

# A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

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





# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

## ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

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



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

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

Glavni i odgovorni urednik:

**Ninoslav Zlatanović**

Urednici:

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

Uređivački odbor:

**Dragan Stanković,  
Dragan Jovanović,  
Radomir Mitić,  
Jasmina Zdravković,  
Tomislav Tasić,  
Irena Ignjatović,  
Suzana B. Mitić,  
Svetislav Krstić,  
Zoran Janković,  
Sekula Mitić,  
Nenad Zdravković,  
Goran Mladenov,  
Vanja Ilić.**

Redakcijski kolegijum:

**Dragan Krasić (Niš)  
Dušan Mitrović (Beograd)  
Biljana Radovanović-Dinić (Niš)  
Stojanka Arsić (Niš)  
Milorad Mitković (Niš)  
Miodrag Damjanović (Niš)  
Sanja Mitrović (Beograd)  
Stojan Radić (Niš)  
Desimir Mladenović (Niš)  
Željko Miković (Beograd)  
Jovan Hadži-Đokić (Beograd)  
Sanja Milenković (Zemun)  
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)  
Boris Kamenov (Niš)  
Svetozar Krstić (Beograd)  
Svetozar Damjanović (Beograd)  
Vladimir Kostić (Beograd)  
Ivan Stefanović (Niš)  
Dejan Petrović (Kragujevac)  
Nevena Kalezić (Beograd)  
Milan Stanković (Niš)  
Goran Cvetanović (Leskovac)  
Dragan Stojanov (Niš)  
Mirjana Miljković (Leskovac).**

Tehnički urednik:

**Čedomir Đorđević**

Štampa: **SVEN - Niš**  
Tiraž: 300

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

Izdavač časopisa: Okružna podružnica SLD Leskovac

Za izdavača:

Predsednik Okružne podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu  
prim. dr Milan Petrović

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Radeta Končara 9

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs i sldle@open.telekom.rs

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



# SADRŽAJ CONTENTS

## ORIGINALNI RADOVI

### ORIGINAL ARTICLES

#### 1. Biološki adhezivi u savremenoj kardiohirurgiji

Biological adhesives in modern cardiac surgery

*Milica Karadžić Kočica, N. Dimić,  
M. Grujić, D. Lazović, M. Kočica*

#### 7. Početne rendgenološke promene kod upale pluća Covid-19

Initial X-ray changes in lung inflammation Covid-19

*Rade R. Babić, G. Stanković-Babić, S. Babić,  
A. Marjanović, D. Pavlović, N. Babić*

#### 15. Pektoralni blokovi za postoperativnu analgeziju nakon operacija dojke u Opštoj bolnici Leskovac

Pectoral nerves blocks following breast surgery in Leskovac General hospital

*Radomir Mitić, N. Pejčić,  
O. Turkot, I. Veličković*

#### 20. Uloga i značaj određivanja tumor markera CA 15-3 u obolelih od karcinoma dojke

The role and significance of determining the tumor marker CA 15-3 in patients with breast cancer

*Jelena Zdravković, K. Z. Zdravković*

#### 25. Relaps Hodgkinovog limfoma sa ektranodusnom lokalizacijom - potkožna infiltracija zida grudnog koša

Relapse of Hodgkin's lymphoma with extranodal localization - subcutaneous infiltration of the chest wall

*Biljana R. Srećković,  
S. B. Knežević, J. A. Vulović*

#### 31. Histeroskopska miomektomija u lečenju steriliteta

Hysteroscopic myomectomy in the treatment of sterility

*Mirko Mačkić, S. Ivanović*

#### Uputstvo autorima

Instructions to authors



## ORIGINALNI RADOVI

## BIOLOŠKI ADHEZIVI U SAVREMENOJ KARDIOHIRURGIJI

Milica Karadžić Kočica<sup>1</sup>, Nemanja Dimić<sup>2</sup>, Miloš Grujić<sup>1</sup>, Dejan Lazović<sup>1</sup>, Mladen Kočica<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinika za kardiohirurgiju KCS, Beograd<sup>2</sup> KBC "Dr Dragiša Mišović", Dedinje, Beograd

## SAŽETAK

Značajno perioperativno krvarenje u kardiohirurgiji se javlja kod 5-7% pacijenata. Ova komplikacija je u 3-5% slučajeva razlog za hitnu hiruršku eksploraciju, dok u ostalim slučajevima predstavlja veliki rizik za nastanak postoperativnih komplikacija povezanih sa masivnom nadoknadom krvi. U odsustvu hirurških razloga za krvarenje (neadekvatna mehanička hemostaza, popuštanje šavnih linija), praktično svi operisani kardiohirurški pacijenti imaju proceduralno indukovanu sklonost za mikrocirkulatorno krvarenje. Kod pacijenata sa utvrđenim rizikom, na raspolaganju stoje brojni testovi za precizniju detekciju uzroka i mehanizama poremećaja hemostaze.

Biološki adhezivi su prirodni, polusintetski ili sintetski polimeri, sa sposobnošću stabilnog prijanjanja za tkiva u cilju postizanja hemostaze, tkivne reparacije i zarastanja rane. Osnovni princip delovanja bioloških adheziva je stimulacija prokoagulantnih i antifibrinolitičkih hemostaznih mehanizama čime se značajno smanjuje rizik od mikrocirkulatornog krvarenja. Shodno principu delovanja i sastavu, mogu se podeliti na hemostiptike, okluzive i biološke lepkove.

Kombinovana upotreba bioloških adheziva, uz ostale, multidisciplinarnе mere za poboljšanje hemostaze, predstavlja zlatni standard u kardiohirurškoj praksi. Primena ovakve strategije, značajno je smanjila broj pacijenata kod kojih je bila neophodna naknadna hirurška eksploracija u cilju hemostaze. Cilj ovog preglednog članka je da ukaže na prednosti i nedostatke raspoloživih bioloških adheziva koji poseduju licencu za upotrebu u nacionalnoj kardiohirurškoj praksi.

Ključne reči: hemostaza; biološki adhezivi; kardiohirurgija

## SUMMARY

Significant perioperative bleeding in cardiac surgery occurs in 5-7% of patients. This complication is in 3-5% of cases a reason for emergency surgical exploitation, while in other cases it poses a high risk for postoperative complications associated with massive blood transfusion. In the absence of surgical reasons for bleeding (inadequate mechanical hemostasis, loosening of suture lines), virtually all surgical patients have a procedurally induced propensity for microcirculatory bleeding. In patients with established risk, numerous tests are available to more accurately detect the causes and mechanisms of hemostasis disorder.

Biological adhesives are natural, semi-synthetic or synthetic polymers, with the ability to firm hold on to tissue to achieve hemostasis, tissue reparation and wound healing. The basic principle of action of biological adhesives is the stimulation of procoagulant and antifibrinolytic hemostatic mechanisms, which significantly reduces the risk of microcirculatory bleeding. According to the principle of action and composition, they can be divided into haemostyptics, occlusives and biological glues.

The combined use of biological adhesives, along with other, multidisciplinary measures to improve hemostasis, is the gold standard in cardiosurgical practice. The implementation of this strategy significantly reduced the number of patients who needed subsequent surgical exploitation for hemostasis. This review article aims to point out the pros and cons of available biological adhesives that are licensed for use in national cardiosurgical practice.

Key words: haemostasis; biological adhesives; cardiac surgery

## Uvod

Kontrola perioperativnog krvarenja oduvek je bila jedan od temeljnih principa kardiohirurgije. U prilog ovoj tvrdnji govori i činjenica da se prve publikovane preporuke evropskog udruženja kardio-torakalnih hirurga (EACTS), odnosno upravo na problematiku perioperativne hemostaze.<sup>1</sup>

Klinički značajna krvarenja sreću se kod 5 do 7% operisanih. Kod 3-5% bolesnika sa ovom komplikacijom, biće neophodna naknadna hirurška eksploracija. Kod osoba prosečne telesne mase (75kg), sa normalnim koagulacionim statusom, ukupna drenaža >1L u prvih 2-3 sata nakon operacije, odnosno drenaža >150mL/h unutar 5-6 sati nakon operacije, predstavlja indikaciju za reeksploraciju. Nakon 8-12 sati od operacije, krvarenje >200mL u 3-4 uzastopna sata, kod osoba sa normalnim koagulacionim

Adresa korespondenta: **Mladen Kočica**, M.D., Ph. D., Clinic for Cardiac Surgery, UC Clinical Centre of Serbia, Belgrade.

E-mail: kocica@sbb.rs

statusom, zahteva hiruršku reeksploraciju. Istekom prvog postoperativnog dana, svaki gubitak >300mL krvi, sa padom hematokrita ili/i hemodinamskom nestabilnošću, zahteva hiruršku pažnju. U slučaju sumnje na lošu prohodnost drenova, dopunska dijagnostika treba da ukaže na mogućnost nakupljanja krvi u perikardnom i/ili pleuralnom postoru.<sup>2-4</sup>

Radi postizanja adekvatne perioperativne hemostaze u kardiohirurgiji, neophodan je multidisciplinarni pristup. Pored primene standardnih, hirurških tehnika, za uspostavljanje primarne, mehaničke hemostaze u operativnom polju (kompresija, kauterizacija, ligatura, sutura, stapler), savremena kardiohirurgija postaje nezamisliva bez aktivnog učešća kliničkih transfuziologa, hemostazeologa, anesteziologa i perfuzera, u svim etapama hirurškog lečenja.

### Specifičnosti kardiohirurške hemostaze

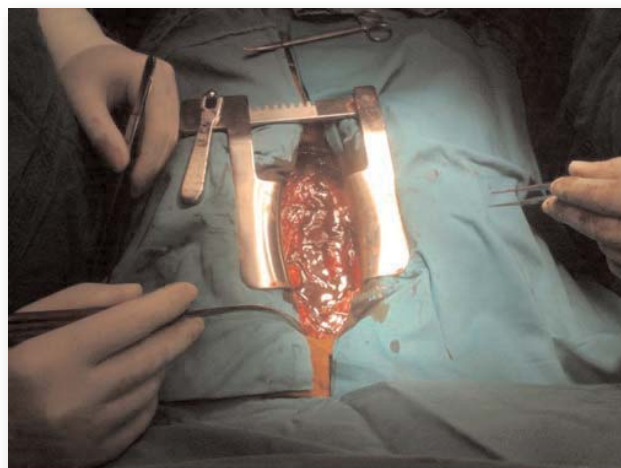
Rizici od krvarenja i/ili tromboze kod kardiohirurških pacijenata su brojni, često isprepletani i po mnogo čemu specifični, u odnosu na druge grane medicine (slika 1).



Slika 1. Hemostazni rizici u kardiohirurgiji

Starost bolesnika, brojna komorbidna stanja (dijabetes, hipertenzija, uremija, sistemske bolesti veziva...), lekovi koji utiču na hemostazu (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, antitrombotični lekovi, antikoagulantni lekovi...), hereditarne koagulopatije i druge ređe karakteristike (navike u ishrani, verski zahtevi), čine samo deo palete ulaznih hemostaznih rizika.

Pojedina kardiohirurška oboljenja, u svojoj prirodi, nose visok intrinzični rizik za poremećaje hemostaze: akutna disekcija aorte (potrošna koagulopatija zbog tromboze u lažnom lumenu), tesne stenoz aortne valvule (sekundarna von Willebrand-ova bolest sa ili bez Heyde sindroma).



Slika 2. Hemostazni problemi u kardiohirurgiji – akutna disekcija i ruptura ushodne aorte sa hematoperikardom



Napretkom u zbrinjavanju akutnog koronarnog sindroma i razvojem interventne kardiologije, savremena kardiohirurgija se sve češće sreće sa koronarnim bolesnicima neposredno nakon fibrinolitičke terapije ili sa bolesnicima na hroničnoj, dvojnoj antiagregacionoj terapiji, nakon perkutane koronarne intervencije.

Sama tehnologija savremenih kardiohirurških procedura takođe unosi brojne specifičnosti i rizike u hemostazni sistem pacijenata koji se podvrgavaju operacijama na otvorenom srcu. Pored opšte anestezije, opsežne tkivne traume, planskog narušavanja integriteta krvnih sudova i srca, sistemske heparinizacije i hemodilucije, daleko najveći uticaj na status hemostaznog sistema imaju vantelesni krvotok i sistemska hipotermija.

U odsustvu hirurških razloga za krvarenje (neadekvatna mehanička hemostaza, popuštanje šavnih linija), praktično svi operisani kardiohirurški pacijenti imaju proceduralno indukovanu sklonost za mikrocirkulatorno krvarenje! Sistemski inflamatorni sindrom, dilucija faktora koagulacije i trombastenija, utiču na sve etape normalne hemostaze (vaskularnu, fibrinsku, trombocitnu, fibrinolitičku).<sup>5</sup>

Krvarenje ne predstavlja samo veliki intraoperativni problem (slika 2), već izlaže operisanog bolesnika i brojnim postoperativnim komplikacijama, povezanim sa masivnom nadoknadom krvi (transfuzijom-indukovano akutno oštećenje pluća - TRALI, transuzijom-indukovana imunomodulacija - TRIM, transfuzijom-indukovano cirkulatorno opterećenje - TACO, transmisija infektivnih agenasa i dr.).<sup>3,4</sup>

### **Dijagnostika i strategije rešavanja poremećene kardiohirurške hemostaze**

Ciljano uzeta anamneza i fizikalni pregled u najvećem procentu mogu preoperativno da stratifikuju pacijente na one sa i bez povećanog kliničkog rizika za perioperativno krvarenje. Kod pacijenata sa utvrđenim rizikom, na raspolaganju stoje brojni testovi za precizniju detekciju uzroka i mehanizama poremećaja hemostaze.<sup>3,4,6</sup>

U njihovoj interpretaciji i donošenju odluke o strategiji prevencije i kontrole perioperativnog krvarenja, učestvuje multidisciplinarni tim.

Perioperativni monitoring hemostaze:

- anamneza i klinički status
- kompletna krvna slika
- koagulacioni testovi: aPTT, PT (INR)
- vrednost fibrinogena, procenat AT III, vWF (aktivnost, antigen)
- testovi fibrinolize (D – dimer)
- procena funkcije trombocita okluzivnom agregometrijom (PFA-100)
- analiza funkcije trombocita primenom impedantne agregometrije MULTIPLATE®
- ACT test – intraoperativni efekat heparina
- rotaciona tromboelastometrija (ROTEM®)
  - (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTM, HEPTM) precizno identifikuje različite uzroke poremećaja hemostaze

Multidisciplinarnost u Dg/Th pristupu:

- Hirurg, anesteziolog, hemostazeolog, klinički transfuziolog, perfuzer.

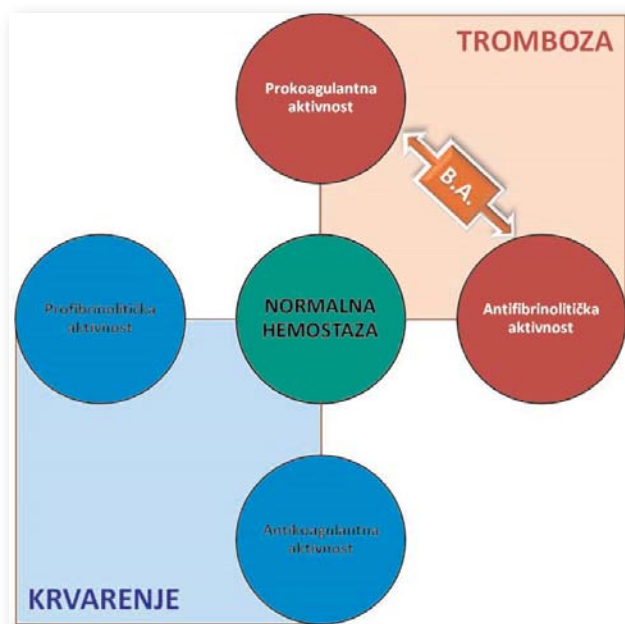
### **Biološki adhezivi - definicija, mehanizam delovanja, podela, karakteristike**

Biološki adhezivi su prirodni, polusintetski ili sintetski polimeri, sa sposobnošću stabilnog prijanjanja za tkiva u cilju postizanja hemostaze, tkivne reparacije i zarastanja rane.

Osnovni princip delovanja bioloških adheziva je s(t)imulacija prokoagulantnih i antifibrinolitičkih hemostaznih mehanizama (slika 3), čime se značajno smanjuje rizik od mikrocirkulatornog krvarenja.

Shodno principu delovanja i sastavu, mogu se podeliti na hemostiptike, okluzive i biološke lepkove.

Idealan (komercijalni) biološki adheziv treba da bude: efikasan, bezbedan, jednostavan za primenu, jeftin i raspoloživ u prometu (slika 4).<sup>7,8</sup>



Slika 3. Normalna hemostaza i mesta delovanja bioloških adheziva

### Klinička primena bioloških adheziva u savremenoj kardiohirurgiji

Savremena kardiohirurgija ima na raspolaganju široku paletu bioloških adheziva različitih sastava i principa delovanja (tabela 1).<sup>9</sup>

Tabela 1. Komercijalno dostupni (licencirani) biološki adhezivi u Republici Srbiji

Vrsta	Sastav	Brend
<b>Hemostiptici</b>		
Jednokomponentni*	Oksi-celuloza Porcini gelatin Bovini kolagen	Surgicel (Johnson&Johnson) Surgifoam (Johnson&Johnson) Instat (Johnson&Johnson)
Kombinovani	Bovini gelatin + humani trombin Bovini kolagen + bovini trombin	FloSeal (Baxter) Vitagel (Orthovita)
<b>Okluzivi</b>		
Cijanoakrilati	2-oktil-cijanoakrilat N-butil-2-cijanoakrilat	Dermabond (Johnson&Johnson) Hystoacryl (TissueSeal)
Albumin + glutaraldehid	Bovini albumin + glutaraldehid	BioGlue (Cryolife)
GRF	Gelatin + rezorcin + formalin	GRF Glue (Medico Corp)
<b>Lepkovi</b>		
Fibrinski*	Humani fibrinogen i FXIII + humani trombin + bovini aprotinin Humani fibrinogen + humani trombin + bovini aprotinin Humani fibrinogen + humani trombin	Beriplast (PharmaSwiss) Tissel-Tissuecol (Baxter) Evicel (Johnson&Johnson)
Sintetski	Singl polietilen-glikol Dual polietilen-glikol	DuraSeal (Covidien) CoSeal (Baxter)
Autologni fibrinski lepak*	Koncentrat autolognog fibrinogena + baxtroxobin	Vivostat Sistem (Denmark)

Shodno navedenim karakteristikama idealnog biološkog adheziva, najveću primenu u nacionalnoj kardiohirurškoj praksi Republike Srbije, imaju hemostiptici (Surgicel®) i biološki lepkovi (Beriplast® i Vivostat®), koji se najčešće kombinuju, u cilju postizanja dodatne sigurnosti u pogledu kardiohirurške hemostaze. Okluzivi, kao vrsta bioloških adheziva, uprkos visokoj efikasnosti u neposrednoj kontroli hemostaze, nisu se koristili rutinski u nacionalnoj kardiohirurškoj praksi, pre svega zbog svojih kasnih histotoksičnih efekata.<sup>10</sup>

Hemostiptici - Surgicel® (Johnson & Johnson) su biodegradabilni, direktni, kontaktni aktivatori (inicijatori) koagulacione kaskade, koji se najčešće koriste za kontrolu manjih, mikrocirkulatornih krvarenja. U kombinaciji sa fibrinoklepnim lepkom (slika 4), mogu da stabilizuju i mesta potencijalno opsežnijih krvarenja (vaskularne anastomoze). Uprkos činjenici da se biološki razlažu i apsorbuju unutar nekoliko nedelja, nije preporučljivo ostavljati ih u operativnom polju, nakon uspostavljenosti hemostaze, zbog rizika od razvoja infekcije.

