**Figure 5**).

Later on the signs of paresis of the left abducent nerve and diplopia gradually disappeared. On the tenth day after the endovascular treatment the boy was sent home for bed rest, in good general condition and without any neurological deficiency.

Six months after intervention the patient was without symptoms and the control DSA showed complete occlusion of the aneurysm.

Discussion

Intracranial aneurysms are very infrequent in pediatric neurosurgical practice. The first description of the rupture of intracranial aneurysm was given by Biuni in 1778 [19]. One of the earliest descriptions was given in 1871 by the German pathologist Eppinger, who presented a case of a fifteen year old boy who collapsed after exhausting gymnastic exercises. His state gradually deteriorated in the next three days. Postmortal examination revealed a stenosis of the aorta orifice, with an extraordinary finding of free blood on the brain base, originating from the ruptured saccular aneurysm of the right anterior cerebral artery [20]. Several years later, Edward Bull described a case of a seventeen year old girl clinically presented with a severe headache and the paralysis of oculomotor nerve. The clinical diagnosis of the rupture of aneurysm in the posterior communicative artery was later confirmed by the autopsy [21].

The most frequent aneurysm localization in children is in the vertebro-basilar system and in the internal carotid artery bifurcation. They are also more frequently in boys. Aneurysms are frequently accompanied by: aorta coarctation, fibro-muscular dysplasia, arteriovenous malformation, polycystic kidney disease, Marphan's syndrome, sickle-cell disease, Ehlers/Danlos syndrome [22].

The procedure and timing of the treatment (surgical, endovascular or just conservative) are determined by taking into consideration the patient condition, the factors from aneurysms and the technical possibilities for the treatment available at the medical institution. The treatment of intracranial aneurysms can be urgent when it is performed immediately after the diagnosis, early – within three days after the rupture – or delayed/usually from 14 to 21 days after the aneurysm rupture.

An urgent surgery is needed in case of ruptured intracranial aneurysms accompanied with a compressive intracranial hematoma when the expansive lesion is urgently removed together with the aneurysm occlusion, if possible.

An early treatment, surgery or endovascular coiling is advisable in patients in good clinical condition (WFNS scale grade of I, II, III) and who have no signs of SAH complications. An early treatment accompanied with the occlusion of aneurysm significantly improves the outcome in this group of patients.

In patients with a more severely disturbed clinical condition (WFNS grade IV and V) it is advisable to perform either the endovascular treatment immediately after angiography (if there are no signs of vasospasm) or to postpone the treatment until their condition is improved and stabilized.

The endovascular treatment is the most frequent procedure of treating the asymptomatic and symptomatic non-ruptured aneurysms. The Italian neuroradiologist Guglielmi introduced a new technique for the embolization of aneurysm which improved the success rate of the treatment. During this intervention the incidence of aneurysm rupture was 2.5% and mortality was 1% [15]. However, there are no sufficient data and experience regarding the safety of this technique in pediatric patients [14].

The age of patients with intracranial aneurysms is also one of the factors affecting the clinical procedure and outcome, as well as the choice of treatment. The data suggest that children and adolescents can cope with the consequences of subarachnoid hemorrhage and especially the potential vasospasm much better than adults. The reason for this is their better cerebral functional capacity, the developed collateral circulation and the absence of degenerative vascular processes, all of which increase their resilience to vasospasm [18,23].

Ischemic infarction of the brain in children rarely occurs even in cases of a severe form of vasospasm, whereas in adults the incidence of ischemic infarction caused by angiospasm is 7% to 15%. In pediatric patients

the ruptured intracranial aneurysms have a much better outcome compared to older patients.

In patients of older age the type of treatment, surgical or endovascular, does not affect the outcome in a statistically significant manner, but the endovascular treatment is a less invasive treatment [24–26].

Conclusion

The incidence of intracranial aneurysms in patients under 18 years of age accounts for only 1% – 2% of all aneurysms. The percentage of children in the total number of patients operated on is 0.5% to 5%. Intracranial aneurysms are especially rarely diagnosed in the first decade of life.

Among children, intracranial aneurysms are more frequent in male children and are predominantly localized in the posterior, vertebrobasilar circulation. The data also suggest that intracranial aneurysms in children are of larger dimensions, of complex structure and are followed by a lower incidence of clinically manifested vasospasm after the rupture and with milder consequences in terms of ischemic lesions.

According to the present findings the endovascular treatment for intracranial aneurysms in pediatric patients has proven to be a safe, efficient method with a small number of complications, which is confirmed by our case report of a 16 year old patient with a ruptured aneurysm.

References

1. Vuleković P, Nikolić-Đorić E, Kojadinović Ž, Papić V, Karan M, Dozzi T. A temporal pattern in the occurrence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the Province of Vojvodina, Serbia. *Acta Neurochir*. 2011. PMID 21499961. Available from: <http://www.pubget.com>
2. Đilvesi Đ, Vuleković P, Popović Lj, Jajić Đ, Cigić T, Kojadinović Ž, et al. Time of surgical intervention and location of intracranial aneurysms: factor affecting the outcome of treatment. *Med Danas*. 2005;4(1-2):57-66.
3. Hulsmann S, Moskopp D, Wassman H. Management of a ruptured cerebral aneurysm in infancy: report of a case of a ten-month-old boy. *Neurosurg Rev*. 1998;21:161-6.
4. Norris JS, Wallace MC. Pediatric intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin North Am*. 1998;9:557-63.
5. Motohashi O, Kameyama M, Imaizumi S, Mino M, et al. A distal anterior cerebral artery aneurysm in infant: disappearance and reappearance of the aneurysm. *J Clin Neurosci*. 2004;11(1):86-8.
6. Wani AA, Behari S, Sahu RN, Jaiswal AK, Jain VK. Paediatric intracranial aneurysms. *J Pediatr Neurosci*. 2006;1:11-5.
7. Nehls DG, Flom RA, Carter LP, et al. Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture. *J Neurosurg*. 1983;58:482-7.
8. Ostergard JR. A long term follow-up study of juvenile aneurysm patients. *Acta Neurochir*. 1987;77:103-9.
9. Meyer FB, Reeves AL. Pediatric and adolescent aneurysm. *Contemp Neurosurg*. 1990;12(5):1-6.
10. Meyer FB, Sundt TM, Fode NC, Morgan MK, Forbes GS, Mellinger JF. Cerebral aneurysm in childhood and adolescence. *J Neurosurg*. 1989;70:420-5.
11. Park SK, Min Kim J, Kim JH. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in young adults: a gender comparison study. *J Clin Neurosci*. 2008;15:389-92.
12. Okwara SH. Warning signs prior to rupture of an intracranial aneurysm. *J Neurosurg*. 1973;38:571-81.
13. Levčić Z. Osnovi savremene neurologije: subarahnoidalna hemoragija. 5. izd. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. str. 237.
14. Yang M, Wang S, Zhao Y, Zhao J. Management of intracranial aneurysm in children: clipped and coiled. *Childs Nerv Syst*. 2008;24:1005-12.
15. Lustgarten L, John T, Lopez R, Kerr RSC, Molyneux AJ, Byrne JV. Paediatric intracranial aneurysms: results of a surgical series and literature review of Guglielmi detachable coil embolisation. *J Clin Neurosci*. 1999;6(2):133-7.
16. Wong G, Siu D, Ahuja A, King A, Yu S, Zhu X, et al. Comparisons of DSA i MR angiography with digital subtraction angiography in 151 patients with subacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2010;17:601-5.
17. Dizdarević K, Selimović E, Kominlija E. Subarachnoid hemorrhage: neurosurgical treatment modalities and etiological analysis. *Neuroradiology*. 2006;48(Suppl 2):136-90.
18. Dankbaar JW, Slooter A, Rinkel G, van der Schaaf I. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010;14:R23.
19. Mc Donald CA, Korb M. Intracranial aneurysms. *Arch Neurol Psychiatry*. 1939;42:298-328.

20. Eppinger H. Stenosis aortae congenita seu isthmus persistans. *Vjschr Prakt Heilk.* 1871;112:31-67.
21. Ljunggren B. Great men with sick brains and other essays. Park Ridge, IL: American Association of Neurological Surgeons; 1989.
22. Aryan H, Giannotta S, Fukiushima T, Park M, Ozgur B, Levy M. Aneurysms in children: review of 15 years experience. *J Clin Neurosci.* 2006;13:188-92.
23. Vuleković P, Cigić T, Devečerski G, Kojadinović Ž, Papić V, Dilvesi Đ. Bolesnici starijeg životnog doba sa intrakranijalnim aneurizmama: specifičnosti lečenja. *Med Pregl* 2007;60(Suppl.1):41-4.
24. Gambhir S, Singh A, Maindiratta B, Jaeger M, Darwish B, Sheridan M. Giant PICA aneurysm presenting as intractable hiccups. *J Clinical Neurosci.* 2010;17:945-6.
25. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A. Rebleeding, secondary ischemia and timing of operation in patients with subarachnoidal hemorrhage. *Neurology.* 2000;55:1656-60.
26. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003;362:103-10.

Sažetak

Uvod

Uprkos savremenoj dijagnostici intrakranijalnih aneurizmi, njihov tretman i dalje predstavlja veliki izazov. Odluku o tome kada i da li primeniti hirurški ili endovaskularni tretman intrakranijalnih aneurizmi treba da donese tim medicinskih specijalista formiran od cerebrovaskularnog neurohirurga, neuroradiologa i neuroanesteziologa.

