

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM



Medicinski časopis Podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu
Journal of the regional section of Serbian Medical Association in Leskovac

Vol 20, sveska 2, april - jun, 2022.

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
CONTESTATIONEM PRO VERIBUS ET IUDICI-
CIO MEO INTEGRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I AESCULAPOM,
HIGIJOM I PANACEJOM SE ZAKLINJEM I
POZIVAM ZA SVEDOKE SVE BOGOVE I
BOGINJE, DA ČU OVU ZAKLETUV I OVO
PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM MOĆIMA I
SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI
OČUVATI...

AMA

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

Glavni i odgovorni urednik:

Prim. dr **Ninoslav Zlatanović**

Predsednik Uređivačkog odbora:

Prim. dr sc. **Saša Grgov**

Uređivački odbor:

Dr sc. **Zoran Anđelković**,
Mr sc. dr **Evica Simonović**,
Prim. dr **Tomislav Tasić**,
Prim. dr **Miomir Prokopović**,
Dr **Radomir Mitić**,
Dr **Dragan J. Jovanović**,
Dr **Vladimir Marković**,
Dr **Goran Mladenov**,
Prim. dr **Vanja Ilić**,
Dr **Nenad Zdravković**,
Mr sc. dr **Dragana Kocić**,
Prim. mr sc. dr **Suzana Milutinović**,
Dr **Suzana B. Mitić**,
Dr **Zoran Janković**,
Dr **Vesna Milosavljević**,
Dr **Aleksandar Ivanović**.

Redakcijski odbor:

Akademik **Jovan Hadži-Đokić** (Beograd),
Akademik **Goran Stanković** (Beograd),
Prof. dr **Gordana Kocić** (Niš),
Prof. dr **Desimir Mladenović** (Niš),
Prof. dr **Aleksandar Nagorni** (Niš),
Prof. dr **Dragan Krasić** (Niš),
Prof. dr **Ivan Micić** (Niš),
Prof. dr **Dragan Stojanov** (Niš),
Prof. dr **Saša Milenković** (Niš),
Dr sc. **Goran Cvetanović** (Leskovac),
Doc. dr **Gordana Stanković Babić** (Niš),
Dr sc. **Rade R. Babić** (Niš),
Doc. dr **Milan T. Stojičić** (Beograd),
Doc. dr **Sonja Šalinger Martinović** (Niš),
Doc. dr **Andrej Veljković** (Niš),
Doc. dr **Maja Simonović** (Niš),
Prof. dr **Miodrag Krstić** (Beograd),
Prof. dr **Nevena Kalezić** (Beograd),
Prim. dr sc. **Miodrag Damjanović** (Niš),
Doc. dr **Dejan Veličković** (Beograd),
Prof. dr **Biljana Radovanović Dinić** (Niš),
Prof. dr **Eržika Antić** (Travnik, FBiH),
Doc. dr **Ivica Lalić** (Novi Sad),
Ass. dr sc. **Marko Jevrić** (Beograd),
Prim. dr sc. **Mirjana Miljković** (Leskovac),
Prim. mr sc. dr **Stevan Glogovac** (Niš),
Mr sc. dr **Dejan Janjić** (Niš).

Lektor:

Ninoslav Zlatanović

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Kategorizacija časopisa: **M53**

Prvi broj časopisa pod nazivom **APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM** štampan je 4. februara 1984. godine. Godišnji volumen sadrži četiri sveske koje izlaze tromesečno.

Izdavač časopisa:

Okružna podružnica SLD Leskovac

Za izdavača:

Prim. dr Milan Petrović, predsednik Okružne podružnice
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu

Štampa:

SNB - Bošnjace

Tiraž:

300 komada

Adresa uredništva:
www.sld-leskovac.com

16000 Leskovac, Rade Končara 9, telefon: 016/ 3415 411
E-mail: **podruznica.sldle@gmail.com**

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

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

- 59. Uticaj intraoperativnog spasavanja krvi na upotrebu alogene transfuzije kod pacijenata podvrgnutih planiranoj ugradnji veštačkog kuka i kolena u Opštoj bolnici Leskovac**

The influence of intraoperative blood salvage on the use of allogeneic blood transfusion in total hip and total knee arthroplasty in Leskovac general hospital

Slobodan Gavrilović, N. Pejčić, R. Mitić

PREGLEDNI RADOVI

REVIEW ARTICLES

- 65. Značaj mikromorfoloških karakteristika u diferencijalnoj dijagnozi zupčastih lezija debelog creva: novine u klasifikaciji**

Significance of micromorphological characteristics in the differential diagnosis of toothed lesions of the colon: novelties in classification

Ivan Ilić, Ž. Mijović, M. Jovičić Milentijević, B. Radovanović Dinić, J. Cvetković, R. Mitić, L. Mitić

- 73. Akutni abdomen kao dijagnostički i terapijski problem**

Acute abdomen as a diagnostic and therapeutic issue

Nebojša Dimitrijević, N. Zlatanović, D. Cvetanović

- 82. Procena benefita i rizika primene u kliničkoj praksi nesteroidnih antiinflamatornih lekova**

Assessment of benefits and risks of use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical practice

Danijela Cvetanović, G. Z. Cvetanović

STRUČNI RADOVI

PROFESSIONAL ARTICLES

- 87. Radiološka prezentacija anomalija bubrega**

Radiological presentation of kidney anomalies

Rade R. Babić, S. Babić, A. Marjanović, N. Babić

PRIKAZ SLUČAJA

CASE REPORT

- 93. Miokardni most kao uzrok akutnog infarkta miokarda**

Myocardial bridge as a cause of acute myocardial infarction

Miodrag Miladinović, J. Stoičić

- 98. Adaptivna radioterapija kod nediferentovanog karcinoma nazofarinskog tipa - prikaz slučaja**

Adaptive radiotherapy in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma-a case report

Aleksandra Vrečić, D. Tolić, S. Popović

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

Primljeno: 29. IV 2022.

Prihvaćeno: 10. VI 2022.

UTICAJ INTRAOPERATIVNOG SPASAVANJA KRVI NA UPOTREBU ALOGENE TRANSFUZIJE KOD PACIJENATA PODVRGNUTIH PLANIRANOJ UGRADNJI VEŠTAČKOG KUKA I KOLENA U OPŠTOJ BOLNICI LESKOVAC

Slobodan Gavrilović, Nada Pejčić, Radomir Mitić

Opšta bolnica Leskovac, Služba za anesteziologiju i reanimatologiju, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Velike ortopedске procedure (gde spadaju i ugradnja veštačkog zgloba kuka i kolena) pripadaju grupi operacija sa visokim rizikom za perioperativno krvarenje i primenu transfuzija krvnih derivata. Bezbednost pacijenata se može podići na viši nivo ukoliko se alogena transfuzija zameni autolognom transfuzijom. Najefikasniji način za obezbeđivanje autologne transfuzije je intraoperativno spasavanje krvi (ISK) iz operativnog polja i njena primena nakon obrade. Opšta bolnica Leskovac poseduje aparat za ISK, koji je u upotrebi od 2018. godine.

Metode: Prospektivno smo pratili sve pacijente koji su bili podvrgnuti elektivnoj ugradnji endoproteze kuka ili kolena u Opštoj bolnici Leskovac u periodu od jula 2021. do aprila 2022. godine. Formirali smo dve grupe pacijenata. Prvu grupu činili su pacijenti kod kojih nismo primenjivali ISK. Drugu grupu su činili pacijenti kod kojih smo primenili ISK, i autotransfuziju realizovali tokom završne faze operacije. Praćena je postoperativna primena alogene transfuzije.

Rezultati: Svi pacijenti iz prve grupe dobili su po jednu jedinicu alogene transfuzije. Samo 4/55 (7,3%) pacijenata iz II grupe je nakon primene autologne krvi dobilo alogenu transfuziju.

Zaključak: Opšta bolnica Leskovac poseduje savremeni aparat za ISK, koji se nalazi u svakodnevnoj upotrebi, i ima potencijal da smanji upotrebu alogene transfuzije kod elektivnih operacija ugradnje endoproteze kuka i kolena.

Ključne reči: intraoperativno spasavanje krvi, krvarenje, autologna transfuzija

SUMMARY

Introduction: Major orthopedic procedures (including hip and knee arthroplasty) are associated with a high bleeding risk and a high risk of blood transfusion. Patient safety can be increased if allogeneic transfusion is replaced by autologous transfusion. Intraoperative blood salvage (IBS), known as "cell saver", is one of the simplest and most effective blood conservation techniques. It involves the collection of shed blood during surgery, which is reinfused back to the same patient after specific treatment in a cell saver device. This technique has been used in Leskovac General Hospital since 2018.

Objective: The aim of this study is to examine whether the IBS leads to a reduction in the postoperative use of allogeneic blood transfusion.

Methods: All patients that underwent elective hip and knee arthroplasty in Leskovac General Hospital during the period July 2021-April 2022 were included in this prospective study. We had two groups of patients regarding the IBS use. The patients in the first group had no IBS. In the second group, all patients underwent the IBS procedure and auto-transfusion was done during the final phase of the surgery. We monitored a postoperative allogeneic transfusion requirements.

Results: All patients in the first group had one unit of allogeneic transfusion postoperatively. In the second group, 4 patients (7.3%) needed allogeneic transfusion after auto-transfusion of intraoperative salvaged blood.

Conclusion: Leskovac General Hospital has a modern IBS device, which is in everyday use, and has the potential to reduce allogeneic transfusion use after hip and knee arthroplasty.

Key words: intraoperative blood salvage, cell saver, bleeding, autologous blood transfusion

Uvod

Velike ortopedске procedure (gde spadaju i ugradnja veštačkog zgloba kuka i kolena) pripadaju grupi operacija sa visokim rizikom za perioperativno krvarenje [1]. Da bi se smanjio rizik od transfuzije alogenih krvnih produkata postoperativno, napravljene su strategije u perioperativnom pristupu bolesniku sa ciljem da se izbegnu postoperativna anemija i hipoksija [2]. Bez obzira na ozbiljan strateški pristup, alogenu transfuziju nekada nije moguće izbeći. Bezbed-

Adresa autora: dr Slobodan Gavrilović, anesteziolog, Opšta bolnica Leskovac, Služba za anesteziologiju sa reanimacijom, Leskovac, Srbija. E-mail: sloga977@gmail.com

nost pacijenta se može podići na viši nivo ukoliko se alogena transfuzija zameni autolognom transfuzijom – manji rizik za aloimunizaciju i transfuzijom-povezane zarazne bolesti [3]. Autologna krv se može obezbediti preoperativnim deponovanjem autologne krvi, akutnom normovolemijskom hemodilucijom, intraoperativnim spasavanjem krvi (ISK) iz operativnog polja i njenom primenom nakon obrade (poznato kao “cell saver“), kao i sakupljanjem krvi postoperativno posebnim sistemom za dreniranje i naknadnom primenom nakon propuštanja kroz specijalne filtere.

U Opštoj bolnici Leskovac se sa primenom metode akutne normovolemijske hemodilucije krenulo početkom devedesetih godina XX veka. Metoda preoperativnog deponovanja autologne krvi se rutinski primenjivala od 1996. godine, nakon formiranja anesteziološke ambulante. Godine 2002. urađeno je prvo ISK kod operacije korektivne osteotomije kuka.

Principi intraoperativnog spasavanja krvi (ISK)

Postoje četiri operativne etape u ISK, i to su sakupljanje, separacija, pranje i reinfuzija. Sakupljanje je faza aspirisanja krvi iz operativnog polja posebno dizajniranim aspiratorom i mešanje sa antikoagulantom (25000 i.j. heparina se stavi u 500 ml fiziološkog rastvora), a zatim se krv u rezervoaru filtrira uz odvajanje eritrocita od tečnog dela krvi. Separacija podrazumeva izdvajanje eritrocita. U rezervoaru se nalazi snažna rotirajuća centrifuga koja izdvaja eritrocite, dok se lakše krvne ćelije eliminišu u kesu za otpad. Fazu pranja karakteriše ispiranje izdvojenih eritrocita fiziološkim rastvorom i eliminacija antikoagulant, oštećenih ćelija, plazme i slobodnog hemoglobina. Na taj način se dobijaju kao krajnji proizvod oprani eritrociti suspendovani u fiziološkom rastvoru, koji su spremni za reinfuziju, četvrtu fazu ISK (slika 1 i 2).

ISK se može koristiti kako tokom elektivnih, tako i tokom hitnih hirurških intervencija (anesteziolog odlučuje u kojim situacijama će primeniti proceduru). Indikacije za izvođenje procedure ISK su sledeće:



Slika 1. Aparat za intraoperativno spasavanje krvi SORIN XTRA



Slika 2. Sakupljanje krvi u operativnom polju

- predviđeni gubitak krvi je veći od 10% cirkulacionog volumena;
- pacijent je sa povišenim rizikom za krvarenje;
- preoperativno niski nivoi hemoglobina i hematokrita, a nedostatak vremena za korekciju anemije zbog hitnosti hirurškog zahvata;
- pacijent ne želi da primi alogenu transfuziju iz religijskih razloga [4].

Kontraindikacije za primenu ISK su sledeće:

- operativno polje kontaminirano crevnim, infektivnim sadržajem ili malignim tumorskim ćelijama;

- u operativnom polju su prisutne supstance koje nisu predviđene za intravensku (iv) upotrebu (antibiotici koji nisu predviđeni za iv upotrebu, jod, ortopedski cement) [4].

Crevni i želudačni sadržaj ne treba aspirirati zbog mogućnosti bakterijske kontaminacije krvi i enzimske hemolize eritrocita. Upotreba ISK kod malignih bolesti bi mogla dovesti do ubrzanja diseminacije bolesti.

Cilj rada

Opšta bolnica Leskovac je dobila aparat za intraoperativno spasavanje krvi 2018. godine. Cilj ovog rada je da se ispita da li primena procedure ISK dovodi do smanjenja postoperativne upotrebe transfuzije alogene krvi.

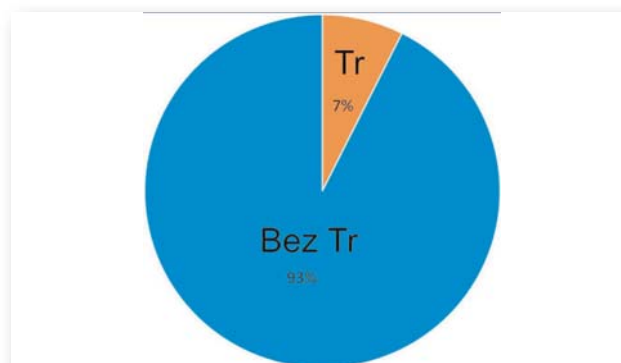
Metode rada

Prospektivno smo pratili sve pacijente koji su bili podvrgnuti elektivnoj ugradnji endoproteze kuka ili kolena u Opštoj bolnici Leskovac u periodu od jula 2021. do aprila 2022. godine. U zavisnosti od trenutnih tehničkih mogućnosti kod nekih pacijenata je primenjivano ISK, kod drugih nije bilo uslova za izvođenje procedure. Tako su pacijenti podeljeni u dve grupe. Prvu grupu činili su pacijenti kod kojih nije primenjivano ISK, a drugu grupu činili su pacijenti kod kojih je ova metoda korišćena. Za ISK upotrebljavali smo aparat SORIN XTRA (slika 1). Autologna krv dobijena tokom procedure ISK primenjivana je tokom završne faze hirurške intervencije (nakon implantacije proteze, tokom zatvaranja operativnog polja), pre izlaska pacijenta iz operacione sale. Pratili smo preoperativne i postoperativne vrednosti hemoglobina (Hb) i hematokrita (Hct). Postoperativna kontrola krvne slike rađena je kod svih pacijenata četiri sata nakon izlaska iz operacione sale. Na odluku za alogenu transfuziju uticala je vrednost pada Hb i Hct, kao i opšte stanje pacijenta.

Rezultati

U periodu obuhvaćenom studijom u Opštoj bolnici Leskovac planiranoj ugradnji endoproteze kuka podvrgnuto je ukupno 108 pacijenata, a

planiranoj ugradnji endoproteze kolena ukupno 54 pacijenta. Od toga je kod 67 pacijenata primenjeno ISK. Na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju iz analize je isključeno 35 pacijenata, tako da je u studiju uključeno 72 pacijenata kod kojih nije primenjena procedura ISK (I grupa) i 55 pacijenata kod kojih je primenjeno ISK (II grupa). Prema ASA klasifikaciji, pacijenti obe grupe su bili ASA II ili ASA III statusa, slične polne i starosne strukture. Većina pacijenata (70,8% u I; 71,0% u II grupi) operisana je u spinalnoj anesteziji. Svi pacijenti dobijaju profilaktičke doze niskomolekulskih heparina i traneksamičnu kiselinu (po protokolu, u tri doze). Svim pacijentima rađena je kontrolna vrednost Hb i Hct četiri sata nakon završetka hirurškog zahvata. U zavisnosti od nastale promene u odnosu na početne vrednosti, doneta je odluka o potrebi za transfuzijom alogene krvi (vidi tabelu 1).



Grafikon 1. Prikaz pacijenata II grupe

Tr – procenat pacijenata koji je dobio alogenu transfuziju nakon autotransfuzije;

Bez Tr – procenat pacijenata koji nije dobio alogenu transfuziju nakon autotransfuzije.

Tabela 1. Prikaz pacijenata po grupama (demografski podaci, prosečne vrednosti hemoglobina i hematokrita preoperativno i postoperativno i primena alogene transfuzije).

Pacijenti	Broj	Starost	Preoperativno		ISK		Postoperativno		Alogena transfuzija (%)
			Hgb (g/L)	Hct (%)	Zapremina (ml)	Hct (%)	Hgb (g/L)	Hct (%)	
Grupa I	72	68,5	131,2	38,9			111,9	32,9	100,0
Grupa II	55	65,9	139,1	41,7	133,7	24,7	111,0	33,8	7,3

ISK – intraoperativno spasena krv;

Hgb – koncentracija hemoglobina;

Hct – hematokrit.

U I grupi bilo je ukupno 72 pacijenta prosečne starosti 68,5 godina (od 38 do 86 godina starosti). Planirana ugradnja endoproteze kuka ura-

đena je kod 53 pacijenta (23 pacijenta sa koksartrozom, 15 sa prelomom kuka), a ugradnja endoproteze kolena na terenu gonartroze kod 19 pacijenata. Preoperativno prosečna vrednost Hb bila je 131,2 g/L, a Hct 38,9%. Postoperativno prosečna vrednost Hb bila je 111,9 g/L, a Hct 32,9%. U skladu sa dugogodišnjim protokolom, svi pacijenti u postoperativnom periodu dobili su po jednu dozu deplazmatisanih eritrocita (330-350 ml) alogene krvi.

U II grupi bilo je 55 pacijenata prosečne starosti 65,9 godina (od 48 do 83 godine starosti). Planirana ugradnja endoproteze kuka urađena je kod 33 pacijenata; kod 2 pacijenta nakon preloma vrata butne kosti i kod 31 pacijenta sa koksartrozom. Planirana ugradnja endoproteze kolena na terenu gonartroze urađena je kod 22 pacijenata. Prosečna vrednost preoperativnog Hb je 138,5 g/L. Jedan pacijent je imao Hb manji od 100 g/L (83 g/L), 12 pacijenta je imalo Hb između 100 i 130 g/L, a ostalih 42 je bilo sa vrednostima preko 130 g/L. Prosečni Hct je 41,7%. Prosečna količina autotransfuzije je 133,7 ml autologne krvi hematokrita 24,7%. Autotransfuzija je data tokom završne faze hirurške intervencije (nakon implantacije proteze, tokom zatvaranja operativnog polja), pre izlaska pacijenta iz operacione sale. Prosečna vrednost postoperativnog Hb je 111,0 g/L, a Hct 33,8%.

Ukupno 4 pacijenta (7,3%) dobila su po jednu jedinicu alogene krvi zbog značajnog pada koncentracije Hb i Hct (grafikon broj 1). Jedini pacijent koji je imao preoperativni Hb manji od 100 g/L (83 g/L) je osoba starosti 83 godine podvrgnuta ugradnji endoproteze kuka usled preloma vrata butne kosti zadobijenog pri padu. Iako je vraćeno 122 ml autologne krvi hematokrita 20,0%, postoperativni pad Hb na 53 g/L zahtevao je dodatnu transfuziju alogene krvi. Ostalih troje pacijenata, koji su dobili transfuziju alogene krvi, bili su podvrgnuti planiranoj ugradnji endoproteze kuka usled koksartroze. Jedan od njih je imao preoperativni Hb 109 g/L, dvoje su imali preoperativni Hb > 130 g/L.