**Surgicel®**

- Oksidisana celuloza
- Kontaktna aktivacija koagulacione kaskade
- Biodegradacija i apsorpcija unutar nekoliko nedelja
- Baktericidno dejstvo
- Kombinacija sa drugim adhezivima
- Kontrola kapilarnih, venskih i manjih arterijskih krvarenja
- Poželjno je uklanjanje nakon uspostavljene hemostaze

**Intraoperativna primena Surgicel-a®**



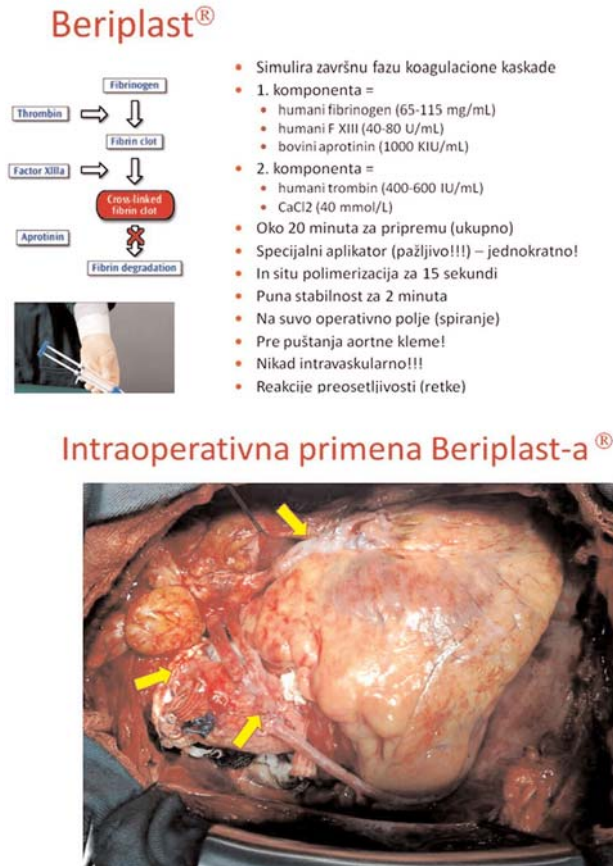
**Slika 4.** Karakteristike i klinička primena hemostiptika (Surgicel®)

Heterologni fibrinski lepak - Beriplast® (Pharma-Swiss), je dvokomponentni biološki adheziv (slika 5), koji, zahvaljujući sastavu svojih komponenti, simulira završnu fazu koagulacione kaskade - formiranje i stabilizaciju polimerne fibrinske mreže. Za formiranje polimerne mreže fibrina potrebno je oko 15 sekundi, a za njenu punu stabilizaciju oko 2 minuta, pod uslovom da je lepak aplikovan na suhu površinu, koja nije pod pritiskom (treba ga aplikovati na anastomozu PRE ponovnog uspostavljanja protoka krvi, t.j. na „prazan“ krvni sud ili graft).

Tehnologija pripreme ovog lepka, u dobro obučanim centrima, ne zahteva više od 10 minuta. Specijalno dizajnirani aplikator omogućava izbor modaliteta disperzije i stabilno mešanje komponenti lepka. Loša strana je neophodnost jednokratne aplikacije. Lepak je dostupan u pakovanjima od 1mL i 3mL. Posebnu pažnju treba obratiti na to, da se lepak akcidentalno ne aplikuje intravaskularno (embolizacija).

Retke reakcije preosetljivosti su opisane, ali u našoj dosadašnjoj, dugogodišnjoj praksi primene ovog biološkog adheziva, nisu registrovane.

**Beriplast®**



- Simulira završnu fazu koagulacione kaskade
- 1. komponenta =
  - humani fibrinogen (65-115 mg/mL)
  - humani F XIII (40-80 U/mL)
  - bovini aprotinin (1000 KIU/mL)
- 2. komponenta =
  - humani trombin (400-600 IU/mL)
  - CaCl<sub>2</sub> (40 mmol/L)
- Oko 20 minuta za pripremu (ukupno)
- Specijalni aplikator (pažljivo!!!) – jednokratno!
- In situ polimerizacija za 15 sekundi
- Puna stabilnost za 2 minuta
- Na suvo operativno polje (spiranje)
- Pre puštanja aortne klemje!
- Nikad intravaskularno!!!
- Reakcije preosetljivosti (retke)

**Intraoperativna primena Beriplast-a®**

**Slika 5.** Karakteristike i klinička primena fibrinskog lepka (Beriplast®)

Autologni fibrinski lepak - Vivostat® (Vivostat System) se dobija ultracentrifugovanjem autologne ili homologne krvi (fibrinogen i trombin), pri čemu se konverzija fibrinogena u fibrin vrši neenzimskom reakcijom u uslovima izmenjenog pH (baxtroxobin).

Nakon lokalne aplikacije, za formiranje polimerne mreže fibrina potrebno je oko 15 sekundi, a za njenu punu stabilizaciju oko 1 minut. Lepak se aplikuje na suhu površinu, koja nije pod pritiskom (treba ga aplikovati na anastomozu PRE ponovnog uspostavljanja protoka krvi, t.j. na „prazan“ krvni sud ili graft). Od 125mL krvi, može da se dobije 6mL fibrinskog lepka, a za pripremu je potrebno oko 30 minuta. Aplikator omogućava izbor modaliteta disperzije, uz mogućnost višekratnog korišćenja tokom

hirurške intervencije. Lepak ne sme da dospe u intravaskularni prostor (embolizacija).



**Vivostat®**

- Kompletno autologna tehnologija!
- Autologni fibrinogen i trombin - ultracentrifugal
- Konverzija fibrinogena u fibrin baxtroxobin-om
- Neenzimska reakcija (promena pH)
- Oko 30 minuta za pripremu
- Polimerizacija za manje od 15 sekundi
- Stabilizacija za 1 minut
- Lako za aplikaciju – višekratno u toku procedure
- Na suvo operativno polje (spiranje)
- Pre puštanja aortne kleme!
- Nikad intravaskularno!!!
- Od 125 mL krvi – 6 mL fibrinskog lepka!

**Intraoperativna primena Vivostat-a®**



Slika 6. Karakteristike i klinička primena autolognog fibrinskog lepka (Vivostat®)

### Zaključak

Kombinovana upotreba bioloških adheziva, uz ostale, multidisciplinarne mere za poboljšanje hemostaze, danas predstavlja zlatni standard u nacionalnoj kardiohirurškoj praksi.

U odsustvu RCT koje favorizuju neki od komercijalno raspoloživih fibrinskih lepaka, preparat izbora za brojne (a naročito urgentne) kardiohirurške intervencije je Beriplast® (Pharma-Swiss). Brzina pripreme i stabilnost uspostavljene hemostaze su glavne komparativne prednosti u odnosu na Vivostat® (Vivostat System). Ovo se naročito odnosi na hirurgiju torakalne aorte, a pogotovu na zbrinjavanje akutnih aortnih sidroma. Sa druge strane, pre svega iz farmakoeonomskih razloga, u manje urgentnim kardiohirurškim procedurama, sa manjim rizikom perioperativnog krvarenja, kombinacija ova dva preparata se pokazala kao efikasna i bezbedna strategija.

Primena ovakve strategije, značajno je smanjila broj pacijenata kod kojih je bila neophodna naknadna hirurška eksploracija u cilju hemostaze, a time je značajno poboljšan i ishod operativnog lečenja, što se posebno odnosi na urgentne kardiohirurške pacijente (akutne disekcije aorte tip A).

### Literatura

1. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):73-92.
2. Ambekar SG, Glenville B. Haemostasis in Cardiac Surgery. In: Canelo R, Hakim NS, editors. *Haemostasis in Surgery.* London: Imperial College Press; 2007. p. 123-53.
3. Dimić N, Savić N, Stanković N, Živaljević V, Pاونović I, Kalezić N. Procena obima intraoperativnog krvarenja i strategije za smanjenje rizika i nadoknadu volumena. In: Kalezić N, editor. *Perioperativna medicina 1.* Beograd: Medicinski fakultet; 2020. p. 303-24.
4. Kalezić N, Simić D, Lađević N, Marković D, Unić-Stojanović D, Zdravković I, et al. Transfuzija. In: Kalezić N, editor. *Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini - drugo, izmenjeno i dopunjeno izdanje.* Beograd: Medicinski fakultet; 2016. p. 427-60.
5. Shore-Lesserson L. Monitoring anticoagulation and hemostasis in cardiac surgery. *Anesthesiology clinics of North America.* 2003;21(3):511-26.
6. Dimić N, Gojgić M, Stanisavljević J, Karadžić Kočica M. Prednosti point-of-care metoda u perioperativnoj kontroli krvarenja. *Srpski medicinski časopis Lekar-ske komore.* 2020;1(1):75-88.
7. Pereira BM, Bortoto JB, Fraga GP. Topical hemostatic agents in surgery: review and prospects. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(5):e1900.
8. Bracey A, Shander A, Aronson S, Boucher BA, Calcaterra D, Chu MWA, et al. The Use of Topical Hemostatic Agents in Cardiothoracic Surgery. *The Annals of thoracic surgery.* 2017;104(1):353-60.
9. Lerner R, Binur NS. Current status of surgical adhesives. *The Journal of surgical research.* 1990;48(2): 165-81.
10. Bingley JA, Gardner MA, Stafford EG, Mau TK, Pohlner PG, Tam RK, et al. Late complications of tissue glues in aortic surgery. *The Annals of thoracic surgery.* 2000;69(6):1764-8.

## POČETNE RENDGENOLOŠKE PROMENE KOD UPALE PLUĆA COVID-19

Rade R. Babić<sup>1</sup>, Gordana Stanković-Babić<sup>1,2</sup>, Strahinja Babić<sup>1</sup>,  
Aleksandra Marjanović<sup>2</sup>, Dimitrije Pavlović<sup>1</sup>, Nevena Babić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinički centar Niš

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

### SAŽETAK

Uvod: Korona virusna bolest 2019 (COVID-19) predstavlja tešku infektivnu bolest respiratornog sistema sa kliničkim značima teškog akutnog respiratornog sindroma, izazvana koronavirusom 2 (SARS-CoV-2). Prenosi se kapljičnim putem, mada ulazna vrata mogu biti i oči. Uobičajeni simptomi upale pluća COVID-19 su povišena telesna temperatura, kašalj, otežano disanje, mialgija, iskašljavanje ispljuvka, grlobolja, gubitak ukusa i mirisa, dok su retki simptomi mučnina, povraćanje, proliv, stezanje u grudima, konjuktivitis, parestezija, promena svesti i dr. Prema težini kliničke slike bolest se klasifikuje u lak, srednje težak, težak i fatalan oblik. Rendgenološka slika upale pluća COVID-19 ima svoje karakteristike, a menja se sa evoluiranjem bolesti. Na početku bolesti radiološki nalaz na plućima može da bude uredan ili da se na plućima vizualizuju početne promene u vidu multiplih magličastih nejasno delineiranih senki. Ove promene na plućima nastaju postepeno, diskretno i skromno. Kasnije, sa evoluiranjem bolesti promene na plućima su galopirajuće i brzo napreduju, konfluirajući u veće najpre nepravilne "krpičaste formacije", zatim prerastu u masivnu nepravilnu senku "ludog popločavanja", da bi na kraju difuzno zahvatile celo pluće koja zovemo bela pluća. Zapaljenske promene na plućima su obično bilateralne, ređe jednostrane lokalizacije, pretežno lokalizovane u srednjem ili donjem plućnom polju, na periferiji uz zid grudnog koša i/ili suprafrenično. Cilj rada: Rad ima za cilj da prikaže početnu rendgensku sliku upale pluća COVID-19 i naša iskustva u rendgenološkoj dijagnostici ove opake bolesti. Materijal i metod rada: Iz filoteke autora odabrani su digitalni rendgenogrami pluća i srca i multislajсни kompjuterizovani tomogrami pluća sa upalom pluća COVID-19 kod 220 bolesnika, koji su u toku pandemije COVID-19 od aprila do jula 2020. g. bili izolovani u covid-bolnicama u Nišu i u njima bili lečeni, dok su u covidrendgenu OJ Centra za radiologiju KC NIŠ bili rendgenološki pregledani. Rezultati rada: Rezultati rada prikazani su ilustrativno putem slika na kojima su prikazani rendgenogrami pluća i srca i kompjuterizovani tomogrami pluća sa početnim rendgenološkim promenama kod upalem pluća COVID-19. Zaključak: Prikazana je početna rendgenska slika upale pluća COVID-19 i kliničko iskustvo autora i saradnika u rendgenološkoj dijagnostici ove teške i opake bolesti. Autori ističu da su rendgenološke metode pregleda u dijagnostici upale pluća COVID-19 suverene, dominantne i bez premca. Od relevantnog značaja je standardna rendgenografija pluća i srca i CT pluća visoke rezolucije. Na početku bolesti COVID-19 vizualizuju se na plućima magličaste nejasno delineirane senke, većinom lokalizovane na periferiji pluća, subpleuralno, u oba donja reznja pluća, ili suprafrenično, paralelna sa pleurom, se zrakastim izdancima koji se šire prema pleuri, obično zadebljaloj pleuri, i tek kasnije konfluiranjem prerastu u nepravilne veće ili manje krpičaste formacije i dalje u bela pluća. Od presudnog značaja su znanje autora i saradnika i iskustvo stečeno višegodišnjim radom u struci i covidrendgenu.

Ključne reči: upala pluća COVID-19, radiološki nalaz, MSCT, digitalni rendgenogram pluća i srca

### SUMMARY

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a severe infectious disease of the respiratory system with clinical signs of severe acute respiratory syndrome, caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It is transmitted by droplets, although the front door can also be eyes. Common symptoms of COVID-19 pneumonia are fever, cough, shortness of breath, myalgia, expectoration of sputum, sore throat, loss of taste and smell, while rare symptoms are nausea, vomiting, diarrhea, chest tightness, conjunctivitis, paraesthesia, change in consciousness and dr. According to the severity of the clinical picture, the disease is classified into mild, moderate, severe and fatal. The X-ray picture of COVID-19 pneumonia has its own characteristics, and it changes with the evolution of the disease. At the beginning of the disease, the radiological finding on the lungs may be normal or the initial changes may be visualized in the lungs in the form of multiple hazy, vaguely delineated shadows. These changes in the lungs occur gradually, discreetly and modestly. Later, with the evolution of the disease, the changes in the lungs gallop and progress rapidly, confusing into larger irregular "patch formations", then grow into a massive irregular shadow of "crazy paving", and finally diffusely affect the entire lung, which we call white lungs. Inflammatory changes in the lungs are usually bilateral, less often unilateral localizations, predominantly localized in the middle or lower lung field, on the periphery along the chest wall and / or supraphrenic. The goal of the work: The paper aims to present the initial X-ray image of COVID-19 pneumonia and our experiences in the X-ray diagnosis of this vicious disease. Material and method of work: Digital X-rays of the lungs and heart and multislice computed tomograms of the lungs with pneumonia COVID-19 in 220 patients, which are during the COVID-19 pandemic from April to July 2020, were selected from the author's film library. They were isolated in covid hospitals in Nis and were treated in them, while in the covidrend X-ray of the OJ Center for Radiology KC NIŠ they were X-rayed. Results: The results are presented illustratively by means of images showing radiographs of the lungs and heart and computerized tomograms of the lungs with initial radiological changes in pneumonia COVID-19. Conclusion: The initial X-ray image of COVID-19 pneumonia and the clinical experience of the authors and collaborators in the X-ray diagnosis of this severe and vicious disease are presented. The authors point out that X-ray examination methods in the diagnosis of COVID-19 pneumonia are sovereign, dominant and unrivaled. Of standard importance is standard radiography of the lungs and heart and high-resolution lung CT. At the onset of COVID-19 disease, vaguely vaguely delineated shadows are visualized on the lungs, mostly localized on the periphery of the lungs, subpleurally, in both lower lobes of the lung, or supraphrenically, parallel to the pleura, radiating shoots extending toward the pleura, usually the thickened pleura.

Key words: COVID-19 pneumonia, radiological finding, MSCT, digital radiograph of the lungs and heart

## UVOD

Korona virusna bolest 2019 (COVID-19, engleski: Coronavirus disease 2019) predstavlja tešku zaraznu bolest respiratornog sistema sa kliničkim znacima teškog akutnog respiratornog sindroma, za koju ne postoji efikasno lečenje ili vakcina.<sup>1-13</sup> Uzrokovana je koronavirusom 2 (SARS-CoV-2), koji svoju patogenost ispoljava tako što se vezuje za receptore "angiotensin-converting enzyme 2" (ACE 2), koji se nalaze u alveolarnim ćelijama, stvarajući angiotenzin.<sup>3</sup>

Kineski narod je bio prvi narod sveta koji se suočio sa ovom bolešću, pa su zato njegova iskustva u prevalenciji i lečenju od ove bolesti daleko ispred svih.<sup>4</sup> Bolest je krenula iz grada Vu Han (Kina) decembra 2019. i proširila se na ceo svet, da bi 11. marta 2020. godine bila označena COVID-19 pandemija (korona pandemija). I narod Srbije je oboleo i stradao od infekcije COVID-19 sa incidencijom od 23.730 registrovanih bolesnika i 534 umrlih (2,25%) na dan 26. jul 2020. godine. Na isti dan Svetska zdravstvena organizacija u preko 187 zemalja i teritorija sveta beleži preko 16 miliona obolelih od COVID-19 i letalni ishod preko 642.000 obolelih.

Uobičajeni simptomi COVID-19 su povišena telesna temperatura, kašalj, otežano disanje, mialgija, artralgiya, iskašljavanje ispljuvka, grlobolja, gubitak mirisa i ukusa. Retki simptomi COVID-19 su mučnina, povraćanje, proliv, stezanje u grudima, parestezija, promena svesti, konjuktivitis i dr.<sup>4</sup>

Upala COVID-19 u većine obolelih protiče pod blagom kliničkom slikom. Kod teško obolelih bolest se manifestuje upalom pluća praćena postepenim otkazivanjem rada pojedinih organa (pluća, bubrezi, srce i dr), kada poprma letalni ishod. Postoje i asimptomatski bolesnici koji su inficirani koronavirusom 2, ali su bez simptoma i dobro se osećaju.

Smrtnost kod upale pluća COVID-19 javlja se od 1-5% obolelih svih starosnih grupa, češće

kod ljudi starije životne dobi, obično kod populacije preko 60 godina života i kod hroničnih bolesnika sa neregulisanom primarnom bolešću kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest, respiratorne bolesti i dr. U kineskoj populaciji 55-60% bolesnika sa COVID-19 bili su muškarci starosti između 47 i 59 godina.<sup>5</sup> Smrt od posledica infekcije covidvirusom registrovana je i kod novorođenčeta nakon 30 sati od rođenja (datum rođenja: 2. februara 2020, Vu Han, Kina), čija je majka pre porođaja testirana i bila je pozitivna na COVID-19. Ne zna se kako je bolest prenet na novorođenče.

Prema kliničkoj i rendgenološkoj slici upala pluća COVID-19 klasifikuje se u četiri stadijuma:

**Lak:** Klinički znaci su blagi. Rendgenski nalaz na plućima je uredan.

**Srednje težak:** Prisutni su simptomi kao što su povišena temperatura, javljaju se respiratorni problemi, bol u grlu, kašalj sa iskašljavanjem ispljuvka i dr. Na rendgenogramu pluća i srca vizualizuju se početni znaci pneumonije.