Prikaz slučaja

U našem radu prikazujemo slučaj pacijenta starog 16 godina koji je primljen zbog naglo nastale intenzivne glavobolje praćene mučninom, povraćanjem i gubitkom svesti. Na prijemu pacijent je bio svestan ali pospan. Glasgow Coma Scale skore bio je 14, World Federation of Neurological Surgeons Scale gradus I. Snimak kompjuterizovane tomografske angiografije pokazao je masivnu subarahnoidnu hemoragiju najviše izraženu u zadnjoj lobanjskoj jami. Nalazi kompjuterizovane tomografske angiografije i digitalne suptrakcijske angiografije pokazali su rupturu

sakularnu aneurizmu na levoj vertebralnoj arteriji na mestu ishodišta zadnje donje arterije malog mozga. U opštoj anesteziji sproveden je rani endovaskularni tretman sa ispunjavanjem lumena aneurizme coilima uz očuvanje prohodnosti okolnih arterija. Desetog dana nakon tretmana dečaka smo otpustili na dalje kućno lečenje u dobrom opštem sanju, bez neurološkog deficita. Šest meseci nakon intervencije pacijent je bio u dobrom opštem stanju bez tegoba a kontrolna digitalna suptrakcijska angiografija pokazala je kompletnu okluziju aneurizme.

Zaključak

Intrakranijalne aneurizme kod dece se češće javljaju kod dečaka i češće su locirane na zadnjoj moždanoj cirkulaciji. One su takođe češće veće i kompleksnije arhitekture i praćene su nižom incidencijom klinički manifestnog vazospazma. Prema dosadašnjim nalazima, endovaskularni tretman intrakranijalnih aneurizmi kod pedijatrijskih pacijenata pokazao se kao sigurna i efikasna metoda sa malim brojem komplikacija.

Cljučne reči: Intrakranijalna aneurizma; Ruptura aneurizme; Subarahnoidno krvarenje; Adolescent; Muško; Znaci i simptomi; Dijagnoza; Endovaskularne procedure

Rad je primljen 22. VI 2011.

Prihvaćen za štampu 15. VIII 2011.

BIBLID.0025-8105.(2012):LXV:7-8:331-336.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Centar za laboratorijsku medicinu, Odeljenje za nuklearnu medicinu¹
 Odeljenje za endokrinologiju²
 Centar za radiologiju³

Prikaz slučaja
Case report
 UDK 616.65-006.6-06:616.71-007.15-073
 DOI: 10.2298/MPNS1208337I

POLIOSTOTIČNA PADŽETOVA BOLEST KOSTIJU – DIJAGNOSTIČKA DILEMA U OTKRIVANJU KOŠTANIH METASTAZA KARCINOMA PROSTATE

POLYOSTOTIC PAGET'S DISEASE OF BONE: DIAGNOSTIC DILEMMA IN DETECTION OF BONE METASTASES FROM PROSTATE CANCER

Branislava ILINČIĆ¹, Veljko CRNOBRNJA¹, Romana MIJOVIĆ², Radmila ŽERAVICA¹, Ana JAKOVLJEVIĆ¹ i Vuk KADIĆ³

Sažetak – Uvod. Padžetova bolest kostiju (*osteitis deformans*) retko je metaboličko oboljenje koštanog remodelovanja kompleksne etiologije. U najvećem broju slučajeva otkriva se slučajno pomoću nuklearno-medicinskih i radioloških metoda. Prikazan je slučaj odmaklog karcinoma prostate uz istovremeno postojanje asimptomatske Padžetove bolesti. **Prikaz slučaja.** Prikazan je bolesnik, star 69 godina, s biohemijskim znacima egzacerbacije bolesti, dve godine nakon radikalne prostatektomije zbog lokalizovanog karcinoma prostate i perioda stabilne remisije. Tokom dijagnostičkog postupka utvrđivanja metastatske proširenosti karcinoma prostate, scintigrafija kosti tehnecijum-difosfonatom pokazala je difuzna polja patološke hiperfiksacije radio-obeleživača u predelu dugih kostiju leve noge, kao i fokalne promene u aksijanom delu skeleta. Scintigrafski nalaz rezultirao je diferencijalno-dijagnostičkom dilemom u vezi s etiologijom koštanih promena, te je dopunjen standardnim radiološkim metodama i laboratorijskom evaluacijom parametara koštanog metabolizma. Utvrđeno je istovremeno postojanje asimptomatske poliohistične Padžetove bolesti i uznapredovalog stadijuma karcinoma prostate s metastatskim koštanim promenama. **Zaključak.** Metastatske lezije kostiju, u ovom slučaju usled karcinoma prostate, i asimptomatska Padžetova bolest mogu da liče jedna na drugu. Obe bolesti zahtevaju pažljivu evaluaciju kako bi se odredio pravi stadijum malignog oboljenja i odabrala odgovarajuća terapija za pacijente.

Cljučne reči: Pagetova bolest kostiju; Metastaze; Diferencijalna dijagnoza; Karcinomi prostate; Scintigrafija; Radiografija; Kosti + metabolizam; Remodelovanje kosti; Muško

Uvod

Koštane metastaze se javljaju kod 65–75% pacijenata sa uznapredovalim karcinomom prostate, dominantno u aksijalnom delu skeleta [1–4]. Ove lezije dovode do značajnih kliničkih komplikacija kao što su bolnost zahvaćene regije, patološke frakture, kompresija kičmene moždine i simptomatska hiperkalcemija. Rutinska dijagnostička metoda u otkrivanju metastatske proširenosti karcinoma prostate, koji daje dominantno osteoplastne metastaze, jeste scintigrafija skeleta tehnecijum-difosfonatom. Iako visoko senzitivna, zbog nedovoljne specifičnosti, ova metoda može dovesti do diferencijalno-dijagnostičkih dilema [5]. Upravo, u slučaju istovremenog postojanja maligniteta i metaboličke bolesti kostiju Padžetove bolesti (*osteitis deformans*), a s obzirom na visoku akumulaciju radiofarmaka u koštanim promenama, nezavisno od etiologije i vremena nastanka navedenih oboljenja, scintigrafski nalaz nije dovoljan za konačnu dijagnozu. Prikazujemo slučaj bolesnika kome je u dijagnostičkoj proceduri otkrivanja metastatske proširenosti karcinoma prostate otkrivena asimptomatska Padžetova bolest kostiju.

Prikaz slučaja

Kod bolesnika, starog 69 godina, 2009. godine urađena je radikalna prostatektomija zbog karcinoma prostate (PH nalaz – *Adenocarcinoma prostate, Gleason score 3+4*). Nakon perioda stabilne remisije u trajanju od dve godine, došlo je do porasta serumskog nivoa antigena specifičnog za prostatu (PSA) u vrednosti od 48,7 ng/ml (referentna vrednost 0–4 ng/ml). Scintigrafija skeleta tehnecijum-difosfonatom (*technetium dicarboxpropene diphosphonate – Tc-99m-DPD, Institut Vinča*) pokazala je difuzna polja patološke hiperfiksacije radio-obeleživača u predelu dugih kostiju leve noge, kao i fokalne promene u aksijalnom delu skeleta (**Slika 1**). U daljoj dijagnostičkoj proceduri urađen je rendgenski pregled kostiju, kao i kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša i abdomena. Promene u kostima leve noge pokazale su alteraciju koštanih elemenata karakterističnu za Padžetovu bolest (**Slika 2**), dok su promene u aksijalnom delu skeleta odgovarale osteoplastičnim metastatskim promenama. Takođe, CT pregledom, metastatske mekotiivne promene u plućima i jetri nisu utvrđene. Laboratorijske pretrage potom su verifikovale povišene vrednosti serumске alkalne fosfataze 605 U/l (referentna vrednost 30–115 U/l), kao i biohemijskog markera koštane razgradnje *CrossLaps-a* 775 pg/ml (160–504

Skraćenice

PSA	– prostate-specific antigen (antigen specifičan za prostatu)
$^{99m}\text{Tc-DPD}$	– technetium dicarboxipropane diphosphonate
CT	– kompjuterizovana tomografija
PTH	– paratiroidni hormon



Slika 1. Scintigrafija skeleta celog tela ($\text{Tc-}^{99\text{m}}\text{-DPD}$)
Difuzna polja patološke hiperfiksacije u levom femuru, tibiji i fibuli – Padžetova bolest kostiju

Fokalne promene u aksijalnom delu skeleta – metastatske koštane lezije

Fig. 1. Whole body bone scintigraphy ($\text{Tc-}^{99\text{m}}\text{-DPD}$)

Diffuse areas of increased radiotracer uptake in the left femur, tibia and fibula - Paget's disease

Focal changes in the axial part of the skeleton - metastatic bone lesions

pg/ml). Vrednosti serumskog ukupnog i jonizovanog kalcijuma, intaktnog paratiroidnog hormona (PTH), vitamina D ($25(\text{OH})\text{D}_3$), osteokalcina i enzima jetre bile su u granicama referentnih vrednosti. Bolesnik je u daljem toku lečenja praćen sa dijagnozom uznapredovalog karcinoma prostate i Padžetovom bolesti.

Diskusija

Karcinom prostate jedan je od najčešćih malignih tumora kod muškaraca; u odnosu na incidenciju, u Vojvodini je na drugom mestu (6,5%) iza karcinoma pluća [6,7]. Metastatska progresija doprinosi većini morbiditeta i mortaliteta od karcinoma prostate, sa petogodišnjim



Slika 2. Rendgenski snimak (anteroposteriorni pravac) – Padžetova bolest kostiju, mešana faza.