Diskusija

Najznačajniji preoperativni faktor rizika za postoperativnu alogenu transfuziju je anemija. Zato je važno preoperativno detektovati i adekvatno lečiti anemiju. U cilju smanjenja potrebe za alogenom transfuzijom krvi, pored hirurške tehnike rada, važno je adekvatno primeniti antiagregacionu, antikoagulantnu i antifibrinolitičku terapiju [2]. Primena neurooksijalne anestezije u odnosu na primenu opšte anestezije za ugradnju totalne proteze kuka i kolena utiče na smanjenje ukupnog perioperativnog gubitka krvi i volumen primenjenih derivata alogene krvi [5]. Dakle, ako se pristupi adekvatnoj preoperativnoj pripremi pacijenata za ugradnju veštačkog kuka ili kolena, u smislu korekcije anemije, napravi strategija za primenu antiagregacione, antikoagulantne i antifibrinolitičke terapije, odabere neurooksijalna anestezija i upotrebi ISK, značajno se smanjuje potreba za primenom transfuzije alogene krvi. Svi naši pacijenti su na rutinskoj profilaksi niskomolekulskim heparinima i antifibrinoliticima (traneksamična kiselina). Primena antiagregacione terapije je po individualnom pristupu za svakog pacijenta. Većina (71%) naših pacijenata operisana je u spinalnoj anesteziji.

Naša studija je pokazala da je 4/55 (7,3%) pacijenata II grupe imalo potrebu za dodatnom dozom alogene transfuzije.

U publikovanoj literaturi stoji da ISK ne može da eliminiše potrebu za alogenom transfuzijom ukoliko je preoperativni Hb < 100g/L [6]. Mi smo imali samo jednog pacijenta sa preoperativnim Hg < 100 g/L, i njemu je pored autotransfuzije data i alogena transfuzija. Prema So-Osmanu i saradnicima, ukoliko je preoperativni Hb > 130 g/L, ISK neće smanjiti upotrebu alogene transfuzije i značajno će poskupeti lečenje [7]. U našoj studiji je 2/42 pacijenta (4,8%) sa preoperativnim Hb > 130 g/L pored autotransfuzije dobilo alogenu transfuziju. Kontroverzni su rezultati dobijeni u studijama sa pacijentima čija je preoperativna vrednost Hb između 100 i 130 g/L [3,8,9,10,11]. Iz ove kategorije, 1/12 (8,3%) od naših pacijenata je imao potrebu za dodatnom alogenom transfuzijom nakon ISK.

Svi pacijenti I grupe su u postoperativnom periodu dobili po jednu dozu deplazmatisanih eritrocita alogene krvi. To je rezultat izraženog intra i postoperativnog krvarenja, evidentnog pada vrednosti Hb i Hct, i zastarelih protokola da svi pacijenti podvrgnuti ugradnji endoproteze kuka ili kolena moraju da dobiju bar jednu dozu eritrocita.

Opšta bolnica Leskovac je izgubila autonomiju obezbeđivanja donatorske krvi. To za posledicu ima ograničene količine raspoložive alogene transfuzije. Kako elektivne operacije ugradnje endoproteze kuka i kolena imaju niži red hitnosti od onkoloških hirurških intervencija, u situaciji nedostatka rezervnih jedinica transfuzije, one će biti odložene. Naša studija je pokazala da nakon autotransfuzije dobijene u procesu ISK, mali procenat pacijenata ima potrebu za dodavanjem eritrocita alogene krvi. Dakle, ukoliko se oslonimo na rutinsku primenu ISK, možemo povećati obim planiranih operacija ugradnje endoproteze kuka i kolena.

Istraživanja [3, 12] su pokazala da primena autologne krvi prikupljene sistemom za postoperativnu drenažu smanjuje zapreminu primenjene alogene transfuzije. Dakle, intraoperativno i postoperativno spasavanje krvi preko sistema za drenažu značajno povećavaju količinu primenjene autologne krvi čime se smanjuje potreba za dodatnom transfuzijom alogene krvi. To su nove mogućnosti koje bi mogle da budu eksplotisane u Opštoj bolnici Leskovac.

Naša studija ima nekoliko limitacija. Pacijenti nisu randomizovani, nego je u zavisnosti od tehničkih uslova primenjivano ISK ili nije. Neophodno je da napravimo reviziju protokola za nadoknadu krvnih derivata u skladu sa novim preporukama i podacima iz literature.

Zaključak

Izraženo je nastojanje menadžmenta zdravstvenih ustanova da se obezbedi što efikasnije lečenje pacijenata, brži postoperativni oporavak, skraćanje bolničkog lečenja i što jeftinije ukupno lečenje. Primena derivata alogene krvi povezana je sa produženim trajanjem bolničkog lečenja i većom cenom bolničke usluge. Iz tog raz-

loga ISK predstavlja bezbednu, efikasnu i sigurnu tehniku rada koja smanjuje rizik od upotrebe alogene krvi. Opšta bolnica Leskovac poseduje savremeni aparat za ISK, koji se nalazi u svakodnevnoj upotrebi, i ima potencijal da smanji upotrebu alogene transfuzije. Potrebna je dobro dizajnirana, prospektivna, randomizovana studija koja bi nam pokazala da li primena ISK može da doprinese skraćanju hospitalizacije i pojeftinjenju bolničkog lečenja za elektivne operacije ugradnje endoproteze kuka i kolena.

Literatura

1. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, et al. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15 (5): 625-51.
2. Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, et al. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management program. Application to elective major orthopedic surgery in adults. *Blood Transfus*. 2016; 14 (1): 23-65.
3. Frank SM, Sikorski RA, Konig G, Tsilimigras DI, Hartmann J, et al. Clinical Utility of Autologous Salvaged Blood: a Review. *J Gastrointest Surg*. 2020; 24 (2): 464-72.
4. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, Evans E, Guckian-Fisher M, McCrossan R, Nimmo AF, Payne S, Shreeve K, Smith J, Torella F. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia*. 2018; 73 (9): 1141-50.
5. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, Bekere D, Liu J, et al. Anaesthetic care of patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: consensus recommendations from the International Consensus on Anaesthesia-Related Outcomes after Surgery group (ICAROS) based on a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019; 123 (3): 269-87.
6. Soffin EM, YaDeau JT. Enhanced recovery after surgery for primary hip and knee arthroplasty: a review of the evidence. *Br J Anaesth*. 2016 Dec; 117 (suppl 3): iii62-iii72. doi: 10.1093/bja/aew362.
7. So-Osman C, Nelissen RG, Koopman-van Gemert AW, Kluyver E, et al. Patient blood management in elective total hip- and knee-replacement surgery (part 2): a randomized controlled trial on blood salvage as transfusion alternative using a restrictive transfusion policy in patients with a preoperative hemoglobin above 13 g/dl. *Anesthesiology*. 2014; 120 (4): 852-
8. So-Osman C, Nelissen RG, Koopman-van Gemert AW, Kluyver E, Pöll RG, et al. Patient blood management in elective total hip- and knee-replacement surgery (Part 1): a randomized controlled trial on erythropoietin and blood salvage as transfusion alternatives using a restrictive transfusion policy in erythro-

- poietin-eligible patients. *Anesthesiology*. 2014; 120 (4): 839-51.
9. Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfus*. 2011; 9 (2): 139-47.
10. Rasouli MR, Maltenfort MG, Erkocak OF, Austin MS, Waters JH, Parvizi J. Blood management after total joint arthroplasty in the United States: 19-year trend analysis. *Transfusion*. 2016; 56 (5): 1112-20.
11. Wong S, Tang H, de Steiger R. Blood management in total hip replacement: an analysis of factors associated with allogenic blood transfusion. *ANZ J Surg*. 2015; 85 (6): 461-5.
12. Haien Z, Yong J, Baoan M, Mingjun G, Qingyu F. Post-operative auto-transfusion in total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e55073. doi:10.1371/journal.pone.0055073.

PREGLEDNI RADOVI

Primljeno: 29. V 2022.

Prihvaćeno: 30. V 2022.

ZNAČAJ MIKROMORFOLOŠKIH KARAKTERISTIKA U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI ZUPČASTIH LEZIJA DEBELOG CREVA: NOVINE U KLASIFIKACIJI

Ivan Ilić¹, Žaklina Mijović¹, Maja Jovičić Milentijević¹, Biljana Radovanović Dinić², Jana Cvetković³, Radomir Mitić⁴, Lazar Mitić⁵

- ¹ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za patologiju i patološku anatomiju, Niš, Srbija
- ² Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Niš, Srbija
- ³ Opšta bolnica Leskovac, Služba za patološko-anatomske dijagnostiku, Leskovac, Srbija
- ⁴ Opšta bolnica Leskovac, Služba za anesteziologiju sa reanimacijom, Leskovac, Srbija
- ⁵ Fachklinik Rhein-Ruhr, Essen-Kettwig, Deutschland

SAŽETAK

Zupčaste (serrated) lezije i polipi u kolorektumu uključuju sve nemaligne epitelne neoplastične lezije, koje pokazuju morfološku poput zubaca na testeri u epitelnim kriptama. Do skoro su zupčaste lezije kolorektuma bile klasifikovane u tri kategorije i to kao: 1) hiperplastični polipi, 2) sesilni serrated adenomi /polipi i 3) tradicionalni serrated adenomi. Zahvaljujući boljem razumevanju patologije ovih lezija i boljoj histopatološkoj analizi Svetska zdravstvena organizacija je izdala novu klasifikaciju zupčastih lezija, koja se zasniva na morfološkim komponentama lezija, nivou displazije i molekularnoj patologiji zupčaste lezije. Zupčasta polipoza (višestruki zupčasti polipi u debelom crevu) je stanje povezano sa povećanim rizikom od kolorektalnog karcinoma, a nepoznate je etiologije.

Analiza mikromorfoloških karakteristika zupčastih lezija doprinosi diferenciranju histoloških tipova čak i na endoskopskoj biopsiji.

Ključne reči: serrated, klasifikacija, lezija, kolon, rektum.

SUMMARY

Serrated lesions and polyps in the colorectum include all nonmalignant epithelial neoplastic lesions, which show sawtooth-like or stellate morphology in epithelial crypts. Until recently, serrated colorectal lesions were classified into three categories: 1) hyperplastic polyps, 2) sessile serrated adenomas / polyps, and 3) traditional serrated adenomas. Thanks to a better understanding of the pathology of these lesions and better histopathological analysis, the World Health Organization has issued a new classification of serrated lesions, based on morphological components of lesions, dysplasia level and molecular pathology of serrated lesions. Serrated polyposis (multiple serrated polyps in the colon) is a condition associated with an increased risk of colorectal cancer, and the etiology is unknown.

Analysis of micromorphological characteristics of serrated lesions contributes to the differentiation of histological types even on endoscopic biopsy.

Key words: serrated, classification, lesion, colon, rectum.

Uvod

Zupčaste lezije kolorektuma su prekursori oko jedne trećine kolorektalnih karcinoma (CRC). Karcinomi koji nastaju u zupčastim lezijama obično su u proksimalnom kolonu i predstavljaju neproporcionalni deo karcinoma identifikovanog nakon kolonoskopije [1, 2].

Konsenzus konferencija koja je razmatrala temu nazubljenih lezija iz perspektive histologije, molekularne biologije, epidemiologije, kliničkih aspekata i zupčaste polipoze. Zupčaste lezije treba patološki klasifikovati prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) kao hiperplastični polip (HP), sesilni zupčasti adenom/polip (SZA/P) sa ili bez citološke displazije ili tradicionalni zupčasti adenom (TZA). SZA/P i TZA su premaligne lezije, ali je SZA/P glavni zupčasti prekursor CRC. Aktuelna prepo-

Adresa autora: **doc. dr Ivan Ilić**, patolog, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za patologiju i patološku anatomiju, Niš, Srbija.
E-mail: ilicko81@gmail.com

ruka je da se sve zupčaste lezije proksimalno od sigmoidnog kolona i sve zupčaste lezije u rektosigmoidi veličine > 5 mm potpuno uklone. Date su preporuke za postpolipektomski nadzor zupčastih lezija i za nadzor pacijenata sa zupčastom polipozom i njihovih srodnika. Kolorektalni karcinom je jedan od najčešćih tipova karcinoma u gastrointestinalnom traktu. Loše životne navike utiču na povećanje incidencije kolorektalnog karcinoma u svetu [2].

Prepoznavanje prekursorske lezije i dobro razvijeni screening testovi su omogućili bolje detektovanje ovih promena u populaciji. Sada postoji bolje razumevanje različitih tipova kolorektalnih serrated patogenetskih puteva formiranja lezija i polipa [1].

Osnovna morfološka klasifikacija sporadičnih zupčastih lezija / polipa

Zupčasti (serrated) polipi su heterogena grupa lezija koja se karakteriše zupčastom morfologijom epitela (zvezdaste ili poput zubaca na testeri) koja obuhvata:

- 1) hiperplastične polipe (HP) mikrovezikularnog tipa (MVHP) i podtip bogat peharastim ćelijama (goblet cell rich-GCHP), dok podtip siromašan mucinima nije prepoznat u najnovijoj klasifikaciji;
- 2) sesilne zupčaste lezije (SZL) (bez displazije i sa displazijom);
- 3) tradicionalne zupčaste adenome (TZA);
- 4) neklasifikovane zupčaste adenome (NZA) [2].

Sesilni zupčasti adenomi (SZA) i sesilni zupčasti polipi (SZP) trenutno se smatraju sinonimima i oba su prihvatljivi dijagnostički termini, a filiformni zupčasti adenomi mogu da budu podtip TZA. Termin džinovski hiperplastični polip, varijanta hiperplastičnog polipa i zupčastog adenoma (bez modifikacija), ne treba da se koristi dok evolucionarni koncepti ne omoguće novu nomenklaturu, jer je potencijalno pogrešan.

Većina (75-90%) hiperplastičnih polipa, mikrovezikularni podtip i podtip bogat peharastim ćelijama, javlja se u distalnom debelom crevu i rektumu [2].

Sesilne serrated lezije imaju sklonost ka proksimalnom kolonu (70-80%), posebno one sa displazijom [3].

Oko 70% tradicionalnih serrated adenoma se javlja u distalnom debelom crevu i rektumu [4].

Većina serrated polipa je asimptomatska i stoga je uglavnom slučajna nalaz pri endoskopiji. Pošto je krvarenje serrated polipa veoma retko, a većina serrated polipa je sesilna, skrining na osnovu prisustva krvi u stolici i virtualna kolonoskopija nisu efikasne metode skrininga. [5].

Prijavljena učestalost serrated polipa u populacijama sa prosečnim rizikom značajno varira, ali SSL i HP verovatno čine oko 10% i 30% svih kolorektalnih polipa. [3, 6-10].

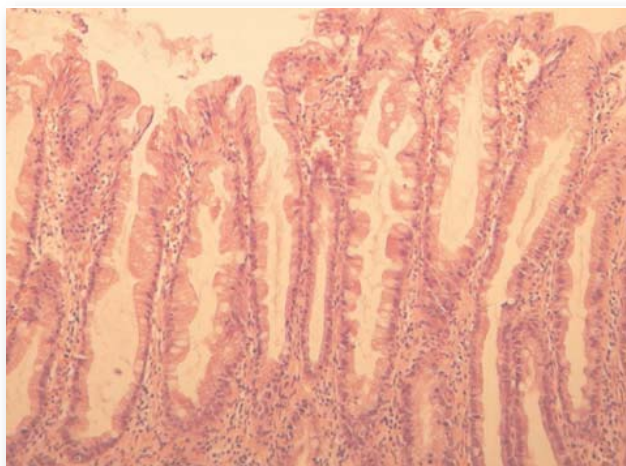
Distalni HP-i su obično mali (< 5 mm) i pojavljuju se kao diskretna uzvišenja sluzokože. Proksimalni HP-i i SZL su blede, loše definisane, sesilne do ravne promene, pokrivene mukusnom kapom i rubom debrija ili mehurića koji površini promene daju izgled oblaka [11]. Takođe imaju tendenciju da se spljošte tokom insuflacije vazduha, što je izazov za njihovo otkrivanje. Proksimalni TZA mogu biti ravni, ali TZA su obično polipoidne, široke lezije, sa površinom koja podseca na šišarku ili površinu koralala [12].

Hiperplastični polipi

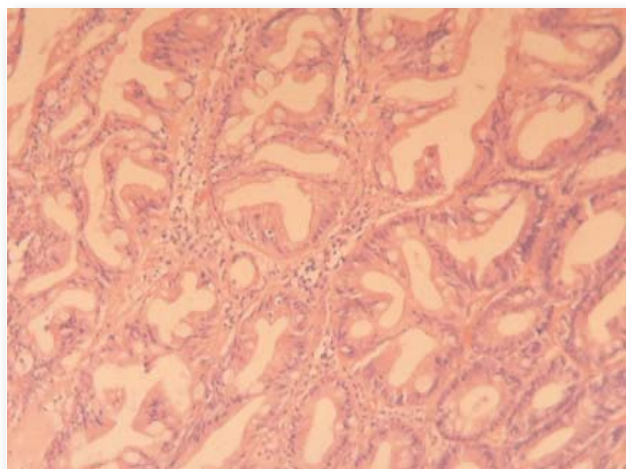
HP se sastoje od površnog nazubljenog epitela i levkastih, ravnomerno raspoređenih kripti sa proliferativnim zonama ograničenim na baze kripti. Kripte ne pokazuju bazalnu dilataciju, značajnu distorziju ili submukozno pomeranje, ali može doći do grananja pojedinačnih kripti. Nazubljenost epitela kod HP se vidi u površinskom epitelu i površnom delu kripti (slika 1) [13].

Kod dobro orijentisanih uzoraka, dijagnoza MVHP-a se postavlja isključivanjem, odnosno kada kriterijumi SZL nisu ispunjeni [3, 13, 14]. Kod MVHP-a epitel rano sazreva i sastoji se od mikrovezikularnih epitelnih ćelija (sa obilnom citoplazmom koja sadrži apikalne vakuole) i promenljivog broja peharastih ćelija. Jedra su

mala, okrugla do ovalna i bazalno locirana. Epitelne seracije su prisutne u površinskom epitelu i ograničene su na gornje dve trećine kripti, što rezultuje zvezdastim izgledom lumena na poprečno presečenim kriptama. GCHP-i su mali, a njihove morfološke promene su često toliko suptilne da se lako previde, kao epitelna hiperplazija ili reaktivna promena. Većina ćelija površinskog i epitela kripti su peharaste ćelije sa malim, uniformnim bazalno postavljenim jedrima. Kod GCHP kripti su dublje i šire nego u normalnoj sluzokoži i pokazuju povremeno grananje ili vijuganje. Epitel pokazuje blagu nazubljenost koja je ograničena na površinski epitel i otvore kripti. Poprečno presečeni lumeni kripti su pre okrugli nego zvezdasti (slika 2) [3, 13].



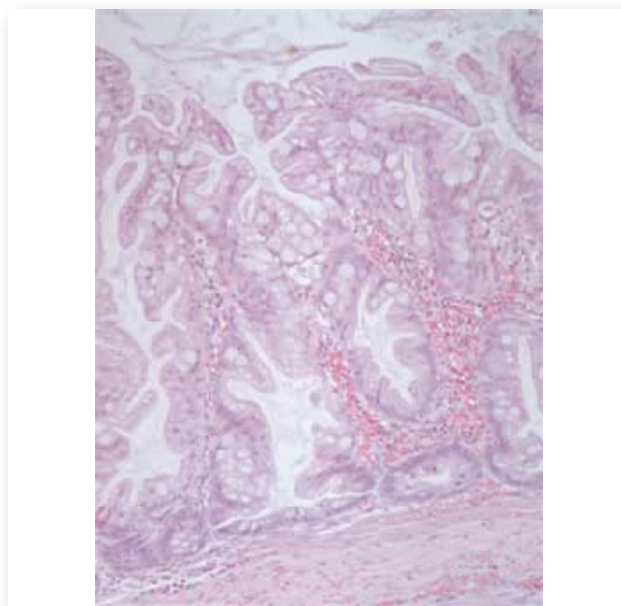
Slika 1. Karakteristična nazubljenost gornjeg dela epitela kripti kod hiperplastičnog polipa



Slika 2. Poprečno presečeni lumeni kripti hiperplastičnog polipa dominantno okruglog, a manjim delom zvezdastog oblika

Sesilne zupčaste lezije

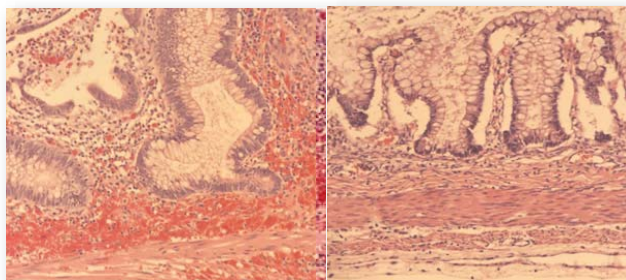
Razlika SZL od HP (posebno MVHP) i TZA zasniva se uglavnom na arhitekturi, iako citološke karakteristike takođe igraju važnu ulogu [13]. Kao i MVHP, SZL ima neupadljive citološke karakteristike i kripti sa izraženom nazubljenošću. SZL sadrže mešavinu peharastih ćelija i ćelija sa mikrovezikularnim mucinskim kapljicama. Karakteristično obeležje SZL je globalna distorzija normalne arhitekture kripti, verovatno kao rezultat promena proliferativne zone. Promene u arhitekturi kripti u SZL se definišu kao horizontalni rast duž mišićnog lista sluzokože, proširenje baze kripti (bazalna trećina kripti), nazubljenost koja se proteže u bazama kripti (za razliku od površinske nazubljenosti u HP) i asimetrična proliferacija (slika 3) [3, 13].



