

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU ISSN 0352-4825



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-
GRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ČU OVU
ZAKLETVU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM
MOĆIMA I SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI
OČUVATI...

INDEXED IN BIOMEDICINA SERBICA * INDEXED IN SCINDEKS BETA * COBISS-SR-ID 8421890 * ISSN 0352-4825

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

**Saša Grgov
Zoran Anđelković
Vladimir Marković
Miomir Prokopović**

Uređivački odbor:

**Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radimir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Tomislav Tasić,
Đorđe Cekić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Vidica Popović-Cakić,
Marija Davidović,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Nenad Zdravković,
Goran Mladenov**

Redakcijski kolegijum:

**Dragan Krasić (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Slobodan Obradović (Kragujevac)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjic (Niš)
Milenko Uglješić (Beograd)
Stojanka Arsić (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miodrag Damjanović (Niš)
Radmilo Janković (Niš)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Desimir Mladenović (Niš)
Željko Miković (Beograd)
Jovica Hadži-Đokić (Beograd)
Sanja Milenković (Zemun)
Jovan Nedović (Niš)
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)
Boris Kamenov (Niš)
Svetozar Krstić (Beograd)
Svetozar Damjanović (Beograd)
Vlada Kostić (Beograd)
Ivan Stefanović (Niš)
Dejan Petrović (Kragujevac)**

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Lektori:

**Julijana Konić - srpski jezik
Milica Dosev - engleski jezik**

Tehnički sekretar:

Slavica Stamenković

Štampa: **SVEN - Niš**
Tiraž: **300 + 200 CD**

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
štampan je 4. februara 1984. godine

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs

žiro-račun: 160-18335-70, Banca Intesa - SLD Leskovac

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

1. Neurohirurško lečenje intrakranijalnih aneurizmi: angažovanje povećanog broja neurohirurga-prednost ili mana

Neurosurgical treatment of intracranial aneurysms: Employing an increased number of neurosurgeons – advantage or disadvantage

Ivan Stefanović, M. Radisavljević, D. Stojanov

11. Ispitivanje korelacije tireostimulišućeg hormona sa supstitucionom terapijom kod pacijenata lečenih od hipotireoze

Examining the correlation of thyroid-stimulating hormone with substitution therapy in patients treated for hypothyreosis

Goran Cvetanović

15. Kongenitalna dijafragmalna hernija - prikaz slučaja

Congenital diaphragmatic hernia – case report

Milorad Pavlović, N. Stefanović, B. Kundalić, N. Gligorjević, D. M. Pavlović

19. Naše iskustvo u rehabilitaciji lezije brahijalnog pleksusa

Our experience of rehabilitation of the lesion of brachial plexus

Zoran Radenković, B. Pešić, Lj. Spasić, B. Radenković

REVIJALNI RADOVI

REVIEW PAPERS

24. Genetska osnova hipertenzije

Genetic basis for hypertension

Goran Cvetanović

30. Procena profesionalnih rizika kod izloženosti zaposlenih hemijskim agensima

Valuation of professional risks in exposing the employees to chemical substances

Nela Milenković

35. Gama nož

Gamma knife

Rade R. Babić, G. Stanković-Babić, S. Babić, A. Marjanović, D. M. Pavlović, L. M. Pavlović

ODABRANA TEMA

THE CHOSEN SUBJECT

39. Uloga psihometričkog testa u proceni ozbiljnosti hepatičke encefalopatije kod pacijenata sa cirozom jetre – potencijalna studija

Role of psychometric test in assessments of severity of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis-prospective study

Tomislav Tasić, S. Grgov, G. Bjelaković

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

NEUROHIRURŠKO LEČENJE INTRAKRANIJALNIH ANEURIZMI: ANGAŽOVANJE POVEĆANOG BROJA NEUROHIRURGA-PREDNOST ILI MANA

Ivan Stefanović¹, M. Radisavljević¹, D. Stojanov²

¹ Klinika za neurohirurgiju KC Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

² Institut za radiologiju KC Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

SAŽETAK

Uvod: Uvođenje endovaskularnih procedura u rešavanju moždanih aneurizmi je veliki benefit za pacijente, ali značajno povećava interval između hirurškog rešavanja dve aneurizme čime umanjuje utreniranost i veštinu neurohirurga.

Cilj rada je utvrditi da li uvećanje neurohirurškog tima na račun mladih neurohirurga u cilju poštovanja principa rane operacije predstavlja u krajnjem benefit ili štetu po pacijente.

Metode rada: Rad obuhvata 64 pacijenta sa rupturiranom supratentorijalnom aneurizmom koji su lečeni operativno u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra u Nišu tokom 2013. od strane 7 neurohirurga (3 iskusna sa 100-1000 operacija aneurizmi, 1 srednje iskusna sa 20-100 operacija i 3 slabo iskusna sa manje od 20 operacija).

Rezultati: U poređenju sa 2.6-9% smrtnosti u svetu, prosečna smrtnost operativno lečenih rupturiranih supratentorijalnih moždanih aneurizmi iznosila je 32.8 %, a u kategoriji slabo iskusnih neurohirurga čak 51.9%. Svaki treći operisani doživeo je infarkt mozga, a u kategoriji slabo iskusnih neurohirurga 4/5 operisanih. U kategoriji slabo iskusnih neurohirurga u poređenju sa svetom, intraoperativna ruptura bila je dvostruko češća, postoperativni hematoma 7 puta češći, a dužina hospitalizacije zbog komplikacija sa ranom dvostruko veća. Slabo iskusni neurohirurzi 4 puta češće praktikuju temporarno klipovanje pri čemu je njihovo prosečno trajanje bilo 150 sekundi u poređenju sa 80 sekundi kod iskusnih neurohirurga.

Zaključak: U eri primene endovaskularne okluzije moždanih aneurizmi kada je učestalost operativnog lečenja aneurizmi višestruko smanjena, svako povećanje broja neurohirurga je kontraproduktivno i štetno po pacijenta. Operativni centar ne treba da ima više od 2 iskusna neurohirurga i isto toliko mlada lekara na edukaciji.

Ključne reči: rupturisane aneurizme, hirurško lečenje, komplikacije, neurohirurško iskustvo

SUMMARY

Introduction: Introduction of endovascular procedure to the brain aneurysm management arena greatly benefits patients but prolongs the interval between two brain aneurysm surgeries, hereby significantly reducing neurosurgeons' preparedness and skill level.

Objective: Determining whether expanding a neurosurgical team by including young neurosurgeons, in order to respect the early surgery principle, is beneficial or counterproductive for patients.

Methods: 64 patients with ruptured brain aneurysms that were operatively treated at the Department of neurosurgery of the Nis University Hospital in 2013 by 7 neurosurgeons (3 experienced surgeons with more than 100 brain aneurysm operations, 1 moderately experienced surgeon with 20-100 operations and 3 inexperienced surgeons with less than 20 operations) were included in the study.

Results: Compared to the 2.6-9% worldwide mortality, an average mortality of 32.8% was recorded in those with ruptured supratentorial aneurysms, with a 51.9% mortality in the group operated on by inexperienced neurosurgeons. One in three of the operated patients suffered a cerebral infarction, 4/5 in the inexperienced surgeon group. In the inexperienced neurosurgeon category-intraoperative rupture was twice as frequent, hematoma seven times more frequent and hospital stay duration was doubled due to wound-related complications compared to the world standard. Inexperienced surgeons use temporary clipping four times more frequently than experienced ones, whereas the clipping takes them 150 seconds compared to 80 seconds in the experienced group.

Conclusion: In the era of endovascular procedures in which the frequency of surgical management of brain aneurysms is decreased many times, any increase in the number of surgeons is counter-productive and harmful for the patient. An operative center should not include more than two experienced surgeons and an equivalent number of young doctors being educated.

Key words: ruptured aneurysms, surgical management, complications, neurosurgical experience

Uvod

Intrakranijalne aneurizme predstavljaju lokalizovana proširenja strukturno izmenjenih zidova krvnih sudova mozga koje svojom rupturom

dovode do smrti preko 500.000 ljudi godišnje.¹ Iako obdukcioni nalazi pokazuju da se aneurizme moždanih krvnih sudova javljaju u 1-7% odraslih osoba, incidenca rupture iznosi 6-10/100.000 stanovnika godišnje.^{2,3} Kao posledica rupture moždane aneurizme na mestu incidenta

Adresa autora: Dr Ivan Stefanović, Klinika za neurohirurgiju KC Niš. E-mail: ivanstefMD@gmail.com

umire 25% ljudi koji su doživeli rupturu, a narednih dana u postupku dijagnostike i pripreme za operaciju umire još 15% kao posledica rerupture i vazospazma, što čini smrtnost u prvih mesec dana od čak 40% rupturiranih moždanih aneurizmi.⁴ Kada se ovom broju pridoda smrtnost kao posledica operacije aneurizme i pridruženih bolesti i komplikacija, ukupna smrtnost pacijenata sa rupturom moždane aneurizme u prvih 6 meseci dostiže 50%. Od preživelih pacijenata 66% ima trajan neurološki deficit i nemogućnost da se vrati na raniji posao.⁵ Ishod lečenja zavisi od mnogih faktora, među kojima se posebno naglašavaju:

- a. Uzrast pacijenta
- b. Preoperativni neurološki status uključujući Hunt-Hess stepen
- c. Vrstu i stepen krvarenja na CT-u prema Fisheru
- d. Pozicija aneurizme, njena veličina, širina vrata i odnos sa okolnim krvnim sudovima
- e. Vreme pristupanja operaciji (pre ili nakon isteka 72 h od primarnog krvarenja)
- f. Trajanje operacije
- g. Radno iskustvo i utreniranost neurohirurga
- h. Intraoperativna ruptura, primena i trajanje temporenog klipovanja
- i. Profilaktička primena Nimodipina u prevenciji vazospazma
- j. Pojava postoperativnih komplikacija (infarkta mozga, edema, krvarenja, infekcija moždanih struktura ili skalpa, hidrocefalusa, cerebrospinalnih fistula-CSF, insipidnog dijabetesa, dubokih venskih tromboza, pneumonija, infarkta miokarda i dr.)

Na mnoge od navedenih faktora neurohirurg ne može uticati, ali postoji niz faktora koji su u vezi sa njegovim radnim iskustvom, veštinom i utreniranošću, koji mogu značajno uticati na kvalitet mikrohirurške diskecije krvnih sudova i aneurizme, stepen kompresije na moždano tkivo, trajanje operacije, primenu temporenog klipovanja samo u neophodnim okolnostima i što kraćem trajanju, izbegavanje intraoperativne rupture aneurizme, kao i primene mera u preven-

ciji i terapiji vazospazma, kao i rano uočavanje i terapija nastalih komplikacija.

Primena endovaskularne okluzije aneurizmi primenom specifičnih platinskih mikrospirala (coiling) ili spirala udruženih sa specifičnim stentovima (stenting) značajno je smanjila morbiditet i mortalitet pacijenata sa aneurizmama, uključujući i pacijente sa rupturiranim aneurizmom. Otud je danas tendencija da se moždane aneurizme tretiraju po mogućnosti endovaskularnim procedurama, dok se operativno lečenje sa klipovanjem aneurizmi zadržalo samo kod 1/3 rupturiranih aneurizmi.^{6,7} Ovakva činjenica ima za posledicu da je neurohirurg u poziciji da 3 puta ređe operativno zbrinjava moždane aneurizme nego pre uvođenja endovaskularne okluzije u terapijske procedure za moždane aneurizme. Ako se uzme u obzir tendencija da se rupturirane moždane aneurizme dijagnostikuju i zbrinjavaju po hitnom postupku često i na dežurstvu, to nameće potrebu da svaka dežurna ekipa ima jednog dežurnog ili pripravnog neurohirurga koji se bavi operativnim lečenjem moždanih aneurizmi. Istovremeno, zbog odlaska u penziju iskusnih neurohirurga, u zbrinjavanje moždanih aneurizmi moraju da se uključuju i mlađi, manje iskusni neurohirurzi. Otud u pojedinim Klinikama za neurohirurgiju u operativnom zbrinjavanju moždanih aneurizmi učestvuje 7 ili više neurohirurga, različitog stepena radnog iskustva i utreniranosti.

Cilj rada

Rad ima za cilj da utvrdi da li u okolnostima kada je zbog uvođenja endovaskularne okluzije interval između dva hirurška zbrinjavanja rupturiranih aneurizmi značajno produžen, povećanje broja angažovanih neurohirurga različitog stepena hirurškog iskustva i utreniranosti utiče povoljno ili nepovoljno na kvalitet operativnog lečenja rupturiranih moždanih aneurizmi .

Metode rada

Rad obuhvata 64 pacijenta sa rupturiranim supratentorijalnom aneurizmom koji su lečeni mikrohirurškom operativnom tehnikom u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra u Nišu u

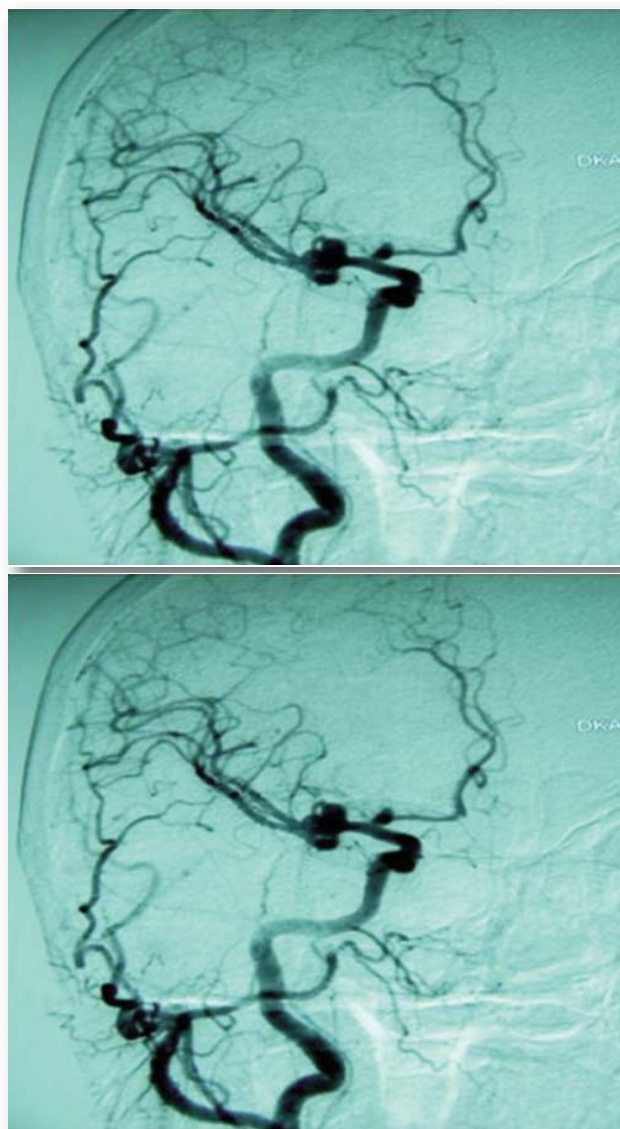
periodu januar-decembar 2013. godine (aneurizme zadnjeg moždanog sliva i aneurizme C2/C3 segmenta interne karotide, bile su tretirane isključivo endovaskularnim procedurama). Pacijenti su zavisno od stanja u momentu prijema grupisani po Hunt-Hess skali (HH 1-HH 5). Ukoliko u momenta prijema nisu imali CT mozga, činjena je kompjuterizovana tomografija mozga (CT) i kompjuterizovana tomografija sa angiografijom (CTA) (41/64 pacijenata) i na osnovu toga grupisani u kategorije po Fisheru (F 1-F 4). Svi pacijenti su unutar 48 sati od prijema pripremljeni i urađena PAN angiografija sva 4 glavna krvna suda endokranijuma, radi precizne identifikacije prisustva i broja aneurizmi, njihovog izgleda-veliĉine, oblika, širine vrata, odnosa sa okolnim krvnim sudovima, evidencije angiografskog vazospazma. Pacijenti su prema terminu operacije podeljeni u grupu rano operisanih (u prvih 72 sata), u grupu operisanih od 4-10. dana i grupu operisanih nakon 10. dana, a prema iskustvu 7 neurohirurga u grupu operisanih od iskusnih (3 specijaliste neurohirurgije sa radnim iskustvom preko 20 godina i operisano preko 100 moždanih aneurizmi), srednje iskusnih (1 specijalista sa radnim iskustvom preko 10 godina i operisano do 100 moždanih aneurizmi) i slabo iskusnih (3 specijaliste neurohirurgije sa radnim iskustvom preko 5 godina i operisano manje od 20 moždanih aneurizmi). Kvalitet i definitivnu poziciju klipovanja određivao je neurohirurg vizuelno.

U odnosu na iskustvo operatora i podatke iz svetske literature analizirana je pojava intraoperativne rupturiranja, postojanje i trajanje temporarnog klipovanja (<1 min., 1-3 min., >3 min., >5 min), trajanje operacije, a na osnovu postoperativnog CT-a mozga koji je rutinski rađan 3. postoperativnog dana (u slučaju komplikacija i ranije) analizirana je i pojava postoperativnih komplikacija (infarkta, edema, krvarenja, znakova prekomerne kompresije moždanih špatula, vazospazma, hidrocefalusa, praćeno je trajanje leĉenja, stanje na otpustu prema modifikovanoj Rankin skali i pojava smrtnog ishoda. Posebno je analiziran ishod leĉenja u slučaju da je u istom operativnom aktu operativno rešavano više od 1 aneurizme. Diferenciranje vazospazma od

tromboze činjena je postoperativno samo u pacijenata sa kontinuiranim pogoršanjem neurološkog nalaza primenom PAN angiografije. Rezultati su obrađivani χ^2 i Fisherovim testom.

Rezultati

U grupi 64 operisanih pacijenata sa rupturiranim supratentorijalnom aneurizmom, dominirale su žene (44:22). Proseĉna starost operisanih bila je 56,1 godina (21-73 god.).



Slika 1. Angiografija u pacijenta sa aneurizmom u bifurkaciji desne ACM, Al desno, ACoA i bifurkaciji leve ACM.

Među operisanim sa rupturom supratentorijalne aneurizme, 17/64 (26,56%) pacijenata je imalo više od jedne aneurizme, pri čemu su multiple aneurizme bile češće u žena (14:3). Među pacijentima sa multiplim aneurizmama kod

12/17 (70,59%) su nađene 2 aneurizme, kod 4/17 (23,53%) su nađene 3 aneurizme, a kod 1/17 (5,88%) su nađene 4 aneurizme. Od 87 dijagnostikovanih aneurizmi u 64 pacijenta, 32 su pozicionirane levo, 28 desno i 27 u srednjoj liniji (slika 1).

Dominirale su aneurizme na a. cerebri mediji –ACM (33/87), potom a.communicans anterior –ACoA (27/87), onda a. carotis interna-ACI –C1(12/87), zadnjoj komunikantnoj arteriji - ACoP (5/87), ACI-C3 (3/87), a. cerebri anterior A1-(2/87), A2- (1/87), ACI-C2 (1/87), PCA-(1/87), PICA- (1/87).

U pogledu veličine 74/87 (80,05%) aneurizmi pripadalo je kategoriji malih i srednjih aneurizmi sa dijametrom do 15 mm, 10/87 (11,50%) su bile velike aneurizme sa dijametrom 15-25 mm i 3/87 (3,5%) su bile džinovske aneurizme sa dijametrom preko 25 mm (slika 2).



Slika 2. Angiografija u pacijenta sa džinovskom aneurizmom na levoj ACI.

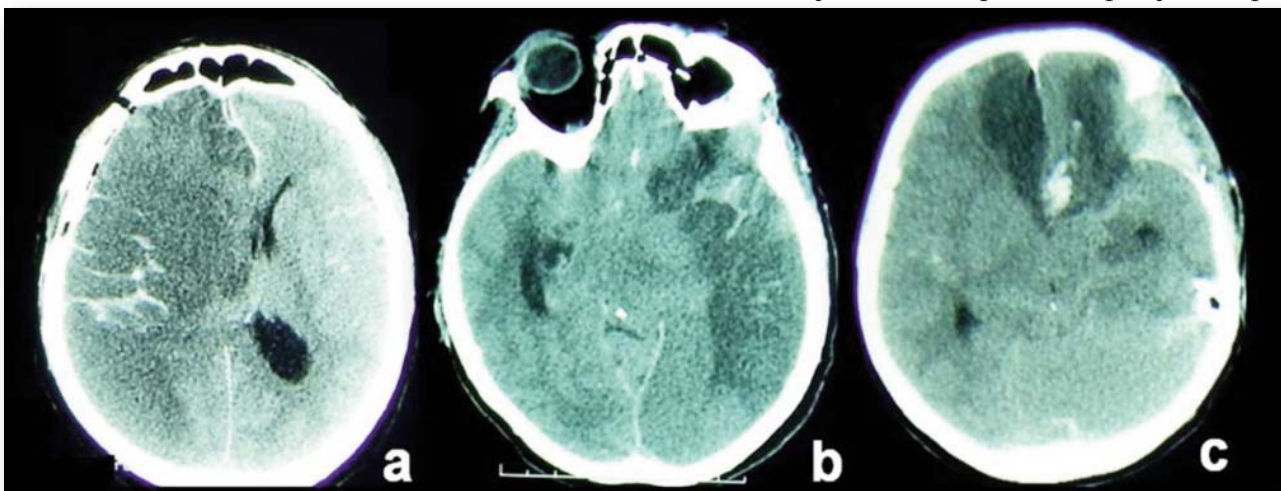
Među operisanim pacijentima sa rupturiranim supratentorijalnom aneurizmom 5/64 (7,8%) doživelo je do momenta operacije rerupturu, pri čemu su 4/5 pacijenata (80%) doživelo rerupturu u prvih 72 sata. Iako su operisani po hitnoj proceduri, 4/5 (80%) pacijenata sa rerupturom doživelo je smrtni ishod.

Rana operacija (u prvih 72 h od ruptore) primenjena je kod 44/64 (68,7%) pacijenata.

Nimodipinska terapija vazospazma primenjena je profilaktički kod 13/64 (20,3%) operisanih pacijenata, dok se u slučaju pacijenata koji su na inicijalnu dozu Nimodipina pokazali sklonost ka hipotenziji, ili kod pacijenata sa malim vrednostima Hunt-Hess ili Fisher skale u dogovoru neurohirurga i anesteziologa odustajalo od profilaktičke primene Nimodipina.

Među pacijentima sa multiplim aneurizmama, u istom operativnom aktu su hirurški rešene 2 aneurizme kod 11 pacijenata (prosečno trajanje operacije mereno od prvog reza do poslednje ligature bilo je 215 min.), a 3 aneurizme kod 4 pacijenta (prosečno trajanje operacije bilo je 250 min.). Prosečno trajanje operacije u slučaju klipovanja 1 aneurizme bilo je 175 minuta, pri čemu je mereno po etapama operacije (otvaranje/klipovanje/zatvaranje) u grupi operisanih sa 1 aneurizmom zaiskusne hirurge navedene radnje su završavane nakon 40/85/135 minuta u poređenju sa 60/135/210 minuta u grupi neurohirurga sa malim operativnim iskustvom.

Intraoperativna ruptura moždane aneurizme zabeležena je u 15,6% operisanih pacijenata, pri



Slika 3. CT aspekt infarkta mozga nakon operacije: a) aneurizme na ACI; b) aneurizme na ACM; c) aneurizme na A2/A3 segmentu.