**Težak:** Kod obolelih dijagnostikuje se ritam disanja  $\geq 30$  udisaja u minutu; saturacija kiseonikom  $\leq 93\%$  pri mirovanju; parcijalni arterijski pritisak kiseonika (PaO<sub>2</sub>)/koncentracija kiseonika (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  mmHg; na rendgenogramu pluća i srca vizualizuju se odmakle zapaljenske promene koje mogu u narednih 24 do 48 sati da progrediraju i da zahvate više od 50% površine zdravih pluća.

**Fatalan:** Kod ove grupe kritičnih bolesnika dolazi do otkazivanja rada respiratornog sistema, pa je neophodna mehanička ventilacija. Javlja se šok. Prestaje rad drugih organa. Neophodan je nadzor i lečenje obolelih u odeljenju intenzivne nege. Na rendgenogramu pluća i srca vizualizuju se difuzne odmakle upalne promene na plućima.<sup>4</sup>

## NAŠ RAD

Rad ima za cilj da prikaže početnu rendgen-sliku upale pluća COVID-19 i naša iskustva u rendgenološkoj dijagnostici ove opake bolesti.

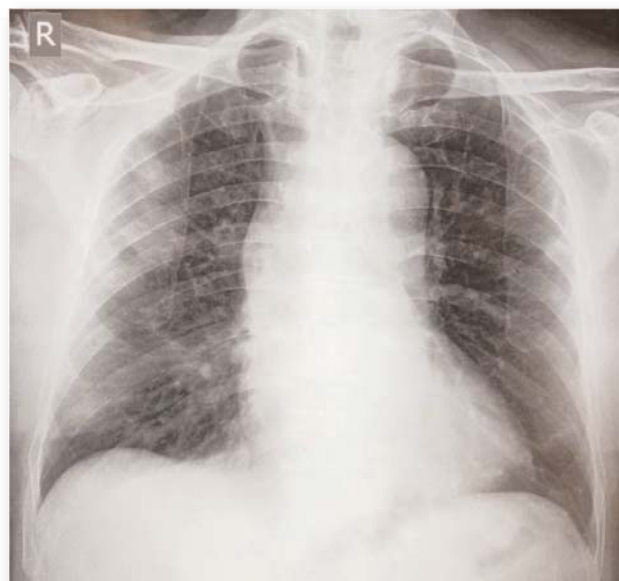
Materijal rada čine iz filmoteke autora<sup>6</sup> odabrani digitalni rendgenogrami pluća i srca i multislajсни kompjuterizovani tomogrami pluća sa upalom pluća COVID-19, kod 220 bolesnika, koji su u toku pandemije COVID-19, u vremenu od aprila do jula 2020. godine bili izolovani i lečeni u izolacionim covid bolnicama u Nišu.

Digitalni rendgenogrami pluća i srca načinjeni su mobilnim digitalnim rendgen-aparatima smeštenih unutar izolacionih i hospitalnih covidbolnica i digitalnog rendgen-aparata i multislajsnog CT aparatima locirani u covidrendgen OJ Centar za radiologiju KC Niš.

Rezultate rada prikazujemo ilustrativno.



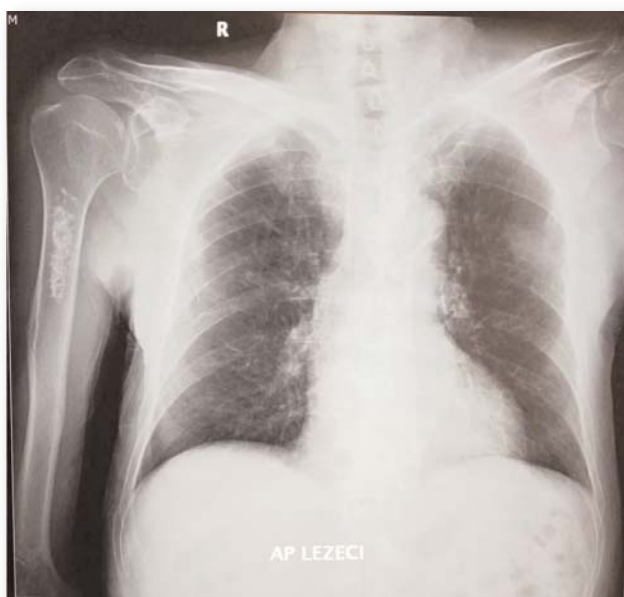
**Slika 1.** Obostrana upala pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca 55-godišnje osobe ženskog pola. Stav: stojeći. Projekcija: PA. Rendgenološki nalaz: Obostrano, više desno, diskretno smanjena transparentija sa naglašenom plućnom šarom i sa nepravilnim nehomogenim magličastim nejasno delineiranim senkama. Srce urednog položaja, oblika i veličine.



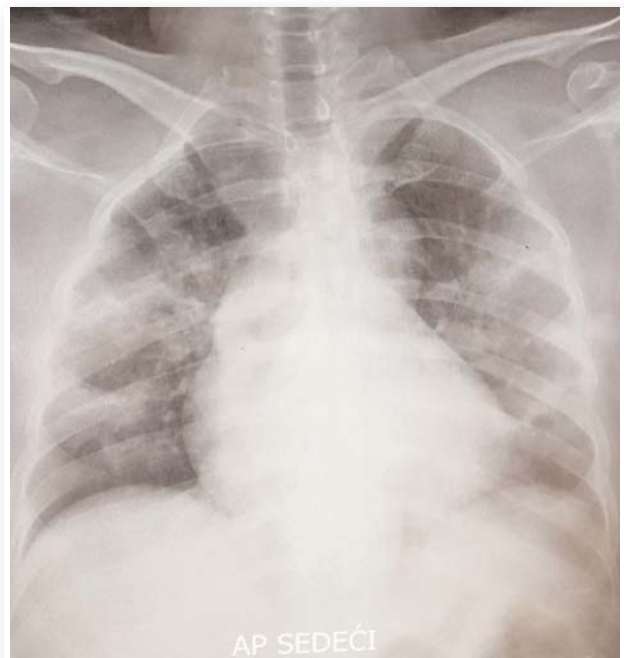
**Slika 2.** Obostrana upala pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca 50-godišnjeg muškarca. Stav: stojeći. Projekcija: PA. Obostrano, više desno, diskretno smanjena transparentija plućnih polja sa naglašenom plućnom šarom. Desno, u svim plućnim poljima, uz zid grudnog koša, po jedna nepravilna magličasta nehomogena nejasno delineirana senka koja se zrakastim izdancima širi prema zidu grudnog koša. Levo u donjem plućnom polju diskretna magličasta nehomogena nejasno delineirana senka koja se zrakastim izdancima širi prema pleuri. Kardiovaskularna senka uredne rendgenološke prezentacije.



**Slika 3.** Obostrana upala pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca 59-godišnjeg muškarca. Stav: stojeći. Projekcija: PA. Obostrano, više desno, diskretno smanjena transparentija plućnih polja sa naglašenom plućnom šarom. U gornjim plućnim poljima uz zid grudnog koša, po jedna diskretna nepravilna magličasta nehomogena nejasno delineirana senka koja se zrakastim izdancima širi prema zidu grudnog koša. Kardiovaskularna senka uredne rendgenološke prezentacije.



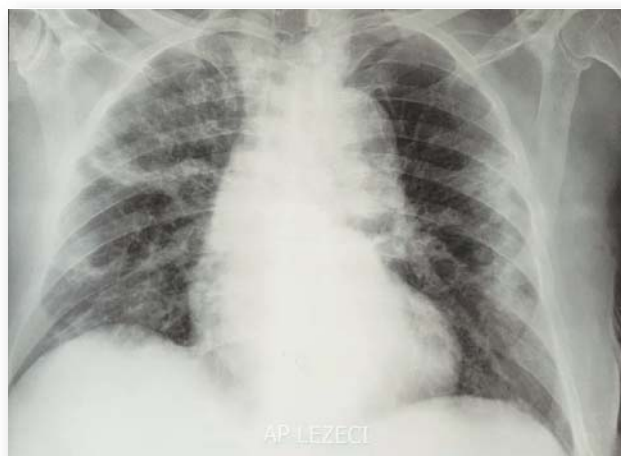
**Slika 4.** Obostrana upala pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca 72-godišnjeg muškarca. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Obostrano smanjena transparentcija plućnih polja sa naglašenom plućnom šarom. U svim plućnim poljima, uz zid grudnog koša, više desno nepravilne magličaste nehomogene nejasno delineirane senke koja se šire prema pleuri. Kardiovaskularna senka uredne rendgenološke prezentacije. U proksimalnoj polovini desnog humerusa svetlina grozdastog izgleda, oštro ocrtane konture, odgovara koštanom infarktu.



**Slika 5.** Obostrana upala pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca 49-godišnje osobe muškog pola. Stav: sedeći. Projekcija: AP. Radiološki nalaz: Obostrano smanjena transparentcija plućnih polja sa naglašenom plućnom šarom. Obostrano u srednjem i donjem plućnom polju, periferno uz zid grudnog koša, multiple nepravilne magličaste nehomogene nejasno delineirane senke koje se nepravilno formiranim izdancima šire prema visceralnoj pleuri. Srce je urednog položaja. Cor bovinum. Luk leve komore elongiran.



**Slika 6.** Obostrana upala pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca 60-godišnje osobe muškog pola. Stav: stojeći. Projekcija: PA. Radiološki nalaz: Obostrano, intenzivno bazalno, smanjena transparentcija plućnih polja sa naglašenom plućnom šarom. U donjim plućnim poljima, periferno uz zid grudnog koša i suprafrenično, multiple magličaste nepravilne nehomogene nejasno delineirane senke koje se nepravilno formiranim izdancima šire prema pleuri. Srce miopatske konfiguracije.

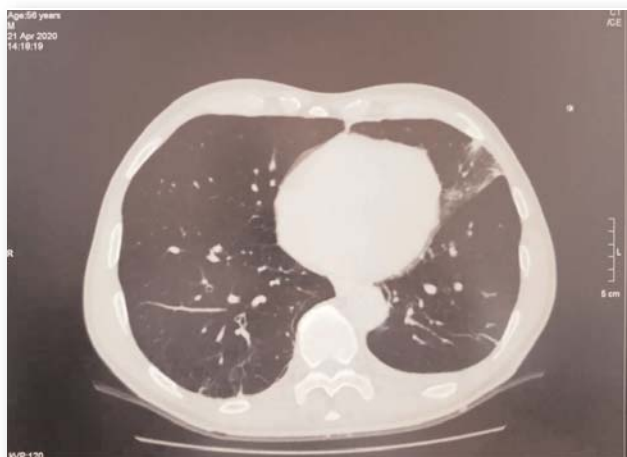


**Slika 7.** Obostrana upala pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca 49-godišnjeg muškarca. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Radiološki nalaz: Smanjena transparentcija svih plućnih polja sa naglašenom plućnom šarom. Obostrano, u svim plućnim poljima, više desno periferno uz zid grudnog koša, multiple magličaste nepravilne nehomogene nejasno delineirane senke koje se šire prema pleuri. Srce urednog položaja, oblika, veličine.





**Slika 8.** Obostrana upala pluća COVID-19. Multislajсни CT pluća 49-godšnjeg bolesnika muškog pola. MSCT nalaz: Obostrano difuzno u plućima smanjena transparentcija sa multiplim nepravimim magličastim nejasno delineiranim hiperdenznim poljima intenziteta mlečnog stakla, nešto intenzivnije uz zid grudnog koša levo. Traheja dijametra u granici normale, oštro ocrtane konture, prohodna.



**Slika 9.** Obostrana upala pluća COVID-19. Multislajсни CT pluća 56-godšnjeg bolesnika muškog pola. MSCT nalaz: Levo perikardijalno i uz zid grudnog koša nepravilna nehomogena magličasta nejasno delineirane senke koje se zrakastim izdancima spajaju u veću nepravilnu nehomogenu magličastu trouglastu senku, sa bazom uz zid grudnog koša, a vrhom na konturi levog srca. Desno, perivertebralno uz zid grudnog koša diskretne nepravilne nehomogene nejasno delineirane magličaste senke koje naležu na visceralnu pleuru. Duž konture srca mnogobrojne šatoraste adhezije.



**Slika 10.** Obostrana upala pluća COVID-19. Multislajсни CT pluća 57-godšnjeg muškarca. MSCT nalaz: Obostrano difuzno u plućima smanjena transparentcija sa multiplim nepravimim magličastim nejasno delineiranim hiperdenznim poljima, koja konfluiranjem uz zid grudnog koša i suprafrenično prelaze u nepravilne krpčaste senke. Krpčaste nepravilne hiperdenzne senke se zrakastim nepravilnim izdancima spajaju sa zadebljalom visceralnom pleurom, izraženo duž dijafragmalne kupole.

## DISKUSIJA

O samoj bolesti "upala pluća COVID-19" ne zna se mnogo, a još manje se zna o virusu SARS-CoV-2. Čovečanstvo suočeno sa nepoznatim virusom bilo je primorano da sa trenutno raspoloživim znanjem međusobno saraduje i združeno uđe u borbu protiv nedovoljno poznate bolesti kako bi združeno došli do pobede i opstanka čovečanstva.

U dijagnostici upale pluća COVID-19 radiološke metode pregleda su našle svoje mesto. U primeni su standardna rendgenografija pluća i srca i kompjuterizovana tomografija (CT) pluća. Ove radiološke metode pregleda su u dijagnostici upale pluća COVID-19 suverene, dominantne i bez premca i od relevantnog su značaja u postavljanju konačne dijagnoze upale pluća COVID-19, u vizualizaciji nastalih komplikacija i dr.<sup>3,7</sup>

Mobini rendgen aparati su od koristi kod kritičnih i nepokretnih bolesnika sa upalom pluća COVID-19, a od njih dobijeni rendgenogrami pluća i srca su od relevantnog značaja u postavljanju dijagnoze COVID-19, praćenju efikasnosti terapije, proceni za otpuštanje bolesnika i dr.

Preporuka je da se kod kritično obolelih bolesnika svakodnevno rutinski rendgenografiraju pluća i srca mobilnim rendgen aparatom.<sup>3</sup>

U vizualizaciji upale pluća COVID-19 prednost se daje CT visoke rezolucije.

CT za početnu evaluaciju pacijenata zaraženih virusom COVID-19 obavlja se na dan prijema, a u slučaju da idealna terapijska efikasnost nije postignuta, da je došlo do pneumotoraksa ili neke druge komplikacije CT pregled pluća može se učiniti nakon 2 do 3 dana, upravo zbog visokih doza zračenja, ili se CT pregled pluća može revidirati nakon 5 do 7 dana kod bolesnika kod kojih su simptomi stabilni ili su se poboljšali u toku lečenja.<sup>3</sup>

Ne preporučuje se da se kod bolesnika sa COVID-19 čini kontrastni CT pluća, jer intravenosno aplikovano jodno kontrastno sredstvo može da da lažno negativnu sliku upale pluća.

Radiolog je taj koji donosi konačnu odluku da li će se kod bolesnika sa COVID-19 činiti kontrastni CT pluća ili se neće činiti.

Rad u covidrendgenu zahteva poštovanje svih mera zaštite od jonizujućeg zračenja i zaštite od infekcije COVID-19. Infekcija COVID-19 zahteva da rendgen tehničar i radiolog obavezno koriste zaštitnu kapu, zaštitne naočare, zaštitnu masku, vizir, skafander, rukavice, kaljače i dezinfekcijsko sredstvo. Po obavljenom pregledu kontaminirana zaštitna oprema se skida i odlaže u kontejner za kontaminiranu opremu. Dezinfikuju se rendgenološko medicinsko osoblje (radiolog i radiološki tehničar), rendgen-aparat, rendgenske kasete, olovna keclja i prostorija u kojoj je rađen rendgenološki pregled.

Rendgenološka slika upale pluća COVID-19 ima neke svoje specifičnosti.

Naše iskustvo stečeno radom u covidrendgenu kazuje da radiološki nalaz na plućima može da bude uredan naročito na početku bolesti COVID-19, da bi se sa evoluiranjem bolesti vizualizovale promene na plućima u vidu diskretnih ili jasno vidljivih, solitarne ili mnogobrojnih magličastih nejasno deliniranih senki, pretežno u srednjem ili donjem plućnom polju, ili u svim plućnim poljima, na periferiji uz zid grudnog koša i suprafrenično, koje konfluiraju u nepravilnu nehomogenu intenzivnu senku koja difuzno zahvata celo pluće – bela pluća. U početku bolesti ove promene na plućima nastaju postepeno, diskretno i skromno, da bi u kasnijem stadijumu bolesti napredovale galopirajuće brzo sa tendencijom konfluiranja u veće nepravilne krpčaste formacije, koje zatim konfluiranjem prerastu u masivnu senku intenziteta mlečnog stakla. Rendgenološke promene na plućima su obično bilateralne, ređe jednostrane lokalizacije.

Prema preporukama Ministarstva zdravlja Republike Srbije "radiološki nalaz RTG pluća i srca predstavlja bilateralnu multifokalnu opacifikaciju koja teži konfluiranju i vodi ka bilateralnoj pneumoniji i kompletnom zahvatanju oba plućna krila u najtežim slučajevima".<sup>8</sup>

Prema preporukama Ministarstva zdravlja Republike Srbije radiološki nalaz CT pluća javlja se u vidu četiri varijeteta:

**prvi:** presimptomatska faza sa "nekoliko zona hiperdenziteta okruženih mlečnim staklom, najčešće unilateralno, sa zahvaćenošću nekoliko segmenata";

**drugi:** u prvoj nedelji od početka tegoba vizualizuju se promene koje "postaju bilateralne, ekstenzivnije, šire zahvataju više segmenata. Ovo su pretežno zone sa prisutnim znacima mlečnog stakla, pretežno se distribuira, periferno, ali i centralno, u nekim slučajevima sa preklapanjem zadebljanja u intra- i interlobularnim segmentima ("crazy paving" - tzv. ludo popločavanje) i u određenim slučajevima povezano sa zadebljanjem pleure. Retko je prisutan i nalaz pleuralne efuzije i limfadenopatije";

**treći:** predstavlja nalaz koji se sreće u toku druge nedelje bolesti, a odlikuje se "redukovanim nalazom mlečnog stakla, ali je i dalje predominantan, kao i zone parenhimske konsolidacije";

**četvrti:** "kod većine pacijenata tok bolesti je povoljan, uz rezoluciju radiološkog nalaza. Manji broj pacijenata razvija komplikovanu formu bolesti sa tipičnim karakteristikama ARDS-a".<sup>8</sup>

U priručniku kineskih lekara o prevenciji i lečenju COVID-19 infekcije u ranoj fazi bolesti često se rendgenološki vizualizuju multifokalne "krpčaste senke ili zatamnjenja" tj. senke intenziteta mlečnog stakla (ground glass), lokalizovane na periferiji pluća, subpleuralnim područjima, i oba donja reznja pluća, uglavnom paralelna sa pleurom.<sup>3</sup>

Mi smo početne rendgenološke promene kod upale pluća COVID-19 vizualizovali i opisivali kao magličaste nehomogene senke, jer stiče utisak da pred sobom vidite promene poput magle kroz koju vizualizujete susedne anatomske strukture. Zatim, ove magličaste senke koje su u većine bolesnika bile lokalizovane na periferiji pluća, subpleuralno, u oba donja reznja pluća, ili suprafrenično, paralelna sa pleurom, se zrakastim izdancima šire prema pleuri, obično zadebljaloj pleuri, i tek kasnije konfluiranjem prerastu

u nepravilne veće ili manje krpičaste formacije; senke krpastog izgleda kako ih opisuju kineski lekari.