Slika 3. Horizontalni rast kripti duž mišićnog lista sluzokože karakterističan za sesilnu zupčastu leziju

Prisustvo najmanje jedne od ovih karakteristika definiše arhitekturnu distorziju kripti. Povremeno se vide razgranate kripti, ali prisustvo razgranatih kripti u serrated polipu nije dovoljno za dijagnozu SZL, jer se grananje kripti takođe vidi u HP-u. Važno je da većina kripti kod SZL gubi normalnu arhitekturu, dok brojne kripti liče na one koje se vide u MVHP-u. Nedavne studije su ukazale na to da je prisustvo ≥ 1 kripti sa nedvosmislenom distorzijom i nazubljenošću, kako je gore definisano, dovoljno za dija-

gnozu SZL [3, 14]. Termin „nedvosmislen“ je važan, jer kripte sa samo suptilnim arhitektonskim abnormalnostima ne treba smatrati parametrom koji će odrediti dijagnozu SZL. Blaga simetrična dilatacija baza kripti nije dovoljna za dijagnozu SZL, a može da se vidi i kod hroničnih inflamatornih idiopatskih bolesti creva kao i kod apendiksa novorođenčadi (slika 4).



Slika 4. Distorzija i horizontalni rast kripe kod hroničnog ulceroznog kolitisa (levo); simetrična dilatacija baza kripti kod apendiksa novorođenčeta (desno)

Kripe sa zrelim ćelijama, kao što su peharaste ćelije u bazi kripe, takođe nisu dovoljne za dijagnozu SZL. Važno je da veličina, lokacija i endoskopski izgled sami po sebi ne bi trebalo da se koriste za postavljanje dijagnoze SZL; pre se mogu smatrati dodatnim karakteristikama koje ukazuju na dijagnozu kod dvosmislenih slučajeva ili loše orijentisanih uzoraka [7]. Prisustvo hernije sluzokože je dijagnostička zamka za SZL, jer glatka mišićna vlakna mogu da poremete arhitekturu kripe [8]. Nazubljene kripe mogu da prolaboraju kroz mišićni list sluzokože u submukozu, često udruženo sa lipomatoznim područjima ili limfoidnim agregatima. Prisustvo hernijacije sluzokože ne treba mešati sa invazijom, posebno kada je prisutna displazija. Pošto dijagnoza SZL zavisi pretežno od arhitekture kripti, od pomoći su dobro orijentisani preseki na kojima se vide baze kripti. Dublji nivoi mogu biti od pomoći u delovima koji nisu dobro orijentisani. I SZL i MVHP su povezani sa neobičnom proliferacijom strome koja liči na perineurijumske ćelije [15].

Sesilna serrated lezija sa displazijom

Displazija se može razviti kod nekih SZL kao prolazni korak tokom progresije do karcinoma [16]. Displastična komponenta je obično oštro

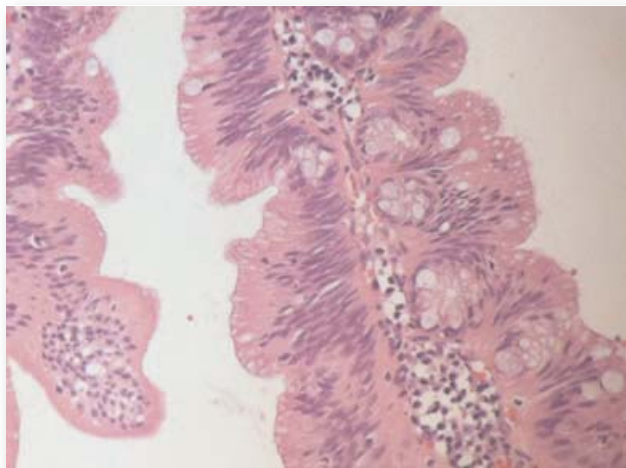
razgraničena od SZL i pokazuje veću morfološku heterogenost od konvencionalnih adenoma. Promene arhitektonike uključuju viloznu arhitekturu, izduživanje kripti, gomilanje kripti sa kompleksnim grananjem, formiranje kribriformnih struktura i prekomernu ili smanjenu luminalnu nazubljenost u poređenju sa okolnom SZL. Citološki, ćelije mogu da pokazuju intestinalnu displaziju koja liči na displaziju kod konvencionalnih adenoma, serrated displaziju sa okruglim atipičnim jedrima, prominentnim nukleolusima, brojnim mitozama i eozinofilnom citoplazmom ili, ređe, suptilnu citološku atipiju, uključujući hipermucinozne promene. Višestruki morfološki obrasci displazije se često javljaju u jednom polipu (17). Gubitak ekspresije MLH1 može pomoći kada su displastične promene suptilne. Međutim, nisu svi displastični obrasci sa nedostatkom MLH1 [16, 17]. Ne preporučuje se stepenovanje displazije na low grade i high grade, zato što to može da bude teško i nezahvalno zbog heterogenosti morfoloških promena i nedostatka korelacije sa gubitkom ekspresije MLH1 [17, 18].

Tradicionalni zupčasti adenomi

TZA se prezentuje kao veliki izbočeni polip koji se predominantno javlja u distalnom kolorektumu ili kao ravna lezija predominantno u proksimalnom kolonu [12, 19]. Dve najizrazitije karakteristike TZA su nazubljenost nalik pukotinama (koje podsećaju na uske proreze koji se normalno vide u sluzokoži tankog creva) i visoke cilindrične ćelije sa intenzivno eozinofilnom citoplazmom, crtastih jedara. Ektopične kripe su formacije definisane kao epitelni poljci koji nisu vezani za mišićni list sluzokože i uvek se nalaze duž strana viloznih projekcija protuberantnih TZA (slika 5), ali su retko prisutni (a nisu neophodni za dijagnozu) kod ravnih TZA [2].

Većina TZA sadrži samo razbacane peharaste ćelije, mada su opisani slučajevi TZA bogati mucinom/peharastim ćelijama. Okolni prekursorski polip, MVHP, GCHP ili SZL nalaze se u čak 50% TZA. Kao kod SZL polja očigledne displazije se mogu naći u TZA. Opisana displa-

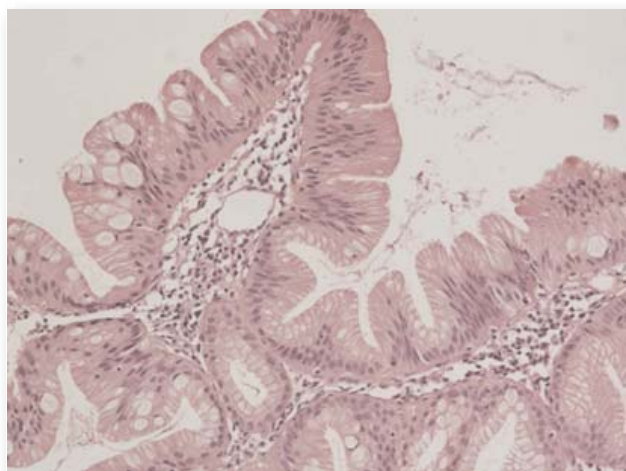
zija ima dva oblika-intestinalni i zupčasti tip, koji se razlikuju od promena nastalih u procesu starenja ćelija, a tipične su kod ćelija TZA. Trenutno nema specifičnih vodiča za ovakve slučajeve, ali ovi polipi verovatno predstavljaju agresivnije lezije i treba posebno notirati oba tipa displazije, posebno kada je prisutna displazija visokog stepena [2, 12].



Slika 5. Ektopične kriptne formacije na desnoj strani desne vilozne projekcije tradicionalnog zupčastog adenoma

Neklasifikovani zupčasti adenomi

Neke displastične polipe sa zupčastom morfologijom teško je klasifikovati kao TZA ili SZL sa displazijom, pogotovu ako se radi o superficialnim biopsijskim uzorcima. U ovu grupu spadaju zupčasti tubulovilozni adenomi [20] (slika 6).



Slika 6. Površni delovi neklasifikovane zupčaste lezije koji na biopsiji mogu da budu interpretirani kao zupčasti tubulovilozni adenom

Zupčaste (serrated) lezije i polipi apendiksa

Zupčaste lezije i polipi apendiksa su polipi epitela sluzokože koje karakteriše nazubljena (testerasta ili zvezdasta) arhitektura lumena kripti. Zupčaste lezije i polipi mogu se pojaviti u celom apendiksu.

Većina serrated lezija i hiperplastičnih polipa (HP) su slučajni nalazi otkriveni u apendiksima koji su uklonjeni iz drugih razloga. Velike lezije mogu izazvati opstrukciju i dovesti do apendicitisa i potencijalno se mogu komplikovati rupturom.

Zupčasti polipi apendiksa su nepoznate etiologije i javljaju se kod muškaraca i žena sa približno jednakom učestalošću. Pacijenti su uglavnom starije odrasle osobe, u šestoj do osmoj deceniji života, iako postoji širok raspon starosti [21].

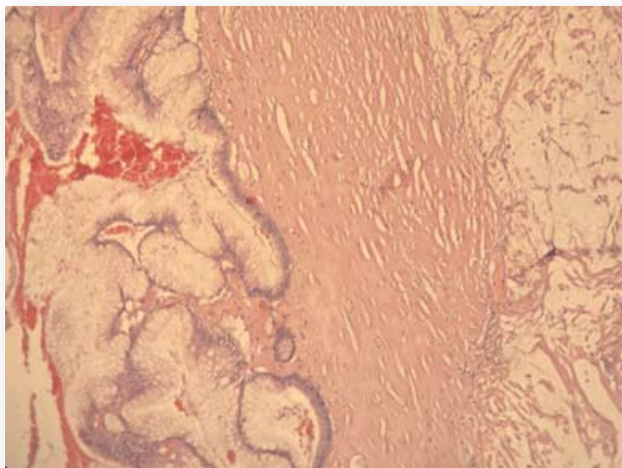
HP-i i hiperplazija sluzokože se mogu videti u postinflamatornim reparatornim stanjima, nakon epizode akutnog apendicitisa, kod divertikularne bolesti apendiksa i kod intervalne apendektomije. Međutim, genetske promene povećavaju mogućnost da su neki od ovih polipa neoplastični.

Zupčaste lezije apendiksa mogu da formiraju diskretni polip ili da cirkumferento zahvate sluzokožu apendiksa.

Kod HP-a apendiksa, slično kao kod HP-a debelog creva, zahvaćena sluznica pokazuje izdužene kripe sa povećanim brojem peharastih ćelija ili mešavinu peharastih ćelija i cilindričnih ćelija sa manjim mucinskim vakuolama. Luminalni deo kripta pokazuje nazubljenost. Citološka atipija je odsutna ili blaga, uglavnom u dubljim delovima kripta, a može se pripisati reaktivnim promenama. Citološka displazija nije prisutna [2].

U zupčastim lezijama bez displazije sluznica pokazuje abnormalnu proliferaciju kripta sa izduženim i nazubljenim profilima kripte. Nazubljenost i dilatacija se šire na baze kripta sa abnormalnim oblicima, uključujući L oblike i obrnute T oblike. Mogu se videti različiti stepeni vilozne arhitekture. Može postojati blaga citolo-

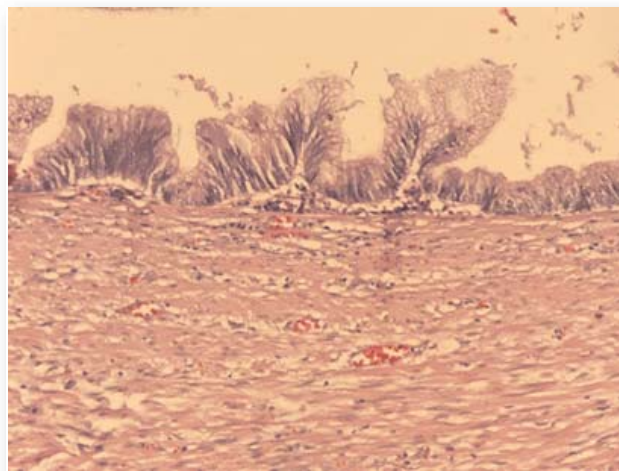
ška atipija sa distrofičnim peharastim ćelijama i verovatno više mitotskih figura nego što bi se videlo kod jednog HP-a (slika 7). Luminalni mucini su obilni [22].



Slika 7. Sesilna zupčasta lezija apendiksa (levo) sa blagom displazijom kao prekursor LAMN-a (desno)

Kod serrated lezija sa displazijom displazija može imati oblik konvencionalne adenoma-like displazije, serrated displazije ili tradicionalne serrated adenoma like displazije, a višestruki morfološki obrasci displazije se mogu videti unutar jednog polipa. Displastična komponenta može biti jasno ograničena od nedisplastičnih područja zupčastog polipa. Konvencionalna adenoma like displazija obično razvija vilozni obrazac rasta sa izduženim, hiperhromatičnim jedrima sa pseudostratifikacijom, povećanim mitozama i apoptotskim telašcima, slično kao kod kolorektalnih adenoma. Zupčasta displazija zadržava serrated arhitekturu kripti, ali su kripe obložene kockastim do nisko cilindričnim ćelijama sa hiperhromnim uvećanim jedrima, smanjenim citoplazmatskim mucinom i povećanim mitozama. Tradicionalna serrated adenoma like displazija pokazuje kompleksnu nazubljenost i viloznu arhitekturu, sa resicama obloženim visokim cilindričnim ćelijama sa eozinofilnom citoplazmom. Jedra su izdužena i blago hiperhromna, ali je stepen atipije manji nego kod konvencionalne adenoma like displazije. Resice mogu imati kripe abortivnog tipa duž svojih bočnih ivica, što je takođe opisano u TZA kolorektuma. Poput zupčastih lezija i polipa, mucinozne neoplazme apendiksa niskog stepena

(LAMN) mogu pokazati zupčastu arhitekturu (Slika 8), ali obično pokazuju područja sa dugim filiformnim resicama bez nazubljenosti.



Slika 8. Područja LAMN-a koja pokazuju "granični" histološki obrazac između zupčaste i filiformne morfologije

Za razliku od LAMN, koji često rezultira gutbitkom laminae propriae i muscularis mucosae, kao i muralnom fibrozom, zupčasti polipi zadržavaju normalnu arhitekturu apendiksa i tipično imaju intaktnan mišićni list sluzokože i laminu propriju. Pored toga, tumori sa "pushing" tipom invazije i submukoznom fibrozom ili diseminacijom na peritoneum, kao pseudomyxoma peritonei, su verovatno LAMN i ne treba ih klasifikovati kao zupčaste polipe. Neki tumori su heterogeni, sa područjima koja liče na zupčasti polip, a druga područja liče na LAMN, pa je u takvim slučajevima lezije najbolje klasifikovati kao LAMN [2].

Zupčasta polipoza debelog creva

Zupčasta polipoza je stanje uglavnom nepoznate etiologije, koje se karakteriše višestrukim zupčastim polipima u debelom crevu i povezano je sa povećanim rizikom od kolorektalnog karcinoma.

Zupčasta polipoza zahvata debelo crevo, ali ne i gornji digestivni trakt ili tanko crevo [23]. Ekstrakolonske manifestacije povezane sa zupčastom polipozom do danas nisu saopštene.

Muškarci i žene su skoro podjednako pogođeni. Većina pacijenata je starosti 50-60 godina, ali je raspon godina pri postavljanju dijagnoze

širok, tako da se kod nekih pacijenata dijagnosticuje u ranom odraslom dobu [23, 24]. Prva klinička prezentacija može biti u vreme dijagnoze kolorektalnog karcinoma, tokom skrininga kolonoskopije kod simptomatskih pacijenata ili u porodičnoj anamnezi kolorektalnog karcinoma, ili populacionim skriningom kod asimptomatskih pacijenata. Testovi prisustva krvi u stolici ne daju dobre rezultate u otkrivanju zupčastog polipa, jer je manja verovatnoća da će zupčasti polipi krvariti u odnosu na konvencionalne adenome. Fenotip zupčaste polipoze je heterogen, od pacijenata koji jedva ispunjavaju kliničku definiciju, pacijenata sa visokim rizikom za nastanak polipa do pacijenata sa višestrukim velikim polipima koji ispunjavaju oba kriterijuma [23]. Oko 25% pacijenata ima fenotip tipa 1 (tj. ispunjava samo klinički kriterijum 1: ≥ 5 zupčastih lezija/polipa proksimalno od rektuma, svi ≥ 5 mm sa ≥ 2 koji su ≥ 10 mm), 45% ima fenotip tipa 2 (ispunjava samo klinički kriterijum 2: ≥ 20 zupčastih lezija/polipa bilo koje veličine koji su duž čitavog debelog creva sa ≥ 5 koji su proksimalno od rektuma), a 30% ima oba fenotipa. Klinički fenotip kod datog pacijenta može da evoluirati tokom vremena, u zavisnosti od nalaza kontrolnih kolonoskopija. Medijana kumulativnog broja polipa je najčešće 30-40, sa rasponom od 6-240 polipa i čestom distribucijom u čitavom debelom crevu [23, 24].

Faktori životne sredine povezani sa serrated polipozom uključuju pušenje cigareta i visok indeks telesne mase. Paradoksalno, pacijenti sa istorijom pušenja imaju manji rizik od kolorektalnog karcinoma [23]. Otprilike jedna trećina pacijenata sa zupčastom polipozom ima najmanje jednog srodnika prvog stepena sa kolorektalnim karcinomom; 5% ima srodnika u prvom stepenu sa zupčastom polipozom [23, 24]. Srodnici prvog stepena pacijenata sa zupčastom polipozom imaju 5 puta veću incidenciju kolorektalnog karcinoma nego što se to vidi u opštoj populaciji.

Makroskopski izgledi oponašaju one kod sporadičnih lezija udruženih sa sindromima.

Svakom pacijentu koji ispunjava bar jedan od kliničkih kriterijuma (kriterijum 1 ili 2) dijagno-

stikuje se zupčasta polipoza. Svezupčaste lezije/polipi (HP, SZL sa ili bez displazije, TZA i neklasifikovani zupčasti adenomi) dijagnostikovane tokom intervalnih kolonoskopija se uključuju u konačni zbir, kada dijagnoza zahteva više od jedne kolonoskopije [2].

Proгноза

SZL sa displazijom mogu se relativno brzo razviti u karcinom [16]. Rizik od karcinoma se razlikuje u zavisnosti od fenotipa, prve kliničke prezentacije i histologije polipa. Prijavljeni faktori rizika za kolorektalni karcinom uključivali su ispunjenje oba klinička kriterijuma za zupčastu polipozu, više od dve SZL proksimalno od lijenalne fleksure, najmanje jedan zupčasti polip sa displazijom i najmanje jedan uznapredovali konvencionalni adenom. Slučajevi se mogu uspešno lečiti serijskim kolonoskopijama sa niskom stopom upućivanja na hirurgiju [25, 26].

Zaključak

Zupčaste lezije debelog creva predstavljaju relativno heterogenu grupu sa preklapanjem mikromorfoloških karakteristika sa drugim neoplastičnim i neneoplastičnim entitetima, čije poznavanje je od ključnog značaja za diferencijalnu dijagnozu. Analiza mikromorfoloških karakteristika zupčastih lezija doprinose diferenciranju histoloških tipova, čak i na endoskopskoj biopsiji.

