

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 AESKULAPOM, 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
Dragoslav Aleksić
Miomir Prokopović

Uređivački odbor:

Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radomir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Srđan Matić,
Đorđe Cekić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Vidica Popović-Cakić,
Marija Davidović,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Zoran Tomić,
Miodrag Damjanović,
Vladimir Marković.

Redakcijski kolegijum:

Dragan Krasić (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Slobodan Obradović (Kragujevac)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjić (Niš)
Milenko Uglješić (Beograd)
Stojanka Arsić (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Biljana Đorđević (Niš)
Radmilo Janković (Niš)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Tomislav Jovanović (Priština)
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)

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. Benigni vaskularni tumori kod dece – hemangiomi

*Benign vascular tumors in
children - hemangiomas*

Kostić Gordana, J. Danijela, B. Vesna

5. Purpura henoch schönlein u dece - naša iskustva

*Henoch Schönlein purpura in children
- our experience*

*Hristina M. Stamenković, B. A. Kamenov,
T. D. Stanković, I. Petković*

11. Supraselarna cista odojčeta - prikaz slučaja

Suprasellar cyst in babies – case report

*Sladana Stefanović, I. Stefanović,
M. Radisavljević, M. Trenkić*

17. Akutni poststreptokokni glomerulonefritis kod deteta sa ektimom - prikaz slučaja

*Acute poststreptococcal glomerulone-
phritis in a child with ecthyma*

*Svetozar S. Krstić, M. N. Miljković,
I. A. Janković*

21. Evaluacija proteinurije kod dece sa veziko- ureteralnim refluksom

*Evaluation of proteinuria in children with
vesicoureteral reflux*

*Nadica Ristoska-Bojkovska, E. Sahpazova,
D. Kuzmanovska, P. Korneti, V. Tasic*

25. Trombofilija i njen uticaj na trudnoću

*Thrombophilia and its influence
on pregnancy*

*Zoran Cakić, D. Mitić Kocić,
D. Stojanović, B. Cakić*

ODABRANE TEME

SELECTED TOPICS

33. Sekvence magnetne rezonance

Magnetic resonance sequences

Rade R. Babić,

S. Babić, A. Marjanović

43. Izveštaj SLD za 2013.

SLD report for 2013.

45. IN MEMORIAM

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

BENIGNI VASKULARNI TUMORI KOD DECE – HEMANGIOMI

Kostić Gordana^{1,2}, J. Danijela¹, B. Vesna¹¹ Klinika za dečije interne bolesti Niš, UKC Niš² Medicinski fakultet u Nišu, Univerzitet u Nišu

SAŽETAK

Hemangiomi su proliferativni hamartomi vaskularnog endotelija koji mogu biti prisutni na rođenju ili se javljaju u prvim mesecima života, rastu, a zatim involuiraju. Hemangiomi se javljaju kod 1–2% novorođenih i 10% odojčadi u prvoj godini života.

Cilj rada je da se revijalno prikažu nove terapijske mogućnosti u tretmanu hemangioma, pre hiruškog tretmana. Hemangiomi se dele na površne duboke i mešovite. Imunohistohemijski marker GLUT-1 diferencira hemangiome od vaskularnih tumora. Površni hemangiomi su svetlo crvene ograničene lezije koje se mogu javiti na bilo kom delu tela. Javljaju se ulceracije na perineumu i usnama. Devojčice imaju češće promene nego dečaci. Lokalizovani su na licu, skalpu, leđima, Lezije mogu biti solitarne i multipne. Na licu i glavi mogu se javiti u frontotemporalnoj, maxilarnoj, mandibularnoj i frontonazalnoj regiji. Hemangiomi sa dubljim lokalizacijama su difuzni i nedovoljno ograničeni u odnosu na superficijalne. Mnogi od njih su mešoviti i imaju površnu i duboku lokalizaciju. Hemangiomi imaju fazu brzog rasta, fazu mirovanja i spontane involucije. Regresija se javlja kada lezije postanu svetle, blede crvene sa znacima fibroze. Tok ovih lezija je nepredvidljiv, ali približno 60% lezija involuiraju do 5. godine, a 90–95% do 9. Spontana involucija ne korelira sa mestom i veličinom promene, ali najviše perzistira na usnama. Komplikacije su ulceracije, sekundarne infekcije i redje krvarenja. Nepovoljna lokalizacija može da remeti vitalne funkcije (poremećaj vida, na uretri poremećaj diureze).

Zaključak: Hiruško lečenje je jedan od mogućih načina lečenja hemangioma, ali postoji spektar novih terapijskih mogućnosti koje sprečavaju rast i progresiju hemangioma.

Ključne reči: Hemangiomi u detinjstvu, terapijske mogućnosti

SUMMARY

Hemangiomas are proliferative hamartomas of vascular endothelium that may be present at birth or, more commonly, become apparent in the 1st month of life, predictably enlarge, and then spontaneously involute. Hemangiomas are the most common tumor of infancy, occurring in 1–2% of newborns and 10% of white infants in the 1st year of life.

Aim of the review is to emphasize novel approaches in hemangioma treatment before the surgical treatment. Hemangiomas should be classified as superficial, deep or mixed. The immunohistochemical marker GLUT-1 separates hemangiomas from the other vascular tumors of infancy. Superficial hemangiomas are bright red, protuberant, compressible, sharply demarcated lesions that may occur on any area of the body. The presenting sign may occasionally be an ulceration of the perineum or lip. Girls are affected more often than boys. Favored sites are the face, scalp, back, and anterior chest; lesions may be solitary or multiple. Patterns of facial involvement include frontotemporal, maxillary, mandibular, and frontonasal regions. Hemangiomas that are more deeply situated are more diffuse and are less defined than superficial hemangiomas. Most hemangiomas are mixed hemangiomas and have both superficial and deep components. Hemangiomas undergo a phase of rapid expansion, followed by a stationary period and finally by spontaneous involution. Regression may be anticipated when the lesion develops blanched or pale gray areas that indicate fibrosis. The course of a particular lesion is unpredictable, but ~60% of these lesions reach maximal involution by 5 yr of age, with 90–95% by age 9. Spontaneous involution cannot be correlated with size or site of involvement, but lip lesions seem to persist most often. Complications include ulceration, secondary infection, and, rarely, hemorrhage. The location of a lesion may interfere with a vital function (e.g., eyelid with vision, urethra with urination).

Conclusion: Although the surgical treatment is possible there is a wide variety of novel therapeutic approaches which suppress hemangioma growth and progression.

Key words: Hemangioma in childhood, up-to-date therapy approaches

Uvod

Hemangiomi su benigni tumori koji se javljaju u detinjstvu kod 10% dece. Tri do pet puta su češći kod ženske dece. Učestalost je veća kod nedonešene dece i dece iz blizanačkih trudnoća.

Hemangiomi se mogu javiti posle rođenja i pokazivati porast u prvoj godini, a kasnije se usporava rast ili dolazi do involucije.¹

Mišljenja o etiologiji hemangioma su podeljena. Smatra se da tumor može nastati od endotelinih prognitornih ćelija, mezenhimalnih stem ćelija ili placentarnog tkiva.

Placenta proizvodi proangiogenetske citokine, vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF). Zaštitni mehanizam od nekontrolisane angiogeneze je receptor za VEGF, sFlt-1, koji proizvodi placenta, nađen je u amnionskoj tečnosti. Ovaj solubilni receptor sprečava angiogenezu van placentе. Hemangiomi imaju brojne trofoblastne markere, što potvrđuje teoriju placentalnog embolizma. Neka istraživanja nalaze vezu između promena horionskih resica i pojave hemangioma. Hipoksija u fetalnom periodu stimuliše progenitorne ćelije endotela na proliferaciju u zrele endotelne ćelije.

Različiti receptori vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGFR) imaju ulogu u nastanku hemangioma. VEGFR1 na endotelnim ćelijama služi kao primarni receptor koji nosi VEGF, a nema efekta na proliferaciju endotelinih ćelija. Vezivanje za drugi receptor VEGFR2 izaziva značajnu proliferaciju i migraciju endotelinih ćelija. Endotelne ćelije hemangioma imaju nizak nivo VEGFR1, a izraženu aktivnost receptora VEGFR2. Ekspresija receptora zavisi od genetske regulacije. Kod infantilnih hemangioma prisutna je misens mutacija gena koji kodira drugi receptor za vaskularni faktor rasta (VEGFR2). Solubilni receptor VEGFR1 ili anti-VEGF antitela normalizuju aktivnost drugog receptora. Ovo saznanje može se iskoristiti u nekim budućim terapijskim tretmanima.²

Endotelijalne progenitorne ćelije potiču iz kostne srži i imaju pozitivnost CD133 i CD34 i one su pluripotentne ćelije koje se diferencijuju u endotelne ćelije. Endotelne ćelije infantilnog hemangioma su primitivni endotelijalni klon ćelija koji pokazuje abnormalno ponašanje u toku faze diferencijacije i proliferacije. Kod hemangioma mezenhimalne stem ćelije imaju smanjeni kapacitet diferencijacije u mezodermalne ćelije. Hereditarni faktori nemaju značaja u etiologiji hemangioma.

Hemangiomi se sastoje od proliferisanih endotelinih ćelija koje formiraju vaskularne prostore i kanale, koji su ispunjeni krvlju. Mogu biti kutani i visceralni. Lokalizovani su najčešće na koži lica i vrata (60%), a zatim na trupu i ekstremitetima. Kožne lezije često su udružene sa vi-

sceralnim lezijama. Organi u kojima se javljaju hemangiomi su: mozak, creva, pluća, slezina, nadbubrežna žlezda, pankreas, mokraćna bešika.^{1,2}

Tabela 1. Lokalizacija hemangioma

KUTANI		VISCERALNI
Glava i vrat	60%	Jetra i gastrointestinalni trakt
Trup	25%	CNS
Ekstremiteti	15%	Pluća, mokraćna bešika, nadbubreg

Mnogi hemangiomi ne moraju da se leče, ali kod 10% pacijenata javljaju se značajni poremećaji. Lokalizacija u disajnim putevima može dovesti do opstrukcije. Lokalizacija u blizini oka dovodi do poremećaja vida. Česte komplikacije su ulceracije i sekundarne infekcije. Veliki hemangiom u jetri dovodi do hepatomegalije, anemije i trombocitopenije.

U kliničkoj praksi opisuje se sindrom koji se naziva "face" sindrom. Ovaj sindrom javlja se kod dece sa hemangiomom na licu, vratu i glavi i praćen je abnormalnostima mozga u zadnjoj lobanjskoj jami (Dandy-Walker malformacije i razne forme hipoplazije); arterijskim lezijama (karotide, cerebralne i vertebralne arterije) i srčanim manama (koarktacija aorte). Kod ovog sindroma zahvaćene su frontotemporalne, maxilarne, mandibularne, i frontonazalne regije.^{3,4}



Slika 1. "Phace" sindrom³

Drugi sindrom je pelvis sindrom sa perianalnim hemangiomom. Ovam sindrom praćen je genitalnim malformacijama, mijelomeningocele, vezikorenalnim anomalijama, atrezijom anusa i kožnim promenama.

Hemangiomi su prisutni kod 70% dece na rođenju ili se javljaju u prvim nedeljama života. Infantilni hemangiomi brzo rastu 4 nedelje posle rođenja, a zatim sledi spora involucija. Oblik i veličina mogu biti različiti. Infantilni kongenitalni hemangiomi, koji su potpuni razvoj postigli u toku intrauterinog razvoja, posle rođenja imaju tendenciju ka involuciji. 60% lezija involuirao do 5. godine, a 90–95% do 9. Kasabach-Merritt sindrome se karakteriše rapidnim povećanjem hemangioma, trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemoliznom anemijom i potrošnom koagulopatijom. Neophodno je lokalizovati kožne i visceralne hemangiome i primeniti terapijske modalitete, kako bi se smanjile komplikacije.

Magadoliniumom dijagnostička je metoda koja definiše lokalizaciju kutanih i visceralnih hemangioma. Ultrasonografski se može diferencirati hemangiom od dermalnih i subkutanih struktura, cista i limfnih nodusa. Dopler je senzitivnija metoda u dijagnozi ovih promena. Radiografija može biti korisna u dijagnostikovanju hemangioma u disajnim putevima.⁵

Lečenje

Terapijski tretmani hemangioma su različiti. Primenuju se glikokortikoidi (lokalni, intralezioni i sistemski), interferon alfa i vincristin. Beta-blokator, naročito selektivni, propranolol, pokazuje značajan uticaj na involuciju hemangioma.

Laserska hirurgija

Laserska hirurgija primenjuje se kod hemangioma koji rastu i njihovih rezidua. Ovo lečenje je efikasno kod ulcerisanih hemangioma i superficijalnih promena koje dovode do funkcionalnih i fizioloških poremećaja (prsti, oči, usne, nos, uši, lice). Nakon ove hirurgije hemangiomi epitelizuju i involuiraju. Tretman se ponavlja za 2-4 nedelje, do potpunog izlečenja. Primenuje

se i neoablativna fotodermoliza kod ostataka hemangioma u toku involucije.

Hiruško uklanjanje hemangioma dovodi do kutanih defekata sa estetskim problemima. Korist od hiruskog odstranjivanja hemangioma je smanjenje krvarenja, zamena fibroadipoznim tkivom. Hiruska intervencija može dovesti do oštećenja vitalnih funkcija.⁵

Kortikosteroidi

Oralni ili intralezioni kortikosteroidi smanjuju veličinu i rast hemangioma. Mehanizam dejstva ovih lekova nije sasvim utvrđen. Smatra se da inhibiraju vaskularni faktor rasta i smanjuju proliferaciju ćelija u hemangiomu. Takođe je utvrđeno da oni blokiraju receptore za estradiol u hemangiomima. Kortikosteroidi smanjuju inflamciju, suprimiraju migraciju polimorfonuklearnih leukocita i redukuju kapilarnu permeabilnost. Odgovor na terapiju je individualan.⁶

Beta blokatori

Lekovi iz grupe beta-blokatora, kao što je propranolol, primenuje se od 2008. godine u lečenju hemangioma. Saopštenja o primeni neselektivnih beta blokatora, propranolola, u dozi od 2-3 mg/kg/d u tri doze, ističu značajan uspeh u lečenju hemangioma. Trajanje terapije je od 2 - 10 meseci. Hemangiom blede i smanjuje se. Mehanizam dejstva nije dovoljno poznat. Predpostavlja se da nastaje vazokonstrikcija i promena boje hemangioma. Drugi autori zaključuju da beta blokatori pokreću apoptozu endotelih ćelija u kapilarima. Nema protokola koji preporučuje primenu propranolola u terapiji neonatalnih hemangioma. Kod cerebrovaskularnih malformacija i hemangioma, primena ovih lekova se ne preporučuje.^{7,8}

Interferon u terapiji

Interferon alfa inhibiše migraciju endotelih ćelija i proliferaciju dejstvom faktora rasta (endotelialni faktor rasta, fibroblastni faktor rasta). Brojne studije pokazuju efikasnost interferona alfa-2a i interferona alfa-2b u lečenju hemangioma. Primenuje se kod pacijenata koji nisu od-

govorili na kortikosteroidnu terapiju. Ovi lekovi ne daju se kod dece sa neurološkim spastičnim promenama.

Biološka terapija

Primena ove terapije na eksperimentalnim modelima ukazuje na mogućnost u lečenju hemangioma. Stimulacija toll-like receptora 7 (TLR-7) i povećanje lokalnog interferona alpha i gamma, ima antiangiogenetski efekt. Dolazi do povećanja tumorske apoptoze i ekspresije tkivnog inhibitora matrix metaloproteinase-1, i smanjenja aktivnosti matriks metaloproteinase-9, što dovodi do involucije hemangioma.⁹

Komplikacije

Ulceracije hemangima dešavaju se kod 10-15% dece, osobito kod kombinovanih površnih i dubokih lezija. Nastaju kod proliferišućih hemangioma anogenitalnih regiona. Ulceracije su veoma bolne i praćene krvarejem i infekcijom. Lečenje ulceracija je višestruko, primena antibiotika, laserska hirurgija, kompresija. Kortikosteroidi i beta-blokatori pomažu u lečenju.

Opstrukcija respiratornih puteva jedna je od mogućih komplikacija, ako je hemangiom lokalizovan parafaringealno, palatinalno i nazalno. Javlja se apena u snu, cor pulmonale. Laringealna lokalizacija, subglotična, dovodi do inspiratorne dispneje i stridora. Periorbitalni hemangiomi vode do vizuelnih promena, ambliopije i strabizma.

Difuzni neonatalni kutani i visceralni hemangiomi mogu ugroziti život deteta. Kongestivni srčani poremećaji, uzrok su mortaliteta, zbog povećanog cirkulišućeg volumena. Multipni hemangiomi jetre dovode do povećane aktivnosti enzima tipe 3- jodotironin dejodinaze koji je važan za reverziju hormona tiroidee. Takodje je uočena povećana produkcija tireotropnih hormona iz tumorskog tkiva.

Zaključak

Prognoza nekomplikovanih infantilnih hemangioma je veoma dobra, sa kompletnom involucijom od 50% do 5 godine, 70% do 7 godine, a 90% do 9 god. Rezolucijom kožnih promena ostaju rezidualne kožne promene, ožiljne formacije i telangiektazije. Duži period involucije dovodi do rezidualnih promena. Lokalizacija na usni, nosu, oku i kapku ostavljaju kozmetičke rezidue. Psihosocijalni problemi ove dece su veliki, osobito ako je hemangiom lokalizovan na licu. Lečenje treba primeniti pre polaska u školu.

Literatura

1. Herzog C. Benign Vascular Tumors In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 505.
2. Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, et al. "Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma". Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007; 27 (12): 2664-70
3. Frommelt P, Adams D, Siegel D, et all. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome Pediatrics 2009;124:1447
4. Duffy K, Runge-Samuelson Ch, et all Association of Hearing Loss With PHACE Syndrome Arch Dermatol. 2010;146(12):1391-1396.
5. Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise. J Craniofac Surg 2009;20:678-684.
6. Pope E, Krafchik BR, Macarthur Cet al. Oral versus highdose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2007;119:1239-1247.
7. Ben-Amitai D, Halachmi S, Zvulunov A et all. Hemangiomas of the nasal tip treated with propranolol. Dermatology. 2012;225(4):371-5.
8. Bajaj Y, Kapoor K, Ifeacho S et.all. Great Ormond Street Hospital treatment guidelines for use of propranolol in infantile isolated subglottic haemangioma. J Laryngol Otol. 2013;127(3):295-8.
9. Kessels JP, Hamers ET, Ostertag JU. Superficial Hemangioma: Pulsed Dye Laser Versus Wait-and-See. Dermatol Surg. 2013;39:414-21
10. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. "Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment". Pediatrics 2006;118 (3): 882-7.

PURPURA HENOC SCHÖNLEIN U DECE - NAŠA ISKUSTVA

Hristina M. Stamenković^{1,2}, B. A. Kamenov^{1,2}, T. D. Stanković^{1,2}, I. Petković³

¹ Odeljenje za Imunologiju, alergologiju i genetiku, Klinika za Dečje interne bolesti, Klinički centar Niš

² Medicinski fakultet, Niš

³ Dom zdravlja, Niš

SAŽETAK

Uvod: Henoch-Schönlein purpura je najčešći vaskulitis u dečijoj populaciji. Proces zahvata male krvne sudove kože, zglobova, gastrointestinalnog trakta, bubrega i centralnog nervnog sistema.

Metode: Analizirane su kliničke manifestacije dece sa Henoch-Schönlein purpura. Analizirani su: broj leukocita, trombocita, vrednosti parametara: CRP, CPK, LDH, ALT, AST, titar antistreptolizinskih antitela (ASO). Analiziran je urin: opšti pregled i urinokultura. Ispitivane su vrednosti komplementa i vrednosti imunoglobulina (IgG i IgM) na viruse HSV, EBV i CMV (ELISA test), bris grla i nosa, ultrazvuk abdomena i Color Doppler krvnih sudova donjih ekstremiteta.

Rezultati: Ispitivano je 27-oro dece uzrasta od 3 do 15 godina. Evidentirane su kliničke manifestacije: povišena telesna temperatura (47,06%), bol u stomaku (29,41%), zglobovima (29,41%), i mišićima (23,53%). Promene po tipu purpure bile su zastupljene na šakama (5,8%), podlakticama (11,7%), podkolenice (76,5%), glutealna regija (23,53%), stopala (29,41%). Evidentirana je: leukocitoza (11,77%), trombocitopenija (5,88%), povišene vrednosti CRP-a (5,66%) i povišene vrednosti CPK i LDH (5,88%). Titar ASO antitela bio je pozitivan kod 17,65% dece. Color dopler krvnih sudova pokazao je prisustvo vazospazma.

Zaključak: Kod dece sa HSP može se uočiti postojanje poremećaja regulatornih mehanizama imunog odgovora. Za decu sa HSP-om je važno praćenje i prevencija.

Ključne reči: Purpura Henoch Schonlain, deca, kliničke karakteristike

SUMMARY

Background: Henoch-Schönlein purpura is the most common vasculitis in children. The process covers the small blood vessels of the skin, joints, gastrointestinal tract, kidneys and the central nervous system.

Method: The clinical manifestations of children with Henoch-Schönlein purpura were analyzed. Count of white blood cell, thrombocytopenia, CRP, LDH, CPK, AST and ALT, titer of antistreptolysin antibody (ASO) were analyzed. Urin was analyzed: overview urin and urin culture. Value of complements (C3 and C4) and immunoglobulins (IgG, IgM) for viruses HSV, EBV and CMV (ELISA test) were analyzed. Nasal and throat swabs, abdominal ultrasound and color Doppler blood vessels of the lower extremities were analyzed.

Results: We examined 27 children aged 3 to 15 years. Recorded clinical manifestations: fever (47.06%), abdominal pain (29.41%), joint pain (29.41%), and muscle (23.53%). Changes in the type of purpura were present on hands (5.8%), forearm (11.7%), lower leg (76.5%), gluteal region (23.53%), feet (29.41%). Was recorded: leukocytosis (11.77%), thrombocytopenia (5.88%), high level of CRP (5.66%) and high level of serum CPK and LDH (5.88%). ASO titer antibody was positive in 17.65% of the children. Color Doppler blood vessels showed the presence of vasospasm.

Conclusion: Dysregulation of the immune system have been evident in children with HSP. Monitoring and prevention of health is very important for children with HSP.

Keywords: Purpura Henoch Schonlain, children, clinical characteristics

Uvod

Henoch-Schönlein purpura je klinički sindrom koga čine purpura, bol u trbuhu i artralgijska. Promene po koži po tipu purpure, bol u trbuhu i artralgijska su najčešći simptomi bolesti u dece. Henoch-Schönlein purpura (HSP) se definiše kao vaskulitis sa dominacijom imunih depozita-

kompleksa (IgA) na malim krvnim sudovima i tipičnom lokalizacijom na koži, crevima i glomerulima, a udruženi sa artralgijskom ili artritisom.^{1,2}

Henoch-Schönlein purpura je najčešći vaskulitis u dečijoj populaciji. Prosečna incidenca pojavljivanja Henoch-Schönlein purpure u zemljama Evropske unije iznosi 13-15/100.000.