Interlobularna septalna zadebljanja i intralobularna intersticijalna zadebljanja, koja se vizualizuju kao subpleuralna retikulacija u vidu šablona ludog popločavanja (crazy paving), uočava se kod pojedinih senki intenziteta mlečnog stakla.<sup>3</sup> Ove promene smo i mi vizualizovali, ali tek u kasnijem podmaklom stadijumu bolesti.

Kineski lekari navode da se kod manjeg broja bolesnika mogu prikazati usamljene, lokalne lezije ili nodularne / krpaste lezije koje su raspoređene duž bronhija sa perifernim zatamnjenjima intenziteta mlečnog stakla.<sup>3</sup> Ove promene smo sretali i najbolje vizualizovali na kompjuterizovanim tomogramima pluća, kao krpičaste zapaljenske lezije koje obmotavaju i prekrivaju cev transparentnog bronha ili bronhiola, ali tek u podmaklom stadijumu bolesti.

Sa napredovanjem bolesti u toku od 7-10 dana mogu se javiti uvećane i pojačane gustine mrljastih senki u poređenju sa promenama na prethodnim rendgenogramima, kako ističu kineski lekari.<sup>3</sup>

Na rendgenogramima pluća i srca i kompjuterizovanim tomogramima mogu se vizualizovati lezije sa znakom vazdušnog bronhograma, sa kojim smo se i mi sreli tokom rendgenološkog pregleda kod naših covidbolesnika, ali tek u podmaklom stadijumu upale pluća.<sup>11,12</sup>

Kod kritičnih bolesnika može se rendgenogramima hronološki pratiti evolucija promena na plućima, sa tendencijom difuznog širenja i zahvatanja celog pluća, kako smo ih mi zvali "bela pluća", odnosno „belo plućno krilo“ kako su ih kineski lekari zovu. I mi smo kod naših bolesnika registrovali bela pluća, koja su kod nekih bolesnika bila udružena sa nekom komplikacijom, kao što je pneumotoraks.<sup>11</sup>

Nakon smirivanja bolesti, senke intenziteta mlečnog stakla postepeno blede i u potpunosti bivaju apsorbivane.

Kod nekih bolesnika zapaljenske lezije ostavljaju fibrozne promene u vidu pojačanih fi-

broznih traka koje se rendgenološki prikazivale u vidu trakaste ili linearne senke.

Zapaljenske promene na plućima mogu da dovedu i do subpleuralne retikulacije sa solitarnim ili multiplim adhezijama.

Identično rendgenološkoj slici upale pluća COVID-19 srećemo kod bolesti Bliski Istok respiratorni sindrom korona (MERS-CoV) infekcije (Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection), teškog akutnog respiratornog sindroma (severe acute respiratory syndrome (SARS)) i drugih virusnih upala pluća.<sup>9-12</sup>

Tokom infekcije COVID-19 moguće su komplikacije, kao što su medijastinalna limfadenopatija, pleuralni izliv, pneumotoraks i dr.<sup>5,11</sup>

Preporuka kineskih lekara je da bolesnike kod kojih je zahvaćeno više režnjeva, naročito one sa uznapredovalim lezijama treba pratiti zbog pogoršanja bolesti, dok one bolesnike sa tipičnim CT plućnim manifestacijama treba izolovati i podvrgavati kontinuiranim testovima na nukleinsku kiselinu čak iako je test nukleinske kiseline SAR-CoV-2 negativan.<sup>3</sup>

Radiolozi sveta slažu se u jednom, da pozitivan radiološki nalaz na COVID-19 ne treba koristiti kao dijagnostički-skrining alat za COVID-19, već je radiološki nalaz od relevantnog značaja u vizualizaciji upale pluća i novonastalih komplikacija.

## ZAKLJUČAK

U radu su autori prikazali početne rendgenološke promene na plućima kod upale pluća COVID-19 i prikazali njihovo iskustvo u rendgenološkoj dijagnostici ove opake bolesti.

Upala pluća COVID-19 predstavlja novu i nepoznatu bolest pluća koju izaziva koronavirus 2 (SARS-CoV-2). U dijagnostici upale pluća COVID-19 radiološke metode pregleda su suverene, dominantne i bez premca. Od relevantnog značaja su standardna rendgenografija pluća i srca i CT pluća visoke rezolucije. Radiološka slika upale pluća COVID-19 ima svoju specifičnost. Sa evoluiranjem bolesti radiološka slika se menja. Na početku bolesti COVID-19 radiološki

nalaz na plućima može da bude uredan ili da se na plućima vizualizuju magličaste nejasno delirane senke koje su u većine bolesnika lokalizovane na periferiji pluća, subpleuralno, u oba donja režnja pluća, ili suprafrenično, paralelna sa pleurom sa zrakastim izdancima koji se šire prema pleuri, obično zadebljaloj pleuri, i tek kasnije konfluiranjem prerastu u nepravilne veće ili manje krpičaste formacije. Promene na plućima nastaju postepeno, diskretno i skromno, da bi u kasnijem stadijumu bolesti promene uzele maha, napredovale galopirajuće i brzo, sa tendencijom konfluiranja u veće najpre nepravilne krpičaste formacije, a zatim prerastle u masivnu nepravilnu magličastu senku intenziteta mlečnog stakla i tek kasnije se difuzno proširile na celo pluće, obrazujući "bela pluća". Početne rendgenološke promene kod upale pluća COVID-19 dobro se vizualizuju na standardnom rendgenogramu pluća i srca, nešto bolje na CT pluća, samo što su kod CT pluća doze zračenja kud i kamo veće nego što su kod standardne rendgenografije pluća i srca.

U dijagnostici i vizualizaciji upale pluća COVID-19 od presudnog značaja su znanje koje imaju i iskustvo koje su autor i koautori stekli radom u struci i covidrendgenu.

### Literatura:

1. COVID 19 pandemija. [https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19\\_pandemic](https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic) (poslednje otvaranje: 26. jul 2020)
2. COVID 19. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Novel\\_Coronavirus\\_SARS-CoV-2.jpg#/media/](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Novel_Coronavirus_SARS-CoV-2.jpg#/media/)
3. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP: A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research* 2020; 7 (1): 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32029004>
4. Tingbo Liang: Priručnik o prevenciji i lečenju COVID-19 infekcije. [https://medf.kg.ac.rs/oglasna\\_tabla/Handbook\\_of\\_COVID-19\\_Prevention\\_and\\_Treatment\\_Srpski.pdf](https://medf.kg.ac.rs/oglasna_tabla/Handbook_of_COVID-19_Prevention_and_Treatment_Srpski.pdf) (poslednje otvaranje: 26. jul 2020)
5. Mostafa El-Feky, Daniel J Bell: COVID-19. <https://radiopaedia.org/articles/covid-19-3>
6. Babić RR: Filmoteka COVID-19. 2020.
7. Radiological Society of North America: CT provides best diagnosis for COVID-19. *ScienceDaily* 2020. [www.sciencedaily.com/releases/2020/02/2020226151951.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2020/02/2020226151951.htm) (poslednje otvaranje: 26. jul 2020)
8. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Covid-19 protokol. 2020. [www.covid19.rs](http://www.covid19.rs)
9. Bell DJ at all: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. <https://radiopaedia.org/articles/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-infection?lang=us> (poslednje otvaranje: 26. jul 2020)
10. Weerakkdy Y et all: Severe acute respiratory syndrome. <https://radiopaedia.org/articles/severe-acute-respiratory-syndrome-1?lang=us> (poslednje otvaranje: 26. jul 2020)
11. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Pavlović D, Babić N: Rendgenska slika upale pluća COVID-19. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2020;18(1):11-13.
12. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Pavlović D, Babić N: Diferencijalna dijagnoza rendgenološke slike virusnih upala pluća. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2020;18(2):11-13.
13. Najmlađa zrtva – beba stara 30 sati. <https://www.bbc.com/serbian/lat/svet-51398215> (poslednje otvaranje 9. jul 2020)

# PEKTORALNI BLOKOVI ZA POSTOPERATIVNU ANALGEZIJU NAKON OPERACIJA DOJKE U OPŠTOJ BOLNICI LESKOVAC

Radomir Mitić<sup>1</sup>, Nada Pejčić<sup>1</sup>, Oleg Turkot<sup>2</sup>, Ivan Veličković<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Opšta bolnica Leskovac

<sup>2</sup> Johns Hopkins Medicine, Baltimore, Maryland, SAD

<sup>3</sup> SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, SAD

## SAŽETAK

Uvod: Neadekvatna perioperativna terapija bola je važan faktor rizika za razvoj hroničnog bola. Regionalne tehnike analgezije značajno doprinose boljoj postoperativnoj analgeziji. Pektoralni blokovi – PECS I i PECS II i serratus anterior (serratus anterior plane, SAP) blok obezbeđuju efektivnu analgeziju za operacije dojke i grudnog koša.

Prikaz slučaja: U Opštoj bolnici Leskovac, PECS I, PECS II i SAP blok se primenjuju u postoperativnoj terapiji bola nakon operacija dojke od oktobra 2017. godine. U periodu od oktobra 2017. do septembra 2019. godine, ove tehnike su primenjene kod ukupno 52 pacijentkinje podvrgnute operaciji dojke. Sve operacije su urađene u opštoj anesteziji. Blokovi su izvedeni po završetku operacije, neposredno pre ili posle buđenja iz opšte anestezije. Paracetamol i NSAIL su, takođe, bili deo multimodalne terapije bola. Tramadol je bio na raspolaganju za slučaj proboja bola, ali ga ni jedna pacijentkinja nije upotrebila tokom hospitalizacije. Sve pacijentkinje su imale dobru postoperativnu kontrolu bola (0-4/10 NRS skor) u prvih 24 sata postoperativno. Nije bilo komplikacija vezanih za izvođenje ovih blokova.

Zaključak: PECS i SAP blokovi su jednostavne i bezbedne tehnike, koje kao deo multimodalne terapije bola značajno doprinose boljoj postoperativnoj analgeziji kod operacija dojke. U malim bolnicama, gde je zbog nedostatka opreme i kadra limitirana primena rizičnijih tehnika kao što su torakalni epiduralni i paravertebralni blok, primena PECS i SAP blokova može značajno unaprediti perioperativnu terapiju bola.

Ključne reči: PECS I, PECS II, SAP blok, serratus anterior blok, hirurgija dojke

## SUMMARY

Introduction: Inadequate perioperative pain treatment appears to be a significant risk factor for chronic pain. Regional analgesia techniques may significantly contribute to better postoperative analgesia. Pectoral nerve blocks – PECS I, and PECS II, and serratus anterior plane (SAP) blocks are effective pain control adjuvants for thoracic wall and breast surgery.

Case report: PECS I, PECS II, and SAP block have been used for postoperative analgesia following breast surgery in Leskovac General Hospital since October 2017. Between October 2017 and September 2019, 52 breast surgery patients received one of these regional anesthesia techniques. General anesthesia was the primary anesthetic for all surgical cases with blocks performed either before or after emergence to supplement postoperative analgesia. Acetaminophen and NSAIDs were also available for postoperative pain management. Although tramadol was available for breakthrough pain, none of the patients required it during their stay. All patients had an adequate postoperative pain control (0-4/10 NRS score) during the first 24 hours postoperatively and no complications were noted related to the use of thoracic wall blocks.

Conclusion: PECS and SAP blocks are relatively straightforward, safe, and effective components of a multimodal postoperative pain management plan for breast surgery. Small hospitals with both staff and equipment shortages that have limited access to riskier regional techniques, such as paravertebral blocks and thoracic epidurals, may benefit from routine utilization of PECS and SAP blocks in their clinical settings.

Key words: PECS I, PECS II, Serratus anterior plane block, SAB block, breast surgery

## UVOD

Hirurgija dojke spada u operacije koje nose visok rizik od razvoja hroničnog postoperativnog bola.<sup>1</sup> Jedan od faktora koji utiču na razvoj hroničnog postoperativnog bola je loše tretiran akutni perioperativni bol.<sup>2</sup>

Zinboonyahgoon i saradnici su pokazali da regionalne tehnike analgezije značajno smanjuju stopu hroničnog postoperativnog bola i zavisnost od opioida.<sup>3</sup>

Pektoralni blokovi – PECS I<sup>4</sup>, PECS II<sup>5</sup> i serratus anterior (serratus anterior plane, SAP) blok<sup>6</sup> su ultrazvučno vođeni interfascijalni blokovi zida grudnog koša i pokazuju potencijal u

Adresa autora: dr Radomir Mitić, Opšta bolnica Leskovac  
E-mail: miticradomir@gmail.com

terapiji akutnog postoperativnog i postraumatskog bola. Ove tehnike se koriste za postoperativnu analgeziju kod parcijalnih resekcija dojke i radikalnih mastektomija s disekcijom aksile u Opštoj bolnici Leskovac od oktobra 2017. godine.

### PRIKAZ SLUČAJA

Od oktobra 2017. do septembra 2019. godine u Opštoj bolnici Leskovac pektoralni blokovi primenjeni su kao deo postoperativne terapije bola kod 52 pacijentkinje. Kod 45 pacijentkinja primenjen je PECS II blok nakon parcijalne resekcije dojke (segmentektomije), kod jedne pacijentkinje nakon bilateralne tumorektomije (bilateralni PECS II) i kod 2 pacijentkinje nakon radikalne mastektomije s disekcijom aksile. Kod četiri pacijentkinje nakon radikalne mastektomije sa disekcijom aksile primenjena je kombinacija PECS I i SAP bloka.

Pacijentkinje su operisane u balansiranoj opštoj anesteziji (indukcija propofolom, održavanje sevofluranom, intraoperativna analgezija obezbeđena fentanilom).

Blokovi su izvedeni nakon završetka hirurškog zahvata na operacionom stolu, neposredno pre ili nakon buđenja iz anestezije.

Upotrebljavan je rastvor 0,25% bupivakaina ili levobupivakaina sa 4 mg deksametazona. Za PECS I (površna aplikacija u PECS II) upotrebljavano je 10 ml rastvora, za duboku aplikaciju PECS II i SAP blok upotrebljavano je po 20 ml rastvora. Pre kraja intervencije sve pacijentkinje dobile su intavensku infuziju 1 g paracetamola.

Pacijentkinje kojima je rađena radikalna mastektomija s disekcijom aksile dobile su i nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL) – ketorolak 30 mg ili ketoprofen 100 mg.

Kod pacijentkinja s radikalnom mastektomijom i disekcijom aksile u postoperativnoj terapiji bola naizmenično su primenjivani paracetamol i NSAIL.

Tramadol je bio dostupan za proboj bola. Pacijentkinjama sa segmentektomijom analgetik nije regularno propisan u postoperativnom toku, nego je primenjivan na zahtev.

Sve pacijentkinje su imale zadovoljavajuće ublažavanje bolova, 0-4/10 na numeričkoj skali bola (numeric rating scale score, NRS) u prvih 24 sata od operacije. Nijedna od pacijentkinja nije dobila opioid postoperativno. Pacijentkinje sa segmentektomijom su prvi zahtev za analgetikom imale 5 do 12 sati nakon završetka operacije. Tri pacijentkinje su u prethodnom periodu imale tumorektomiju na istoj ili drugoj dojci bez primene bloka za postoperativnu analgeziju, i imale su subjektivni doživljaj bolje obezbolesnosti uz primenu regionalne tehnike. Nije bilo komplikacija vezanih za izvođenje PECS i SAP blokova.

### DISKUSIJA

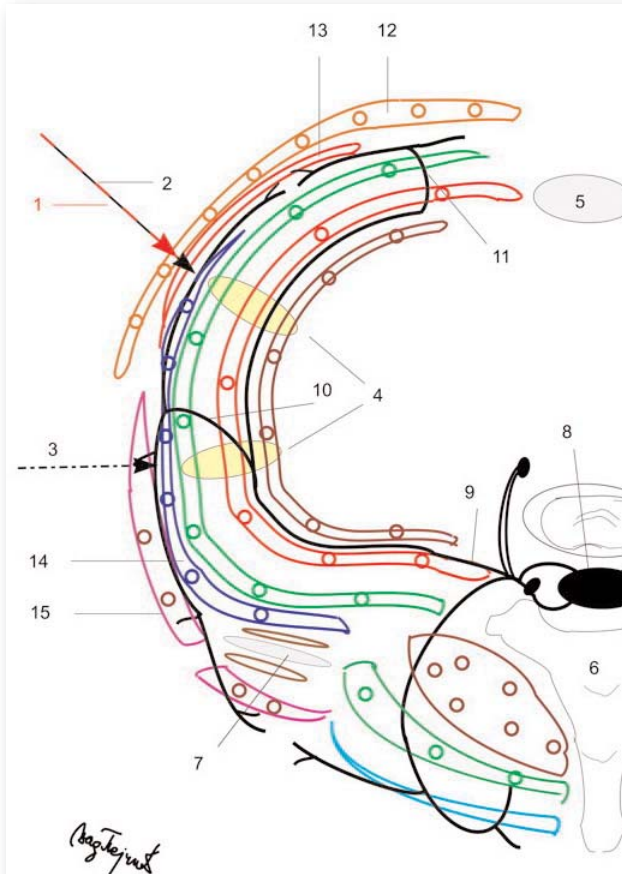
Prvo istraživanje o blokadi lateralnog pektoralnog nerva (n. pectoralis lateralis, NPL) i medijalnog pektoralnog nerva (n. pectoralis medialis, NPM) aplikacijom lokalnog anestetika između velikog i malog pektoralnog mišića (m. pectoralis major - MPM i m. pectoralis minor - MPm) za analgeziju posle operacije dojke (tzv. PECS I blok) uradio je Blanco 2011. godine<sup>4</sup> (slika 1 i 2).

Godinu dana nakon toga, Blanco radi novi rad o modifikovanom pektoralnom bloku, tzv. PECS II.<sup>5</sup> PECS II podrazumeva aplikaciju lokalnog anestetika u dva interfascijalna prostora. Površna aplikacija lokalnog anestetika izvodi se između MPM i MPm (odgovara bloku PECS I). Duboka aplikacija lokalnog anestetika je između MPm i m. serratus anterior (MSA) (slika 2).

PECS II blok se najčešće izvodi u jednom aktu, najpre se lokalni anestetik aplikuje na dubljem nivou, pa u površnijem (u skladu s pravilima izvođenja blokova pod kontrolom ultrazvuka).

Ueshima i saradnici dovode u pitanje značaj PECS I bloka, jer su NPL i NPM motorni neuroni.<sup>7</sup> Međutim, Woodworth i saradnici u svom pregledu anatomskih karakteristika i regionalnih tehnika za analgeziju kod hirurgije dojke zaključuju da je ipak dobro uraditi blokadu NPL i NPM.<sup>8</sup> Bez obzira što NPL i NPM čine motorna vlakna, oni najverovatnije sadrže i nociceptivna i proprioceptivna vlakna, kao i postganglijska

vlakna iz cervikalnog i torakalnog gangliona što bi, takođe, bio mehanizam prenosa bolnih stimulusa. S druge strane, čak i da ne učestvuju u senzitivnoj inervaciji, njihova trakcija ili oštećenje u toku hirurške intervencije će svakako doprineti razvoju bola, te je dobro blokirati ih.