Tabela 1. Klinički ishod hirurškog lečenja rupturiranih supratentorijalnih aneurizmi zavisno od hirurškog iskustva

POSTOPERATIVNI NALAZ POSTOPERATIVE FINDING	Iskusni hirurg Experienced surgeon	Srednjeisk. hirurg Moderately experienced surgeon	Slaboisk. Hirurg Inexperienced surgeon	Prosečno Average	Podaci iz literature Compiled data from literature	
Intraoperativna ruptura Intraoperative rupture	3/30 (10.0 %)	1/7 (14.3 %)	6/27 (22.2 %)	10/64 (15.6 %)	11.2 %	
Temporerno klipovanje Temporary clipping	4/30 (26.6 %)	3/7 (42.9 %)	15/27 (55.5 %)	22/64 (34.4 %)	16 %	
Postoperativni infarkt mozga Postoperative cerebral infarction	8/30 (26.7 %)	4/7 (57.1 %)	21/27 (77.8 %)	33/64 (51.6 %)	11.6 %	
Postoperativni hematoma Postoperative hematoma	2/30 (6.7 %)	1/7 (14.3 %)	12/27 (44.4 %)	15/64 (23.4 %)	5.8%	
Likvoreja/sporije zarastanje rane CSF leakage/delayed wound healing	2/30 (6.7 %)	2/7 (28.6 %)	15/27 (55.6 %)	19/64 (29.7 %)	1.0%	
Trajanje hospitalizacije (dana) Hospital stay (days)	10	14	20.4	14.6	9.2 days	
Ishod lečenja po modifik. Rankin skali Treatment outcome using the modified Rankin Scale	0 Bez tegoba No symptoms	0	0	0	68 %	
	1 Minim.tegobe Minimal symptoms	5/30 (16.7 %)	1/7 (14.3 %)	1/27 (3.70%)	7/64 (10.9 %)	12 %
	2 Minimalan ND Minimal ND	7/30 (23.3 %)	1/7 (14.3 %)	1/27 (3.70%)	9/64 (14.1 %)	10 %
	3 Umereni ND Povremeno PPDL Moderate ND Occasionally DAP	9/30 (30.0 %)	1/7 (14.3 %)	3/27 (11.1 %)	13/64 (20.3 %)	4 %
	4 Ozbiljan ND Često PPDL Serious ND Frequently DAP	2/30 (6.7 %)	1/7 (14.3 %)	5/27 (18.5 %)	8/64 (12.5 %)	3 %
	5 Težak ND Stalno PPDL Severe ND Permanently DAP	1/30 (3.3 %)	1/7 (14.3 %)	4/27 (14.8 %)	6/64 (9.38 %)	4 %
	6 Smrtni ishod Lethal outcome	5/30 (16.7 %)	2/7 (28.6 %)	14/27 (51.9 %)	21/64 (32.8 %)	

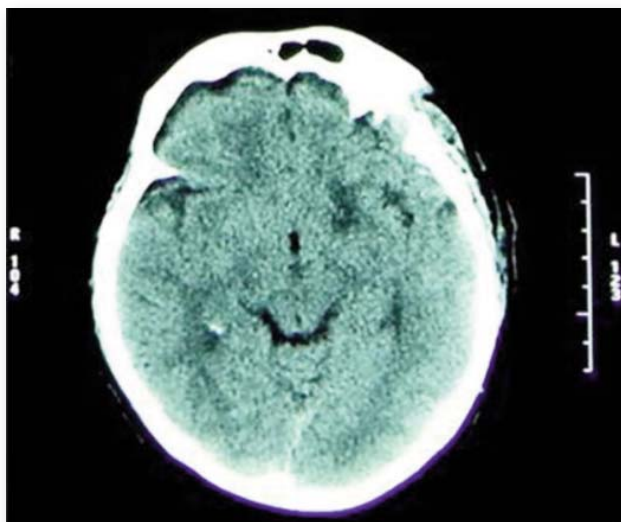
ND-Neurološki deficit; PPDL-potrebna pomoć drugog lica
ND – neurologic deficit; DAP – dependent on another person

čemu je u grupi iskusnih neurohirurga iznosila 10 %, dok je u grupi neurohirurga sa malim radnim iskustvom bila 22,2% (tabela 1).

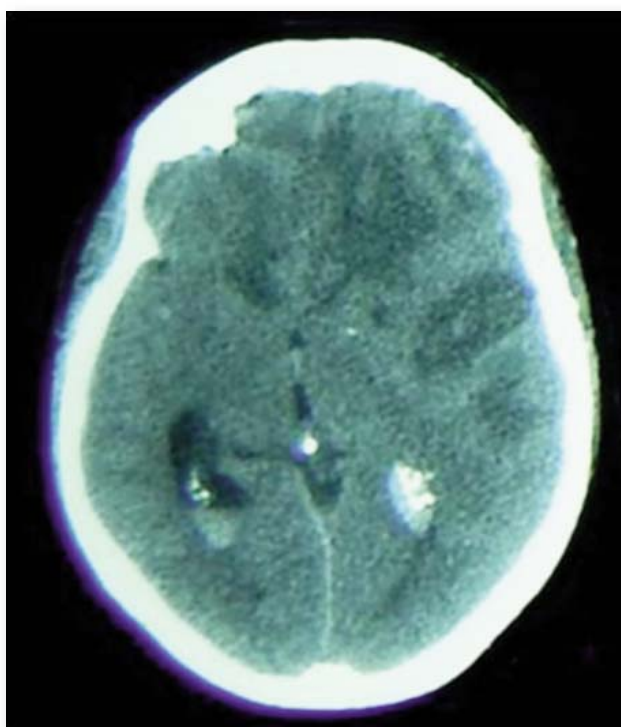
Temporerno klipovanje zabeleženo je u 22/64 (34,4%) operisanih pacijenata, pri čemu je od strane iskusnih neurohirurga primenjena u 4/30 (13,4%) operisanih pacijenata sa prosečnim trajanjem 80 sekundi (min.-20, maks.-130sek), a u grupi neurohirurga sa malim iskustvom kod 15/27 (55,55%) operisanih, sa prosečnim trajanjem 150 sekundi (min.-70 , maks.-310 sek.) .

Postoperativni infarkt mozga verifikovan je kompjuterizovanom tomografijom mozga (CT)-om u 33/64 (51,56%) operisanih, pri čemu je kod iskusnih neurohirurga postojao u 8/30

(26,6%) operisanih, dok je kod neurohirurga malog iskustva zabeležen u 21/27 (77,77%) (tabela 1 i slika 3). Od 33 pacijenta sa verifikovanim infarktom mozga, 5 pacijenata je imalo asimptomatski („nemi“) infarkt (slika 4). U jednom slučaju operacije džinovske aneurizme koju je realizovao iskusni neurohirurg, kao posledica sukcesivnog redukovanja aneurizmalne vreće paralelnim postavljanjem i premeštanjem klipova od fundusa kao vratu aneurizme, došlo je do naknadnog razvoja takozvanog „tigrastog infarkta“ (slika 5). U 3 od 4 pacijenta gde su oba A2 segmenta poticala od istog A1 segmenta, temporerno klipovanje je uslovalo pojavu infarkta mozga iako je trajalo kraće od 3 min. (slika 6).

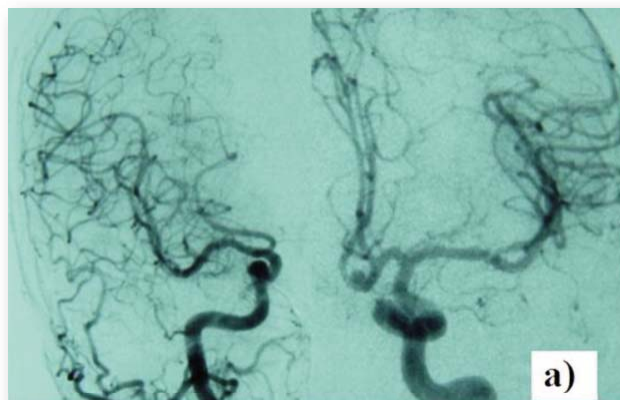


Slika 4. CT mozga kod pacijenta sa asimptomatskim infarktom mozga neposredno ispred capsulae internaee



Slika 5. CT mozga otkriva "tigrasti infarkt" kao posledicu postepenog redukovanja aneurizmalnog sakusa džinovske aneurizme leve ACI premeštanjem klipova od fundusa ka vratu aneurizme i emitovanjem trombova.

Postoperativna pojava hematoma zabeležena je u 15/64 (23.4%) operisanih, pri čemu je u grupi iskusnih neurohirurga bila 6.7 %, u poređenju sa 44.4% u grupi slabo iskusnih (tabela 1). Kod 5/15 (33.3%) pacijenata sa postoperativnim krvarenjem na mozgu, morala je da se čini nova operacija.



a)



b)

Slika 6. a) Angiografija pokazuje odsustvo desne A1; Leva A1 formira obe A2 i aneurizmu na njihovom izvoristu; b) CT mozga u istog pacijenta nakon temporeznog klipovanja leve A1 u trajanju 2-3 min. pokazuje pojavu infarkta u zoni irigacije obe ACA

Usporeno zarastanje rane, sa pojavom intermitentne likvoreje, zabeleženo je u 19/64 (29.7%) operisanih pacijenata i postojalo je u grupi iskusnih neurohirurga kod 6.7% operisanih, nasuprot slabo iskusnim neurohirurzima gde je bilo kod 15/27 (55.6%) operisanih. U vezi sa tim, prosečno trajanje hospitalizacije operisanih od rupturiranih supratentorijalnih aneurizmi bilo je 14.6 dana (minimalno 3 kod egzitalnih, maksimalno 72 dana zbog komplikacija i usporenog oporavka), pri čemu je kod iskusnih neurohirurga bilo 10 dana, a kod slabo iskusnih 19 dana. Sekundarni šav rane kao terapijska procedura u zbrinjavanju lokalne likvoreje primenjen je kod 27/64 (42.2%), pri čemu kod iskusnih neurohirurga u 3/30 (10.0%), a slabo iskusnih u 19/27 (70.4%). Zbog perzistencije likvoreje du-

že od 3 dana, činjena je kontinuirana lumbalna drenaža tokom 5 dana kod 11/64 (17.2%) operisanih, pri čemu je takva procedura primenjena samo kod 1/30 (3.3%) operisanih od strane iskusnih neurohirurga i 8/27 (29.6%) operisanih od neurohirurga sa malim iskustvom. Radikalna revizija operativne rane sa plastikom dure i upotrebom fibrinskog lepka primenjena je kod 3/27 (11.1%) pacijenata i svi su bili prethodno operisani od strane neurohirurga sa malim hiru-rškim iskustvom.

Infekcija endokranijalnih struktura zabeležena je u 11/64 (17.2%) operisanih, infekcije pluća, urogenitalnog traskta i drugih ekstrakranijalnih struktura uočene su kod 14.0% operisanih, epi napadi u 10.9 % operisanih, postoperativni hidrocefalus u 7.8 % i kod svih je rešavan najpre esternom drenažom likvora a kod 3/64 (4.7%) je rešen ugradnjom trajnog, ventrikulopšeritonealnog sistema za derivaciju likvora, insipidni dijabetes u 3.1%, u istom procentu i lezija okulomotornog nerva. Renalna insuficijencija, a takođe i stres ulkus uočeni su kao komplikacije u istom procentu-kod 6.2% operisanih. Plućna embolija i duboka venska tromboza uočena je kod 4.7% operisanih pacijenata.

Ishod lečenja u momentu okončanja hospitalizacije određivan je modifikovanom Rankin skalom (tabela 1). U momentu otpusta sa klinike, nije bilo operisanih koji bi tvrdili da su potpuno zdravi i da im ništa ne smeta. Minimalne tegobe i potpunu samostalnost u svakodnevnim aktivnostima imalo je 7/64 (10.9 %) operisanih. Ovakav ishod je zabeležen kod 5/30 (16.7%) operisanih od strane iskusnih neurohirurga, odnosno 1/27 (3.7%) kod operisanih od strane slabo iskusnih neurohirurga. U momentu otpusta minimalni neurološki deficit koji nije dovoljan da spreči radno angažovanje operisanih, nađen je kod 9/64 (14.0%) operisanih, što čini ukupno 25 % radno sposobnih operisanih pacijenata. Težak neurološki deficit i permanentnu zavisnost od drugog lica imalo je 6/64 (9.4%) operisanih.

Smrtni ishod je zabeležen kod 21/64 (32.8%) operisanih, od čega u grupi pacijenata koje su operisali iskusni neurohirurzi 5/30 (16.7%), a u

grupi pacijenata operisanih od strane malo iskusnih lekara 14/27 (51.9%). Kod 80% preminulih zabeleženo je postojanje opsežnog infarkta mozga. Učestalost smrtnog ishoda prema različitim lokalizacijama moždanih aneurizmi (ACM/ACI/AcoA) iznosio je od 28.0/33.0/35.0%. Iako je u ukupnom skoruu rana operacija (unutar 72 sata od primarnog krvarenja) realizovana kod 44/64 operisanih (68.8 %) , najveći broj smrtnih slučajeva (81%) zabeležen je u kategoriji ranih operacija. Korelacijom inicijalnog Hunt &Hess statusa i smrtnog ishoda, nađeno je da je HH skor 1-4 pratila smrtnost 25-35 %, a HH skor 5 -75%. Analizom uticaja Fisher skora (F) na smrtni ishod, zabeležen je porast smrtnosti sa porastom F skora (F1-0 %, F2-25.0%, F3-29.4%, F4-47.3%). Porast broja hirurški zbrinutih aneurizmi u jednom aktu pratio je porast smrtnosti, pa je u slučajevima zbrinjavanja 3 aneurizme bio 50.0%, u poređenju sa 30.6% kod zbrinjavanja samo 1 aneurizme.

Diskusija

Zbrinjavanje rupturiranih aneurizmi moždanih krvnih sudova je oduvek bio urgentan i složen proces, koji podrazumeva efikasnu službu medicine na terenu, brz i adekvatan transport, blagovremenu i preciznu dijagnostiku moždanih aneurizmi, pristupanje ranoj operaciji kako bi se izbegla pojava ponovne rupturiranja aneurizme, precizan mikrohirurški disekcioni rad, poštudu mozga od preteranog pritiska retrakcionim špatulama, plasiranje aneurizmalnog klipa precizno na vrat aneurizme uz istovremeno izbegavanje resta aneurizme ali i stenozne magistralnih krvnih sudova. Borba protiv vazospazma, rano uočavanje eventualnih komplikacija i njihovo efikasno uklanjanje, prevencija duboke venske tromboze, infektivnih i drugih komplikacija, i dr., specifični su zahtevi za uspešno rešavanje moždanih rupturiranih aneurizmi. Loši rezultati lečenja rupturiranih moždanih aneurizmi uprkos poštovanju navedenih pravila, otvara pitanje kvaliteta neurohirurškog rada odnosno njegovog operativnog iskustva. Do dobrog operativnog iskustva neurohirurzi stižu kvalitetnom edukacijom i serijom od nekoliko desetina operacija moždanih

aneurizmi, ali ovaj rad potvrđuje da je to nedovoljna garancija za uspešno hirurško lečenje moždanih aneurizmi.

Smrtnost operisanih od 32.8% u poređenju sa 2.6-9% u svetu je neprihvatljivo velika i iziskuje nužnu analizu. Činjenica da polovina operisanih doživi infarkt mozga i da je u 80% egzitiranih upravo infarkt mozga bio generator smrtnog ishoda, ukazuje da je kvalitet klipovanja aneurizme i praćenja protoka kroz krvne sudove u zoni operacija, glavni faktor nepovoljnog ishoda lečenja. Uvođenje intravaskularne okluzije u rešavanju moždanih aneurizmi značajno je produžilo intervale između dve operacije moždanih aneurizmi i time negativno uticalo na operativnu formu – spretnost neurohirurga. Podaci iz literature govore, da ukoliko neurohirurg određeni tip operacije ne uradi makar jednom nedeljno, njegova forma opada za 30%.^{8,9} U ovom radu pored negativnog učinka embolizacije na hiruršku efikasnost, uočava se i negativan učinak uvećanja tima lekara uvođenjem mladih lekara u hirurški postupak zbrinjavanja aneurizmi. Posledica toga je da veliki tim od 7 neurohirurga, kod idealnog rasporeda termina za operaciju, omogućava neurohirurgu da operiše aneurizmu tek svakog 40-og dana. Upravo na primeru trajanja operacije, broja i vrste komplikacija, kliničkom ishodu lečenja, a pre svega smrtnosti, vidi se da je interval od 40 dana između 2 operacije aneurizme katastrofalan po kvalitet operacije. Dugogodišnje iskustvo neurohirurga može ublažiti ovaj nepovoljni učinak, ali dvostruko lošiji operativni rezultati upravo u grupi iskusnih neurohirurga otvaraju nažalost još jedan faktor koji bi mogao objasniti loše operativne rezultate- vizuelnu verifikaciju kvaliteta klipovanja aneurizme. Procena kvaliteta klipovanja pod mikroskopom čini se u okolnostima retrahovanog mozga i ne nudi garanciju da će po uklanjanju retraktora klip ostati u dobroj poziciji, jer ga edematozni mozak pomera i može usloviti pritisak na krvni sud sa konsekvativnom trombozom. Otud je uvedena intraoperativna upotreba mikrovaskularnog doplera gde se po uklanjanju retraktora precizno meri i evidentira pojava ubrzanog protoka kod stenozе, odnosno turbulentnog kretanja kod resta klipovane aneurizme. Podaci iz literature po-

kazuju da se primenom ove tehnike gotovo 25% vizuelno „dobro klipovanih aneurizmi“ moraju reklipovati kako bi se izbegla pojava resta aneurizme ili infarkta mozga.¹⁰⁻¹¹

Znake postoperativne tromboze ili vazospazma treba pratiti i narednih dana nakon operacije. Medicinski je neispravno svesti ovu kontrolu na činjenje CT-a mozga koji će verifikovati infarkt mozga kao trajnu i nepopravljivu posledicu. Iako nije najpreciznija metoda detekcije narušene cirkulacije za sve pozicije moždane aneurizme, transkranijalni dopler (TCD) kroz takozvani temporalni prozor može značajno pomoći. Detekcija povećane brzine protoka preko 120 m/sec mereno za srednju moždanu arteriju, omogućava da se blagovremeno preduzmu adekvatne terapijske mere.¹²⁻¹⁴

Povećani interval između dve operacije moždanih aneurizmi i proširenje tima lekara uvođenjem mladih neurohirurga imao je za posledicu u ovom radu povećani broj temporelnih klipovanja i njihovo produženo trajanje, produženo trajanje operacije u svim njenim fazama, slabiji kvalitet likvorostaze, produženo trajanje lečenja. Navedene slabosti u svom radu mladi lekari će vremenom prevazići, ali je put do takvog ishoda mnogo izvesniji i brži ukoliko se višestruko povećava broj operacija u kojima učestvuju, što znači da se operativni timovi moraju redukovati na 2 iskusna neurohirurga i dvojicu mladih neurohirurga koji se edukuju.

Istovremeno, dužinu operacije, kvalitet zatvaranja tvrde moždane ovojnice i probleme u zarastanju rane značajno može popraviti primena kvalitetnijeg šavnog materijala, upotreba zamena za tvrdnu moždanu ovojnicu i fibrinskog lepka.¹⁵⁻²²

Imajući u vidu napredak koji se postiže u endovaskularnom tretmanu moždanih aneurizmi primenom kojlova, remodelirajućih balona, stentova, Onyx HD 500, kao i flow diversiona, nema dileme da će procenat hirurški rešavanih rupturiranih aneurizmi i dalje opadati i uskoro biti manji od 15 % svih rupturiranih aneurizmi.²³

U prilog tome idu i podaci iz studije koja obuhvata 7172 pacijenta sa rupturiranim moždanim aneurizmama tretiranim endovaskularnim

procedurama, koja potvrđuje da se funkcionalni ishod endovaskularno tretiranih moždanih aneurizmi stalno poboljšava, pa se udeo nepovoljnog ishoda sa 5,6% u 2000.oj godini menja na 4,7% u periodu 2001. do 2003., da bi u 2004. već bio 3,1%.²⁴ Primenom flow diversion tehnologije u studiji 285 pacijenata sa 317 aneurizmi 12 meseci od intervencije konstatovan je procenat okluzije 82%, morbiditet 12,5%, mortalitet 4,9%, rekurentna hemoragija u 1,4%.²⁵

Iako endovaskularna okluzija ima benefite i prednosti u odnosu na klasičnu tehniku klipsovanja aneurizmi, postoje posebne situacije koje iziskuju operativno lečenje, jer je ono bezbednije i efikasnije. Tako u slučaju aneurizme zadnje komunikantne arterije sa paralizom okulomotornog nerva, hirurško lečenje karakteriše veći procenat oporavka u odnosu na klasičan koiling aneurizme.²⁶ Takođe je poznato da aneurizme manje od 3 mm nose visok rizik rupture tokom koilinga, pa se savetuje njihovo hirurško zbrinjavanje.²⁷

Masivno krvarenje uz rupturisane aneurizme (Fisher gradus IV), prodor krvi u komorni sistem, nose rizik izraženog vazospazma ili hidrocefalusa, koji iziskuje uspostavljanje likvorne cirkulacije i uklanjanje krvi aspiracijom iz bazalnih cisterni u cilju povećanja preživljavanja.²⁸

U svetlu činjenice da starosna struktura stanovništva odgovara sve starijoj populaciji, a klasično operativno lečenje aneurizme kod starijih ljudi daje lošije rezultate, jasno se nameće zaključak da će broj operisanih aneurizmi biti sve manji na račun endovaskularno rešavanih.²⁹

Pošto je gotovo 40% aneurizmi u zoni prednje komunikantne arterije, a upravo je ta pozicija aneurizmi najindikovanija za endovaskularnu okluziju, jasno je da će broj aneurizmi za operativno lečenje i dalje opadati.³⁰

Pad kvaliteta hirurškog zbrinjavanja moždanih aneurizmi koji je zabeležen u ovom radu, nameće zaključak da je neophodno operativno zbrinjavanje aneurizmi usmeriti prema manjem broju neurohirurga i time povećati učestalost njihovog operativnog rada, ali istovremeno stalno povećavati broj endovaskularno rešenih mož-

danih aneurizmi, jer je takvo lečenje uspešnije u svakom pogledu od tehnike otvorene hirurgije.

Zaključak

Primena endovaskularne okluzije aneurizmi rezultovala je 2-3 puta ređim operativnim angažmanom neurohirurga u njihovom rešavanju. Uvećanje tima neurohirurga radi doslednog sprovođenja principa rane operacije angažovanjem mladih neurohirurga koji se bave hirurškim lečenjem moždanih aneurizmi, produžava interval između 2 operacije moždane aneurizme po jednom neurohirurgu na preko 6 nedelja i u krajnjem ima za posledicu produženo trajanje pojedinačne operacije, veći broj komplikacija i smrtnih ishoda, odnosno nezadovoljavajući ishod lečenja rupturiranih moždanih aneurizmi. U cilju očuvanja stečene forme i mikrodisekcione veštine iskusnih neurohirurga, savetuje se da zdravstvena ustanova koja se bavi hirurškim rešavanjem moždanih aneurizmi, formira tim od maksimalno 2 iskusna neurohirurga i 2 mlada neurohirurga na edukaciji, tim pre što će procenat endovaskularno rešenih aneurizmi biti u stalnom porastu. Istovremeno, neophodno je prihvatiti kao doktrinarni princip pravilo evaluacije kvaliteta klipovanja aneurizme primenom mikrovaskularnog doplera i praćenje pojave postoperativnog vazospazma ili tromboze primenom transkranijalnog doplera.

Neophodno je stalno povećavati procenat endovaskularno rešenih moždanih aneurizmi, jer je takav način lečenja skopčan sa manjim morbiditetom, i boljim ishodom lečenja.