Bolest se javlja u dečijoj populaciji, i to u uzrastu 2-11 godina. Prosečan uzrast obolele dece

Adresa autora: Doc dr Hristina Stamenković, Odeljenje za Imunologiju, alergologiju i genetiku, Klinika za Dečje interne bolesti, Klinički centar, Bulevar Zorana Djindjića 48, 18000 Niš.
E-mail: Stamenković@yahoo.com

je oko 5.5 godina, preko 75% zahvaćene dece su uzrasta ispod 10 godina. Bolest je češća u zimskim mesecima, u preko 50% slučajeva joj prethodi neka od respiratornih infekcija gornjih ili donjih disajnih puteva.^{3,4,5}

Promene po koži su najčešće po tipu netrombocitopenične purpure lokalizovane većinom na ekstenzornim stranama donjih ekstremiteta, glutealnoj regiji, a ređe su zahvaćeni gornji ekstremiteti, trup i lice. Različito je ispoljavanje promena po koži. One mogu biti u vidu palpabilnih purpura i od petehija do velikih ekhimoza. Takođe, mogu biti manifestni edemi na licu, šakama, stopalima i skrotumu. Artralgijske su većinom tranzitnog karaktera i kratko traju.⁶

Bol u zglobovima je često udružen sa bolovima u mišićima donjih ekstremiteta, što sve zajedno ograničava pokretljivost bolesnika stvarajući tako sliku teško bolesnog deteta. Bol u trbuhu je ne retko izrazitog inteziteta i udružen je sa mučninom i povraćanjem. Retko su manifestne melene i hematemeze. Bubrežne manifestacije se većinom kasnije ispoljavaju i mogu da evoluiraju ka glomerulonefritu sa hematurijom, proteinurijom, i nefrotskom sindromu. Retke su manifestacije na CNS-u.

Bolest može da počne naglo ili postepeno. Kliničke manifestacije mogu da slede jedan za drugim tokom 2-3 nedelje. Telesna temperatura može biti povišena, ali često nije ni povišena. Najčešće prethode znaci infekcije respiratornog ili gastrointestinalnog trakta.

U osnovi patogenetskih procesa je inflamacija na endotelu krvnih sudova koja može imati različitu evoluciju i prognozu. Trigeri inflamatornog procesa mogu biti različiti etiološki faktori (bakterije, virusi, paraziti i drugi). Najčešći uzročnici su beta hemolitički Streptokok, Stafilok, Mycoplasma, Epstein-Barr virus, varicella, adenovirus. Bolest se može manifestovati nakon vakcinacije, ili uzimanja neke hrane ili lekova.⁷

U većini slučajeva je dobra prognoza i ishod bolesti. Nove epizode bolesti mogu se javiti nakon nekoliko meseci ili godina. Pacijente treba pratiti zbog opasnosti razvoja renalne bolesti.

Oko 20% obolele dece razvije bubrežnu insuficijenciju 20 godina nakon dijagnoze.⁸

Bolest najčešće traje oko 4 nedelje, većina u potpunosti ozdravi za oko 2 meseca. Recidivi su retki, obično su blažeg i kraćeg toka, i češće se javljaju kod bolesnika sa već postojećom nefropatijom.⁸

Materijal i metode

Predmet istraživanja su deca sa kliničkim manifestacijama koje karakterišu purpuru Henoch-Schönlein (HSP), a to su: promene po koži, po tipu purpure, na donjim ekstremitetima, ređe drugim delovima tela, uglavnom mesta povećanog pritiska, bol u zglobovima (kolena, skočni zglobovi najčešće) praćen otokom i bolom zglobova i bolovima u mišićima zbog čega je ograničena pokretljivost ekstremiteta, bol u trbuhu, povišena temperatura

Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za dečje interne bolesti, Kliničkog centra, Niš.

Analiza anamnestičkih podataka (podaci o prethodnoj infekciji, lečenju i koriscenju medikamentata, faktori rizika u prenatalnom periodu), kliničkih manifestacija (abdominalni bol, purpurične promene, bol u mišićima, nogama zglobovima, glavobolje, patološki nalaz na drugim organima i sistemima) i kliničkog razvoja bolesti (promene se gube i nema hematurije kortikoterapije ili promene se održavaju i šire, bolovi u trbuhu, zahteva kortikoterapiju ili pogoršava se sa nalazom u urinu).

Laboratorijski parametri: hematološki parametri (broj leukocita, eritrocita, trombocita, monocita, limfocita, vrednost hemoglobina.), parametri inflamacije (CRP), opšti pregled urina, urinokultura, enzimi ćelijskog stradanja (CPK, LDH, AST, ALT), vrednosti komplementa (C3, C4), bris guše i nosa, titar antistreptolizinskih antitela ASO, Elisa test (CMV, HSV i EBV), ultrazvučni pregled abdomena (jetra, slezina i bubrege) i Color Dopler krvnih sudova donjih ekstremiteta.

Rezultati

Analizirani pacijenti lečeni su na Klinici za dečje interne bolesti, KC Niš, pod dijagnozom HSP, u periodu od aprila 2012. godine do juna 2013 godine. Broj analizirane dece je 27, uzrasta od 3 do 15 godina, od kojih je 10 (58,82%) devojčica 17 (41,18%) dečaka.

Dominantna klinička manifestacija kod ispitivane dece bila je povišena temperatura (47,06%). Bol u stomaku i zglobovima (kolena i skočni zglobovi) predstavljaju karakteristične simptome za postavljanje dijagnoze HSP, bio je prisutan kod 29,41% ispitivane dece, a bolovi u mišićima 23,53% i mučnina kod 11,77% pacijenata (tabela 1).

Tabela 1. Kliničke manifestacije

POVIŠENA TELESNA TEMPERATURA	47,06%
BOL U STOMAKU	29,41%
BOLOVI U ZGLOBOVIMA (KOLENA, SKOČNI ZGLOBOVI)	29,41%
BOLOVI U MIŠIĆIMA	23,53%
MUČNINA	11,77%

Promene po koži po tipu purpure bile su zastupljene na šakama (dorzalna strana), gornjim ekstremitetima, cello telo i nadkolenice kod 5,88% pacijenata, na podlakticama kod 11,7% pacijenata, donjim ekstremitetima kod 17,65%, glutealnoj regiji kod 23,53% pacijenata, stopalima kod 29,41% pacijenata i podkolenice kod 76,% pacijenata (tabela 2).

Tabela 2. Purpurične promene po koži

ŠAKE (DORZALNA STRANA), GORNJI EKSTREMITETI, LICE, CELO TELO, NADKOLENICE	5,88%
PODLAKTICE	11,7%
DONJI EKSTREMITETI	17,65%
GLUTEALNA REGIJA	23,53%
STOPALA	29,41%
PODKOLENICE	76,5%

Kliničkim pregledom ustanovljene su hemoragično krustozne promene na donjim ekstremitetima kod 5,88% analizirane dece, otoci stopala kod 23,53% ispitivane dece i skočnih zglobova 29,41% ispitivane dece, uvećane limfne žlezde na vratu kod 11,77% dece. Palpatorno jetra i slezina su bile u granicama za uzrast.

Analizom hematoloških parametara uočava se leukocitoza kod 11,77% ispitivane dece i trombocitopenija kod 5,88% ispitivane dece. Povišene vrednosti CRP-a (C -reaktivni protein) su bile prisutne kod 5,88% ispitivane dece. Povišene vrednosti enzima ćelijskog stradanja CPK (kreatinin fosfokinaza) i LDH (laktat dehidrogenaza) bile su prisutne kod 5,88% ispitivane dece. Vrednosti enzima jetrine funkcije i parametri hronične inflamacije AST I ALT su bile povišene kod 5,88% ispitivane dece. Titar antistreptolizinskih antitela (ASO) bio je pozitivan kod 17,65% ispitivane dece (tabela 3).

Analizom hematoloških parametara uočava se leukocitoza kod 11,77% ispitivane dece i trombocitopenija kod 5,88% ispitivane dece. Povišene vrednosti CRP-a (C -reaktivni protein) su bile prisutne kod 5,88% ispitivane dece. Povišene vrednosti enzima ćelijskog stradanja CPK (kreatinin fosfokinaza) i LDH (laktat dehidrogenaza) bile su prisutne kod 5,88% ispitivane dece. Vrednosti enzima jetrine funkcije i parametri hronične inflamacije AST I ALT su bile povišene kod 5,88% ispitivane dece. Titar antistreptolizinskih antitela (ASO) bio je pozitivan kod 17,65% ispitivane dece (tabela 3).

Tabela 3. Laboratorijski parametri

LEUKOCITOZA	11,77%
TROMBOCITOPENIJA	5,88%
CRP	64,7%
CPK	5,88%
LDH	5,88%
ALT	5,88%
AST	5,88%
ASO	17,65%

Analiza prisustva IgG antitela na herpesviruse (HSV, EBV I CMV) pokazuje prisustvo IgG antitela kod svih ispitanika (ELISA test) (tabela 4).

Tabela 4. Pozitivna serumska antitela na viruse (ELISA test)

CMV (IgG+)	+
EBV (IgG+)	+
HSV (IgG+)	+

Vrednosti komplementa C3 i C4 kod ispitivane dece su bile u referentnim vrednostima.

Opšti pregled urina kod 11,77% pacijenata je pokazivao da u sedimentu ima dosta svežih eritrocita, po koji bleđi eritrocit, epitelne ćelije. Proteinurija nije verifikovana. Urinokultura kod

5,88% pacijenata je pokazivala prisustvo *E. coli* >100.000.

Analiza brisa grla kod 17,65% pacijenata je pokazivala prisustvo *Staphylococcus aureus*; kod 5,88% pacijenata *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli*.

EHO abdomena je kod 5,88% pacijenata pokazivao prisustvo manje količine slobodne tečnosti paravezikularno i u Duglasu.

RTG srca i pluća u PA kod 17,65% pacijenata je ukazivao na postojanje parahilarno, obostrano naglašene bronhovaskularne šare sa intersticijalnom reakcijom hilobazalno obostrano.

Color Dopler krvnih sudova donjih ekstremiteta (arterije nogu) je kod 5,88% pacijenata verifikovao postojanje vazospazma.

Tabela 5. Kliničke manifestacije koje prethode i prate HSP

RESPIRATORNE INFEKCIJE GORNJIH DISAJNIH PUTEVA	70,6%
RESPIRATORNE INFEKCIJE DONJIH DISAJNIH PUTEVA	17,65%
ITU (INFEKCIJA UROTRAKTA)	5,88%
ALERGIJA NA PROTEINE KRAVLJEG MLEKA	5,88%

Kod ispitivane grupe dece evidentirane su respiratorne infekcije gornjih disajnih puteva (70,6%), respiratorne infekcije donjih disajnih puteva (17,6%), infekcije urotrakta (5,88%) i alergija na protein kravljeg mleka (5,88%).

Diskusija

Kliničke manifestacije koje definišu Henoch-Schönlein-ovu purpuru u dečjem uzrastu, predstavljaju predmet mnogobrojnih istraživanja i analiza sa ciljem da se uspostave kriterijumi za dijagnozu bolesti, ali pre svega da se ustanove etiopatogenetski mehanizmi odgovorni za nastanak patološkog dešavanja, sagleda prognoza bolesti i primeni adekvatna terapija.

Kod većine bolesnika prethode znaci respiratorne ili urinarne infekcije^{4,5} što je karakteristika i kod ispitivane grupe dece (infekcija respiratornog trakta kod 70,6% bolesnika i infekcija uro-

trakta kod 5,88% bolesnika). Anamnestički podaci ukazuju da su infekcije prethodile izvesno vreme pre HSP (oko 10-14 dana). Uzrast ispitivane dece (između 3 i 15 godina) odgovara navodima u literaturi 3.

Jedan od čestih simptoma kod ispitivane dece je povišena temperatura kod 47,06 % što bi odgovaralo infekciji koja prethodi a koja je okidač za početak bolesti. Serološke analize pokazuju pozitivan titar IgG antitela na viruse (HSV, EBV i CMV) što se može smatrati verovatnim etiološkim faktorom infekcija koje prate pojavu HSP kod ispitivane dece. Prisustvo infekcije urotrakta je takođe evidentiran kod ispitivane dece (5,88%).

Jedan od kriterijuma za dijagnozu HSP je purpurična promena po koži i dominantna je klinička manifestacija kod sve ispitivane dece. Dosađnja istraživanja ističu purpuru kao jedan od važnih kliničkih kriterijuma za dijagnozu HSP u dece.⁹ Dominantna lokalizacija je bila na donjim ekstremitetima kod 76% bolesnika.

Peru i saradnici su opisali 254-oro dece sa HSP, kod koje su bile evidentne sledeće kliničke promene: promene na koži (100%), artritis (66%), gastrointestinalne manifestacije (56%), i problemi vezani za bubrege (30%) 10. Purpurična promena je najčešći klinički znak u 57-69% bolesnika, a najizraženiji je na donjim ekstremitetima i glutealnoj regiji 10. Lokalni angioedemi mogu da prethode pojavi purpure na koži. Simetrični artritis zglobova, stopala i kolena je dominantna klinička manifestacija.¹⁰ Ispitivana deca su imala istu učestalost kliničkih manifestacija i podudaraju se sa literaturnim podacima.

Najčešći gastrointestinalni simptom je bol u stomaku, koji je povremeno povezan sa povraćanjem ili krvarenjem.¹¹ Invaginacija predstavlja ozbiljnu akutnu hiruršku komplikaciju, a javlja se u 0,7-13,6% pacijenata.¹¹ Perforacije (obično ilealna) su evidentne, ali u manjini.¹² Takođe su evidentirani seroziti, asciti i akutni pankreatitis. Gastrointestinalna krvarenja se uočava kod 5% bolesnika.^{12,13} Kod ispitivane dece je u 5,88% evidentirana manja količina slobodne tečnosti ultrazvučno paravezikalno i u Duglasu što bi odgovaralo patogenezi bolesti.

Artritis i artralgijske usled inflamacije sinovije i periartikularnih struktura se pojavljuju u 75% bolesnika sa zahvatanjem kolenih, skočnih zglobova, ručja ili laktova.¹⁴ Kod ispitivane dece (kod 29% dece) artralgijska i bol utrobu (kod 29% dece) su bile jednako učestale kliničke manifestacije. Renalne manifestacije u akutnoj fazi su najčešće mikroskopske hematurije do razvoja sekundarnog nefrotskog sindroma, ili veoma retko, rapidnog glomerulonefritisa.¹⁵

Većina dece sa HSP napravi potpuni oporavak a manji broj dece razvije nefritis (1.6-3% od dece u Velikoj Britaniji).¹⁶ Preporuka je za praćenje pacijenata sa HSP za najmanje 2 godine od normalizacije sedimenta urina.¹⁷

Kod dece gde je dokazana infekcija primenjena je antibioterapija, nakon čega dolazi do kliničkog i laboratorijskog oporavka. Kortikoterapija je primenjena kod bolesnika sa intenzivnim promenama na koži sa prisutnim abdominalnim bolom. Takođe je primenjena antiinflamatorna terapija (nesteroidnim antireumaticima-terapija analgeticima) zajedno sa antihistaminicima. Kod većine su bili prisutni blaži klinički oblici kod kojih je dolazilo do oporavka i retko teških oblika sa komplikacijama.

Laboratorijski parametri ukazuju na prisutnu inflamaciju i dugotrajni proces sa prisutnim parametrima ćelijskog stradanja, što sve ukupno ukazuje na poremećaj regulacije imunog odgovora, pa tako i poremećaja regulacije odbrane i zaštite.

Anamnestički podaci iz prenatalnog, perinatalnog i postnatalnog perioda ukazuju na moguće postojanje izmene mikrokoline endotela krvnih sudova različite etiopatogeneze, što ukazuje na verovatne elemente remodelovanja endotela što vodi ka razvoju HSP.

Literatura

1. Shin JI, Kim JH, Lee JS. The diagnostic value of IgA deposition in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:140–141. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00614.x
2. *Pediatric Nephrology* 2010 June; 25(6): 1025–1035. doi: PMID: PMC2855433
3. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura *Lancet* 2007;369:976–8.
4. Gedalia A.. Henoch-Schönlein purpura *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:195–202.
5. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360:1197-202
6. Leone V, Carazzola B, Milocco C, et al Retrospective analysis of Henoch-Schönlein purpura in children: diagnostic difficulties a case report *Acad Emerg Med* 2001 Oct, 8(10):1005-7
7. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, et al. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev* 2008;7:179–84.
8. Despina Eleftheriou, Paul A. Brogan, Vasculitis in Children, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 23;2009:309-323
9. S.E. Tarvin, Susan Ballinger, Henoch-Schönlein purpura, *Current Paediatrics*, 2006.
10. Peru H, Soylemezoglu O, Bakaloglu SA, et al. Henoch Schönlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-years period. *Clin Rheumatol* 2008
11. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 2004;93:1427–31.
12. Ebert EC. Gastrointestinal Manifestations of Henoch-Schönlein Purpura. *Dig Dis Sci* 2008.
13. Bilici S, Akgun C, Melek M, et al. Acute appendicitis in two children with Henoch-Schönlein purpura. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32(4):244-5.
14. Alison Kelly, E. Jane Tizard, Vasculitis in Children, *Paediatric and Child Health*, 2010.
15. Rees L, Webb NJA, Brogan PA. Henoch Schönlein Purpura. *Oxford specialist handbook in paediatrics. Paediatric nephrology*. 1st edn. Oxford Press; 2007. p. 310–313
16. Dillon MJ. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S66–8
17. Seza O. et.al EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806

SUPRASELARNA CISTA ODOJČETA - PRIKAZ SLUČAJA

Slađana Stefanović¹, I. Stefanović², M. Radisavljević², M. Trenkić³

¹ Dom zdravlja Niš, služba pedijatrije

² Klinika za neurohirurgiju KC Niš

³ Klinika za očne bolesti KC Niš

SAŽETAK

SAŽETAK: Arahnoidalne ciste predstavljaju razvojne anomalije koje se prezentuju u formi lokalizovane nakupine cerebrospinalne tečnosti okružene arahnoidalnim ćelijama i kolagenom. Najčešće se otkrivaju u prve dve dekade života i dvostruko su češće u muškaraca. Najvažniji preduslov za manifestaciju arahnoidalne ciste je njena veličina, mada pojedini autori navode lokalizaciju arahnoidalne ciste kao ključni faktor za ispoljavanje tegoba. Kliničke manifestacije su različite, od glavobolja, epi napada, do najrazličitijih psihičkih izmena i motoričkih ispada. Kod dobro odabranih pacijenta, hirurška intervencija istovremeno je i rešenje za postojeće psihičke izmene, te brzo prestaje potreba za medikamentnom terapijom istih. U pojedinaim slučajevima hirurška intervencija ne daje dugotrajne rezultate pa je neophodno ugraditi šant za trajnu derivaciju arahnoidalne ciste.

Prikaz slučaja: Žensko odojče na rođenju bez ehosonografskih znakova endokranijalne arahnoidalne ciste, posle 4. meseca života pokaže arahnoidalnu supraselarnu cistu sa značajnim trendom porasta. Nakon 9 meseci dete je operisano zbog razvoja hidrocefalusa metodom endoskopske ventrikulocistostomije.

Zaključak: Ehosonografija endokranijuma je izuzetno pouzdana i korisna skrining metoda u detekciji i praćenju evolucije endokranijalne arahnoidalne ciste supraselarne regije i regije III moždane komore. U slučajevima kada se beleži porast arahnoidalne endokranijalne ciste, kritični dijametri iste mogu se dostići unutar 6 meseci od njenog dijagnostikovanja. Endoskopska ventrikulocistostomija može biti metoda izbora u terapiji supraselarnih arahnoidalnih cisti.

Ključne reči: Supraselarne arahnoidalne ciste, ehosonografija endokranijuma, dijagnostički skrining, terapijske procedure.

SUMMARY

Arachnoid cysts represent developmental anomalies presented in a form of localized groups of cerebrospinal fluid surrounded by arachnoid cells and collagen. They are most frequently discovered in the first two decades of life and they are twice as common in men. The most important precondition for arachnoid cyst manifestation is its size, although certain authors list the localization of arachnoid cyst as the crucial factor for disorder manifestation. Clinical manifestations are different, from headaches, epileptic seizures to the most different mental changes and motoric outbursts. In well-chosen patients, a surgical procedure is simultaneously a solution for the existing mental changes, and the need for medicaments therapy soon stops. In certain cases, surgical procedure does not provide long-term results, so it is necessary to build in a shunt for permanent derivation of arachnoid cyst.

Case report: A female baby at its birth without ehosonographic signs of endocranial arachnoid cyst, after the 4th month of life, showed arachnoid suprasellar cyst with a significant growth rate. After nine months, the child was operated on using the endoscopic ventriculocistostomy method due to the hydrocephalus development.

Conclusion: Ehosonography of endocranium is extremely reliable and useful screening method in detecting and monitoring of endocranial arachnoid cyst of suprasellar area and the third ventricle area evolution. In the cases when the arachnoid endocranial cyst growth is noted, the critical diameters of the same can be reached within 6 months since it has been diagnosed. Endoscopic ventriculocistostomy can be a method of choice in suprasellar arachnoid cysts therapy.

Key words: suprasellar arachnoid cysts, ehosonography of endocranium, diagnostic screening, therapy procedures.

Uvod

Arahnoidalne ciste predstavljaju razvojne anomalije koje se prezentuju u formi lokalizovane nakupine cerebrospinalne tečnosti okružene arahnoidalnim ćelijama i kolagenom. Mogu se grubo, prema lokalizaciji, podeliti na endokranijalne i spinalne, a prema vremenu ispolja-

vanja na primarne (kongenitalne) i sekundarne (akvirirane).