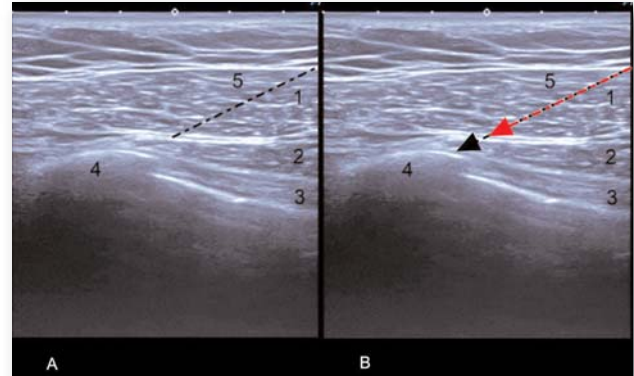


**Slika 1.** Shematski prikaz poprečnog preseka zida grudnog koša (1. crvena strelica: položaj igle za PECS I / PECS II - površna aplikacija; 2. crna strelica: položaj igle za PECS II - duboka aplikacija; 3. položaj igle za SAB; 4. obavezno usmeravanje vrha igle prema rebro; 5. sternum; 6. vertebra; 7. scapula; 8. medulla spinalis; 9. r. ventralis n. spinalis (n. intercostalis); 10. n. cutaneus lateralis; 11. n. cutaneus anterior; 12. m. pectoralis major; 13. m. pectoralis minor; 14 – m. serratus anterior; 15. m. latissimus dorsi)

Versyck i saradnici nakon anatomskih i radioloških analiza objašnjavaju da PECS I blok (superficialna blokada u PECS II) izveden ispod lateralne trećine klavikule u nivou trećeg rebra, lateralno od pektoralne grane torakoakromijalne arterije, omogućava širenje lokalnog anestetika do aksile i zahvatanje interkostobrahijalnog nerva.<sup>9</sup>

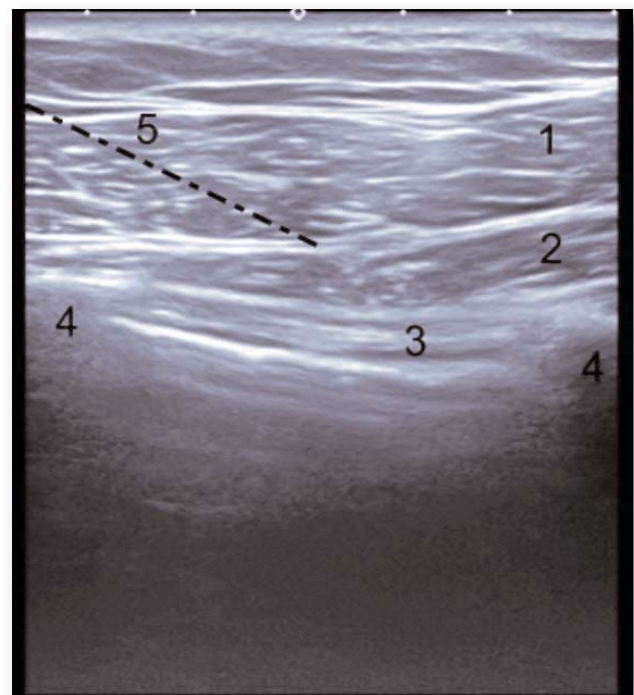
Aplikacija lokalnog anestetika između MPM i MSA izaziva blokadu lateralnih kožnih grana interkostalnih nerava (T3 –T6), kao i blokadu

torakodorzalnog nerva (n. thoracodorsalis) i dugog torakalnog nerva (n. thoracicus longus).<sup>9</sup>



**Slika 2.** Ultrazvučni prikaz izvođenja PECS I i PECS II bloka. PECS I (1. m. pectoralis major; 2. m. pectoralis minor; 3. mm. intercostales; 4. rebro; 5. pozicija igle za izvođenje PECS I bloka). PECS II (1. m. pectoralis major; 2. m. pectoralis minor; 3. mm. intercostales; 4. rebro; 5. pozicija igle za izvođenje PECS II bloka: crna strelica pokazuje mesto aplikacije u duboki prostor, crvena strelica pokazuje mesto aplikacije u površni prostor).

SAP blok podrazumeva aplikaciju lokalnog anestetika u prostor oko MSA, bilo sa njegove površne ili sa duboke strane. Lokalni anestetik ubrizgan između MPM i MSA u PECS II bloku daje slične kliničke efekte kao i u SAP bloku, koji se često nezvanično označava kao PECS III blok (slika 3).



**Slika 3.** Ultrazvučni prikaz izvođenja SAP bloka (1. m. latissimus dorzi; 2. m. serratus anterior; 3. mm. intercostales; 4. rebro; 5. pozicija igle za izvođenje SAP bloka).

Blanco je dao opis aplikacije lokalnog anestetika u prostor oko MSA i nije našao značajnije razlike u postignutom analgetskom efektu bilo da je aplikacija lokalnog anestetika sa površne ili duboke strane MSA.<sup>6</sup> Međutim, Robinson i saradnici smatraju da klasični duboki pristup PECS II (što bi odgovaralo aplikaciji lokalnog anestetika superficijalno od MSA) daje bolju analgeziju za procedure koje zahvataju aksilu u odnosu na subseratusnu aplikaciju lokalnog anestetika, dok ne postoji značajnija razlika u postignutoj analgeziji za hirurške zahvate koji ne zahvataju aksilu.<sup>10</sup>

Iako pektoralni blokovi ne zahvataju prednje kožne grane interkostalnih živaca (za inervaciju medijalne strane dojke)<sup>7,8,11</sup>, mnoge studije<sup>8,12</sup> i meta-analize<sup>13-16</sup> pokazale su da ove tehnike signifikantno smanjuju postoperativni bol i postoperativnu primenu opioida, produžavajući period do prvog zahteva za analgetikom u odnosu na primenjenu sistemsku analgeziju bez bloka. Takođe, smanjena je učestalost postoperativne mučnine i povraćanja (postoperative nausea and vomitus, PONV).<sup>8,12,16</sup>

Abdulah i saradnici su pokazali korist od primene PECS blokova kod ambulatnih, jednodnevnih onkoloških operativnih zahvata na dojci.<sup>12</sup>

Meta-analize pokazuju da PECS II blok daje komparativnu analgeziju s paravertebralnim blokom (PVB), a nosi neuporedivo manji stepen rizika za razvoj komplikacija.<sup>13,14</sup> Dok PVB zahteva pripremu kao za izvođenje epidurala (apsolutno sterilne uslove rada) i nosi isti stepen rizika za razvoj infekcije, PECS blokovi su intramuskularne injekcije i zahteva se primena tzv. čiste tehnike – obavezna dezinfekcija mesta punkcije kože, nošenje jednokratnih rukavica, kape i maske, bez garniranja polja sterilnim kompresama.<sup>17-19</sup>

Najozbiljnija komplikacija pri izvođenju PECS blokova i PVB jeste pneumotoraks. Kod PVB igla je direktno usmerena prema pleuri i mora se zaustaviti nakon perforacije superiornog kostotransverzalnog ligamenta da bi se izveo blok i izbegao pneumotoraks. Kod PECS blokova, u slučaju da se igla ne zaustavi nakon

perforacije fascije, rebro će sprečiti proboj pleure. Igla je pri ultrazvučnom navođenju za PECS I, PECS II i SAP blok uvek usmerena prema rebro (slika 2 i 3).

Pacijenti sa PVB zahtevaju ozbiljan postoperativni monitoring hemodinamske stabilnosti, dok pacijenti koji su dobili PECS blokove zahtevaju monitoring do 45 min nakon izvođenja bloka samo zbog uvek prisutne svesti o potencijalnom (iako minimalnom) riziku od razvoja sistemske toksičnosti lokalnog anestetika.

Prospekt vodiči (PROcedure SPECific postoperativ pain management, PROSPECT) su preporuke o postoperativnoj terapiji bola za određene hirurške procedure koje donosi radna grupa sastavljena od hirurga i anesteziologa u saradnji s Evropskim udruženjem za regionalnu anesteziju i terapiju bola (ESRA) na osnovu naučnih dokaza o kliničkim benefitima pacijentata.

Revizija vodiča za onkološku hirurgiju dojke iz 2020. godine<sup>20</sup>, takođe, savetuje perioperativnu primenu PVB ili PECS blokova u sklopu multimodalnog pristupa analgeziji, kao i preoperativnu upotrebu deksametazona i gabapentina. Takođe se savetuje preoperativna ili intraoperativna upotreba paracetamola i NSAID-a, koje treba nastaviti i u postoperativnom toku, a opioide bi trebalo primenjivati samo za proboj bola.

U 2020. godini pojavile su se prve sekvencijalne analize studija (trial sequential analysis, TSA, meta-analize publikovanih meta-analiza) o PECS blokovima.

Grape i saradnici su u svojoj TSA zaključili da postoji umereni do visokog nivoa dokaza da PECS blokovi obezbeđuju bolju postoperativnu analgeziju nakon operacija dojke, i da smanjuju stopu PONV u odnosu na analgeziju postignutu bez regionalnih tehnika. Efekat je naročito izražen kod osoba sa višim rizikom za težu kontrolu postoperativnog bola.<sup>21</sup>

Jin i saradnici su u svojoj TSA istakli da PECS blokovi i PVB daju podjednako potentnu analgeziju nakon mastektomije. Na osnovu pregledanih meta-analiza smatraju da je malo verovatno da bi buduće studije mogle da izmene iz-



vedene zaključke. Njihov stav je da perioperativno treba obavezno primeniti regionalnu analgeziju. Na samom anesteziologu je da odluči da li će to biti PECS ili PVB, u zavisnosti od ličnih afiniteta, veštine ili protokola zdravstvene ustanove.<sup>22</sup>

PECS blokovi su jednostavne tehnike, koje se brzo uče, lako izvode, nose mali stepen rizika od ozbiljnih komplikacija, ne zahtevaju posebnu opremu, niti produženo praćenje pacijenata (koriste se i za analgeziju kod ambulantnih, jednostavnih hirurgija), i imaju signifikantni doprinos u smanjenju postoperativnog bola. Mogu biti bezbedno primenjeni i u manjim zdravstvenim ustanovama, koje ne mogu da obezbede adekvatan zdravstveni nadzor za postoperativno praćenje kontinuirane epiduralne ili paravertebralne analgezije.

### Literatura:

- Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain*. 2011;12(7):725-46.
- Amaya F, Hosokawa T, Okamoto A, et al. Can acute pain treatment reduce postsurgical comorbidity after breast cancer surgery? A literature review. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:641508.
- Zinboonyahgoon N, Vlassakov K, Lirk P, et al. Benefit of regional anaesthesia on postoperative pain following mastectomy: the influence of catastrophising. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e293-e302.
- Blanco R. The 'pecs block': a novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia*. 2011;66(9):847-8.
- Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012;59(9):470-5.
- Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia*. 2013;68(11):1107-13.
- Ueshima H, Otake H, Hara E, Blanco R. How to Use Pectoral Nerve Blocks Effectively—An Evidence-Based Update. *Asian J Anesthesiol*. 2019;57(2):28-36.
- Woodworth GE, Ivie RMJ, Nelson SM, Walker CM, Maniker RB. Perioperative Breast Analgesia: A Qualitative Review of Anatomy and Regional Techniques. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(5):609-31.
- Versyck B, Groen G, van Geffen GJ, Van Houwe P, Bleys RL. The pecs anesthetic blockade: A correlation between magnetic resonance imaging, ultrasound imaging, reconstructed cross-sectional anatomy and cross-sectional histology. *Clin Anat*. 2019;32(3):421-9.
- Robinson H, Mishra S, Davies L, Craigen F, Vilcina V, Parson S, Shahana S. Anatomical Evaluation of a Conventional Pectoralis II Versus a Subserratus Plane Block for Breast Surgery. *Anesth Analg*. 2020;131(3):928-34.
- Mayes J, Davison E, Panahi P, Patten D, Eljelani F, Womack J, Varma M. An anatomical evaluation of the serratus anterior plane block. *Anaesthesia*. 2016;71(9):1064-9.
- Abdallah FW, MacLean D, Madjdpour C, Cil T, Bhatia A, Brull R. Pectoralis and Serratus Fascial Plane Blocks Each Provide Early Analgesic Benefits Following Ambulatory Breast Cancer Surgery: A Retrospective Propensity-Matched Cohort Study. *Anesth Analg*. 2017;125(1):294-302.
- Versyck B, van Geffen GJ, Chin KJ. Analgesic efficacy of the Pecs II block: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(5):663-73.
- Hussain N, Brull R, McCartney CJL, Wong P, Kumar N, Essandoh M, Sawyer T, Sullivan T, Abdallah FW. Pectoralis-II Myofascial Block and Analgesia in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2019;131(3):630-48.
- Sun Q, Liu S, Wu H, et al. Clinical analgesic efficacy of pectoral nerve block in patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(14):e19614.
- Zhao J, Han F, Yang Y, Li H, Li Z. Pectoral nerve block in anesthesia for modified radical mastectomy: A meta-analysis based on randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(18):e15423.
- Pejčić N, Mitić R, Pujić B, Velickovic M, Velickovic I. Quadratus lumborum blok. *SJAIT*. 2017;39(7-8):187-96.
- Akerman M, Pejčić N, Veličković I. A review of the Quadratus Lumborum Block and ERAS. *Front. Med. - Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2018;5:44.
- Pejčić N, Mitić R, Velickovic I. Erector spinae plane blok. *SJAIT*. 2020; 42(3-4):69-81.
- Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, Van de Velde M, Bonnet F; PROSPECT Working Group collaborators#. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2020;75(5):664-73.
- Grape S, Jaunin E, El-Boghdadly K, Chan V, Albrecht E. Analgesic efficacy of PECS and serratus plane blocks after breast surgery: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2020;63:109744.
- Jin Z, Durrands T, Li R, et al. Pectoral block versus paravertebral block: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. Published Online First: 29 July 2020. doi: 10.1136/rapm-2020-101512.

## ULOGA I ZNAČAJ ODREĐIVANJA TUMOR MARKERA CA 15-3 U OBOLELIH OD KARCINOMA DOJKE

Jelena Zdravković<sup>1</sup>, Kosta Z. Zdravković<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Služba za laboratorijsku dijagnostiku, Zdravstveni centar Vranje

<sup>2</sup> Dnevna bolnica za hemioterapiju, Zdravstveni centar Vranje

### SAŽETAK

Određivanje tumor markera u serumu i/ili tumorskom tkivu bitno je u okviru celokupne procene pacijenata sa malignom tumorskom bolešću. Do danas nema idealnog tumor markera. Kod pacijentkinja sa karcinomom dojke preporučuje se ispitivanje i praćenje tri tumor markera: kancer antigena 15-3 (CA 15-3), karcinoembrionalnog antigena (CEA) i receptora humanog epidermalnog faktora rasta 1 (HER2), od čega se prva dva markera rutinski ispituju u serumu. Posebno je bitno detektovati tzv. bazalne vrednosti tumor markera (još pre početka lečenja, odn. pri postavljanju inicijalne dijagnoze), kao i naredno merenje istih nakon završene prve faze lečenja. U daljem praćenju pacijenata važno je aktuelno izmerene vrednosti pojedinih tumor markera interpretirati ne u odnosu na referentne vrednosti, već u odnosu na bazalne vrednosti konkretnog pacijenta. CA 15-3 je marker koji značajno koreliše sa tumorskim stadijumom kod obolelih od karcinoma dojke. Ovaj rad govori o značaju redovnog ispitivanja serumske koncentracije CA 15-3 na prikazu pacijentkinje sa inicijalno metastatskim karcinomom dojke. I pored toga što dinamika CA 15-3 ponekad bitno ukazuje na efekte primenjene terapije, kao i što nagli porast u toku remisije bolesti može vremenski značajno prethoditi klinički i metoda- ma moderne imidžing dijagnostike detektabilij bolesti, samo na osnovu nivoa CA 15-3 i dalje se ne trebaju donositi odluke o uvođenju daljih terapijskih koraka.

Ključne reči: tumor marker, CA 15-3, karcinom dojke

### SUMMARY

Determination of serum/tissue tumor is important in the overall assessment of patients with malignant tumor disease. There is still no ideal tumor marker. In breast cancer patients, it is recommended to examine and monitor three tumor markers: cancer antigen 15-3 (CA 15-3), carcinoembryonic antigen (CEA) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). It is very important to detect basal values of tumor markers (before the start of treatment), as well as the subsequent measurement of them after the completion of the first treatment regime. The currently measured values of tumor markers during the monitoring of patients need to be interpreted not in relation to the reference values, but in relation to the basal values of a specific patient. CA 15-3 correlates with the tumor stage in patients with breast cancer. This article discusses the importance of regular examination of serum CA 15-3 concentration in the case of a patient with initially metastatic breast cancer. Although regular examinations of CA 15-3 serum levels allow assessment of therapy response and despite the fact that sudden increase of CA 15-3 in patients in remission often indicates disease recurrence before clinical detection is, therapeutic decisions should not be made just on the basis of current measured levels of CA 15-3.

Key words: tumor marker, CA 15-3, breast cancer

### Uvod

Tumor markeri su u poslednje dve decenije zauzeli bitno mesto u laboratorijskoj medicini i konsekvantno u oblasti kliničke onkologije, gde se preduzimaju dalji koraci u dijagnostici, predviđanju lečenja, donošenju prognostičkih odluka, kao i procena odgovora na primenjene terapijske principe, ali i predviđanje rizika za povratak maligne bolesti.

I pored toga što je do danas literarno poznato na stotine tumor markera, nekoliko je desetina njih, gde ispitivanje prisutnosti i merenje koncentracije istih u serumu ili u tumorskom tkivu ima i relevantnost u okviru celokupnog menadžmenta pacijenata sa malignim tumorskim procesom. U tumor markere danas ubrajamo niz supstanci poput antigena na ćelijskoj površini, citoplazmatskih proteina, enzima, hormona, onkofetalnih antigena, receptora, onkogeni i njihovih proizvoda.

Idealni tumor marker je okarakterisan sledećim najbitnijim svojstvima: visokom specifično-

Adresa autora: dr Jelena Zdravković, Služba za laboratorijsku dijagnostiku, Zdravstveni centar Vranje.

E-mail: jellena.zdravkovic@gmail.com

šću za određeni tip tumora, omogućavanjem postavljanja dijagnoze pre nego što je to klinički moguće i visokom senzitivnošću, kako bi se izbegli lažno pozitivni rezultati. Takođe, nivo jednog pouzdanog tumor markera bi trebalo da koreliše sa tzv. tumor burden, čime bi se omogućilo tačno odražavanje progresije ili regresije tumorske mase i na kraju, idealni tumor marker trebao bi imati kratko poluvreme života, koje bi omogućilo pouzdana česta merenja u kraćim vremenskim intervalima.<sup>1</sup>

Idealni tumor specifični biomarker još uvek nije detektovan, s obzirom na to da su svi do danas poznati tumor markeri i fiziološki kod ljudi u određenim koncentracijama merljivi.