Fig. 2. Anteroposterior radiograph - Paget's disease of bone – mixed phase

preživljavanjem od 30% (u odnosu na 100% za lokoregionalnu bolest) [8,9]. Brojne kliničke studije i autopsijski podaci ukazali su na sklonost metastaziranja malignih ćelija karcinoma prostate u koštano tkivo. U studiji gde su prikazani autopsijski podaci 1 589 bolesnika sa karcinomom prostate, 90% bolesnika je imalo koštane metastaze, dok je svega 10% njih imalo hematogenu diseminaciju izuzev kostiju u pluća, jetru, pleuru ili nadbubrežne žlezde [9,10]. Nakon radikalne prostatektomije, porast PSA iznad 20 ng/ml, predstavlja snažan prediktor za pozitivan scintigrafski nalaz [11–13]. Poseban problem pričinjava koštani morbiditet, s obzirom da nakon otkrivanja metastatskih promena, pacijenti koji su primali hormonsku terapiju žive u proseku 30–35 meseci [1,5,10]. Ipak, pacijenti sa solitarnim koštanim metastatskim promenama imaju značajno duže preživljavanje, u proseku oko 50 meseci. Metastatske promene su dominantno osteoplastične (80%), ređe osteolitične (5%), ili pak mešano osteoplastno-osteolitične (10–15%) [11]. Upravo iz ove činjenice proizilazi i objašnjenje za visoku senzitivnost scintigrafske metode difosfonatnim jedinjenjima i opravdava njeno inicijalno mesto u otkrivanju metastatskih koštanih lezija. Lažno pozitivni rezultati posledica su pojačane akumulacije radiofarmaka na mestima ubrzanog koštanog metabolizma usled traume, degenerativnih inflamatornih oboljenja, infekcija ili pak komplikacija metaboličkih bolesti kostiju. Stoga je u nejasnim slučajevima ne-

ophodna dopuna komplemetarnim radiološkim metodama i hibridnim sistemima koji uključuju pozitrionsku emisiju tomografiju [5].

Klinička primena scintigrafije kosti u metaboličkim bolestima kosti danas je usmerena na otkrivanje promena u ranoj fazi kada još nisu vidljive na radiološkom snimku, kao i na utvrđivanje rasprostranjenosti koštanih lezija. Padžetova bolest kostiju je progresivni fokalni poremećaj koštano remodelovanja kompleksne etiologije, koji uključuje kako genetske faktore tako i faktore spoljašnje sredine [14]. Epidemiološki podaci govore o geografskim varijacijama u prevalenciji, sa najvećom incidencijom u Evropskim zemljama (3–4% odraslog stanovništva oba pola iznad 55 godina u Engleskoj do svega 0,4% u zemljama Skandinavije [15,16]. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Vojvodine, u Južnobackom okrugu u poslednjih pet godina prijavljeno je svega 3 slučaja. Iako često asimptomatska, Padžetova bolest može se manifestovati bolom, deformitetima dugih kostiju, ili tek po razvoju komplikacija kao što su patološke frakture (najčešće u osteoporoznoj fazi oboljenja). Moguća maligna alteracija zahvaćenog koštano tkiva u sarkom je retka, ali znatno češća u odnosu na incidenciju među zdravom populacijom [17]. Može se pojaviti u svakoj kosti, a najčešće su zahvaćene kosti karlice, femur, tibia, kičmeni pršljenovi i lobanja. Prevalencija monootične u odnosu na poliootičnu formu bolesti je znatno veća kod mladih pacijenata – u 47% slučajeva, dok je kod pacijenata preko 55 godina u proseku 28% [18]. Početni stadijum bolesti prati povećanje osteoklastne aktivnosti (osteoporozna ili osteolizna faza), posle koje sledi period povećane aktivnosti osteoblasta (osteoplazijska ili sklerozna faza). Određivanje ukupne alkalne fosfataze i dalje se koristi u proceni osteoblastne aktivnosti iako je ovaj pokazatelj nedovoljno specifičan i senzitiv. Koštani izoenzim alkalne fosfataze potrebno je određivati samo u slučaju istovremenog prisustva oboljenja hepatobilijarnog trakta. Serumski nivo enzima alkalne fosfataze odražava stepen proširenosti i aktivnosti bolesti, dok dinamičko praćenje njene koncentracije omogućava procenu efekta primenjene terapije [19]. Radi povećanja specifičnosti i senzitivnosti, postoji mogućnost praćenja biomarkera ostblastne aktivnosti kao što je osteokalcin. Određivanjem osteokalcina, nekologenog proteina nastalog u osteoblastima, dobija se bolji uvid u proces koštane izgradnje, iako neki autori smatraju da je on pokazatelj ukupnog nivoa metaboličke aktivnosti kosti, kako procesa koštane izgradnje tako i procesa razgradnje. Sa ciljem laborato-

rijske evaluacije procesa resorpcije kosti, može se određivati β -CrossLaps u serumu (C-terminalni telopeptid, specifičan za degradaciju kolagena tipa I), kao veoma specifičan i senzitivni pokazatelj koštane razgradnje [20]. Odnosom prethodno navedenih biohemij-skih pokazatelja koštano metabolizma može se steći uvid u ukupan nivo razgradnje kosti, a potom scintigrafskom kao morfo-funkcionalnom metodom utvrditi lokalizacija izmenjene metaboličke aktivnosti kosti. Oboleli od Padžetove bolesti obično imaju koncentraciju kalcijuma i fosfora u plazmi u opsegu referentnih vrednosti; PTH je najčešće normalan, izuzev u slučaju istovremeno prisutnog primarnog ili sekundarnog hiperparatiroidizma. Od početka komercijalne upotrebe tehnecijumom-99m obeleženih difosfonata u nuklearnoj medicini, scintigrafija skeleta se koristi kao rutinska metoda u dijagnostici Padžetove bolesti kostiju [21]. Nakon intravenske aplikacije radiofarmaka na ranim i kasnim scintifotografijama, koštane promene pokazuju tri do pet puta pojačanu akumulaciju aktivneta u odnosu na normalnu kost. Na rendgenskim snimcima koji su prva radiološka metoda izbora, u zavisnosti od faze bolesti moguće je uočiti osteolitične, osteosklerotične ili mešovite lezije. U daljoj radiološkoj evaluaciji koriste se i CT pregled i magnetna rezonancija, a retko je neophodna i patohistološka verifikacija bolesti [22]. U odnosu na pozitronsku emisiju tomografiju sa fluorodeoksiglukozom, scintigrafija skeleta difosfonatnim jedinjenjima pokazuje bolju senzitivnost [23]. Ipak, superiornost u nuklearno-medicinskim metodama za evaluaciju koštano sistema, kako u diferencijaciji benignih u odnosu na maligne promene, te u mogućnosti kvantifikacije koštano remodelovanja u metaboličkim bolestima kostiju, danas ima pozitronska emisiona tomografija sa radiofarmakom ^{18}F -obeležen natrijum fluoridom ($^{18}\text{F NaF}$) [24].

Zaključak

Najčešće asimptomatska i slučajno otkrivena Padžetova bolest kostiju može dovesti do diferencijalno-dijagnostičkih dilema u detekciji metastatske proširenosti primarnih neoplazmi koje daju koštane metastaze, u ovom slučaju karcinom prostate. Karakterističan scintigrafski prikaz ove metaboličke bolesti, dopunjen konvencionalnim radiološkim metodama i biohemij-skim pokazateljima metabolizma kosti, omogućava utvrđivanje etiologije koštanih promena, te pravilno određivanje stadijuma maligne bolesti i adekvatan odabir terapije za bolesnika.

Literatura

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:165-76.
2. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer*. 1997; 80(Suppl 5):1546-56.
3. Mc Murtry JM. Metastatic prostate cancer: complications and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1136-42.
4. Abrahamsson PA. Pathophysiology of bone metastases in prostate cancer. *Eur Urol*. 2004;3(5 Suppl):3S-9S.
5. Lučić S, Nikoletić K, Peter A, Lučić MA, Jovanović D. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in bone metastasis detection: a comparative study. *Vojnosanit Pregl*. 2010; 67(6):453-8. (Serbian)
6. Trivunić S, Budakov P, Vučković N, Živojinov M. Morfološki parametri adenokarcinoma prostate. *Med Pregl*. 2007;60(11-12):549-52.
7. Vojinov S, Marušić G, Levakov I, Popadić-Gaćeša J. Uticaj hormonske terapije na nivo prostate-specifičnog antigena

kod bolesnika sa uznapredovalim karcinomom prostate. *Med Pregl.* 2010;63(7-8):479-82.

8. Morris MJ, Scher HI. Clinical approaches to osseous metastases in prostate cancer. *Oncologist.* 2003;8:161-73.

9. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.* 2000;31:578-83.

10. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 in 5710 patients. *Lancet* 1995;346:265-9.

11. Bussard KM, Gay CV, Mastro AM. The bone microenvironment in metastasis; what is special about bone? *Cancer Metastasis Rev.* 2008;27:41-55.

12. Han M, Partin AW, Zahurac M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:517-23.

13. Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy; what is the most appropriate cut off point? *J Urol* 2001;165:1146.

14. Griz L, Caldas G, Bandeira C, Assunção V, Bandeira F. Paget's disease of bone. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2006;50(4):814-22. Available from: <http://www.scielo.br/>

15. Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJ. European distribution of Paget's disease of bone. *BMJ.* 1982;285:1005-8.

16. Poor G, Donath J, Fornet B, Copper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1545-9.

17. Deyrup AT, Montag AG, Inwards CY, Xu Z, Swee RG, Krishnan Unni K. Sarcomas arising in Paget disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):942-6.

18. Haddaway MJ, Davie MW, McCall IW, Howdle S. Effect of age and gender on the number and distribution of sites in Paget's disease of bone. *Br J Radiol.* 2007;80(955):532-6.

19. Eastell R. Biochemical markers of bone turnover in Paget's disease of bone. *Bone.* 1999;24:495-508.

20. Reiko O, Kiyoshi N, Masaaki I, Takami M, Hiroshi N, Hideki M, et al. Clinical evaluation of the elecsys b-crosslaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 2001;47(8):1410-4.

21. Miller SW, Castronovo FP, Jr, Pendergrass HP, Potsaid MS. Technetium 99m labeled diphosphonate bone scanning in Paget's disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1974;121:177-83.

22. Cushing F, Bone H. Radiographic diagnosis and laboratory evaluation of Paget's disease of bone. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2002;1(2):115-34.

23. Cook G, Maisey M, Fogelman I. Fluorine-18-FDG PET in Paget's disease of bone. *J Nucl Med.* 1997;38:1495-7.

24. Grant F, Fahey F, Packard A, Davis R, Alavi A, Treves T. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med.* 2008;49:68-78.