Najčešće se otkrivaju u prve dve dekade života i dvostruko su češće u muškaraca. Svetska statistika govori da čine 1% svih intrakranijalnih mass lezija, a 1,1% ljudi tokom života ispolji neku formu arahnoidalne ciste. Preko 50% svih arahnoidalnih endokranijalnih cisti locirane su u slepoočnom regionu.¹

Adresa autora: Prim. dr Slađana B. Stefanović, pedijatar, Dom zdravlja Niš, služba za predškolsku decu.
E-mail: ivanstefMD@gmail.com

Tačan uzrok nastanka endokranijalnih arahnoidalnih cisti je nepoznat. Pojedine kongenitalne anomalije udruženo se javljaju sa arahnoidalnim cistama. Takođe je zapaženo da se arahnoidalne ciste često javljaju u sklopu Marfanovog sindroma, arahnitisa, agenezije korpus kalozuma, a takodje i agenezije temporalnog režnja mozga koji se od pojedinih autora okrivljuje za izostanak mehaničke kompresije na moždanice, što rezultuje njihovim raslojavanjem i gomilanjem cerebrospinalne tečnosti između njih.² Tokom života pojedine arahnoidalne ciste nastaju kao posledica traume, arahnitisa, meningitisa, tumorskog rasta ili hirurških intervencija.³

Prema većim statistikama, 80% arahnoidalnih endokranijalnih cisti ne ispoljava jasne kliničke znake svog postojanja. Izgleda da je najvažniji preduslov za manifestaciju arahnoidalne ciste njega veličina, mada pojedini autori imaju drugačije mišljenje, navodeći lokalizaciju arahnoidalne ciste kao krucijalni faktor za ispoljavanje tegoba.⁴ Među kliničkim manifestacijama arahnoidalne endokranijalne ciste navode se lokalna deformacija lobanje, glavobolje često nalik migrenoznim, epi napadi, mučnina i povraćanje, promene u ponašanju uključujući depresiju, schizofreniju, paranoju, zvučne halucinacije, ataksija, aleksija, Menierov sindrom i dr.

Među dijagnostičkim procedurama i postupcima u verifikaciji arahnoidalnih cisti navodi se ehosonografski pregled endokranijuma u odojčadi, kompjuterizovana tomografija (CT mozga), magnetna rezonanca (MR mozga), a u specijalizovanim zdravstvenim ustanovama i primena specifičnih psihotestova.

Tretman intrakranijalnih arahnoidalnih cisti se sprovodi samo za simptomatske ciste, po pravilu većih dimenzija. Manje ciste mogu biti predmet hirurškog lečenja ukoliko dodje do zadesnog krvarenja unutar arahnoidalne ciste kada dolazi do njenog dramatičnog porasta zapremine. Među terapijskim procedurama se spominju šantne operacije (interni šant, cerebello-peritonealni šant), otvorene hirurške intervencije (kraniotomija sa arahnolizom, prosta trepanacija sa aspiracijom, endoskopska fenestracija treće ko-

more i sl.), uz istovremenu medikamentnu podršku psihoorganskog sindroma.⁵⁻⁸ Kod dobro odbačenih pacijenta, hirurška intervencija istovremeno je i rešenje za postojeće psihičke izmene, te brzo prestaje potreba za medikamentnom terapijom istih. U pojedineim slučajevima, hirurška intervencija ne daje dugotrajne rezultate pa je neophodno ugraditi šant za trajnu derivaciju arahnoidalne ciste.

Brojna pitanja u vezi sa arahnoidalnim endokranijalnim cistama postavljaju se u svakodnevnoj medicinskoj praksi. Kada se može najranije detektovati endokranijalna arahnoidalna cista i koliko je značaj ehosonografije mozga u tom smislu, da li arahnoidalna cista raste i kojom dinamikom, koju metodu lečenja izabrati i dr.

U tom smislu dajemo prikaz slučaja odojčeta sa supraselarnom arahnoidalnom cistom.

Prikaz slučaja

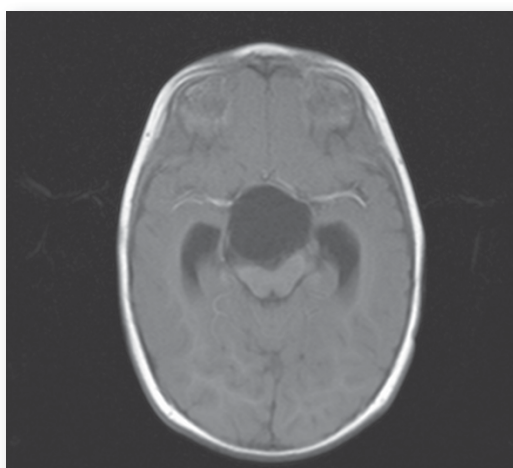
Novorođenče ženskog pola, JŽ, TM-3150 gr, dugo 53 cm, donešeno na svet prirodnim putem 9. 1. 2012. uz epiziotomiju, u terminu, APGAR skor na porođaju 9, odmah zaplakalo, bez uočljivih anomalija na rođenju. EHO endokranijuma ne nalazi odstupanja osim rastresitijeg plexus horioideusa.

Dana 9. 5. 2012. u sklopu redovnog ehosonografskog skrininga odojčadi ehosonografski se detektuje hipoehogena zona u projekciji III moždane komore, promera 20 x 20 mm, plexusi regularne ehogenosti, komorni sistem referentnih dijametara, kada je indikovao MR mozga.

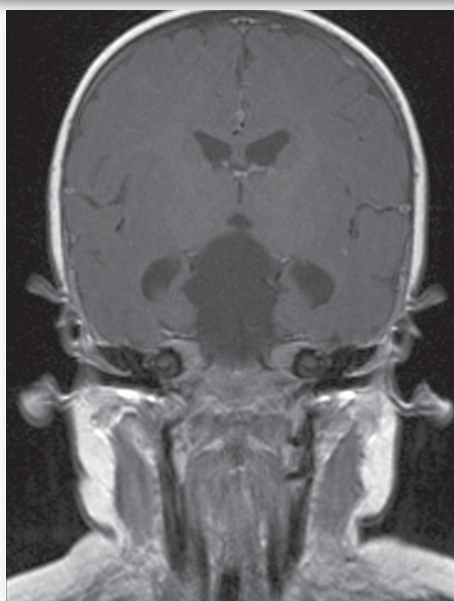
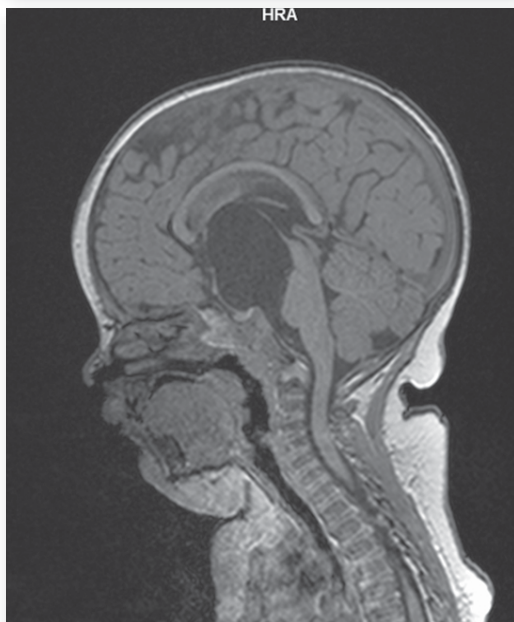
MR mozga 11. 5. 2012. otkriva u supraselarnoj regiji cistu promera 25 x 22 x 23 mm koja komprimira optičku hijazmu i ventralnu regiju proksimalnog dela moždanog satabla, bez znaka hidrocefalusa.

EEG nalaz ne beleži epileptiformnu aktivnost ili druge znake elektrokortikalne nestabilnosti.

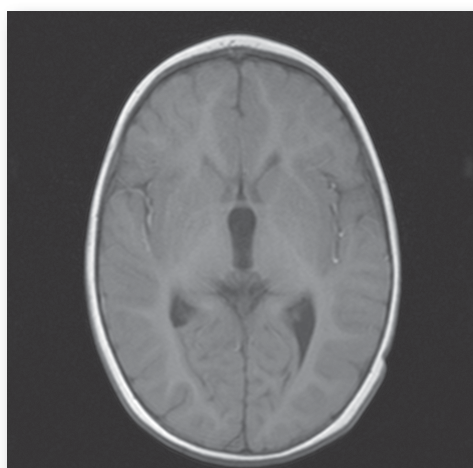
FOU uredan.



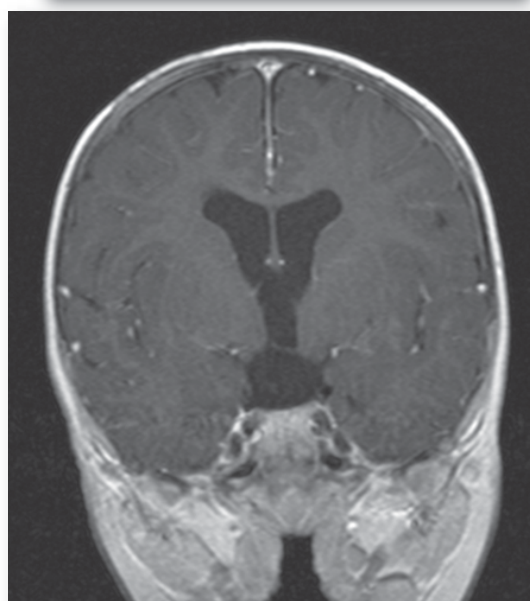
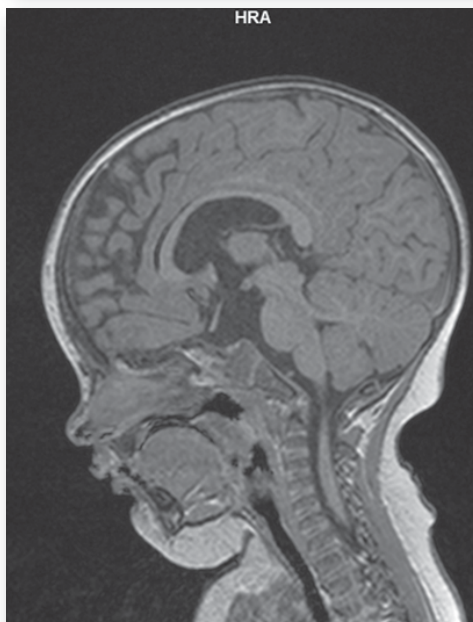
HRA



Slika1. MR nalaz (T1 sekvenca) u deteta sa kompresivnom supraselarnom arahnoidalnom cistom :aksijalni, sagitalni i koronalni presek



HRA



Slika2: Postoperativni MR nalaz (T1 sekvenca) u deteta sa supraselarnom arahnoidalnom cistom :aksijalni, sagitalni i koronalni presek

Ehosonografski nalaz endokranijuma 13. 6. 2012. potvrđuje postojanje hipoehogene zone supraselarno anteroposteriornog dijametara 19,0 mm i rostrokaudalnog dijametara 23,4 mm, koja vrši pritisak na optičku hijazmu mezencefalona i pons, koja je odvojena od III moždane komore tankom granicom, a posteriorno se nastavlja na prepontinu cisternu.

Ehosonografski nalaz endokranijuma 14. 7. 2012. godine pokazuje lagani porast supraselarne arahnoidalne ciste koja u anteroposteriornom pravcu beleži 17,7 mm, a rostrokaudalno 28,9 mm, bez znakova hidrocefalije. Visina levog frontalnog roga 3,9 mm.

Ehosonografija endokranijuma 27. 7. 2012. pokazuje supraselarnu hipoehogeni formaciju anteroposteriornog promera 19,7 mm, rostrokaudalno 32,4 mm sa utiskom komuniciranja rostralne partije ciste sa III moždanom komorom. Visina levog frontalnog roga 6,2 mm.

MR mozga od 11. 9. 2012. godine ukazuje na dilataciju likvorskog prostora u supraselarnoj regiji dijametara 35 mm x 46 mm x 35 mm (laterolateralno x rostrokaudalno x anteroposteriorno), uz porast vertikalnog dijametara frontalnog roga leve komore na 18 mm, bez znakova transependimalnog protoka, bez periventrikularne zone difuzije restrikcije.

Neurooftalmološki pregled 5. 9. 2012. godine otkriva uredan FOU, uredan motilitet očiju.

CT mozga od 27. 9. 2012. ukazuje na postojanje arahnoidalne ciste u regionu III moždane komore sa konsekvativnim hidrocefalusom.

Dana 27. 9. 2012. učini se u opštoj endotrahealnoj anesteziji **operacija** deteta po tipu endoskopske fenestracije III moždane komore. **Analiza likvora** pokazala je odsustvo celularnih elemenata i uredan hemijski nalaz.

Kontrolni CT mozga 2. 10. 2012. beleži normalizaciju dijametara komornog sistema.

Ehosonografija endokranijuma 5. 10. 2012. pokazuje hipoehogeni formaciju u projekciji III moždane komore promera 16,8 x 20,7 mm, visina levog frontalnog roga 5,8 mm. Postoji lokalna subkutana kolekcija likvora u zoni trepanškog otvora frontoparijetalno desno.

U periodu od 7. 10 do 19. 10. 2012. godine sprovedena druga hospitalizacija od strane neurohirurga **zbog znakova lokalne likvoreje** u zoni operativnog reza, koja je tretirana ponovljenim, rasteretnim lumbalnim punkcijama u 3 navrata uz istovremeno postavljanje sekundarnih ligatura u zoni ranije operacije. **Kontrolni CT mozga** pokazuje dalje smanjenje supraselarne cistične zone. Prednja fontanela umereno nape-ta.

Ehosonografija endokranijuma 29. 12. 2012. ukazuje da nakon endoskopske fenestracije III moždane komore postoji hipoehogena zona supraselarno manjih dimenzija nego ranijen, visina frontalnog roga leve moždane komore 7,6 mm.

MR mozga od 6. 3. 2013. ukazuje na normalizovane dijemetre komornog sistema, postoji dobra komunikacija na mestu fenestracije III moždane komore.

MR mozga od 29.1.2014. ukazuje na uredan postoperativni nalaz.

Diskusija

Činjenica da su arahnoidalne ciste patološki entitet koji se formira vremenom, nameće potrebu da se na njih misli čak i kad se prethodnim egzaktnim dijagnostičkim procedurama nisu utvrdile. U tom smislu u prvoj godini života ehosonografija endokranijuma izgleda da ispunjava sve uslove da bude dijagnostička skrining procedura u verifikaciji i praćenju karakteristika endokranijalnih arahnoidalnih cisti, jer je dostupna svim Medicinskim centrima - bolnicama i Domovima zdravlja, pokazuje izuzetno visoku pouzdanost u praćenju karakteristika arahnoidalnih cisti i hidrocefalusa kao njihove dominantne komplikacije, a takodje može poslužiti u praćenju efekata hirurških procedura primenjenih u lečenju arahnoidalnih endokranijalnih cisti.

Iz prikaza slučaja zapaža se da se arahnoidalna cista respektabilnih dimenzija (preko 15 mm) može formirati unutar 4 meseca od poslednjeg sagledavanja endokranijuma. Iz toga se zaključuje da se skrining endokranijuma mora vršiti u prvoj godini života svaka 3 meseca. Kako je MR skupa i tehnički zahtevna procedura (potreba

anesteziologa radi opšte anestezije), jasno je da ehosonografija endokranijuma odojčadi predstavlja metodu izbora u detekciji i praćenju toka arahnoidalnih endokranijalnih cisti.

Dilema koja se postavlja pred kliničara u postupku praćenja rasta arahnoidalne ciste i predviđanja rizika komplikacija je, da li arahnoidalna cista raste sporo i proporcionalno sa porastom mozga ili ima sopstvenu dinamiku porasta? Prikaz slučaja u ovom radu potvrđuje da u pojedinim situacijama porast arahnoidalne ciste prevazilazi okvire proporcionalnog relativnog porasta i ima mogućnosti da unutar 6 meseci od prvobitne dijagnoze dostigne kritične dijametre koji uslovljavaju nastanak hidrocefalusa, porast intrakranijalnog pritiska i mogu vitalno ugroziti pacijenta.

Prikazani slučaj supraselarne arahnoidalne ciste pokazuje da se u uzrastu odojčeta, kliničar ne može osloniti na kliničke manifestacije endokranijalne arahnoidalne ciste, sobzirom na nemogućnost deteta da prijavljuje težinu glavobolje, smetnje vida, niti je pak odojče u uzrasatu gde se mogu zapaziti smetnje ravnoteže i hoda ili uočiti odstupanja u izgledu koja bi bila posledica hormonskog disbalansa.

Ovaj rad pokazuje da je za razliku od ekstrakerebralnih arahnoidalnih cisti temporalne regije gde se preporučuje trajna derivacija likvora internog ili cistoperitonealnog tipa, u slučaju supraselarne arahnoidalne ciste sa brzim dinamičkom porasta, endoskopska ventrikulosisternostomija III moždane komore može smatrati metodom izbora u tretmanu ove ciste.

Zaključak

Ehosonografija endokranijuma u odojčeta pokazuje izuzetno visoku pouzdanost u praćenju karakteristika arahnoidalnih cisti i hidrocefalusa kao njihove dominantne komplikacije, a takodje može poslužiti u praćenju efekata hirurških procedura primenjenih u lečenju arahnoidalnih endokranijalnih cisti.

Klinički parametri nisu pouzdani u praćenju dinamike porasta arahnoidalne endokranijalne

ciste odojčeta, pa se zbog mogućnosti naknadnog razvoja i brzog porasta arahnoidalne endokranijalne ciste, ehosonografski skrining mora vršiti tokom prve godine života svaka 3 meseca.

U slučajevima kada se beleži porast arahnoidalne endokranijalne ciste, kritični dijametri iste mogu se dostići unutar 6 meseci od njenog dijagnostikovanja.

Supraselarne i ciste III moždane komore rešavati mikroinvazivnim procedurama tipa endoskopske ventrikulocisternostomije.

Literatura

1. Gelabert-Gonzalez M. "Intracranial arachnoid cysts", *Rev Neurol.*, 2004 Dec 16-31;39(12):1161-6.
2. Schievink WI, Huston J 3rd, Torres VE, Marsh WR. "Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease" *J Neurosurg* 1995 Dec;83(6):1004-7.
3. Westermaier T, Schweitzer T, Ernestus RI. "Arachnoid cysts" *Adv Exp Med Biol* 2012 724:37-50.
4. Millichap JG. "Temporal lobe arachnoid cyst-attention deficit disorder syndrome: role of the electroencephalogram in diagnosis", *Neurology* 1997 May; 48 (5):1435-9.
5. Helland CA, Wester K. "Arachnoid cysts in adults: long-term follow-up of patients treated with internal shunts to the subdural compartment", *Surg Neurol.* 2006 Jul;66(1):56-61; discussion 61
6. Park SW, Yoon SH, Cho KH, Shin YS. "A large arachnoid cyst of the lateral ventricle extending from the supracerebellar cistern—case report", *Surg Neurol* 2006 Jun;65(6):611-14.
7. Gangemi M, Colella G, Magro F, Maiuri F. "Suprasellar arachnoid cysts: endoscopy versus microsurgical cyst excision and shunting", *Br J Neurosurg* 2007 Jun;21(3):276-80
8. Van Beijnum J, Hanlo PW, Han KS, Ludo Van der Pol W, Verdaasdonk RM, Van Nieuwenhuizen O. "Navigated laser-assisted endoscopic fenestration of a suprasellar arachnoid cyst in a 2-year-old child with bobble-head doll syndrome", *J Neurosurg.* 2006 May;104 (5 Suppl):348-51.
9. Griffiths TD. "Musical hallucinosis in acquired deafness. Phenomenology and brain substrate.", *Brain*, 2000 Oct;123 (Pt 10):2065-76.
10. Richards G, Luszkat RM. "An arachnoid cyst in a patient with pre-senile dementia", *Progress in Neurology and Psychiatry*, 2001 May-June;5(3)
11. Yamakawa H, Ohkuma A, Hattori T, Niikawa S, Kobayashi H. "Primary intracranial arachnoid cyst in the elderly: a survey on 39 cases", *Acta Neurochir (Wien).* 1991;113(1-2):42-7.

12. Buongiorno G, Ricca G. "Supratentorial arachnoid cyst mimicking a Ménière's disease attack", *J Laryngol Otol.* 2003 Sep;117(9):728-30.
13. Cummings JL, Mega MS. *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience*, Oxford University Press, USA; 2Rev Ed, 2003 Jan 23;208.
14. Alves da Silva J, Alves A, Talina M, Carreiro S, Guimarães J, Xavier M. "Arachnoid cyst in a patient with psychosis: a case report" *Annals of General Psychiatry* 2007, 6:16)
15. Vakis AF, Koutentakis DI, Karabetsos DA, Kalostos GN. "Psychosis-like syndrome associated with intermittent intracranial hypertension caused by a large arachnoid cyst of the left temporal lobe", *Br J Neurosurg.* 2006 Jun;20(3):156-9.
16. Blackshaw S, Bowen RC. "A case of atypical psychosis associated with alexithymia and a left fronto-temporal lesion: possible correlations", *Can J Psychiatry* 1987 Nov;32(8):688-92.

AKUTNI POSTSTREPTOKOKNI GLOMERULONEFRITIS KOD DETETA SA EKTIMOM - PRIKAZ SLUČAJA

Svetozar S. Krstić, M. N. Miljković, I. A. Janković

Služba za pedijatriju, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Akutni poststreptokokni glomerulonefritis (APSGN) je odavno poznata i dobro definisana bolest bubrega. Klasični je primer akutnog nefritičnog sindroma koji se odlikuje iznenadnom pojavom hematurije, otoka, hipertenzije i bubrežne insuficijencije. Sledi infekcije ždrela ili kože izvesnim nefritogenim sojevima grupe A beta-hemolitičkog streptokoka (GAS). Ektima je piodermija čiji je prouzrokovatelj GAS. Zahrta dermis, pa je nazivaju i dubokom formom impetiga. Prikazujemo sedmogodišnje žensko dete primljeno zbog APSGN, sa edemima, mikrohematurijom, hipertenzijom i oligurijom. Imala je već više meseci ektimu i pedikulozu. Tokom boravka u bolnici lečena je antibiotikom, furosemidom, restrikcijom unosa soli. Obavljena je depedikulacija. Kruste su razmekšavane mlakom vodom i medicinskim sapunom i uklanjane. Lezije na koži su potpuno sanirane. Došlo je do potpunog kliničkog oporavka akutne faze APSGN. Mikrohematurija persistira.

Ovo je samo delić mozaika koji prikazuje stanje zdravlja dece u delu stanovništva lošeg socio-ekonomskog statusa i još jednom ukazuje na značaj prevencije.

Ključne reči: glomerulonefritis, ektima, streptokokne infekcije, dete, pedikuloza.

SUMMARY

Acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is an ancient and well-defined renal disease. It is classic example of the acute nephritic syndrome, characterised by the sudden onset of hematuria, edema, hypertension, and renal insufficiency. It follows infection of the throat or skin by certain nephritogenic strains of group A beta-hemolytic streptococcus (GAS). Ecthyma is a pyoderma of the skin, caused by GAS. As it extends into dermis, it is often referred to as a deeper form of impetigo. We describe a 7-year-old female child admitted for APSGN, with edema, microscopic hematuria, hypertension and oliguria. She had ecthyma for several months and pediculosis. During the hospital stay she was treated with antibiotic, furosemid, sodium restriction. Depedication was performed. Crusts were softened with warm water and medical soap and removed. Skin lesions were healed. The acute phase of APSGN resolved. The microscopic hematuria persists.

This case is only a part of the mosaic that shows the health status of children in the population of poor socio-economic conditions. It once again underlines the importance of prevention.

Key words: glomerulonephritis, ecthyma, streptococcal infections, child, pediculosis.