Literatura

1. Bourekas EC, Newton MB, Figg GM, Slone HW. Prevalence and rupture rate of cerebral aneurysms discovered during intra-arterial chemotherapy of brain tumors. *Am J Neuroradiol.* 2006; 27(2):297-9. PMID: 16484396
2. Investigators TISoUIA. Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339(24):1725-3. PMID: 9867550
3. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke.* 1996; 27(4):625-9. PMID: 8614919

4. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*. 1989; 20(6):718-24. PMID: 2728035
5. Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Muizelaar JP. Endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2006; 59(5 Suppl 3):139-47. PMID: 17053596
6. Alsheklee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S. Hospital Mortality and Complications of Electively Clipped or Coiled Unruptured Intracranial Aneurysm. *Stroke*. 2010; 41(7):1471-6. PMID: 20522817
7. Cowan JA Jr, Ziewacz J, Dimick JB, Upchurch GR Jr, Thompson BG. Use of endovascular coil embolization and surgical clip occlusion for cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg*. 2007; 107(3):530-5. PMID: 17886551
8. Maurice-Williams RS, Lafuente J. Intracranial aneurysm surgery and its future *J R Soc Med*. 2003; 96(11):540-3. PMID: 14594960
9. McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ. Comparative Effectiveness of Unruptured Cerebral Aneurysm Therapies: Propensity Score Analysis of Clipping Versus Coiling. *Stroke*. 2013; 44(4):988-94 . PMID: 23449260
10. Stendel R, Pietilä T, Al Hassan AA, Schilling A, Brock M. Intraoperative microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(1):29-35. PMID: 10601397
11. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, Albuquerque FC. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2012; 116(1):135-44. PMID: 22054213
12. Dorsch NW. Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage *Curr Opin Crit Care*. 2002; 8(2):128-133. PMID: 12386513
13. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke*. 2001; 32(10):2292-2298. PMID: 11588316
14. Goddard AJ, Raju PP, Gholkar A. Does the method of treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(6):868-72. PMID: 15146002
15. Patel MR, Louie W, Rachlin J. Postoperative Cerebrospinal Fluid Leaks of the Lumbosacral Spine: Management with Percutaneous Fibrin Glue. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17(3):495-500. PMID: 8881244
16. Chauhan C, Frances GA, Kemeny AA. The avoidance of surgery in the treatment of subarachnoid cutaneous fistula by the use of an epidural blood patch: technical case report. *Neurosurgery*. 1995; 36(3):612-3. PMID: 7753365
17. Tamasauskas A, Sinkūnas K, Draf W, Deltuva V, Matukevicius A, Rastenyte D, Vaitkus S. Management of cerebrospinal fluid leak after surgical removal of pituitary adenomas. *Medicina (Kaunas)*. 2008; 44(4):302-7. PMID: 18469507
18. Menovsky T, de Vries J, Bloss HG. Treatment of post-operative subgaleal cerebrospinal fluid fistulas by using fibrin sealant: Technical note. *J Neurosurg*. 1999; 90(6):1143-5. PMID: 10350267
19. Kassam A, Horowitz M, Carrau R, Snyderman C, Welch W, Hirsch B, Chang YF. Use of tisseel fibrin sealant in neurosurgical procedures: Incidence of cerebrospinal fluid leaks and cost-benefit analysis in a retrospective study. *Neurosurgery*. 2003; 52(5):1102-5. PMID: 12699553
20. Hoh BL, Chi YY, Lawson MF, Mocco J, Barker FG. Length of stay and total hospital charges of clipping versus coiling for ruptured and unruptured adult cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database 2002 to 2006. *Stroke*. 2010; 41(2):337-42. PMID: 20044522
21. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg*. 2008; 108:1163-1169. PMID: 18518722
22. Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA. Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: the first annual J. Lawrence pool memorial research symposium controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2008; 62(1):183-93. PMID: 18300906
23. Leake CB, Brinjikji W, Kallmes DF, Cloft HJ. Increasing treatment of ruptured cerebral aneurysms at high-volume centers in the United States. *J Neurosurg*. 2011;115:1179–83. PMID: 21961924
24. Naggara ON, Lecler A, Oppenheim C, Meder JF, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: a systematic review of the literature on safety with emphasis on subgroup analyses. *Radiology*. 2012; 263:828–35. PMID: 22623696
25. Fargen KM, Hoh BL. Flow diversion technologies in evolution: A review of the first 4 generations of flow diversion devices. *World Neurosurg*. 2014;81:452–3. PMID: 24456827
26. Yanaka K, Matsumaru Y, Mashiko R, Hyodo A, Sugimoto K, Nose T. Small unruptured cerebral aneurysms presenting with oculomotor nerve palsy. *Neurosurgery*. 2003;52(3):553-557. PMID: 12590679
27. Nguyen TN, Raymond J, Guilbert F, Roy D, Bérubé MD, Mahmoud M et al. Association of endovascular therapy of very small ruptured aneurysms with higher rates of procedure-related rupture. *J Neurosurg* 2008;108:1088–92. PMID: 18518708
28. Bendel P, Koivisto T, Kononen M, Hänninen T, Hurskainen H, Saari T et al. MR imaging of the brain 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: randomized study comparing surgical with endovascular treatment. *Radiology* 2008;246:543–52. PMID: 18056855
29. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):427-433. PMID: 19329361
30. Ikeda DS, Marlin ES, Shaw A, Sauvageau E, Powers CJ. Endovascular management of anterior communicating artery aneurysms. *Neurosurg Clin N Am*. 2014 Jul;25(3):437-54. PMID: 24994083.

ISPITIVANJE KORELACIJE TIREOSTIMULIŠUĆEG HORMONA SA SUPSTITUCIONOM TERAPIJOM KOD PACIJENATA LEČENIH OD HIPOTIREOZE

Goran Cvetanović

Kabinet za nuklearnu medicinu, Internistička služba, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Retrospektivnom studijom ispitivan je odnos između supstitucione terapije levotiroksinom i serumske koncentracije TSH (Tireostimulišući hormon) kod pacijenata sa hipotireozom, pre i u toku godine dana od uvođenja terapije.

Bilo je 129 pacijenata, 105 žena i 24 muškarca, starosne dobi od 26 do 78 godina. Pacijenti su podeljeni u četiri grupe 46 sa atrofičnim tireoiditisom, 59 sa Hashimoto tireoiditisom, 11 sa postoperativnom hipotireozom (totalna tireoidektomija: kod 5 pacijenata sa Gravesovom bolešću i 6 sa polinodoznom strumom) i 13 pacijenata sa hipotireozom posle radiojodne terapije.

Svi su prošli naš standardni protokol za pacijente sa hipotireozom (anamneza, klinički pregled, ultrazvučni pregled, određivanje hormona FT4, TSH, TPO-Ab i osnovna laboratorijska obrada sa određivanjem holesterola i triglicerida a pojedinim pacijentima su određivani Tg-Ab i TR-Ab i scintigrafija sa 99mTc-pertechnetatom). TSH je određivan pre započinjanja terapije levotiroksinom 2, 6 i 12 meseci posle.

Rezultati pacijenata, tj. koncentracije TSH nakon 6 i 12 meseci su razvrstani u četiri grupe: dobro supstituisani, sa hipotireoidnim ispadima, sa hipertireoidnim ispadima i mešoviti oblici. Dobro supstituisanih bilo je 82%, a ostalih 18%.

Može se zaključiti da se postiže dobra supstitucija levotiroksinom kod pacijenata sa spontanom ili jatrogenom hipotireozom, ali prisutvo 18% pacijenata sa koncentracijama TSH, koje nisu zadovoljavajuće, obavezuje nas na oprez i češće kontrole.

Ključne reči: Hipotireoza, levotiroksin-Na, tireostimulišući hormon, supstituciona terapija

SUMMARY

This retrospective study examined the relationship between levothyroxine replacement therapy and serum concentrations of TSH (thyroid stimulating hormone) in patients with hypothyroidism before and during the days of initiation of therapy.

There were 129 patients, 105 women and 24 men, aged 26 to 78 years. Patients were divided into four groups of 46 with atrophic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis with 59, 11 with postoperative hypothyroidism (total thyroidectomy: 5 patients with Graves' disease and multinodular goiter with 6) and 13 patients with hypothyroidism after radioiodine therapy.

All patients passed our standard protocol for patients with hypothyroidism (medical history, clinical examination, ultrasound examination, the hormones FT4, TSH, TPO-Ab and basic laboratory evaluation with determination of cholesterol and triglycerides and individual patients were determined Tg-Ab and TR-Ab and scintigraphy with 99mTc - pertechnetate). TSH was measured prior to initiation of therapy with levothyroxine and 2, 6 and 12 months after.

Results of patients, that is TSH concentration after 6 and 12 months, were classified into four groups: well-substituted with hypothyroidism outbursts, with hyperthyroid outages and mixed forms. Good substituted were 82% and the remaining 18%. It can be concluded that enhancing the substitution of levothyroxine in patients with spontaneous or iatrogenic hypothyroidism is good, but the presence of 18% of patients with TSH concentrations that are not satisfactory obliges us to be cautious and to have more often controls.

Keywords: Hypothyroidism, levothyroxine-Na, thyroid-stimulating hormone, replacement therapy

UVOD

Hipotireoza je sindrom hipometabolizma sa nedovoljnom proizvodnjom ili neadekvatnim dejstvom tireoidnih hormona. Hipotireoidizam se može klasifikovati na osnovu vremena javljanja (kongenitalni ili stečeni), prema mestu na kome se javlja poremećaj (primarni, sekundarni,

tercijarni i kvaternerni) i prema težini kliničke slike (manifestni - klinički i blag-subklinički). Može još biti prolazni i trajni.^{1,2}

Najčešći uzroci su: autoimunski limfocitni tireoiditis, posle radiojodne terapije, posle operacije, indukovan lekovima, u vezi sa jodom, infiltrativni, kongenitalni, izazvan hipofizo-hipotalamusnim bolestima i zbog rezistencija na tireoidne hormone.^{3,4}

Adresa autora: Dr Goran Cvetanović, Kabinet za nuklearnu medicinu, Internistička služba, Opšta bolnica Leskovac. E-mail: gcvetanovic@open.telekom.rs

Klinička slika kod manifestnog oblika je skup karakterističnih simptoma i znakova: umor, nepodnošenje hladnoće, dobijanje na težini, oslabljeno pamćenje, depresije, sindromi uklještenja nerava, mišićna slabost, poremećaji menstruacija, dijastolna hipertenzija, struma, periorbitalni edem, zatvor, suva koža, usporeni srčani rad, promuklost, usporeni mentalni procesi.^{5,6}

Dijagnoza se postavlja određivanjem TSH i eventualno slobodnih tireoidnih hormona sa antitireoidnim antitelima.

Terapija tiroksinom se primenjuje u cilju nadoknade nedovoljne sekrecije štitaste žlezde do normalnih, fizioloških koncentracija TSH i slobodnih frakcija tireoidnih hormona.^{1,5}

CILJ

Ispitati odnos između nivoa supstitucione terapije tiroksinom i serumske koncentracije TSH kod pacijenata sa hipotireozom, pre i tokom godine dana od započinjanja terapije

PACIJENTI I METODE

a) Pacijenti

Ispitivanje je rađeno u vidu retrospektivne studije, kojom je obuhvaćeno 129 pacijenata, lečenih od hipotireoze u tireoidološkoj ambulanti kabineta za nuklearnu medicinu bolnice u Leskovcu, u periodu od 2004. do 2012. godine. Starosna dob pacijenata je od 26 do 78 godina, a polna distribucija je bila 105 žena, sa prosečnom starošću 43,29±8,51 i 24 muškarca, sa prosečnom starošću 56,78±9,34. Obe grupe po polu i grupa u celini su homogene, sa koeficijentom varijacije 16,34% (KV=SD/aritmetička sredina). Nešto je veća starost ženske podgrupe, ali bez statističke značajnosti, p=0,05. Prosečna starost u grupi je 48,63±7,66.

Pacijenti su podeljeni u grupe prema etiologiji: 46 sa autoimunim atrofičnim tireoiditisom, 59 sa Hashimotovim tireoiditisom, 11 sa postoperativnom hipotireozom (totalna tireoidektomija): zbog gravesove bolesti 5 pacijenata i 6 zbog polinodozne strume i 13 pacijenata posle terapije radiojodom, zbog Gravesove bolesti.

Tabela 1. Pacijenti po grupama

Hipotireoza	Atrofični tireoiditis	Hashimoto thyreoiditis	Postoperativna Hipotireoza	Posle terapije radiojodom hipotireoza	Ukupno
Broj pacijenata	46	59	11	13	129

Metode

Ispitivanje seruma pacijenata rađeno je na višekanalnom imunohemijskom analizatoru ACC-ESS 2. Hypersenzitivni TSH je određivan hemiluminiscentnim supstratom, sendvič imunoenzimskim testom. Opseg normalnih vrednosti bio je od 0,4 do 3,5 mlU/L.

Pacijenti su prošli naš uobičajni protokol kod sumnje na hipotireozu: detaljna anamneza, klinički status, ultrazvučni pregled, određivanje TSH, FT4, TPO-Ab osnovna laboratorijska obrada sa određivanjem holesterola i triglicerida a pojedinim pacijentima određivani su Tg-Ab, TR-Ab i rađena scintigrafija sa 99 mTc-pertehnetatom.

TSH je rađen pre, tj. u trenutku postavljanja dijagnoze i 2,6 i 12 meseci posle odpočinjanja supstitucione terapije tiroksinom.

Pri statističkoj obradi podataka korišćeni su sledeći testovi: aritmetička sredina, standardna devijacija, koeficijent varijacije, standardizovano odstupanje- Z vrednost i Studentov t test.

REZULTATI

Rezultati su razvrstani u nekoliko grupa: dobra supstitucija, hipotireoidni i hipertireoidni ispadi i mešoviti oblici.

Tabela 2. Klasifikacija koncentracije TSH od početka do godinu dana posle uvođenja suspitucione terapije

Hipotireoza	Dobra kontrola	Hypertireoidni ispadi	Hypotireoidni ispadi	Mešoviti oblici
Atrofični thyreoiditis	37	4	3	2
Hashimoto thyreoiditis	51	3	3	2
Postoperativna hipotireoza	9	0	2	0
Posle terapije radiojodom	9	1	3	0
Ukupno	106	8	11	4

U svim ispitivanim grupama koncentracije TSH pre terapije levotiroksinom, u odnosu na koncentracije posle 6, a naročito 12 meseci od uvođenja adekvatne terapije, su se normalizovale sa statističkom značajnošću. ($p < 0,001$).

Tabela 3. Srednje vrednosti koncentracija TSH (mU/L) pre i 6 i 12 meseci posle uvođenja terapije

	Atrofični tireoiditis	Hashimoto tireoiditis	Postoperativna hipotireoza	Posle terapije radiojodom hipotireoza	Ukupna srednja vrednost
TSH pre terapije	78,0	83,0	45,0	34,0	60,0
TSH 6 meseci posle terapije	2,1	1,2	1,6	1,3	1,55
TSH 12 meseci posle terapije	1,1	0,9	1,3	1,5	1,2

DISKUSIJA

Posle analize naših rezultata može se reći da su grupe pacijenata sa atrofičnim i Hashimoto tyreoiditisom imale najveće vrednosti TSH pre terapije levotiroksinom, dok je grupa pacijenata kod kojih je hipotireoza nastala posle operacije (totalna ili skoro totalna tireoidektomija) nešto nižeg TSH od ove grupe a dok su pacijenti sa hipotireozom posle terapije radiojodom imali najniži TSH. Svim pacijentima je uvedena terapija levotiroksinom u početnoj dozi od 50 mikrograma ujutru, pre jela, a povećavana je na 4 do 6 nedelja do postizanja normalnih vrednosti, to se dešavalo u intervalu od 3 do 6 meseci i uočen je statistički značajan pad ($p < 0,01$).

Brže je došlo do normalizacije TSH u pacijenata sa postoperativnom i post radiojodnom hipotireozom nego u pacijenata sa post tyreoiditisom hipotireozom.

Očekivali smo dobru, linearnu korelaciju između nivoa levotiroksina i TSH, ali smo se iznenadili, jer smo zabeležili skretanje TSH ka hipo, ili hiper opsegu, ili i jedno i drugo. Najviše pacijenata sa koncentracijama TSH u hipertireoidnom opsegu bilo je sa atrofičnim tireoiditisom a najmanje sa postoperativnom hipotireozom. Što se tiče skretanja TSH u hipotireoidnom opsegu, rezultati su bili ujednačeni. Mešovitih oblika bilo je samo kod pacijenata sa atrofičnim i Hashimoto tyreoiditisom. U našoj studiji je ukupno

bilo 82% pacijenata sa dobro regulisnom hipotireozom.

Uočili smo da je vreme potrebno za postizanje eumetaboličnog stanja iznosilo tri do šest meseci, to jest posle šest meseci kod svih pacijenata je registrovan TSH u opsegu normalnih vrednosti.

Naše rezultate smo komparirali sa rezultatima iz literature i sa radovima drugih autora na istu ili sličnu temu.

Prof. Trbojević, u članku u Acta clinici apostrofira da mnogo faktora utiče na stabilizaciju odnosa TSH i levotiroksina. Potreba za levotiroksinom opada tokom života, pacijenti lečeni radiojodom i sa Hashimoto tyreoiditisom tokom vremena povećavaju potrebe za levotiroksinom, pacijenti operisani od Gravesove bolesti posle višegodišnjeg lečenja mogu iskazati potrebu za povećanjem doze levotiroksina (dolazi do pada produkcije TSH receptor antitela sa slabljenjem njihovog stimulacijskog efekta na ostatke neoperisanog tkiva i smanjenjem i prestankom sopstvene proizvodnje tiroksina).^{1,7,8}

Paunković navode u svojoj studiji da je od 174 ispitivana pacijenata samo 44% imalo zadovoljavajuće kliničke i laboratorijske rezultate (razlozi su bili prekid terapije zbog lošeg snabdevanja lekom i nedolaženje pacijenata na kontrolne preglede - što u našoj studiji nije bio slučaj) u zaključku navode da hipotireozu nije jednostavno dobro kontrolisati i postavljaju sebi pitanje da li je opravdano biti radikalni u lečenju hipertireoze radiojodom ili operativno.^{9,10}

Prof. Žarković u svom članku navodi da se sa godinama starosti menja gornja granica referentnog opsega za TSH, raste prevalenca TPO antitela, tj. sa starošću tyreoidna disfunkcija raste.¹¹ Obradović M. zaključuje da je relativno lako lečenje hipotireoze glavni razlog shvatanja da ona u suštini ne predstavlja bolest, već način života koji ne predstavlja nikakva specijalna ograničenja.¹²

Prof. Petakov u svom članku opisuje nivoe kontrole tyreoidnih hormona: centralna i lokalna kontrola i tkivni receptori. Sve su to faktori odgovorni za stabilnu koncentraciju TSH.¹³ Trajković M. i autori u svojoj studiji navode specifič-

nosti supstitutione terapije levotiroksinom u gerijatrijskoj populaciji, značaj postepenog uvođenja terapije zbog čestih komorbiditeta i specifičnog psihofizičkog statusa u starijih pacijenata.¹⁴ Rašović S. i autori novode problem kod svog pacijenta, devojčice od 16. godina posle totalne tireoidektomije, sa postizanjem adekvatne supstitucije.¹⁵

ZAKLJUČAK

Često tireoidolozi postavljaju pitanje kako proceniti koncentraciju levotiroksina koja postiže eumetabolično stanje kod pacijenata sa hipotireozom. Tireostimulišući hormon se pokazao kao dobar pokazatelj nivoa supstitucione terapije, što potvrđuju rezultati naše studije. U našoj studiji je bilo 82% pacijenata sa dobro regulisanom hipotireozom, ali je 18% pacijenata bilo nezadovoljavajuće supstituisano, to nas obavezuje da budemo oprezni sa propisanom dozom levotiroksina i intervalima određivanja tireostimulišućeg hormona.

LITERATURA

1. Trbojević B.: Tiroidna žlezda. Čip štampa Beograd, Beograd, 1998.
2. Stefanović L.J., Borota R.: Nuklearna medicina. Medicinski fakultet Novi Sad, 1992.
3. Stefanović S. i ostali. Interma medicina. Medicinska knjiga Beograd- Zagreb, Beograd, 1986.
4. Lepšanović L, Kovač T.: Endokrinologija. Savremena administracija, Beograd, 1996.
5. Harrison T. R.: Principi interne medicine, prvo hrvatsko izdanje. Placebo, Split, 2001.
6. Ilic S.: Interna medicina. Prosveta, Nis, 2004.
7. Popović-Brkić V.: Hipotireoza. Acta clinica. Beograd.
8. Trbojević B., Savić S., Marina Đ., Stojković. Dijagnoza hipotireoidizma. Medicinski glasnik Zlatibor, 2008,13 (26):29-45.
9. Paunković N., Paunković J.: Tireologija kroz poglavlja i vreme. Megatrend Beograd, Beograd, 2004.
10. Paunković N., Paunković J.: Adekvatnost supstitucije tiroksinom kod bolesnika od spontane i jatrogene hipotireoze. Medicinski glasnik Zlatibor, 2010, 15(33): 36-39.
11. Žarković M.: Hipotireoza-dijagnostičke i terapijske dileme. Medicinski glasnik Zlatibor 2007,12(21):
12. Obradović M.: Hipotireoidizam- osnovni principi savremene terapije. Medicinski glasnik Zlatibor, 2006, 11(18):
13. Petakov M.: Nivoi kontrole tireoidnih hormona. Medicinski glasnik Zlatibor, 2012,17 suppl. 44:46-47.
14. Trajković M., Čaparević Z., Kostić S., Ilić M., Nešović M.: Učestalost pojave i terapijski pristup hipotireozu u gerijatrijskoj populaciji. Medicinski glasnik Zlatibor, 2012,17 suppl. 44:57.
15. Rašović S., Maksimović L.J., Marković V.: Hipotireoza posle tireoidektomije - prikaz pacijenta. Medicinski glasnik Zlatibor, 2012,17 suppl. 44:80.

KONGENITALNA DIJAFRAGMALNA HERNIJA - PRIKAZ SLUČAJA -

Milorad Pavlović¹, N. Stefanović², B. Kundalić³, N. Gligorijević⁴, D. M. Pavlović⁵

¹ Služba za patologiju, Opšta bolnica Leskovac

² Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja

³ Medicinski fakultet u Nišu

⁴ doktorant medicine, Medicinski fakultet Niš

⁵ Student, Medicinski fakultet Niš

SAŽETAK

Kongenitalna dijafragmalna hernija predstavlja abnormalnost u razvoju prečage koja se ispoljava kao anatomski defekt, najčešće na zadnjem bočnom delu dijafragme, kroz koji abdominalni organi ulaze u grudnu duplju. Incidencija kongenitalne dijafragmalne hernije iznosi između 1 na 2000 do 1 na 4000 živorodjenih, a mortalitet novorodjenčadi je visoka i iznosi 50-76%.

Cilj rada je podsetiti ginekologe i neonatalne pedijatre na ovu anomaliju u cilju pravovremene dijagnostike i smanjenja smrtnosti. U našem slučaju radi se o neonatusu muškog pola iz kontrolisane trudnoće, dužine 48 cm i težine 2650g. kod koga nakon kratkog plača nastaje stanje asfiksije sa izraženom cijanozom i ekstremnom bradikardijom. Novorodjenče je prebačeno u blok za reanimaciju neonatalnog odeljenja Opšte bolnice Leskovac, a egzistiralo je nakon 5 sati. Na obdukciji po otvaranju grudne i trbušne duplje, uočava se da su digestivni organi trbuha izmešteni u levi hemitoraks. U trbušnoj duplji se nalazi samo deo debelog creva, jetra i slezina. Levi svod prečage prisutan je samo delimično, uočava se veliki defekt u zadnjem spoljašnjem delu. Organi grudne duplje koji bi trebalo da se nalaze u levom hemitoraksu su potisnuti u desni hemitoraks gde su smeštena oba plućna krila i srce u položaju dekstopozicije. Desno plućno krilo je nešto manje, a levo znatno smanjeno, hipoplastično, dok je srce uobičajenog izgleda i veličine. Patohistološkom analizom potvrđena je totalna atelektaza levog plućnog krila, a delimična u desnom sa poljima areacije.

U literaturi se smatra da je nastanak opisane hernije najčešće idiopatski, premda postoje dokazi da se može javiti u sklopu genetskih sindroma ili usled upotrebe teratogenih lekova. Kongenitalnu dijafragmalnu kilu karakterišu različiti stepeni plućne hipoplazije sa poremećajem plućne cirkulacije. Pravovremena prenatalna dijagnostika omogućava smeštaj porodilje u zdravstvenu ustanovu gde je moguće izvesti hiruršku intervenciju po rođenju, što je uslov preživljavanja novorodjenčeta. U našem slučaju novorodjenče je bilo sa teškom hipoplazijom pluća sa transpozicijom velikih krvnih sudova, što je vrlo brzo po rođenju dovelo do smrtnog ishoda, pa i pravovremena hirurška intervencija ne bi promenila ishod.