Summary

Introduction

Paget's disease of bone (*osteitis deformans*) is a rare metabolic disorder of bone remodeling with complex etiology. In the most cases, it is detected by coincidence, during nuclear medicine and radiological diagnostic procedures. Herein we report a case of advanced prostate cancer coexisting with asymptomatic Paget's disease.

Case report

We present a 69-year-old patient, with biochemical recurrence two years after radical prostatectomy for localized prostate cancer and period of stable remission. During the evaluation of metastatic spread of prostate cancer, the bone scintigraphy with technetium diphosphonate showed diffuse areas of increased radiotracer up-

take in the left leg long bones and focal changes in the axial part of the skeleton. Scintigraphic findings led to a differential diagnostic dilemma regarding etiology of bone changes, so it was supplemented by standard radiologic methods and laboratory evaluation of bone metabolism parameters. The existence of asymptomatic polyostotic Paget's disease and metastatic bone changes was found at the same time.

Conclusion

Metastatic bone lesions, in this case from prostate cancer, and asymptomatic Paget's disease may closely resemble each other. They both need careful evaluation in order to determine the proper stages of malignant disease and selection of appropriate therapies for patients.

Key words: *Osteitis Deformans; Neoplasm Metastasis; Diagnosis, Differential; Prostate Neoplasms; Radionuclide Imaging; Radiography; Bone and Bones + metabolism; Bone Remodeling; Male*

Rad je primljen 9. II 2011.

Prihvaćen za štampu 20. X 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:337-340.

Druga hirurška klinika¹
 Druga interna klinika, odsek za onkologiju i hematologiju²
 Služba za patologiju³
 Kliničko-bolnički centar Foča
 Klinika za opštu i digestivnu hirurgiju, Klinički centar Banja Luka⁴
 Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Foča⁵

Prikaz slučaja
Case report
 UDK 616.33-006-06:616-005.1
 DOI: 10.2298/MPNS1208341L

MASIVNO KRVARENJE IZ GORNJIH PARTIJA DIGESTIVNOG TRAKTA UZROKOVANO GASTROINTESTINALNIM STROMALNIM TUMOROM ŽELUCA – PRIKAZ SLUČAJA

MASSIVE HEMORRHAGE OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT CAUSED BY GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF THE STOMACH – CASE REPORT

Nenad LALOVIĆ¹, Nikolina DUKIĆ VLADIČIĆ², Radmil MARIĆ¹, Mirjana ČUK³,
 Milan SIMATOVIĆ⁴ and Dragana JOKANOVIĆ⁵

Sažetak – Uvod. Akutno krvarenje iz gornjih partija digestivnog sistema predstavlja urgentno stanje koje je i pored savremenih dijagnostičkih metoda i lečenja praćeno velikom stopom mortaliteta od 6 do 15%. Može biti uzrokovano i gastrointestinalnim stromalnim tumorima želuca koje uglavnom karakteriše okultno krvarenje, dok se veoma retko javlja profuzno krvarenje praćeno hemoragijskim šokom. Gastrointestinalni stromalni tumori želuca najčešći su mezenhimni tumori u gastrointestinalnom traktu. **Prikaz slučaja.** U našem radu prikazali smo pacijentkinju starosti 60 godina s profuznim krvarenjem iz želuca i kliničkom slikom teškog hemoragičnog šoka uzrokovanim gastrointestinalnim stromalnim tumorom. Intraoperativno, nakon urađene gastrotomije, na maloj krivini želuca nađen je jajolik, prema lumeni izdignut čvor, prekriven na nekoliko mesta ulcerisanom sluznicom, praćen masivnim arterijskim krvarenjem. Na osnovu patohistološkog pregleda uz imunohisto-hemijske analize potvrđeno je da je reč o gastrointestinalnom stromalnom tumoru želuca. **Diskusija.** Akutno krvarenje iz digestivnog sistema predstavlja naglo nastalo i ozbiljno stanje organizma. Urgentna ezofagogastroduodenoskopija senzitivna je i specifična dijagnostička i terapijska metoda izbora. Masivno krvarenje iz gornjih partija digestivnog trakta veoma je retko uzrokovano gastrointestinalnim stromalnim tumorima čija je klinička slika veoma heterogena i zavisi od lokalizacije i veličine tumora. Obilno krvarenje iz tumora indikacija je za hitnu hiruršku intervenciju. **Zaključak.** Prema podacima iz literature, masivno krvarenje iz gornjih partija digestivnog sistema retko može biti izazvano gastrointestinalnim stromalnim tumorom želuca. U radu je pokazano da obilno krvarenje iz gornjih partija digestivnog sistema može biti uzrokovano gastrointestinalnim stromalnim tumorom želuca. Hirurška resekcija glavni je vid lečenja gastrointestinalnih stromalnih tumora digestivnog sistema, kao i krvarenja iz navedenih tumora nakon neuspeha endoskopske hemostaze.

Cljučne reči: Gastrointestinalno krvarenje + hirurgija; Gastrointestinalni stromalni tumori + patologija; Karcinomi želuca; Žensko; Srednjih godina

Uvod

Akutno krvarenje iz gornjih delova digestivnog sistema najčešće je urgentno stanje sa kojim se sreću gastroenterolozi i hirurzi. Kliničke manifestacije krvarenja zavise od mesta i intenziteta krvarenja. Manifestuje se povraćanjem krvi, rektalnim krvarenjem i crnom katranastom stolicom. Endoskopska hemostaza značajno je unapredila prognozu ovih bolesnika, dok rano elektivno hirurško lečenje kod bolesnika kod kojih nije moguće uspostaviti hemostazu endoskopski ili kod kojih se krvarenje ponavlja, znatno smanjuje mortalitet ovih bolesnika. I pored značajnog napretka u endoskopskom i hirurškom lečenju ovih bolesnika, mortalitet u slučaju krvarenja iz gornjih delova digestivnog sistema i dalje je veliki i iznosi između 6 i 15% [1]. Za procenu težine gastrointestinalnog krvarenja i posledica na organizam, značajniji faktor predstavlja brzina gubitka krvi, nego volumen izgubljene krvi. Gubitak krvi veći od 30% cirkulišu-

ćeg volumena dovodi do značajnog pada udarnog i minutnog volumena, hipotenzijom i metaboličkom acidozom, čiji je stepen u korelaciji sa razvojem šoka [2-5]. Uzroci krvarenja iz gornjih delova digestivnog trakta su: ulkusna bolest u 35-40%, erozije želuca i duodenuma 8-15%, zapaljenje sluznice jednjaka u 5-15%, maligniteti gornjih delova gastrointestinalnog trakta u 1%, vaskularne malformacije 5%, retki drugi uzroci 5%. Gastrointestinalne stromalne tumore (GIST) želuca karakteriše okultno krvarenje, dok se veoma retko javlja profuzno krvarenje praćeno hemoragijskim šokom [6]. GIST želuca su najčešći mezenhimni tumori u gastrointestinalnom traktu. Histološko poreklo, klasifikacija, dijagnostički kriterijumi za GIST, kao i njihov biološki potencijal još uvijek su sporni [7-10]. Prema podacima iz literature, u SAD se svake godine otkrije oko 5 000 novoobolelih od navedene bolesti [11]. Klinička slika GIST uglavnom je heterogena i zavisi od lokalizacije i veličine tumora. Za postavljanje dijagnoze GIST koristi se endoskopi-

Skraćenice

GIST	– gastrointestinalni stromalni tumor
EUS	– endoskopska ultrasonografija
CT	– kompjuterizovana tomografija
NMR	– nuklearna magnetna rezonancija
EGD	– ezofagogastroduodenoskopija
KIT	– transmembranski receptor tirozin kinaze

ja, endoskopska ultrasonografija (EUS), kontrastna radiografija, ultrasonografija, kompjuterizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonancija (NMR) [11,12]. Glavni vid lečenja GIST želuca jeste hirurška resekcija, kad god je to moguće [13].

Prikaz slučaja

Bolesnica stara 60 godina primljena je na Kliniku za hirurgiju Univerzitetske bolnice u Foči kao hitan slučaj radi tretmana gastrointestinalnog krvarenja sa znacima teškog hemoragičnog šoka. Na prijemu je bolesnica izrazito bleđa, orošena hladnim znojem, somnolentna, hipotenzivna, tahikardna, oligurična. Anamnestički dobijemo podatak da je bolesnica prethodnog dana imala melenu. Negira ranije bitne bolesti. Laboratorijske analize ukazuju na leukocitozu i tešku anemiju: Le: $16,3 \times 10^9/l$ (ref. vrednosti: $4-10 \times 10^9/l$); Er: $2,20 \times 10^{12}/l$ (ref. vrednosti: $4-5,5 \times 10^{12}/l$); Hgb: $64 g/l$ (ref. vrednosti: $120-180 g/l$); Hct: $0,18$ (ref. vrednosti: $0,37-0,52$); Tr: $130 \times 10^9/l$ (ref. vrednosti: $140-440 \times 10^9/l$). Bolesnica je smeštena u jedinicu hirurške intenzivne terapije. Preduzete su mere intenzivnog lečenja i reanimacije. Plasiran je centralni venski kateter (CVK). Bolesnica je bila na kontinuiranom monitoringu vitalnih parametara, uz merenje satne diureze. Ordinirana je terapija infuzionih rastvora kristaloida i koloida, transfuzije dve doze deplazmatičanih eritrocita i četiri doze sveže zamrznute plazme (SZP), kiseonička terapija na masku, ampule pantoprazol, uključena inotropna stimulacija dopaminom. Dva sata po prijemu, urađeni su kontrolni laboratorijski nalazi: Le: $20 \times 10^9/l$, Er: $2,80 \times 10^{12}/l$, Hgb: $70 g/l$, Hct: $0,22$, Tr: $160 \times 10^9/l$. Zatim se ordiniraju još dve doze deplazmatičanih eritrocita i četiri doze SZP. Deset sati nakon prijema ponovo su urađeni laboratorijski nalazi koji su ukazivali na povećanje vrednosti određivanih parametara krvne slike: Le: $22,7 \times 10^9/l$, Er: $3,10 \times 10^{12}/l$, Hgb: $80 g/l$, Hct: $0,28$, Tr: $180 \times 10^9/l$. Nakon hemodinamičke stabilizacije bolesnice 11 h nakon prijema postavljena je indikacija za ezofagogastroduodenoskopiju. Na osnovu gastroskopskog pregleda potvrđeno je da je lumen želuca ispunjen većom količinom krvi te nije bilo moguće verifikovati mesto krvarenja. Postavljena je indikacija za hitan operativni zahvat. Intraoperativno, nakon urađene gastrotomije na maloj krivini želuca, nađen je jajolik, prema lumeni izdignut čvor, veličine $6 \times 4,4$ cm, prekriven sluznicom koja je na nekoliko mesta ulcerisana, praćen arterijskim krvarenjem. Urađena je resekcija želuca po metodi Billroth I. Intraoperativno je uzet isečak tumorskog tkiva i poslat na patohistološku analizu. Biopsija *ex tempore* ukazala je na to da je reč o mezenhimalnom tumoru želuca. Pacijentkinja je posle operacije vraćena u jedinicu intenzivne