Uvod

Infekcije grupom A beta hemolitičkih streptokoka (GAS) su česte u dece i mogu da dovedu do postinfektivnih komplikacija, od kojih je akutni poststreptokokni glomerulonefritis (APSGN) i dalje aktuelni zdravstveni problem u svetu. To je odavno poznata i dobro definisana bolest, klasičan primer akutnog nefritičnog sindroma koji se odlikuje iznenadnom pojavom hematurije, otoka, hipertenzije i renalne insuficijencije.¹

APSGN prati infekcije ždrela ili kože izvesnim nefritogenim sojevima GAS. U zimskim mesecima javlja se obično posle infekcije ždrela, a u letnjim mesecima posle infekcija kože. Incidenca je snižena poslednjih decenija u razvijen-

im zemljama, najverovatnije usled poboljšanih higijenskih uslova¹, kao i efikasnijeg otkrivanja i lečenja GAS infekcija, tako da se oko 97% slučajeva javlja u slabije razvijenim zemljama¹, gde predstavlja 21% (4,6-51,6%) dece hospitalizovane zbog akutne bubrežne insuficijencije².

Uglavnom se javlja sporadično, mada se opisuju i manje epidemije. U razvijenim zemljama rizična je populacija sa nižim socio-ekonomskim statusom, ali se obolenje javlja i urbanim sredinama³, u populaciji sa relativno malim rizikom.

Najveća incidenca je kod dece uzrasta od 5 do 12 godina, sa maksimalnom incidencijom u 7. godini, a dva puta je češći kod dečaka, nego kod devojčica. Tipičan pacijent razvija akutni nefritični sindrom 1-2 nedelje posle streptokoknog faringitisa ili 3-6 nedelja posle streptokokne

piodermije. Klinička slika varira od asimptomatske mikroskopske hematurije sa normalnim renalnim funkcijama, do makroskopske hematurije i akutne bubrežne insuficijencije.¹

Mogu se javiti edemi, hipertenzija i oligurija. Nefrotski sindrom se javlja u manje od 5% obolelih.

Patogeneza APSGN i dalje je predmet istraživanja. Navode se nekoliko mogućih mehanizama: formiranje cirkulišućih imunokompleksa i njihovo deponovanje u glomerulu, formiranje imunih kompleksa in situ, gde se antitela vezuju sa antigenom koji se prethodno deponovao u glomerulu, molekularna mimikrija pri čemu antistreptokokna antitela reaguju sa normalnim glomerularnim antigenima i direktna aktivacija komplementa deponovanim streptokoknim antigenom.^{1,2} Osnovni nefritogeni antigen još uvek nije identifikovan, ali se posebno ističu dva faktora: streptokokni pirogeni egzotoksin (SPE B) i sa nefritisom povezani streptokokni plazmin receptor (NAPlr – nephritis-associated streptococcal plasmin receptor).^{4,5}

Klinička dijagnoza je izvesna kod detata sa prethodnom GAS infekcijom i nefritičkim sindromom. GAS infekcija se potvrđuje pozitivnom kulturom brisa ždrela ili kožnih promena, kao i rastućim titrom antitela na streptokokne antigene.¹ Kod bolesnika sa blažom kliničkom slikom može doći do kašnjenja u dijagnozi, ukoliko nema makroskopske hematurije⁶, a ne uradi se standardni pregled urina.

Ektima (Ecthyma) je infekcija kože koja počinje manjim vezikulama ili pustulama okruženim eritemom slično impetigu, ali se razvija ulceracija koja zahvata dermis i koju prekriva čvrsta atherentna krusta. Nazivaju je i dubokom formom impetiga. Lezije se šire autoinokulacijom, a pojedine mogu dostići i 4 cm u prečniku.

Predisponirajući činioci su sva stanja koja dovode do čestog svraba i češanja, kao što su ujed insekata, skabies ili pedikuloza, zatim loša higijena, pothranjenost, diabetes i imunodeficijencije.⁷ Osnovni prouzrokovatelj je GAS, a iz lezija se često izoluje i *Staphylococcus aureus* kao sekundarni patogen. Komplikacije uključuju limfngitis, limfadenitis, celulitis, bakterijemiju i

ređe APSGN. U lečenju je indikovana primena sistemskog antibiotika uz lokalnu terapiju.^{7,8}

Prikaz slučaja

Žensko dete uzrasta 7,5 godina primljeno je zbog otoka očnih kapaka, lica, donjeg dela trbuha i nogu. Otok se javio tri dana ranije, najpre na očnim kapcima. Skoro godinu dana ima lezije po koži, koje su najizraženije u predelu potiljka i zadnje strane vrata, gde su se prvo javile, a zatim su se pojavile na nogama i oko laktova. Lečene su neredovno, lokalnom terapijom, bez uspeha.

U porodici ima petoro dece, od kojih još troje ima istovetne promene na koži. Pri prijemu je dobrog opšteg stanja, afebrilna, srednje razvijenosti i uhranjenosti, TM 23 kg. Prisutni su edemi očnih kapaka, pubisa, potkolenica i oko skočnih zglobova. U kosi zapažene vaši i gnjide.

Na koži potiljka i zadnje strane vrata na površini nepravilno ovalnog oblika veličine oko 5x6 cm, mrke, čvrsto priljubljene kraste, sa okolnom hiperemijom i perutanjem. Po koži potkolenica i oko laktova po nekoliko sličnih ovalnih promena, veličine 1 do 2 cm.

Auskultacioni nalaz na plućima i srcu je uredan, sf 80/min. Arterijski pritisak (TA) je povišen, 130/100 mmHg. Ostali fizikalni nalaz po sistemima uredan.

Laboratorijske analize po prijemu: SE 30/70, CRP 5,3 mg/l, KKS: Hb 99 g/l, Er 3,85x10¹²/l, Le 9,6x10⁹/l, Tr 315x10⁹/l, urea 4,3 mmol/l, kreatinin 39 micmol/l, Na 156,9 mmol/l, K 5,0 mmol/l, Cl 125 mmol/l; urin: bel+, u sedimentu 100 Er, 70 Le; urinokultura sterilna; u brisu ždrela nisu izolovane patogene bakterije; u brisu kožnih lezija izolovani su *Streptococcus pyogenes* grupe A, osetljiv na penicilin i *Staphylococcus aureus*, rezistentan na penicilin, ampicilin i amoksicilin, osetljiv na cefalosporine. Antistreptolizin O titar pozitivan, 200 asj/ml. Diureza 400 ml/24 h. Nalaz na ultrazvučnom pregledu abdomena i bubrega je uredan.

Tokom prva tri dana boravka ograničen je unos vode na 1200 ml/24 h. Na neslanost je dijeta. Dobila je diuretik furosemid u jednoj dozi. Do-

bija antibiotsku terapiju- ceftriakson i.m. Diureza se normalizuje, 1000-1400 ml/24 h. Otok se povlači, od trećeg dana bez edema, sa TM 21 kg. TA se normalizuje, sistolni se kreće od 80 do 100 mmHg, a dijastolni oko 65 mmHg. Obavljena je depedikulacija. Kruste na koži razmekšavane su mlakom vodom i medicinskim sapunom i postepeno su uklanjane. Do otpusta su lezije na koži sanirane. U urinu se održava mikrohematurija. Pregled odabranih rezultata standardnih pregleda urina prikazan je u tabeli 1.

Tabela 1. Pregled standardnih analiza urina tokom hospitalizacije

Urin	I	II	III	IV	V	VI
Proteini	+	+	-	+	+/-	-
Er	100	200	15	25	25	10
Le	70	20	20	50	15	3
Cilindri	-	-	2	-	-	-

Dan pre otpusta u urinu mikrohematurija (10 Er) bez proteinurije. Rezultati ostalih kontrolnih laboratorijskih analiza u granicama normalnog za uzrast, prikazani su u tabeli 2.

Tabela 2. Pregled rezultata laboratorijskih analiza

Lab. analiza	Pri prijemu	Kontrola
Hb (g/l)	99	129
Er ($1 \times 10^{12}/l$)	3,85	4,97
Le ($1 \times 10^9/l$)	9,6	8,1
SE	30/70	16/40
CRP (mg/l)	5,3	1,0
Na ⁺ (mmol/l)	156,9	139,7
K ⁺ (mmol/l)	5,0	4,60
Cl ⁻ (mmol/l)	125	108
Urea (mmol/l)	4,3	2,6
Kreatinin (micmol/l)	39	32

Fizikalni nalaz po sistemima na otpustu je uredan. Hospitalizacija je trajala 14 dana. Roditeljima je ukazivano na neophodnost lečenja lezija na koži ostale dece i navodno je započeto odgovarajuće lečenje kod izabranog lekara. Planirane su kontrole, na koje se nisu odazvali.

Diskusija

Infekcije kože su veoma česte i predstavljaju značajan zdravstveni problem u zemljama u razvoju.⁸

U razvijenim zemljama su ređe i uglavnom se javljaju kod stanovništva lošeg socio-ekonomskog statusa. Društveno-ekonomska kriza i pad životnog standarda odražavaju se i na stanja zdravlja stanovništva u našoj zemlji, pa su sve više prisutni faktori rizika za pojavu infekcija kože.

Kod prikazanog deteta zastupljeno ih je nekoliko: nepovoljan socio-ekonomski status, porodica sa puno dece, loša higijena, pedikuloza.

Ektima kao dublja tvrdokornija infekcija od impetiga, najčešće zahteva primenu sistemskog antibiotika u lečenju, pogotovo ako je ekstenzivnija i dugotrajnija.⁷⁻⁹ U ovom slučaju, adekvatno lečenje je primenjeno tek kada je devojčica hospitalizovna zbog APSGN.

Opšte prihvaćeno je da se APSGN može javiti i posle adekvatno lečene GAS infekcije.^{1,2,5}

U ovom slučaju, infekcija nije bila efikasno lečena i bila je aktivna u trenutku pojave APSGN, koji je imao uobičajenu kliničku sliku, sa edemima, hipertenzijom, mikrohematurijom, lakom proteinurijom i oligurijom.

U lečenju je u većini slučajeva dovoljna restrikcija soli i tečnosti i diuretik. Klinički tok APSGN je najčešće povoljan, potpuni oporavak postiže se kod više od 95% obolele dece.¹

Laka proteinurija perzistira obično 6 do 8 nedelja, a mikroskopska hematurija nekoliko meseci, pa i do dve godine.¹

Akutna faza ponekad može biti teža, sa komplikacijama kao što su hipertenzivna encefalopatija, srčana insuficijencija, hiperkalemija, uremija. Akutna bubrežna insuficijencija može biti teža i zahtevati dijalizu.¹ U manje od 2% teška akutna faza vodi u glomerulosklerozu i hroničnu renalnu bolest.¹ Tačna incidenca hroničnih bubrežnih obolenja koja se ispoljavaju kasnije u životu, kao efekat APSGN u detinjstvu i smanjenog broja aktivnih nefrona nije poznata. Proteinurija i mikrohematurija su značajno češće u osoba koje su imale APSGN nego u opštoj populaciji.^{10,11}

Zaključak

Kod naše pacijentkinje APSGN ispoljio se kao komplikacija ektime, sa uobičajenom kliničkom slikom i tokom i povoljnim ishodom. Tokom hospitalizacije sanirana je ektime i pedikuloza.

Ovo je samo delić mozaika koji bi prikazao stanje zdravlja dece u delu populacije lošeg socio-ekonomskog statusa i ponovo ukazao na značaj preventivnih mera, zdravstvenog prosvetavanja, poboljšanja higijenskih navika, otkrivanja i lečenja infekcija kože, jer je to najbolja prevencija postinfektivnih komplikacija kao što je APSGN.

Literatura

1. Pan CG, Avner ED. Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW, Schor NF, Behrman RE, ed. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p 1783-85.
2. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of post-streptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int* 2007; 71 (11): 1094-104.
3. Blyth CC, Robertson PW, Rosenberg AR. Post-streptococcal glomerulonephritis in Sydney: a 16-year retrospective review. *J Paediatr Child Health* 2007; 43(6): 446-450.
4. Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Sakurai Y, Takechi H, Yamamoto K at al. The role of nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) in glomerulonephritis associated with streptococcal infection. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012:417675. doi: 10.1155/2012/417675. Epub 2012 Oct 14.
5. Ahn SY, Ingulli E. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: an update. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20 (2): 157-162.
6. Pais PJ, Kump T, Greenbaum LA. Delay in diagnosis in poststreptococcal glomerulonephritis. *J Pediatr* 2008; 153(4): 560-4.
7. Morelli JG. Ecthyma. In: Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW, Schor NF, Behrman RE, ed. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p 2303.
8. Palit A, Inamadar AC. Current concepts in the management of bacterial skin infections in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol [serial online]* 2010; 76:476-88. Available from: <http://www.ijdv.com/text.asp?2010/76/5/476/69053>
9. Elliot DJ, Zaoutis TE, Troxel AB, Lohn A, Keren R. Empiric antimicrobial Therapy for pediatric skin and soft-tissue infections in the era of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics*, 2009; 123(6): e959-66.
10. White AV, Hoy WE, McCredie DA. Childhood post-streptococcal glomerulonephritis as a risk factor for chronic renal disease in later life. *Med J Aus* 2001; 174(10): 492-6.
11. Hoy WE, White AV, Dowling A, Sharma SK, Bloomfield H, Tipiloura BT, at al. Post-streptococcal glomerulonephritis is a strong risk factor for chronic kidney disease in later life. *Kidney Int* 2012; 81 (10): 1026-32.

EVALUACIJA PROTEINURIJE KOD DECE SA VEZIKOURETERALNIM REFLUKSOM

Nadica Ristoska-Bojkovska¹, E. Sahpazova¹, D. Kuzmanovska¹, P. Korneti², V. Tasić¹

¹ Klinika za decje bolesti, Medicinski Fakultet Skopje, Makedonija

² Institut za Biohemiju, Medicinski fakultet Skopje, Makedonija

SAŽETAK

Vezikoureteralni refluks (VUR) je načešća anomalija urinarnog trakta. Kod 30-50% dece bolest ima nepovoljni tok sa rekurentnim urinarnim infekcijama i bubrežnim ožiljčavanjem koje se naziva refluks nefropatija. U ovom radu smo evaluirali ekskreciju urinarnih proteina kod 88 deteta sa VUR-om (22 sa refluks nefropatijom). Osam deteta su imala proteinuriju > 150 mg/dan (šest u grupi sa refluks nefropatijom) i svi su podvrgnuti stres tolerans testu i analizi urinarnih proteina putem SDS-PAG elektroforeze. Kod pet deteta smo utvrdili funkcionalnu proteinuriju. Dece u grupi bez refluks nefropatije su imala isključivo funkcionalnu proteinuriju. U grupi dece sa refluks nefropatijom 3 deteta su imala fiksnu proteinuriju, dok su tri deteta imala funkcionalnu proteinuriju. Bez znanja rezultata stres tolerans testa ova dece bi nepotrebno dobila renoprotektivni tretman. Pošto funkcionalna proteinurija ne zahteva nikakav tretman pubertetska dece sa refluks nefropatijom bi trebalo da imaju procenu urinarne proteinske ekskrecije u prvom jutarnjem primerku paralelno sa 24-časovnim urinarnim primerkom.

Ključne reci: vezikoureteralni refluks, proteinurija, dece

SUMMARY

Vesicoureteral reflux (VUR) is the most common anomaly of the urinary tract. In 30-50% of children the disease has unfavorable course with recurrent urinary tract infections and renal scarring termed reflux nephropathy. In this work we evaluated urinary protein excretion in 88 children with VUR (22 with reflux nephropathy). Eight children had proteinuria > 150 mg/day (six in the group with reflux nephropathy) and all underwent stress tolerance test and analysis of urinary proteins with SDS-PAG electrophoresis. Five children were found to have functional proteinuria. Children in the group without reflux nephropathy had exclusively functional proteinuria. In the group of children with reflux nephropathy 3 children had fixed proteinuria while three children had functional proteinuria. Without knowledge of the stress tolerance test these children might receive unnecessarily renoprotective treatment. Since functional proteinuria does not require any medication, pubertal children with reflux nephropathy should have assessment of urinary protein excretion in the first morning urine in parallel with 24 hour urine collections.

Key words: vesicoureteral reflux, proteinuria, children

Uvod

Vezikoureteralni refluks je najčešća kongenitalna anomalija urinarnog trakta. U 30-50% pacijenata bolest ima progresivni tok sa pojavom bubrežnog parenhimskog oštećenja, proteinurijom, hiperetnizijom i redukcijom glomerularne filtracije kod pacijenata sa bilateralnom refluks nefropatijom.¹⁻⁵

Proteinurija predstavlja izuzetno važan marker u praćenju dece sa vezikoureteralnim refluksom i refluksnom nefropatijom.^{6,7} Tradicionalno proteinurija se određuje u 24 časovnom urinarnom primerku. Kod male dece koriste se pojedinačni urinarni primerci gde se određuje odnos

koncentracije proteina i kreatinina. Poznata je činjenica da se u zdravoj dečjoj populaciji osobito u puberteru javlja funkcionalna proteinurija, koja ima benigni karakter.⁸ Funkcionalna proteinurija može biti ortostatska (ako se javlja isključivo u uspravnoj poziciji tela i sporska, tj. naporom inducirana, ako se javlja samo u toku snažnog fizičkog napora).

Cilj ovog rada je bio da u neselektiranoj grupi dece sa vezikoureteralnim refluksom evaluiramo proteinuriju i eventualno prisustvo funkcionalne proteinurije.

Pacijenti i metodi

Ukupno smo isptali 88 deteta sa vezikoureteralnim refluksom. Dijagnoza vezikoureteralnog refluksa je postavljena nakon preležanog pijelonefritisa uglavnom direktnom radionuklidnom

Kontakt adresa: Prof. dr sci. Velibor Tasic, pedijatar, nefrolog, Nefrološko odeljenje, Klinika za dečje Bolesti, Medicinski fakultet, Vodnjanska 17, 1000 Skopje, Makedonija.
E-mail: vtasic2003@gmail.com

cistografijom u ženske dece, a mikcionom uretrocistografijom kod muške dece. Renalna parenhimske lezija (refluks nefropatija) je definirana Tcm99-DMSA skenom.⁹ Scintigrafiju smo izvodili u akutnoj fazi bolesti. U slučaju patološkog nalaza (hipofiksacija radionuklida, no očuvana kontura bubrega) scintigrafiju smo ponavljali posle 9-12 meseci pri čemu je ožiljak definiran kao definitivna fotopenična zona sa promenom normalne konture bubrega.

Proteinuriju smo odedjivali u 24 časovnoj urinarnoj kolekciji. U slučaju patološkog nalaza (proteinurija >150 mg/d) decu smo podvrgnuli standardiziranom stres tolerance testu¹⁰; skraćena verzija pri čemu smo kod svakog pacijenta obezbedili tri pojedinačna primerka urine:

1. Prvi jutarnji urinarni primerak
2. Primerak u toku uobičajene dnevne aktivnosti
3. Primerak neposredno posle maksimalnog fizičkog napora.

U svakom primerku analizirali smo koncentraciju proteina i kreatinina i elektroforetski analizirali proteinske frakcije koristeći tankoslojnu gradijentu 4-22% SDS-PAG elektroforezu. Funkcionalnu proteinuriju smo definirali ako bismo detektirali patološku proteinuriju samo u 2-om i/ili 3-em urinarnom primerku. Potvrdu funkcionalne proteinurije smo imali ukoliko bismo na elektroforegramu detektirali tipičnu frakciju Apolipoproteina A1 od 28 kD.

Rezultati

Ukupno smo analizirali 88 deteta sa vezikoureteralnim refluksom kod kojih smo imali adekvatno skupljene 24 časovne urinarne primerke. Ukoliko je ekskrecija kreatinina bila manja od 15 mg/kg/dan te smo uzorke smatrali nepouzdanim i zahtevali ponovno skupljanje diureze. Kliničke i biohemijske karakteristike ove grupe su prikazane na tabeli 1. Iz iste tabele se može videti da dominiraju devojčice u odnosu na dečake. Vrednosti proteinurije u grupi sa refluks nefropatijom i bez nefropatije iznosile su 96+/-81 mg/d prema 567+/-334 mg/d ($P<0.01$, Mann Witney U test). U grupi bez refluks nefropatije 2

deteta su imala vrednosti 24-časovne proteinurije veće od 150 mg/dan, dok je u grupi sa refluks nefropatijom bilo 6 deteta.



Slika 1. Elektroforegram pacijenta sa sportskom proteinurijom S-standard. Traka 1 i 2 prva jutarnja urina; traka 4 i 5 urina posle uobičajene aktivnosti; traka 3 urina posle teškog fizičkog napora. Strelicom je označena Apo-A1 frakcija

Tabela 1. Proteinurija u 88 dece sa vezikoureteralnim refluksom

Parametar	Sa refluks nefropatijom	Bez refluks nefropatije	Ukupno
Devojčice	23	43	66
Dečaci	7	15	22
Refluks (blag, umeren stepen)	16	55	71
Refluks (težak stepen)	14	3	17
Proteinurija (mg/d)	567+/-334	96+/-81	
Proteinurija >150 mg/d	6	2	8
Ortostatka proteinurija	2	2	4
Sportska proteinurija	1	0	1

Stress tolerance test i SDS-PAG elektroforeza urinarnih proteina. Svih 8 deteta sa proteinurijom većom od 150 mg/dan podvrgnuto je stress tolerans testu i elektroforetskoj analizi svih porcija. Oba deteta bez refluks nefropatije imala su ortostatski karakter proteinurija (nega-

tivna ili minimalna jutarnja proteinurija, dok u toku umerene fizičke aktivnosti i posle napora dobijaju patološke vrednosti). U grupi dece sa refluks nefropatijom 3 deteta su imala fiksnu proteinuriju (patološke vrednosti u sve tri porcije). Ostala 3 pacijenta su imala funkcionalnu proteinuriju i to kod dvoje ortostatskog karaktera, dok kod trećeg pacijenta ista je bila sportska/naporom inducirana proteinurija. Elektroforeogram pacijenta sa sportskom proteinurijom je prikazan na slici br. 1 pri čemu se jasno vidi da u toku maksimalnog fizičkog napora proteinurija dostiže do 1350 mg/l, sa jasnom frakcijom apolipoproteina A1 sa molekularnom težinom od 28KD.