Literatura

1. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J (2020, June). Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. The American Journal of Gastroenterology. Retrieved 2021 October 18: from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710576/>.
2. WHO, Ian A Cre; Centre international de recherche sur le cancer; Organisation mondiale de la santé (2019). WHO Classification of tumors - Digestive System Tumors (5th edition). Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2019
3. Bettington M, Walker N, Rosty C, et al. Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma Am J Surg Pathol, 2014 Feb; 38 (2): 158-66

4. Bettington ML, Walker NI, Rosty C, et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas *Mod Pathol*, 2015 Mar; 28 (3): 414-27
5. Ijspeert JE, Tutein Nothenius CJ, Kuipers EJ, et al. CT-colonography vs. colonoscopy for detection of high risk sessile serrated polyps. *Am J Gastroenterol* 2016 Apr; 111 (4): 516-22
6. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA, et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec, 105 (12): 2656-64
7. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. 2013 Jan; 144 (1): 74-80
8. Pai RK, Hart J, Noffsinger AE, Sessile serrated adenomas strongly predispose to synchronous serrated polyps in non-syndromic patients, *Histopathology* 2010 Apr; 56 (5): 581-8
9. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: of a prospective study of patients undergoing colonoscopy *Gastroenterology* 2006 Nov; 131 (5): 1400-7
10. Davenport JR, Su T, Zhao Z, et al. Modifiable lifestyle factors associated with risk of sessile serrated polyps, conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Gut*. 2018 Mar, 67 (3): 456-65
11. Tadeballi US, Feihel D, Miller KM et al. A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011 Dec; 74 (6): 1360-8
12. Bettington ML, Walker NI, Rosty C, et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas *Mod Pathol*, 2015 Mar; 28 (3): 414-27
13. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jan 27; (1): 65-81
14. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012 Sep; 107 (9): 1315-29, quiz 1314, 1330
15. Ertenbach-Wünsch K, Bihl M, Hartmann A et al. Serrated epithelial colorectal polyps with perineural stroma: Clinicopathological and molecular analysis of a new series, *Ann Diagn Pathol* 2018 Aug; 35: 48-52
16. Bettington M, Walker N, Rosty C et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma, *Gut* 2017 Jan; 66 (1): 97-106
17. Liu C, Walker NI, Leggett BA, et al. Sessile Serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2017 Dec; 30 (12): 1728-38
18. O'Brien MJ, Zhao Q, Yang S, Colorectal serrated pathway cancers and precursors. *Histopathology*. 2015 Jan; 66 (1): 49-65
19. Wiland HO4th, Shadrach B, Allende D, et al. Morphologic and molecular characterization of traditional serrated adenomas of the distal colon and rectum, *Am J Surg Pathol*. 2014 Sep; 38 (9): 1290-7
20. Liu C, McKeone DM, Walker Ni et al. GNAS mutations are present in colorectal traditional serrated adenomas, serrated tubulovillous adenomas and serrated adenocarcinomas with adverse prognostic features. *Histopathology* 2017 Jun; 70 (7): 1079-88
21. Pal RK, Hartman DJ, Gonzalo DH, et al. Serrated lesions of the appendix frequently harbor KRAS mutations and not BRAF mutations indicating a distinctly different serrated neoplastic pathway in the appendix, *Hum Pathol* 2014 Feb; 45 (2): 227-35
22. Bellizzi AM, Rock J, Marsh WL, et al. Serrated lesions of the appendix a morphologic and immunohistochemical appraisal *Am J Clin Pathol*. 2010 Apr; 133 (4): 623-32
23. Ijspeert JE, Rana SA, Atkinson NS, et al. Clinical risk factors of colorectal cancer on patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis *Gut* 2017 Feb; 66 (2): 278-84
24. Carballal S, Rodriguez - Alcalde D, Moreira L, et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut* 2016 Nov; 65 (11): 1829-37
25. Parry S, BurtRW, WinAK, et al. Reducing the polyp burden in serrated polyposis by serial colonoscopy; the impact of nationally coordinated surveillance *N Z Med J*. 2017 Mar 3; 130 (1451): 57-67
26. East JE, Aktin WS, Bateman Ac et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut*. 2017 Jul; 66 (7): 1181-96

Primljeno: 3. VI 2022.

Prihvaćeno: 10. VI 2022.

AKUTNI ABDOMEN KAO DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PROBLEM

Nebojša Dimitrijević¹, Ninoslav Zlatanović², Danijela Cvetanović³

¹. Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Leskovac, Srbija

². AMD MEDIC CENTAR-Poliklinika, Leskovac, Srbija

³. Dom zdravlja Leskovac, Služba za zdravstvenu zaštitu žena, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Akutni abdomen je sindrom sa naglom pojavom bola u trbuhu koji se brzo pojačavaju, ne prolaze spontano, praćeni su brzim ili postupnim pogoršanjem opšteg stanja i zahtevaju urgentan tretman u roku od nekoliko sati od početka bolesti.

Bol može biti visceralni, parijetalni i preneseni bol. Prema uzroku, abdominalni bol možemo podeliti na kolike, kolapsni bol, nagli bol bez pratećeg kolapsa, evolutivni bol i bol ginekološkog porekla.

Prema etiologiji, akutni abdomen se može podeliti na tri velika sindroma sindrom peritonitisa, sindrom ileusa i sindrom intraabdominalnog krvarenja.

Dijagnoza se postavlja na osnovu: I anamneze-lokalizacija bola, način nastanka bola i širenja bola, vreme nastanka i trajanje bola, karakter bola II fizikalnog pregleda sa inspekcijom opšteg izgleda i stanja pacijenta, palpacijom (lokalizacija bola, mišićni defans), perkusijom (timpanizam) i auskultacijom (pretakanje, „grobna tišina“) III laboratorijskih analiza-krvna slika, hematokrit, CRP, ureja, kreatinin, glikemija, amilaza, elektroliti i sediment mokraće IV radioloških ispitivanja (a) nativni snimak abdomena (b) nativan snimak urotrakta (c) rendgenogram grudnog koša (d) ehotomografija abdomena, (e) CT abdomena i (f) laparoskopija. Ukoliko je dijagnoza akutnog abdomena nejasna potrebna je intrahospitalna opservacija do 6 sati i potom doneti odluku o operativnom zahvatu.

Opšta terapija podrazumeva prekid peroralnog uzimanja, infuziju tečnosti, postavljanje nazogastrične sonde i katetera. Primena analgetika, spazmolitika i antibiotika je zabranjena do specijalističke odluke, jer mogu maskirati kliničku sliku akutnog abdomena. Indikacije za hirurško lečenje su mišićni defans, peritonealna osetljivost, pneumoperitoneum, hidrogasni nivoi, intraabdominalno krvarenje sa znacima hipovolemijskog šoka.

Akutni abdomen je teško i ozbiljno hirurško oboljenje koje dovodi do povećanja postoperativnog mortaliteta i morbiditeta zbog zakasnele hirurške intervencije i mora ga prepoznati svaki lekar kako bi pacijenta odmah uputio hirurgu. Rana hirurška intervencija veoma često je ključni faktor preživljavanja ovih pacijenata.

Ključne reči: bol u abdomenu, peritonitis, ileus, Intraabdominalno krvarenje

SUMMARY

Acute abdomen syndrome is defined as a sudden onset of abdominal pain that quickly intensifies, does not pass spontaneously, and accompanied by rapid or gradual deterioration of the general condition, requiring urgent treatment within a few hours of the onset of the disease.

Pain can be visceral, parietal, and transmitted. According to the cause, abdominal pain could be divided into colic, collapse pain, sudden pain without accompanying collapse, evolutionary pain, and pain of gynecological origin.

According to the etiology, acute abdomen could be divided into three major syndromes - peritonitis syndrome, ileus syndrome and intra-abdominal bleeding syndrome.

Diagnosis should be made considering: I anamnesis-localization of pain, manner of pain and spread of pain, time of onset and duration of pain, nature of pain II physical examination with inspection of general appearance and condition of the patient, palpation (localization of pain, muscle defense), percussion (timpanism) and auscultation (overflow, "grave silence") III laboratory tests-blood count, hematocrit, CRP, urea, creatinine, glycemia, amylase, electrolytes and urine sediment IV radiological examinations (a) native abdominal imaging (b) native urotract imaging (c) chest radiograph (d) abdominal echotomography, (e) abdominal CT and (f) laparoscopy. If the diagnosis of acute abdomen is unclear, intrahospital observation is required for up to 6 hours and then a decision on surgery is made.

General therapy involves discontinuation of oral administration, infusion of fluid, placement of a nasogastric tube and catheter. The use of analgesics, antispasmodics, and antibiotics by a patient himself without the recommendation of a healthcare professional need to be avoided because it could blur the clinical picture of the acute abdomen syndrome. Indications for surgical treatment are muscle defense, peritoneal sensitivity, pneumoperitoneum, hydrogas levels, intra-abdominal bleeding with signs of hypovolemic shock.

Acute abdomen is a severe and serious surgical disease that leads to an increase in postoperative mortality and morbidity due to delayed surgical intervention. Physicians need to be trained and skilled to identify properly symptoms of acute abdomen and provide timely access to specialists i.e. surgeons. Accordingly, early surgery is often a key factor in the survival of these patients.

Key words: abdominal pain, peritonitis, ileus, intra-abdominal bleeding

Uvod

Akutni abdomen (Abdomen acutum) je sindrom sa naglom pojavom bolova u trbuhu koji se brzo pojačavaju, ne prolaze spontano i praćeni su brzim ili postupnim pogoršanjem opšteg stanja i zahtevaju urgentan dijagnostički i terapijski (operativni) tretman u roku od nekoliko sati od početka bolesti [1]. Prema hirurškoj definiciji, akutni abdomen podrazumeva sva intraabdominalna oboljenja uključujući i povrede koje se najuspešnije leče hirurški odnosno operativno. Rano otkrivanje simptoma i kliničke slike uz blagovremeno upućivanje pacijenta hirurgu od strane lekara opšte medicine i lekara drugih specijalnosti ima istu vrednost kao i najbolje izvedena operacija. Zato na akutni abdomen treba posumnjati čak kada se pacijent žali na lako izražene i atipične bolove. Hirurgu se nameću sledeće mogućnosti: (1) da li je potrebna bolnička opservacija? (2) da li su potrebne naknadne laboratorijske analize kako bi se raščistila klinička slika? (3) da li je neophodno hirurško lečenje? i (4) da li se može izbeći operativno lečenje?

U literaturi se navodi da u SAD 7-10% pacijenata pregledanih u urgentnim odeljenjima bolnica dolazi zbog akutnog abdominalnog bola, i da 30% otpada na renalnu koliku, a da 1/3 pacijenata se dijagnostikuje sa nespecifičnim abdominalnim bolom [2]. Kod nas se čak 10-25% javlja u jedinicama urgentne medicine sa bolom u trbuhu [3].

Osnovni mehanizmi, odnosno stimuli koji dovode do abdominalnog bola su: inflamacija, ishemija i distenzija parijetalnog ili visceralnog peritoneuma, spazam glatke muskulature i kompresija (infiltracija) senzornih nerava.

Abdominalni bol može biti:

- a) visceralni zbog distenzije i/ili spazma glatkih mišića šupljih abdominalnih organa i tupog je karaktera, slabo lokalizovan u vidu tištanja, grčenja ili pečenja, najčešće u epigastrijumu, perumbilikalnoj ili suprapubičnoj regiji
- b) parijetalni (somatski) bol nastaje usled nadražaja parijetalnog peritoneuma najčešće inflamatornim procesom i praćen je palpatornom bolnom osetljivošću i defansom trbušne

muskulature i pojačava se prilikom pokreta, kašlja i kihanja.

- c) preneseni bol se širi na neku udaljenu regiju tela od mesta nastanka i bazira se na zajedničkom embrionalnom poreklu pojedinih organa [3].

Prema uzroku, abdominalni bol možemo podeliti na: (1) kolike koje se javljaju zbog opstrukcije ili poremećenog motiliteta šupljih abdominalnih organa (intestinalna, bilijarna, renalna, „abdominalna angina“ - zbog ishemije creva) (2) kolapsni bol kod tromboza ili embolija gornje mezenterične arterije, akutni nekrotični pankreatitis, ruptura aneurizme abdominalne aorte, perforativni gastroduodenalni ulkus (3) nagli (perforativni) bol bez pratećeg kolapsa kao završetak evolucije prethodno postojećeg bola (apendicitis, holecistitis, divertikulitis, kolitis, periapendikularni infiltrat, ukleštenje tankog creva, perforacija tumora) ili se može javiti bez ikakve najave: ishemijski kolitis, perforacija divertikuluma, cista i tumora (4) evolutivni bol kod oboljenja sa blagim početkom, a održava se i pojačava pogoršanjem lokalnog nalaza i opšteg stanja (akutni holecistitis, apendicitis, divertikulitis kolona, ulkusna bolest) (5) bol ginekološkog porekla (ovulacioni bol, vanmaterična trudnoća, ruptura ciste ovarijuma i žutog tela, ruptura uterusa) [4].

Etiologija

Prema etiologiji, akutni abdomen se može podeliti na tri velika sindroma: sindrom peritonitisa, sindrom ileusa i sindrom intraabdominalnog krvarenja.

Sindrom peritonitisa

Peritonitis je zapaljenje parijetalnog (zidni) i visceralnog (utrobni) peritoneuma odnosno trbušne maramice. Parijetalni peritoneum oblaže prednji i zadnji trbušni zid, dijafragmu, peritonealne špagove male karlice i naleže na transverzalnu fasciju. Visceralni peritoneum oblaže intraperitonealne organe i jedino mesto otvora su jajovodi (tuba uterina-Fallopi). On se sastoji od jednoslojnog endotelnog epitela i od supseroznog vezivnoelastičnog sloja kojim je pričvr-

šćen za zidove trbušne duplje i za površine intraperitonealnih organa. Njegova glavna uloga je da omogući trbušnim organima pokrete u peritonealnoj duplji bez ikakvog trenja dok endotelne ćelije vrlo brzo resorbiraju gasove, tečnosti i sitne korpuskularne elemente, koji su prodrli u peritonealnu duplju, bilo spolja kroz trbušni zid ili iz trbušnih i karličnih organa. Površina peritoneuma iznosi 1,7 m². U normalnim uslovima je peritonealna duplja sterilna i sadrži manje od 50 ml slobodne tečnosti u obliku transudata. Njen tok je usmeren ka limfnim sudovima koji se nalaze sa donje strane dijafragme i u njoj se prečišćavaju razne materije i bakterije kroz stome u mezotelijumu dijafragme i kroz limfne sudove se ulivaju u desni torakalni duktus. Mali broj bakterija peritoneum uspešno savlada, ali ako je masivna ili dugotrajna kontaminacija dolazi do razvoja peritonitisa. U jednjaku i želucu u uobičajenim uslovima ima <1000/ml bakterija (α -hemolitički streptokok, laktobacili i gljivice), u duodenumu i jejunumu 100-1000/ml sadržaja (streptokoke, laktobacili, enterobakter), u terminalnom ileumu 10⁶ -10⁷ /ml sadržaja (streptokoke, laktobacili, bakteroides, enterobakter). Broj bakterija u kolonu je ogroman i iznosi 3,8 x 10¹⁴ mg suve fekalne mase (streptokoki, enterokoki, ešerihija koli, klostridije, bakteroides). Patogene bakterije koji su izazivači akutnog peritonitisa potiču iz creva ili iz susednih šupljih organa. Njihova patogenost odnosno virulencija može da varira unutar iste vrste. Prodorom u peritonealnu duplju bakterije oslobađaju egzotoksine (hemolizini, streptolizini, leukocidini, kolagenaze, heparinaze, koagulaze, streptokinaze, streptodornaze) u nekrotičnom tkivu, a evolucijom peritonitisa oslobađaju se endotoksini prilikom raspada bakterije. Endotoksini i u manjim koncentracijama izazivaju sledeće kliničke manifestacije: povišenu temperaturu, leukocitozu, leukopeniju, trombocitopeniju, potrošnu koagulopatiju (DIC), hiperglikemiju, a zatim hipoglikemiju, povećanje lipida i transaminaza u plazmi i smanjenje serumskog gvožđa.

Postoje tri osnovne klasifikacije peritonitisa: 1. etiološka, 2. fenomenološka (prema lokalnom nalazu) i 3. prema načinu širenja.

Etiološka klasifikacija peritonitisa obuhvata primarni peritonitis, sekundarni i tercijarni peritonitis. Kod primarnog peritonitisa do infekcije je došlo iz ektraperitonealnog izvora najčešće hematogenim putem. To su spontani peritonitisi kod dece u uzrastu do 6 godina posle otitisa ili infekcije gornjeg respiratornog trakta. Kod odraslih se javlja kod pacijenata sa ascitesom zbog ciroze jetre, pacijenata na stalnoj peritonealnoj dijalizi i kod tuberkuloznog peritonitisa koji je redak u eri efikasnih antituberkulotika.

Sekundarni peritonitis je najčešći oblik peritonitisa i rezultat je perforacije šupljeg abdominalnog organa (apendiks, ulkus želuca i duodenuma, divertikulum, tanko i debelo crevo, ruptura tuboovarijalne ciste odnosno apscesa) u 80%, a u 10-20% je posledica postoperativnog (popuštanje anastomoze na crevu) ili posttraumatskog peritonitisa.

Tercijarni peritonitis je stanje gde pacijent posle oporavka od sekundarnog peritonitisa i dalje ima poremećene odbrambene sposobnosti bez sigurnih znakova za infekciju. Ovi pacijenti imaju kliničku sliku sepse bez jasno uočljivog fokusa infekcije.

Fenomenološka klasifikacija peritonitisa se zasniva na izgledu eksudata, pa razlikujemo supurativni, serofibrinozni, fibrinozni-purulentni, fekalni, bilijarni, hemoragijski, hemijski i peritonitis od talka.

Prema načinu širenja razlikujemo difuzni i lokalizovani (cirkumskriptni) peritonitis. Difuzni peritonitis se prostire na celu trbušnu duplju dok je lokalizovani peritonitis posledica stvaranja apscesa odnosno ograničenih gnojnih kolekcija u trbušnoj duplji (intraabdominalni, interintestinalni, Douglasov, supfrenični, suphepatični, retrokolični, pankreasni) [5].

Klinička slika sindroma peritonitisa se prezentuje bolom u truhu koji je u početku lokalizovan, a potom se širi čitavim abdomenom. Bol je stalan, nepromenljivog intenziteta i pojačava se pokretima obolelog. Pacijent je adinamičan, slabo pokretan i leži u krevetu sa savijenim nogama kako bi opustio trbušnu muskulaturu. Tumačenje bola se zasniva na dobrom poznavanju

nju topografije abdominalnih organa, inervacije i lokalizacije referentnih bolova:

- nagao, žestok bol, kao udar nožem je karakterističan za perforaciju šupljih abdominalnih organa (gastroduodenalni ulkus, perforacija tankog i debelog creva, perforacija divertikulitisa) ili rupturu aneurizme abdominalne aorte (AAA) (slika 1).
- bol tipa kolika prati smetnje u pasaži creva ili enteritis
- stalan, jak bol se viđa kod akutnog pankreatitisa
- referentni bolovi mogu izazvati pogrešno tumačenje jer se nadražaj dijafragme manifestuje bolovima prema vratu i lopatici, renalne kolike prema preponskom predelu i testisima
- lokalizovani bolovi u trbušnom zidu su projekcija somatske iritacije parijetalnog peritoneuma (slika 2).

Tako penetrantni duodenalni ulkus i pankreatitis zrače u leđa, a bol lokalizovan u nadmezo-količnom spratu trbušne duplje je od gastroduodenalnog ulkusa i holecistitisa. Bol u podmezo-količnom spratu je kod divertikuluma kolona lokalizovan u levom donjem kvadrantu, apendicitisa u desnom donjem kvadrantu abdomena, a kod reproduktivnih organa žena suprapubično ili u desnom i/ili levom kvadrantu [6].

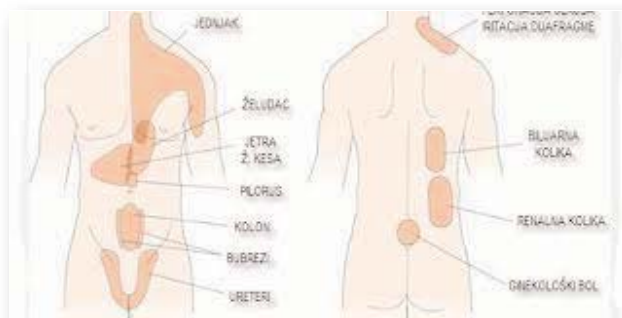


Slika 1. Inicijalna lokalizacija abdominalnog bola

Bol u abdomenu može biti abdominalnog ili ekstraabdominalnog porekla što je prikazano na tabelama 1. i 2.

Uz bolove u trbuhu česti prateći simptomi su muka, gubitak apetita i povraćanje. Povraćanje nije tipičan znak i najčešće se javlja kod akutnog

holecistitisa, pankreatitisa, a ređe u početnoj fazi akutnog apendicitisa.