terapije. U daljem postoperativnom toku bolesnica je hemodinamički i cirkulatorno stabilna, respiratorno suficijentna, sa urednom diurezom. Nakon uspostavljanja peristaltike, započeto je s peroralnim unosom tečnosti i hrane. Abdominalni drenovi odstranjeni. U toku hospitalizacije postoperativno bolesnica je dobila još dve doze deplazmatičanih eritrocita i četiri doze SZP, uz adekvatnu supstitucionu terapiju. Na osnovu patohistološkog pregleda uz imunohistoheмиjske analize potvrđeno je da je reč o gastrointestinalnom stromalnom tumoru želuca, niskog stepena maligniteta.

U prvoj godini postoperativno bolesnica je kontrolisana svaka tri meseca. Na kontrolnoj ezofagogastroduodenoskopiji urađenoj tri meseca nakon operacije sluznica želuca i duodenuma bez patoloških promena, anastomoza uredna. Četvrtu godinu nakon operacije bolesnica ponovo hospitalizovana na Klinici za hirurgiju Univerzitetske bolnice u Foči radi tretmana apscesa prednjeg trbušnog zida na mestu ranije urađene laparotomije. Urađena je apscesotomija i drenaža apscesa prednjeg trbušnog zida. Tokom hospitalizacije urađen je CT pregled abdomena, EUS i gastroskopija, na kojima nema znakova recidiva osnovne bolesti.

Diskusija

Gastrointestinalno krvarenje označava pojavu krvi u digestivnom sistemu. Može biti akutno i hronično. Gastrointestinalno krvarenje delimo na ono iz gornjeg i donjeg dela digestivnog trakta. Treitzov ligament čini prirodnu granicu gornjeg i donjeg dela digestivnog trakta, na osnovu koje je napravljena ova podela. U 80% slučajeva krvarenje potiče iz gornjeg dela digestivnog trakta, a u 20% iz njegovog donjeg dela i to u 2% slučajeva iz jejunuma i ileuma, dok je preostalih 18% iz debelog creva. Gubitak krvi veći od 30% cirkulišućeg volumena rezultira znatnim padom udarnog i minutnog volumena, hipotenzijom i metaboličkom acidozom čiji je stepen u korelaciji s razvojem šoka [2–5]. Bolesnici koji krvare iz gastrointestinalnog trakta zahtevaju brz i ciljan dijagnostički postupak kako bi se utvrdio intenzitet i brzina krvarenja, hemodinamička stabilnost, te stepen hitnosti s obzirom na prirodu krvarenja. Ciljani dijagnostički postupci podrazumevaju fizikalni pregled (digitorektalni pregled), merenje vitalnih znakova te indirektnih znakova obima krvarenja (bledilo kože i vidljivih sluznica, stanje svesti...) [14,15]. Neophodno je odrediti osnovne laboratorijske analize (kompletanu krvnu sliku, koagulacioni status, krvnu grupu, vrednosti glikemije, uree i kreatinina). Cilj terapije je hemodinamička stabilnost pacijenta, adekvatna oksigenacija tkiva i održavanje diureze. U proseku, kod 80% bolesnika nastane spontano zaustavljanje krvarenja bez ponovnog krvarenja [16,17]. Najveći procenat morbiditeta i mortaliteta dešava se u preostalim 20% pacijenata koji kontinuirano ili ponavljano krvare [18]. Osnovi ciljevi terapije su: a) hemodinamička stabilnost bolesnika, b) zaustavljanje krvarenja, c) sprečavanje ranog ponovnog krvarenja tokom iste hospitalizacije, unutar 72 sata po prijemu u bolnicu i d) sprečavanje

kasnog ponovnog krvarenja nakon otpusta iz bolnice. Urgentna ezofagogastroduodenoskopija (EGD) senzitivna je i specifičan dijagnostički i terapijski metod izbora. EGD se mora uraditi u ranoj fazi krvarenja ili unutar 24 h od početka krvarenja. U tom periodu moguće je otkriti do 90% (76–90%) uzroka krvarenja iz gornjih delova digestivnog sistema. Rana, urgentna EGD kombinovana s hemostazom smanjuje incidenciju recidiva krvarenja, utiče na veće preživljavanje bolesnika, skraćuje vreme bolničkog lečenja i utrošak krvi i krvnih derivata [18,19]. Pored toga, ukoliko je krvarenje spontano stalo, pomoću endoskopskog pregleda moguće je proceniti rizik od ponovnog krvarenja. U terapiji krvarenja iz gornjih partija digestivnog trakta koriste se lekovi koji smanjuju sekreciju hlorovodonične kiseline (inhibitori protonske pumpe), somatostatin i antifibrinolitička terapija. Ukoliko se hemostaza ne može postići na neki od gore spomenutih načina, osnovni vid konačne kontrole krvarenja jeste hirurģija.

Aktuelne indikacije za hirurģsko lečenje su:

1. Neuspešna inicijalna endoskopska hemostaza
2. Prevencija životno ugrožavajućeg ponovljenog krvarenja kod visokorizičnih pacijenata (rana elektivna hirurģska intervencija)
3. Drugo ponovljeno krvarenje unutar 72 h od inicijalne hemostaze.

Neuspeh inicijalne endoskopske hemostaze najvažnija je indikacija za hirurģsko lečenje koje u ovom slučaju mora biti sprovedeno kao hitno i gde svako odgađanje može ugroziti bolesnika.

Gastrointestinalni tumori želuca najčešći su mezenhimni tumori gastrointestinalnog trakta [7]. Najčešće su lokalizovani na želucu (60–70%), tankom crevu (20–30%), kolonu i rektumu (5%) i jednjaku (5%). Retko GIST mogu biti lokalizovani u retroperitoneumu, omentumu i mezenterijumu [20]. Termin GIST uveli su Mazur i Clark 1983. godine da bi opisali jednu heterogenu grupu neepitelnih tumora građenih od vretenastih ili epiteloidnih ćelija koje mogu biti nediferentovane ili imati karakteristike mišićnih ili nervnih ćelija [21]. GIST potiču od intersticijskih, pejsmejker Kahalovih (Cajalo) ćelija koje ulaze u sastav autonomnog nervnog sistema gastrointestinalnog trakta i zadužene su za regulaciju motiliteta creva. Najznačajniji imunohistohemijski marker GIST-a je trasmembranski receptor tirozin kinaze (KIT) koji je pozitivan u oko 95% slučajeva. C-kit gen kod čoveka nalazi se na hromozomu broj 4 i kodira KIT. U prtelkih nekoliko godina GIST su postali prototip neoplazme koja odgovara na terapiju usmerenu protiv jednog ciljnog molekula KIT (CD 117) koji indukuje ćelijsku proliferaciju. Osim CD 117, drugi često prisutni imunohistohemijski markeri kod GIST jesu CD 34 (pozitivan u 50–70% slučajeva), SMA-*smooth muscle actin* (pozitivan u oko 20% slučajeva) i S-100 protein (pozitivan u oko 30% slučajeva) [20,22]. Klinička slika GIST može biti veoma heterogena i zavisi od njegove lokalizacije i veličine. Tumori manjih dimenzija uglavnom su asimptomatski i otkrivaju se slučajno pri ultrazvučnom pregledu abdomena ili kao uzgredan nalaz u toku operacije. Tumori većih di-

menzija uglavnom su simptomatski, a simptomi su najčešće posledica krvarenja ili prisustva tumorske mase, kao što su opstrukcija, disfagija, abdominalni bol i drugi [23]. Najčešća manifestacija GIST želuca jeste okultno krvarenje, rede manifestno krvarenje. Obilno krvarenje iz tumora retka je indikacija za hitnu hirurģsku intervenciju kao što je u slučaju bolesnice prikazane u našem radu. Tip GIST glavni je faktor koji utiče na preživljavanje, pojavu metastaza i recidiv primarnog oboljenja. Najvažniji morfološki parametri biološkog potencijala GIST jesu veličina tumora (maksimalni prečnik u milimetrima) i mitotski indeks [24].

Za postavljanje dijagnoze GIST koriste se endoskopija, EUS, kontrastna radiografija, CT i NMR. Pozitronska emisiona tomografija (PET) najčešće se koristi u proceni efekta specifične terapije [20]. U većini slučajeva dijagnoza GIST postavlja se na osnovu patohistološkog pregleda tumora odstranjenog nakon hirurģske resekcije.