Diskusija

Tradicionalno praćenje pacijenata sa hroničnim bubrežnim bolestima sprovodi se kontrolom 24 časovne proteinurije. U slučaju signifikantne proteinurije terapijske mere se sastoje u primeni ACE inhibitora, antagonista angiotenzinogen receptora i u zadnje vreme antagonistima aldosterona.¹¹⁻¹³ No, poznato je da je u pubertetske dece često prisutna funkcionalna proteinurija. Ista može biti ortostatskog tipa ili sportska/naporom inducirana proteinurija. Ne zahteva nikakav tretman, dovoljno je praćenje jednom godišnje. Urinarni sediment je miran (odsutna je hematurija). Nema potrebe od nikakvih dijetetskih mera i dozvoljeni su čak i kompetitivni fizički napori. Najčešće se otkriva kod mladih sportista jer se oni povrdgavaju redovnom sistematskim pregledima.¹⁰

U ovom radu smo evaluirali proteinuriju kod pacijenata sa vezikoureteralnim refluksom sa i bez refluks nefropatije. U grupi dece bez refluks nefropatije 2 pacijenta su imali patološke vrednosti 24 časovne proteinurije, no stress test i elektroforetska evaluacija urinarnih porcija su pokazali da se radi o funkcionalnoj proteinuriji ortostatskog tipa. Kod 6 deteta sa refluks nefropatijom 3 su imala fiksnu proteinuriju dok su tri deteta imalo funkcionalnu proteinuriju (dva ortostatsku i jedno sportsku). Da nismo naravili stress test i samo se bazirali na 24 časovnoj protei-

nuriji neopravdano bismo ovu decu taksirali u rizičnu grupu sa progresivnom bolešću.

Kod dece sa refluksom i bez nefropatije jasno je da proteinurija nije posledica istoga i zbog toga bi se ta deca ispitala na postojanje druge bolesti, na primer glomerulonefrita. Svakako da bi na prvom mestu trebalo isključiti funkcionalnu proteinuriju. Kod dece sa refluks nefropatijom proteinurija se po inerciji pripisuje oziljnom oštećenju¹⁴, makar da i ova deca imaju pravo na funkcionalnu proteinuriju^{10,15}. Iz tih razloga dovoljno je da se jutarnja urina ispita na prisustvo proteina i odredi protein/kreatinin indeks iz prve jutarnje urine.¹⁶

SDS-PSAGE elektroforeza iako relativno stara metoda i dalje ima značajno kliničko mesto. Postoji panoramski prikaz frakcija, mogu se detektirati i niskomolekularne frakcije (tubularna proteinurija). Glomerularna proteinurija se nakon toga može klasificirati na selektivnu i neselektivnu. No, najvažnije je da SDS-PAGE elektroforeza koja je jako jednostavna, relativno brza i jeftina metoda sa velikom pouzdanošću detektira funkcionalnu proteinuriju na osnovu prisutstva apolipoprotein A1 frakcije.^{8, 10, 17}

U zaključku možemo konstatovati da kod dece sa refluks nefropatijom, osobito one pubertetske treba isključiti prvo postojanje funkcionalne proteinurije. Određivanje proteina u prvoj jutarnjoj urini je pouzdani marker za procenu progresije bubrežnog oštećenja u sklopu refluksne nefropatije.

Literatura

1. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011; 18:348-54
2. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol.* 2009; 29:349-59
3. Neild GH. What do we know about chronic renal failure in young adults? II. Adult outcome of pediatric renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:1921-8
4. Lahdes-Vasama T, Niskanen K, Rönholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:2491-7
5. Ardisino G, Avolio L, Dacco V, Testa S, Marra G, Viganò S, Loi S, Caione P, De Castro R, De Pascale S, Marras E, Ricciettoni G, Selvaggio G, Pedotti P, Claris-Appiani A, Ciofani A, Dello Strologo L, Lama G, Montini G, Verrina E; ItalKid Project. Long-term

- outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. Data from the ItalKid Project. *J Urol*. 2004; 172:305-10
6. Leung AK, Wong AH. Proteinuria in children. *Am Fam Physician*. 2010; 82:645-51
 7. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, Innocenti ML, Somenzi D, Trivelli A, Caridi G, Izzi C, Scolari F, Mattioli G, Allegri L, Ghiggeri GM. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*. 2009; 76:528-33
 8. Korneti PG, Tasic VB, Jovanoska LK, Korneti BK. Difference between orthostatic and march functional proteinuria by application of stress tolerance test and SDS-PAGE. *Clin Chim Acta*. 2000; 297:145-53
 9. Temiz Y, Tarcan T, Onol FF, Alpay H, Simşek F. The efficacy of Tc99m dimercaptosuccinic acid (Tc-DMSA) scintigraphy and ultrasonography in detecting renal scars in children with primary vesicoureteral reflux (VUR). *Int Urol Nephrol*. 2006; 38:149-52
 10. Tasic V, Korneti P, Gucev Z, Korneti B. Stress tolerance test and SDS-PAGE for the analysis of urinary proteins in children and youths. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39:478-83
 11. Lama G, Salsano ME, Pedulla' M, Grassia C, Ruocco G. Angiotensin converting enzyme inhibitors and reflux nephropathy: 2-year follow-up. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11:714-8
 12. Litwin M, Grenda R, Sladowska J, Antoniewicz J. Add-on therapy with angiotensin II receptor 1 blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21:1716-22
 13. Nemeth Z, Kokeny G, Godo M, Mózes M, Rosivall L, Gross ML, Ritz E, Hamar P. Increased renoprotection with ACE inhibitor plus aldosterone antagonist as compared to monotherapies-the effect on podocytes. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:3640-51
 14. Brakeman P. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, and end-stage renal disease. *Adv Urol*. 2008; 508949.
 15. Ristoska Bojkovska N, Lozanovski V, Korneti P, Tasic V. Proteinuria in a Child with Bilateral Vesicoureteral Reflux and Dysplastic Kidneys. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2009; 2:347-349
 16. Sadjadi SA, Jaipaul N. Correlation of random urine protein creatinine (P-C) ratio with 24-hour urine protein and P-C ratio, based on physical activity: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6:351-7
 17. Tasic V, Korneti P. SDS-PAGE of urinary proteins for detection of nonglomerular hematurias. *Nephron*. 2001; 88:387-8

TROMBOFILIJA I NJEN UTICAJ NA TRUDNOĆU

Zoran Cakić¹, D. Mitić Kocić¹, D. Stojanović², B. Cakić³

¹ Služba ginekologije i perinatologije, Opšta bolnica Leskovac

² Služba transfuziologije, Opšta bolnica Leskovac

³ Dispanzer opšte medicine, Dom zdravlja Medvedja

SAŽETAK

Trombofilija predstavlja širok spektar urođenih i stečenih poremećaja zgrušavanja krvi koji su povezani sa arterijskim i venskim trombozama. Prevalenca pojavljivanja trombofilije u beloj rasi je od 8-15%. Uzroci za nastanak trombofilije se mogu podeliti na urođene i stečene. Glavni oblici urođenih trombofilija su: deficijenost antitrombina (AT III), deficijenost proteina S (PS), deficijenost proteina C (PC), abnormalnost faktora V Leiden (FVL), mutacija gena za protrombin 20. 210A (G20. 210A), homozigotna mutacija gena C677T za metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR) koji dovodi do hiperhomocisteinije. Glavni oblici stečenih trombofilija su vezani za antifosfolipidni sindrom i pojavu: Lupus antikoagulans antitela (LAC), antikardiolipinska antitela (ANA). Svakim danom sve je više činjenica koje pokazuju da su stečena i urođena trombofilija važan deo patofiziološkog procesa čije su posledice rani i kasni spontani pobačaji, intrauterini zastoj rasta, abrupcija posteljice i preeklampsija. Sva ova stanja su povezana s trombotičkim oštećenjima u krvnim sudovima posteljice. Ne retko trombofilija postane klinički manifestna prvi put tek u trudnoći. Potrebno je uraditi skrining na postojanje trombofilija kod dva ili više pobačaja, fetalnih smrti, IUGR nepoznatih etiologija i kada se uklone ostali mogući uzroci istih. Verovatnoća za ponovljeno loš ishod trudnoće može biti i do 46% ukoliko su prethodne dve ili više trudnoća bile neuspešne. Prema drugim autorima, stopa neuspelih sledećih trudnoća, ukoliko su prethodne bile neuspele, može ići i do 83%. Ukoliko se nađe pozitivan test na postojanje jednog od oblika trombofilije, profilaktično treba davati niske doze acetilsalicilne kiseline (LDA) sa ili bez LMWH subkutano te vitamin B-6, ili ne frakcionisani heparin zavisno o tipu poremećaja koji je nađen i vrste nepovoljnog ishoda prethodne trudnoće.

Ključne reči: trudnoća, trombofilija, LMWH, PS, PC, AT III, FVL, MTHFR, LAC, ANA.

SUMMARY

Thrombophilia represents the wide range of innate and acquired disorders of blood coagulation related to artery and venous thrombosis. The prevalence of thrombophilia manifestation in white people is 8-15%. The thrombophilia causes can be divided into innate and acquired. The main forms of innate thrombophilia are: antithrombin deficiency (AT III), protein S deficiency (PS), protein C deficiency (PC), factor V Leiden abnormality (FVL), gene mutation for prothrombin 20.210A (G20.210A), homozygote gene mutation C677T for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) which leads to hyperhomocysteinemia. The main forms of acquired thrombophilia are related to antiphospholipid syndrome and manifestation: Lupus anticoagulant antibodies (LAC), anticardiolipin antibodies (ANA). Every day, there are more and more facts showing that acquired and innate thrombophilia are the important part of pathophysiological process whose consequences are premature and late miscarriage, intrauterine growth arrest, placental abruption and preeclampsia. All these conditions are related to thrombotic damages of placenta blood vessels. It is not rare for thrombophilia to become clinically manifested for the first time in pregnancy. It is necessary to do the screening on the existence of thrombophilia in two or more miscarriages, fetal deaths, unknown etiology of intrauterine growth restriction (IUGR) and when other possible causes of the same are eliminated. The possibility for repeated bad outcome of pregnancy can be up to 46% if the previous two or more pregnancies were unsuccessful. According to the other authors, the rate of unsuccessful future pregnancies can be up to 83% if the previous ones were unsuccessful. If the positive test on the existence of one of the forms of thrombophilia is found, lower doses of acetylsalicylic acid (LDA), with or without LMWH subcutaneously, should be given prophylactically, as well as B-6 vitamin or non-fractional heparin depending on the type of disorder that is found and the type of unfavorable outcome of the previous pregnancy.

Key words: pregnancy, thrombophilia, LMWH, PS, PC, AT III, FVL, MTHFR, LAC, ANA.

Uvod

Trombofilija predstavlja širok spektar urođenih i stečenih poremećaja zgrušavanja krvi koji su povezani sa arterijskim i venskim trombozama. Trudnoća je fiziološko hiperkoagulabilno stanje sa nizom promena koje se dešavaju unutar kotalulacionog statusa. Zato se u trudnoći urođene trombofilije češće ispoljavaju, dajući brojne komplikacije u trudnoći, a trudnice tek tada saznaju za svoj urođeni nedostatak u koagulacionom statusu.

jene trombofilije češće ispoljavaju, dajući brojne komplikacije u trudnoći, a trudnice tek tada saznaju za svoj urođeni nedostatak u koagulacionom statusu.

Prevalenca pojavljivanja trombofilije u beloj rasi je od 8-15%. Rizik za vensku tromboemboliju (VTE) u trudnoći približno je šest puta veći u odnosu na žene koje nisu trudne i predstavlja važan uzrok mortaliteta među ženama tokom

trudnoće i puerperijuma. Incidencija duboke venske tromboze (DVT) tokom trudnoće je 0, 6/1000 trudnoća u žena mlađih od 35 godina i 1, 21/1000 porodjaja u žena starijih od 35 godina.¹¹

Uzroci za nastanak trombofilije se mogu podeliti na urođjene i stečene.

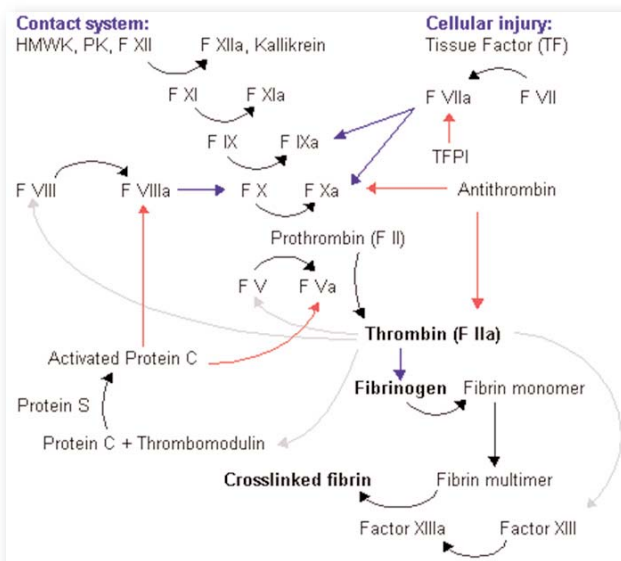
Glavni oblici urođenih trombofilija su:

1. deficijentnost antitrombina (AT III)
2. deficijentnost proteina S (PS)
3. deficijentnost proteina C (PC)
4. abnormalnost faktora V Leiden (FVL)
5. mutacija gena za protrombin 20. 210A (G20. 210A)
6. homozigotna mutacija gena C677T za metilentetrahidroksifolat reduktazu (MTHFR) koji dovodi do hiper homocisteinemije

Glavni oblici stečenih trombofilija su vezani za antifosfolipidni sindrom i pojavu:

1. Lupus antikoagulans antitela (LAC)
2. antikardiolipinska antitela (ANA).

Prema kliničkoj pojavi razlikujemo primarni i sekundarni antifosfolipidni sindrom. Primarni se pojavljuje kao zasebni entitet, dok je sekundarni oblik poremećaja čest pratilac sistemskog lupusa eritematodesa (SLE) i drugih reumatskih bolesti.



Slika 1.

Postoji i trombofilija koju možemo označiti kao kombinaciju nasleđenih i stečenih faktora. U ovu grupu poremećaja spadaju poremećaj faktora VIII - VIII c, hiperhomocisteinemija, te rezistencija na aktivirani protein C.

Svakim danom sve je više činjenica koje pokazuju da su stečena i urođjena trombofilija važan deo patofiziološkog procesa čije su posledice rani i kasni spontani pobačaji, intrauterini zastoj rasta, abrupcija posteljice i preeklampsija. Sva ova stanja su povezana s trombotičkim oštećenjima u krvnim sudovima posteljice. Ne retko trombofilija postane klinički manifestna prvi put tek u trudnoći.

Tabela 1. Verovatnoća za nastanak tromboembolizma

• udeo trombofilija u ukupnom broju trudnoća	0,03%
• Faktor V Leiden	0,25%
• PT G20210A	0,5%
• AT III deficijencija	0,4%
• PC deficijencija	0,1%
• PS deficijencija	0,1%
• PT G20210A+FVL	4,6%
• APS	1-7%

Trombofilije i opstetričke komplikacije

Povezanost između vaskularne tromboze i opstetričkih komplikacija prvo je prepoznata u žena s antifosfolipidnim sindromom (APS).

APS je autoimuni poremećaj sa postojanjem antifosfolipidnih antitela (aPL) i jednim ili više kliničkih znakova, odnosno poremećaja, koji uključuju: neuspele trudnoće, tromboze ili autoimunu trombocitopeniju. Histološki nalazi kod neuspešnih trudnoća – infarkti posteljice, nekroze ili vaskularne tromboze povezane s antifosfolipidnim antitelima, doveli su do hipoteze kako tromboza u uteroplacentarnoj cirkulaciji može dovesti do infarkta posteljice i posledično do gubitka ploda, odnosno trudnoće. Kasnijim otkrićem urođenih uzroka trombofilije i njihove povezanosti s tromboembolizmom je kod istraživača još jedanput nametnula isto pitanje, da li i ta stanja mogu biti povezana s opstetričkim komplikacijama koje se mogu pripisati placentalnoj insuficijenciji.

Ova stanja uključuju preeklampsiju, intrauterini zastoj rasta (IUGR), spontane pobačaje – rane ili kasne, uključujući i fetalnu smrt u trudnoći i moguću abrupciju posteljice. Ta stanja čine značajan deo perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Nakon što se isključe kongenitalne anomalije i idiopatski prevremeni porodjaj, teške preeklampsije <36 nedelja gestacije (NG) trudnoće, spontani pobačaji >20 NG, IUGR i abrupcije posteljice čine 75% slučajeva fetalnog morbiditeta i/ili mortaliteta s prevalencom od 8%. Npr. na očekivanih 4 miliona porodjaja u USA godišnje, to čini brojku od oko 320 000 zahvaćenih trudnoća.

Jedna od prvih studija koja je ukazala na povezanost između trombofilije i obstetričkih komplikacija je bila ona Kupferminka i saradnika iz 1999. godine. Oni su pronašli prevalenciju od 65% mutacija povezanih s trombofilijom u grupi žena u kod kojih su postojali nepovoljni ishodi trudnoća, a koji su uključivali fetalnu smrt, IUGR, preeklampsiju i abrupciju posteljice u uporedjenju s 18% u kontrolnoj grupi. Relativni rizik nepovoljnog ishoda trudnoće u grupi žena s trombofilijom je bio 8, 2 (95% pouzdanost 4,4–15,3).

Rana i kasna fetalna smrt i trombofilija

Otprilike 1/10 trudnoća završi ranom smrću fetusa (pre 20. nedelje trudnoće) i 1/200 trudnoća završi kasnom fetalnom smrću. Fetalna smrtnost je dobro utemeljena činjenica u žena s trombofilijom. Prvenstveno je ona uočena i dokazana u žena s antifosfolipidnim sindromom.

Kada se ona pojavi u drugom ili trećem trimestru trudnoće, tada se može raditi o jakoj trombozi placentalnih krvnih sudova sa placentalnim infarktima i sekundarnoj uteroplacentalnoj insuficijenciji. Pokazalo se da su žene koje su nosioci faktora V. Leiden ili mutacije protrombina u većem riziku za kasnu fetalnu smrt, nego žene koje nisu nosioci. Smrt ploda u prvom trimestru povezana je s faktorom V. Leiden rezistencijom na aktivirani PC i PS. 2

IUGR i trombofilija

Postoje ograničene i kontradiktorne studije o povezanosti IUGR-a i trombofilije. Prevalenca trombofilije u žena s IUGR-om varira 2, 8%–35% za FVL, od 2, 8–15, 4% za mutaciju protrombina. Postoji i suprotno mišljenje, gdje nije nađena nikakva povezanost između IUGR-a i trombofilije, osim u žena s MTHFR varijantom koje nisu uzimale dovoljne količine B vitamina u trudnoći.

Abrupcija posteljice i trombofilija

Mali je broj studija koje govore o povezanosti abrupcije posteljice i trombofilije. Razlog zašto je to tako može biti da se ne može izbeći uticaj na ta dešavanja uzrokovana drugim spoljašnjim uzrocima, kao npr. hroničnom hipertenzijom, ili pušenjem te je stoga sam uticaj trombofilije nejasan. Kupfermink i saradnici su našli kako 25% pacijentkinja sa abrupcijom ima faktor V. Leiden, 20% mutaciju protrombina i 15% MTHFR deficijenciju. Kod nekih drugih studija ta povezanost nije nađena.⁵

Obrada, terapija i profilaksa u žena s trombofilijom i lošim ishodom prethodne trudnoće

Postoji dogovor da žene sa ličnom anamnezom prethodnih neuspelih trudnoća i postojecom trombofilijom trebaju za vreme trudnoće primati profilaksu. Dobro je poznata činjenica, da se u žena s ponavljanim spontananim pobačajima, fetalnom smrću, teškom preeklampsijom, IUGR-om kao i abrupcijom posteljice ovaj nepovoljan ishod trudnoće može ponoviti i u idućim trudnoćama.

Potrebno je uraditi skrining na postojanje trombofilija kod dva ili više pobačaja, fetalnih smrti, IUGR nepoznatih etiologija i kada se uklone ostali mogući uzroci istih.

Verovatnoća za ponovljeno loš ishod trudnoće može biti i do 46% ukoliko su prethodne dve ili više trudnoća bile neuspesne. Prema drugim autorima, stopa neuspelih sledećih trudnoća, ukoliko su prethodne bile neuspele, može ići i do 83%. U tih žena takođe postoji, po mnogim autorima, potreba za ispitivanjem na trombofiliju. Ukoliko se nađe pozitivan test na postojanje jed-

nog od oblika trombofilije, profilaktično treba davati niske doze acetilsalicilne kiseline (LDA), ili LMWH subkutano i vitamin B6, ili ne frakcionisani heparin zavisno o tipu poremećaja koji je nađen i vrste nepovoljnog ishoda prethodne trudnoće.

D dimer kao parametar kontrole aktivnosti trombofilije ima različite vrednosti u različitim trimestrima trudnoće. Smatraju se normalnim vrednostima d dimera u prvom trimestru od 153-373 ng/ml, za drugi semestar 194-681ng/ml, a za treći semestar od 206-890 ng/ml. Kod ispitnica sa trombofilijom aktivnost d dimera je i do 2, 2 puta veća, ali se ne može u potpunosti prihvatiti referentnost njegovog porasta u korelaciji sa povećanom koagulacionom aktivnošću u trombofilijama.¹²

Tabela 2. Antikoagulaciona profilaksa u prevenciji nepovoljnog ishoda trudnoće

Autor	Broj žena	Antikoagulans	Prethodni ishod trudnoće	Sadašnji ishod trudnoće
Riyazi et al.	26	LMWH, LDA	Prethodna uteroplacentalna insuficijencija	Smanjenje preeklampsije sa 85% na 35% i IUGR sa 54% na 15%
Brenner et al.	50	LMWH	3 spontana pobačaja u 1. trimestru sa trombofilijom	Viša stopa živorodjenih-75% u odnosu na 25% pre terapije
Ogueh et al.	24	UFH	Prethodni APO, urodjena trombofilija, VTE	Bez znakova poboljšanja
Kupferminc et al.	33	LMWH, LDA	Trombofilija sa pobačajima preeklampsija, IUGR	Uz 3% recidiva preeklampsije, 6% rec IUGR
Grandone et al.	25	UHF, LMWH	Habitualni pobačaji, HELLP, hipertenzija, IUGR	90,3% uspešnih trudnoća uz LMWH
Paidas et al.	158	UHF, LMWH	Nepovoljni ishod trudnoće spont. pobačaji, IUGR, abrupcija preeklampsija	80% redukcija nepovoljnog ishoda

APO-adverse perinatal outcome, LMWH-low molecular heparin, UFH-unfractionated heparin, LDA-low dose aspirin

Tokom trudnoće se koristi niskomolekularni heparin. LMWH ima prednost u liječenju pred nefrakcionisanim heparinom, zbog bolje bio raspoloživosti, dužeg poluživota i jednostavnosti u primeni i doziranju leka. LMWH daje manji gubitak koštane mase u odnosu na nefrakcionisani heparin. Antikoagulaciona terapija bi se tokom porođaja trebala izbegavati, osim u slučajevima pacijentkinja koje spadaju u grupu najvećeg rizika. Nefrakcionisani heparin treba ukinuti pre početku porođaja.⁶

LMWH bi se trebao ukinuti tokom 36. nedelje gestacije ili ranije, ako postoji opasnost pre-vremenog porođaja, ili ga zameniti nefrakcionisanim heparinom, kako bi se smanjio rizik nas-

tanka epiduralnog hematoma tokom regionalne anestezije.