Ključne reči: Kongenitalna dijafragmalna kila, novorodjenče, dijagnostika.

SUMMARY

Congenital diaphragmatic hernia represents the abnormality in the diaphragm development which manifests as an anatomic defect, most frequently at the back side of the diaphragm, through which abdominal organs enter the thoracic cavity. The incidence of congenital diaphragmatic hernia is between 1 in 2000 and 1 in 4000 new-borns, and the mortality of the new-borns is high (50-76%).

The aim of the research is to remind gynaecologists and neonatal paediatricians of this anomaly with the aim of prompt diagnostics and reduction of mortality. Our case is a male neonate from the regularly checked pregnancy whose length was 48 cm and weight was 2650 g, in whom after the short crying, the condition of asphyxiation appeared with expressive cyanosis and extreme bradycardia. The new-born who had been transported to the reanimation block of the neonatal ward of general hospital in Leskovac, died after 5 hours. On the autopsy, after the opening of thoracic and abdominal cavity, it has been noticed that digestive abdominal organs had been placed in the left hemithorax. Only parts of a colon, liver and spleen were in the abdominal cavity. The left vault of the diaphragm was only partially present, and a great defect has been noticed in the back outer part. Organs of the thoracic cavity that should have been present in the left hemithorax had been repressed into the right hemithorax where both lungs and heart were placed in dextroposition. The right lung was slightly smaller, and the left was significantly reduced and hypoplastic, whereas the heart was a usual size and appearance. By pathohistological analysis, the total atelectasis of the left lung and partial atelectasis of the right lung with parts of aeration were confirmed.

In the literature, it is considered that the appearance of the described hernia is most frequently idiopathic although there are evidences that it might appear as a part of genetic syndromes or during the use of teratogenic drugs.

Congenital diaphragmatic hernia is characterised by different levels of lung hypoplasia with lung circulation disorder. Prompt prenatal diagnostics enables admission of a labouring woman to a health facility where surgical intervention can be performed right after the birth which is the condition for the surviving of a new-born. In our case, the new-born was with severe hypoplasia of the lung with a transposition of main blood vessels that led to fatal outcome right after the birth, so prompt surgical intervention would not have changed the outcome.

Key words: Congenital diaphragmatic hernia, a new-born, diagnostics

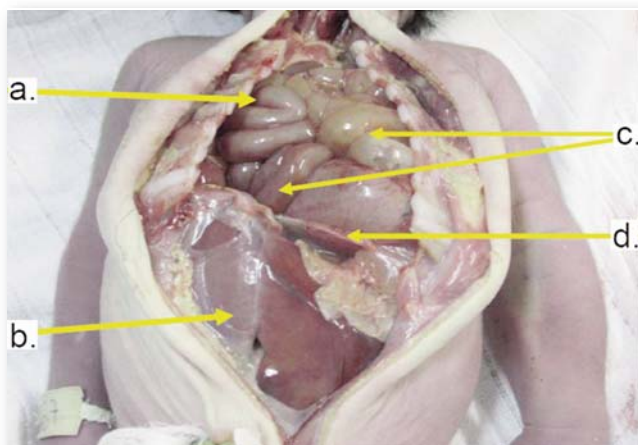
UVOD

Dijafragma je najveći mišić koji učestvuje u disanju i drugi po značaju iza mišića srca. Kada se pojavi poremećaj funkcije dijafragme uvek nastaje sledstveni poremećaj respiracije iako postoje kompenzatorni mehanizmi u telu u slučaju disfunkcije dijafragme, malo se može učiniti ukoliko pomeranje dijafragme nije potpuno ili postoji anatomski defekt u njoj. Pacijentima koji su novorođenčad, ili bebe u prvoj godini života je neophodan adekvatan hirurški tretman.

Kongenitalna dijafragmalna hernija predstavlja abnormalnost u razvoju prečage koja se ispoljava kao anatomski defekt, najčešće na zadnjem bočnom delu dijafragme, kroz koji abdominalni organi ulaze u grudnu duplju. Incidenca kongenitalne dijafragmalne hernije iznosi između 1 na 2000 do 1 na 4000 živorođenih, a mortalitet novorođenčadi je visoka i iznosi 50-76%.

PRIKAZ SLUČAJA

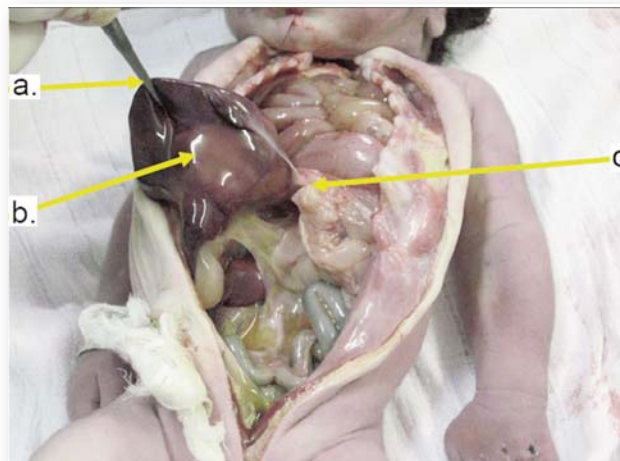
Neonatus muškog pola dužine 48cm i težine 2650 grama, nakon kratkog plača razvija stanje asfiksije sa izraženom cijanozom i ekstremnom bradikardijom. Novorođenče je prebačeno u blok za reanimaciju neonatalnog odeljenja, a egzitiralo je nakon 5 sati. Neonatus je upućen na obdukciju radi utvrđivanja uzroka smrti.



Slika 1. Grudna i trbušna duplja sa organima trbuha smeštenim u levom hemitoraksu (a. grudna duplja, b. trbušna duplja, c. abdominalni organi, d. prečaga)

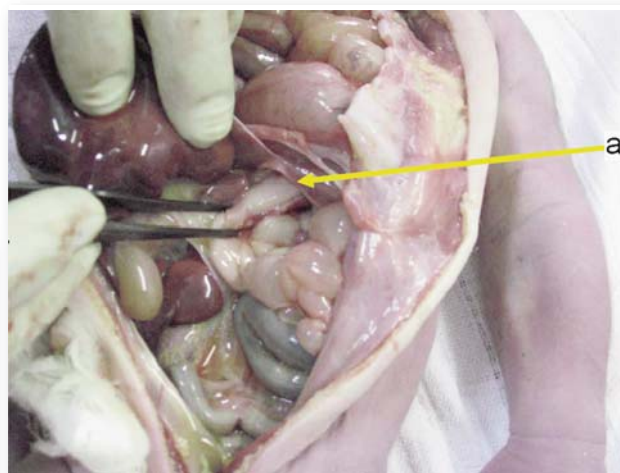
Nakon otvaranja grudne i trbušne duplje je nađeno da su organi trbušne duplje prošli kroz

defekt na levom svodu dijafragme i ispunjavaju levi hemitoraks i deo medijastinuma. U trbušnoj duplji ostala je jetra i deo debelog creva.



Slika 2. Defekt na levom dijafragmalnom svodu (a. Desni svod prečage, b. Jetra, c. Levi svod prečage sa defektom)

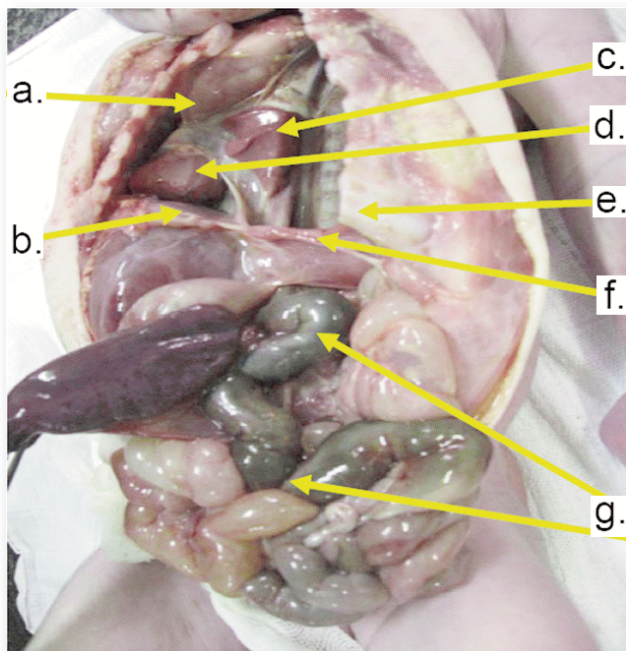
Podizanjem dijafragme i jetre uočava se opsežan defekt na levom svodu u zadnjem spoljašnjem delu. Vide se delovi digestivnog trakta, koji su pored jetre, ostali u trbuhu.



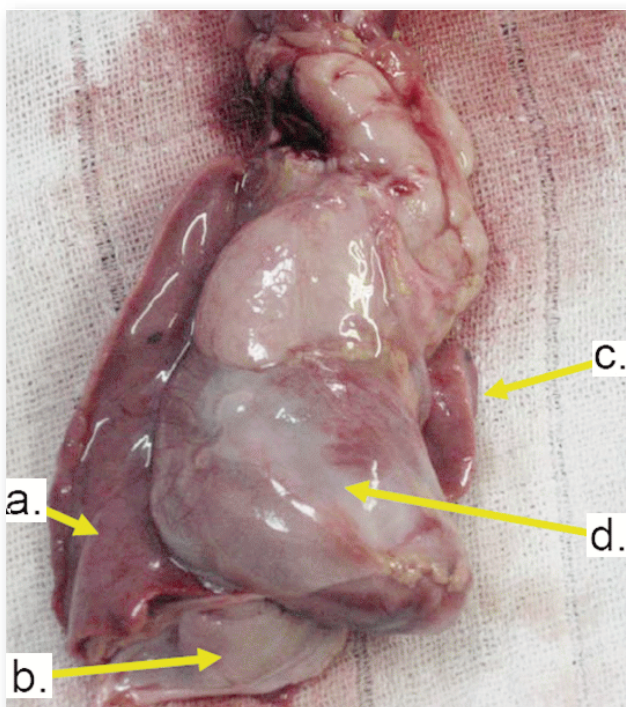
Slika 3. Ovalni defekt na levom svodu dijafragme postavljen spolja i pozadi (a. Levi svod prečage (sa defektom))

Organi trbuha su kroz postojeći defekt levog svoda vraćeni u trbušnu duplju. Vidi se prazan levi hemitoraks sa većim delom medijastinuma. U desnom hemitoraksu smešteni su organi grudne duplje. Desno plućno krilo je smanjeno, srce u desnom položaju i hipoplastično levo plućno krilo.

Srce je uobičajeno razvijeno. Desno plućno krilo je uobičajenog oblika sa dve fisure i tri reznja, lako smanjene veličine. Levo plućno krilo je znatno smanjene veličine – hipoplastično.



Slika 4. Abdominalni organi vraćeni u trbušnu duplju (a. Desni hemitoraks (oba plućna krila i srce), b. Desni svod prečage, c. Levo plućno krilo, d. Srce, e. Levi hemitoraks, f. Levi svod prečage (sa defektom), g. Abdominalni organi)



Slika 5. Izolovani organi grudne duplje (a. Desno plućno krilo, b. Desni svod prečage, c. Levo plućno krilo (hipoplastično), d. Srce)

DISKUSIJA

Kongenitalna dijafragmalna hernija (KDH) je defekt u razvoju dijafragme fetusa koji vodi uklještenju abdominalnih organa u grudnoj duplji. Značajna su oštećenja pluća, srca i gastrointestinalnog trakta.¹ Incidenca je 1 na 2000-5000 žive novorođenčadi. Patogeneza bolesti je kontroverzna u smislu da li je KDH primarna plućna ili patologija dijafragme. Klasično se posmatra kao patološko stanje dijafragme:²

- delimični (nepotpuni) embriološki razvoj dijafragme
- protruzija sadržaja abdomena u toraks
- hipoplazija pluća kao posledica.

U eksperimentalnom modelu na životinjama je pokazano da nitrofen ima teratogeno dejstvo na pluća.³ U radu je prikazana patoanatomska slika klasičnog KDH bez drugih anomalija koji je uzrokovao smrt novorođenčeta. Podaci u literaturi govore da je bez obzira na unapređenje hirurških tehnika i tretman novorođenčadi, malo napretka u preživljavanju i dugotrajnoj bolesti postignuti u poslednje dve dekade.⁵⁻⁷

Rana prenatalna dijagnostika je od fundamentalnog značaja za dalji tretman novorođenčadi.

ZAKLJUČAK

Prisutan je opsežan, ovalni defekt na levom dijafragmalnom svodu.

Levi hemitoraks i deo medijastinuma ispunjeni su trbušnim organima.

Desno plućno krilo, srce i levo plućno krilo su u desnom hemitoraksu.

Levo plućno krilo je znatno smanjene veličine i hipoplastično.

Srce je u dekstopoziciji.

LITERATURA

1. Gilbert E.: Diaphragmal hernia in embryo & fetal pathology. Barnes & Debich-Spicer, Cambridge university press. 2004, 486-488
2. Harrison et al.: Fetal diaphragmatic hernia: pathophysiology, natural history and anatomy. Clin. Obstet gynecol, 1980, 29:490-501.
3. Keizer et al.: Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrogen model of congenital diaphragmatic hernia. Am y pathology. 2000, 158(4):1299-1306.
4. Patel N. A. and Suthar P. P.: Late presentation of congenital diaphragmatic hernia (CDH). A rare case report, egypt y radical nucl. med. 2014; 45(3):663-666
5. Stage G., Fenton A., Jaffray B.: Nihilizm in 1990 s: The true mortality of congenital diaphragmatic hernia. Pediatric 112, 532-535, 2003
6. Pober B. R. Over view of epidemiology genetic birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. Am y med. genet. C Semin med genet 2007; 145c: 158-171
7. Russael M. K. , Longni M, Wells j et al. Congenital diaphragmatic hernia candidate genes derived from embryonic transcriptomes. PNAS 2012;109 (8):2978-2983

NAŠE ISKUSTVO U REHABILITACIJI LEZIJE BRAHIJALNOG PLEKSUSA

Zoran Radenković¹, B. Pešić², Lj. Spasić², B. Radenković²

¹ Specijalna bolnica za rehabilitaciju, Sijarinska Banja

² Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Uvod: Najčešći uzrok plexopatije su traume (mehaničke kompresije), ređe neoplazme i inflamatorni procesi. Osnovni patološki nalaz je aksonska degeneracija i segmentna demijelinizacija. Klinički se karakteriše motornim i senzitivnim poremećajima i hiporefleksijom.

Naš slučaj prikazuje muškarca starog 80 godina koji je povređen padom sa visine pri čemu je došlo do luksacije levog ramenog zgloba, koja je lečena konzervativno gipsanom mobilizacijom u trajanju 20 dana. Nakon skidanja gipsa ustanovljena je traumatska paraliza plexus brachialis. Na našem prvom pregledu leva ruka visi uz telo poput klatna, bez ikakvih pokreta, prisutan bol i otok leve šake.

Metode: U okviru ambulantno polikliničkih usluga Specijalne bolnice za rehabilitaciju u Sijarinskoj Banji sprovedena je ambulantna fizikalna terapija (EF Trentala, Est, krio i kinezi terapija), tri serije u trajanju od po 21 dan sa pauzama od 10 dana između serija. Nakon nedelju dana pojavljuju se prvi inicijalni pokreti. Kinezi terapija započeta pasivnim vežbama nakon toga aktivno potpomognutim da bi nakon treće serije sprovedene terapije rađene i aktivne vežbe.

Rezultat: Aktivna elevacija i abdukcija leve ruke u punom obimu, delimično ograničena spoljna rotacija levog ramena, funkcionalna pokretljivost radiokarpalnog zgloba i prstiju - formira pesnicu. Verifikovano EMNG nalazom na početku terapije. Na kontrolnom EMNG-u je dokazan vrlo izražen oporavak plexus brachialis. Korišćeni aparati: Galvomed 20 ic EI i Student simulator STP EI.

Zaključak: Paraliza posle povrede plexus brachialis, koji je po lokalizaciji praktično anatomski nezaštićen, su impresivne i veoma stresne za pacijenta. Ovim radom je pokazan veoma dobar oporavak traumatske plexopatije plexus brachialis unutar šest meseci.

Ključne reči: traumatska plexopatija plexus brachialis, ambulantna rehabilitacija

SUMMARY

Introduction: The most common cause of plexopathy is trauma (mechanical compressions), and rarer causes are neoplasm and inflammation processes. The basic pathological finding is axonal degeneration and segmental demyelination. Clinically, it is manifested by motor and sensitive disorders and hyporeflexion.

Our case shows an 80-year-old man, who was injured by the fall from a height due to which the luxation of the left shoulder joint appeared, which was treated conservatively by plaster cast mobilisation lasting 20 days. Having removed the plaster cast, the traumatic paralysis of plexus brachialis was established. On our first examination, the left arm was hanging beside the body like a pendulum without any movements but the pain and the swelling of the left hand were present.

Methods: Within the ambulance policlinic services of the special hospital for rehabilitation in Sijarinska spa, ambulance physical therapy was conducted (EF Trentala, Est, cryo and kinesiotherapy) - three series of 21 days with a 10-day break between the series. After a week, first initial movements appeared. Kinesiotherapy started with passive exercises and then it was supported by the active ones and then after the conducted third series, active exercises were also done.

Results: Active elevation and abduction of the left hand in full size, partially limited outer rotation of the left shoulder, functional movement of radiocarpal joint and fingers - it could form a fist. It had been verified by EMG analysis in the beginning of the therapy. On the control EMG, a very expressed recovery of plexus brachialis was proved. Used apparatus: Galvomed 20 ic EI and Student simulator STP EI.

Conclusion: Paralysis after the injured plexus brachialis, which is according to its location partially unprotected, are impressive and very stressful for the patient. By this research, a very good recovery of traumatic plexopathy of plexus brachialis within 6 months has been shown.

Key words: traumatic plexopathy of plexus brachialis, ambulance rehabilitation

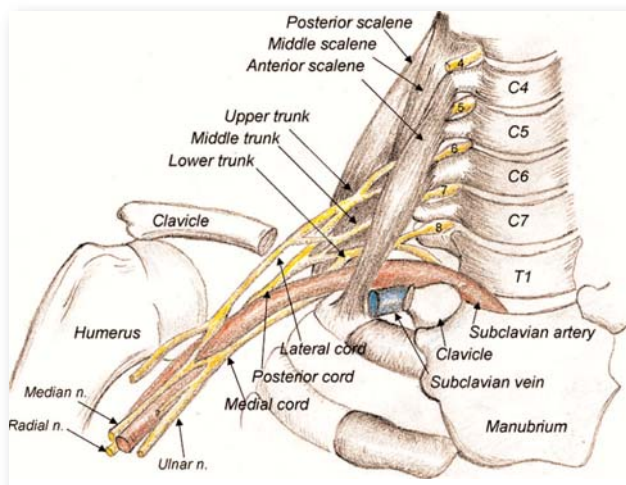
UVOD

Rehabilitacioni potencijal osobe ne može se posmatrati izolovano od posledica odsustva rehabilitacije. Pitanje koje se postavlja specijalisti fizikalne medicine je da li će pacijent od rehabilitacije imati korist koja bi izostala u slučaju da

bude prepušten sam sebi? Istorijat pogoršanja posledica onesposobljavanja i ograničenog učesća imaju glavni uticaj na rezultat rehabilitacije. Neka se stanja popravljaju spontano i rane intervencije mogu dati lažan utisak da je terapija bila efikasna. Ipak rane intervencije mogu uticati na bolji ishod čak i tamo gde izostane potpuni oporavak.³

Adresa autora: Dr Zoran Radenković, spec. fizikalne medicine i rehabilitacije. Specijalna bolnica za rehabilitaciju, Sijarinska Banja. E-mail: zoranlesko37@gmail.com

Snop nerava gornjeg ekstremiteta PB polazi od korenova vratne kičme C5-C8 i uključuje koren Th 1. Nervni korenovi se spajaju u stabla: truncus superior čine korenovi C5C6, truncus medialis koren C7 i truncus inferior C8 Th 1, u daljem toku stabla se račvaju na prednju i zadnju granu. Zadnje grane sva tri stabla formiraju zadnju vrpču. Prednje grane gornjeg i srednjeg stabla formiraju lateralnu vrpču, a prednja grana donjeg stabla nastavlja kao medijalna vrpča. Iz njih nastaju glavni periferni nervi gornjeg ekstremiteta, od medijalne vrpce nastaje n. ulnaris, od zadnje vrpce n. radialis i n. musculocutaneus, a n. medianus nastaje kombinovano od medijalne i lateralne vrpce.



Shema 1. Prikaz plexus brachialis-a

Glavna funkcija perifernih nerava je sprovođenje impulsa od CNS-a ka periferiji i obrnuto. Aksnon predstavlja centralni deo nerva, okolo je perineurium i epineurium, svako vlakno je posebno obavijeno endoneurijumom koji mu daje čvrstinu i mehaničku zaštitu. Nervna vlakna predstavljaju protoplazmatske izraštaje nervnih ćelija koji su smešteni u ganglijama paravertebralno ili u zidovima unutrašnjih organa. Prema građi dele se na mijalinska i amijalinska. Filogenetski starija su amijalinska i kod visoko organizovanih bića nalaze se samo u vegetativnom delu nervnog sistema i senzitivnom delu (nociceptivna vlakna A i C). Mijelinska su mlađa u filogenezi i obavijena su satelitskim ćelijama (Švanove ćelije). Glavni sastojak ove mijelinske košuljice je svingomijelin. Svaka satelitska ćelija obavija aksom u dužini od 1-2 mm. Ovo je ust-

vari izolator. Između Švanovih ćelija nalaze se Ranvijeova suženja koja predstavljaju mesta gde se može izazvati nadražaj nerva. Delovi između suženja (internodium) nisu nadražljivi. Prenos impulsa ide od jednog do drugog suženja preskačući izolator.

Uzroci oštećenja plexus brachialis (PB) su mnogobrojni i raznovrsni: prostrelne rane, nagle trzajne povrede ruke i vrata, porođajne traume, frakture humerusa, dislokacija ramena, produžena opšta anestezija sa nepovoljnim položajem ruke, tumori samih nerava, metastaze, limfomi, zračna terapija u aksili i dr. U kliničkoj slici kod lezija celog pleksusa dominisa slabost ruke u celini, kod parcijalnih lezija nastaje donji ili gornji tip paralize PB.

PB je veoma površno lokalizovan, praktično anatomski nezaštićen, te iz tih razloga često podložan povredama. Najčešće su u pitanju trakcije (istezanje) i avulzije (otkinuće) korenova ili trunkusa.

Pri povredama razlikujemo sledeće gradacije oštećenja nerava: neuropraksija (kontuzija nerva), aksonotmeza (prekid aksona) i neurotmeza (potpuni prekid nerva).

Aksonotmeza – ovojnica nerva je očuvana, distalni deo aksona degeneriše i nekada uspeva konzervativni tretman bez neurohirurške intervencije. Klinički znak oporavka perifernog nerva koji se koristi u kliničkoj dijagnostici je Tinelov znak (perkusiom stabla perifernog nerva u proksimalnom delu pojavljuje se osećaj strujanja sve do granice gde je regeneracija proksimalnog dela uspevala da se u tom vremenskom periodu uspostavi). Kontrolni nalaz EMNG ukazuje i daje uvid u stepen reinervacije. U kliničkoj slici najpre se oporavljaju vlakna za bol, zatim za dodir, a najkasnije motorna funkcija i to po tipu silaznog descendnog oporavka.