Glavni vid lečenja GIST predstavlja hirurģska resekcija kad god je to moguće. Izbor hirurģske procedure zavisi od veličine i lokalizacije tumora, kao i adherentnosti za okolne organe. Resekciona margina nije jasno definisana, ali se smatra da je dovoljna procena hirurga da je ona zdrava. Kod malih i dobro ograničenih tumora indikovana je klinasta resekcija. Disekcija limfnih čvorova kod GIST nije obavezna jer se metastaze u limfnim čvorovima javljaju veoma retko i to u stadijumu uznapredovale bolesti [25]. Kod 80–90% pacijenata sa GIST želuca moguća je Ro resekcija. Kod oko 4% pacijenata u trenutku operacije postoje metastaze na jetri, a peritonealna diseminacija javlja se znatno rede. Petogodišnje preživljavanje pacijenata s resektabilnim, primarnim GIST iznosi 48–65%, dok medijana preživljavanja kod neresektabilnih tumora iznosi manje od deset meseci [26]. Konvencionalna hemio i radio terapija neefikasne su u lečenju GIST. U novije vreme selektivni inhibitor tirozin kinaze – imatinib mesilat (Glivece) uspešno se koristi u lečenju neresektabilnih i metastatskih GIST. Lečenje GIST podrazumeva uzajamnu primenu hirurģije i molekularne terapije što predstavlja temelj za unapređenje lečenja i drugih solidnih tumora.

Zaključak

Prema podacima iz literature masivno krvarenje iz gornjih partija gastrointestinalnog sistema retko može biti izazvano gastrointestinalnim stromalnim tumorom želuca. Klinička slika gastrointestinalnog stromalnog tumora želuca može biti veoma heterogena i zavisi od njegove lokalizacije i veličine, a tumori većih dimenzija uglavnom su simptomatski. Najčešća manifestacija gastrointestinalnog stromalnog tumora želuca jeste okultno krvarenje, rede manifestno krvarenje. Obilno krvarenje iz tumora retka je indikacija za hitnu hirurģsku intervenciju kao što je u slučaju bolesnice prikazane u našem radu. Glavni vid lečenja GIST želuca predstavlja hirurģska resekcija kad god je to moguće.

Literatura

1. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Incidence and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995;311:222-6.
2. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:236-43.
3. Zimmerman J, Siguencia J, Tsvang E, Beeri R, Arnon R. Predictors of mortality in patients admitted to hospital for acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:327-31.
4. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Risk assessment following acute gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38:316-21.
5. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Influencing the practice and outcome in acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1997;41:606-11.
6. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001;344:1052-6.
7. Bucher P, Taylor S, Villiger P, Morel P, Brundler MA. Are there any prognostic factors for small intestinal stromal tumors? *Am J Surg.* 2004;187:761-6.
8. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000; 231:51-8.
9. De Silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. *Pathol Oncol Res* 2003; 9(1):13-9.
10. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.
11. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer.* 2003;6(1):39-48.
12. JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg.* 2001;136:383-9.
13. Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Bumming P. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST): a population based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2002;138(Suppl 5):157-60.
14. Bordley DR, Mushlin AI, Dolan JG, Richardson WS, Barry M, Polio J, et al. Early clinical signs identify low-risk patients with acute upper gastrointestinal hemorrhage. *JAMA.* 1985; 253:3282-5.
15. Cameron EA, Pratap JN, Sims TJ, Inman S, Boyd D, Ward M, et al. Three-year prospective validation of a pre-endoscopic risk stratification in patients with acute upper-gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:497-501.
16. Cebollero-Santamaria F, Smith J, Gioe S, Van Frank T, Mc Call R, Airhart J, et al. Selective outpatient management of upper gastrointestinal bleeding in the elderly. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1242-7.
17. Chak A, Cooper GS, Lloyd LE, Kolz CS, Barnhart BA, Wong RC. Effectiveness of endoscopy in patients admitted to the intensive care unit with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2001;53:6-13.
18. Cooper GS, Chak A, Way LE, Hammar PJ, Harper DL, Rosenthal GE. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc* 1999;49:145-52.
19. Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394-7.
20. Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors; diagnosis, epidemiology, prognosis. Chicago: ASCO Annual Meeting; 2003.
21. Kinoshita K, Isozaki K, Tsutsui S, Kitamura S, Hiraoka S, Watabe K, et al. Endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy in follow-up patients with gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:1189-93.
22. Kwon SJ, Korean Gastric Cancer Study Group. Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor. *J Surg.* 2001; 25:290-5.
23. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:507-19.
24. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:818-24.
25. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001;8(3):252-61.
26. Vuković M, Moljević N, Krivokuća D. Gastrointestinalni stromalni tumor: prikaz slučaja. *Med Pregl* 2006;59(9-10):487-9.

Summary

Introduction

Acute bleeding from the upper gastrointestinal system is a medical emergency which is followed by high mortality rate, ranging from 6 to 15% in spite of modern diagnostic methods and treatment. Bleeding from the upper gastrointestinal system may be caused by gastrointestinal stromal tumors of the stomach, which are mainly characterized by occult bleeding, while profuse bleeding rarely occurs accompanied by hemorrhagic shock. Gastrointestinal stromal tumors of stomach are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract.

Case Report

In our study we showed a 60-year-old female patient with profuse bleeding from the stomach and the clinical picture of severe hemorrhagic shock, caused by gastrointestinal stromal tumor. An ovoid junction, raised towards the lumen, covered with ulcerated mucosa in several places and followed by massive arterial bleeding was found intraoperatively, after the performed gastrotomy. Histopathological examination with immunohistochemical analysis confirmed that this was a gastrointestinal stromal tumor of the stomach.

Key words: Gastrointestinal Hemorrhage + surgery; Gastrointestinal Stromal Tumors + pathology; Stomach Neoplasms; Female; Middle Aged

Rad je primljen 13. V 2011.

Prihvaćen za štampu 1. VII 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:341-345.

Discussion

Acute bleeding from the digestive system is a sudden and serious condition of the body. Urgent esophagogastroduodenoscopy is a sensitive and specific diagnostic and therapeutic method of choice. Massive bleeding from the upper gastrointestinal tract is very rarely caused by gastrointestinal stromal tumors, whose clinical picture is very heterogeneous and depends on tumor size and location. Abundant bleeding from the tumor is an indication for urgent surgical intervention.

Conclusion

According to the literature massive hemorrhage of the upper digestive system can rarely be caused by gastrointestinal stromal tumor of the stomach. It is shown that abundant hemorrhage of the upper digestive tract can be caused with gastric gastrointestinal stromal tumor. Surgical resection is the main form of treatment of gastrointestinal stromal tumors of the digestive system and bleeding from these tumors caused by failure of endoscopic hemostasis.

POZIV SARADNICIMA

Pozivamo Vas da se pretplatite na časopis „Medicinski pregled”. Podsećamo Vas da je pretplata **OBAVEZNA** za sve saradnike časopisa, odnosno za sve one koji žele objavljivati svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2012. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno u Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2012” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”
21000 NOVI SAD
Vase Stajića 9**

PRETPLATNIK ČASOPISA „MEDICINSKI PREGLED”

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

Popuniti štampanim slovima

ISTORIJA MEDICINE HISTORY OF MEDICINE

Klinički centar Niš
Centar za radiologiju¹
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
Klinički centar Niš, Klinika za očne bolesti²

Istorija medicine
History of medicine
UDK 61:929]:737

MEDICINA U NOTAFILIJU – II DEO

MEDICINE IN NOTAFILIA – PART II

Rade R. BABIĆ¹ i Gordana STANKOVIĆ BABIĆ²

Sažetak – Samo je nekoliko država u svetu izdalo novčanice sa portretom lekara i zdravstvenog osoblja koji su svom narodu i medicini doneli svetsku slavu. Prikazane su novčanice iz Nemačke sa likom nobelovca dr Paula Erliha, Austrije sa portretom nobelovca dr Karla Landštajnera i dr Sigmunda Frojda osnivača savremene psihoanalize, Grčke sa portretom dr Jorgosa Papanikolaua pionira u ranom otkriivanju prekanceroznih lezija grlića materice kod žena, po kojem test nosi ime, i Švedske sa likom Karola fon Linea dvorskog lekara i prvog predsednika Švedske akademije nauka.

Ključne reči: Istorija medicine; Lekari; Papir

Uvod

U svetu, samo je nekoliko država izdalo novčanice sa portretom lekara i zdravstvenog osoblja koji su svom narodu i medicini doneli svetsku slavu. U radu *Notafilija u medicini* [1] prikazali smo papirnate novčanice sa likovima poznatih lekara Srbije, Jugoslavije, Austrije, Francuske, Španije i Kine. U ovom radu prikazaćemo papirnate novčanice sa likom poznatih lekara iz Nemačke, Austrije, Švedske i Grčke.

Notafilija podrazumeva sakupljanje papirnog novca. Razvoju notafilije u svetu doprineo je Albert Pik (Pick), a kod nas Željko Stojanović. Godine 1961. osnovano je međunarodno udruženje notafilista *The International Banknote Society* (IBNS). Udruženje notafilista izdaje svoj žurnal *IBNS Journal* i informatički list *Newsletter of the IBNS*. Postoje katolozji papirnog novca iz sveta, a kod nas *Nacionalani katalog novčanica Srbije i Jugoslavije* [2]. Zahvaljujući ovim katolozima moguće je identifikovati novčanice, jer svaka od njih ima svoj kod tj. kataložki broj koji sadrži ime zemlje P – unikatni broj izdanja zemlje.

Medicina u notafiliji sveta

Nemačka marka (nemački – *Deutsche Mark*; DM) od 1948. godine bivša je valuta Zapadne Nemačke koja je zamenila rajhsmarku, a od 1990. valuta ujedinjene Nemačke, da bi od 2002. godine bila zamenjena evrom.

Od 1. oktobra 1990. godine u opticaju je bila papirna novčanica od 200 DM (**Slika 1**). Na prednjoj strani ove novčanice je portret dr Paula Erliha, u po-



Slika 1. Novčanica od 200 DM sa portretom dr Paula Erliha

Fig. 1. A 200 DM banknote with the portrait of Dr Paul Ehrlich

zadini zgrada starog Frankfurta na Majni, a sa strane hemijska formula koja simbolizuje bitna otkrića dr Paula Erliha koja su mu 1908. godine donela Nobelovu nagradu za medicinu. Sa zadnje strane ove novčanice je mikroskop i Eskulapov štap.