Postpartalno se može uvesti oralna antikoagulantna th warfarinom koji nije kontraindikovana u dojenju. Heparin se nastavlja u profilaktičnim dozama 6 do 12 sati nakon porođaja carskim rezom, 4 do 6 sati nakon porođaja vaginalnim putem, i može se davati i zajedno s oralnim antikoagulansima prva četiri dana ili 48 sati od postizanja zadovoljavajućeg INR (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.).

Profilaktički, heparin se primenjuje svakih 12 sati sa ciljem održavanja nivoa leka u krvi u rasponu od 0. 1 do 0. 3 U/ml. Kako bi se izbegla uzastopna merenja, može se koristiti šema kojom se daje 5000 do 7500 jedinica heparina svakih 12 sati tokom prvog trimestra, od 7500 do 10000 jedinica tokom drugog trimestra, odnosno 10000 jedinica tokom trećeg trimestra (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000.).

Profilaktička doza LMWH zavisi o vrsti niskomolekularnog heparina koja se koristi, i koristi se u rasponu od 0, 2-0, 6 IU (enoxaparin od 2000 do 6000 daltona), a praćenje vrednosti anti-faktor Xa obično nije potrebno (Kupferminc i saradnici).

Podrazumeva se da je u najvećem broju zemalja Evrope dostignut standard suplementacije folatima i kompleksom B vitamina u toku trudnoće.

Žene sa antifosfolipidnim sindromom

Postoji nekoliko randomiziranih studija o upotrebi LDA i/ili heparinske profilakse u žena s ponavljanim fetalnim gubitkom u prethodnim trudnoćama. Rezultati tih studija su nekonzistentni. Ipak, danas postoji generalna preporuka da žene s APS-om trebaju primati profilaksu LDA i LMWH, od kada se dokaže fetalna srčana aktivnost.

Cilj rada

Prikazom slučajeve dve pacijentkinje dokazati postojanje parameatara za trombofiliju i povezati sa dešavanjem u trudnoći.

Prikaz slučaja i diskusija

Prvi primer pacijentkinje A. Z. stare 26 godina. Primljena na odeljenje ginekologije u 33. ng u prvoj trudnoći, zbog ultrazvučno registrovanog FMU. Na odeljenju klinički, laboratorijski i UZ obradjena. Osim trombocita koji su bili 148×10^6 i d dimera koji je iznosio 1840 ng/l, nije bilo drugih hematoloških ispada. Pacijentkinja zbog visokog d dimera upućena u tercijalnu ustanovu gde je pokušano medikamentozno indukovati porodjaj, ali na kraju završen SC.

Nakon završetka puerperijuma pacijentkinja ispitana na trombofiliju i jedini parametar koji je nadjen je bila homozigot mutacije gena C677T zadužen za MTHFR. U narednoj trudnoći tretirana dozama folne kiseline i B kompleks vitamina. U 26. ng zabeležen prvi skok d dimera na 840 ng/l kada je uključen LMWH u dozi od 2000 jedinica subkutano enoxaparina. Vrednosti d dimera su se kretale do kraja trudnoće sa maksimumom 1200-1400 ng/l. Porodjaj završen SC nakon čega je nastavljena upotreba LWMH do pada vrednosti d dimera pod kontrolom spec. transfuziologa.

Drugi primer pacijentkinja M. M. stara 28 godina koja uzastopno gubi dve trudnoće pod dg missed ab u 9. i 11. nedelji. Nakon gubitka druge trudnoće ispitana na postojanje infekcija i uradjen set ispitivanja za trombofiliju. Ispitivanja vaginalnog, cervikalnog brisa i brisa na hlamidiju, mikoplazmu hominis i ureaplasmu urealitiku su bila negativna. U setu za trombofiliju nadjena deficijencija proteina S i AT III sa minimalnim odstupanjima ispod nivoa normalnih vrednosti. U trećoj trudnoći odmah po registrovanju fetalnog srčanog rada započeta s. c. th amp LMWH enoxaparinom u dozi od 2000 jedinica dnevno i th zadržana do 16 ng, kada nakon provere koagulacionih testova i d dimera koji je bio 340 ng/l isključen, a u th uveden LDA u dozi od 0, 1 dnevno i ta terapija zadržana do 34. ne-

delje kada je zbog skoka d dimera na vrednosti od 1900-2400 ng/l vraćena LMWH s. c. najpre u dozi 3000 jedinica na 24h, a potom i istu dozu samo aplikovanu na 12h. Porodjaj završen sa napunjenih 38 ng carskim rezom, pri čemu je uočena zelena, mekonijalna plodova voda u toku samog operativnog zahvata. U toku praćenja trudnoće nisu nadjeni parametri za postojanje EPH gestoze. Za termin porodjaja odlučeno na osnovu vrednosti d dimera i AFI (amniotic fluid index) koji je iznosio 64 i postavio sumnju na placentnu insuficijenciju.

Zaključak

Trombofilija predstavlja veoma učestalo oboljenje kod trudnica, koje se veoma često po prvi put manifestuje u toku trudnoće koja je i po prirodi hiperkoagulabilno stanje.

Svakim danom sve je više činjenica koje pokazuju da su stečena i urođena trombofilija važan deo patofiziološkog procesa čije su posledice rani i kasni spontani pobačaji, intrauterini zastoj rasta, abrupcija posteljice i preeklampsija. Sva ova stanja su povezana s trombotičkim oštećenjima u krvnim sudovima posteljice. U takvim slučajevima kada se ne uspe naći patofiziološki uzročnik pacijentkinju treba ispitati na trombofiliju. Veliki broj studija pokazuju da dokazanu trombofiliju treba lečiti LDA, nefrakcionisanim heparinom ili LMWH koji daje i najbolje rezultate, uz sigurnost lečenja i mali broj komplikacija aplikovanog leka. Prevencija neželjenog ishoda u trombofilijama bazirana je na pravovremenom skriningu, upotrebi niskomolekularnih heparina i saradnji sa spec. oblasti transfuziologije.

Literatura

1. Trombofilia--current status- Sánchez Carpio C1, Rodi E, Piola P, Fernanda Piola M. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2004;61(1):32-6.
2. The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. Marc A. Rodger1, 2*, Marisol T. Betancourt1, 2, Peter Clark3, Pelle G.

- Lindqvist⁴, Donna Dizon Townson⁵, Joanne Said^{6, 7}, Uri Seligsohn⁸, Marc Carrier^{1, 2}, Ophira Salomon⁸, Ian A. Greer⁹
3. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. Wendy Lim, 1 John W Eikelboom, 2Jeffrey S Ginsberg³
 4. Prothrombin Gene G20210A mutation and obstetric complications. Robert M. Silver, MD, Yuan Zhao, MS, Catherine Y. Spong, MD, Baha Sibai, MD, George Wendel Jr, MD, Katharine Wenstrom, MD, Philip Samuels, MD, Steve N. Caritis, MD, Yoram Sorokin, MD, Menachem Miodovnik, MD, Mary J. O'Sullivan, MD, Deborah Conway, MD, Ronald J. Wapner, MD, and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network* Obstet Gynecol. 2010 January ; 115(1): 14–20. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c88918.
 5. The Effect of Maternal Thrombophilia on Placental Abruptio: Histologic Correlates Wendy L. Kinzler, MD¹, Vinay Prasad, MD², and Cande V. Ananth, PhD, MPH³ For the New Jersey-Placental Abruptio Study Investigators. Matern Fetal Neonatal Med. 2009 March ; 22(3): 243–248
 6. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. H Carp, M Dolitzky, A Inbal. Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Thrombosis and Hemostasis, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel. Journal of Thrombosis and Haemostasis (Impact Factor: 6. 08). 03/2003; 1(3):433-8. DOI:10. 1046/j. 1538-7836. 2003. 00066. x Source: PubMed
 7. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. Michael Kupferminc, Eli Rimon, Ariel Many, Sharon Maslovitz, Joseph B Lessing, Ronni Gamzu- Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis (Impact Factor: 1. 25). 03/2011; 22(2):123-6. DOI:10. 1097/MBC. 0b013e328343315c Source: PubMed
 8. Pre-eclampsia. Sibai B1, Dekker G, Kupferminc M. Lancet. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99. PMID:15733721[PubMed - indexed for MEDLINE]
 9. Lockwood CJ. Inherited thrombophilia in pregnant patients: detection and treatment paradigm. Obstet Gynecol 2002; 99:333–41.
 10. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;101: 6–14.
 11. Barbous LA. Thromboembolism in pregnancy. ACOG Practice Bull 2000;19.
 12. Trombofilija i komplikacije u trudnoći, Dr Mirjana Kovač, 2010, 46-49.

Reč stručnjaka

MAMA, BOLI ME GRLO ...



Apis gola sprej za grlo, jedinstvena kombinacija API i Herbalne terapije, sadrži visoko prečišćene ekstrakte: **Propolisa + Žalfije + Timijana + Acerole**
Za grlo bez bola: **Sprej za grlo - APIS GOLA**

DEJSTVO:

- **SMANJUJE UPALU, CRVENILO**
- **UBLAŽAVA SIMPTOME (bol, otežano gutanje)**
- **UBRZAVA ZARASTANJE (AFTE)**
- **SPREČAVA RAST MIKROORGANIZAMA.**

Proizvodjač: Pharmalife research Italy
INFO TEL: 011/3288-551

U jesenjem i zimskom periodu sluznica gornjih disajnih puteva (nosa, grla i usta) najpodložnija je upalama (virusnim ili bakterijskim), a manifestuje se crvenilom grla, suvoćom, bolom prilikom gutanja, kašljanjem, promuklošću. Ovi neprijatni simptomi dovode do otežanog gutanja, a samim tim posledično dolazi do slabijeg unosa hrane kod obolele dece. Jedan od najčešćih uzroka pojave ovih simptoma je PREHLADA - NAZEB. Predškolsko dete ima od pet do osam nazeba godišnje koji traju od sedam do devet dana. Uz zapušen nosić i disanje na usta suši se sluzokoža ždrela-grla i dolazi do suvog nadražajnog grla i kašljanja. Prehlade su najčešće izazvane virusima (rinovirusi, adeno virusi...), a svaki virus koji zahvati sluzokožu nosa, zahvatiće i sluzokožu usne duplje i ždrela.

KAKO POMOĆI NAŠIM NAJMLADJIMA?

Pre svega detetu treba pomoći da nesmetano diše na nos (češće čišćenje nosa, ispiranje sa fiziološkim rastvorom), kao i dosta toplih napitaka i odgovarajuće kašaste hrane koja se lako gutaju.

Antibiotska terapija u lečenju prehlada nije adekvatna, jer antibiotici ne deluju na viruse, pa se preporučuje alternativna terapija (Herbalna i Api terapija) koja brzo, efikasno i bezbedno mo-

že ublažiti ove neptijatne simptome, a naročito je pogodna za primenu u dečijem uzrastu.

Kao najpoznatiji predstavnik api terapije, i najkorisniji, u tu svrhu se već dugo godina koristi prečišćeni ekstrakt propolisa koji dokazano poseduje antiinflamatorno dejstvo (smanjuje crvenilo-upalu), antimikrobno i antifungicidno dejstvo (sprečava rast bakterija i gljivica), antivirusno dejstvo, pospešuje zarastanje rana oštećene sluzokože (afte) i umanjuje bol prilikom gutanja.

Na našem tržištu postoji veliki broj preparata sa ekstraktom propolisa, ali je jako bitno da propolis-ekstrakt bude visoko prečišćen, bez alkohola, devoskiran, standardizovan na galagin (aktivna komponenta iz propolisa) i bez neoclaridan diterpena (hepatotoksičan). Jedino ovakav ekstrakt propolisa može se bezbedno i efikasno koristiti u terapiji otklanjanja neprijatnih simptoma, kao što su: bol, crvenilo grla i otežano gutanje.

Takodje, oboleloj deci se preporučuje uzimanje dosta toplih napitaka-čajeva (herbalna terapija) od žalfije, timijana i kamilice da bi se što pre obnovila oštećena sluzokoža grla i umanjio bol prilikom gutanja. Na taj način pomoći ćete malom bolesniku da što pre ozdravi.

Autor: **Dr Mirjana Mišić**

ODABRANE TEME

SEKVENCE MAGNETNE REZONANCE

Rade R. Babić^{1,2}, S. Babić³, A. Marjanović³¹ Centar za radiologiju KC Niš² Visoka zdravstvena škola strukovnih studija "Hipokrat" u Bujanovcu³ Studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu

SAŽETAK

Magnetna rezonanca je jedan od poslednjih revolucionarnih pronalazaka u medicini. MR aparat predstavlja radiološki informacijski sistem u malom. Jačina magnetnog polja MR aparata izražava se u jedinici tesla (T). U radu su prikazane sekvence MR tj. tehnike snimanja u magnetnoj rezonanci koje su danas u primeni: sekvence koje krosite spin (Spin-echo (SE) imaging; Fast Spin - echo (FSE) imaging; Inversion Recovery (IR) imaging; Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) imaging; Short Tau Inversion Recovery (STIR) imaging), koje koriste gradijent (T2* Weighted imaging; Steady-State Free Precession (SSFP) imaging; Fast Low Angle Shot (FLASH) imaging) i ostale (posebne) sekvence MR (Magnetic Resonance Cholecysto-Pancreatography (MRCP); Magnetic Resonance Imaging Angiography (MRA); Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI); Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS); Diffusion Weighted Imaging (DWI); Diffusion Tensor Imaging (DTI) MRI; Tractography Imaging (TI) i dr.). Autori zaključuju da sa razvojem računarske opreme za očekivati je napredak i poboljšanje postojećih sekvenci MR i pojavu novih sekvenci MR.

Ključne reči: magnetna rezonanca, radiologija, tehnike pregleda, tesla

SUMMARY

Magnetic resonance imaging is one of the recent revolutionary discoveries in medicine. MR is the imaging device information system in a nutshell. Magnetic field strength MRI machine is expressed in the unit tesla (T). This paper shows that MR sequences, imaging techniques in MRI, which are now in the implementation: sequences roundhouse spin (spin-echo (SE) imaging, Fast Spinecho (FSE) imaging, inversion recovery (IR) imaging, Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) imaging; Short Tau Inversion Recovery (STIR) imaging), using a gradient (T2 * weighted imaging; Steady-State Free Precession (SSFP) imaging; Fast Low Angle Shot (FLASH) imaging) and other (special) sequence MRI (Magnetic Resonance cholecyst-Pancreatography (MRCP), Magnetic Resonance Imaging Angiography (MRA) Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), Diffusion Weighted Imaging (DWI), Diffusion Tensor Imaging (DTI) MRI; Tractography Imaging (TI) and others). The authors conclude that the development of computer equipment for the expected progress and improvement of existing sequential MR and the appearance of new MRI sequences.

Key words: magnetic resonance imaging, radiology, examination techniques, tesla

Uvod

Radiologija je u paleti radioloških metoda pregleda krajem XX veka postala bogatija za još jednu slikovnu (imidžing) metodu pregleda - magnetna rezonanca (MR, Magnetna rezonantna tomografija - MRT, Nuklearna magnetna rezonanca - NMR, engleski: Magnetic Resonance Imaging - MRI).

Magnetna rezonanca je jedan od poslednjih revolucionarnih pronalazaka u medicini.¹⁻³³ MR aparat predstavlja radiološki informacijski sistem u malom.^{1,7-13}

Jačina magnetnog polja MR aparata izražava se u jedinici tesla (T).^{1,3,7,16,17}

U radu "Osnovi magnetne rezonance. Apollinem medicum et aesculapium 2014: 11 (1)" 1 date su osnovi MR, fizički principi MR, tesla (T), kratka istorija MR. U ovom radu prikazaćemo sekvence MR, odnosno, tehnike snimanja u magnetnoj rezonanci.

Sekvence magnetne rezonance

Sekvence (tehnike snimanja) magnetne rezonance su brojne i raznovrsne.^{1,7,18-33} Baziraju na osnovnim principima rada MR. Čine ih:

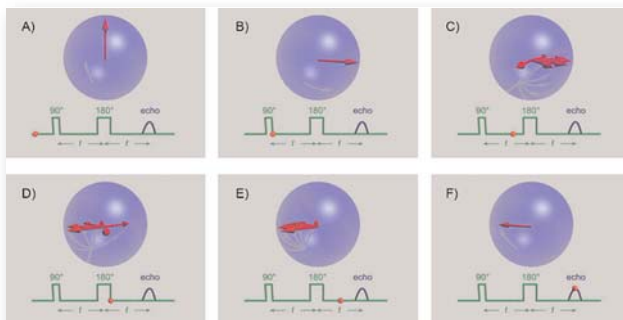
I Sekvence MR koje krosite spin:

- Spin-echo (SE) imaging;
- Fast Spin - echo (FSE) imaging;
- Inversion Recovery (IR) imaging;
- Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) imaging;

- Short Tau Inversion Recovery (STIR) imaging;
II Sekvence MR koje koriste gradijent:
- T2* Weighted imaging;
- Steady-State Free Precession (SSFP) imaging;
- Fast Low Angle Shot (FLASH) imaging;
- III Ostale (posebne) sekvence MR:
- Magnetic Resonance Cholecysto-Pancreatography (MRCP);
- Magnetic Resonance Imaging Angiography (MRA);
- Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI);
- Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS);
- Diffusion Weighted Imaging (DWI)
- Diffusion Tensor Imaging (DTI) MRI
- Tractography Imaging (TI).

I Sekvence MR koje koriste spin

Sekvence MR koje koriste spin baziraju na osnovnim principima rada MR, odnosno na T1 i T2 relaksacionom vremenu. Prikazane su pojedinačno.

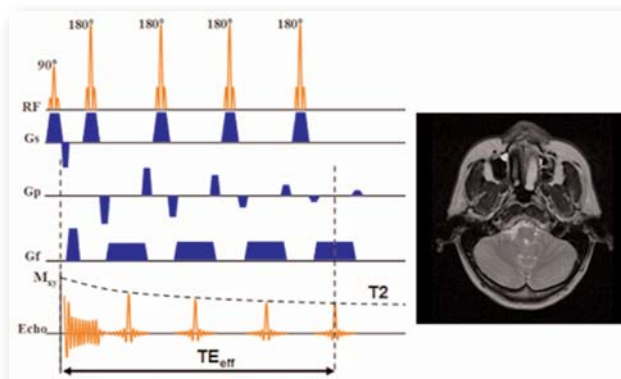


Slika 1. Spin-echo (SE) imaging 18. Crvena strelica označava spin protona. A) Crvena strelica nalazi se u vertikalnoj ravni. Spinovi svih protona u homogenom magnetnom polju orijentisani su vertikalno i vrte se u vertikalnoj ravni. B) pod dejstvom pulsa crvena strelica rotira za 90° i postavlja se u horizontalnu ravan. C) Zbog nehomogenosti polja, kao rezultat precesije jedni spinovi protona su brzi, dok su drugi spinovi protona spori. Brzi spinovi se nalaze ispred sporih. D) Pod dejstvom pulsa strelica rotira za 180° pa se spori sada nalaze ispred brzih. E) Brzi spinovi stižu spore spinove. F) Echo crvene strelice može da se meri u T2 relaksacionom vremenu.

Spin-echo (SE) imaging predstavlja najjednostavniju tehniku snimanja MR. Zasniva se na korišćenju T1 relaksacionog vremena (spin - latice relaxation) i T2 relaksacionom vremenu

(spin - spin relaxation). Objašnjenje spin-echo (SE) imaging dato je na slici 1.

Fast spin - echo (FSE) imaging predstavlja posebnu tehniku snimanja MR. FSE imidžing bazira na spin - echo imidžing. Da se nebi čekao ravnotežni položaj spina, spinovi protona se FSE tehnikom pobudjuju radiofrekventnim impulsom (RF) za 90°, potom za 180°, a zatim se u nizu brzih spin - echo registruje. Na taj način se dobija T1 slike u T2 slici. U stvari, signali masti snimaju se zajedno sa signalima vode i prikazuju kao jedna slika. Fizički princip fast spin - echo je prikazan i objašnjen na slici 2.

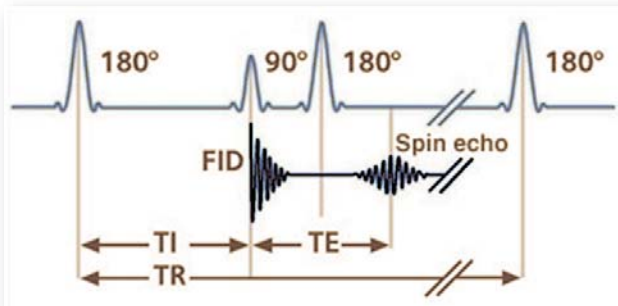


Slika 2. Grafički prikaz fast spin - echo (FSE) imidžing i aksijalni MP tomogram malog mozga u FSE (fast spin - echo)

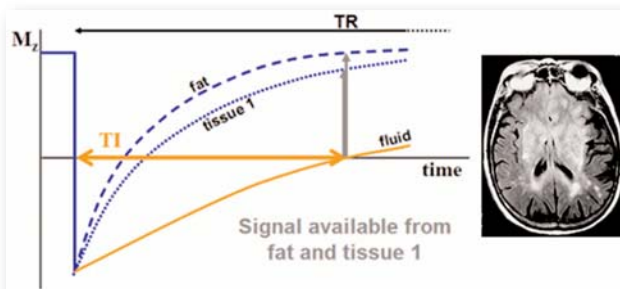
Inversion recovery (IR) imaging bazira na MR tehnici snimanja u T1 relaksacionom vremenu. Može se kombinovati sa standardnom spin-echo (SE) tehnikom, fast spin - echo (FSE), ili nekim drugim standardom. IR imidžing pruža dobijanje veće kontrastnosti na MR tomogramima, dok se tkiva razlikuju u zavisnosti od količine vode. Koristi se za pregled organa koji su u pokretu, npr. srce, mada se može koristiti i u dijagnostici centralnog nervnog sistema (CNS) i drugih organa.

Fizički princip IR imidžing se zasniva na činjenici da se najpre tkivo elektromagnetnim signalom (RF) pripremi pre nego se pristupi MR snimanju u T1 relaksacionom vremenu. IR imidžing počinje sekvencijom od 180° inverznim talasom po vertikalnoj osi u suprotnom smeru (negativan, antiparalelan). Zatim spinovi se vraćaju u prvobitno stanje. Pprimenom elektromagnetnog signala spinovi se prevode za 90° u po-

prečnu ravan i omogućavaju registrovanje signala. Vremenski interval između 180° RF intenzivnog talasa i 90° RF pobudjenog talasa predstavlja inverziju vremena (TI). Tokom ovog vremena uzdužna magnetizacija se oporavlja. Stimulišući 90° puls pretvara trenutnu uzdužnu magnetizaciju u poprečnu magnetizaciju 19. Inversion recovery (IR) sekvenca je spin-echo (SE) sekvenca sa prethodnim 180° pulsom (slika 3).