Kod aksonotmeze i neurotmeze nastaje Wallerova degeneracija unutar sedam dana od povrede. Proliferacija Schwannovih ćelija nastaje do kraja treće nedelje na distalnom delu nerva. To je, u stvari, početak regeneracije, jer regenerisani akson ulazi u kanale Schwannovih ćelija. Drugim rečima, proksimalni okrajak nerva razvija mnoštvo "klica" koje rastu prema distalnom

degenerisanom delu koga postepeno obavijaju. To su vlakna regeneracije koja su bez mijaelina veoma tanka, rastu 3-4 mm dnevno.²

Plexus brachialis je veoma površno lokalizovan, praktično anatomski nezaštićen, te iz tih razloga je često podložan povredama. Najčešće su u pitanju trakcije i avulzije korenova ili trunkusa.

Tok periferne oduzetosti može se podeliti u tri stadijuma:

- a) Stadijum oduzetosti – traje do prvih znakova reinervacije i različit je u zavisnosti od težine oboljenja ili povrede, mesta oštećenja, uzrasta pacijenta i dr. Osnovni cilj u ovom stadijumu je sprečavanje težih neuromuskularnih i koštano zglobnih oštećenja (kontrakture, hiperpokretljivost, brisanje memorije pokreta, zaostatak u radu paralizovanog ekstremiteta i dr.
- b) Stadijum oporavka – počinje pojavom reinervacije, odnosno regeneracije perifernog nerva. Cilj kinezi terapije je senzomotorna re-educacija.
- c) Stadijum trajnih posledica – nastupa nakon godinu do dve od nastanka periferne paralize. Zadaci kinezi terapije i medicinske rehabilitacije su smanjenje trajnih posledica putem kompenzacije i substitucije trajno oštećenih funkcija ili poboljšanje funkcija nakon hirurških i ortotskih mera.

Kinezi terapija kod oštećenja PMN započinje upoznavanjem sa svim podacima iz medicinske dokumentacije pacijenta (anamneza), nakon čega sledi procena funkcionalnog stanja i sposobnosti, određivanje zadataka kineziterapije i izbor i primena metoda kineziterapije.

Ispitivanje funkcionalnog stanja i sposobnosti pacijenta se određuje kroz sledeće postupke:

- registrovanje trofičkih i cirkulatornih smetnji
- analiza statike
- ispitivanje mišićne snage
- ispitivanje obima pokreta u zglobovima
- ispitivanje senzibiliteta
- merenje obima ekstremiteta
- merenje dužine ekstremiteta
- analiza dinamike.

Ispitivanje se usmerava na regiju, odnosno na nerv koji je oštećen i mišiće koje inervišu oštećeni nerv. Na osnovu kliničke slike i kineziološke analize, pored opštih karakteristika lezije PMN (tonus, trofika, senzibilitet, ispitivanje tetivnih refleksa i ispitivanje patoloških refleksa) određujemo preciznu lokalizaciju lezije nerva.

Oštećenje aksilarnog živca (laesio n. axillaris). N. axillaris nastaje iz C5-C6 korena. Inervišu m. deltoideus te je pri njegovoj leziji abdukcija ramena onemogućena. Najčešća oštećenja su traumatske prirode, ređe zapaljenjske i vrlo retko metaboličke.

Oštećenje n. musculocutaneusa. Takođe, ima u svom sastavu C5 i C6 koren. Inervišu m. biceps brachii i m. brachialis. Oštećenje živca može biti prouzrokovano traumatskim ili zapaljenjskim procesima. Veoma retko se sreću metabolička oštećenja. Lezija ovog nerva dovodi do oštećenja fleksije i supinacije podlakti. Fleksija se tada izvodi kao trik pokret u semi položaju između pronacije i supinacije, i to aktivnošću m. brachioradialis. Klinički nalazimo slabost ovih mišića koja može biti lakšeg ili težeg stepena. Jasna je hipotrofija, smanjen obim pokreta i ugašen tetivni refleks m. biceps brachii.

Oštećenje radijalnog živca. N. radialis ima korensko poreklo od C6, C7, C8 i delimično C5. Deli se na dve grane: površnu i duboku. Najčešće lezije su u visini aksilarne jame, gde se nalazi površno. U kliničkoj slici daje jasan znak „viseće šake“. M. triceps brachii najčešće ostaje pošteđen jer su vlakna za njegovu inervaciju postavljena nešto dublje. Kod ove lezije treba prvo sprovesti preventivne mere u cilju sprečavanja istezanja veoma slabih mišića ekstenzora i istovremeno sprečiti skraćivanje fleksora.

Oštećenje n. mediani. N. medianus ima korensko poreklo C6, C7, C8 i Th1. Slabost, tj. lezija ovog nerva daje: slabost pronacije, fleksije šake, nemogućnost izolovane fleksije u prvom i drugom prstu, atrofija tenara, trofične promene na noštima i oštećen senzibilitet na volarnoj strani kažiprsta i srednjeg prsta. Pri pokušaju savijanja šake u pesnicu, šaka ostaje tako da je kažiprst savijen samo u osnovnom zglobovima, a palac ostaje opružen (ruka propovednika).

Oštećenje n. ulnarisa. N. ulnaris ima korensko poreklo C7, C8, Th1. Klinička slika pokazuje da pacijent ne može da izvede sledeće pokrete: fleksiju krajnjih falangi IV i V prsta. Poremećena je funkcija abdukcije prstiju. Atrofija međukoštanih prostora (kandžasta šaka). Senzibilitet je oštećen uglavnom za mali prst.

METODE

Ovim radom prikazujemo tok rehabilitacije traumatske plexopatije nakon završenog ortopedskog lečenja luksacije levog ramenog zgloba muškarca starog 80 godina, nastale padom sa visine.



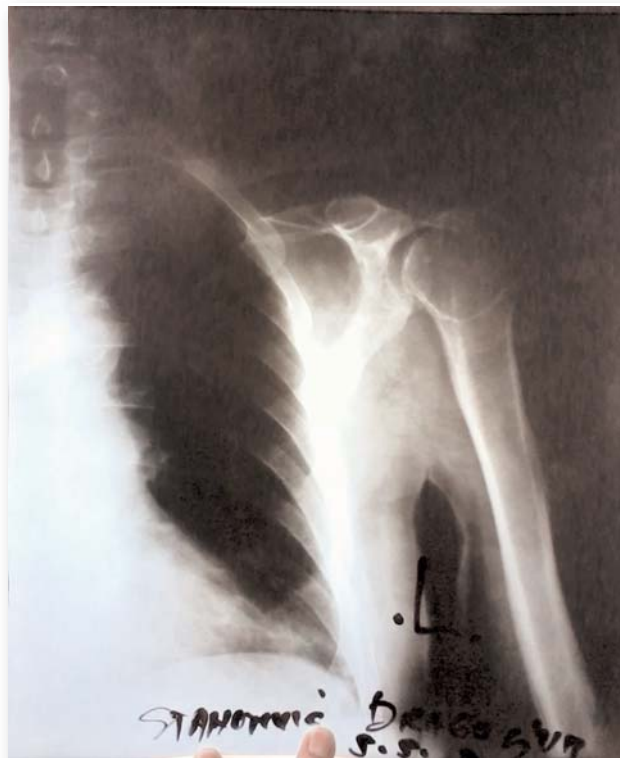
Slika 1. Rtg levog ramenog zgloba pre repozicije

Nakon skidanja gipsa ustanovljena je traumatska paraliza PB.

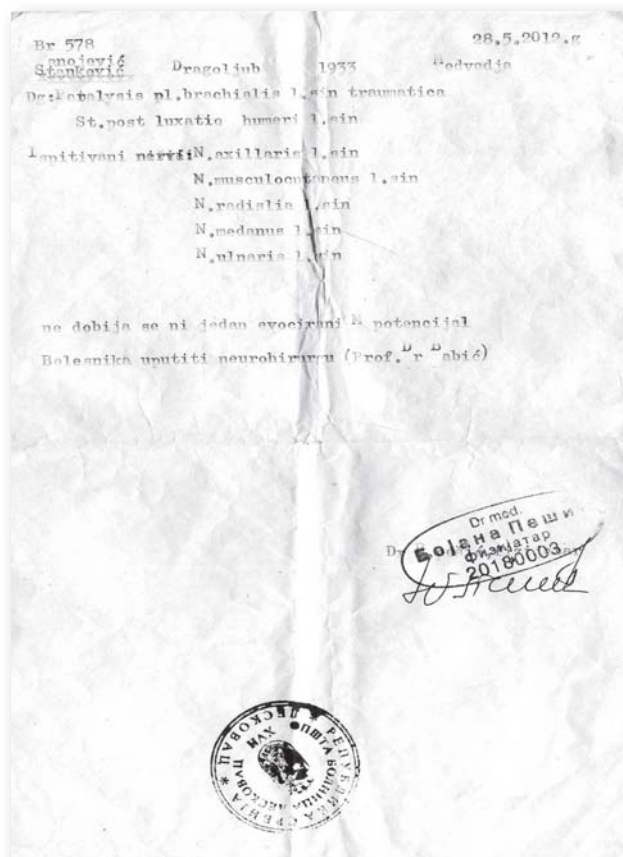
Na prvom pregledu leva ruka visi uz telo poput klatna, bez ikakvih pokreta, otok leve šake i ograničeni pasivni pokreti u levom ramenu.

U okviru ambulantno polikliničkih usluga Specijalne bolnice za rehabilitaciju u Sijarinskoj Banji sprovedena je ambulantna fizikalna terapija

(EF Trentala, Est, krio i kinezi terapija), tri serije u trajanju od po 21 dan sa pauzama od 10 dana između serija.



Slika 2. Rtg levog ramenog zgloba posle repozicije

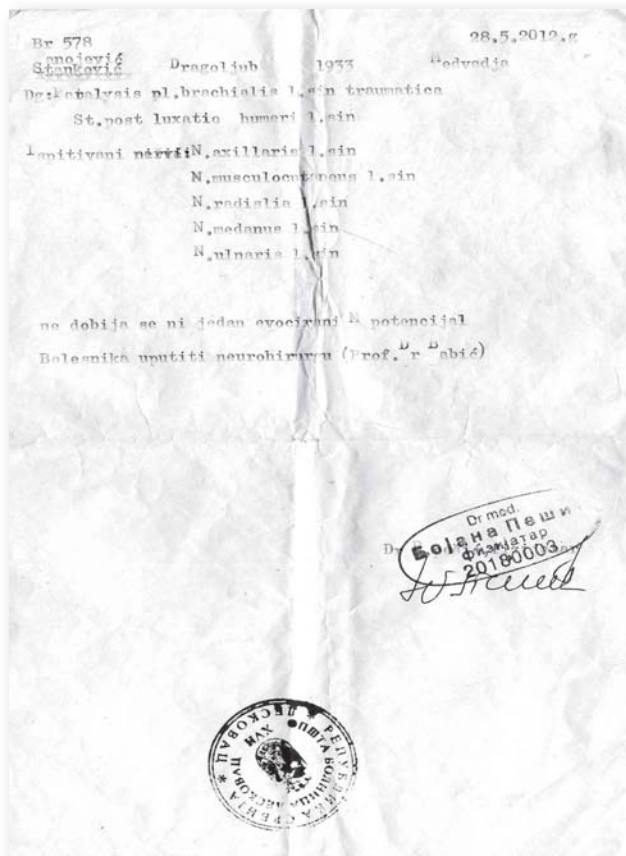


Slika 3. EMNG

U prvoj seriji rađena je EF Trentalom za levu šaku, Est za n. radialis i n. ulnaris leve ruke (T 500 ms R 2000 ms), krio masaža leve šake u trajanju od 5 minuta, kinezi terapija – pasivne vežbe za levu šaku i levo rame. Nakon nedelju dana pojavljuju se prvi inicijalni pokreti.

U drugoj seriji rađena je SG za levu ruku, Est n. radialis i n. ulnaris leve ruke (T 250 ms R 500 ms), krio masaža leve šake u trajanju od 5 minuta, kinezi terapija - pasivne vežbe za levu šaku i levo rame. Nakon druge serije aktivni pokreti fleksije i ekstenzije šake, nepotpuno formira pesnicu, GMS do ocene 2+ po MMT-u.

U trećoj seriji rađena je SG za levu ruku, Est n. axilaris, n. radialis i n. ulnaris leve ruke (T 250 ms R 500 ms), krio masaža leve šake u trajanju od 5 minuta, kinezi terapija - aktivno potpomognute vežbe za levu šaku i levo rame. Nakon treće serije aktivni pokreti fleksije i ekstenzije šake, potpuno formira pesnicu, GMS do ocene 3- po MMT-u. Korišćeni aparati: Galvo-med 20 ic EI i Student simulator STP EI.



Slika 4. Kontrolni EMNG nakon sprovedene ambulantne rehabilitacije

REZULTAT

Aktivna elevacija i abdukcija leve ruke u punom obimu, delimično ograničena spoljna rotacija levog ramena, funkcionalna pokretljivost radiokarpalnog zgloba i prstiju - formira pesnicu. Na kontrolnom EMNG elektrofiziološki dokazan vrlo izražen oporavak PB (Slika 4).

ZAKLJUČAK

Paralize posle povrede PB, koji je po lokalizaciji praktično anatomski nezaštićen, su impresivne i veoma stresne za pacijenta. Ovim radom je pokazan veoma dobar oporavak traumatske pleksopatije PB unutar šest meseci.

Važno je istaći da se bez rehabilitacije smanjuje nezavisnost funkcionisanja i kvalitet života.

LITERATURA

1. Žarko Nikolić, Povrede ekstremiteta, lečenje i medicinska rehabilitacija, Drasler partner, 2009. Beograd, Stručna knjiga
2. Olga Kostić, Fizikalna medicina i rehabilitacija, Udžbenik, 2002. Niš
3. Bela knjiga fizikalne i rehabilitacione medicine u Evropi. Maj 2008, Udruženje fizijatara Srbije, Klinika za FMR, KC Srbije. Pelikanprint, Niš.
4. Milorad Jevtić, Klinička kineziterapija, Medicinski fakultet Kragujevac, 2001. 307-316.
5. Balneoclimatologia, maj 2014. vol. 38, broj 1. Timski rad u rehabilitaciji. Poster "Traumatska pleksopatija brahijalnog plexusa – prikaz ambulantnog lečenja, str. 180.

REVIJALNI RADovi

GENETSKA OSNOVA HIPERTENZIJE

Goran Cvetanović¹¹ Služba za internu medicinu sa dermatologijom, Opšta bolnica Leskovac, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Hipertenziju u Srbiji ima 46,5% odraslog stanovništva. Uzroci nastanka hipertenzije su različiti: genetska komponenta, faktori životne sredine i nezdrave navike. Oni se najčešće međusobno prepliću i dovode do HTA. Genetska osnova HTA je veoma kompleksna zbog toga što se ne može izdvojiti jedan pojedinačni gen koji bi imao vodeću ulogu u nastanku HTA, već je u tom procesu upleteno mnogo gena koji doprinose svojim blagim uticajem povećanju KP.

U familijarnim studijama 30-50% analiziranih KP može se pripisati genetskom nasleđivanju i oko 50% se pripisuje faktorima sredine. Mnogobrojne studije koje su proučavale uticaj gena na patogenetske mehanizme HTA svrstale su poremećaje metaboličkih puteva u 3 grupe: 1) poremećaj metaboličkih puteva koji učestvuju u metabolizmu Na⁺ u bubrezima (mutacije na genima SCNN1B, SCNN1G, WNK1, WNK4, KLHL3, CUL3 su samo neke koje dovode do ovog poremećaja); 2) poremećaj metaboličkih puteva steroidnih hormona, uključujući mineralokortikosteroidne receptore (mutacije gena CYP11B1, CYP11B2, CYP 17A, HSD11B2, NR3C2, KCNJ5); 3) polimorfizam gena sistema renin-angiotenzin.

Genetski pristup HTA ima za cilj da definiše patogenezu bolesti i otkrije ciljni molekul za terapijsku intervenciju.

Ključne reči: hipertenzija, geni, Na⁺ kanali, mineralokortikosteroidi, aldosteron, sistem renin-angiotenzin.

SUMMARY

Hypertension is present in 46,5% of residents in Serbia. The causes of hypertension are various: genetic component, environmental factors and unhealthy habits which are most frequently perplexed and can lead to HTN. Genetic basis for HTN is very complex because a particular gen which has the leading role in HTN cannot be separated, but many genes that contribute with their gentle influence on the BP rise are included.

In family studies, 30-50% of analysed BP can be attributed to genetic heredity and around 50% is attributed to environmental factors. Many studies which examined the influence of genes on pathogenic mechanisms of HTN put metabolic ways of disorders into 3 groups: 1) disorder of the metabolic ways which are included in Na⁺ metabolism in kidneys (mutation on genes SCNN1B, SCNN1G, WNK1, WNK4, KLHL3, CUL3 are just some of those who can lead to this disorder); 2) disorder of the metabolic way of the steroid hormones including mineralocorticoid receptors (gene mutation on CYP11B1, CYP11B2, CYP17A, HSD11B2, NR3C2, KCNJ5); 3) polymorphism of the genes in the renin-angiotensin system.

Genetic approach of HTN aims to define pathogenesis of the disease and to discover the target molecule for therapeutic intervention.

Key words: hypertension, genes, Na⁺ canals, mineral corticosteroids, aldosterone, renin-angiotensin system.

UVOD

Krvni pritisak (KP) u ljudskom organizmu ima ulogu u odžavanju funkcije kardiovaskularnog sistema.

Dva činioca koja određuju vrednosti KP su minutni volumen i periferni vaskularni otpor. Svi faktori koji svojim delovanjem dovode do povećanja jednog ili oba činioca prouzrokuju povećanje krvnog pritiska. Prema kriterijumima Evropskog udruženja za hipertenziju arterijska hipertenzija (HTA) je definisana kao sistolni pritisak >140 mmHg i dijastolni >90 mmHg.^{1,2}

EPIDEMIOLOGIJA HIPERTENZIJE

Povišeni krvni pritisak ili hipertenzija je najčešći faktor rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet širom sveta. Povišeni krvni pritisak ima 26% odraslih ljudi u svetu. Procene su da će do 2025. godine ovaj broj porasti do 29%.³ Istraživanja pokazuju da 33,5% odraslog stanovništva Severne Amerike ima HTA.⁴ Prema Istraživanju zdravlja stanovnika Republike Srbije u 2006. godini 46,5% odraslih stanovnika Srbije imalo je povišen sistolni i/ili dijastolni KP ili je uzimalo antihipertenzive. Tokom 2000. godine u Srbiji je 44,5% stanovnika imalo hipertenziju.⁵ Iz ovih podataka vidimo da postoji trend rasta HTA kod nas i da je procenat oboljevanja kod

nas veći u odnosu na svet i Evropu. Hipertenzija je najveći faktor rizika za moždani udar, infarkt miokarda, srčanu insuficijenciju, aritmije, bubrežnu insuficijenciju, slepilo i druge ozbiljne zdravstvene probleme, što dovodi do 22 000 smrtnih slučajeva svake godine u SAD.³

PODELA HTA

Hipertenzija se prema nastanku može podeliti u dve grupe: primarnu (esencijalnu) i sekundarnu. Esencijalna hipertenzija je bez jasno utvrđenog organskog uzroka i na nju otpada 95% od ukupnog broja hipertenzije. Sekundarna hipertenzija je hipertenzija jasno utvrđenog organskog uzroka i na nju otpada oko 5% svih oblika hipertenzije.¹

FAKTORI RIZIKA ZA HTA I NASLEĐE

Faktori koji predisponiraju pojavu HTA su genetski, starost, pol, telesna masa, fizička neaktivnost, upotreba cigareta, stres, nepravilna ishrana. Genetska predispozicija, faktori životne sredine i nezdrave navike se međusobno prepliću i dovode do HTA, tako da u nastanku HTA postoji multifaktorijalnost. Studije u kojima su učestvovali blizanci pokazuju da HTA ima jaku genetsku osnovu.³

Genetska osnova HTA je veoma kompleksna zbog toga što se ne može izdvojiti jedan pojedinačni gen koji bi imao vodeću ulogu u nastanku HTA već je mnogo gena upleteno i svojim blagim uticajem doprinose povećanju KP. U familijarnim studijama 30-50% analiziranih vrednosti KP može se pripisati genetskom nasleđivanju i oko 50% faktorima sredine.⁶

Iako je HTA najveći uzročnik morbiditeta i mortaliteta njegova patogeneza ostaje uglavnom nepoznata. Genetski pristup HTA ima za cilj da definiše patogenezu bolesti i otkrije ciljni molekul za terapijsku intervenciju. Brojnim genetskim istraživanjima, koja su imala za cilj proučavanje HTA, došlo se do saznanja da u osnovi HTA leže:

1) izmenjeno funkcionisanje metaboličkih puteva koji učestvuju u metabolizmu Na⁺ u bubrežima,

2) izmenjeno funkcionisanje metaboličkih puteva steroidnih hormona uključujući mineralokortikosteroidne receptore i

3) polimorfizam u lokusu angiotenzinogena koji je uključen u patogenezu esencijalne HTA.^{3,7}

Bitni fiziološki činioci u održavanju KP jesu mineralokortikosteroidni hormoni i sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Mineralokortikosteroidi, od kojih je najznačajniji aldosteron, učestvuju u metabolizmu Na⁺, K⁺, održavanju homeostaze vodonikovih jona i utiču na vrednosti KP. Aldosteron deluje na bubrege dovodeći do resorpcije Na⁺ jona u tubulima, a istovremeno podstiču izlučivanje K⁺ i H⁺ jona iz organizma. Pad koncentracije Na⁺ i povećanje koncentracije K⁺ u ekstracelularnoj tečnosti je stimulus za lučenje aldosterona.

Značajno mesto u kontroli lučenja aldosterona ima sistem renin-angiotenzin. Smanjenje zapremine ekstracelularne tečnosti dovodi do lučenja renina iz bubrega koji razlaže angiotenzinogen u angiotenzin I. Pod uticajem angiotenzin konvertujućeg enzima angiotenzin I prelazi u angiotenzin II koji deluje vazokonstriktorno na arteriole i povećava KP. Angiotenzin II stimuliše lučenje aldosterona koji reguliše volumen plazme, povećava resorpciju Na i Cl, bikarbonata i vode, a pojačavaju lučenje K⁺ i H⁺ jona.⁸

Izmenjeno funkcionisanje metaboličkih puteva koji učestvuju u metabolizmu Na⁺ u bubrežima

Na površini pojedinih ćelija nalaze se proteinski kompleksi nazvani epitelijalni Na⁺ kanali (ENaC). Ove ćelije nazvane epitelijalne ćelije nalaze se u mnogim tkivima organizma, uključujući bubrege, pluća, kolon i znojne žlezde. ENaC kanali transportuju Na⁺ u ćelije. Oni su sastavljeni od α , β i γ subjedinica. Svaka od ovih subjedinica je produkt različitog gena. Geni SCNN1B koji kodira β subjedinicu i SCNN1G koji kodira γ subjedinicu su najčešće pogođeni mutacijama. U bubrežima ENaC kanali otvaraju se u zavisnosti od nivoa Na⁺ u krvi. Ukoliko su vrednosti Na⁺ suviše niske ENaC se otvaraju i omogućavaju ulazak Na⁺ u ćelije. Iz ćelija bubrega u procesu resorpcije ovaj Na⁺ se ponovo

preuzima i vraća u cirkulaciju. Mutacije u SCN-1B dovode do stanja poznatog kao Liddlov sindrom. Ovaj sindrom se karakteriše HTA i hipokaliemijom. Mutacije u SCNN1B dovode do kratke β subjedinice proteina, što dovodi do funkcionalnih promena u kompleksu proteina u procesu signalizacije. Dolazi do bloka u signalizaciji, to rezultuje povećanjem broja kanala po površini ćelija i dovodi do abnormalnog povećanja resorpcije Na^+ koji vezuje vodu i dovodi do HTA. Takođe, dolazi do izbacivanja K^+ iz organizma do hipokaliemije.