Dr Paul Erlih (nemački - Paul Ehrlich; Strehlen, Šlezija 14. mart 1854–Bad Homburg, Nemačka 20. avgust 1915.) nemački lekar jevrejskog porekla poznat po radu u hematologiji, imunologiji i hemoterapiji [3,4]. Predvideo je autoimunost nazvavši je *horror autotoxicus*, skovao je izraz „hemoterapija”, zaslužan je za otkriće hematocefalične barijere i razvoj prvog hemoterapeutika u modernoj medicini. Doktorirao je na Univerzitetu u Lajpcigu na temu *Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung*. Umro je od moždanog udara u 62. godini.

Dr Paul Erlih je 1897. godine radio na razvoju serumu protiv difterije. Ovaj rad inspirisao ga je da

definiše teoriju bočnih lanaca tzv. *seitenkettentheorie* putem koje je objasnio dejstvo seruma i omogućio merenje količine antitela.

Dr Paul Erlih otkrio je 1906. godine strukturnu formulu atoksila, jedinjenja koje je bilo lek za parazitsko oboljenje bolest spavanja (afrička tripanosomijaza) koju prenosi cece muva.

Godine 1909. dr Paul Erlih i njegov učenik Sahaćiro Hat razvili su *salvarsan* lek protiv sifilisa. To epohalno otkriće utrlo je put ka otkriću drugih lekova protiv zaraznih bolesti, u prvom redu antibiotika.

Austrijski šiling (nemački – *Österreichischer Schilling*; ATS) jeste valuta Austrije od 1925. do 1938. godine, kada je zamenio austrougarsku krunu, i od 1945. do 2002., kada je zamenio rajhsmarku, da bi od 28. februara 2002. godine bio zamenjen evrom.

Od 2. januara 1986. do 19. oktobra 1988. godine u opticaju je bila novčanica od 50 ATS. Na prednjoj strani ove novčanice je portret dr Sigmunda Frojda. Na zadnjoj strani prikazana je zgrada medicinske akademije *Josephinum* u Beču.

Dr Sigmund Frojd (nemački – *Sigmund Freud*; rođen je u Freibergu u Moravskoj, danas Příbor u Češkoj, 6. maja 1856. a preminuo je u Londonu, Engleska, 23. septembra 1939. godine) austrijski neuropsihijatar i psiholog jevrejskog porekla, osnivač psihoanalize [5–7]. Primarno je bio zainteresovan za psihološku terapiju. Najpre je razvio hipotezu o ljudskoj prirodi, pomoću koje je mogao da izvede svoju terapiju, da bi zatim razvio implikaciju ove hipoteze, pomoću koje je u čovekovo psihološkoj strukturi razlikovao tri činioca id, ego i superego. Pojmovi nesvesnog (cenzura, represija, sublimacija) i hipoteze o ulozi seksualnosti u ljudskom životu, činili su okvir njegovog gledišta. Godine 1877. promenio je svoje ime Sigismund Šlomo Frojd (Sigismund Schlomo Freud) u Sigmund Frojd. Godine 1902. izabran je za vanrdnog profesora, a 1919. za redovnog profesora neuropatologije. Bio je poliglota, govorio je francuski, engleski, italijanski i španski. Kao Jevrej bio je primoran da napusti Austriju 1939. godine, pa se nastanio u Londonu, gde je i umro.

Sigmundov otac Jakob bio je duhovit i oštrouman trgovac vunom. Sigmundova majka Amalija bila je žena vedra duha, druga supruga Jakoba, koja je uz to bila 20 godina mlađa od njega. Sigmund je imao dva polubrata i šestoro mlade braće i sestara. Kada je Frojdu bilo četiri godine, s roditeljima se seli u Beč, jer očev posao trgovine vunom više nije bio isplativ.

Godine 1873. Sigmund Frojd upisuje studije medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beču. Kao student medicine radi u Brukeovom fiziološkom zavodu u Beču, gde se posebno interesovao za histologiju i fiziologiju nervnog sistema. Tokom studija upoznaje sestrinu prijateljicu Martu Bernajs s kojom će se kasnije oženiti, imati s njom šestoro dece, između ostalog i Anu Frojd koja će postati ugledna psihoanalitičarka na polju dečje psihologije. Diplomirao je na istom univezitetu 1881. godine

Stekavši akademsko zvanje, dr Sigmund Frojd radi u Mejnertovoj psihijatrijskoj klinici u Beču i u Institutu za cerebralnu anatomiju na istraživanju i upoređivanju

mozgova odraslih ljudi i fetusa. Nekoliko godina kasnije radi studiju o kokainu, da bi 1884. otkrio njegova analgetska svojstva i isprobao ga na sebi. Naredne godine (1885) napisao je rad o biljci *Erythroxylon coca*, koji je K. Kolera postakao na otkriće lokalne anestezije kokainom.

Uopšte, ta 1885. bila je značajna godina za Frojduvu karijeru. Naime, te godine dr Sigmund Frojd je pozvan da boravi četiri meseca u Parizu i radi s jednim od najpoznatijih neurologa toga vremena Žanom Šarkoom (Jean Charcot) koji je istraživao uzroke i terapiju histerije putem hipnoze. Godine 1886. dr Sigmund Frojd vraća se iz Pariza u Beč i otvara privatnu praksu; posvećuje se obolelima od histerije koje leči elektroterapijom i hipnozom, u to doba uobičajenom terapijom za histeriju. Kasnije dr Sigmund Frojd odustaje od hipnoze i uvodi u primenu metodu slobodnih asocijacija i analize snova.

Osnovao je časopise: *Jahrbuch der Psychoanalysis* (1909), *Imago* (1912), *International Journal of Psychoanalysis* (1913) i *Internationale Zeitschrift für Psychoanalyse* (1913).

U svojim radovima dr Sigmund Frojd ukazao je na veliku važnost tumačenja snova, kao ključ razumevanja podsvesnih duševnih procesa, obratio je pažnju na sitne omaške u svakodnevnom životu, koje imaju svoj duboki smisao, izradio je teoriju o libidu i o infantilnom seksualitetu, o Edipovom i kastracionom kompleksu itd. Dr Sigmund Frojd je svojim radom postavio temelje nove i savremene seksualne nauke i dubinske psihologije i razjasnio ne samo psihosomatske probleme već i uzroke karakternih anomalija. Najveća mu je zasluga, da je omogućio primenu svih tih novih shvatanja u praksi i time dao nove mogućnosti lečenja neuroza, pa čak i nekih psihoza.

Od 1. januara 1997. do 20. oktobra 1997. godine u opticaju je bila novčanica od 1 000 ATS (**Slika 2**). Na prednjoj strani ove novčanice nalazi se lik dr Karla Landštajnera, dok je na zadnjoj strani prikazan dr Karl Landštajner u svojoj laboratoriji u Institutu za patološku anatomiju na Univerzitetu u Beču.



Slika 2. Novčanica od 1000 ATS sa portretom dr Karla Landštajnera
Fig. 2. A 1000 ATS banknote with the portrait of Dr Karl Landsteiner

Dr Karl Landštajner (Baden kraj Beča, Austrija, 14. jun 1868 – New York, SAD, 26. jun 1943.) mikrobiolog i lekar, poznat po razvoju moderne klasifikacije krvnih grupa prema aglutininima u krvi [8, 9]. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerzitetu u Beču 1891.

Godine 1908. postaje profesor patologije na Univerzitetu u Beču. Dobitnik je Nobelove nagrade za medicinu za otkrića krvnih grupa kod čoveka (1930).

Otac dr Karla Landštajnera bio je Leopold Landštajner, doktor prava, novinar i novinarski urednik, koji je umro kada je Karl imao šest godina. Majka se zvala Fani Hes.

Godine 1896. postaje asistent bečkog higijeničara M. Grubera, da bi 1898. prešao u Patološki institut A. Vajhselbaum (Weichselbaum), gde ostaje do 1908. godine.

Nakon izbijanja I svetskog rata prebegao je sa porodicom u Holandiju, da bi 1922. godine prešao u *Rockefeller* Institut za medicinska istraživanja u Njujorku, gde je ostao do kraja života. Preminuo je u 75. godini od srčanog udara dok je radio u svojoj laboratoriji.

Godine 1937. Karl Landštajner i Aleksandar Viner (Alexander S. Wiener) u krvi su identifikovali Rh faktor.

Dr Karl Landštajner objavio je preko 330 radova u kojima su saopšteni rezultati rada na polju hemije, patološke anatomije, eksperimentalne patologije, serologije i imunologije. Veoma su vredni njegovi radovi o sifilisu i polimijelitisu i imunohemiji, novoj grani medicine koju je on osnovao. Od značaja su i radovi u kojima su saopšteni rezultati rada o aglutinaciji normalne ljudske krvi, otkriću pojedinih krvnih grupa, delovanju hemolitičnih seruma, paroksizmalnoj hemoragiji zbog zime i dr.

Drahma (grčki *δραχμή* – množina i *δραχμές*, od glagola *δράσσειν* (antički *δράττειν*) – uzeti ili pregršt; GRD ili *Dr*) ime je za antičku meru za težinu i kovani novac, kao i novovekovnu novčanu jedinicu Grčke od 1831. do 2001. godine, a od 2002. Grčka je povukla novčanice i kovance iz opticaja i uvela evro.

U periodu 1995–2001. godine bila je uvedena novčanica od 10 000 GRD (**Slika 3**). Na prednjoj strani je portret dr Jorgosa Papanikolaoua dok je sa strane mikroskop, laboratorijski pribor i knjiga koji simbolizuju njegov rad na ranom otkrivanju prekanceroznih lezija grlića materice kod žena. Dobitnik je prestižne nagrade Alebrt Lasker za medicinu (1950).

Dr Jorgos Papanikolau (grčki Γεωργιος Παπανικολαου, engleski Georgios Nicholas Papanikolaou; Kimi na ostrvu Eubei, Grčka, 13. maj 1883–Majami, USA, 19. februar 1962.) američki lekar grčkog porekla,



Slika 3. Novčanica od 10 000 GRD sa portretom dr Jorgosa Papanikolaoua

Fig. 3. A 10000 GRD banknote with the portrait of Dr Georgios Papanikolaou

patolog, pionir u primeni citologije u ranom otkrivanju prekanceroznih lezija grlića materice kod žena [10,11].