Slika 2. Lokalizacija prenesenog bola kod oboljenja abdominalnih organa

Tabela 1. Abdominalni uzroci akutnog abdomena

ČESTI	REĐI	RETKI
Apendicitis	Kriza ulkusne bolesti	Povreda trbušnog zida i trbušnih organa
Holecistitis	Mezenterijalna tromboza	Nekroza abdominalnih tumora
Pankreatitis	Torzija ovarijalne ciste	Infarkt slezine
Divertikulitis kolona	Ruptura vanmaterične trudnoće	
Salpingitis	Ruptura ehinokokne ciste	
Perforacija šupljih organa trbuha		
Zapaljenjske bolesti creva (Crohn, ulcerozni kolitis)		
Ileus		
Bilijarna kolika		

Tabela 2. Ekstraabdominalni uzroci akutnog abdomena

ČESTI	REĐI	RETKI
Renalna kolika	Ruptura aneurizme abdominalne aorte (AAA)	Pneumonija
	Pijelonefritis	Infarkt miokarda
	Torzija testisa	Ketoacidoza
	Orhiepididimitis	Spontani pneumotoraks
	Diskus hernija	Porfirija
	Herpes zoster	Adisonska kriza
		Trovanje olovom
		Poliradikuloneuritis

Fizikalni znaci peritonitisa zavise od izazivača infekcije, dužine trajanja i da li je proces lokalizovan ili difuzan. Postoji palpatorna osetljivost trbušnih mišića sa rigidnošću (defans) zbog nadražaja parijetalnog peritoneuma, meteorizam trbuha uz sistemske znake oboljenja: povišena telesna temperatura sa razlikom između rektalne i aksilarne temperature $>0,5-0,7^{\circ}\text{C}$, drhtavica, tahikardija, tahipneja, znojenje, dehidracija, oligurija i u krajnjem stadijumu dolazi do sep-

tičnog šoka sa smrtnim ishodom. Lice pacijenta je karakteristično: duboko upale oči okružene tamnim obručima (halonirane oči), ušiljeni nos, upali obrazi, lividne usne, čelo orošeno hladnim znojem. Takvo lice se od davnina označavalo kao *facies hippocratica* ili *facies peritonitica* [7].

Sindrom ileusa

Pod ileusom podrazumevamo prepreku u pasaži na tankom ili debelom crevu. U medicinskoj literaturi kao sinonimi koriste se termini crevne opstrukcije odnosno crevne okluzije. Reč „ileus“ je grčkog porekla i znači okretati, jer su stari lekari smatrali da je okretanje crevne vijuge posledica peritonitisa.

Ileus se može podeliti po uzroku na: I Mehanički ileus i II Dinamički ileus. Mehanički ileus može biti opturacioni (adhezije, neoplazme, strana tela u lumen creva, bilijarni kamenac u duodenumu, paraziti) i strangulacioni kao posledica poremećene cirkulacije u mezenterijumu creva (ukleštene kile-spoljne i unutrašnje, invaginacija-ileocekalna kod dece, volvulus sigme i cekuma). Dinamički ileus je posledica poremećaja crevnog motiliteta i može biti spastički koji je ređi i nastaje trovanjem olovom i kod porfirije i češći, paralički ileus posledica peritonitisa, akutnog pankreatitisa, intraabdominalnog krvarenja, postoperativno, renalne kolike.

S obzirom na način opstrukcije ona može biti potpuna i delimična (subileus), a u odnosu na visinu prepreke razlikujemo visoki i niski ileus. Visoki ileus je posledica prepreke u delu duodenuma, jejunuma i proksimalnog ileuma, a niski posledica opstrukcije na terminalnom ileumu ili kolonu. Po brzini nastanka razlikujemo akutni, subakutni i hronični ileus.

Posledica prepreke u pasaži creva je naglo nakupljanje tečnog crevnog sadržaja i gasova proksimalno od mesta opstrukcije i porasta intraluminalnog pritiska i distenzije crevne vijuge. Zbog distenzije zida tankog creva uz oslabljenu mikrocirkulaciju smanjuje se sposobnost resorpcije tečnosti i gasova iz crevnog lumena što dovodi do cikličnog pojačanja peristaltike. U staznom crevnom sadržaju dolazi do razmnožava-

nja, širenja i povećanja virulencije crevne flore uz stvaranje gasova. To posledično izaziva sve jaču distenziju creva i teže oštećenje mikrocirkulacije u meteorističnom zidu, pa dolazi do velikih gubitaka tečnosti i elektrolita u lumen creva sa dnevnim gubitkom do 5 litara i poremećajem acidobazne ravnoteže. Veliki gubitak tečnosti i elektrolita i povraćanje koje se javlja kao rezultat prekida crevne pasaže i distenzije creva dovodi do hipovolemije, hipotenzije, poremećaja rada srca, bubrega (oligurija) i pluća i razvoja hipovolemijskog šoka koji uz masivnu infekciju crevne flore do septičnog šoka sa smrtnim ishodom.



Slika 3. Nativna radiografija abdomena: hidrogaasni nivoi (ileus)

Klinička slika ileusa obuhvata četiri simptoma: (1) bol u trbuhu kod mehaničkog ileusa je cikličnog tipa sa trajanjem do 3 minuta, posle čega sledi bezbolni period koji kod visokog ileusa traje 1-3 minuta, a kod niskog 10-15 minuta. Paralički ileus ne mora prouzrokovati nikakve bolove samo može postojati peritonealni bol i napetost trbušnog zida (2) povraćanje zavisi od nivoa opstrukcije. U početku je to želudačni sadržaj, a kada se on isprazni nastaje povraćanje žučnog sadržaja iz duodenuma. Povraćanje iz tankog creva ima fekalntni miris (*miserere*). Kod niskog ileusa povraćanje se ne javlja kao rani simptom, već su prvi simptomi cikličnog bola u trbuhu sa meeorizmom i zastojem stolice i gasova. (3) meteorizam nije izražen kod visokog ileusa, ali je kod niskog ileusa jedan od prvih simptoma uz zastoj stolice i vetrova. (4) zastoj stolice i vetrova je kod niskog ileusa od-

nosno prepreke u pasaži na debelom crevu veoma izražen i to je i prvi simptom koji pacijent primeti. Dijagnoza se postavlja nativnom radiografijom trbuha u stojećem stavu pri čemu nalazimo hidrogasne nivoe (slika 3).

Sindrom intraabdominalnog krvarenja

Zajedničko za intraabdominalno krvarenje je nastanak hipovolemijskog šoka koji se produbljuje do multiplog popuštanja organa. Krvarenje potiče iz dva izvora: u intraperitonealnom prostoru iz povređenih parenhimatoznih organa (jetra, slezina), vaskularnih grana radiksa mezenterijuma, a ekstraperitonealno pri povredi velikih vaskularnih stabala hilusa organa, abdominalne aorte, vene kave inferior i ilijačkih krvnih sudova.



Slika 4. Ruptura slezine prepoznaje se po bolu u levom ramenu (Kehrov znak)

Slezina je najčešće povređivani organ u tupoj abdominalnoj traumi i prezentuje se masivnim krvarenjem sa znacima hipovolemijskog šoka. Od svih abdominalnih povreda blizu 55% otpada na povrede slezine [8]. Povređeni se žali na bolove ispod levog rebarnog luka koji više potiču od prelomljenih rebara nego od bolova u trbuhu. Bol zrači prema levom ramenu, lopatici i vratu i pri kašlju se pojačava (Kehrov znak) (slika 4). Ponekad uz bol imamo i mučninu i povraćanje. Zbog brzog krvarenja koža pacijenta je bleđa, hladna, orošena znojem, disanje je ubrzano, a krvni pritisak je <100 mmHg sa tahikardijom iznad 100/min. Dijagnoza krvarenja se postavlja ehotomografijom i kompjuterizovanim tomografijom abdominalnih organa. U ma-

njem broju slučajeva tupih povreda abdomena iako ehotomografija i CT abdomena ne pokazuju znake krvarenja iz slezine može doći do naknadnog krvarenja uzrokovano supkapsularnim hematomom koje se javlja u 5% slučajeva sa tupom povredom abdomena. To se naziva „krvarenje u dva vremena“ i kod 9,5% pacijenata je nađeno takvo krvarenje [9].

Jetra je uz slezinu najčešće povređivani abdominalni organ iako je relativno zaštićena svojim anatomskim položajem ispod desnog rebarnog luka. Pri tupim povredama nad desnim rebarnim lukom treba sumnjati na povrede jetre. Obično nalazimo ekzorijacije, hematome i prelome rebara uz eventualno znake hipovolemijskog šoka. Krvarenje iz povređene jetre može da traje satima. Trbuh je distendiran zbog nakupljanja krvi u trbušnoj duplji sa padom arterijskog krvnog pritiska ispod 100 mmHg, uz prateću tahikardiju i oliguriju. Tri ključna faktora: hipotermija, koagulopatija i acidoza, nazvana trijada smrti, udruženo dovode do pogoršanja fiziološkog statusa pacijenta [10, 11].

Kod žena ne smemo zanemariti krvarenja ginekološkog porekla uzrokovana prskanjem crvenog i žutog tela, rupture ovarijalnih cista ili njihove torzije, vanmateričnu (tubarna) trudnoću koja se javlja sa jakim i naglim bolovima u donjem delu trbuha i znacima hipovolemijskog šoka zbog prisustva krvi u trbuhu i bolova u levom ramenu pri udisanju (Lafonov znak) [12] (slika 5).



Slika 5. Najčešći uzroci bolova u trbuhu ginekološkog porekla

Sva intraabdominalna krvarenja se manifestuju opštim znaciima krvarenja (malaksalost, znojenje, žeđ, ubrzan puls, bledilo, nizak krvni pritisak, hipovolemijski šok), zastojećem peristal-

tike, peritonealnom osetljivošću, a zbog nadražaja krvlju levog supfrenijuma registruje se bol u levom ramenu (Lafonov znak).

Dijagnoza sindroma intraabdominalnog krvarenja se postavlja punkcijom abdomena, ehotomografijom i CT abdomena.

Dijagnostika

Blagovremeno i korektno postavljena dijagnoza je esencijalna za lečenje bolesnika sa akutnim abdomenom i uključuje detaljnu anamnezu, klinički pregled i odgovarajuće dijagnostičke procedure. Postavljena dijagnoza akutnog abdomena zahteva laparotomiju koja je ključ za uspešno lečenje i preživljavanje bolesnika. Nekada u izvesnim slučajevima treba izvršiti operaciju, a da precizna dijagnoza nije postavljena. Hirurzi se drže stava bolje je otvoriti, pa videti, nego čekati, pa rizikovati zakasnelu intervenciju [3].

Dijagnoza akutnog abdomena se postavlja na osnovu:

- I. anamneze koja uključuje lokalizaciju bola (mesto najjačeg bola - punctum maxum doloris, preneseni bol), način nastanka bola (postepen, iznenadan), način širenja bola (migratorni, pojasni bol), vreme nastanka i trajanje bola (posle obilnog obroka, uzimanja alkohola), karakter bola (neodređeni, tup, tišteći, intermitentni bol u vidu grčeva, jak bol stalnog karaktera, agonalni bol), jačina bola zavisi od težine oboljenja i od praga osetljivosti odnosno individualne reakcije pacijenta na bol [13]. Prateći simptomi bola su: anoreksija, mučnina, povraćanje-miserere, malaksalost, opstipacija, dijareja, hematemeza, melena, hematohezija, hematurija, prostracija i šok koji uvek ukazuju na uznapredovalost procesa.
- II. fizikalnog pregleda koji počinje inspekcijom opšteg izgleda i stanja pacijenta (pasivan, ležeći, antalgican položaj, bled, orošen znojem, otežan govor, povišena telesna temperatura sa razlikom između rektalne i aksilarne temperature $> 0,5-0,7$ stepeni što ide u prilog zapaljenjskom procesu u maloj karlici kod apendicitisa i ginekoloških oboljenja), pal-

pacijom (lokalizuje se bol i utvrđuje prisustvo mišićnog spazma (defans) prednjeg trbušnog zida koji ukazuje na nadražaj parijetalnog peritoneuma patološkim procesom, najčešće peritonitis [14]. Pre svakog pregleda abdomena treba pregledati kilne otvore kako se ne bi previdela ukleštena kila, najčešće femoralna kod starijih žena.

Detektuju se tačke bolne osetljivosti:

- McBurneyjeva (Makbarni, ali bliže izvornom izgovoru bilo bi Makberni) tačka je bolna osetljivost u tački koja se nalazi na sredini između pupka i spinae iliacae anterior superior
- Blumbergov znak je otpusni bol posle duboke palpacije u desnoj ilijačkoj jami kada naglo odignemo ruku i ukazuje na akutni apendicitis
- Rovsingov znak je kada pritisak prstima u levoj ilijačkoj jami pri dubokoj palpaciji izaziva bol u desnoj i znak je akutnog apendicitisa
- Murphyjev (Marfi, ali bliže izvornom izgovoru bilo bi Merfi) znak je palpatorna bolna osetljivost pri dubokom disanju ispod desnog rebarnog luka u liniji mamile

Perkusijom se nalazi (timpanizam, smanjena zona jetrene tmulosti), a auskultacijom (zvučni peristaltični talasi-pretakanje, „grobna tišina“)

- III. laboratorijskih analiza pri čemu minimalni „screening“ podrazumeva kompletnu krvnu sliku sa leukocitnom formulom i hematokritom, CRP, ureju, kreatinin, glikemiju, serumska amilaza, hepatogram, jonogram i pregled sedimenta mokraće

- IV. radioloških ispitivanja (a) nativni snimak abdomena-pneumoperitoneum (prisustvo slobodnog gasa ispod kupola dijafragme ukazuje na rupturu nekog šupljeg abdominalnog organa. Opisuje se kao srp ispod hemidijafragme), hidrogasne senke ukazuju na opstrukciju pasaže sadržaja u različitim segmentima digestivnog tubusa-centralno postavljeni, obično brojniji, ukazuju na opstrukciju tankog creva, a periferno postavljeni, obično su solitarni sa vidljivim haustroma i masivnom

distenzijom tankog creva govore u prilog opstrukcije kolona, kod paralitičkog ileusa hidrogasni nivoi su u istoj ravni [15] (b) natičan snimak urotrakta sa nalazom urinarnih kalkulusa koji su radiološki uvek detektibilni, (3) rendgenogram grudnog koša (nalaz bronhopneumonije na desnoj strani pluća), (4) ehotomografija abdomena (nalaz slobodne tečnosti u peritonealnoj duplji, procena stanja abdominalne aorte), (5) CT abdomena (detekcija solidnih tumora, dijagnoza pankreatitisa i njegovih komplikacija) [16].

V. laparoskopija koja prethodi laparotomiji konstatuje prisustvo sadržaja u trbušnoj duplji kao i stanje trbušnih organa dostupnih pregledu [17, 18].

Ukoliko je dijagnoza akutnog abdomena nejasna i pored svih ovih dijagnostičkih postupaka potrebna je intrahospitalna opservacija do 6 sati i potom doneti odluku o operativnom zahvatu uz eventualnu prethodnu laparoskopiju.

Rendgenski snimci abdomena i grudnog koša u stojećem stavu uz ehotomografiju i skener abdomena kao i laboratorijske analize čine inicijalni postupak za dijagnostiku akutnog abdomena. Rendgenogramom grudnog koša može da se isključi bronhopneumonija na desnom plućnom krilu (diferencijalna dijagnoza sa akutnim apendicitisom!) i insuficijencija srca, a rendgenskim snimkom abdomena može se naći prisustvo gasa najčešće ispod desne hemidijafagme (Kudleckov znak) što je patognomičan znak perforacije gastroduodenalnog ulkusa u 70-80% ili obostrano znak perforacije kolona (povreda, neoplazma, divertikulumi). Na rendgenskom snimku se otkrivaju hidrogasni nivoi u tankom ili debelom crevu (ileus), gasovi u žučnim putevima koji su posledica komunikacije sa crevima, kalkulusi u predelu žučne kese i žučnih vodova (ako su kalcifikovani).

Ehotomografija i skener abdomena (CT) su unapredili kliničku procenu akutnog abdomena. Njima procenjujemo morfologiju jetre, slezine, pankreasa, bubrega, a dopler-ultrazvukom pratimo cirkulaciju krvi kroz velike krvne sudove (arterijske aneurizme, tromboze velikih vena).

Terapija

Opšta terapija podrazumeva postavljanje pacijenta u polusedeći položaj sa uzdignutim uzglavljem i savijenim nogama (Fowlerov [Fauler] položaj), prekid peroralnog uzimanja hrane i tečnosti, infuziju elektrolita i glukoze, postavljanje nazogastrične sonde i leda na trbuh. Primena analgetika, spazmolitika i antibiotika je zabranjena do specijalističke odluke, jer mogu maskirati kliničku sliku akutnog abdomena. Ako je dijagnoza bilijarne i renalne kolike jasna mogu se dati spazmolitici, ali samo kod ovih oboljenja. Indikacije za hirurško lečenje su mišićni defans, peritonealna osetljivost, pneumoperitoneum, hidrogasni nivoi kod opturacionog i strangulacionog ileusa, intraabdominalno krvarenje sa znaci- ma hipovolemijškog šoka.

Zaključak

Akutni abdomen je teško i ozbiljno hirurško oboljenje koje dovodi do povećanja postoperativnog mortaliteta i morbiditeta zbog zakasnele hirurške intervencije i mora ga prepoznati svaki lekar opšte medicine i pacijenta odmah uputiti hirurgu. Rana hirurška intervencija veoma često je ključni faktor preživljavanja ovih pacijenata. Postavljanje dijagnoze akutnog abdomena često može biti delikatno pošto se uzrok često otkrije na operacionom stolu bez obzira na korektno sprovedenu preoperativnu dijagnostiku. Zbog toga je potrebna saradnja hirurga sa ginekolozi- ma, urolozima i vaskularnim hirurzima u cilju operativnog zbrinjavanja. Ipak, lekar opšte medicine se često susreće sa ovim pacijentima i dužan je da prepozna kliničku sliku i da ga uputi hirurgu koji će potvrditi ili isključiti dijagnozu akutnog abdomena. Neprepoznavanje kliničke slike akutnog abdomena dovodi do fatalnog ishoda i posledica je vođenje sudskih procesa protiv lekara.

Literatura

1. Maksimović Ž. Hirurgija. Beograd: Medicinski fakultet; 2014.
2. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk_459328/ Last Update: July 14, 2021
3. Jeremić M. Abdominalna hirurgija 1-2. Niš: Medicinski fakultet; 2009

4. Milojković B, Mihajlović D, Dimitrijević M, Milojković B, Ignjatović J. Emergency conditions in Surgery. Doi: 10.5633/amm. 2020.0209 Available from: <https://www.medfak.ni.ac.rs/amm>
5. Gerzić Z. i sar. Komplikacije u digestivnoj hirurgiji. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
6. Brunicki FC, editor. Schwartz's Principles of Surgery 10 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
7. Smith J, Lobo D. Investigation of the Acute abdomen. Surgery 2012; 30:6. [CrossRef].
8. Dikić S, Bilanović D, Randelović T et al. Inicijalna dijagnostika intraabdominalnog krvavljenja uzrokovano izolovanom povredom slezine kod tupe abdominalne traume. ACI 2003; 50 (4): 129-133.
9. Stefanović B, Karamarković A, Lončar Z et al. Dvovremensko krvarenje kod bolesnika sa povredom slezine. ACI 2002; 49 (3): 55-61.
10. Karamarković A, Doklešić K, Đukić V et al. The liver injuries. ACI 2010; 57 (4): 57-67.
11. Bajec Đ, Radenković D, Gregorić P et al. Hirurško lečenje povreda jetre-petogodišnje iskustvo. ACI 2010; 57 (4): 9-14.
12. Bhosale PR, Javitt MC, Atri M et al. Appropriateness Criteria® Acute Pelvic Pain in the Reproductive Age Group. Ultrasound Q. 2016 Jun; 32 829: 108-15.
13. Cartwright S, Knudson M. Evaluation of Acute Abdominal Pain in Adults. Available from URL: www.aafp.org/afp. [PubMed]
14. Elhardello OA, MacFie J. Digital rectal examination in patients with acute abdominal pain. Emerg Med J. 2018 Sept; 35 (9): 579-580.
15. Geng WZM, Fuller M, Osborne B, Thoirs K. The value of the erect abdominal radiograph for the diagnosis of mechanical bowel obstruction and paralytic ileus in adults presenting with acute abdominal pain. J Med Radiat Sci. 2018 Dec; 65 (4): 259-266.
16. Mohammed MF, Elbana KY, Mohammed AME, Murray N, Azzumea F, Almazied G, Nicolaou S. Practical Applications of Dual-Energy Computed Tomography in the Acute Abdomen. Radiol Clin North Am. 2018 Jul; (4): 549-563.
17. Naveen KK, Aggarwal VC. Evaluation of Laparoscopy in Undiagnosed Acute Abdomen. Clinics in Surgery, 2020 /volume 5/ Article 2698 Available from: <https://clinicsinsurgery.com>
18. Pucher PH, Carter NC, Knight BC, Toh S, Tucker V, Mercer SJ. Impact of laparoscopic approach in emergency major abdominal surgery: single-centre analysis of 748 consecutive cases. Am R Coll surg Eng. 2018 Apr; 100 (4): 279-284.

Primljeno: 24. XII 2021.

Prihvaćeno: 13. II 2022.