Kao rezultat mutacije u SCNN1B genu nastaje hipoaldosteronizam tip 1. Kod ovog poremećaja mutacija u SCNN1B genu dolazi do zamenjene jedne aminokiseline u β subjedinici što rezultuje abnormalno kratkim proteinom koji smanjuje aktivnost ili u potpunosti inaktivira ENaC. Kao rezultat toga javlja se hiponatremija, hiperkaliemija, dehidracija organizma.^{4, 9-11}

WNK1 i WNK4 geni kodiraju citoplazmatsku kinazu koja je eksprimirana u distalnim nefronima. Ova kinaza ima ulogu u homeostazi Na^+ i K^+ . Ona podstiče resorpciju Na^+ i ekskreciju K^+ . Mutacije ova dva gena dovode do Gordonovog sindroma i pseudohipoaldosteronizma koji se manifestuju HTA sa hiperkaliemijom. WNK molekuli imaju bitnu ulogu u održavanju homeostaze elektrolita. WNK kinaze vezuju i fosforilizuju dve protein kinaze OSR1 i STK39 koji vezuje i fosforiluje TSC čime povećava njegovu aktivnost. Sve ovo rezultuje da WNK kinaze modulišu transport vode i elektrolita u distalnim nefronima. STK 39 gen (serintreonin kinaza) interreaguje sa WNK kinazama i katjon hloridima, kotransporterima. Mutacije gena bilo kog molekula ovog lanca dovešće do disregulacije KP. Molekuli TSC, STK39, OSR1 i WNK kinaze su ključni molekuli u patogenezi HTA i novi su ciljni molekuli u lečenju HTA.¹²

KLHL3 gen i CUL 3 gen kodiraju protein koji učestvuje u transportu jona na nivou distalnog tubula. Alternativnim splajsingom mogu nastati različite varijante izoformi. Mutacije ovog gena dovode do pseudohipoaldosteronizma tipa 2 koji se manifestuje HTA, hiperkaliemijom i metaboličkom acidozom.⁴

Metabolizam steroidnih hormona i mineralokortikosteroidnih receptora

Do danas je otkriveno nekoliko gena koji učestvuju u metaboličkim putevima steroidnih hormona. To su geni koji kodiraju enzime koji su uključeni u biohemjskim reakcijama u procesu sinteze mineralokortikosteroida i receptore na kojima hormoni ispoljavaju svoj efekat.

CYP11B1 gen kodira enzim 11 beta hidroksilazu. Ovaj enzim se nalazi u nadbubrežnoj žlezdi. Enzim 11 beta hidroksilaza je uključen u sintezu hormona kortizola i kortikosterona. Enzim potpomaže konverziju 11-deoksikortizola u kortizol i 11-deoksikortikosterona u kortikosteron. Kortikosteron se konvertuje u aldosteron, uz pomoć enzima aldosteron-sintetaze, koju kodira CYP11B2 gen. Zbog mutacija u CYP11B1 genu (najčešće je to preko 80 mutacija) dolazi do nastanka kongenitalne adrenalne hiperplazije. Ovaj poremećaj uzrokovan je nedostatkom 11 beta hidroksilaze. Zbog toga nadbubrežne žlezde proizvode višak muških polnih hormona (androgena). Većina ovih mutacija menja aminokiseline u enzimu 11 beta-hidroksilazi čime umanjuje funkciju enzima. Ozbiljno smanjenje funkcije enzima, ili potpuno odsustvo njegove funkcije, najčešće rezultuje kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom koja se manifestuje HTA, hipokaliemijom i virilizacijom. Mutacije u kojima su omogućene neke enzimске funkcije često rezultuju neklasičnom formom poremećaja.

Genetske promene u genu (obično fuzija CYP11B1 i CYP11B2) dovodi do familijarnog hiperaldosteronizma tip 1. Vezivanjem ACTH za CYP11B1 aktivira se sinteza 11 beta hidroksilaze. Zbog fuzije dva gena prilikom vezivanja ACTH otpočinje sinteza aldosteron-sintetaze. Sintaza velike količine aldosteron-sintetaze dovodi do sinteze viška aldosterona, što vodi ka HTA povezane sa hiperaldosteronizmom tip 1.¹³⁻¹⁶

CYP11B2 gen kodira enzim aldosteron-sintetazu koja učestvuje u sintezi hormona aldosterona. Aldosteron sintetaza učestvuje u tri naizmenične biohemjske reakcije u kojima nastaje aldosteron iz prekursorskih jedinjenja: konverzijom 11-deoksikortikosterona u kortikosteron, konverzija kortikosterona u 18-hidroksikortiko-

steron i konverzija 18- hidroksikortikosterona u aldosteron. Poremećaji koji nastaju mutacijom ovog gena uglavnom dovode do nedostatka aldosteron-sintetaze. Ove mutacije dovode do sinteze enzima sa oslabljenom funkcijom ili sa potpunim odsustvom funkcije. Sve to rezultuje nedovoljnom produkcijom aldosterona i narušavanjem homeostaze elektolita (nemogućnost da se resorbuje Na^+ i Cl^- a izluči K^+). Ovaj dizbalans jona leži u osnovi simptoma i znakova ovog poremećaja koji uključuje slabost mišića, nizak KP, mučninu, povraćanje, umor, dehidraciju organizma.

Normalne varijacije (polimorfizam) u CYP11B2 genu povezane su sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, uključujući HTA, ishemijski moždani udar, aritmije (atrijalne fibrilacije) kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Istraživači ukazuju da razlike u kontroli KP potiču od polimorfizma gena u CYP11B2.^{14,15,17,18}

CYP 17A1 gen kodira enzim steroidnu 17 α hidroksilazu. Ovaj enzim učestvuje u metabolizmu lekova, sintezi holesterola, steroida i drugih lipida. Lokalizovan je u endoplazmatičnom retikulumu. Ključni je enzim u procesu sinteze mineralokortikosteroida, glukokortikoida, androgena i estrogena. Mutacije ovog gena povezane su sa disfunkcijom enzima 17 α hidroksilaze i adrenalnom hiperplazijom. Kliničke karakteristike su HTA, hipokaliemija, hipogonadizam.⁴

HSD11B2 gen kodira 11 beta hidroksisteroid dehidrogenazu. Postoje dve izoenzimske forme koje katalizuju interkonverziju kortizola i kortizona. Tip 2 11 β -HSD uglavnom konvertuje kortizol u kortizon, dok tip 1 11 β -HSD ima dvosmernu aktivnost. Fiziološku ulogu ima samo kortizol koji se vezuje za receptore mineralokortikosteroida i izaziva mineralokortikosteroidne efekte.

Normalna aktivnost 11 β HSD je od ključnog značaja za preveniranje prekomernog efekta mineralokortikosteroida kortizola. Mutacije u HSD 11B2 genu rezultuju smanjenom aktivnošću ili potpunim odsustvom funkcije 11 β HSD što dovodi do hipermineralokortikosteroidne hipertenzije, što je jedan od patogenetskih mehanizama HTA.¹⁹

NR3C2 gen kodira mineralokortikosteroidni receptor. Mutacija ovog gena dovodi do pseudo-hipoaldosteronizma, jer aldosteron ne može ispoljiti svoj efekat. Ovo stanje nastaje zbog nedostatka odgovora na aldosteron, a vrednosti aldosterona su povišene zbog nedostatka povratne inhibicije.²⁰

KCNJ5 gen kodira G protein koji vrši unutrašnju kontrolu K^+ . Mutacije u ovom genu ometaju selektivnost filtera koji kontroliše unutrašnju koncentraciju K^+ , što uzrokuje ulazak Na^+ , ćelijsku depolarizaciju i otvaranje Ca^{++} kanala što rezultuje produkcijom aldosterona. Mutacija ovog gena uzrokuje familijarni hiperaldosteronizam tip 3. Dva glavna fiziološka regulatora sinteze aldosterona su angiotenzin II i serumske vrednosti nivoa K^+ .²¹

SISTEM RENIN-ANGIOTENZIN

Sistem renin-angiotenzin je još jedan izuzetno važan sistem u kontroli KP. Mnogobrojne studije su kao cilj svog istraživanja izučavale povezanost genetskih varijanti (alela) sistema renin-angiotenzin i HTA. Polimorfizam gena za angiotenzinogen koji sadrži varijante M235T, T174M i G-6A ne povećavaju samo rizik za HTA već i za ishemijsku bolest srca i infarkt miokarda. Takođe, postoji mogućnost da pojedine varijante polimorfnog AGT gena moduliraju senzitivnost na Na^+ što povećava simpatičku nervnu aktivnost ili insulinsku rezistenciju, što ukupno povećava rizik za ishemijsku bolest srca.¹²

Gen za angiotenzinogen se nalazi na 1. hromozomu (1q42-q43) i sastoji se od 5 egzona. Dobro je konzerviran kod svih kičmenjaka. Nekoliko studija je pokazalo korelaciju sa vrednostima AGT u serumu i vrednosti KP. Smanjenje KP primenom antiAGT antitela i povećanje KP injektiranjem angiotenzina nudi ubedljive dokaze koji direktno povezuju AGT i KP. Takođe, zabeležena je veza između AGT i preeklampsije u populaciji SAD, Japana i Evrope. Prva istraživanja vezana za polimorfizam gena za AGT povezan je sa otkrićem polimorfizma u 5' bočnom regionu, egzonomima i intronima gena. Otkriveno je da aleli ovog gena (T174M i

M235T) narušavaju ravnotežu u genu i češće se javljaju kod teško hipertenzivnih bolesnika nego u kontrolnoj grupi. M235T češće korelira sa povećanim vrednostima AGT u plazmi. Neki istraživači su fokus svog istraživanja promenili kada je otriveno da je M235T skoro kompletno neuravnoteženo povezana sa drugom varijantom na -6 regionu. Varijanta -6A u poređenju sa -6G varijantom ima povećanu transkripcionu aktivnost tako da pacijenti sa -6A varijantom imaju povećan broj mRNA za AGT. Velike meta-analize pokazuju da mnoge studije nisu uspele da povežu polimorfizam AGT gena sa HTA. Međutim, belci i azijati koji su homozigoti za -6A/235M varijante za AGT gen imaju relativno povećan rizik u odnosu na one koji su homozigoti za -6G/235M AGT gena. Ovaj relativni rizik nije povećan za Afrikance. Belci i azijati koji su homozigoti za -6A/235T takođe imaju povećane vrednosti AGT u plazmi. Bitno je napomenuti da su 15% belaca, 53% Japanaca i 67% Afrikanaca na Karibima homozigoti za -6A/235T AGT.³

Disfunkcija endotela zbog reaktivnih kiseoničnih molekula (ROS) takođe može prouzrokovati HTA. Genetski polimorfizam gena za azotoksid sintetazu (NOS3) može povećati genetski rizik za koronarni spazam, povećati pulsni pritisak i kognitivnu senilnu disfunkciju.¹²

Modulacija sinaptičke nervne aktivnosti je ključ patogeneze kardiovaskularnih bolesti. Polimorfizam gena za beta 2 adrenergički receptor (ADRB2) je povezan sa prevelikom aktivnošću simpatičkog nervnog sistema i dovodi do HTA i gojaznosti. Visoke vrednosti norepinefrina su povezane sa polimorfizmom za beta 2 adrenoreceptor i često se može razviti bubrežno oštećenje kod negojaznih, normotenzivnih pojedinaca.³

Otkriveni su neki geni koji svojim uticajem doprinose povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti. Pronađena je povećana učestalost C3F gena i pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom.²² Takođe, među pacijentima sa HTA koji imaju C3F gen 40% njih je imalo koronarnu bolest u poređenju sa 6,1% pacijenata koji su imali HTA bez C3F gena. Među pacijentima sa koronarnom bolesti srca C3F gen je prisutan u 72,7%

slučajeva. Studije pružaju dodatne dokaze o pozitivnoj korelaciji C3F alela sa aterosklerozom, a zaključeno je da ovaj alel kod pacijenata sa HTA može da ubrza proces ateroskleroze sa posledičnim prevremenim razvojem vaskularnih komplikacija.²³

Vrednosti KP su značajno povezane sa vrednostima koncentracija adiponektina. Kod pojedinaca sa polimorfizmom gena za adiponektin sa (ADIPOQ) sa HTA koncentracije adiponektina su bile 1/3 od normalnih vrednosti adiponektina u odnosu na pojedince koji su bili homozigoti za "divlji" (očuvan alel).⁴

LITERATURA

1. S.Ilić. Interna medicina. Medicinski fakultet Niš. 2009;625-634
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9):1751-62
3. ME Dickson, CD Sigmund. Genetic Basis of Hypertension. *Hypertension* 2006; 48:14-20
4. G.B.Ehret, M.J.Caulfield. Genes for blood pressure an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart. J* 2013;34(13):951-961
5. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje arterijske hipertenzije. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije. Beograd;2012
6. Butler MG. Genetics of Hypertension. Current status. *J Med Liban.* 2010;58(3):175-8
7. R P Lifton. Genetic determinants of human hypertension. *Proc. Natl.Acad.Sci.USA* 1995;92(19):8545-8551
8. Koraćević D. et al. Biohemija. Savremena administracija. 2003;625-634
9. Cauessa CM et al. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994;367(6462):463-7
10. Chang SS et al. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet.* 1996;12(3):248-53
11. Shimkets RA et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunits of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79(3):407-14
12. T. Katsuya. Genetic basis of hypertension for the development of tailored medicine. *Hypertension Research* 2009;32:643-648

13. Nimkarn S, New MI. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab.*2008;19(3):96-9
14. Williams SS. Advanced in genetic hypertension. *Curr Opin Pediatr.*2007;19(2):192-8
15. Stowasser M, Gordon RD. Familial hyperaldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol.*2001;78(3):215-29
16. Peter M. Congenital adrenal hyperplasia: 11 beta hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med.* 2002;20(3):249-54
17. White PC. Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol.*2004;217(1-2):81-7
18. Nguyeu HH, Hannemann F, Hartman MF, Malunowicz EM, Wudy SA, Bernhardt R. Five novel mutations in CYP11B2 gene detected in patients with aldosterone synthase deficiency type I:Functional characterization and structural analyses. *Mol. Genet Metab.* 2010;100(4):357-64
19. van Uum SH, Hermus AR, Smits P, Thein T, Lenders JW. The role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in pathogenesis of hypertension. *Cardiovasc Res.* 1998;38(1):16-24
20. A. Balsamo et al. Functional characterization of naturally occurring NR3C2 gene mutations in Italian patients suffering from pseudohypoaldosteronism type 1. *European Journal of Endocrinology* 2007;156:249-256
21. Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, Verlio F, Williams TA. Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(2):104-12
22. Schaadt O, Soreusen H, Kroqsgaard AR. Association between the C3F gene and essential hypertension. *Clin Sci (Lond.)*1981;61Suppl 7:363s-365s
23. Kristensen BO, Petersen GB. Association between coronary heart disease and C3F gene in essential hypertension. *Circulation.*1978;58(4):622-5

PROCENA PROFESIONALNIH RIZIKA KOD IZLOŽENOSTI ZAPOSLENIH HEMIJSKIM AGENSIMA

Nela Milenković

Dom zdravlja, Vlasotince

SAŽETAK

U uvodnom delu prikazan je način procenjivanja rizika od strane multidisciplinarnog tima.

Cilj rada je da se ukaže na veliku ulogu specijaliste medicine rada i lica za bezbednost i zdravlje na radu u proceni rizika na radnom mestu gde su zaposleni izloženi hemijskim agensima.

Metod rada se zasnivao na striktnoj primeni zakonskih regulativa koji važe za procenu rizika i izradu Akta o proceni rizika i naših iskustava iz ove oblasti.

U rezultatima rada prikazan je način procene rizika na radnom mestu hemijskog tehničara na odeljenju sanitarne hemije u jednoj zdravstvenoj organizaciji, rizici nastajanja povreda na radu, nastajanja profesionalnih oboljenja i oboljenja u vezi sa radom, mere prevencije, posebni uslovi za rad na ovom radnom mestu i kontraindikacije za rad.

U diskusiji su izneta naša iskustva i mišljenje o tretmanu zaposlenih koji su izloženi hemijskim agensima od strane službe medicine rada.

U zaključku se konstatuje da je radno mesto hemijskog tehničara odeljenja sanitarne hemije radno mesto sa povećanim rizikom i ukazuje na značajnu ulogu specijaliste medicine rada i lica za bezbednost i zdravlje na radu kod procene rizika na radnim mestima gde su zaposleni izloženi hemijskim agensima.

Ključne reči: hemijski agensi, Akt o proceni rizika, specijalista medicine rada, lice za bezbednost i zdravlje na radu.

SUMMARY

The first part shows the method for risk assessment by a multidisciplinary team.

The aim is to point out on the important role of occupational medicine specialists and persons for safety and health at work at risk assessment in the workplace where employees are exposed to chemical agents.

Method was based on a strict application of legal regulations that apply to the assessment of risk assessment procedures and working on risk assessment act and our experience in this field.

The results of the work show the assessment risks in the workplace of a chemical technician in the department of sanitary chemistry in a health care organization, the risks of work injuries, occupational diseases and the emergence of diseases related to work, preventive measures, special requirements for the workplace and the work contraindications.

The discussion presents our experiences and opinions about the treatment of employees who are exposed to chemical agents by the health services.

In conclusion, it is noted that the position of a sanitary chemistry technician at the chemical department is a job at risk. It suggests an important role of the specialist in occupational medicine and persons for safety and health at work at risk assessment at workplaces, where employees are exposed to chemical agents.

Keywords: chemical agents, act on risk assessment, occupational medicine specialist, person for safety and health at work.

UVOD

Sistem bezbednosti i zdravlja na radu zasnovan je na primeni principa prevencije od povreda na radu, oboljenja ili oštećenja zdravlja zaposlenog koji se sprovodi pre početka rada na radnom mestu i u radnoj okolini;

Princip prevencije profesionalnih rizika promovisan je direktivama novog pristupa EU (Direktiva Saveta 89/391/EEC od 12. juna 1989. godine o uvođenju mera za podsticanje poboljšanja bezbednosti i zdravlja na radu, kao i ostale

posebne direktive donete na osnovu člana 16 ove Direktive).

Preduslov za uspešnu primenu i sprovođenje mera za bezbedan i zdrav rad na radnom mestu i u radnoj okolini kod poslodavca je procena rizika od povreda na radu ili oštećenja zdravlja, odnosno oboljenja zaposlenog.

Definicija pojmova

Hemijski agens je svaki hemijski element ili jedinjenje u elementarnom obliku ili u smeši sa drugim supstancama u obliku u kojem se javlja u prirodi ili u obliku u kojem se dobija – sinte-

tizuje, koristi ili ispušta u vidu otpada pri obavljanju bilo koje radne aktivnosti, bez obzira da li je dobijen namerno ili ne i bez obzira na namenu.

Rizik jeste verovatnoća nastanka povrede, oboljenja ili oštećenja zdravlja zaposlenog usled opasnosti ili štetnosti.

Procena rizika je sistematsko evidentiranje i procenjivanje svih faktora u procesu rada koji mogu uzrokovati nastanak povreda na radu, oboljenja ili oštećenja zdravlja i utvrđivanje mogućnosti, odnosno načina sprečavanja, otklanjanja ili smanjenja rizika na radnom mestu i u radnoj okolini.

Radno mesto sa povećanim rizikom jeste radno mesto utvrđeno Aktom o proceni rizika na kome i pored potpuno ili delimično primenjenih mera, postoje okolnosti koje mogu da ugroze bezbednost i (ili) zdravlje zaposlenog;

Akt o proceni rizika jeste Akt koji sadrži opis procesa rada sa procenom rizika od povreda na radu i (ili) oštećenja zdravlja na radnom mestu i radnoj okolini i mere za otklanjanje ili smanjenje rizika u cilju poboljšanja bezbednosti i zdravlja na radu.

Određivanje lica odgovornih za sprovođenje procene rizika

Poslodavac odlukom o pokretanju postupka procene rizika određuje jedno ili više lica odgovornih za sprovođenje postupka procene rizika;

Za vršenje procene rizika poslodavac može da angažuje pravno lice, odnosno preduzetnika sa **licencom u oblasti zdravlja na radu**.

Lica koja su odgovorna za procenu rizika moraju imati ogovarajuću stručnost i znanje – **eksperti u oblasti bezbednosti i zdravlja na radu**.

Multidisciplinarni tim koji procenjuje rizik (njegova veličina zavisi od veličine i delatnosti organizacije) u svom sastavu obavezno treba da ima lice za bezbednost i zdravlje na radu i specijalistu medicine rada kao eksperta ili u okviru službe medicine rada.

Multidisciplinarni tim:

- Vršiti identifikaciju opasnosti i štetnosti;
- Procenjuje stepen izloženosti određenoj opasnosti i (ili) štetnosti u toku radnog vremena;
- Procenjuje verovatnoću nastanka povrede i (ili) oboljenja;
- Procenjuje težinu (posledice) nastalih povreda i (ili) oboljenja;
- Procenjuje nivo rizika nastajanja povreda i (ili) oboljenja i
- Predlaže preventivne mere za sprečavanje ili otklanjanje rizika.

Ukoliko multidisciplinarni tim na osnovu dobijenih rezultata proceni radno mesto sa povećanim rizikom, poslodavac je obavezan da angažuje, na osnovu člana 13 Pravilnika o načinu i postupku procene rizika, ovlašćenu službu medicine rada koja je obavezna da utvrdi posebne zdravstvene uslove koje moraju ispunjavati zaposleni na ovom radnom mestu.

CILJ RADA

Ukazati na veliki značaj učešća odgovarajućih eksperata iz oblasti bezbednosti i zdravlja na radu u proceni rizika na radnom mestu gde su zaposleni izloženi hemijskim agensima;

Da se preporuči da svi zaposleni na radnim mestima gde su izloženi hemijskim agensima, bez obzira na nivo rizika, zbog kumulativnog toksičnog, mutagenog i kancerogenog dejstva, moraju biti pod stalnom kontrolom službe medicine rada uz striktnu primenu svih preventivnih mera.

METOD RADA

Predmet procene rizika je bilo radno mesto hemijskog tehničara na odeljenju sanitarne hemije u jednoj zdravstvenoj organizaciji;

U proceni rizika striktno su primenjivane zakonske regulative koje su propisane Zakonom o BZR i Pravilnikom o načinu i postupku procene rizika na radnom mestu i u radnoj okolini;

U pisanju rada korišćena su i lična iskustva autora iz ove oblasti.

REZULTATI RADA

Multidisciplinarni tim je kod procene rizika na ovom radnom mestu registrovao sledeće **opasnosti i štetnosti**:

- **Mehaničke opasnosti** – rotirajući ili pokretni delovi, slobodno kretanje delova ili materijala, korišćenje opasnih sredstava za rad, ograničenost pravovremenog uklanjanja sa mesta rada;
- **Opasnosti koje se pojavljuju u vezi sa karakteristikama posla** – opasne površine (podovi i površine za rad, mogućnost klizanja);
- **Hemijske štetnosti** – udisanje para, prodor agenasa u telo kroz kožu, opekotine, trovanja;
- **Opasne materije** – gasovi pod povišenim pritiskom u bocama (plin).

Registrovane opasnosti mogu izazvati sledeće povrede:

- **Povrede oka** – leteća strana tela;
- **Posekotine** – kod lomljenja staklenih delova, boce, epruvete;
- **Pad** – okliznuće na vlažnim površinama;
- **Opekotine** – kontakt preko kože sa hemijskim agensom;
- **Intoksikacija** – unošenje hemijskih agenasa inhalacijom (isparenja);
- **Povrede tela u slučaju nekontrolisanog isticanja plina iz boce u okolinu** – oštećenje kože (smrzotine);
- **Povrede kao posledica eksplozije i požara izazvanog butan - gasom.**

Izloženost: svakodnevna;

Verovatnoća: redak događaj;

Težina (posledice) povrede: znatne (medicinski tretman od strane doktora);

Nivo rizika nastajanja povreda: umeren, uslovno prihvatljiv, dopustiv (smanjiti rizik);

Rizik nastajanja profesionalnih oboljenja (prema Pravilniku o utvrđivanju profesionalnih bolesti)

Moguća oboljenja: bronhijalna astma, kontaktni dermatitis;

Štetnosti: kiseline, baze i druge hemijske štetnosti (u organizam se unose inhalacijom i kontaktom preko kože);

Izloženost: svakodnevna;

Verovatnoća: redak događaj;

Težina (posledice) oboljenja: znatne (medicinski tretman od strane doktora);

Nivo rizika: dopustiv, mali (pratiti situaciju);

Rizik nastajanja oboljenja u vezi s radom (prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije)

Moguća oboljenja: hronična nespecifična respiratorna oboljenja, lumbalni sindrom;

Štetnosti: hemijske štetnosti (isparenja koja nastaju tokom hemijskih analiza), nefiziološki položaj tela pri radu;

Izloženost: svakodnevna;

Verovatnoća: redak događaj;

Težina (posledice) oboljenja: znatne (medicinski tretman od strane doktora);

Nivo rizika: dopustiv, mali (pratiti situaciju);

Mere prevencije

1. Mere sigurnosti prilikom rukovanja plinom u bocama

Striktno poštovanje važećih procedura i uputstava kod:

- držanja boca sa plinom;
- manipulisanja sa bocama;
- kontrole opreme;
- popravke boca;
- zamene boca;
- nekontrolisanog oticanja (“šištanja”) plina u prostoriju;
- pojave nekontrolisanog zapaljenja (plamena) na instalaciji i boci;
- pojave požara;
- pružanja prve pomoći ukoliko plin dođe u kontakt sa telom (pojava smrzotina).