Papanikolau je bio sin Nikolasa Papanikolaoua, lekara, i Marije, obrazovane žene koja je gajila veliku ljubav prema klasicima književnosti. Nikolas i Marija su imali četvero dece (dva sina i dve ćerke).

Jorgos Papanikolau diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Atini 1904. godine. Nakon diplomiranja dr Jorgos Papanikolau radi kao hirurški asistent u vojsci sve do 1906. Godine 1907. dr Jorgos Papanikolau odlazi u Jenu (Nemačka), na posle diplomске studije koje upisuje na Institutu zoologije u Minhenu (Nemačka) kod prof. Ernsta Hekela Hajnriha Filipa (1834–1910). Doktorirao je 1910. na Univerzitetu u Minhenu.

Posle sticanja zvanja doktora nauka, dr Jorgos Papanikolau nalazi posao u Okeonografskom institutu u Monaku, u kojem radi godinu dana kao fiziolog. Majčina smrt ga vraća u Grčku. Ubrzo se ženi Andromahom Mavrojani, zvanom Marija, ćerkom visoko rangiranog vojnog oficira.

Za vreme Balkanskog rata (1912–1913) dr Jorgos Papanikolau služi kao potporučnik u sanitetskoj službi grčke vojske.

Željan znanja, 1913. godine dr Jorgos Papanikolaou sa suprugom Marijom odlazi za Sjedinjenje Američke Države. U SAD stižu 19. oktobra 1913. i iskrcava se na ostrvo Elis (*Ellis Island*) bez znanja engleskog jezika i sa novcem koji je bio dovoljan samo za vize. Da bi obezbedio sredstva za život dr Papanikolau svira violinu po restoranima i radi kao činovnik u novinama na grčkom jeziku koje su izlazile u Americi. Godine 1914. Papanikolau postaje asistent iz anatomije na Kornelovom medicinskom fakultetu.

U sedamdeset i osmoj godini, Papanikolaou je okončao četrdesetosmogodišnji rad na Kornelovom univerzitetu, kada je preuzeo „Papanikolau institut za rak u Majamiju”. Intenzivno se angažujući oko planiranja aktivnosti za dalje širenje ovog instituta, Papanikolau je doživeo srčani udar 19. februara 1962. godine. Sahranjen je u Klintonu u Nju Džersiju (SAD).

Dr Jorgos Papanikolau je bio prvi lekar na svetu koji je u ginekološku praksu uveo test za rano otkrivanje prekanceroznih lezija grlića materice kod žena, koji po njemu nosi ime – Papanikolau test.

Švedska kruna (švedski – krona; SEK) službena je valuta Švedske od 1873. godine, kada je Švedska u sklopu Skandinavskog monetarnog saveza sa Norveškom i Danskom, koji se održao do kraja I svetskog rata, zamenila dotadašnju valutu riksdaler. Nakon raspuštanja Skandinavske monetarne unije, svaka od zemalja članica odlučila je da zadrži postojeći naziv valuta koje su do tada vredele.

Na prednjoj strani novčanice od 100 SEK nalazi se portret dr Karla fon Linea (švedski – *Carl von Linné*; Råshult, 23. maj 1707–Upsala, 10. januar 1778; Švedska), dvorskog lekara, prirodnjaka i prvog predsednika Švedske akademije nauka [12].

Dr Karl fon Line (**Slika 4**) osnivač je biološke sistematike, biološke discipline, po kojoj se sve biljke i životinje svrstavaju u kategorije po sličnosti – vrsta, rod, poro-



Slika 4. Novčanica od 100 SEK sa portretom dr Karla fon Linea
Fig. 4. A 100 SEK with the portrait of Dr Karl von Linné

dica, red, klasa i kolo. Uveo je u botaniku i zoologiju binarnu nomenklaturu, po kojoj svaka biljka i životinja ima latinsko ime od dve reči, gde prva reč označava rod, a druga vrstu. Kao dijetetičar dr Karl fon Line upozoravao je javnost na visoku hranjivu vrednost čokolade, dok ga je iskustvo iz lekarske prakse navelo da otvori venerološko savetovalište.

Dr Karl fon Line je medicinu studirao u Lundu i Upsali, a diplomirao je 1735. godine u Hardervijku. Kao student medicine Karl fon Line na univerzitetu u Upsali je držao predavanja iz botanike.

U Stokholmu 1738. dr Karl fon Line je otvorio privatnu doktorsku ordinaciju, da bi naredne 1739. bio postavljen za lekara Admiraliteta i načelnika Mornaričke bolnice. Godine 1740. dr Karl fon Line je imenovan za profesora medicine na Univerzitetu u Upsali. Predavao je botaniku, farmakologiju i dijetetiku. Nakon imenovanja za univerzitetskog profesora dr Karl fon Line sve više se okreće botanici i botaničkoj sistematici, mada nije nikada napustio lekarski poziv.

Kao priznanje za naučni rad dr Karl fon Line dobio je 1756. godine plemićku titulu, do koje je mnogo držao, s obzirom da je poticao iz siromašne porodice i nižeg staleškog položaja. Sa sticanjem plemićke titule, dr Karl promenio je prvobitno prezime Linnaeus u Fon Line.

Iz javne službe povukao se 1763. godine. Na profesorskom položaju u Upsali nasledo ga je sin Karl (1741–1783).

Zaključak

Prikazani su neki od velikana medicine koji su našli mesto u notafiliji, a koji su svom narodu i medicini doneli svetsku slavu.

Literatura

1. Babić R, Stanković Babić G. Notafilija u medicini. Med Pregl 2010;63(3-4):289-92.
2. Stojanović Ž. Nacionalni katalog novčanica Srbije i Jugoslavije. Beograd: Sanimex; 2007.
3. Ehrlich P. Wikipedia: the free encyclopedia. Available from: http://www.wikipedia.org/wiki/Paul_Ehrlich
4. Bošković S. Transfuziologija. Sarajevo: Svijetlost; 1981.
5. Freud S. Wikipedia: the free encyclopedia. Available from: http://www.wikipedia.org/wiki/Sigmund_Freud
6. Glesinger L, Freud S. Medicinska enciklopedija. Tom VI. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1962. str. 249-50.
7. Stojiljković S. Psihijatrija sa medicinskom psihologijom. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1984.
8. Landsteiner K. Wikipedia: the free encyclopedia. Available from: http://www.wikipedia.org/wiki/Karl_Landsteiner
9. Glesinger L, Landsteiner K. Medicinska enciklopedija. Tom VI. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1962. str. 314.
10. Papanikolaou J. Wikipedia, the free encyclopedia. Available from: http://www.sr.wikipedia.org/sr-el/Γεωργιος_Παπανικολαου
11. Way WL. Hirurgija: savremena dijagnostika i lečenje. Beograd: Savremena administracija; 1990.
12. Grmek DM, Linné C (Linnaeus). Medicinska enciklopedija. Tom VI. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1962. str. 427.

Summary

Only a few countries in the world have issued banknotes featuring portraits of doctors and health workers who have made their people and medicine world famous. The hereby presented banknotes are those issued in Germany featuring the portrait of Dr Paul Ehrlich, a Nobel laureate; the Austrian banknotes with the portrait of a Nobel laureate Dr Karl Landsteiner and of Dr Sigmund Freud, the founder of modern psychoanalysis; the Greek

one featuring the portrait of Georgios Nicholas Papanikolaou, who was a pioneer in early detection of pre-cancerous cervix lesions in women and who gave his name to the test "Papa test"; and, the one issued in Sweden featuring the portrait of Carl von Linné, a court physician and the first President of the Royal Swedish Academy of Science.

Key words: History of Medicine; Physicians; Paper

Rad je primljen 6. X 2011.

Prihvaćen za štampu 16. XI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:7-8:347-350.



Štampu ovog časopisa "Medicinski pregled"
pomogla je **Vlada AP Vojvodine**



Printing of this journal "Medical Review"
has been supported by
the Government of the AP of Vojvodina

UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled“ objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i priložima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa. Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukovanje istraživačkog postupka.

3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obraduju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

7. Istorija medicine – do 10 stranica

Obraduje se prošlost s ciljem stvaranja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

8. Druge vrste publikacija (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i prpratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.

Prpratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, proredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

1. Naslovna strana. Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavljju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

2. Sažetak. Sažetak treba da sadrži do 150 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

3. Prošireni sažetak na engleskom jeziku. Sažetak na engleskom jeziku treba da sadrži do 250 reči, sa izdvojenim celinama koje odgovaraju poglavljima u radu (za originalne, stručne radove i prethodna saopštenja: Uvod, Materijal i Metode, Rezultati, Diskusija i Zaključak).

4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Uvod sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

Materijal i metode treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

Rezultati predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

Diskusija treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

Zaključak u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

5. Literatura. Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA,

Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).

Dozvoljeno je najviše šest priloga!

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svi prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † †, ‡ ‡.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

7. Dodatne obaveze

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net

INFORMATION FOR AUTHORS

Medical review publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

1. Editorials – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

2. Original studies – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

3. Review articles – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

4. Preliminary reports – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

5. Professional articles – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

6. Case reports – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

7. History of medicine – up to 10 pages – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

8. Other types of publications – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

– in electronic format to the address dlv@neobee.net

– the 2 printed copy to the address

Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad

The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

1. The title page. The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

2. Summary. The summary should contain up to 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

3. The expanded summary in English language. It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

4. The text of the paper. The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C) and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

Introduction contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with

the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

Material and methods should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

Results give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

Discussion should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

Conclusion must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

5. References. References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

** A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

** An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

** No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

** A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

** An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

** A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

** One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

** Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

** A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

** A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

** A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

** A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

** Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

** A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs). The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

7. Additional requirements

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net