Slika 3. Grafički prikaz inversion recovery (IR) imidžing MR

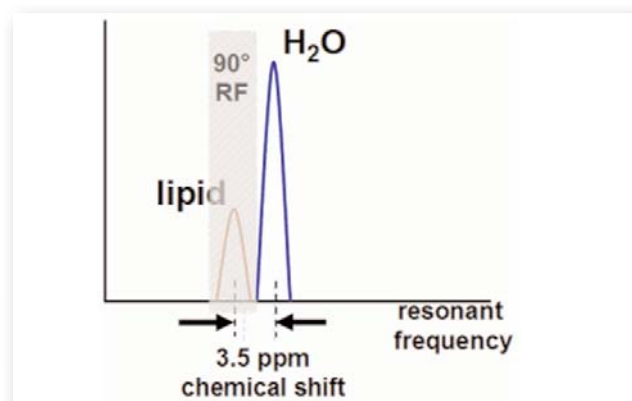


Slika 4. Grafički prikaz fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imidžing MRI. Suzbijanje signala jednog tkiva je moguće odabirom odgovarajućeg TI vremena, tako da se 90° puls primenjuje na nultoj tački tog tkiva (mozga). Aksijalni MR tomogram mozga u fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). Levo u hemisferi velikog mozga u projekciji nukleus lenticularis vizualizuje se hiper signalna formacija nepravilnog izgleda koja odgovara tumoru 32

Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging je posebna tehnika snimanja MR koja koristi spin. Bazira na MR sekvenci snimanja u T2 relaksacionom vremenu. Može da sekoristi u dvodimenzionalnoj (2D FLAIR) i u trodimenzionalnoj slici (3D FLAIR). Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) se koristi da bi se izbegao signal vode. Tako npr. FLAIR MRI mozga koristi se da bi se izbegao signal cerebrospinalne tečnosti što omogućava vizualizaciju periventrikularnih plakova kod multiple skleroze i slično 20. Fizički princip fluid attenu-

ated inversion recovery (FLAIR) imidžing je prikazan na slici 4.

Short tau inversion recovery (STIR) imaging bazira na MR tehnici snimanja u T1 relaksacionom vremenu tokom kojeg se potiskuje signal masti (slika 5). Sama STIR sekvenca snimanja deluje paradoksalno jer T1 tomogrami sadrže signale masti, pa su zato ove slike tamne. Upravo je taj moment iskorišćen u dijagnostici mozga kod edema (otok), metastaza, ožiljaka i dr.



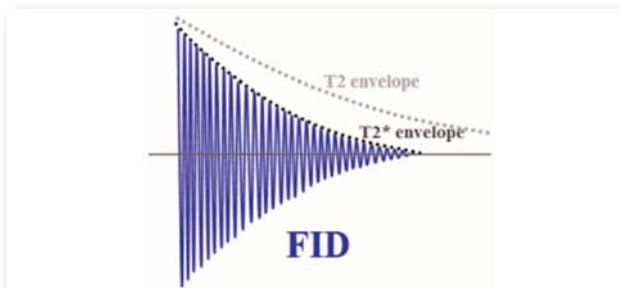
Slika 5. Grafički prikaz Short tau inversion recovery (STIR) imidžing. Frekvencija selektivnog suzbijanja masti koristeći 90° pripremljeni puls 33

II Sekvence MR koje proističu iz korišćenja gradijenta

Sekvence MR koje proističu iz korišćenja gradijenta predstavljaju tehnike snimanja MR koje se primenjuju od strane gradijenta magnetnog polja koji menja dinamiku relaksacije protona i time postiže drugačije snimanje i/ili smanjenje vremena snimanja.

T2* Weighted MRI (T2 zvezdica) je sekvenca MR koja koristi gradijent magnetnog polja. T2* bazira na T2 relaksacionom vremenu (slika 6). Vreme relaksacije u T2* je kraće od T2 za nekoliko milisekundi (ms). T2* sekvenca obavlja se kada je više od 66% protona opušteno. Koristi se za snimanje kostiju i zglobova, moždanog tkiva i slično. U T2* sekvenci MR slike se izvođe iz molekule hemoglobina pri čemu se deoksi-genizovan hemoglobin ponaša kao mali magnet u odnosu na oksidovan hemoglobin koji to nije. Zato T2* signal nastaje u hipoksičnim tkivima,

tkivima sa manjkom kiseonika, a nema ga u tkivima bogatog kiseonikom.



Slika 6. Grafički prikaz razlike T2 i T2*

Steady-state free precession (SSFP) imaging bazira na gradijent-echo tehnici sa kratkim vremenom ponavljanja koje je opisan kao FLASH MRI 21. To je vrlo brza sekvenca MR pomoću koje je moguće snimati organe u pokretu, na primer rad srca.

Fast Low Angle Shot (FLASH) imaging 22 predstavlja sekvenca MR kojom se mogu za kratko vreme prikazati dve veličine, na primer rad srca i EKG zapis bez gubitka u kvalitetu slike. Različiti proizvođači koriste različite nazive za ovaj vid sekvence MR. Tako, npr. Siemens koristi FLASH, General Electric upotrebljava SPGR (Spoiled Gradient Echo), a Philips koristi CE-FFE-T1 (Contrast-Enhanced Fast Field Echo) ili T1-FFE. Generički Fast Low Angle Shot (FLASH) imidžing sekvenca predstavlja gradijent echo sekvenca koja se kombinuje sa niskim-flip uglom radiofrekvencije eksitacije na signalu sa brzim ponavljanjem osnovne sekvence. Vreme ponavljanja je obično mnogo kraće od tipičnog T1.

III Posebne sekvence magnetnom rezonancom

Posebne sekvence MR proizašle su iz standardnih tehnika snimanja MR. Prikazujemo ih redom.

Magnetic resonance cholecysto-pancreatography (MRCP) predstavlja posebnu sekvenca MR 23. MRCP imidžing bazira na standardnoj T2 sekvenci. Nammenjena je dijagnostici žučnih vodova, žučne kese i pankreatičnog kanala (slika 7).



Slika 7. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) imidžing. Prikazani su ductus pankreaticus, intrahepatični i ekstrahepatični kanali i žučna kesa. Svi su urednog MR nalaza.

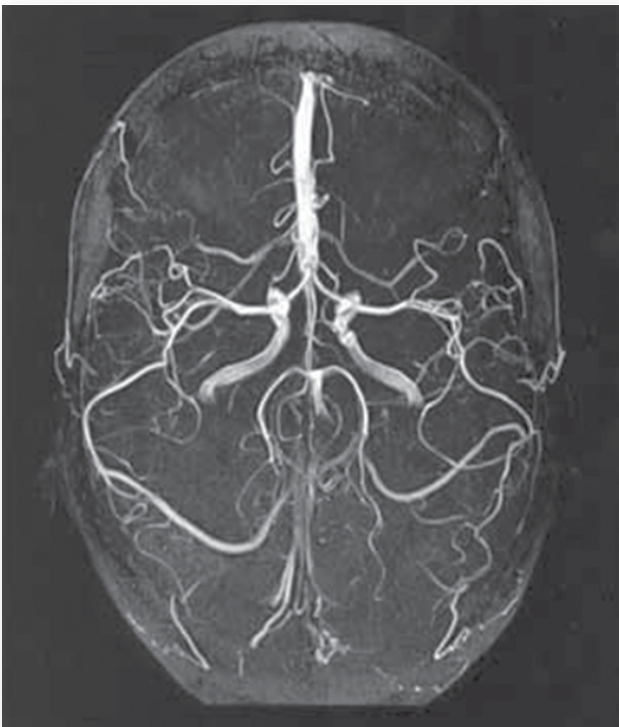
Magnetic resonance imaging angiography (MRA) je imidžing sekvenca kojom se vizualizuju krvni sudovi i srce 24. Njome se vizualizuju krvni sudovi mozga, vrata, grudnog koša, abdomena, ruku, nogu, šaka i stopala. MRA dijagnostikuje se promene lumena i zida krvnih sudova, protoka krvi i dr. Dobijene MRA slike se mogu prikazati u dvodimenzionalnoj (2D) i trodimenzionalnoj (3D) ravni. MRA se obično obalja sa magnetnorezonantnim kontrastnim sredstvom, kojim se skraćuje T1 vreme za oko 250 ms (svih tkiva osim masti).

Postoji više varijeteta MRA:

- Flow-dependent angiography - prikazuje se protok krvi kroz krvne sudove. Zasniva se na principu razlikovanja statičnog tkiva od krvi.
- Flow-independent angiography ne oslanja se na protok krvi, već na razliku vremena u T1 i T2.
- Nonenhanced magnetic resonance angiography je još uvek u istraživanju. Koristi se kao:
- Flow-independent NEMRA - ne zasniva se na protoku, već razlici u vremenu T1, T2 i hemijskog protoka kojim se razlikuje statično i dinamično tkivo (fluid, tj. krv);
- Gated Subtraction Fast Spin-Echo - tehnika snimanja koja oduzima dva brza spina echo sekvence dobijena tokom sistole i diastole, pa se arterije u sistolnoj fazi prikazuju tamnim, a u diastolnoj svetlim;

- 4D Dynamic MR Angiography (4D-MRA) - koristi se u razlikovanju arterijskih od ven-
skih krvnih sudova;
- BOLD venography or Susceptibility weighted
imaging (SWI) - pokazala je visoku senzitiv-
nost u dijagnostici traume mozga praćeno kr-
varenjem.

Dobijeni MRA tomogrami su realni matič-
nim krvnim sudovima (slika 8).



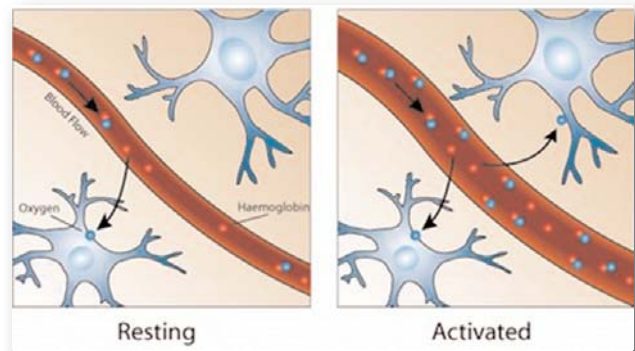
Slika 8. Magnetna rezonanca cerebralnih krvnih sudova

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) predstavlja sekvencu MR kojom se prikazuju moždane funkcije 25. Functional magnetic resonance imaging ne predstavlja rutinsku metodu MR pregleda. Bazira na tehnici kojom se ponavljaju snimanja mozga kako bi se dobila razlika u signalu i prikazala aktivnost mozga. Koristi se razlika u signalima između oksidisanog i neoksidisanog hemoglobina. Zato se u fMRI signal zove signal zavistan od oksidacije krvi (blood oxygenation level-dependent signal - BOLD signal).

Pojačana aktivnost moždanog tkiva izaziva kretanje jona. Joni aktiviraju jonske pumpe koje troše energiju, pa se povećava potrošnja kiseonika. Na ovaj način se povećava aktivnost neok-

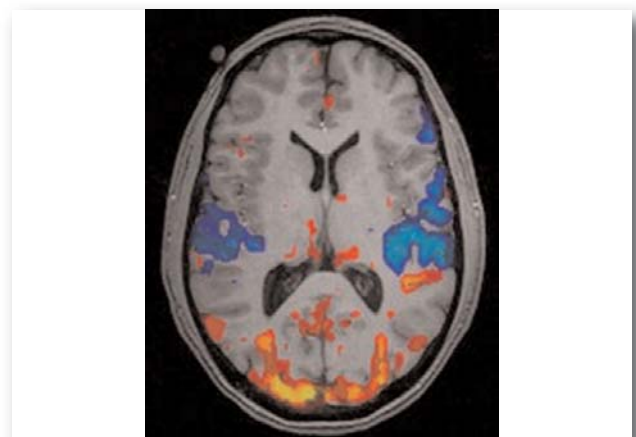
sidisanog hemoglobina pa magnetski signal slabije. Međutim, potrošnja kiseonika je praćena porastom lokalnog protoka krvi, pa se povećava udeo oksihemoglobina, a sa njim se povećava i signal hemoglobina (slika 9).

Tokom fMRI pregleda bolesnik leži u tunelu MR aparata i prate se njegove reakcije na nadražaje u vidu slike, zvuka i sl. Moguće je kod bolesnika fMRI pratiti percepciju, učenje, pamćenje i sl. Obično se ispitaniku postave dva zadatka, koji slede jedan za drugim. Dobijene virtualne slike se slažu u računar da bi se dobila dvodimenzionalna tačkasta slika, koja se na isti način slaže da bi se dobila tačkasta trodimenzionalna slika. Ovaj program za analizu slika zove se statički parametri mapiranja.



Slika 9. Princip dobijanja slike fMRI. Udeo oksihemoglobina u povećanju BOLD signal-a

Mape su obično oboljenje pri čemu žuta polja su delovi mozga sa najvećom aktivnošću, preko crvenih, pa plavih do crnih polja (hladna polja). Konačna slika se izbacuje na ekran u boji kako bi se razlikovala polja (slika 10).



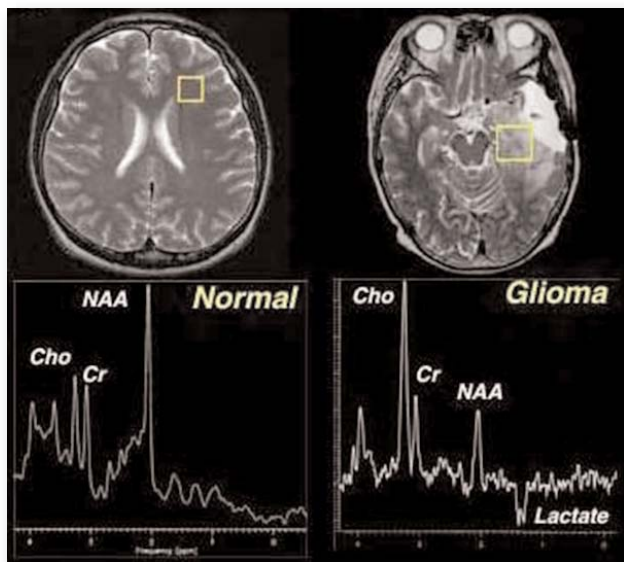
Slika 10. fMRI mozga u aksijalnoj ravni. Aktivna polja su žute boje.

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) predstavlja poseban vid imidžing MR dijagnostike (slika 11).^{26,27}

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) dopunjava standardnu MR. To je neinvazivna metoda pregleda kojom se određuje hemijska karakteristika tkiva. Retko se koristi, mada je ponegde rutinska metoda pregleda. Najrasprostranjenija klinička primena MRS je u dijagnostici centralnog nervnog sistema (CNS).

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) predstavlja metodu pregleda tokom koje se iz određenih delova tela (npr. mozak) i patoloških promena u tkivu dobijaju signali pomoću kojih se može, kao kod standardne spektroskopije odrediti molekularna struktura tkiva. Dok standardni MR koristi signal od vodonikovih protona da formira anatomsku sliku mozga, dotle MRS koristi signale N-acetyl aspartat (NAA), choline (Cho), creatine (Cr), lactate i slično.

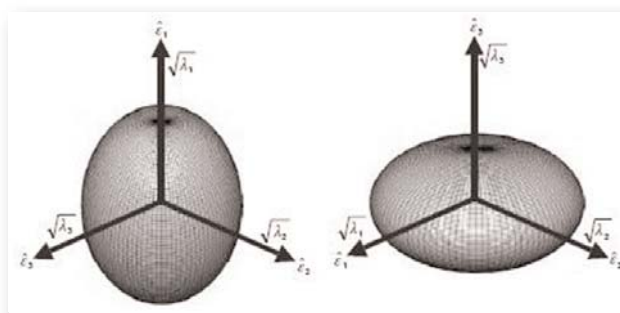
MRS ima svoju ograničenu primenu i nije uvek specifična, ali sa dobrom tehnikom i u kombinaciji sa kliničkim informacijama i standardne magnetne rezonance može biti veoma korisna u dijagnostici.



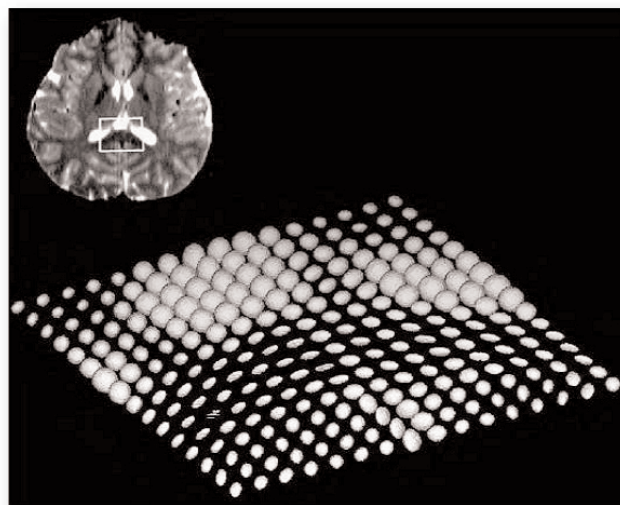
Slika 11. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) Komparacija MRS urednog i patološkog nalaza

Diffusion weighted imaging (DWI) MRI našla je primenu u dijagnostici CNS. Od posebne je važnosti u dijagnostici ishemije moždanog tkiva (šlog). Njome se mogu dijagnostikovati izumre-

le ćelije mozga već nakon 7 do 8 minuta od nastanka ishemije. Diffusion weighted imaging (DWI) je zanimljiva i zahtevna tehnika snimanja MR. Iziskuje MR aparate sa dobrim, jakim i brzim gradijentima, koji mogu da ponište signal u T2. Diffusion weighted imaging (DWI) tehnika se zasniva na poništavanju signala iz tkiva, a registrovanju signala molekula vode koji se difuzionno kreću.⁴⁴ Udaljenost na kojoj će spin od početnog mesta difundovati do najudaljenije tačke zove se difuzioni tenzor (slika 12). Difuzioni tenzor treba razumeti kao jedan omotač u kojem će se u jednom trenutku naći difundovane čestice spina. On ima svoju x-, y-, z-osu. Slaganjem signala sa x-, y-, z-osa difuznog elipsoida dobijaju se MR slike tkiva mozga kao što se vidi na slici 13.²⁵

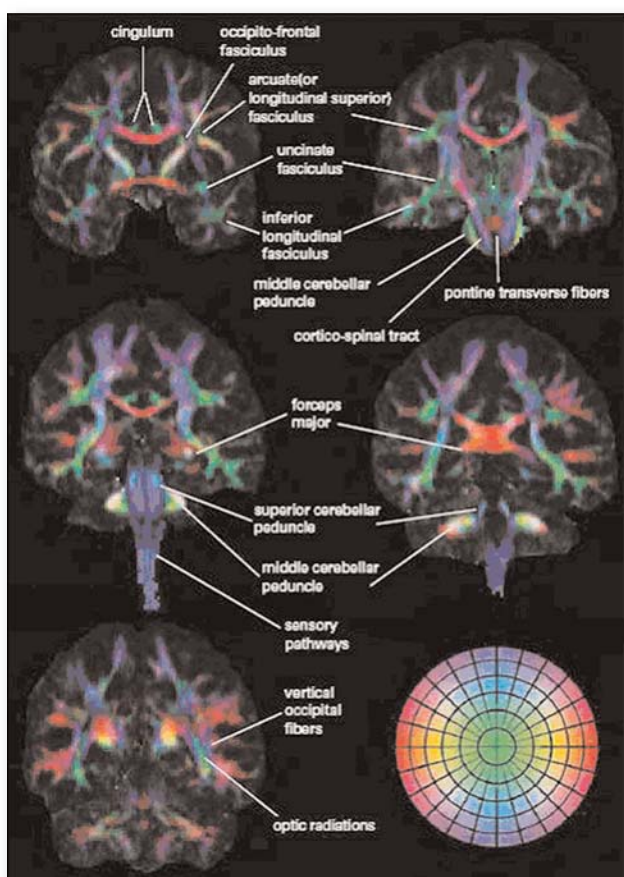


Slika 12. Šematski prikaz difuzionog elipsoida. Elipsoid predstavlja omotač gde će spin smešten u centru difundovati sa sa jednakom verovatnoćom u toku vremena (t).



Slika 13. Difuziona elipsoidna rekonstrukcija. Presek mozga predstavlja aksijalnu sliku u kojoj dominira T2 i kvadrat koji pokazuje lokaciju regiona od interesa, a to je splenum korpus kalozuma (corpus callosum). Zumirana regija predstavlja elipsoide dobijene iz ove regije

Iz diffusion weighted imaging (DWI) MRI razvila se diffusion tenzor imaging (DTI) MR sekvenca. Diffusion tenzor imaging (DTI) predstavlja tehniku MR snimanja duž vlakana neurona. Diffusion tenzor imaging (DTI) daje korisne podatke o toku snopova neurona u mozgu. Metoda pregleda se ne koristi rutinski. Komponente orijentacije vlakana reprezentuju se korišćenjem različitih boja u vidu elipsoida. Njihovim slaganjem dobija se pravac pružanja nervnog puta. Slaganjem ovih slika dobija se mapa nervnih putova u mozgu (slika 14). Slaganjem mapa nastaje atlas sa slikama nervnih puteva u mozgu i mapa mozga – mapiranje mozga.³¹



Slika 14. Mapa diffusion tenzor imaging (DTI) MR sa različitim bojama. Vlakna koja su orijentisana levo-desno prikazana su crvenom bojom, vlakna orijentisana postero-anteriorno prikazana su zelenom bojom, dok su vlakna orijentisana superior-inferiornu prikazana plavom bojom.

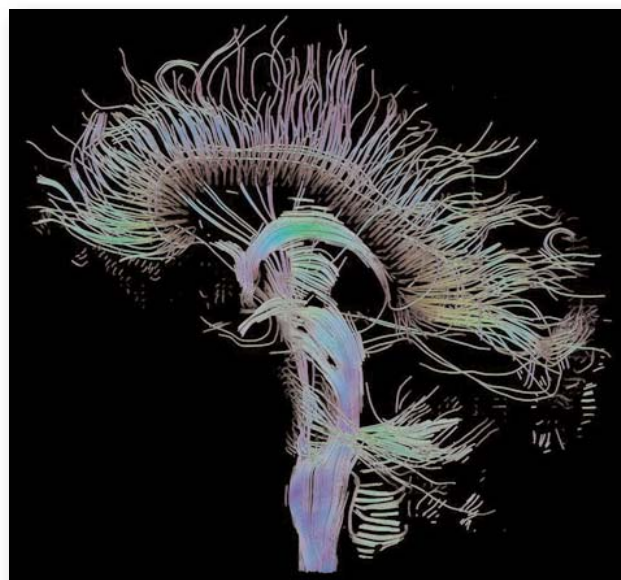
Podatke prikupljene od diffusion weighted imaging (DWI) MRI i diffusion weighted imaging (DWI) MRI prikazuju se nervni putevi u mozgu (slika 15). Ova metoda MRI zove se tractography (takografija).³⁰ Takografijom se MR

slike mogu prikazati dvodimenzionalno (2D) i trodimenzionalno (3D). Boje kazuju kako su vlakna orijentisana u sistemu 3D koordinata. Tako formirana mapa naziva se anizotropna mapa.