Koncentracija tumor markera koja se meri odražava pre svega tumorsku masu i primarno je zavisna od snabdevenosti tumorskog tkiva krvnim sudovima, odnosno od njegove vaskularizacije.<sup>2</sup>

CA 15-3 je visoko polimorfni glikoprotein koji pripada familiji mucina i kodiran je MUC-1 genom. Ovaj gen je detektovan u skoro svim epitelnim ćelijama, te je i ovaj onkoprotein moguće detektovati kod adenokarcinoma različitog primarnog porekla. CA 15-3 je u adenokarcinomima eksprimisan u jednoj nepotpuno glikozilisanom formi i u tom obliku se oslobađa u cirkulaciju.<sup>3</sup> Molekularne je mase oko 300 kDa i ima poluvreme života od 5-7 dana. Ispitivanje, odnosno merenje koncentracije CA 15-3 je determinisano upotrebom dva monoklona antitela i to: 115 D 8 i DF 3. Jedno antitelo je usmereno na mlečne masti humane ćelijske membrane, drugo protiv naročite membranske frakcije ćelija humanog karcinoma dojke.

Referentne vrednosti su varijabilne u odnosu na primenjene eseje za određivanje koncentracije ovog glikoproteina, a gornja granična vrednost u odraslih se kreće uglavnom oko 30 U/mL. Do povišenja koncentracije ovog tumor markera može doći i u stanjima kada nema prisutnog malignog tumorskog procesa u ljudskom organizmu. Takva su na primer: benigne bolesti dojke, oboljenja bronhija, hronični hepatitis, ciroza jetre, bubrežna insuficijencija koja zahteva hemodijalizu, HIV-infekcija (stadijum-zavisno).

Sa druge strane, kao što je već napomenuto, povišeni nivoi CA 15-3 mogu se registrovati u više različitih maligniteta i to kod karcinoma dojke, ali i ovarijuma, želuca, pankreasa, karcinoma endometrija, pluća i jetre. Takođe, nakon supkutane primene G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) može doći do povišenja nivoa CA 15-3. Bitno je napomenuti da se od početka trudnoće u njenom daljem toku beleži takođe kontinuirani porast CA 15-3 u serumu trudnica, te praćenje ovog markera u pacijentkinja sa istorijom karcinoma dojke u ovom stadijumu, kao i u toku dojenja gubi kliničku relevantnost i ne preporučuje se.

Prema podacima Nacionalnog registra za rak Srbije karcinom dojke je zastupljen sa 20,2% od ukupno novih kancerskih oboljevanja u žena i odgovoran je za 18,2% svih smrtnih slučajeva uzrokovanih malignom bolešću u ženskoj populaciji u centralnoj Srbiji.<sup>4</sup>

Iako se od vodećih onkoloških udruženja redovno ispitivanje samo serumskih tumorskih markera u praćenju pacijenata sa karcinomom dojke sa ciljem evaluacije odgovora na primenu terapiju ne preporučuje, u današnjoj kliničkoj praksi u okviru celokupne procene postignutih efekata onkološke terapije i dalje se sprovodi laboratorijsko određivanje cirkulišućih tumor markera i to pre svega CEA (karcinoembrionalni antigen) i CA 15-3 (kancer antigen 15-3) u gore pomenutoj grupi obolelih.

Oba ova markera su zbog niske specifičnosti i senzitivnosti bez značaja u dijagnostici i skriningu, ali se u dosada brojnim studijama moglo dokazati da njihovo određivanje ipak može biti od značaja u predviđanju prognoze obolelih, u monitoringu odgovora na terapiju, kao i u proceni preživljavanja.

### Prikaz pacijenta

Pacijentkinja stara 44 godina dijagnostikuje se sa primarno egzulcerisanim karcinomom dojke sa infiltracijom kože, kao i sa metastazama u regionalnim limfnim čvorovima aksile i udaljenim metastazama u plućima i kostima. Histopatološki radi se o invazivnom duktalnom karcinomu dojke, imunohistohemijski se potvr-

đuje prisustvo estrogenskih i progesteronskih receptora, sa slabom ekspresijom humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Inicijalna vrednost CA 15-3 iznosi 164 U/ml. Po konzilijarnoj odluci, pacijentkinja se tretira palijativnom zračnom terapijom, nakon čega sledi terapija maksimalnom kumulativnom dozom po hemioterapijskom protokolu FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosfamid), u tronedeljnom režimu. Slike 1-4 prikazuju makroskopski izgled tumorskog procesa pre početka terapije, kao i u toku primene zračne i hemioterapije.



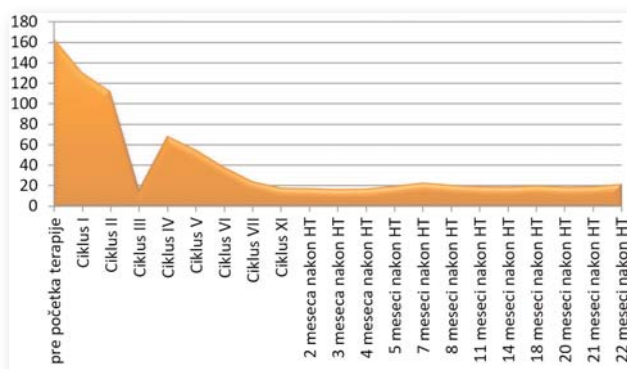
**Slika 1 i 2.** Prikaz tumorskog procesa pri postavljanju dijagnoze



**Slika 3 i 4.** Lokalni nalaz nakon primenjene inicijalne radioterapije, odnosno nakon hemioterapije

Nakon završene hemioterapije, inicirana je terapija aromataza inhibitorom, a sedam meseci nakon završene terapije pacijentkinja se podvrgava još jednom palijativnoj zračnoj terapiji.

Kontinuirano smanjenje serumske koncentracije tumor markera CA 15-3 u odnosu na početnu vrednost se beleži u daljem toku terapije, kao i u daljem praćenju pacijentkinje (grafički prikaz merenih vrednosti dat je u vidu dijagrama 1).



Dijagram 1. Prikaz vrednosti tumor markera CA 15-3 (u U/ml) (HT-hemioterapija)

## Diskusija

U jednoj studiji sa 740 pacijentkinja sa stadijumom I-III karcinoma dojke preoperativno je merena koncentracija CEA i CA 15-3 koji su korišćeni kao prediktivni faktori za ishod bolesti, kao i za predikciju odgovora na primenjenu terapiju pokazano je da su veličina tumora (više od 5 cm), prisustvo metastaza u limfnim čvorovima ( $\geq 4$ ) kao i uznapredovali stadijum ( $\geq III$ ) asocirani sa preoperativno značajno višim nivoima CA 15-3 i povišene vrednosti oba markera su bili udruženi sa statistički značajno kraćim periodom bez bolesti (DFS, disease free survival) kao i sa statistički značajno kraćim preživljavanjem (OS, overall survival).<sup>5</sup> U datom prikazu slučaja beleži se jako povišena koncentracija CA 15-3 pre uvođenja multimodalnog terapijskog principa, što jasno koreliše sa visokim tumor burden kod pacijentkinje.

Iako se povišene vrednosti CEA i CA 15-3 u pacijentkinja sa karcinomom dojke beleže u 15 do 35% svih slučajeva, postoji značajna korelacija između izmerenih serumskih koncentracija i tumorskog stadijuma. Vrlo je bitna dokumentacija inicijalne vrednosti tumor markera (tzv. bazalnog nivoa), pre svega iz razloga što značajno povišene vrednosti istih mogu ukazati na dotada inicijalno neutvrđeno udaljeno metastaziranje primarnog tumora, kao što je i slučaj u datom prikazu.

Određivanje tumor markera u daljem toku pokazuje opet svoju relevantnost otprilike četiri nedelje nakon završetka prve faze terapije. Tu je bitno uporediti izmerenu koncentraciju u odno-

su na individualni bazalni nivo meren pre početka terapije. Dalja merenja su od značaja u smislu ranog postavljanja sumnje na recidiv bolesti, ali i za dokazivanje tzv. biohemijske remisije.<sup>2</sup> I pored toga što se na osnovu redovnih ispitivanja nivoa CEA i CA 15-3 da registrovati veliki broj pacijenata u kojih dođe do metastaziranja primarne bolesti, ovi markeri nisu od pomoći kada se radi o otkrivanju lokalnih recidiva, metastaziranju u lokalne limfne čvorove ili čak pri nastanku drugog karcinoma dojke, što kliničari moraju imati u vidu.<sup>6</sup>

Evropska grupa za tumor markere (EGTM, European group on tumor markers) sugeriše da povišenje CA 15-3 često prethodi kliničkim, ali i radiološkim znacima povratka bolesti u pacijentata sa karcinomom dojke, i to za oko dva do čak devet meseci.<sup>7</sup> To je i pokazano u studiji sa 45 pacijenata gde se evaluirao značaj merenja nivoa CA 15-3 u okviru dijagnostičke integracije sa PET-CT.<sup>8</sup> Ovde je ne samo dokazano da su koncentracije CA 15-3 statistički značajno više u slučajevima sa multiplom metastatskom bolešću i naročito metastazama u jetri, već je serijskom analizom nivoa CA 15-3 pokazano da je na osnovu nivoa markera čak 3-6 meseci pre detektovanja tumora na PET-CT moguće identifikovati grupu pacijenata sa rizikom od relapsa bolesti.

Takođe, u studiji Hing-a i saradnika 85% pacijentkinja je sa recidivom bolesti pokazalo povišene nivoe CA 15-3 ili CEA, pri čemu je čak u jednoj trećini obolelih povišeni nivo serumskog tumor markera bio prvi indikator povratka maligne bolesti pre ispoljavanja kliničkih znakova bolesti ili detekcije bilo kojom dodatnom dijagnostičkom metodom.<sup>9</sup> Ovde je na osnovu povišenih nivoa serumskih tumor markera bilo moguće detektovati recidiv bolesti u proseku 4 meseca pre postavljanja dijagnoze recidiva na osnovu kliničkog pregleda, radioloških imidžing metoda sa ili bez patohistološke verifikacije. Pri tome su povišeni nivoi markera bolje korelisali sa pojavom udaljenog, no lokoregionalnog recidiva.

### Zaključak

Iz razloga što određivanje serumskih koncentracija CA 15-3 ne obezbeđuje nezavisne prognostičke informacije, određivanje ovog markera u pacijenata sa karcinomom dojke ne preporučuje se od strane stručnih udruženja kliničke onkologije. Ali i pored toga, dinamika vrednosti ovog serumskog markera može biti od značaja u celokupnoj proceni odgovora na primenjenu terapiju, kao i u okviru stratifikacije rizika od povratka bolesti.

### Literatura

1. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2009; 30(1): 1-8.
2. Stieber P, Heinemann V. Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern. *J Lab Med.* 2008; 32 (5): 339-360.
3. Perey L, Hayes DF, Maimonis P et al. Tumor selective reactivity of a monoclonal antibody prepared against a recombinant peptide derived from the DF3 human breast carcinoma-associated antigen. *Cancer Res.* 1992; 52: 2563-2568.
4. Miljuš D, Živković S. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2013. godine. Izveštaj broj 15. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”; 2015; 21-2.
5. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH, Lee KS. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol.* 2008; 19(4): 675-81.
6. Lässig D, Nagel D, Heinemann V, Untch M, Kahlert S, Bauerfeind I, Stieber P. CEA und CA 15-3 beim fortgeschrittenen Mammakarzinom. *J Lab Med.* 2007; 31: 70-5.
7. Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, Goike H, Lamerz R, Nap M, Sölétormos G, Stieber P. Tumor markers in breast cancer - European group on tumour markers recommendations. *Tumor Biol.* 2005; 26: 281-293.
8. Incoronato M, Mirabelli P, Catalano O, Aiello M, Parente C, Soricelli A, Nicolai E. CA15-3 is a useful serum tumor marker for diagnostic integration of hybrid positron emission tomography with integrated computed tomography during follow-up of breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2014; 14: 356.
9. Hing JX, Mok CW, Tan PT, et al. Clinical utility of tumor marker velocity of cancer antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance. *Breast.* 2020; 52: 95-101.

## RELAPS HODGKINOVOG LIMFOMA SA EKSTRANODUSNOM LOKALIZACIJOM - POTKOŽNA INFILTRACIJA ZIDA GRUDNOG KOŠA

Biljana R. Srećković<sup>1</sup>, Snežana B. Knežević<sup>1</sup>, Jelena A. Vulović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dom zdravlja Kraljevo

<sup>2</sup> Služba anestezije i reanimacije, Opšta bolnica Paraćin

### SAŽETAK

Uvod. Hodgkinov limfom je maligna neoplazma limfnog tkiva i jedan od maligniteta odraslog stanovništva koji se danas u većini slučajeva uspešno leči. Čini oko 15-30% svih malignih limfoma. Obično se lokalizuje u limfnim čvorovima, slezini, jetri i kostnoj srži, sa incidencom od 2-4/100.000. Hodgkinov limfom predominantno zahvata limfne čvorove, u 5% slučajeva može da se pojavi ektranodusno, za razliku od nonHodgkin limfoma koji se u 30% slučajeva javljaju ektranodusno. Infiltracija kože kod Hodgkinovog limfoma je izuzetno retka i predstavlja loš prognostički znak. Učestalost ove lokalizacije smatra se da je 3,4% kod Hodgkinovog limfoma. Uobičajena klinička prezentacija su pojedinačni ili multipli kožni ili potkožni nodusi.

Prikaz bolesnika. Pacijent starosti 38. godina, 2010. je oboleo od Hodgkinovog limfoma, CS IIIB. Nakon sprovedene terapije bio u kompletnoj remisiji. Početkom 2017. godine pipa se otok pod kožom, na prednjem zidu grudnog koša, parasternalno. Objektivnim pregledom to je tumorska masa dimenzija 20x10x15 cm, čvrsta i infiltruje prednji zid. Palpatorno limfadenopatija, bez organomegalije, gubitka telesne težine, znojenja i malaksalosti. Ehosonografski i kompjuterizovanom tomografijom vizualizuju se paketi patološko izmenjenih limfonodusa u medijastinumu, aksilama, supraklavikularno i parajugularno. Promena na zidu grudnog koša je patohistološki analizirana i nalaz u uzorku odgovara infiltraciji u okviru osnovne bolesti (Hodgkin limfom). Započeta terapija salvage protokolom DHAP (deksametazon, cisplatin, citarabin), uz suportivnu terapiju.

Zaključak. Detaljan fizikalni pregled je neophodan kada imamo pacijenta sa uvećanim, bezbolnim limfnim žlezdama na vratu. Diferencijalno dijagnostički treba razmotriti potkožne manifestacije malignih tumora kada promene nalikuju fibroadenomima ili lipomima.

Ključne reči: Hodgkinova bolest, relaps, koža, patologija

### SUMMARY

Introduction. Hodgkin's lymphoma is a malignant neoplasm of lymphatic tissue and one of the malignancies of the adult population that is mostly successfully treated today. It accounts for about 15-30% of all malignant lymphomas. Usually it localizes to the lymph nodes, spleen, liver, and bone marrow, with an incidence of 2-4 per 100.000. In 30% of cases they occur extranodally. Skin infiltration in Hodgkin's lymphoma is extremely rare and is a poor prognostic sign. The incidence of this localization is thought to be 3,4% in Hodgkin's lymphoma, the usual clinical presentation are single or multiple cutaneous or subcutaneous nodules.

Case outline. A 38-year-old patient, suffering from Hodgkin's lymphoma, CS IIIB since 2010. After the therapy, he was in complete remission. In early 2017, he felt a tumor under the skin, on the anterior chest wall and parasternally. Objective examination showed a tumor mass measuring 20x10x15 cm, solid and infiltrating the anterior wall. Palpatory lymphadenopathy, without organomegaly, weight loss, sweating and malaise. Echocardiographic and computed tomography visualized packages of pathologically altered lymph nodes in the mediastinum, axillarily, supraclavicular and parajugularly. The change in the chest wall was histopathologically analyzed and the finding in the specimen corresponded to infiltration within the underlying disease (Hodgkin's lymphoma). DHAP salvage therapy (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) initiated with supportive therapy.

Conclusion. Detailed physical examination is necessary when we have a patient with enlarged, painless lymph glands in the neck. Differentially diagnostic subcutaneous manifestations of malignant tumors should be considered when the changes resemble fibroadenomas or lipomas.

Key words: Hodgkin disease, recurrence, skin, pathology

### UVOD

Hodgkinov limfom (HL) je maligna neoplazma limfnog tkiva i jedna od malignih bolesti

odraslog stanovništva koja se danas u većini slučajeva može uspešno lečiti.<sup>1</sup>

Obično se lokalizuje u limfnim čvorovima, slezini, jetri, kostnoj srži i drugim delovima tela, sa incidencom od 2-4 na 100.000.<sup>2</sup>

Autor za korespondenciju: **Snežana Knežević**, Dom zdravlja Kraljevo.

E-mail: lesta59@yahoo.com

HL predominantno zahvata limfne čvorove i u samo 5% slučajeva može da se pojavi ekstranodusno, za razliku od nonHodgkin limfoma (NHL) koji se u 30% slučajeva javljaju ekstranodusno.<sup>3</sup> Ovakva lokalizacija predstavlja značajan prognostički faktor kod obolelih i njena učestalost beleži rast u poslednje dve decenije.<sup>4</sup> Za razliku od NHL, kod kojih su kožne i potkožne manifestacije dobro prepoznate, infiltracija kože kod HL je izuzetno retka i predstavlja loš prognostički znak. Učestalost potkožne lokalizacije smatra se da je 3,4% kod HL i uobičajena klinička prezentacija su pojedinačni ili multipli kožni ili potkožni nodusi.<sup>5</sup>

Još uvek se sa sigurnošću ne mogu utvrditi faktori rizika za razvoj HL i uzrok bolesti nije poznat. Određeni faktori definitivno imaju uticaja na pojavu bolesti, poput supresije imunološkog odgovora, virusnih infekcija i familijarne predispozicije.<sup>6</sup> Uprkos naučnom progresu u vizualizacionim tehnikama, patohistološka dijagnostika (imunohistohemijska i morfološka) i dalje je najkorisnija dijagnostička metoda.<sup>7</sup> Morfološki klasičan HL karakterišu neoplastične multinuklearne Hodgkin i Reed-Sternbergove ćelije, koje tipično broje 1-5% svih ćelija u uzorku.<sup>8</sup>

Pacijenti sa ekstranodusnom lokalizacijom su uglavnom mlađi muškarci i većinu njih dijagnostikujemo u četvrtom stadijumu bolesti.<sup>5</sup>

## PRIKAZ BOLESNIKA

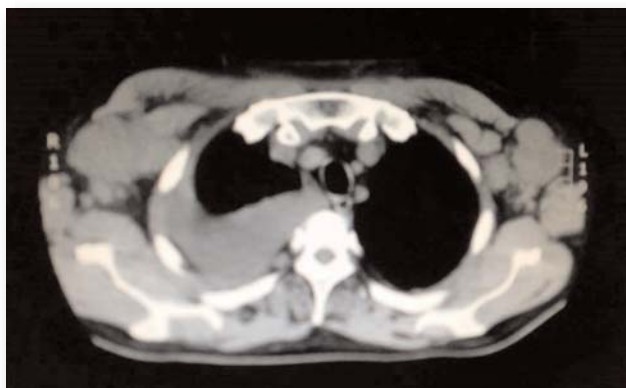
Pacijent starosti 38 godina, od 2010. godine boluje od Hodgkinovog limfoma CS IIIB, kada je lečen sa osam ciklusa hemoterapije po protokolu ABVD (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin), poslednja u martu 2011. Nakon toga je nastupila kompletna remisija. Bio na redovnim kontrolama kod nadležnog hematologa, radiologa i izabranog doktora. Početkom 2017. godine pacijent se požalio na svrab na prednjem zidu grudnog koša. Koža u tom predelu je bila bez patološke eflorescence. Evaluiran je taj izolovani simptom, urađene laboratorijske analize i ultrasonografski pregled osetljive regije, regionalnih limfnih žlezda i tada nije bilo patološkog nalaza. U laboratorijskim analizama

sedimentacija eritrocita 23 mm/h, leukociti 8,5x10<sup>9</sup>/l, limfociti 17%, hemoglobin 145 g/l, trombociti 258x10<sup>9</sup>/l, C reaktivni protein 4 IU/l. Virusološke analize bile su negativne. Nakon oko dva meseca napipao je otok pod kožom i javio se u primarnu zdravstvenu zaštitu. Objektivnim pregledom se pipala tumorska masa dimenzija 20x10x15 cm koja je bila čvrste konzistencije i infiltrovala je prednji zid grudnog koša. Ostali nalaz bio je uredan, osim palpatorne limfadenopatije na vratu i u aksilama nije bilo organomegalije niti gubitka telesne težine, znojenja i malaksalosti. Nema komorbidity.