PROCENA BENEFITA I RIZIKA PRIMENE U KLINIČKOJ PRAKSI NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH LEKOVA

Danijela Cvetanović¹, Goran Z. Cvetanović²

¹. Dom zdravlja Leskovac, Služba za zdravstvenu zaštitu žena, Leskovac, Srbija

². Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

U nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) spadaju acetilovani salicilati (aspirin), neselektivni i selektivni COX-2 NSAIL. Svi NSAIL su efikasni antiinflamatorni i analgetski lekovi, dok je aspirin efikasan antiagregacioni lek. Međutim, brojna su neželjena dejstva ovih lekova, među kojima dominiraju gastrointestinalna (GI). Do komplikacija u gornjem GI traktu dolazi zbog sistemske inhibicije sinteze PGE₂, dok je lokalni toksični efekat na mukozi minimalan i prisutan jedino na početku terapije. Svim pacijentima sa rizičnim faktorima za krvarenje iz gornjeg GI trakta, među kojima je najvažnija istorija komplikovanog peptičkog ulkusa ili preko dva rizična faktora, indikovana je gastroprotekcija primenom inhibitora protonske pumpe (IPP). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcija je nezavisan faktor rizika za krvarenje iz gornjeg GI trakta. Pacijentima koji su na terapiji NSAIL preporučuje se eradikacija infekcije i nastavak gastroprotekcije sa IPP. Mehanizam kardiovaskularne (KV) toksičnosti povezan sa NSAIL je posledica inhibicije kardioprotektivnog prostaglandina PGI₂. COX-2 selektivni agensi imaju veći rizik od KV toksičnosti u poređenju sa neselektivnim agensima. U kliničkoj praksi pri primeni NSAIL treba dobro proceniti benefit i rizik od primene ovih lekova, što podrazumeva procenu rizičnih faktora krvarenja iz GI trakta, kao i procenu trombotičnih komplikacija korišćenjem validnih skorova.

Ključne reči: nesteroidni antiinflamatorni lekovi, gastrointestinalni neželjeni efekti, kardiovaskularna toksičnost

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) include acetylated salicylates (aspirin), non-selective and selective COX-2 NSAIDs. All NSAIDs are effective anti-inflammatory and analgesic drugs, while aspirin is an effective antiplatelet drug. However, there are many side effects of these drugs, among which gastrointestinal (GI) dominates. Complications in the upper GI tract occur due to systemic inhibition of PGE₂ synthesis, while the local toxic effect on the mucosa is minimal and present only at the beginning of therapy. All patients with risk factors for upper GI bleeding, among which the most important is a history of complicated peptic ulcer or over two risk factors, are indicated for gastroprotection using proton pump inhibitors (PPIs). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is an independent risk factor for upper GI tract bleeding. Patients on NSAID therapy are recommended to eradicate the infection and continue gastroprotection with PPI. The mechanism of cardiovascular (CV) toxicity associated with NSAIDs is due to inhibition of the cardioprotective prostaglandin PGI₂. COX-2 selective agents have a higher risk of CV toxicity compared to nonselective agents. In clinical practice, the benefits and risks of using these drugs should be well assessed when using NSAIDs, which includes the assessment of risk factors for bleeding from the GI tract, as well as the assessment of thrombotic complications using valid scores.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal side effects, cardiovascular toxicity

Uvod

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAL) su lekovi iz klase lekova odobrenih od strane Američke uprave za hranu i lekove (FDA) za upotrebu kao antipiretici, antiinflamatorni i analgetički agensi. Ovi efekti čine NSAIL korisnim za lečenje bolova u mišićima, dismenoreje, artritisa stanja, pireksije, gihta, migrene i koriste

se kao agensi koji štede opoide u određenim slučajevima akutne traume.

NSAIL se obično dele u grupe na osnovu njihove hemijske strukture i selektivnosti: acetilovani salicilati (aspirin), neacetilovani salicilati (diflunisal, salsalat), propionske kiseline (naproksen, ibuprofen), sircetne kiseline (diklofenak, indometacin), enolne kiseline (meloksikam, piroksikam), antranilne kiseline (meklofenamat, mefenaminska kiselina), naftilalanin (nabume-

Adresa autora: dr Danijela Cvetanović, ginekolog, Dom zdravlja Leskovac, Služba za zdravstvenu zaštitu žena, Leskovac, Srbija

E-mail: danijela0714@gmail.com

ton) i selektivni inhibitori COX-2 (celekoksib, etorikoksib).

Oko 1500 godina pre nove ere je prva zabeležena medicinska upotreba salicilne kiseline. Godine 1897. sintetizovan je prvi NSAIL- acetylsalicilna kiselina (aspirin). Tek je 1970. godine preciziran način delovanja konvencionalnih NSAIL. Godine 1982. dodeljena je Nobelova nagrada za fiziologiju odnosno medicinu Sune K. Bergstrom, Bengt I. Samuelsson i John R. Vane za njihova otkrića u vezi sa prostaglandinima i srodnim biološki aktivnim supstancama.

Jako je rasprostranjena upotreba NSAIL širom sveta. Svake godine u SAD napiše se 70 miliona recepata za NSAIL uključujući i upotrebu ovih lekova bez recepta više od 30 milijardi doza NSAIL se konzumira godišnje samo u SAD.

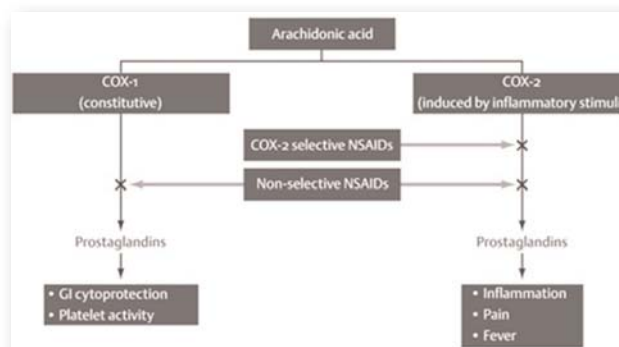
Svi NSAIL su efikasni antiinflamatorni i analgetski lekovi, dok je aspirin efikasan antiagregacioni lek. Međutim, brojna su neželjena dejstva ovih lekova, među kojima dominiraju gastrointestinalna, te dobro treba proceniti benefit i rizik od primene ovih lekova u kliničkoj praksi [1-7].

Mehanizam delovanja NSAIL

Glavni mehanizam delovanja NSAIL je inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX). Ciklooksigenaza je potrebna za pretvaranje arahidonske kiseline u tromboksane, prostaglandine i prostacikline. Terapijski efekti NSAIL se pripisuju inhibiciji ovih eikozanoida. Konkretno, tromboksani igraju ulogu u adheziji trombocita, prostaglandini izazivaju vazodilataciju, povećavaju podešenu temperaturu u hipotalamusu i igraju ulogu u antinocicepciji.

Postoje dva izoenzima ciklooksigenaze, COX-1 i COX-2. COX-1 se konstitutivno eksprimira u telu i igra ulogu u održavanju sluznice gastrointestinalnog trakta, funkcije bubrega i agregacije trombocita. COX-2 nije konstitutivno ekspimirana u telu, već dolazi do izražaja tokom inflamatornog odgovora. Većina NSAIL su neselektivni i inhibišu i COX-1 i COX-2. Međutim, COX-2 selektivni NSAIL (npr. cele-

koksib) deluju samo na COX-2 i stoga imaju drugačiji profil neželjenih efekata. Važno je da je COX-1 glavni posrednik za obezbeđivanje integriteta sluzokože želuca, a COX-2 je uglavnom uključen u process inflamacije. COX-2 selektivni NSAIL trebalo bi da ispolje antiinflamatorni efekat bez oštećenja želudačne sluzokože (slika 1).



Slika 1. Razlike između neselektivnih i COX-2 selektivnih NSAIL

Protektivna uloga prostaglandina ogleda se u stimulaciji sekrecije bikarbonata, produkciji cAMP, povećanju mukoznog krvnog protoka, ubrzanju ćelijske proliferacije i stabilizaciji ćelijskih membrana i lizozoma [1].

Neželjena dejstva primene NSAIL

NSAIL imaju dobro poznate neželjene efekte koji su dozno-zavisni:

- Gastrointestinalne komplikacije kao najozbiljnije
- Kardiovaskularni incidenti (infarkt miokarda, hipertenzija, srčana insuficijencija zbog retencije tečnosti)
- Cerebrovaskularni incidenti
- Oštećenje bubrega
- Anemija
- Alergije opasne po život
- Oštećenje jetre
- Pogoršanje astme.

Gastrointestinalni rizik od primene NSAIL

Upotreba NSAIL povećava rizik od gastrointestinalne (GI) toksičnosti, kao što je razvoj peptičkog ulkusa, krvarenje u gornjem GI traktu ili

perforacija. Rizik od GI komplikacija može da varira među NSAIL. Oko 25% pacijenata koji hronično koriste NSAIL će razviti peptičku ulkusnu bolest (PUD). Metaanaliza koju su sprovedeli Castellsague i saradnici [8] objedinila je relativne rizike (RR) komplikacija gornjeg GI trakta povezane sa individualnom upotrebom NSAIL. Pokazalo se da lekovi kao što su celekoksib i ibuprofen imaju nizak RR (1,5 i 1,8, respektivno), dok piroksikam i ketorolak imaju najveći RR (7,4 i 11,5, respektivno).

Svi neselektivni NSAIL inhibišu agregaciju trombocita putem inhibicije COX-1 i tromboksana A₂ (TXA₂). COX-2 selektivni inhibitori ne utiču na TXA₂ put i stoga imaju minimalne antitrombocitne efekte, minimizujući rizik od GI krvarenja. Pošto se zaštita GI trakta posredstvom prostaglandina ispoljava preko enzima COX-1, inhibicija enzima COX-2 sama po sebi obezbeđuje antiinflamatorna svojstva bez gubitka zaštitnih svojstava COX-1 za GI trakt [9, 10].

Patofiziologija oštećenja mukoze GI trakta primenom NSAIL:

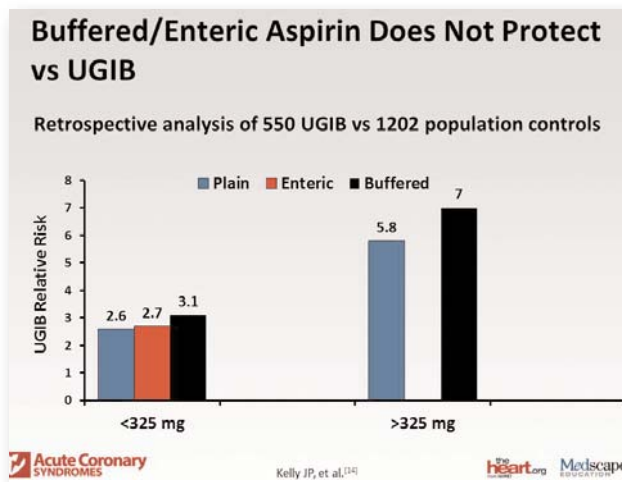
- Sistemska inhibicija sinteze prostaglandina PGE₂
- Direktan, lokalni toksični efekat NSAIL na mukozi je mali i značajan samo na početku terapije
- Povećanje vaskularne adhezencije za neutrofile
- Direktno smanjenje prokrvljenosti mukoze
- Mehanizam oštećenja tankog creva je nepoznat.

Lokalni toksični efekat NSAIL je mali, što potvrđuju i studije koje pokazuju da aspirin koji se topi u tankom crevu i puferizovani aspirin nemaju prednost u odnosu na običan aspirin u pogledu rizika od gornjeg GI krvarenja, jer je efekat na mukozi sistemskog karaktera (slika 2).

Faktori rizika za GI krvarenje uzrokovano NSAIL:

- Ranija ulkusna bolest
- Starost preko 65 godina
- Visoke doze NSAIL

- Prethodna nekomplikovana ulkusna bolest
- Istovremena primena drugih lekova: antiagregacioni lekovi, kortikosteroidi, antikoagulansi
- Bolest srca
- *Helicobacter pylori*, nezavisan faktor rizika.



Slika 2. Puferizovani i aspirin koji se topi u tankom crevu ne nose manji rizik od običnog aspirina u pogledu rizika od gornjeg GI krvarenja

Nivoi rizika:

- Visok rizik: prethodno komplikovan ulkus ili preko 2 rizična faktora
- Srednji rizik: 1-2 rizična faktora
- Nizak rizik: bez rizičnih faktora.

Svim pacijentima sa rizičnim faktorima za krvarenje iz gornjeg GI trakta indicovana je gastroprotekcija primenom IPP, dok H₂ receptor antagoniste ne treba primenjivati zbog neefikasnosti i tahifilakse nakon dugotrajne upotrebe. Gastroprotekciju sa IPP treba sprovoditi toliko dugo dok traje primena NSAIL, što podrazumeva i primenu niskih doza aspirina [11].

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infekcija kao nezavisan faktor rizika od krvarenja iz gornjeg GI trakta, prema Maastricht V konsenzusu se u relaciji sa primenom NSAIL tretira na sledeći način [12]:

- Testiranje na *H. pylori* treba sprovesti kod pacijenata na terapiji NSAIL i istorijom ulkusne bolesti – srednji nivo dokaza, visok stepen preporuka
- Primena inhibitora protonske pumpe (IPP) je obavezna nakon krvarenja iz peptičkog ulku-

sa kod pacijenata koji su na NSAIL, coxibima i niskim dozama aspirina, kao i eradikacija *H. pylori* ako se ustanovi prisustvo ove infekcije

- Samo eradikacija *H. pylori* redukuje ali ne eliminiše rizik od krvarenja te je potrebna i primena IPP, što je novina u odnosu na Maastricht IV konsenzus.

Kako postupiti ako dođe do krvarenja iz gornjeg GI trakta pri primeni inkriminiranih lekova?

Prema najnovijem vodiču Evropskog udruženja za gastrointestinalnu endoskopiju (ESGE) – Update 2021, sledeće su preporuke [13]:

- Ako je pacijent na niskim dozama aspirina kao monoterapija u primarnoj kardiovaskularnoj (KV) profilaksi, prekinuti primenu aspirina, ponovo ga uvesti u terapiju nakon pažljive kliničke evaluacije
- Ako su date niske doze aspirina u sekundarnoj KV profilaksi, ne prekidati aspirin, ako je baš neophodan prekid ponovo ga uvesti u terapiju što je moguće pre, za 3-5 dana (stroga prepuruka, srednji nivo dokaza). Prema najnovijim podacima 5 dana nakon prekida primene aspirina 50% trombocita su novi i sposobni za produkciju tromboksana i izazivanje trombotičnih incidenata
- Kod pacijenata na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji u sekundarnoj KV profilaksi, ne treba prekidati aspirin, već drugi antiagregacioni lek i što pre ga ponovo vratiti u terapiju, preporuka za 5 dana (stroga preporuka, nizak nivo dokaza)
- Kod primene oralne antikoagulantne terapije vitamin K antagonistima, prekinuti njihovu primenu i vratiti ih u terapiju za 7 dana, prema proceni tromboembolijskog rizika. Treba koristiti adekvatne skorove za procenu trombotičnog rizika (CHA2DS2-VASc, rizik od tromboze u AF) i skor rizika od krvarenja (HAS-BLED skor, rizik od krvarenja pri primeni antikoagulanasa u AF).
- Kod primene direktnih oralnih antikoagulanasa, prekinuti njihovu primenu pri pojavi GI krvarenja, pri tome računati na njihov brzi

prestanak dejstva, dati antidot kod teškog krvarenja

Kardiovaskularni rizik od primene NSAIL

U protekloj deceniji rizik od kardiovaskularnih (KV) bolesti povezan sa upotrebom NSAIL je ispitivan u mnogim studijama (14). Opsežna metaanaliza koju su sprovedi Bhala i saradnici [15] otkrila je da je u poređenju sa placebom, rizik od velikih vaskularnih događaja povećan za 33% kod pacijenata koji su uzimali COX-2 selektivni agensi ili diklofenak. Pored toga, rizik od srčane insuficijencije je udvostručen neselektivnim i COX-2 selektivnim NSAIL.

Mehanizam KV toksičnosti povezan sa NSAIL je posledica inhibicije kardioprotektivnog prostaglandina PGI₂, koji generiše COX-2. COX-2 selektivni agensi imaju veći rizik od KV toksičnosti u poređenju sa neselektivnim agensima. Naproksen, neselektivni NSAIL, malo se razlikuje od drugih NSAIL zbog inhibicije COX-1 i dugog poluživota. Stoga naproksen ima bolji kardiovaskularni bezbednosni profil [16].

Procenjeni rizik od infarkta miokarda najmanji je kod primene naproksena, najveći kod diklofenaka i piroksikama, srednji rizik pokazuju COX-2 selektivni NSAIL (tabela 1).

Tabela 1. Procenjeni rizik od infarkta miokarda kod različitih NSAIL

NSAID Cases				
(n=8852)	Controls			
(n=20 000)	Relative risk	95%	CI	
Non-use	6434	15 513	1.00	
Naproxen	54	119	1,04	(0,74–1,45)
Ibuprofen	143	314	1,06	(0,86–1,30)
Meloxicam	59	99	1,30	(0,92–1,82)
Etodolac	16	29	1,32	(0,69–2,50)
Celecoxib	81	144	1,33	(1,00–1,77)
Rofecoxib	98	139	1,46	(1,10–1,92)
Indomethacin	29	45	1,47	(0,90–2,41)
Etoricoxib	14	18	1,57	(0,76–3,25)
Diclofenac	353	483	1,67	(1,44–1,94)
Piroxicam	14	21	1,72	(0,84–3,50)

Zaključak

NSAIL su efikasni antiinflamatorni i analgetski lekovi, dok je aspirin efikasan antiagregacioni lek. Benefit primene aspirina je posebno u sekundarnoj profilaksi KV oboljenja. Međutim, brojna su neželjena dejstva ovih lekova od kojih dominiraju GI, kao što je krvarenje iz gornjeg GI trakta. Takođe, NSAIL mogu imati kardiotoksične efekte, najmanje izražene kod primene naproksena. GI neželjena dejstva su najmanje izražena kod primene COX-2 selektivnih NSAIL. Svim pacijentima sa rizičnim faktorima za krvarenje iz gornjeg GI trakta indikovana je gastroprotekcija primenom IPP. U zaključku se može reći da u kliničkoj praksi pri primeni NSAIL treba dobro proceniti benefit i rizik od primene ovih lekova, što podrazumeva procenu rizičnih faktora krvarenja iz GI trakta, kao i procenu trombotičnih komplikacija korišćenjem validnih skorova.

Literatura

1. Wiegand JT, Shlamovitz GZ, Verneti CM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) toxicity. Medscape education, updated oct 2021.
2. Gorczyca P, Manniello M, Pisano M, Avena-Woods C. NSAIDs: balancing the risks and benefits. US Pharmacist 2016; 41 (3): 24-27.
3. Holubek WJ. Chapter 37: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Hoffman NY: McGraw RS, Howland M, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York, -Hill; 2015.
4. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatol Int 2011; 32 (6): 1491–1502.
5. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 23 (1): 43–50.
6. Fosbol EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sorensen R, Schramm TK, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010; 3 (4): 395–405.
7. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. BMJ 2004; 329 (7456): 15–19.
8. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and metaanalysis of observational studies (the SOS Project). Drug Saf 2012; 35 (12): 1127–1146.
9. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 2009; 104: 728–738.
10. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. Am Fam Physician 2009; 80 (12): 1371–1378.
11. Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43 (12): 1262-75.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence consensus report. Gut 2017; 66 (1): 6-30.
13. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanis A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline – update 2021. Endoscopy 2021; 53 (3): 300-332.
14. Bello AE, Holt RJ. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications. Drug Saf 2014; 37 (11): 897–902.
15. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013; 382:769–779.
16. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Expert Rev Clin Pharmacol 2011; 4 (5): 605–621.

STRUČNI RADOVI

Primljeno: 22. I 2022.

Prihvaćeno: 10. VI 2022.

RADIOLOŠKA PREZENTACIJA ANOMALIJA BUBREGA

Rade R. Babić^{1,2}, Strahinja Babić³, Aleksandra Marjanović⁴, Nevena Babić⁴¹. Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija². Fakultet zdravstvenih nauka, Niš, Srbija³. Dom zdravlja Niš, Ambulanta Bujanj, Niš, Srbija⁴. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

SAŽETAK

Anomalije bubrega su brojne i raznovrsne. Mogu se razviti samostalno, kao izolovana mana, međusobno udružene (ektopija bubrega, malrotacija bubrega, anomalije pijelokaliksnog sistema, rašljasti ureter i dr.) ili udružene sa anomalijama drugih organa i sistema (genitalnog, koštanozglobnog sistema i dr.). Manje ih je inkompatibilno sa životom, a znatan broj ih bitno utiče na dužinu života, budući da ih većina predstavlja solidnu podlogu za nastanak i razvoj komplikacija (kalkuloza, infekcija, maligna alteracija i dr.). Najveći broj anomalija bubrega su klinički asimptomatske. Dijagnostikuju se slučajno, radiološkim metodama pregleda. Cilj rada je da prikaže rendgensku sliku, brojnost i raznovrsnost anomalija bubrega i vrednost pojedinih radioloških metoda pregleda u njihovoj dijagnostici. Materijal rada čine 19.000 IVU pregledanih bolesnika u Centru za radiologiju UKC Niš, u periodu od 1990 – 2021. godine i literaturna saopštenja autora i koautora i višegodišnje iskustvo u struci. Ilustruju se radiološki nalazi izvesnih anomalija bubrega: agenezija bubrega, kongenitalna hipertrofija bubrega, prekobrojan bubreg, medijalna ilijačna ektopija bubrega, heterolateralna ektopija bubrega sa fuzijom, ciste bubrega, megakaliksi, anomalije oblika bubrega, rašljasti pijelon, dendritični pijelokaliksni sistemi i anomalije uretera - udvojeni i rašljasti ureteri. Autori zaključuju da je radiološka slika anomalija bubrega patognomična.