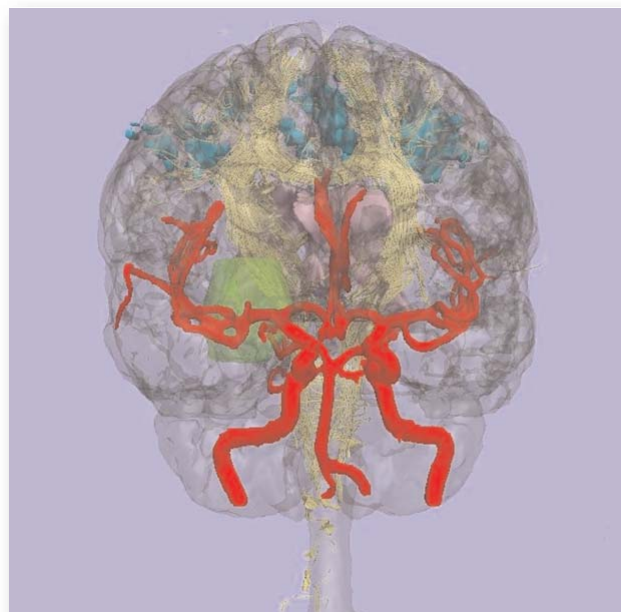
Boje su:

- crvena – ukazuje na pravac x-ose, desno u levo ili s leva u desno;
- zelena – označava pravac y-ose, nazad-napre ili napred-nazad;
- plava – pokazuje pravac z-ose, dole-gore ili gore-dole.

Slaganjem ovih slika nastaje mapa.

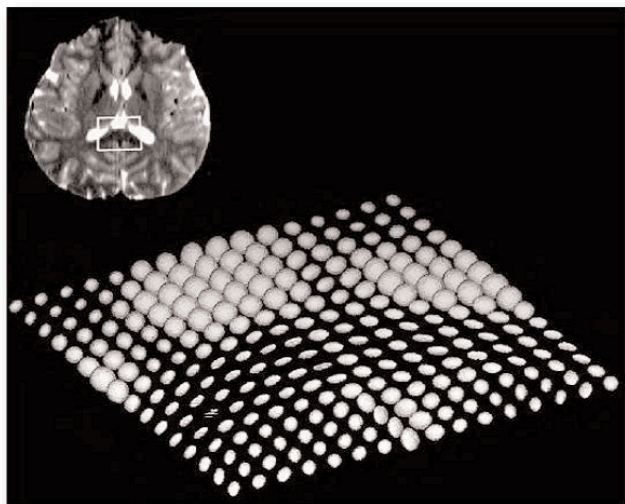


Slika 15. Tractography MR u sagitalnoj ravni.



Slika 16. Kombinacija MRA, diffusion tenzor imaging (DTI) MRI i tractography

Kombinacijom diffusion tenzor imaging (DTI), tractography, MPA i drugih sekvenci MR mogu se dobiti neverovatni rezultati pregleda (slika 16).



Slika 17. Kombinacija MRI, diffusion tenzor imaging (DTI) i tractography

Zaključak

Magnetna rezonanca predstavlja savremenu radiološku imidžing dijagnostiku koja je još uvek u razvoju. To je suverena, dominantna i neinvazivna radiološka metoda pregleda. U primeni su sekvence (tehnike pregleda) MR koje krosite spin (Spin-echo (SE) imaging; Fast Spin - echo (FSE) imaging; Inversion Recovery (IR) imaging; Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) imaging; Short Tau Inversion Recovery (STIR) imaging), koje koriste gradijent (T2* Weighted imaging; Steady-State Free Precession (SSFP) imaging; Fast Low Angle Shot (FLASH) imaging) i ostale (posebne) sekvence MR (Magnetic Resonance Cholecysto-Pancreatography (MRCP); Magnetic Resonance Imaging Angiography (MRA); Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI); Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS); Diffusion Weighted Imaging (DWI); Diffusion Tenzor Imaging (DTI) MRI; Tractography Imaging (TI) i dr.). Sa razvojem računarske opreme za očekivati je napredak i poboljšanje postojećih sekvenci i pojavu novih sekvenci MR.

Literatura

1. Babić R Rade, Babić Strahinja, Aleksandra Marjanović: Osnovi magnetne rezonance. Apollinem medicum et aesculapium 2014: 11 (1)
2. Magnetna rezonantna tomografija <http://sr.wikipedia.org>
3. Tesla (jedinica) <http://sr.wikipedia.org/sr>
4. Felix Roland, Heshiki Atsuko, Hricak Hedving, Chang Kee-Hyun Chang, Hosten Norbert, Lemke Arne-Jörn: Magnevist. Monograph.Blackwell Science Berlin. Vienna. 2001.
5. Sudimac D. Dijana: Magnetna rezonanca Master rad. Prirodno-matematički fakultet. Department za fiziku. Univerzitet u Nišu. Niš. 2013. <http://www.pmf.ni.ac.rs>
6. The physics of MRI. <http://web2.uwindsor.ca>
7. Babić Strahinja, Ivanković Nemanja: Tehnike snimanja u magnetnoj rezonanci. Seminarski rad. Medicinski fakultet. Univerzitet Niš. 2013.
8. Babić Strahinja. Zdravstveni informacioni sistem. Seminarski rad. Medicinski fakultet. Univerzitet u Nišu. Niš. 2012.
9. Babić R Rade, Milošević Zoran, Djindjić Boris, Stanković Babić Gordana: Radiološki informacioni sistem. Acta Medica Medianae 2012; 51 (4): 39-46.
10. Babić R Rade, Milošević Zoran, Stanković Babić Gordana: Web technology in health information system Acta Facultatis Medicinae Naissensis 2012; 29 (2): 81-87..
11. Babić R Rade, Milošević Zoran, Stanković Babić Gordana: Teleradiology – radiology at distance Acta Facultatis Medicinae Naissensis 2012; 29 (3): 145-151.
12. Strahinjić Spira, Babić R. Rade: Prevencija bubrežnih bolesti. Udžbenik. Medicinski fakultet Niš. Univerzitet u Nišu. Sven – Niš. Niš. 2012.
13. Babić Radomir: Kompjuterizovana medicinska slika. Naučni podmladak 1982; 14 (3-4): 123-130.
14. Babić Radomir: Nuklearno magnetska rezonancija. Acta medica Medianae 1983; 22(1): 121-124.
15. Babić Radomir: Mogućnosti primene NMR u medicini. Naučni podmladak 1983; 14 (1-2): 111-115
16. Babić RR, Stanković-Babić Gordana: Medicina u notafiliji – III deo. Medicinski pregled 2013; 66 (5-6): 268-272.
17. Babić RR: Tesla o X-zracima. Vojnosanitetski pregled. 2006; 11: 979-982.
18. Spin echo. <http://en.wikipedia.org>
19. The inversion recovery sequence. <http://www.medscape.com/viewarticle>
20. Applicability and advantages of flow artifact – insensitive fluid attenuated inversion – recovery MR sequences for imaging posterior fossa. <http://www.ajnr.org/content/21/6/1095/F2.expansion.html>
21. Steady-state free precession (SSFP) imaging. http://en.wikipedia.org/wiki/Steady-state_free_precession_imaging
22. FLASH MRI (Fast Low Angle SHot Magnetic Resonance Imaging) http://en.wikipedia.org/wiki/FLASH_MRI
23. Magnetic resonance cholangiopancreatography. http://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_resonance_cholangiopancreatography

24. Magnetic resonance angiography http://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_resonance_angiography
25. What is Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)? <http://psychcentral.com/lib/what-is-functional-magnetic-resonance-imaging-fmri>
26. Maxime St-Amant, Frank Gaillard et al.: MR spectroscopy <http://radiopaedia.org/articles/mr-spectroscopy-1>
27. Gujar SK, Maheshwari S, Björkman-Burtscher I, Sundgren PC. Magnetic resonance spectroscopy (MRS). J Neuroophthalmol. 2005 Sep;25(3):217-26.
28. Љубица Смиљанић. Дифузиони тензорски имџинг (ТДИ) код болесника са васкуларном деменијом. Мастер рад. Департмент за физику Природно математичког факултета Универзитета у Новом Саду. Нови Сад. 2011.
29. Diffusion MRI http://en.wikipedia.org/wiki/Diffusion_MRI
30. Tractography. <http://en.wikipedia.org/wiki/Tractography>
31. Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. <http://www.biomedsearch.com/nih/Mapping-human-whole-brain-structural/17611629.html>
32. Fluid attenuated inversion recovery http://en.wikipedia.org/wiki/Fluid_attenuated_inversion_recovery
33. Are there any other ways of nulling the fat signal, besides STIR? http://www.revisemri.com/questions/pulse_sequences/spectral_fat_suppression

AKTIVNOSTI PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU U 2013. GODINI

AKREDITOVANA PREDAVANJA

19. 4. 2013.

Tema:

- **Dijagnostika i terapija dijabetesne neuropatije i neuropatskog bola**
predavanje i kurs - KC Srbije

15. 5. 2013.

Tema:

- **Prikaz nove hirurške tehnike u lečenju Dipitrenove kontraktуре**
Predavač:
Dr Zoran Todorović, ortoped

7. 8. 2013.

Tema:

- **Nove metode i biomarkera sepse, sCD 14-ST, PRESEPSINA**
„ALURA“

26. 9. 2013.

Tema:

- **Ibandronska kiselina – terapijski profil leka u svakodnevnoj kliničkoj praksi**
Predavači:
Doc. Dr Bojana Stamenković
Dr Slađana Božilov

15. 10. 2013.

Tema:

- **TRIMETAZIDIN – metabolička modulacija i terapijski izazovi**
Predavač:
Prof. Dr Milan Pavlović

DOMAĆI KURS PRVE KATEGORIJE

7. 11. 2013.

Tema:

Komunikacija u timskom radu
Test znanja i vodič kroz kurs

- **Tim i timski rad - osnovne karakteristike**

Predavač:

Prof. dr Slađana Jović, Medicinski fakultet Niš

- **Veštine interpersonalne komunikacije, radionica (rad u grupi)**

Predavač:

Prof. dr Slađana Jović

- **Komunikacija u timskom radu**

Predavač:

Doc. dr Olivera Radulović

- **Primeri komunikacije u timskom radu, radionica (rad u grupi)**

Predavač:

Doc. dr Olivera Radulović, Medicinski fakultet Niš

ANESTEZIOLOŠKA SEKCIJA

30. 8. 2013.

Tema:

- **Specifični problemi svakodnevne anesteziološke prakse**

Predavači:

Prof. dr Nevena Kalezić

Doc. dr Nebojša Videnović

Doc. dr Radmilo Janković

Dr Goran Ristić

UROLOŠKA SEKCIJA

Predejane

29. 11. 2013.

Maligni tumori urotelijuma

predavanje

- Poremećaji mokrenja kod dece

Predavač:

Mr sc. dr Aleksandra Paripović, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta »Dr Vukan Čupić « Beograd

PEDIJATRIJSKA SEKCIJA

Pašina česma

30. 11. 2013.

“Aktuelnosti u pedijatriji II”

- Benigni vaskularni tumori - hemangiomi

Predavač:

Prof. dr Gordana Kostić, Klinika za dečje interne bolesti, KC Niš

- Pantivakcinalni pokreti i naučna medicina

Predavač:

Mr sc. dr Srđa Janković, Univerzitetska dečja klinika, Beograd

- Sindromski ČAKUT

Predavač:

Prof. dr Velibor Tasić, Klinika za dečje bolesti, Skoplje

Lekarska slava, Sveti vrači Kozma i Damjan, tradicionalno je obeležena rezanjem slavskog kolača 14. novembra 2013. godine u svečanoj sali Doma zdravlja Leskovac. Domaćini slave bili su lekari Ogranaka Doma zdravlja Vučje.

- Antioksidativni i imunološki efekat vitamina C kod dece – fakti i fikcije

Predavač:

VNS dr sc. med Aleksandar Sajkovski, Klinička bolnica Sistina, Skopje

IN MEMORIAM

**Dr VELIZAR DIMITRIJA TANIĆ
1930.-2013.**

Dr Velizar Tanić je rođen u Leskovcu, 3. avgusta 1930. godine, u porodici sa petoro dece. U rodnom gradu je završio osnovnu školu i nakon toga krenuo u Trgovačku školu na dalje školovanje. Nakon završene prve godine uporedo je započeo redovno školovanje i u Gimnaziji. Sa odličnim uspehom je završio i jednu i drugu školu, ali je u toku školovanja shvatio da mu više odgovara pohađanje nastave u Gimnaziji.

Nakon završenog srednjeg obrazovanja, upisao je Medicinski fakultet u Beogradu, koji je sa uspehom završio 1957.godine.

Profesionalnu karijeru lekara opšte prakse započinje u svom rodnom kraju. Radio je u Zdravstvenoj stanici Orašac, kao i u drugim ambulantama u okolini Leskovca. Nakon završene specijalizacije dr Tanić je primljen u stalni radni odnos u Zdravstvenu stanicu br. 4 u Leskovcu. Istovremeno su njegove radne obaveze neprestano proširivane, pa nije nikada odbijao da svoje kolege, koje su radile u fabričkim ambulantama, zameni u dnevnim smenama, ako su odsutni, ili u noćnim, bolničkim dežurstvima. U toku svog radnog veka obavljao je i rukovodeće funkcije na nivou Zdravstvenog centra u Leskovcu.

Treba posebno istaći da je dr Velizara Tanića najviše ispunjavao rad sa pacijentima i to je bio deo radnih obaveza koje je sa puno ljubavi izvršavao. Bio je korektan i veoma zainteresovan za unapređenje njihovog zdravstvenog stanja.

Dr Velizar Tanić odlazi u zasluženu penziju 1995. godine i sve svoje slobodno vreme provodi sa svojim unucima i u krugu svoje porodice. Posle kraće bolesti, preminuo je 17. februara 2013. u 83. godini života. Uspomenu na njega sačuvaćemo u trajnom sećanju.

**Prim. dr Vojislav Pejić
1936.-2013.**

Primarijus dr Vojislav Pejić rođen je 1936. godine u Donjem Konjuvcu, u opštini Bojnik. Osnovnu školu je završio u rodnom mestu i u Bojniku, a srednju školu u Leskovcu i u Skoplju. Studije medicine završio je 1966. godine u Nišu, a specijalistički ispit iz neuropsihijatrije je položio sa uspehom 1976. godine.

Završio je poslediplomski tečaj: "Primena doplera sonografije u cerebrovaskularnoj dijagnostici" i to na Sveučilištu u Zagrebu 1982. godine. Bio je član udruženja neurologa Republike Srbije i Jugoslavije. Bio je član Komisije Republike Srbije za razvoj neurologije u periodu od 1991. do 2000. godine. U toku svog radnog veka obavljao je dužnost šefa Neurološkog odseka u okviru Neuropsihijatrijske službe Zdravstvenog centra u Leskovcu.

Tokom rada se neprekidno stručno usavršavao, pa je za svoj rad u toj oblasti 1988. godine dobio stručno zvanje primarijus.

Posle kraće bolesti preminuo je 30. novembra 2013. godine.

**Dr DRAGIŠA POPOVIĆ
1952.- 2013.**

Dr Dragiša Popović je izgubio bitku sa kratkom, ali teškom bolešću koja ga je stalno upozoravala da je tu, da će doći i napasti njegov organizam, ali on nije na te signale obraćao pažnju. Njegovom smrću najviše su izgubili njegovi najmiliji, Jelena i Marko koji su ostali bez velikog oslonca u životu. Uspomenu na njega čuvaće zauvek oplemenjeni vrli-nama koje su nasledili od svog dragog oca.

Dr Dragiša Popović je rođen 16. maja 1952. u Sijarinskoj Banji, gde je i odrastao. Nakon završene osnovne i srednje škole upisao je Medicinski fakultet, koji je sa uspehom završio 1977. u Nišu. Profesionalnu karijeru započeo je odmah nakon diplomiranja u Do-mu zdravlja Medveđa kao lekar opšte medicine i na toj dužnosti ostao do 1982. Te godine je započeo rad u Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju "Gejzer" u Sijarinskoj Banji, prvo je radio kao lekar opšte prakse. Nakon položenog specijalističkog ispita iz interne medicine, 1997. nastavlja svoj radni vek kao lekar specijalista internista.

Dr Dragiša Popović je bio aktivan društveno-politički radnik. Kao rukovodilac zdravst-vene ustanove ostao je veran oblasti medicine u kojoj se usavršavao. Krasila ga je do-brota i ljudski odnos sa pacijentima, kolegama i saradnicima. U više navrata je, ukupno 15 godina, bio direktor Specijalne bolnice za rehabilitaciju u Sijarinskoj Banji. Zapažen je bio njegov rad i na području rada i aktivnosti organa lokalne samouprave u Skupštini opš-tine Medveđa, gde je obavljao dužnost potpredsednika Opštine Medveđa.

Mi, njegove kolege i drugovi, i svi oni koji su sa njim sarađivali dugujemo mu veliku za-hvalnost. Rado ćemo ga se sećati i nositi u trajnoj i dragoj uspomeni, svesni da je bila privilegija imati ga za kolegu i prijatelja.

Neka mu je večna slava !

Kolektiv Specijalne bolnice

**Dr Dušan Vulcanović
1944.-2013.**

Dr Dušan Vulcanović je rođen 14. decembra 1944. u Lebanu, u porodici u kojoj su otac Dragomir i majka Nada bili službenici. Svojim znanjem i sposobnostima iz raznih oblasti isticao se kao učenik Gimnazije u Leskovcu. Završio je Medicinski fakultet u Nišu.

Nakon studija medicine započeo je svoj radni vek u Službi medicine rada u Leskovcu. Stručnu karijeru je nastavio u Službi interne medicine. Nakon položenog specijalističkog ispita iz interne medicine radio je na Internom odeljenju leskovačke bolnice, na odeljen-ju nefrologije, a kasnije i u okviru internističke delatnosti Doma zdravlja u Leskovcu. Na svim tim poslovima isticao se stručnošću i posvećenošću poslu i pacijentima. Jedan je od prvih lekara koji je počeo da se bavi ehosonografijom srca. Bavljenje ovom, tada novom i vrlo važnom dijagnostičkom metodom, započeo je nakon edukacije na Internoj B klinici u Beogradu i Parizu, zajedno sa svojim kolegom dr Adamom Spasićem.

Tokom radnog veka, pored redovnog posla obavljao i mnoge odgovorne funkcije. Po-red ostalog, bio je načelnik specijalističkih službi Doma zdravlja u Leskovcu, a obavljao je i dužnost direktora Doma zdravlja. Neprekidno i intenzivno radio je na svom stručnom usavršavanju, pa je za takav rad dobio i više društvenih i naučnih priznanja.

Dr Vulcanović je otišao tiho i u trenutku kada su se neke teške i neizlečive bolesti udru-žili i napale njegov oslabljeni organizam. Ostavio je za sobom svoju decu, Anu i Peđu, i suprugu Draganu. Oni će čuvati uspomenu na tihog i dobrog oca i supruga, iskusnog lekara poznatog po svom čovekoljublju.

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, stomatologije i srodnih medicinskih grana, stručne radove, prethodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehnika, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske radove po pozivu, radove sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i abstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora.

Radovi se razmatraju pod uslovom da se podnose samo ovom časopisu, da do tada nisu bili štampani, ili u isto vreme podneti za štampanje drugom časopisu. Može se štampati kompletan rad koji sledi ranije objavljene rezultate u vidu abstrakta u drugom časopisu.

Za ispravnost i verodostojnost podataka i rezultata odgovaraju isključivo autori. Štampanje rada ne znači da glavni urednik, urednici, Uređivački odbor i Redakcioni kolegijum prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

Tekst rada ukucati u Microsoft Word-u latinicom (Serbian Latin kodni raspored), sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji od-

govarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zgradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{99}Tc , IL-6, O₂, B₁₂, CD₈).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na CD-u i odštampan, na laserskom štampaču, jednosstrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom, kao i legende za ilustracije.

Svaka rukopisna komponenta rada mora početi sa novom stranicom sledećim redosledom: naslovna strana, rezime i ključne reči, tekst, zahvalnice, reference, tabele i legende za ilustracije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faksa i e-mail adresu autora zaduženog za korespondenciju.

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Sažetak. Uz originalni rad na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika i Zaključak.

Ključne reči. Ispod sažetka navesti ključne reči (od tri do šest).

Prevod sažetka na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama.

Uvod: Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključcima koji su objavljeni.

Metode: Opisati selekciju observacionog ili eksperimentalnog materijala (bolesnici ili laboratorijske životinje, obuhvatajući kontrolne grupe). Dati metode rada, aparate (tip, proizvođač i adresa) i postupak dobijanja rezultata što dozvoljava drugim autorima da ih ponove. Navesti reference za korišćene metode istraživanja, kao i statističke metode analize. Precizno navesti sve lekove i hemijske agense koji su upotrebljavani, generički naziv(i), doza(e) i načini davanja. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti broj u bolničkim protokolima.

Statistika: Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

Rezultati: Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinici.

Diskusija: Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i podrobno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnova iz rezultata rada.

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitnija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

Slike i Sheme (crteži). Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Primaju se isključivo originalne fotografije u digitalnom formatu u rezoluciji od 300 dpi, veličine 10×15 cm, a zapisane u JPG ili TIFF formatu. Slike dostaviti na CD-u i odštampati na papiru. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile objavljene, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excel-u, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Tabele. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Word-u, kroz meni Table-Insert-Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija Merge Cells i Split Cells - spajati, odnosno deliti ćelije. Tekst ukucati fontom Times New Roman, veličine slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

Decimalni brojevi. U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zarezom. Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilo-

gram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3.000 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu Word kroz podmeni Tools-Word Count ili File-Properties-Statistics.

Propratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Slanje rukopisa. Rukopis rada i svi prilozi uz rad mogu se dostaviti preporučenom pošiljkom, imejlom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u tri primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada znatno će skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

Podružnica SLD Leskovac
Glavni i odgovorni urednik
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Leskovac, Ul. Svetozara Markovića br. 116

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćenica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova, mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Prikaz bolesnika:

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Summary (100-250 words)

Original article:

- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- Literatura (Vankuverski stil)

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- Literatura (Vankuverski stil)

Saopštenje ili rad iz istorije medicine
(do 5.000 reči)

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi sa zarezom
- jedinice SI

SLANJE RADA

- poštom ili lično u tri identična odštampana primerka i snimljena na CD; e-mail
- izjave s potpisima svih autora
- opis doprinosa u radu svih autora
- propratno pismo