2. Kolektivne mere zaštite – adekvatna i ispravna ventilacija;

3. Obučenosť za bezbedan i zdrav rad – savenosť i odgovornosť prema radu;
4. Održavanje higijene radne površine – pranje i isušivanje;
5. Održavanje lične higijene;
6. Organizacione mere za smanjenje izloženosti hemijskim agensima – ograničavanje trajanja izloženosti uz odgovarajuće periode odmora, rotiranje radnika, rekreacija itd;
7. Poštovanje uputstva za bezbedan i zdrav rad;
8. Lične mere zaštite – zaštitne rukavice otporne na hemijske agense i sastava koji ne izaziva alergijske reakcije, radno odelo, kećelja, zaštitne naočare, neklizajuća radna obuća i maske;
9. Zdravstvene mere za otklanjanje, smanjenje ili sprečavanje rizika

a) kontrola zdravstvenog stanja: redovno upućivanje zaposlenih na prethodne i periodične lekarske preglede u skladu sa Pravilnikom o prethodnim i periodičnim lekarskim pregledima zaposlenih na radnim mestima sa povećanim rizikom – tačke: 1.8. ; 2.2. ; 3.4.1 ; 3.4.4.

Periodičnosť pregleda: 12 meseci.

b) Zdravstvena edukacija zaposlenih:

- upoznavanje sa opasnosćima i štetnosćima koje se javljaju na ovom radnom mestu;
- upoznavanje sa načinom pružanja prve pomoći kod nastajanja povreda ili oštećenja zdravlja izazvanih navedenim agensima.

Posebni uslovi (zahtevi) za rad na ovom radnom mestu

Multidisciplinarni tim je ovo radno mesto u sprovedenoj proceduri procene rizika utvrdio kao radno mesto sa povećanim rizikom na kome i pored potpuno i delimično primenjenih mera, postoje okolnosťi koje mogu da ugroze bezbednosť i (ili) zdravlje zaposlenog.

Zdravstveni uslovi (zahtevi):

- a) Psihosenzorne sposobnosťi – očuvana funkcionalna sposobnosť čula vida (dobar vid na blizinu ili daljinu sa ili bez korekcije);

b) Psihomotorne sposobnosťi – očuvana sposobnosť percepcije adekvatnog reagovanja na zahteve rada, prostorne procene i okulomotorne reakcije;

c) psihičke sposobnosťi (karakteristike ličnosti) – intelektualna sposobnosť, sposobnosť koncentracije, emocionalna sposobnosť i stepen odgovornosti na prosečnom nivou (iznad donje granice dozvoljenog);

d) Stanje organa i sistema – očuvana funkcija kardiovaskularnog, respiratornog, nervnog, endokrinog i hematopoetskog sistema i neoštećena koža.

Kontraindikacije za rad: trudnoća, hronične bolesti kardiovaskularnog sistema, respiratornog sistema, bubrega, jetre, hematopoetskog sistema, centralnog nervnog sistema, kože i endokrine bolesti.

DISKUSIJA

Zakon o BZR je jasno regulisao obaveze poslodavca kada se radi o zaposlenima na radnom mestu sa povećanim rizikom (čl. 16 Zakona o bezbednosťi i zdravlju na radu, “Sl. list RS 101/205”);

U praktičnom radu se sreću situacije kada procenjivači rizika utvrde opasnosťi i štetnosťi koje imaju kumulativne toksične, mutagene i kancerogene efekte, koje mogu kod duže ekspozicije izazvati povrede ili oštećenje zdravlja ali radno mesto nije proglašeno kao radno mesto sa povećanim rizikom (nivo rizika dopustiv);

Šta uraditi u ovom slućaju?

Smatramo da eksperti koji su vršili procenu rizika, na osnovu člana 14 Zakona o zdravstvenoj zaštiti, moraju preporučiti poslodavcu da, u odnosu na vrstu opasnosťi i štetnosťi, organizuje zdravstvenu kontrolu zaposlenih na ovim radnim mestima od strane službe medicine rada u intervalu od 3 do 5 godina;

Zaposleni na ovim radnim mestima moraju striktno da primenjuju mere zaštite na radu predložene od strane procenjivača rizika.

ZAKLJUČAK

Radno mesto hemijskog tehničara na odeljenju sanitarne hemije u jednoj zdravstvenoj organizaciji je radno mesto sa povećanim rizikom.

U proceni rizika na radnim mestima gde su zaposleni izloženi hemijskim agensima, pored drugih eksperata iz ove oblasti, neophodno je učešće specijaliste medicine rada.

Zaposleni koji rade na radnim mestima koja nisu procenjena kao radna mesta sa povećanim rizikom, a gde su neprekidno izloženi hemijskim agensima, treba da budu pod stalnom medicinskom kontrolom službe medicine rada zbog toksičnih, mutagenih i kancerogenih efekata ovih agenasa uz striktnu primenu mera zaštite na radu.

LITERATURA

1. Metod za procenu rizika na radnom mestu i u radnoj okolini, Institut za medicinu rada Srbije "Dr. Dragomir Karajović", Beograd, 2008.
2. Govedarica V., Popović V., Stevanović Z. Kvalitet izrade akta o proceni rizika kao predmet sudskomedicinskog veštačenja, Svet rada, Beograd, 2009, vol. 6, br. 3/2009, 2006-9.
3. Popović V., Radić J., Popović A. Optimalni stručni nalaz procene rizika – dragocen dokument kod sudskomedicinskog veštačenja oštećenja zdravlja zaposlenih. Svet rada, vol. 8, br. 2/2011, Beograd, 274-8.
4. Pravilnik o postupku pregleda opreme za rad i ispitivanja uslova radne okoline, čl.15, stav II. Sl.glasnik RS 94/06.

GAMA NOŽ

Rade R. Babić^{1,2}, G. Stanković-Babić^{3,4}, S. Babić⁴,
A. Marjanović⁴, D. M. Pavlović⁴, L. M. Pavlović⁴

¹ Centar za radiologiju KC Niš

² Visoka zdravstvena škola strukovnih studija "Hipokrat" u Bujanovcu

³ Klinika za očne bolesti KC Niš

⁴ Medicinski fakultet u Nišu

SAŽETAK

Gama nož (engleski: gamma knife) je radiohirurški informacijski sistem dizajniran za lečenje tumora mozga, koji donosi potpuno novi pristup radioterapiji i radiohirurgiji. Napredna tehnologija gama noža omogućila je bezbolno lečenje tumora mozga, bez hirurškog otvaranja lobanje bolesnika, već usmerenom i fokusiranom energijom gama zraka radioaktivnog elementa kobalt-60 (Co60). Gama nož predstavlja bezbolnu, neinvazivnu alternativu za pacijente sa inoperativnim tumorom mozga, pacijente sa tumorom koji zahteva složenu hiruršku intervenciju ili pacijente sa alternativnim hirurškim intervencijama.

Ključne reči: gama nož, radiologija, radioterapija, radiohirurgija, Srbija

SUMMARY

Gamma Knife (English: gamma knife) is a radiosurgery information system designed to treat tumors of the brain, which brings a whole new approach to radiotherapy and radiosurgery. Advanced technology gamma knife enabled painless treatment of brain tumors without surgical opening of the skull patients, but directed and focused energy gamma-ray radioactive element cobalt-60 (Co60). Gamma knife represents a painless, non-invasive alternative for those patients with inoperativnim brain tumor, patients with tumors that require complex surgical intervention or patients with alternative surgical procedures.

Key words: gamma knife, radiology, radiotherapy, radiosurgery, Serbia

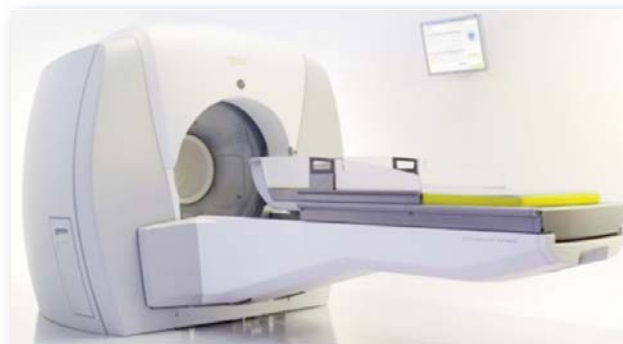
UVOD

Gama nož (engleski: gamma knife) je radiohirurški informacijski sistem dizajniran za lečenje tumora mozga, koji donosi potpuno novi pristup radioterapiji i radiohirurgiji (slika 1).¹⁻¹⁰

Napredna tehnologija gama noža omogućila je bezbolno lečenje tumora mozga, bez hirurškog otvaranja lobanje bolesnika, već usmerenom i fokusiranom energijom gama zraka radioaktivnog elementa kobalt-60 (Co60) kroz 201 otvor. Zračenje gama nožem je precizno, usmereno na sam tumor.

Lečenje onkoloških bolesnika gama nožem smanjuje rizik od komplikacija i dugotrajnih oporavaka koji su ustaljeni kod tradicionalne neurohirurgije.

Po završetku lečenja gama nožem bolesnik se može vratiti svojoj kući, porodici i redovnim svakodnevnim obavezama.



Slika 1.

Gama nož predstavlja bezbolnu, neinvazivnu alternativu za pacijente sa inoperativnim tumorom mozga, pacijente sa tumorom koji zahteva složenu hiruršku intervenciju ili pacijente sa alternativnim hirurškim intervencijama.

IZ ISTORIJE GAMA NOŽA

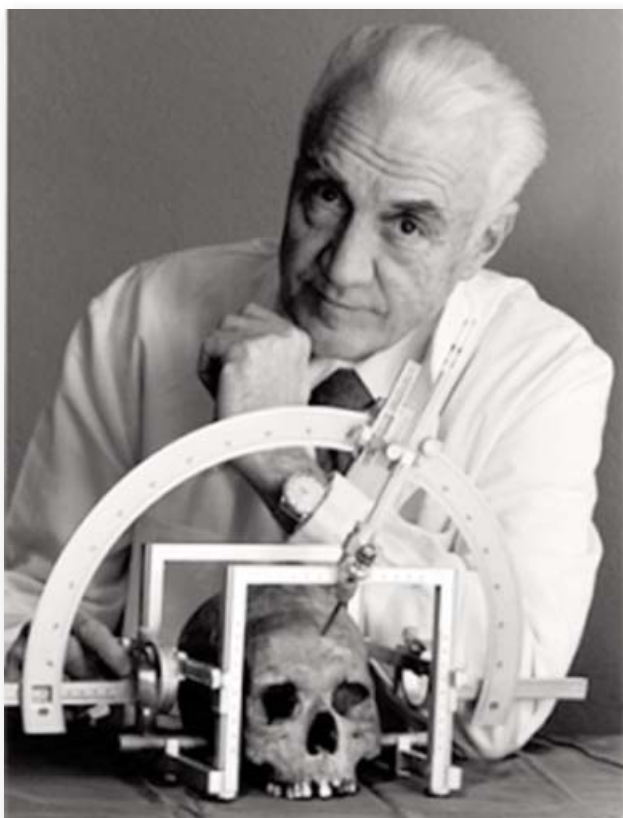
Gama nož je izum švedskog neurohirurga prof. dr Larsa Leksella (Lars Leksell; 23. Novembar 1907. godine Fäsberg, Švedska 1978, Švajcarska (slika 2)).¹⁻³

Adresa autora: Prof. Rade R. Babić, radiolog, Centar za radiologiju KC Niš, Bulevar dr Zorana Đinđića br. 48, Niš.

E-mail: gordanasb@open.telekom.rs

Ideja o gama nožu nastala je 1950. godine u okviru programa "radiosurgery", a realizovana je 1967. godine u švedskom preduzeća Elektra AB u saradnji sa švedskim Institutom Karolinška (Stoholm).

Na slici 3 prikazan je prof. dr Lars Leksell kako pozicionira bolesnika za zračenje na prototipu gama nož "Leksell Gamma Knife" (1967).³



Slika 2.



Slika 3.

INDIKACIJE ZA PRIMENU GAMA NOŽA

Indikacije za primenu gama noža su:

- tumori mozga - meningeom, neurinomi, metastaze;
- adenom hipofize;
- arteriovenske malformacije;
- pinealni tumori;
- trigeminalne neuralgije;
- neurinom akustičkog nerva;
- esencijalni tremor;
- Parkinsonova bolest i dr.

PRICIP RADA GAMA NOŽA

Gama nož koristi zračnu energiju gama (γ -) zraka iz atomskog jezgra radioaktivnog kobalta (Co^{60}). Gama zraci oštećuju, narušavaju ili uništavaju dezoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) tumorskih ćelija, onemogućujući im reprodukciju i rast. Posledica toga je da se smanjuje veličina tumora do potpunog uništenja.

Kod arteriovenskih malformacija krvni sudovi se zatvore u potpunosti posle tretmana gama nožem.

Da bi se primenila energija gama zraka, potrebno je prethodno odrediti pomoću kompjuterizovane tomografije (CT) i/ili magnetne rezonance (MR) mesto tačne lokalizacije tumora.^{9,10}

Nakon CT i/ili MR imidžinga, radioterapijski tim pristupa planu lečenja gama nožem. Radioterapijski tim čine radioterapeut, neuroradiolog, neurohirurg, onkolog, fizičar, rendgentehničar i medicinska sestra. Rezultati CT i/ili MR skeniranja zajedno sa drugim relevantnim informacijama bivaju upotrebljeni od strane fizičara u određivanju doze zračenja gama nožem.

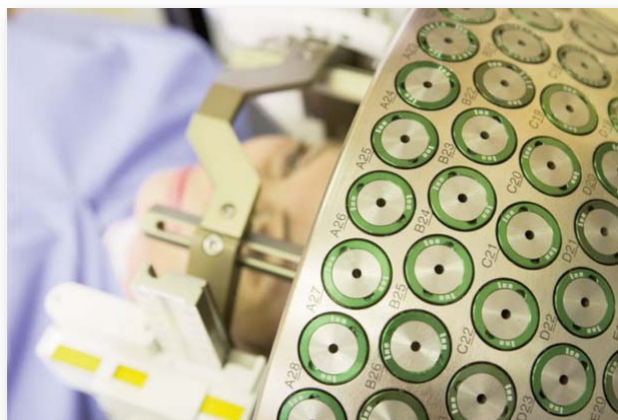
Bolesnik sa tumorom mozga postavlja se na pacijent ploču da leži, a glava se stavlja u perforiranu kacigu (kolimator šlem) sa 201 otvor. Otvori na kacigi usmeravaju i fokusiraju gama zrake gama noža. U zavisnosti od vrste tumora lečenje zračenjem traje nekoliko minuta do nekoliko sati. Generalno, samo jedna seansa lečenja je potrebna za zračenje lezije.

Na slici 4 dat je šematski prikaz rada gama noža. Zelenom bojom su označeni usmereni i fokusirani gama zranci na leziju mozga.⁴

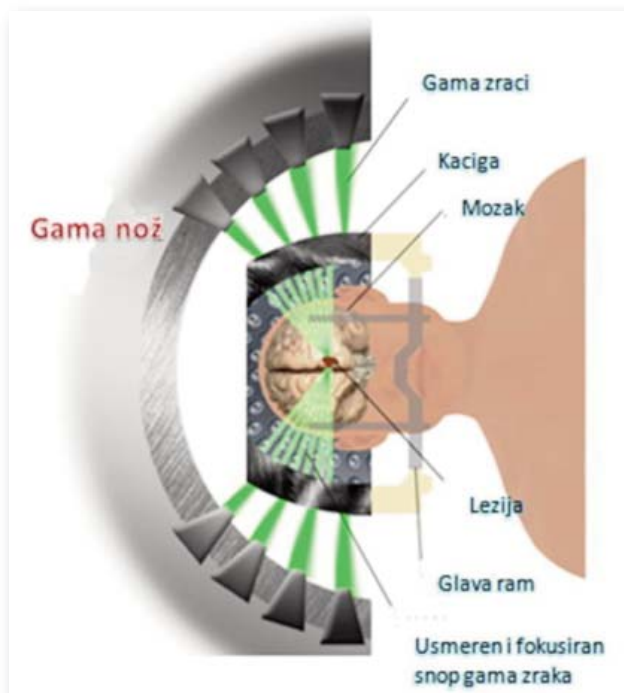
Na slici 5 dat je prikaz pozicioniranja bolesnika u aparatu gama noža.⁴

Na slici 6 prikazan je kolimator sa kobalt 60 punjenjem gama noža.⁵

Gama nož je samo jedan od tri radiosurgeri sistema, ostala dva su linearni akcelerator sistem i proton terapija.



Slika 6.

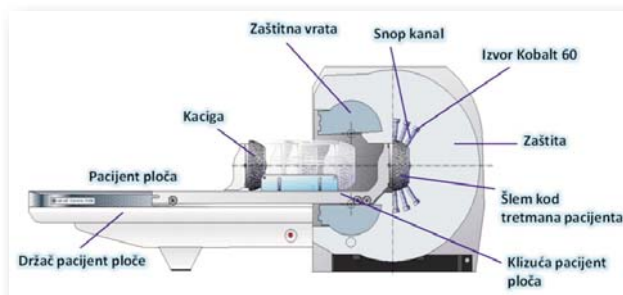


Slika 4.

KONSTRUKCIJA RADIOLOŠKOG NOŽA

Primena digitalne tehnike učinila je radiodiagnostiku, radioterapiju i radiohirurgiju suverenom i dominantnom.

Komponente gama noža su: pacijent sto (pacijent tabla), izvori kobalta 60, snop kanali, šlem kaciga, kaciga, zaštitni omotač aparata (slika 7).



Slika 7.



Slika 5.

PERSPEKTIVA GAMA NOŽA U SRBIJI

Teško je proceniti u kom pravcu će se razvijati sistemi za radiohirurgiju, samim tim i gama noža u budućnosti. Sadašnji gama je napredan koncept gama noža, potpuno suprotan filozofiji savremene radioterapije.

Republika Srbija do kraja 2014. godine nema gama nož, kao i radiološki nož. Sa jedva 270 evra po glavi stanovnika, koliko se godišnje izdvaja za zdravstvo, Srbija, verovatno, kao ni mnogo bogatije zemlje, još dugo neće moći da kupi radiološki nož. Republika Srbija je do kraja 2014. godine najteže pacijente sa tumorima i metastazama na mestima do kojih ne može bezbedno da se stigne hirurškim putem upućivala na radiološki nož u bolnicu "Maslak" (Istanbul,

Turska) o trošku obaveznog zdravstvenog osiguranja. Do 2012. godine u ovoj ustanovi su sajber nožem lečena dva pacijenta o trošku osiguranja Republike Srbije.^{11,12} Republički zavod za zdravstveno osiguranje lečenje radiološkim nožem plaća 7.000 evra po pacijentu, a ako komisija proceni da pacijent ne može sam da putuje na zahvat, koji se inače radi ambulantno, o trošku osiguranja ide i pratilac.

Krajem februara 2015. godine sedma sila sopštila je vest da je Srbija nabavila sredstva u iznosu oko 4.000.000 evra za kupovinu jednog gama noža.^{13,14} Za vremenski period od 2008-2015. godine upućeno je u Tursku na gama nož 722 bolesnika, čije je lečenje Republički fond za zdravstveno osiguranje platio 4.289.000 evra.¹⁴ Da li smo zaista bili toliko siromašni da ranije nismo mogli da nabavimo jedan takav aparat ili najmanje četiri gama noža za svaki Klinički centar u Srbiji po jedan, a da ne govorimo o sajber nožu?

Na Balkanu je Klinički bolnički centar "Zagreb" (Hrvatska) prvi nabavio gama nož (gamma knife). Opremanje ovog dela bolnice koštalo je 5,3 milona evra. Procena je da u država od 4,5 miliona stanovnika, poput Hrvatske, takvo će lečenje godišnje biti potrebno za od 300 do 350 bolesnika, a cena lečenja na teret državnog osiguranja biće 5.000 evra po postupku. Najniža cena lečenja Gamma nožem u Grazu iznosi 9.000 evra, a u Pragu 6.500 evra.

ZAKLJUČAK

Gama nož predstavlja zlatni standard savremene radioterapije i radiohirurgije. Gama nož jedan je od najmodernijih sistema u radioterapiji i radiohirurgiji. Gama nož predstavlja neinvazivnu, visoko energetska zračnu terapiju kod

koje se snopovi gama zračenja kobalta 60 veoma precizno usmeravaju i fokusiraju iz mnogo uglova na leziju mozga. Jedinstven dizajn gama noža omogućava lečenje tumora mozga, što predstavlja jedan potpuno novi pristup u radioterapiji i radiohirurgiji. Gama nož je prvi izbor u radioterapiji i radiohirurgiji tumora mozga.

LITERATURA

1. Gamma Knife technology treats brain diseases without open surgery. <http://www.imaginegreen.org> (poslednje otvaranje mart 2015.)
2. Makuch R: Gamma Knife radiosurgery. <http://www.ele.uri.edu> (poslednje otvaranje mart 2015.)
3. History of the gamma knife. <http://www.gru.edu> (poslednje otvaranje mart 2015.)
4. Gamma knife. <http://www.urmc.rochester.edu> (poslednje otvaranje mart 2015.)
5. An eye technology: gamma knife & cyberknife. <http://www.cduma.com/blog/an-eye-on-technology-gamma-knife-cyberknife> (poslednje otvaranje mart 2015.)
6. Babić RR, Milošević Z, Stanković-Babić G: Web technology in health information system. *Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš*; 2012; 29 (2): 81-87.
7. Babić S: Zdravstveni informacioni sistem. Seminarski rad. Medicinski fakultet Niš. 2012.
8. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A: Radiološki informacioni sistem - brend u radiologiji. U knjizi prof. dr S. Strahinjića, doc dr N. Pavlovića i dr sc. RR Babića - Novi trendovi u nefrologiji. Sven Niš. Niš. 2013.
9. Babić RR, Babić S, Marjanović A: Osnovi magnetne rezonance. *Apollinem medicum et aesculapium* 2014; 12 (1): 45-51.
10. Babić RR, Babić S, Marjanović A, Pavlović MD, Pavlović M, Stanković-Babić G: Magnetna rezonanca. *Materia Medica* 2014; 30 (2):1121-1130.
11. Radivojević B: Sajber nož zaustavlja tumor. Večernje novosti on line. 2012. www.novosti.rs
12. Lečenje sajber nožem o trošku RFZO 2012 <http://www.b92.net/zdravlje/vesti>
13. Gama nož od aprila Srbiji. <http://www.novosti.rs>
14. Lečenje "gama nožem" u Srbiji od avgusta. <http://www.radiobeograd.rs>

ODABRANA TEMA

ROLE OF PSYCHOMETRIC TEST IN ASSESSMENTS OF SEVERITY OF HEPATIC ENCEFALOPATHY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS-PROSPECTIVE STUDY

Tomislav Tasić¹, S. Grgov¹, G. Bjelaković²

¹ Department of gastroenterology and hepatology, General hospital Leskovac

² Clinic for gastroenterology and hepatology, Clinical center Niš

SAŽETAK

Uvod: Hepatička encefalopatija je definisana kao skup reverzibilnih neuropsiholoških poremećaja kod pacijenata sa nepravilnom funkcijom jetre .