Ključne reči: anomalija bubrega, radiološke metode pregleda, radiološka slika

SUMMARY

Kidney abnormalities are numerous and varied. They can develop independently, as an isolated defect, associated with each other (ectopia of the kidneys, kidney malrotation, anomalies of the pyelocalyx system, forked ureter, etc.) or associated with anomalies of other organs and systems (genital, bone system, etc.). Fewer of them are incompatible with life, and a significant number of them significantly affect life expectancy, since most of them represent a solid basis for the occurrence and development of complications (calculosis, infection, malignant alteration, etc.). Most renal abnormalities are clinically asymptomatic. They are diagnosed accidentally, by radiological examination methods. The aim of this paper is to present the X-ray image, the number and variety of renal anomalies and the value of certain radiological methods of examination in their diagnosis. The material of the paper consists of 19,000 IVU examined patients at the Center for Radiology of the University Medical Center Nis, in the period from 1990 to 2021, and literal announcements of authors and co-authors and many years of experience in the profession. The radiological findings of certain renal anomalies are illustrated: renal agenesis, congenital renal hypertrophy, overnumbered kidney, medial iliac ectopy of the kidney, heterolateral ectopia of the kidney with fusion, renal cysts, megacalyx, renal anomalies, forked ureters. The authors conclude that the radiological picture of renal anomalies is pathognomic.

Key words: renal anomaly, radiological examination methods, radiological picture

Uvod

Malo je sistema kao urogenitalan i organa kao bubreg sa toliko anomalija u razvoju [1-19].

Anomalije bubrega su brojne i raznovrsne. Mogu se razviti samostalno, kao izolovana mana, međusobno udružene (ektopija bubrega, malrotacija bubrega, anomalije pijelokaliksnog

sistema, rašljasti ureter i dr.) ili udružene sa anomalijama drugih organa i sistema (genitalnog, koštanozglobnog sistema i dr.).

Brojnost i raznovrsnost anomalija bubrega ogleda se u nekim okolnostima:

- uro- i genitalni sistem razvijaju se iz iste osnove, ostajući u trajnoj anatomske i funkcionalnoj vezi;
- bubreg se razvija po određenom genetičkom kodu;

Adresa autora: dr sc. dr Rade R. Babić, radiolog, subspecijalista iz digestivne radiologije, Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija. E-mail: gordanasb@mts.com

- najkritičniji period u nastanku anomalija bubrega su prva četiri meseca embrionalnog života;
- brojni progenetički i metagenetički faktori u periodu organogeneze urogenitalnog sistema svojim delovanjem remete u manjem ili većem stepenu uobičajeno normalno formiranje i razvoj bubrega.

Mnoge od anomalije bubrega su po individuu od izuzetnog značaja. Manje ih je inkompatibilno sa životom, a znatan broj ih bitno utiče na dužinu života, budući da ih većina predstavlja solidnu podlogu za nastanak i razvoj komplikacija (kalkuloza, infekcija, maligna alteracija i dr.).

Najveći broj anomalija bubrega su klinički asimptomatske i dijagnostikuju se slučajno, radiološkim metodama pregleda. Radiološke metode pregleda su u dijagnostici anomalija bubrega suverene, dominantne i bez premca. U svakodnevnoj primeni su: nativna rendgenografija urotrakta, intravenska urografija (IVU), ehosonografija (EHO) bubrega, renalna angiografija, kompjuterizovana tomografija (CT) bubrega, magnetna rezonanca (MR) bubrega, scintigrafija bubrega, pozitron emisijna tomografija (PET) bubrega i druge radiološke metode pregleda bubrega i urosistema [1-19].

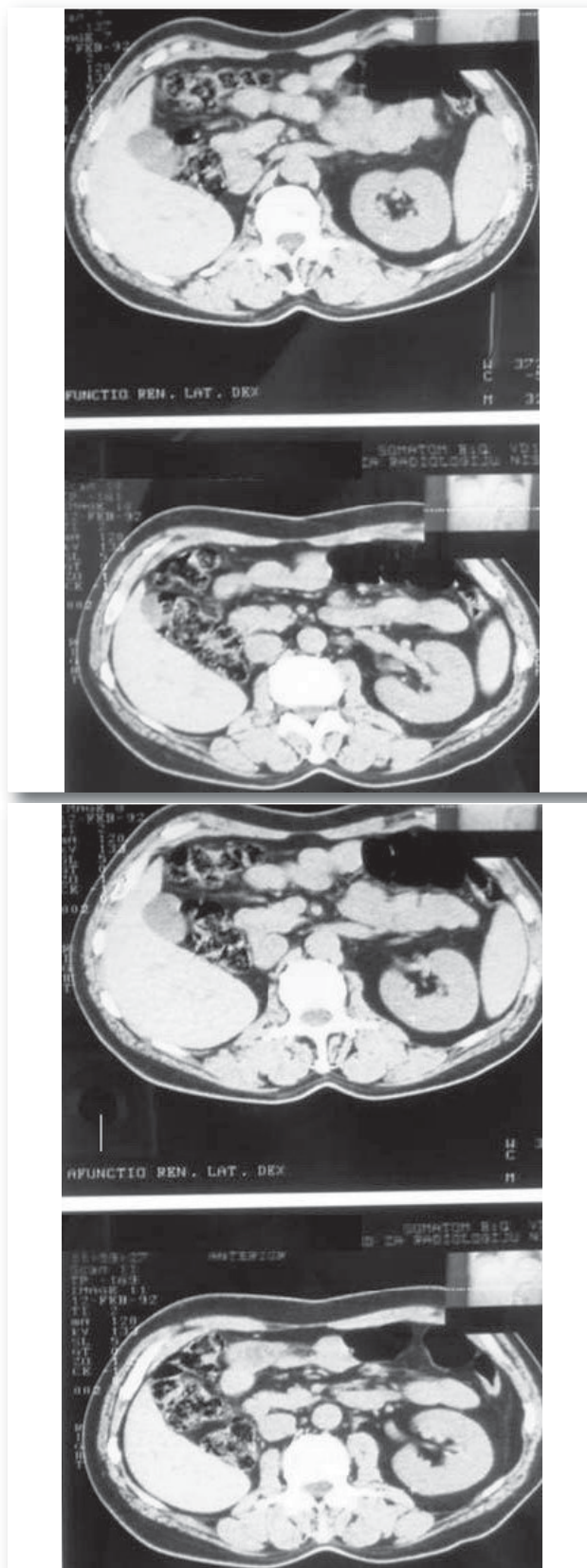
Naš rad

Cilj rada je da prikaže rendgensku sliku, brojnost i raznovrsnost anomalija bubrega i vrednost pojedinih radioloških metoda pregleda u dijagnostici anomalija bubrega.

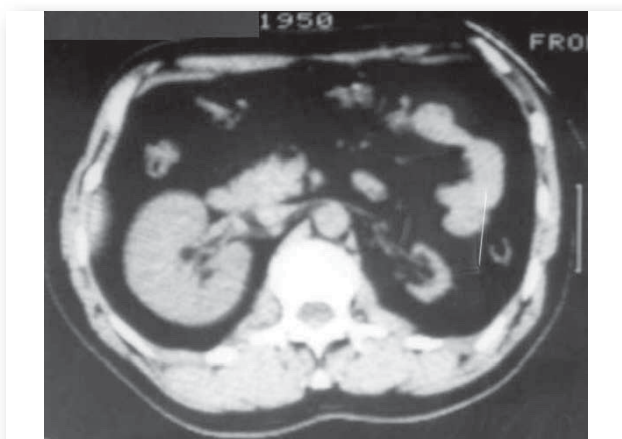
Materijal rada čine 19.000 IVU pregledanih bolesnika u Centru za radiologiju UKC Niš, u periodu od 1990 do 2021. godine i literaturna saopštenja autora i koautora i višegodišnje iskustvo u struci.

Kada je nalaz sa urografije nalagao, pregled je u izvesnog broja bolesnika dovršavan nefrotomografijom po Evansu, ultrazvukom, kompjuterizovanom tomografijom, renalnom angiografijom, magnetnom rezonancom, scintigrafijom i drugim radiološkim metodama pregleda.

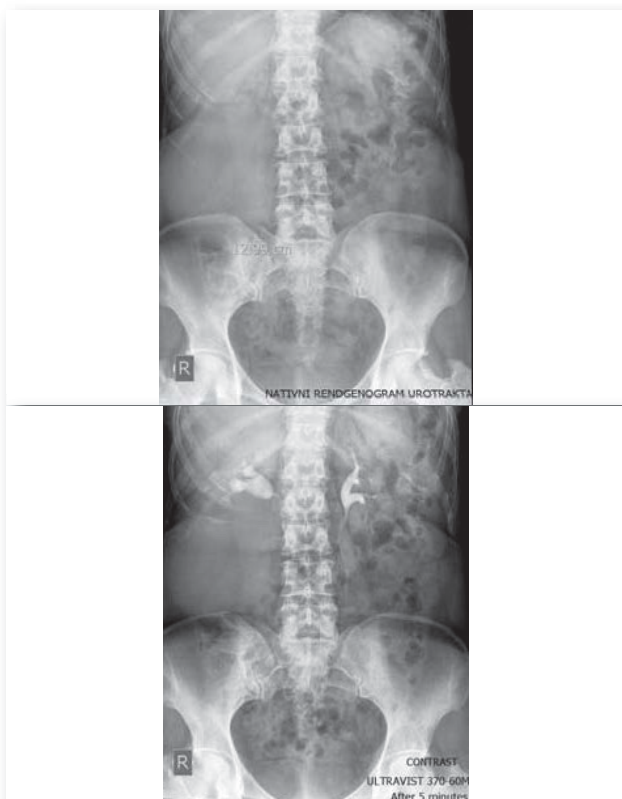
Ilustrujemo radiološke nalaze izvesnih anomalija bubrega.



Slika 1. Agenezija desnog bubrega udružena sa kongenitalnom kompenzatornom hipertrofijom levog bubrega. Metoda pregleda: Nativna CT urotrakta. Radiološki nalaz: Desni bubreg i njegova vaskularna peteljka nedostaju. Levi bubreg je urednog položaja, voluminozan, kompenzatorno hipertrofisao, oštro ocrtane konture, homogenog parenhima, uredne vaskularne peteljke.



Slika 2. Hipotrofičan levi bubreg sa kongenitalnom kompenzatornom hipertrofijom desnog bubrega. Metoda pregleda: Nativna CT urotrakta. Radiološki nalaz: Levi bubreg je urednog položaja, smanjenog volumena, oštro ocrtane konture, hipotrofičan, homogenog parenhima, uredne vaskularne peteljke. Desni bubreg je urednog položaja, voluminozan, kompenzatorno hipertrofičan, oštro ocrtane konture, homogenog parenhima, uredne vaskularne peteljke.



Slika 3. Cista desnog bubrega. Levi bubreg je udvojen, rašljastog pijelona. Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®. Metoda pregleda: Digitalna nativna rendgenografija urotrakta i IVU. Radiološki nalaz: U donjem polu desnog bubrega okrugla, mekotkivna, homogena, oštro delineirana mekotkivna senka dijametra 13 cm, kontrastno se ne prebojava, deformiše bubreg i njegov pijelokaliksnu sitem. Opisana promena odgovara cisti za donji pol desnog bubrega. Levi bubreg je ortotopičnog mesta, urednog oblika, oštro ocrtane konture, funkcionalan, udvojenog pijelokaliksnog sistema, rašljastog pijelona, sa dominacijom gornjeg pijelokaliksnog sistema, urednih malih čašica.



Slika 4. Medijalna i ilijačna ektopija levog bubrega udružena sa ventralnom malrotacijom i kongenitalnim megaliksimama za gornji pol bubrega. Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®. Metoda pregleda: Digitalna nativna rendgenografija urotrakta i IVU. Radiološki nalaz: Levo, sagitalno, ispred sakralne kosti, u visini ilijačnih kostiju ektopično postavljen bubreg, ventralno malrotiran, ovalnog izgleda, oštro delineirane konture, funkcionalan, ventralno malrotiranog razgranatog pijelokaliksnog sistema, čije su male čašice za donji pol bubrega urednog izgleda, dok su male čašice za gornji pol bubrega ektatično deformisane izgleda rascvetanog krina. Ureter ektopičnog bubrega je skraćenog toka, dijametra u granicama normale, prohodan, uliva se ortotopičnim ušćem u mokraćnu bešiku. Desni bubreg je urednog položaja, oblika, veličine, funkcionalan razgranatog pijelokaliksnog sistema, urednog uretera. Mokraćna bešika je urednog položaja, oblika, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjena kontrastnim sredstvom.



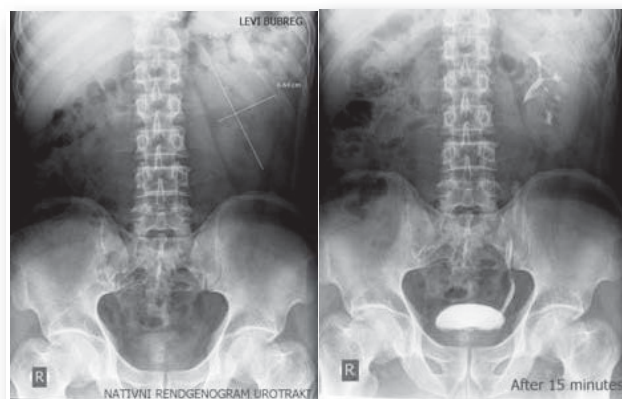
Slika 5. Desnostrana heterolateralna ektopija sa fuzijom udružena anomalijom oblika bubrega. Kontrastno sredstvo: Omnipaque 300®. Metoda pregleda: Analogna nativna rendgenografija urotrakta i IVU. Analogni urogram u toku 10 minuta. Radiološki nalaz: Leva bubrežna loža je prazna. Desno paravertebralno u visini od L1 do L5 pršljena nepravilna, jasno ocrтана, funkcionalna renalna masa, koju čine gornji ortotopičan desni bubreg i donji ektopičan levi bubreg. Bubrezi su fuziono povezani tako da se ortotopičan bubreg spaja donjim polom sa gornjim polom ektopičnog bubrega. Gornji ortotopičan bubreg je uredno malrotiran, dok je donji ektopičan bubreg ventralno malrotiran. Pijelokaliksni sistem za gornju bubreg je razgranat, urednih čašica i pijelona, dok je donji pijelokaliksni sistem ventralno malrotiran, urednih čašica. Ureter za gornji bubreg je urednog položaja, oštro ocrтane konture, prohodan, uliva se ortotopičnim ušćem u mokraćnu bešiku, dok je ureter za donji ektopičan bubreg skraćenog toka, usmeren koso naniže, prelazi preko središnje linije na suprotnu kontralateralnu, za njega urednu stranu i uliva se u mokraćnu bešiku ortotopičnim ušćem. Mokraćna bešika je uredne urografske prezentacije.



Slika 6. Kongenitalni megakaliksi za gornji pol desnog bubreza i interpolarna cista levog grbavog bubrega. Kontrastno sredstvo: Telebrix 300®. Metoda pregleda: Analogna nativna rendgenografija urotrakta i IVU. Radiološki nalaz: Desni bubreg urednog je položaja, oblika, oštro ocrтane konture, funkcionalan, urednih čašica za donji pol, dok su čašice za gornji pol deformisane, dilatirane, oblika rascvetanog krina. Levi bubreg urednog je položaja, oštro ocrтane konture, funkcionalan, angulirane lateralne konture, narušenog izgleda, poprimajući izgled grbe. U interpolarnom i lateralnom delu bubrega defekt u kontrastno homogeno prebojenom parenhimu, jasne i oštro ocrтane konture, dijametra 5 cm, koja angulira i elongira lateralnu konturu bubrega i narušava njegov izgled. Opisana promena odgovara cisti. Male čašice su urednog oblika i poput kandži orla obuhvataju i obgrljuju cistu.



Slika 7. Udvojen levi bubreg i ureter. Kontrastno sredstvo: Urovist 300®. Metoda pregleda: Analogna IVU. Analogni urogram u toku 15 minuta. Radiološki nalaz: Levi bubreg urednog položaja, elongiran, funkcionalan, homogeno prebojenog parenhima, udvojenog pijelokaliksni sistema sa dominacijom gornjeg. Donji pijelokaliksni sistem recisiv. Male čašice oba pijelokaliksni sistema urednog su oblika. Svaki pijelokaliksni sistem levog bubrega ima vlastiti ureter. Desni bubreg i njegov ureter i mokraćna bešika uredne su urografske prezentacije.



Slika 8. Agenezija desnog bubrega. Levi bubreg kongenitalno hipertrofičan udružen sa ipsilateralnim prekobrojnim hipotrofičnim bubregom i rašljastim ureterom. Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®. Metoda pregleda: Digitalna nativna rendgenografija urotrakta i IVU. Radiološki nalaz: Desna bubrežna loža prazna, ispunjena crevnim vijugama. Levi bubreg je ortotopičnog mesta, oštro ocrтane konture, voluminozan, funkcionalan, kompenzatorno hipertrofičnog homogeno prebojenog parenhima, razgranatog pijelokaliksni sistema, urednih čašica. Ispod donjeg pola levog bubrega, paravertebralno u visini L5 pršljena, ispred gornje konture sakroilijalnog zgloba vizuelizuje se ovalna kontrastna formacija dijametra 15 mm koja odgovara hipotrofičnom prekobrojnom bubregu. Ovaj bubreg ima vlastiti ureter sa kojim formiraju zmijoliku formaciju, koja se spaja sa ureterom gornjeg ortotopičnog bubrega u visini donje konture sakroilijalnog zgloba obrazujući ureter rašljastog izgleda (Y- ureter) koji se uliva ortotopičnim ušćem u mokraćnu bešiku.



Slika 9. Desni rašljasti ureter sa slepom rašljom. Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®. Metoda pregleda: Analogna nativna rendgenografija urotakta i IVU. Analogni urogram u toku 15 minuta. Radiološki nalaz: Bubrezi su ortotopičnog mesta, oštro ocrtane konture, funkcionalni, homogeno prebojenog parenhima, razgranatog pijelokaliksnog sistema, urednih čašica i pijelona. Desni ureter je rašljast sa slepom medijalnom rašljom u visini transversalnog nastavka L5. Levi ureter i mokraćna bežika uredne urografske prezentacije.



Slika 10. Dendritični i višebrojni pijelokaliksni sistemi oba bubrega. Kontrastno sredstvo: Ultravist 370®. Metoda pregleda: Analogna IVU. Radiološki nalaz: Bubrezi su ortotopičnog mesta, elongirani, oštro ocrtane konture, funkcionalni, homogeno prebojenog parenhima, razgranatih dendritičnih pijelokaliksnih sistema, urednih malih čašica. Pijelokaliksni sistem za desni bubrež rašljast, razgranatog, dendritičnog izgleda sa dominacijom gornjeg u kojem se izdvajaju tri nezavisna pijelokaliksna sistema. Dakle, desni bubrež poseduje četiri pijelokaliksna sistema sjedinjena u jedno zajedničko razgranato stablo poput suvog drveta. Pijelokaliksni sistem za levi bubrež je utrostručen sa skoro jednakim brojem urednih malih čašica.

Diskusija i zaključak

Krivec navodi da se anomalije bubrega registruju kod 2-5% svih bubrežnih bolesnika [16]. Ruckij i Mihajlov navode da anomalije urosistema čine oko 30% svih anomalija, dok anomalije bubrega čine 2-4% [18]. Dees, prema navodima Goldnera i Panića, na 1.410 urografskih pregleda registruju 9,6% malformacija gornjeg dela urosistema [17]. Babić na seriji od 3.000 urografskih pregledanih bolesnika registruje anomalije bubrega kod 16,6% bolesnika [2].

Radiološka slika anomalija bubrega je patognomična.

Radiološke metode pregleda u dijagnostici anomalije bubrega su neizostavne i među drugim dijagnostičkim metodama pregleda suverene, dominantne i bez konkurencije. Među vrednim radiološkim metodama pregleda kao što su MR, CT, UZ i dr. radiološke metode pregleda, IVU je zadržala vodeću poziciju zahvaljujući u prvom redu mogućnosti anatomske i funkcionalne vizuelizacije bubrega i urosistema u celini. IVU najbolje se postiže vizuelizacija urosistema, posebno pijelokaliksnog sistema i uretera.