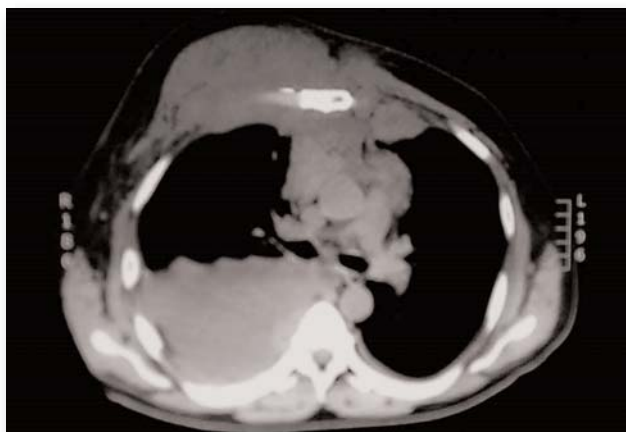
Ponovljene su osnovne radiološke pretrage i pacijent je predstavljen radiologu, hirurгу i hematologu. Ultrasonografski pregled mekih tkiva u oktobru 2017. godine pokazao je da su submandibularne i parotidne limfne žlezde bile uredne morfologije. U jugularnim grupama obostrano uočeno je više pojedinačnih limfnih nodusa promera do 12 mm. Pojedini su bili L/W indeksa manjeg od 1,5. Supraklavikularno su vizualizovani pojedinačni limfni nodusi, obostrano do 12 mm. U desnoj aksilarnoj regiji, limfni nodusi bili su prečnika do 33 mm, L/W indeksa manjeg od 1,5. U levoj aksilarnoj regiji uočen je konglomerat limfnih nodusa, prečnika do 66 mm. U ingvinalnim regijama bili su prisutni pojedinačni lipomatozno izmenjeni limfni čvorovi oko 20 mm u prečniku, L/W indeksa većeg od 2. Eho abdomena bio je bez nalaza patološki uvećanih limfnih čvorova. Slezina je bila uzdužnog promera 125 mm, regularnih kontura, heterogene eho strukture, uočene su multiple ovalne hipodenzne zone do 15 mm. Nakon toga je urađena kompjuterizovana tomografija grudnog koša i abdomena (CT) koja je vizualizovala recidiv. Infraklavikularno i u obe pazušne jame prikazani su paketi uvećanih limfnih nodusa promera 40 do 50 mm. Presternalno, više desno parasagitalno uočena je ovalna mekotkivna promena, dimenzija 100x50 mm, dužine 110 mm. Prednji medijastinum je u celini bio ispunjen slivenim limfonodusima. Iznad bifurkacije aorte limfne žlezde bile su dimenzija do 25 mm. Desno bazalno postojao je pleuralni izliv. U plućnom parenhimu nije bilo polja izmenjenog denziteta.



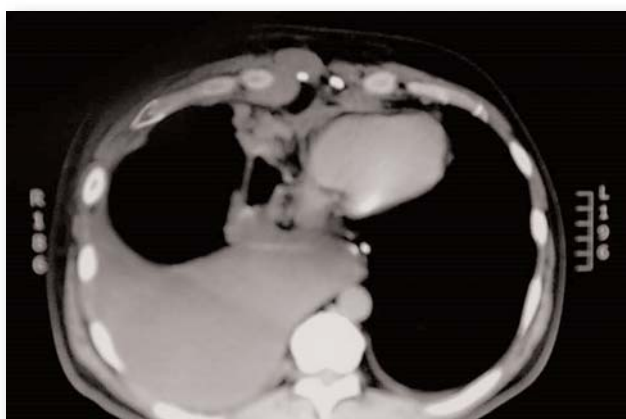
Traheja i glavni bronhi bili su slobodni (slike 1, 2 i 3).



Slika 1. Kompjuterizovana tomografija toraksa

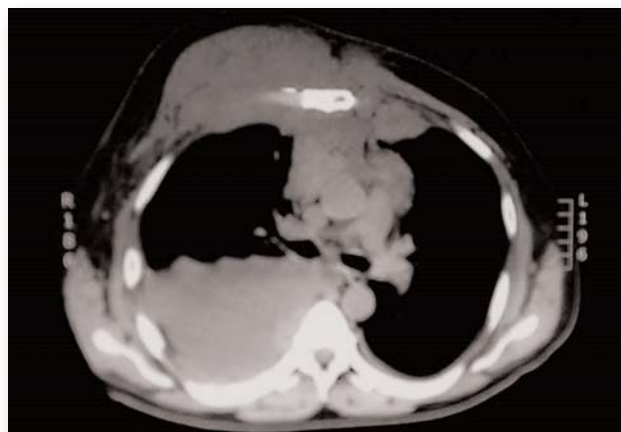


Slika 2. Kompjuterizovana tomografija toraksa



Slika 3. Kompjuterizovana tomografija toraksa

U truhu nije vizualizovana slobodna tečnost. Hepatogastrično i u hilusu jetre bilo je limfnih nodusa do 22 mm u retroperitoneumu do 10 mm. Jetra je uvećana, uzdužnog promera 210 mm, slezina 145 mm, regularnih kontura. Ostali abdominalni organi su u tom trenutku bili u granicama normale. Na prikazanim kostima nije bilo znakova destrukcije i infiltracije (slika 4).



Slika 4. Kompjuterizovana tomografija abdomena

Eho srca nam je signalizovao da tumorska masa prednjeg medijastinuma pritiska desnu pretkomoru.

Sprovedena je dijagnostička biopsija tumorske mase na grudnom košu i patohistološki nalaz je ukazao na oskudan cilindrični fragment masnog, mišićnog i vezivnog tkiva, infiltrisan tumorskim ćelijama. Tumorsko tkivo se sastojalo od pojedinačnih krupnih ćelija Hodgkin Reed Sternberg like morfologije koji je IHH Pax 5-, Bob 1, CD20-, CD3-, CD23-, CD30+, CD15-, MUM1+, EBV-, LMP-. Između tumorskih ćelija bili su brojni eozinofilni granulociti, retki perivaskularno raspoređeni mali B limfociti (PAX5+, Bob 1, CD 20+), umereno brojni mali T limfociti (CD3+) i pojedinačni histiociti. Zaključak je da nalaz u uzorku odgovara infiltraciji u okviru osnovne bolesti (Hodgkin limfom).

Bolesnik je predstavljen konzilijumu za limfome KC Srbije i odlučeno je da se započne terapija salvage protokolom DHAP (deksametazon, cisplatin, citarabin) uz suportivnu terapiju. Hemoterapija protekla uredno, plasirana je centralnim venskim kateterom, zabežen je pad broja leukocita, hemoglobina i trombocita pa je primio ampulu filgrastima. Bio je afebrilan. Kontrolni rendgen pluća pokazao značajno manju elevaciju desne dijafragme, tumorska masa na prednjem zidu grudnog koša se smanjila. Hemoterapija sa šest planiranih kura je u toku.

## DISKUSIJA

Hodgkinov limfom čini oko 15-30% svih malignih limfoma. U skladu sa aktuelnim dijagnostičkim kriterijumima, oko 90-95% limfoma spada u klasični Hodgkinov limfom, dok neklaasičnu formu predstavlja nodusna limfocitna predominacija. Klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije 2008. godine prepoznala je dva histološka tipa HL, nodusu limfocitnu predominaciju i klasičan HL. Klasičan HL je češći oblik i podrazumeva četiri podtipa: nodusnu sklerozu, mešovitu celularnost, limfocitnu depleciju i limfocitima bogat klasičan HL.<sup>9</sup>

Zahvaćenost grudnog koša infiltracijama kod HL je retka i javlja se kod 6,4% pacijenata.<sup>10</sup> Može se pojaviti na početku bolesti i tokom recidiva. Ukoliko se ne prepozna, povećava rizik od neuspešnog lečenja pacijenata jer menja stadijum bolesti i zahteva agresivniju terapiju.<sup>11,12</sup> Najčešća je infiltracija parasternalnog mekog tkiva direktnim širenjem iz prednjih medijastinalnih nodusa, primarno iz internih mamarnih limfnih čvorova što je slučaj i kod našeg pacijenta. Povremeno, masa se pipa ispod ili između pektoralnih mišića bez medijastinalne ili aksilarne limfadenopatije.<sup>11-14</sup> Naš pacijent u početku dijagnostike nije imao perifernu limfadenopatiju, što je otežalo pravovremeno postavljanje dijagnoze.

Limfom koji najčešće zahvata kožu je adultni T-ćelijski limfom koji je takođe povezan sa raširenom limfadenopatijom i zahvatanjem kostne srži i krvi.<sup>15</sup> Zahvaćenost kože kod HL je retka i povezana je sa lošom prognozom.<sup>16</sup>

Većina pacijenata sa HL javi se na pregled zbog bezbolne površne limfadenopatije. Najčešće su to subklavikularne, medijastinalne i vratne limfne žlezde, dok je zahvaćenost jetre i kostiju kao i subdijafragmalna pojava manje uobičajena.<sup>3,17</sup>

Opšte prihvaćena klasifikacija za raširenost limfoma je Ann Arbor staging klasifikacija:

Stadijum I - zahvaćenost jedne limfne regije ili jedna ekstrapodusna lokalizacija

Stadijum II - zahvaćenost dve ili više limfnih regija sa iste strane dijafragme

Stadijum III - zahvaćenost dve ili više limfnih regija sa obe strane dijafragme

Stadijum IV - diseminovana ekstrapodusna bolest

A - bez opštih simptoma bolesti

B - prisutni opšti simptomi: povišena telesna temperatura (>38°C), noćno znojenje, gubitak telesne težine preko 10% u periodu od 6 meseci

E - ekstrapodusna lokalizacija.<sup>17</sup>

U Ann Arbor klasifikaciju uvrštene su 1989. godine dodatne informacije, poput velike tumorske mase ili ekstrapodusna bolest, što je poznato kao Cotswold modifikacija Ann Arbor klasifikacije.<sup>18</sup> Staging bolesti je značajan jer nam pomaže u odabiru najefikasnijeg terapijskog protokola.

Serijski randomizovanih studija u prošlim decenijama dokazala je da je ABVD (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin) protokol zlatni standard na osnovu njegove efikasnosti i niskog procenta učestalosti dugoročnih toksičnih efekata, kako kod početnih tako i kod napredovalih stadijuma bolesti.<sup>19-22</sup> DHAP (deksametazon, cisplatin, citarabin) protokol je česta druga linija hemoterapije za lečenje recidiva bolesti, redukuje bulk mase, angažuje periferne stem ćelije i povećava hemosenzitivnost.<sup>1</sup> Kod našeg pacijenta se konzilijum za limfome odlučio za ovu vrstu lečenja.

Novina u klasifikaciji limfoma je revidirano četvrto izdanje limfoma i drugih hematoloških neoplazmi (2017). Monografija još uvek nije kompletirana za sve tipove tumora a revizija se pokazala neophodnom kao odraz brzog akumuliranja podataka, počev od 2008. godine, o genetikama i histologiji koji utiču na biologiju, patologiju, kliničko ponašanje bolesti i modalitete lečenja limfoma. Novo izdanje je revizija prethodne klasifikacije više nego potpuno nova podela limfoma.<sup>23</sup> Predstavlja internacionalni standard za onkologe i patologe i služiće kao neophodan vodič za dizajn studija za praćenje odgovora pacijenata na terapiju i klinički ishod.

Klasifikacija klasičnog HL i dijagnostički kriterijumi su ostali nepromenjeni.<sup>10</sup> Ima izmena u reviziji kada je u pitanju nodusna limfocitna

predominacija.<sup>10,24</sup> Revizija naglašava da limfocitima bogat klasičan HL ima karakteristike koje ga stavljaju između klasičnog HL i nodusne limfocitne predominacije. Limfocitima bogat HL je relativno redak sa učešćem 3-5% klasičnog HL, tipično se dijagnostikuje u I i II stadijumu bolesti i ima bolju prognozu nego ostali podtipovi.<sup>10,25</sup> Ima morfološke i kliničke sličnosti sa nodusnom limfocitnom predominacijom, a različit imunofenotip i nižu učestalost relapsa.<sup>25</sup> Vrlo je malo dostupnih podataka u literaturi o pojavi primarne supkutane ekstrapodnodusne lokalizacije Hodgkinovog limfoma. Izuzetno redak takav slučaj opisuje grupa kineskih autora.<sup>26</sup>

## ZAKLJUČAK

Ekstrapodnodusni klasičan Hodgkinov limfom glave i vrata je redak, dok je HL se bolest sa potkožnom manifestacijom vrlo retko sreće u praksi. Primarni HL kože je toliko redak da tek treba razjašnjavati njegove karakteristike. Detaljan i sveobuhvatan fizikalni pregled je neophodan kad god imamo pacijenta sa uvećanim, bezbolnim limfnim žlezdama na vratu. Neophodno je obratiti pažnju na diferencijalnu dijagnozu kod slučajeva koji nalikuju fibroadenom ili lipomu.

## Literatura

- Gobbi PG, Ferreri AJ, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85: 216-37.
- Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer* 1999; 35: 627-33.
- Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: Clinical, pathologic and imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13: 371-92.
- Ilica AT, Kocacelebi K, Savas R, Ayan A. Imaging of extranodal lymphoma with PET/CT. *Clin Nucl Med* 2011; 36(10): 127-38.
- White RM, Patterson JW. Cutaneous involvement in Hodgkin's disease. *Cancer* 1985; 55: 1136-45.
- Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: Part I. Clinical features, diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(3): 329.e1-e13; quiz 341-42.
- Tamaru J. Pathological diagnosis of Hodgkin lymphoma. *Nihon Rinsho* 2014; 72(3): 450-55.
- Loo EY, Medeiros LJ, Aladily TN, Hoehn D, Kanagal-Shamanna R, Young KH, et al. Classical Hodgkin lymphoma arising in the setting of iatrogenic immunodeficiency: A clinicopathologic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1290-97.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375-90.
- Castellino RA, Blank N, Hoppe RT, Cho C. Hodgkin's disease: contributions of chest CT in the initial staging evaluation. *Radiology* 1986; 160: 603-05.
- Carlsen SE, Bergin CJ, Hoppe RT. MR imaging to detect chest wall and pleural involvement in patients with lymphoma: effect on radiation therapy planning. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 1191-95.
- Bergin CJ, Healy MV, Zincone GE, Castellino RA. MR evaluation of chest wall involvement in malignant lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 928-32.
- North LB, Libshitz HI, Lorigan JG. Thoracic lymphoma. *Radiol Clin North Am* 1990; 28: 745-62.
- Cho CS, Blank N, Castellino RA. Computerized tomography evaluation of chest wall involvement in lymphoma. *Cancer* 1985; 55: 1892-94.
- Talpur R, Venkatarajan S, Duvic M. Mechlorethamine gel for the topical treatment of stage IA and IB mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 591-97.
- Möbs M, Cerroni L, Flaig MJ, Lenze D, Hummel M, Assaf C. Molecular diagnostics in cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 4: 25-35.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-61.
- Master S, Koshy N, Wilkinson B, Rosen L, Mills G, Mansour R, et al. Effect of Radiation Therapy on Survival in Hodgkin's Lymphoma: A SEER Data Analysis. *Anticancer Res* 2017; 37(6): 3035-43.
- Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey GR, Wells AW, Winter NJ, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 399-408.
- Gordon IL, Hong F, Fisher IR, Bartlett LN, Connors MJ, Gascoyne DR, et al. Randomized Phase III Trial of ABVD Versus Stanford V with or Without Radiation Therapy in Locally Extensive and Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013; 31(6): 684-91.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791-99.
- Edwards-Bennett SM, Jaks LM, Moskowitz CH, Zhang Z, Noy A, Portlock CS, et al. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Oncol* 2010; 21: 574-81.
- Daniel AA, Attilio O, Robert H, Jürgen T, Michael JB, Michelle ML, et al. The 2016 revision to the World

- Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405.
24. Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasms. *Hematological Oncology* 2017; 35(S1): 37-45.
25. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 776-83.
26. Men Y, Sun X, Wei D, Yu Z. Primary extranodal head and neck classical Hodgkin lymphoma: A rare clinical case report. *Exp Ther Med* 2016; 12(2): 1007-11.

## HISTEROSKOPSKA MIOMEKTOMIJA U LEČENJU STERILITETA

Mirko Mačkić, Stefan Ivanović

Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front“, Beograd

### SAŽETAK

**Cilj rada** bio je da utvrdi uspeh histeroskopske miomektomije u lečenju steriliteta. **Materijal i metod:** U našoj prospektivnoj studiji bilo je uključeno je 78 pacijentkinja sa miomima tip 0-2, a kontrolnu grupu su činile 79 pacijentkinja sa endometrijalnim polipima. Sve pacijentkinje su lečene od steriliteta. Dijagnoza je postavljena 2D transvaginalnim ultrazvukom, a potvrđene su histopatološkim pregledom nakon histeroskopije. Pacijentkinje su potom praćene godinu dana posle operacije da se utvrdi stopa ostvarenih trudnoća, spontanih pobačaja, prevremenih i terminskih porođaja u zavisnosti od tipa, veličine, lokalizacije mioma i endometrijalnih polipa u obe grupe. **Rezultati:** Tokom prve postoperativne godine oko 30% pacijentkinja su ostale u drugom stanju, pri tome najveća stopa trudnoća se desila nakon miomektomije kod tipova 1 i 0 mioma, koji su bili manji od 3 cm u dijametri lokalizovanim na zadnjem zidu uterusa. Trudnoće su nastale spontano, posle intrauterine inseminacije i nakon vantelesne oplodnje. **Zaključak:** Histeroskopska miomektomija je siguran, pouzdan i efektivan pristup u lečenju mioma tipova 0-2, povećava stopu ostvarenih trudnoća kod pacijentkinja koje se leče od steriliteta posebno u slučajevima kada nema drugog uzroka steriliteta i niskom stopom, kako ranih, tako i kasnih komplikacija. Stopa ostvarenih trudnoća i porođaja nakon histeroskopske miomektomije ne zavisi od tipa, veličine i lokalizacije mioma i ne utiče na način porođaja.

Ključne reči: histeroskopija, miom, miomektomija, sterilitet.