Cilj: Proceniti pouzdanost psihometrijskih testova u ocenjivanju ozbiljnosti hepatičke encefalopatije kod pacijenata sa cirozom i njihove korelacije sa kliničkom fazom ciroze, registrovanih EEG promena i varikoziteta jednjaka.

Metode: Klinički parametri i Reitanov psihometrički test su korišćeni za procenu hepatičke encefalopatije. Drugi faktori kao što su biohumoralni parametri i klinički pokazatelji ciroze i portalne hipertenzije su takođe posmatrani. Ozbiljnost ciroze je klasifikovana prema Child kriterijumu. Svi pacijenti su podvrgnuti ultrazvuku abdomena, endoskopiji gornjih organa za varenje i elektroencefalografiji (EEG).

Rezultati: Ukupno 25 pacijenata sa cirozom (20 muškaraca i 5 žena, srednje doba 58 godina) su posmatrani. Najčešći etiološki faktor ciroze je alkohol (76%), praćen kriptogenskom cirozom (8%) ili viralni B i/ili C hepatitis (4%). Postoji značajna korelacija između stepena varikoziteta jednjaka i stepena hepatičke encefalopatije ($p=0,046$). Slično, postojala je i značajna korelacija između stepena encefalopatije i EEG promena, i između stepena hepatičke encefalopatije i kliničke faze prema Child Pugh skali. Postoji pozitivna korelacija između stepena varikoziteta i stepena EEG.

Zaključak: psihometrijski testovi mogu imati značajnu ulogu u proceni stepena hepatičke encefalopatije kod pacijenata sa cirozom jetre. Značajna korelacija stepena varikoziteta jednjaka i stepena EEG promena je pronađena.

Ključne reči: hepatička encefalopatija, psihometrijski testovi, elektroencefalopatija

SUMMARY

Introduction: Hepatic encephalopathy is defined as a set of reversible neuropsychological disturbances in patients with abnormal liver function.

Objective: To assess the reliability of psychometric tests in grading severity of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and their correlation with the clinical stage of cirrhosis, registered EEG changes and esophageal varices.

Methods: Clinical parameters and psychometric test by Reitan were used for grading of hepatic encephalopathy. Other factors like biohumoral parameters and clinical indicators of cirrhosis and portal hypertension were observed too. The severity of cirrhosis was classified according to the Child criteria. All patients underwent the abdominal ultrasound, upper gastrointestinal endoscopies and electroencephalography (EEG).

Results: In total, 25 patients with cirrhosis (20 men and 5 women, mean age 58 years), were studied. The most common etiological factor of cirrhosis was alcohol (76%), followed by cryptogenic cirrhosis (8%) and viral B and/or C hepatitis (4%). There was a significant correlation between the degree of esophageal varices and the degree of hepatic encephalopathy ($p=0.046$). Similarly, there was significant correlation between the degree of encephalopathy and EEG changes, and between the degree of hepatic encephalopathy and clinical stage according to Child Pugh scale. There was positive correlation between the degree of varices and the degree of EEG.

Conclusion: Psychometric tests could have a significant role in the assessment of the degree of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. Significant correlation of esophageal varices grade, and rate of EEG changes was found.

Key words: hepatic encephalopathy, psychometric tests, electroencephalopathy.

Introduction

Hepatic encephalopathy (HE) is a potentially reversible metabolic disorder caused by a malfunction in central nervous system (CNS), which occurs in patients with acute or chronic liver dis-

ease. It covers a wide range of neurological disorders that are classified according to the clinical presentation and etiology. Generally accepted is West Haven classification of HE, which is graded from 0-4. At the beginning of the spectrum is minimal hepatic encephalopathy (grade 0), where is emphasized the role of psychometric tests in its recognition. HE is divided by the

Adresa autora: Dr Tomislav Tasić, Department of gastroenterology and hepatology, General hospital Leskovac, Rade Končara 9, Leskovac.

E-mail: tasic.tomislav@gmail.com

primary cause of the type A that is bonded to acute liver failure, type B, which is caused by portosystem shunts, with present no hepatocellular damage, type C, which is associated with cirrhosis of the liver, and is divided into episodic, persistent and minimum.¹

At the current moment, hyperammonaemia, which is an important factor in the pathophysiology of hepatic encephalopathy is largely a result of reduced hepatic production of urea from ammoniac, but also of an increase in production in the intestinal tract. There were also established changes in glucose metabolism in terms of reduction of its utilization in the cortex area and changes in cerebral circulation, in the form of redistribution from cortical regions to the region of subcortical structures. Increased lactate levels due to alterations in glucose metabolism in the brain, as well as reduced levels of oxidation of pyruvate in the brain were found in patients with hepatic encephalopathy (HE). HE defective neurotransmission in the direct neurotoxic effect attributed to the ammonium ion (NH₄⁺) in the inhibitory GABA (gamma amino butyric acid) and excitatory (glutamatergic) neurotransmission paths.² In these biochemical changes are based advanced techniques such as positron emission tomography (PET) and magnetic resonance spectroscopy that can be used in the detection of biohumoral morphological changes in the CNS at the HE.³ In several countries of the world HE is diagnosed in 30-80 % of patients with cirrhosis, and in the U. S. in 60-80 % with the use of psychometric and neuro - psychological tests. Certain etiological agents, such as chronic hepatitis C as well as a concomitant diseases, such as diabetes mellitus, could be related to the degree of the manifestation of severe HE. Patients with HE who are engaged at jobs that require constant vigilance of attention and coordination, as well as working for machinery or driving, are disadvantaged relative to those who are in jobs that require the involvement of verbal and intellectual functions. HE affects attention, psychomotor function and working memory which is of paramount importance in driving due they have prolonged reaction time.⁴ The question is whether there is a direct relation between the degree

of encephalopathy measured by psychometric tests and clinical stage, as well as possible links between the parameters encephalopathy and portal hypertension.

The aim of the work

The aim of this study is to assess the reliability of psychometric tests in grading severity of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis and assessment of the correlation of these tests with clinical stage of cirrhosis according to Child Turcotte Pugh classification, as well as with the registered EEG changes and the size of esophageal varices as an indicator of the degree of portal hypertension.

Materials and Methods

This prospective study included 25 patients with cirrhosis who were treated at the Department of Gastroenterology and Hepatology of our General Hospital in the period from 1. 1. 2012. to 31. 12. 2012. For grading clinical stage cirrhosis and are clinically used biohumoral parameters involved in the Child Pugh Turcotte classification, at the beginning and at the end of hospitalization.

All patients underwent a psychometric number connecting Reitan's test on admission and at discharge. This test encephalopathy was graded from 0-4 degrees according to the time spent for solving the test (0 degrees from 15-30 seconds, and the level of 30-50 seconds, second level of 50-80 seconds, the third level of 80-120 seconds and IV level over 120 seconds). We used the EEG to assess the degree of encephalopathy. All patients done is an ultrasound examination of the upper abdomen in order to grading of clinical parameters (amount of ascites). Ultrasound examination of the upper abdomen done after fasting for 8-12 hours in some patients with the use of prokinetics cisapride or simethicone for better elimination and absorption emissions and better visibility. Ultrasound examinations were performed ultrasound real time machine ALOKA ECHO CAMERA SSC -390, with sektoriskim probe frequencies 3.5 MHz.

Also, all patients was performed upper gas-

trointestinal endoscopy and video endoscopy device EXERA OLYMPUS CV- 165 and CLV - 180 EXERA and gastroscope GIF - Q165, for insight into the state of varices, which are graded from I to IV degree.

The EEG has been used for the detection and quantification of the severity of encephalopathy, which is divided into 3 stages: a reduction -frequency waves, a decrease of amplitude of EEG wave and the appearance of typical three phase potential.

Analysis of the results was performed using standard statistical tests such as the arithmetic mean, standard deviation, Fisher's exact test and linear correlation by Spearman.

Results

The mean age of patients was 58 ± 8.91 years (36 to 72 years), 21 patients were males (84%) and 4 (16%) were female. The most common etiology of cirrhosis of the liver was the alcohol (76%), followed by cryptogenic cirrhosis (8 %), whereas they were in equal representation B virus, and C infections, associated virus B and C (4%) (Figure 1). Of the total number of treated, one patient (4%) was in a class A of the Child classification, and 12 (48%), respectively, in class B and C according to Child (Figure 2). Between the degree of encephalopathy estimated with psychometric tests and clinical stage established by Child classification a positive correlation of medium level was found, r = 0.362, p = 0.075 (Table1).

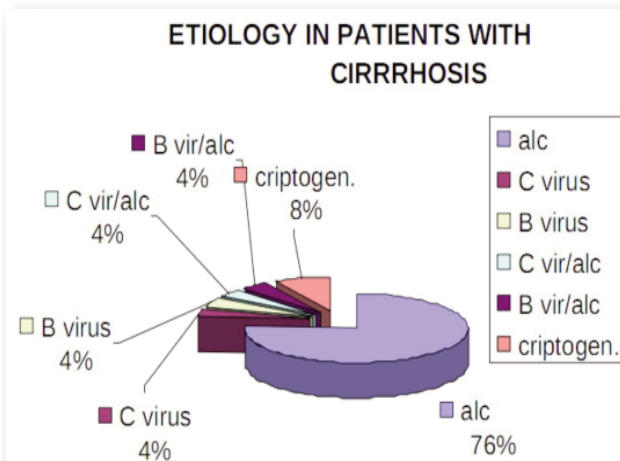


Figure 1. Etiology in patients with liver cirrhosis

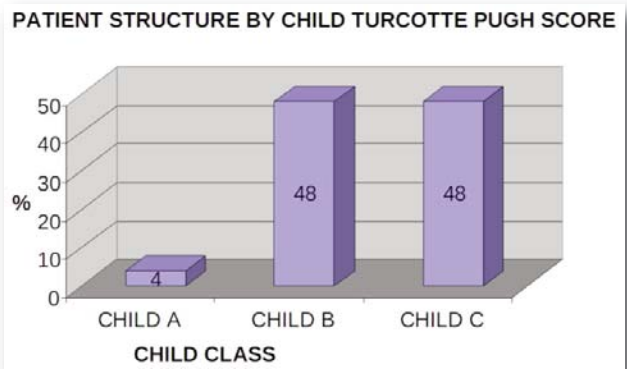


Figure 2. Patient structure by Child Turcotte Pugh score Between the degree of encephalopathy estimated with psychometric tests and clinical stage established by Child classification a positive correlation of medium level was found, r = 0.362 , p = 0.075

Table 1. Correlation between the various clinical parameters in patients with cirrhosis

Pearson correlation				
	childscore	Varices	Encephalop.	EEG
Varices	0,487 0,013			
Encefalop.	0,086 0,682	0,386 0,057		
EEG	0,337 0,099	0,058 0,783	0,428 0,033	
Child class	0,806 0,000	0,439 0,028	0,362 0,075	0,443 0,026

Using Fisher 's exact probability test a statistically significant correlation between the degree of esophageal varices and the degree of encephalopathy was found (p = 0.046 < 0.05) 0.00 < OR < 1.29 , 95% CI .. RR 0.45 (0.28 < RR < 0.73).

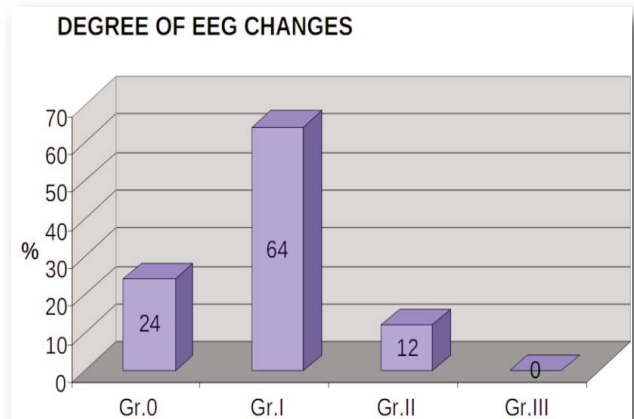


Figure 3. Degree of EEG changes in patients with cirrhosis Positive correlation of medium level between the degree of encephalopathy and the degree of EEG change was found, r = 0.428, p = 0.033.

Reitan's numbers connection test was used to estimate encephalopathy grade I in 16% of patients, grade II in 28%, grade III in 32% and grade IV in 24% of patients. Of the total number of patients, no EEG changes manifested 24% of patients, while 64 % of patients was with degree of changes grade I, 12% of the patients with the EEG changes of grade II, and there were no patients with the EEG changes of grade III (Figure 3). Positive correlation of medium level between the degree of encephalopathy and the degree of EEG change was found, $r = 0.428$, $p = 0.033$ (Table1).

Between the degree of esophageal varices as an indicator of portal hypertension and the degree of EEG changes, as a measure of severity of encephalopathy, we found a positive correlation of medium level, $r = 0.386$, $p = 0.057$ (Table 1).

There was a positive correlation of medium level between the degree of EEG changes as a reflection of the encephalopathy degree in patients with cirrhosis and clinical stage of cirrhosis according to Child classification, $r = 0.443$, $p = 0.026$ (Table 1).

We found the correlation of medium level between the clinical stage of the Child and the degree of esophageal varices, $r = 0.487$, $p = 0.013$ (Table 1).

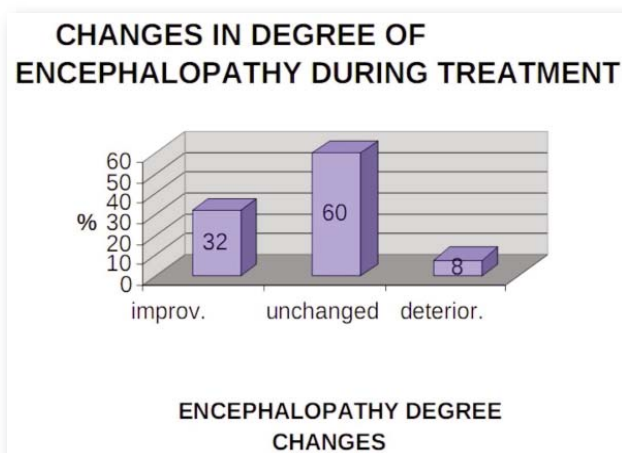
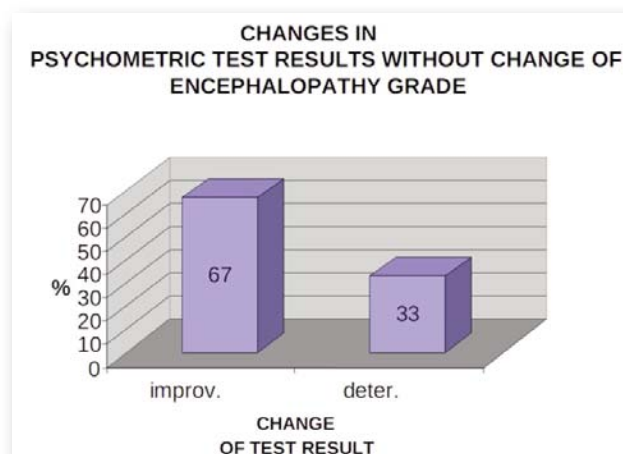


Figure 4. Changes in degree of encephalopathy during treatment of patients with cirrhosis. During hospital treatment, in 32% of the patients there was an improvement in terms of encephalopathy transition from a higher to a lower level (as measured by Reitan psychometric test), in 60 % of patients with encephalopathy stage was unchanged, and in 8 % of patients there was a deterioration

During hospital treatment, in 32% of the patients there was an improvement in terms of encephalopathy transition from a higher to a lower level (as measured by Reitan psychometric test), in 60 % of patients with encephalopathy stage was unchanged, and in 8 % of patients there was a deterioration (Figure 4).

The clinical stage of the Child during hospitalization, improved in 24% of patients, in terms of the transition from a higher to a lower Child class, with 72% remained unchanged, and in 4% worsened.



Graph 5. Changes in psychometric test results without change of encephalopathy grade. By comparing the absolute values of psychometric tests there was improvement in the value of the test in 67 % of patients, and deterioration in 33 % of patients

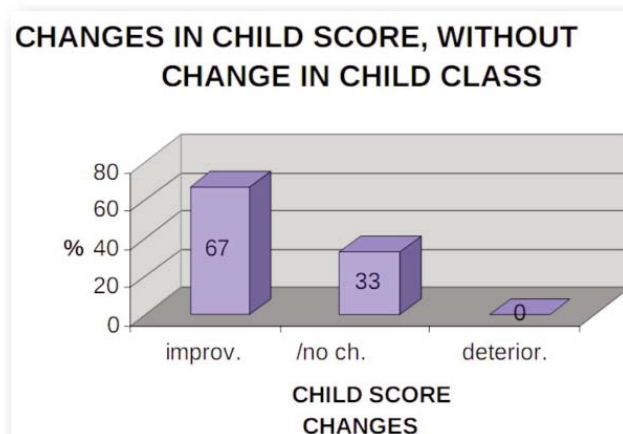


Figure 6. Changes in child score, without change in Child class. Absolute values of Child's score was improved in 67%, while in 33 % of cases there was no change.

By comparing the absolute values of psychometric tests on admission and at discharge in patients with cirrhosis, regardless of the change in

relation to the degree of encephalopathy according to the criteria, we noticed the improvement in the value of the test in 67% of patients, and deterioration in 33% of patients (Figure 5). Similarly, comparing the absolute values Child's score in hospitalized patients with cirrhosis at admission and at discharge, improvement was registered in 67%, while in 33% of cases there was no change (Figure 6).

Discussion

The population of patients with cirrhosis in our study is structurally similar to the gender structure which is shown in many other studies. Sharma⁵ in his study examined population with almost identical structure by gender, while the average age in our study was somewhat higher. According to etiologic factor in our study, the highest incidence had alcoholic cirrhosis, while the frequency of C and B viral cirrhosis and mixed etiology, was much rarer. The study of Kalitza⁶, showed that about 45% of the etiology of cirrhosis was alcohol, a viral etiology in about 30%, mixed and viral and alcoholic aetiology 20%, 5%, respectively autoimmune hepatitis, NASH, while other etiological factors are generally much rarer. This study of 156 patients also showed no significant differences in severity of illness and the degree of manifestation of encephalopathy between the etiological factors. Similar knowledge have acquired Edwin⁷ in his study of 163 patients. Our data differ to a greater share of alcoholic etiology, a much smaller incidence of all other factors, it is most likely a consequence of a much smaller sample and insufficient diagnosis, which is supported by the comparatively higher incidence of cryptogenic cirrhosis of unknown cause.

When it comes to the ratio of the number of patients classified by clinical parameters of Child's score, according to other studies, about 40% of the patients belonged to the group with Child class A and B and about 20% of the group with class C.^{8,9} This is only partially agrees with our data, which is dominated by the frequency of class B and C with the 48%. This difference could be attributed to the fact that our study

included patients from the hospital with an average of more severe form of the disease while in these studies were predominantly ambulatory patients with clinically mild state of illness. Hepatic encephalopathy is based on data in the literature reports from 30-80% of patients in the form of so-called overt hepatic encephalopathy (OHE) or in the form of minimal hepatic encephalopathy (MHT). Diagnosis was based on clinical manifestations, estimated by West Haven classification, with combined use of neuropsychological and psychometric tests, which are inexpensive and simple to perform.^{4,8,9,10} In our study we applied one of psychometric tests for assessment of the degree of encephalopathy, which significantly correlated with clinical parameters Child's score. Sharma P and Sharma BC¹¹ in their work established statistically significant correlation between the result of the measurement encephalopathy CFF (Critical Flicker frequency) and clinical indicators of Child's score. Kumar¹² in his work emphasized that adding variceal status in patients with cirrhosis increases sensitivity of Child's score to predict mortality and shows the connection between the parameters of portal hypertension and clinical parameters. Our study also found a significant association of portal hypertension as reported in the degree of esophageal varices and the degree of encephalopathy estimated psychometric test.

According to other studies, no significant correlation between EEG findings in patients with cirrhosis and sex, age, etiological factors was found, and significant correlation with Child's score as a parameter of clinical stage and the presence of HE was found.^{13,14} According to our results there is a significant correlation between the degree of secondary clinical indicators for Child's score and EEG findings. Also, in our study, between the level of encephalopathy measured by psychometric test and EEG changes, significant degree of medium grade correlation was found which was in accordance with a result of the aforementioned study. However, we also established a significant positive correlation between the degree of portal hypertension, estimated by the degree of esophageal varices and the degree of EEG changes, which in these studies

has not been established. However, Bahn¹⁵ in his study of 12 patients found no correlation between EEG findings and Child's score in patients with cirrhosis but between EEG findings and albumin.

According to some studies, after treatment of hepatic encephalopathy with lactulose and other therapeutic modalities comes to improving the results of psychometric tests in 60% of cases⁹, and neurophysiological tests are repaired in about 55 % of cases.¹⁶ Our results in terms of improving the results of psychometric tests after the applied therapy are similar to the study above, with the notable improvement of clinical parameters and values of Child's score.

As disadvantages of this study, we could specify a relatively small number of patients involved in the study, as well as neuropsychological tests are not used, which are more sensitive in the detection and grading of HE.

Conclusion

The results of this prospective study showed that the psychometric tests could play an important role in the evaluation of the degree of encephalopathy in patients with liver cirrhosis. Also significant is the correlation of psychometric tests with the degree of portal hypertension, clinical parameters of liver cirrhosis according to Child and EEG changes. Significant correlation of portal hypertension grade measured by esophageal varices, and grade of EEG changes was found.

Literature

1. Zhan T, Stremmel W. The Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 ;109(10):180-187.
2. Javier Vaquero, Andres T. Blei, Roger F. Butterworth. Central nervous system and pulmonar complications of end-stage liver disease..*Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada.* 2009 Blackwell Publishing ;Ch 51:2327-35.
3. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Beli AT et Al. Hepatic Encephalopathy—Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World

- Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002;35:716-21.
4. Bajaj J S. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(23): 3609-15.
5. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Prevalence of abnormal psychometric tests and critical flicker frequency after clinical recovery of overt hepatic encephalopathy. *Neurology India.* 2011;58(2): 220-24.
6. Kalaitzakis E, Josefsson A, Björsson E. Type and etiology of liver cirrhosis. are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health-related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.*2008;15(8):46.
7. Edwin D, Flynn L, Klein A, Thuluvath PJ. Cognitive impairment in alcoholic and nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1999;30(6):1363-7.
8. Hollerbach H, Kullmann F, Fründ R, Lock G, Geissler A, Schölmerich J, Holseque A. Auditory event-related cerebral potentials (P300) in hepatic encephalopathy--topographic distribution and correlation with clinical and psychometric assessment. *Hepatogastroenterology.* 1997;44:1002-12.
9. Sharma P, Sharma BC and Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:27-32.
10. Ortiz M, Jakas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance. *Journal of Hepatology* 2005;42:S45-S53.
11. Sharma P, Sharma BC. Predictors of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol.* 2010 July; 16(3): 181-7.
12. Kumar A, Sharma P, Sarin SK. Adding variceal status to Child-Turcotte-Pugh score improves its performance in predicting early mortality in cirrhosis: the Child-Turcotte-Pugh-Kumar score. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(11):1348-9.
13. Ciancio A, Marchet A, Saracco G, Caruzzi P, Lavezzo B, Leotta D et Al. Spectral Electroencephalogram Analysis In Hepatic Encephalopathy and Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2002;7(8):630-5.
14. Saxena N, Bathia M, Joshi YK, Garq PK, Dwivedi SN, Tandon RK. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver.* 2002;22(3):190-7.
15. Bahn E, Nolte W, Kurth C, Ramadori G, Wiltfang J. Quantification of the electroencephalographic theta/alpha ratio for the assessment of portal-systemic encephalopathy following implantation of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS). *Metab Brain Dis* 2002;17(1):19-28.
16. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Euro J Gastroenterol.Hepatol.*2008;20(6):506-11.