### SUMMARY

The aim of this study was to determine the success of hysteroscopic myomectomy in the treatment of sterility. **Material and method:** In our prospective study, 78 patients with myomas type 0-2 were included, and the control group consists of 79 patients with endometrial polyps. All patients were treated for sterility. The diagnosis was made by 2D transvaginal ultrasound, which was confirmed by histopathological examination after hysteroscopy. The patients were then monitored one year after surgery to determine the rate of pregnancies, miscarriages, verified and term births, and depending on the type, size, location of fibroids and endometrial polyps in both groups of patients. **Results:** During the postoperative year, about 30% of patients remained pregnant, with the highest pregnancy rate occurring after myomectomy in types 1 and 0 of myomas, which were less than 3 cm in diameter, located on the posterior wall of the uterus. Pregnancies occurred spontaneously, after intrauterine insemination and after in vitro fertilization. **Conclusion:** Hysteroscopic myomectomy is a safe, reliable and effective approach in the treatment of myomas of types 0-2, increases the rate of pregnancies in patients treated for infertility, especially in cases where there are no other causes of sterility and low rates of both early and late complications. The rate of pregnancies and births after hysteroscopic myomectomies does not depend on the type, size and location of fibroids and does not affect the mode of delivery.

Key words: hysteroscopy, myoma, myomectomy, sterility.

### UVOD

Miomi su najčešći benigni tumori mišića materice i u opštoj populaciji se javljaju u procentu od 5-18%. Nekadašnja klasifikacija ih je delila na subserozne, intramuralne i submukozne, je promenjena i sada je u upotrebi klasifikacija koju je preporučila European Society of Gynaecological Endoscopy i označeni su brojevima 0-8 i hibrid miomi 2-5 koji se prostiru kroz ceo zid

uterusa pri čemu dodiruju serozu i mukozu uterusa. Submukozni miomi su označeni kao tip:

- 0 - kada je miom samo peteljkom vezan za uterus,
- 1 - kada je miom <50% smešten intramuralno, i
- 2 - kada je miom >50% smešten intramuralno.

Tipovi mioma od 3-8 su subserozni, intramuralni i cervikalni.

Tipovi 0-2 mioma u manjoj ili većoj meri remete oblik kavuma uterusa i čest su uzrok steriliteta kod pacijentkinja.

Adresa autora: **Mirko Mačkić, PhD**, Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front“, Beograd.

E-mail: mirko.mackic7@gmail.com

Po nekim podacima tipovi 0-2 mioma se javljaju u 5% slučajeva svih mioma uterusa, pri čemu su sami tipovi 0-2 mioma u oko 2,5% slučajeva uzroka steriliteta.

Etiologija mioma je i dalje nepoznata. Još uvek se smatra da je etiologija jednočelijska, koja podrazumeva da mutacija zahvata jednu ćeliju miometrijuma usled anomalija na hromozomima 7, 12 i 14, jer su ovi hromozomi odgovorni za regulaciju rasta ćelija miometrijuma.

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi uspeh histeroskopske miomektomije u lečenju steriliteta.

## MATERIJAL I METOD

Naša prospektivna studija sprovedena je tokom pet godina na Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni front“ u Beogradu i činile su je 78 pacijentkinja sa tipovima 0-2 mioma koje su se lečile od steriliteta. Miomi tip 0-2 su dijagnostikovani 2D transvaginalnim ultrazvučnim pregledom, a dijagnoza je potvrđena tokom histeroskopije i postoperativnim histopaloškim pregledom.

Kontrolnu grupu je predstavljalo 79 pacijentkinja sa endometrijalnim polipima kod kojih je urađena histeroskopska polipektomija.

Kriterijum za uključivanje u studiju su bile pacijentkinje stare između 20 i 40 godina, koje su imale jedan do tri mioma tip 0-2 veličine do oko 3 cm-sredina od tri ultrazvučne dimenzije i koje su se lečile od steriliteta. Pacijentkinje nisu imale druge uzroke steriliteta, a partnerov spermogram i spermokultura su bili uredne.

Isključujući kriterijumi su bili drugi uzroci steriliteta i prisustvo drugih tipova mioma 3-8 i hibrid mioma tip 2-5. Za miomektomiju i polipektomiju je korišćen 8,5 mm video resektoskop sa bipolarnom strujom - SurgMaster strujnom jedinicom i 4 mm 12-stepenim teleskopom. Cervikalna dilatacija je rađena pomoću Hegar dilatatora do veličine 11 mm. Fiziološki rastvor (0,9% NaCl) je korišćen za širenje kavumu uterusa. Pritisak u kavumu uterusa je regulisan pomoću protočne digitalne histero-pumpe. Pacijentkinjama je ordinirana profilaktička singl doza antibiotika. Postoperativno pacijentkinje su

ultrazvučno praćene. Koristili smo statističke metode chi-square test i Fisher's exact test. Statističku analizu smo uradili pomoću statističke verzije 17.0 SPSS softwera.

## REZULTATI

U našu studiju je uključeno 78 pacijentkinja sa miomima tip 0-2 kojima je urađena histeroskopska miomektomija. Kontrolnu grupu je predstavljalo 79 pacijentkinja kod kojih je urađena histeroskopska miomektomija. Osnovne karakteristike pacijentkinja sa miomima uterusa i endometrijalnim polipima prikazane su na tabeli 1.

**Tabela 1.** Osnovni podaci o pacijentkinjama sa miomima uterusa i endometrijalnim polipima

	Srednji SD		p
	Pacijenti sa miomom	Pacijenti sa polipima	
Godine starosti	33.5+4.5	29.8+4.5	0.118
Trajanje neplodnosti	3.3+1.4	2.2+0.6	0.001
Trajanje histeroskopije (minuta)	31.2+10.0	7.38+2.5	<0.001
Veličina (centimetri)	2.20+1.1	1.1+0.5	<0.001
Vreme između operacije i začeca (meseci)	5.2+1.3	3.8+1.2	0.001

Od primarnog steriliteta je lečeno 56 (71,79%), a 22 (28,21%) pacijentkinje je lečeno od sekundarnog steriliteta. Kod svih pacijentkinja je urađena kompletna miomektomija. Vreme operacije se kretalo od 10-50 minuta.

Histopatološki su potvrđeni leiomiomi kod 59 (75,64%), a fibromiomi kod 19 (24,36%) pacijentkinja.

Kontrolnu grupu su činile 79 pacijentkinja kod kojih je urađena histeroskopska polipektomija. Od primarnog steriliteta je lečeno 49 (62,03%) pacijentkinja, a 31 (39,24%) je lečena od sekundarnog steriliteta.

Kod svih pacijentkinja je urađena kompletna polipektomija. Vreme operacije se kretalo od 5-16 min. U svim slučajevima histopatološki su potvrđeni polipi endometrijuma. Osnovne karakteristike submukoznih mioma prikazane su na tabeli 2.

**Tabela 2.** Karakteristike submukoznih mioma i stope porođaja

Karakteristike mioma	Pacijen. N	Uk. porođaja N (%)	Termijski por. N (%)	Prevremeni por. N (%)	p
Submukozni miomi	78	18 (23.8)	15 (23.1)	3 (3,6)	0.243
Veličina <3	73	15 (20,5)	12 (16,4)	3 (4,1)	1.000
Veličina >3	5	3 (60,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	
Broj mioma 1	67	16 (23.8)	13 (19,4)	3 (4,1)	1.000
Broj mioma 2	7	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0,0)	
Broj mioma 3	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Lokalizacija					
Fundus	5	3 (60,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0.740
Korpus -zadnj zid	39	8 (20,5)	7 (17,9)	1 (2,6)	
Korpus -prednji zid	17	3 (17,6)	2 (11,8)	1 (5,9)	
Korpus - bočni zid	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Donji - istmični segment	13	4 (30,8)	3 (23,1)	1 (7,7)	
Total	78	18 (23,1)	15 (23,1)	3 (3,6)	

Nakon histeroskopske miomektomije u prvoj postoperativnoj godini 25 (31,6%) pacijentkinja je ostalo u drugom stanju. Kod 18 (72%) pacijentkinja trudnoća je nastala spontano, kod 7 (28%) pacijentkinja nakon intrauterine inseminacije i kod 1 (4%) trudnoća je ostvarena nakon vantelesne oplodnje. Dve (8%) pacijentkinje su imale ektopičnu trudnoću. Kod 6 (7,7%) pacijentkinja je došlo do spontanog pobačaja u prvom trimestru. Svih šest pacijentkinja su imale miome tip 1 i 2.

Najviše trudnoća je nastalo kod pacijentkinja sa miomima tip 1, miomom veličine manjim od 3 cm i jednim miom smeštenim korporalno na zadnjem zidu uterusa. Carski rez je urađen kod 5 pacijentkinja, a ostalih 13 je porođeno vaginalno, pri tome, ne postoji statistička značajnost vaginalnog porođaja i carskog reza u odnosu na karakteristike mioma.

Stopa prevremenih porođaja je bila veća u slučajevima resekcije mioma tip 2, lociranih u fundusu, ali ukupna stopa porođaja, terminskih ili pretermijskih, nije statistički značajna u odnosu na same karakteristike mioma uterusa.

Kod pacijentkinja kojima je urađena histeroskopska polipektomija njih 30 (38%) je ostalo u drugom stanju. Spontana trudnoća je nastala kod 23 (76,7%) pacijentkinje, a 5 (16,7%) nakon intrauterine inseminacije, 2 (6,7%) nakon vantelesne oplodnje. Stopa ostvarenih trudnoća je zna-

čajno veća kod pacijentkinja kod kojih je postojao jedan polip veličine do 1cm, lokalizovan korporalno na zadnjem zidu uterusa (tabela 3).

**Tabela 3.** Karakteristike endometrijalnih polipa i stope porođaja

Karakteristike mioma	Pacijen. N	Uk. porođaja N (%)	Termijski por. N (%)	Pretermen. por. N (%)	p
Veličina <3	49	8 (16,3)	7 (14,3)	1 (2,0)	0,851
Veličina >3	30	10 (30,0)	8 (26,7)	2 (6,7)	
Broj 1	51	16 (31,4)	14 (27,4)	2 (3,9)	0,020
Broj 2	28	2 (7,1)	1 (3,6)	1 (3,6)	
Lokalizacija					
Fundus	14	2 (14,3)	2 (14,3)	0 (0,0)	0.740
Korpus -zadnj zid	38	12 (35,7)	10 (26,3)	2 (5,3)	
Korpus -prednji zid	20	2 (10,0)	2 (10,0)	0 (0,0)	
Korpus - bočni zid	7	2 (28,6)	1 (14,3)	1 (4,3)	
Total	79	18 (22,2)	15 (15,8)	3 (6,3)	

Tri (3,8%) pacijentkinje su imale ektopičnu trudnoću. Kod 9 (11,4%) pacijentkinja je došlo do spontanog pobačaja u prvom trimestru. Tri pacijentkinje su imale polip >1 cm smešten korporalno na prednjem zidu, dve pacijentkinje sa polipima <1 cm smeštenim u fundusu i četiri pacijentkinje su imale polipe <1 cm smeštene korporalno na zadnjem zidu. Kod petnaest pacijentkinja porođaj je bio terminski, a kod tri pacijentkinje pretermijski, pri čemu je carski rez urađen kod šest pacijentkinja, a vaginalno je porođeno 12 pacijentkinja. Ne postoji statistička značajnost kod vaginalnog porođaja i carskog reza u odnosu na karakteristike mioma odnosno endometrijalnih polipa.

Stopa ostvarenih trudnoća u prvoj postoperativnoj godini je bila veća kod pacijentkinja nakon histeroskopske polipektomije od pacijentkinja nakon histeroskopske miomektomije, bez statističke značajnosti (p=0,650), ali je stopa spontanih pobačaja bila veća kod pacijentkinja nakon histeroskopske polipektomije (p=0,810). Tri (3,8%) pacijentkinje nakon histeroskopske miomektomije, imale su intraoperativne komplikacije u obliku perforacija uterusa i jedna (1,3%) pacijentkinja sa težim uterusnim krvare-

njem. Perforacije su zbrinute laparoskopskom operacijom, a uterina krvarenja primenom Folijeovog katetera i ordiniranjem uterotonika. Tri (3,8%) pacijentkinje nakon histeroskopske polipektomije imale su intraoperativne komplikacije, u pitanju su bile perforacije uterusa tokom dilatacije cervikalnog kanala i sve su zbrinute laparoskopskom operacijom.

## DISKUSIJA

Objavljene su brojne studije o uticaju histeroskopske miomektomije na reproduktivnu sposobnost pacijentkinja, ali rezultati različitih studija značajno variraju. Mogući razlozi za te varijacije su neusaglašenost oko samih karakteristika mioma, prisustvo drugih razloga steriliteta, kao i dužina postoperativnog praćenja.

Submukozni miomi i endometrijalni polipi mogu da smanje fertilitet pacijentkinja iz brojnih razloga, jer deformišu kavum uterusa, utiču na vaskularizaciju endometrijuma, otežanu implantaciju jajne ćelije kao i transport sperme.

U našoj studiji trudnoća se desila u oko 30% slučajeva nakon histeroskopske miomektomije i oko 35% slučajeva nakon histeroskopske polipektomije. Najveća stopa ostvarenih trudnoća se desila nakon resekcije tipa 1 mioma, manjih od 3 cm, lociranih korporalno na zadnjem zidu i u slučaju postojanja jednog, a ne više mioma. Prosečno vreme nakon histeroskopske miomektomije kod koje je došlo do koncepcije je oko 5-6 meseci, a kod histeroskopske polipektomije oko 4 meseca, što se slaže sa nalazima drugih studija.

Rezultati drugih retrospektivnih studija ukazuju da je procenat trudnoća nakon histeroskopske miomektomije oko 40% u slučaju ako je jedini uzrok prisustvo mioma uterusa i to tipova 0-2, dok je u slučaju postojanja još nekih dodatnim uzroka steriliteta taj procenat pada na oko 25%, da bi u slučaju postojanja 2 ili više faktora steriliteta taj procenat pao na oko 6%. Najveći procenat trudnoća je nakon uklanjanja mioma uterusa tip 2.

Stopa spontanih pobačaja nije statistički značajna u zavisnosti od tipa mioma, ali je značajno udružena sa njihovim lokalizacijama, najčešća

je u slučaju lokalizacije na prednjem korporalnom uterušnom zidu i mioma >3 cm. Mogući razlog je teža vizualizacija i kompletnost uklanjanja takvih mioma uterusa. Prevrnjeni porođaji su češće udruženi sa miomi koji su bili lokalizovani u fundusu. Način završavanja trudnoće, vaginalnim putem ili carskim rezom, nije u tesnoj korelaciji sa karakteristikama mioma uterusa, što je pokazala i naša studija.

Kod drugih studija, u slučajevima nakon histeroskopske polipektomije u periodu od šest meseci nakon operacije, procenat trudnoća ide i do skoro 60%, pa pada do oko 15% zavisno od prethodne lokalizacije polipa. Najveći procenat trudnoća se ostvari nakon polipektomije u rogovima uterusa, a najmanji nakon polipektomije sa prednjeg zida uteusa. Stopa spontanih pobačaja u prvom trimestru trudnoće je bila oko 6% nakon histeroskopske polipektomije i nije statistički značajna da li je u pitanju manji ili veći polip. Procenat trudnoća završenih vaginalnim porođajem u odnosu na trudnoće završene carskim rezom nakon histeroskopskih polipektomija nemaju statističku značajnost.

U našoj studiji je utvrđeno da u oko 4% pacijentkinja imaju intraoperativne komplikacije tokom histeroskopske miomektomije i u oko 4% u slučajevima histeroskopske polipektomije. U drugim studijama stopa komplikacije tokom histeroskopske miomektomije i histeroskopske polipektomije su bili 5,4% odnosno 2,4%.

## ZAKLJUČAK

Autori zaključuju da histeroskopska miomektomija ima nisku incidencu komplikacija, takođe ovo je hirurška procedura koja nosi dobar ishod u lečenju pacijentkinja koje se leče od steriliteta kada je jedini uzrok steriliteta postojanje submukoznih fibroma.

Stopa trudnoće i njeni ishodi posle histeroskopske miomektomije ne zavise od tipa, veličine i lokacije submukoznih fibroma. Takođe, histeroskopska miomektomija značajno ne utiče na vrstu porođaja.



**Literatura:**

1. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility J Obstet Gynaecol Can. 2015 Mar;37(3):277-285.
2. Ciebiera M, Łoziński T, Wojtyła C, Rawski W, Jakiel G Complications in modern hysteroscopic myomectomy. Ginekol Pol. 2018;89(7):398-404.
3. Jayakrishnan K., Menon V., Nambiar D.: "Submucous fibroids and infertility: effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome", j. Hum. Reprod. Sci., 2013. 6, 35.
4. Casadio P, Guasina F, Morra C, Talamo MT, Leggieri C, Frisoni J, Seracchioli R: Hysteroscopic myomectomy: techniques and preoperative assessment. Minerva Ginecol. 2016 Apr;68(2):154-66. Epub 2016 Feb 29.
5. Donney J., Jadoul P.: "What are the implications of myomas on infertility? A need for debate?" Hum, Reprod., 2002, 17, 1424.
6. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). BMJ Clin Evid. 2015 Jun 2;2015:0814.
7. Makinen N., Mehine M., Tolvanen J., Kaasinen E., Li Y., Lehtonen H.J., et al. : "MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas". Science, 2011, 334, 252.
8. Chami A.A. Saridogan E.: "Endometrial polyps and subfertility". J.Obstet.Gynecol. India., 2017, 67, 9.
9. AAGL Practice report: "Practice guidelines for diagnosis and management of submucous eimyomas". J. M. L. G.,2012, 19, 152.
10. Desai H., Ramesh B.: "Hysterolaparoscopic myomectomy: Reproductive outcome and complications", Int. J. Res. Med., 2015, 4, 28.
11. Kumar Roy K., Singla S., Baruah J., Sharma J.B., Kumar S., Singh N.: "Reproductive outcome following hysteroscopic myomectomy in patients with infertility and recurrent abortions". Arch. Gynecol. Obstet., 2010, 282,553.
12. Namazov A., Karakus R., Gencer E., Sozen H., Acar L.: " Do submucous myoma characteristics affect fertility and menstrual outcomes in patients underwent hysteroscopic myomectomy?" Iran. J. Reprod. Med., 2015, 13, 367.
13. Fernandez H., Sefriou O., Virelizier C., Gervaise A., Gomel V., Frydman R.: "Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility". Hum. Reprod., 2001, 16, 1489.
14. Yanaihara A., Yorimitsu T., Motoyama H., Iwasaki S., Kawamura T.: " Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients". Fertil. Steril., 2008, 90, 180.
15. Litta P., Conte L., De Marchi F., Saccardi C., Angioni S.: "Pregnancy outcome after hysteroscopic myomectomy". Gynecol. Endocrinol., 2014, 30, 149.
16. Ioannis S., Aristotelis A., Antonios T., Panagiotis S., John B.: "Fertility rates after hysteroscopic treatment of submucous myomas depending on their typ". Gynecol. Surg., 2006, 3, 206.
17. Stamatellos L., Apostolides A., Stamatopoulos P., Bontis J.: "Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps". Arch. Gynecol. Obstet., 2008, 277, 395.
18. Vidal-Mazo C, Forero-Diaz C, Lopez-Gonzalez E, Yera-Gilabert M, Machancoses FH. Clinical recurrence of submucosal myoma after a mechanical hysteroscopic myomectomy: Review after 5 years follow up. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Dec;243:41-45.
19. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, Mol BWJ. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 5;12(12):CD009461.



# UPUTSTVO AUTORIMA

## Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Okružne 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 odgovarajuće 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 zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. 99Tc, 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, jednodimenzionalno 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, faks 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 originalne 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 jedinicama.

**Diskusija:** Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i detaljno 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](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 najbitinija 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 odštampane na papiru. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, 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.

**Prpratno 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 se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

Okružna podružnica SLD Leskovac  
Glavni i odgovorni urednik  
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
Leskovac, Ul. Radeta Končara br. 9

## 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
- prpratno pismo