Literatura

1. Babić RR: Radiološka slika kongenitalnih anomalija bubrega. Magistarski rad: Medicinski fakultet u Nišu; 1994.
2. Babić RR: Radiološka slika anomalija bubrega. Monografija. Niš : Grafika Galeb; 1996.
3. Babić MR., Stanković G, Babić RR: Urografija kod dece – dijagnostička korist i opasnosti. Zbornik radova XXVI pedijatrijskih dana Niša. 1987: 147-155.
4. Babić RR: Radiološka slika hipoplastične čašice bubrega. Acta Medica Medianae 1996; 1: 99-102.
5. Babić RR: Algoritam radioloških metoda pregleda pri dijagnostici anomalija bubrega. Zbornik radova Jugoslovenskih pedijatrijskih dana ,96 sa međunarodnim učešćem. Niš. 1996: 38-40.
6. Babić RR, Babić RM, Govedarović N, Babić D, Panić L: Ektopija bubrega-incidenca i raznovrsnost. Zbornik radova jugoslovenskih pedijatrijskih dana ,96 sa međunarodnim učešćem. Niš. 1996: 41-42.
7. Babić RR: Kongenitalne anomalije oblika bubrega – radiološka istraživanja. Acta Medica Medianae 1997; 4: 73-81.
8. Babić RR, Petković V, Radovanović Z, Milatović S, Babić MR, Đorđević V, Mitrović D, Mitov S: Izgled pijelokaliksnog sistema kod izvesnih obolenja urotakta. Radiološki Arhiv Srbije 1999; 2: 217-225.
9. Babić RR, Radovanović Z, Milatović S, Babić MR: Radiološki aspekti anomalija urosistema. U: Spira

- Strahinjić, urednik. Nefrologija – principi i praksa. Niš : Medicinski fakultet u Nišu-Pelikan Print; 2001: 189-207.
10. Babić RR, Radovanović Z: Radiološke metode pregleda u dijagnostici urosistema. U: Spira Strahinjić, urednik: Nefrologija – principi i praksa. Niš : Medicinski fakultet u Nišu-Pelikan Print; 2001: 215-220.
 11. Babić RR, Babić S, Marjanović A: Morbus Lenarduzzi – prikaz bolesnika. Apollinem medicum et aesculapium 2015;13 (4): 11-13.
 12. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Pavlović DM, Babić N, Pavlović ML: Etičnost informacione tehnologije u kliničkoj i radiološkoj praksi. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2018; 16 (3): 25-29.
 13. Babić RR: Retki varijeteti anomalija bubrega. Zbornik radova 9. godišnjeg sastanaka radiologa Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem. Tara; 2003.
 14. Babić RR: The appearance of pyelocalical systemin urotract diseases at 10.000 urographies. Zbornik radova Balkan radiology forum 2003. Herceg Novi; 2003.
 15. Babić RR, Babić S: Slepa rašlja rašljastog uretera – Prikaz bolesnika. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2013; 11 (3): 1-4.
 16. Krivec O: Medicinska enciklopedija. Zagreb: Leksikograski zavod FNRJ; 1963.
 17. Goldner B, Panić I: Klinička rendgenologija urinarnog sistema. Beograd : Medicinska knjiga Beograd-Zagreb; 1985.
 18. Ruckij VA, Mihajlov AN: Rendgeno-dijagnostičeskii atlas. Višejšaja škola. Minsk : Višejšaja škola; 1987.
 19. Stojkov J, Berić M: Redkie anomalii poček. II siezd urologov Ukrainii. Kiev; 1979: 39.

PRIKAZ SLUČAJA

Primljeno: 2. II 2022.

Prihvaćeno: 13. II 2022.

MIOKARDNI MOST KAO UZROK
AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Miodrag Miladinović, Jelena Stoičić

Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom,
Koronarna jedinica, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Miokardni most (MB-myocardial bridge) je urođena anomalija kod koje sloj miokardnih vlakana pre pokriva intramiokardni tok epikardnog segmenta koronarne arterije, uzrokujući sistolnu kompresiju. Obično se javlja na putu leve prednje descendente arterije i klasifikuje se kao površini, intermedijarni ili duboki tip. U većini slučajeva smatra se benignim stanjem, ali može biti povezan sa ozbiljnim srčanim događajima, poput infarkta miokarda i iznenadne srčane smrti. Predstavljamo slučaj 42-godišnje žene koja je primljena u našu bolnicu sa anginoznim bolom, slabošću i trnjenjem u levoj ruci, bez elektrokardiografskih (EKG) znakova akutnog koronarnog sindroma (AKS). Na koronarnoj angiografiji pronašli smo značajno miokardno premošćavanje leve prednje descendente arterije tokom sistole. Kao redak, miokardni most se lako može prevideti kao uzrok angine, ishemije miokarda, akutnog koronarnog sindroma, sinkope i srčane smrti. Ovaj slučaj naglašava značaj uključivanja miokardnog mosta pri diferencijalno-dijagnostičkoj obradi pacijenta sa bolom u grudima.

Ključne reči: miokardni most, leva prednja descendna arterija, akutni koronarni sindrom

SUMMARY

A myocardial bridge (MB) is a congenital anomaly characterized by muscles overlying the intramyocardial course of an epicardial coronary artery segment, leading to systolic compression. It usually occurs on the path of the anterior descending artery and is classified as superficial, intermediate or deep. MB is considered a benign condition in most cases, but has been associated with serious cardiac events such as myocardial infarction and sudden death. We present the case of a 42-year-old woman who was admitted to our hospital with angina, weakness and tingling sensation in the left arm, without electrocardiogram (ECG) signs of acute coronary syndrome (ACS). On coronary angiography, we found significant myocardial bridging in the left anterior descending artery during systole. Due to rarity, MB is often overlooked as an aetiology for angina, myocardial ischaemia, acute coronary syndrome, syncope and cardiac death. This case highlights the importance of broadening the differential to include myocardial bridge in the work-up for chest pain.

Key words: myocardial bridge, left descending coronary artery, acute coronary syndrome

Uvod

Kao često neprepoznat uzrok akutnog infarkta miokarda sa "normalnim" koronarnim arterijama (neokluzivni/netrombotski infarkt miokarda), miokardni most (myocardial bridge) predstavlja kongenitalnu anomaliju toka koronarnih arterija. Njegova osnovna hemodinamska karakteristika je sistolna ili sistolno-dijastolna kompresija intramiokardnog segmenta koronarne arterije, najčešće medijalnog segmenta leve prednje descendente arterije (mid LAD), sa manjim ili većim stepenom dinamskog suženja [1-3].

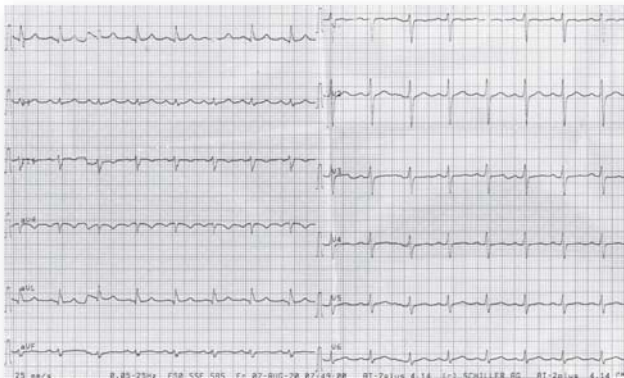
Naime, koronarne arterije čoveka i njihove primarne i sekundarne ventrikularne grane imaju najčešće subepikardni tok i normalno ne zalaze u miokard, sve dok se ne granaju u manje bočne i završne grane, a one u arteriole i kapilare. Izuzetak od ovog pravila predstavljaju prednje i zadnje septalne grane koje prodiru kroz interventrikularni septum, ali se njihov lumen ne menja tokom srčanog ciklusa. Kraći ili duži segment epikardne koronarne arterije ili njene grane može biti prepokriven i/ili obavljen slojem miokardnih vlakana, pa se može reći da koronarna arterija na svom putu "ponire" u miokard, a potom se "vraća" u subepikard. Mišićna vlakna koja prekrivaju koronarnu arteriju čine

Adresa za korespondenciju: dr Jelena Stoičić, Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Koronarna jedinica, Leskovac, Srbija.
E-mail: j.stoicic85@gmail.com

miokardni most (myocardial bridge), dok se intramiokardni segment arterije naziva tunelovana arterija (tunneled artery) [4, 5].

Prikaz slučaja

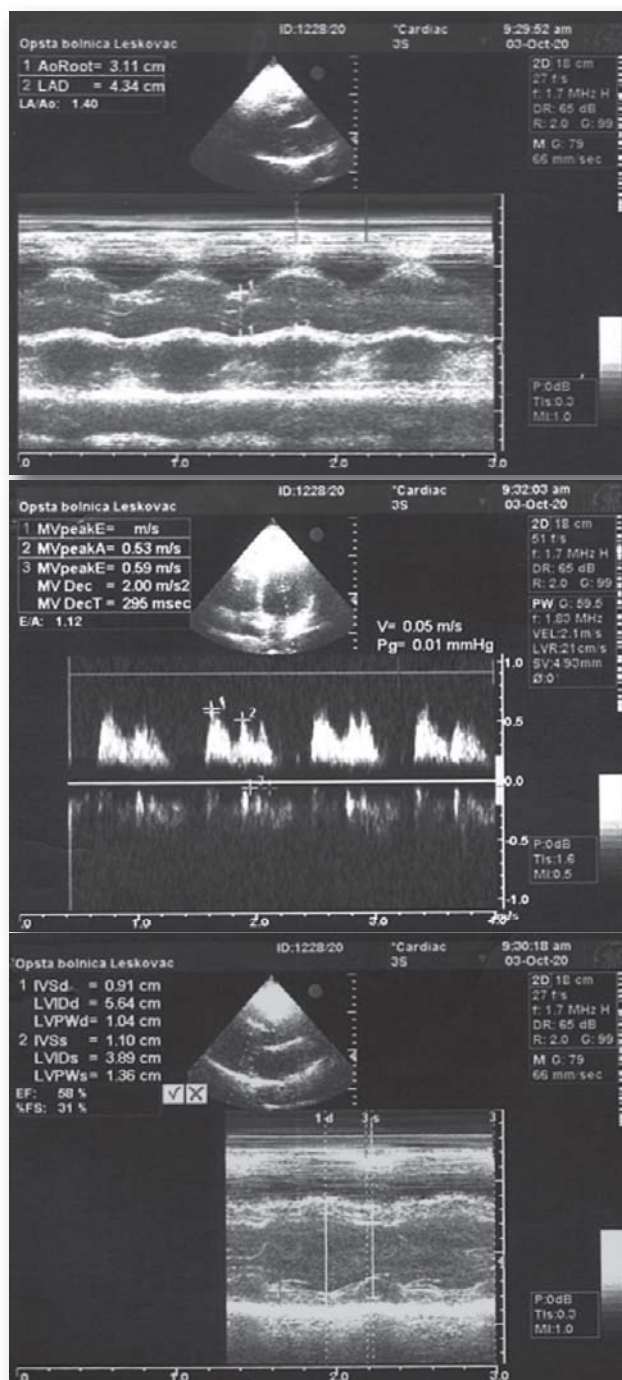
Četrdeset dvogodišnja pacijentkinja primljena je kao hitan slučaj u koronarnu jedinicu Opšte bolnice Leskovac zbog bola u grudima po tipu stezanja, slabosti i trnjenja leve ruke u trajanju od 15 minuta. Bol nije provociran prethodnim fizičkim ili emocionalnim stresom. Pri prijemu negira da je ranije imala slične tegobe. Već deset godina leži se od povišenog krvnog pritiska. Dijagnoza arterijske hipertenzije postavljena je nakon druge trudnoće. Pacijentkinja nije redovno uzimala propisanu terapiju i nije se pridržavala odgovarajućeg režima ishrane. Hereditarno je opterećena kardiovaskularnim bolestima i gojaznošću, bez štetnih životnih navika.



Slika 1. EKG slika leve srčane osovine, sinusne tahikardije i aplatiranih T talasa u prekordijalnim odvodima

Pri pregledu bolesnica je svesna, orijentisana u vremenu, prostoru i prema ličnostima, eupnoična, bez perifernih edema, gojazna po opštem tipu, koža i vidljive sluzokože bleđe prebojene. Auskultacijom nad plućima čuje se normalan disajni šum bez propratnog nalaza, akcija srca ritmična, tonovi su jasni, bez šumova, TA je 150/80 mmHg, srčana frekvenca 100/min, elektrokardiogram sa sinusnim ritmom, levom osovinom srca, frekvencom 95/min. i aplatiranim T talasima u prekordijalnim odvodima (Slika 1). Hematološkim analizama verifikuje se laka anemija, uz ostale parametre u granicama referentnih vrednosti. Biohemijskim analizama izmere-

na je koncentracija serumske laktat dehidrogenaze 681 U/L, C-reaktivnog proteina 5,9 mg/L, D-dimera 0,19 mg/L, serumskog troponina I inicijalno 0,13 ng/ml, sa kasnijim porastom koncentracije na 29,58 ng/ml. Ponovljenim analizama verifikuje se i porast koncentracije kreatin kinaze sa 122 U/L na 933 U/L.

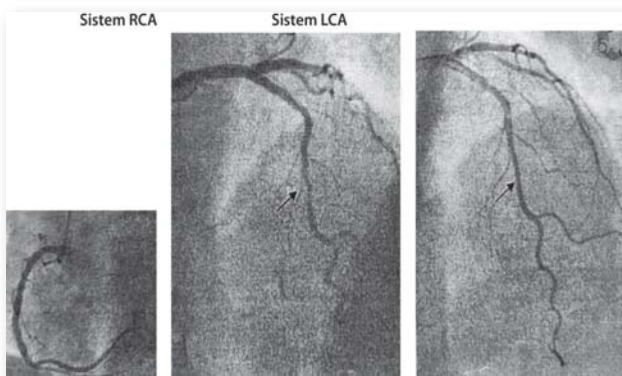


Slika 2. Ehokardiografski nalaz pacijentkinje

Ehokardiografski leva komora je urednog dijametra EDD/ESD 5,5/3,8 cm, uredne debljine

zidova 0,9/0,9 cm, očuvane globalne kontraktilne funkcije, EF je 58%, FS 31%, bez jasno uočljivih segmentnih ispada u kinetici. Transmitralni protok uredan. Uočava se MR do 1+. Aorta urednog dijametra u korenu, aortna valvula trovelarna, uredne separacije, uredne koaptacije. Desne srčane šupljine su urednih dimenzija, perikard slobodan (Slika 2).

Zbog inicijalne prezentacije bolesti sa kliničkom slikom akutnog infarkta miokarda, nakon adekvatne medikamentne pripreme, učinjena je invazivna kardiološka procedura sa koronarografskim nalazom epikardnih koronarnih arterija bez značajnih suženja i sa prisutnim mišićnim mostom u medijalnom segmentu leve prednje descendente arterije (bridging), desna koronarna arterija RCA) je dominantna (Slika 3). Procedura je protekla bez komplikacija.



Slika 3. Koronarografski nalaz sa prisutnim mišićnim mostom u medijalnom segmentu leve prednje descendente arterije (bridging)

Pacijentkinja je lečena dvojnog antiagregacionom terapijom, atorvastatinom, beta adrenergičkim blokatorom, ACE inhibitorom. U toku hospitalizacije je ritmički i hemodinamski stabilna, bez rekurentnih anginoznih tegoba. Upućena je ustanovu tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite radi donošenja odluke o stentingu dela LAD, ugroženog miokardnim mostom, koji je značajnom ishemijskom i nekrozom pokazao funkcionalnu značajnost.

Diskusija

Koronarna angiografija uprkos nedostacima ostaje zlatni standard za dijagnozu miokardnog mosta u medijalnom segmentu LAD [6, 7]. Tipičan angiografski nalaz karakteriše sistolna kom-

presija intramiokardnog segmenta koronarne arterije sa funkcionalnim suženjem lumena koje nestaje tokom diastole - fenomen davljenja ili milking effect [8]. Kod angiografskih studija učestalost miokardnog mosta sreće se u 0,5-16%, ali postoji značajna limitiranost u detekciji ove anomalije toka koronarnih arterija u smislu dvodimenzionalne slike. Najbolje se detektuje u RAO 30° (right anterior oblique) projekciji. U anatomskim studijama je češća (15-80%), gde jedna ili više epikardnih arterija imaju anomalni pravac pružanja kroz miokard [9]. Varirajuća je dužina "tunelovane" arterije (10-50 mm), pre nego što se ponovo pojave na epikardnoj površini srca. Kriterijum za definiciju je zahvaćenost, poniranje 20 mm epikardne arterije ispod miokardnih vlakana. Leva prednja descendenta i zadnja descendenta arterija (PDA) se pružaju kroz interventrikularne sulkuse (prednji i zadnji) i podložniji su poniranju kroz snažnu komorsku mišićnu masu, za razliku od leve cirkumfleksne arterije (LCx) i desne koronarne arterije, čiji je pravac pružanja kroz pretkomorski žleb (sulcus coronarius) i tanka pretkomorska muskulatura ih ne može komprimovati pri kraćem ili dužem "tunelovanom" toku [4].

Kompjuterizovana angiografija koronarnih arterija (CTCA) ima veću senzitivnost od koronarne angiografije (58% prema 13-16%) i ovom metodom se razlikuju površni od dubokog i intrakavitarnog tipa miokardnog mosta [6].

Procena koronarnog protoka (rezerve) vrši se transtorakalnom doppler eho kardiografijom (TDE). Primenom ove metode, koronarni protok (i rezerva) se mere u bazalnim uslovima i tokom vazodilatacije intravenskom primenom adenozi- na ili dobutamina. Cut-off (granična vrednost) za koronarnu rezervu protoka (CFR) je manja od 2 i dokazuje funkcionalnu značajnost opstrukcije (stenoze, kompresije, ektazije) protoku krvi u distalni deo ispitivane arterije (uglavnom LAD i LCx) [5].

Frakciona rezerva protoka (FFR) je najpreciznija metoda u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta na LAD. Predstavlja odnos intrakoronarnog pritiska izmerenog distalno od stenozne (kompresije) i aortnog pritiska

u uslovima maksimalne hiperemije (vazodilatacije) postignute intravenskim ili intrakoronarnim ubrizgavanjem adonozina ili dobutamina. Dijastolni FFR (ima najbolju korelaciju) i dobija se merenjem odnosa dijastolnog pritiska distalno od miokardnog mosta sa dijastolnim pritiskom anterogradno u uslovima stimulacije dobutaminom. Ima najbolju korelaciju sa kliničkim manifestacijama ishemijske bolesti srca kod postojanja miokardnog mosta. Morfološki izgled i funkcionalna značajnost se dokazuju intravaskularnim ultrazvukom (IVUS) i optičkom koherentnom tomografijom (OKT). Studije supokazale da je sistolna kompresija LAD ekscentrična, a miokardni most ima izgled polumeseca (half moon sign) [10, 11].

Kod naše pacijentkinje načinjena je koronarna angiografija sa nalazom sistolne kompresije intramiokardnog segmenta koronarne arterije i funkcionalnog suženja lumena tokom dijastole - fenomen davljenja. Miokardni most pozicioniran je u medijalnom segmentu LAD i odgovara dubokom (intramuralnom) tipu miokardnog mosta gde je intramiokardni segment LAD lokalizovan ispod međukomorskog žleba, u dubljim slojevima septuma. Kompresija lumena kod ovog tipa je značajna, sa posledičnom ishemijom miokarda i prisustvom ožiljne fibroze "contraction band necrosis"[1]. Postoje još dva tipa miokardnog mosta. Kod površnog (superficialnog) tipa intramiokardni segment LAD se nalazi u međukomorskom žlebu i obično je asimptomatski. Kod intrakavitarnog (desni ventrikularni) tipa intramiokardni segment LAD je lokalizovan duboko ispod međukomorskog žleba, prolazi kroz prednji zid desne komore, nekada i kroz šupljinu desne komore [1, 12].

Kod postojanja simptomatskog miokardnog mosta potrebno je detektovati ishemiju miokarda i potvrditi njegovu funkcionalnu značajnost sledećim neinvazivnim metodama:

- EKG u bolu,
- biohemijska evaluacija,
- test fizičkim opterećenjem (TFO),
- stres eho test [12].

U našem slučaju, kod bolesnice je urađena elektrokardiografija bez jasnih znakova akutnog koronarnog sindroma. Međutim, miokardni most je simptomatski i klinički prezentovan slikom akutnog infarkta miokarda, sa biohemijskom verifikacijom visokih koncentracija serumskih markera nekroze kardiomiocita.

Poremećena hemodinamika koronarnog protoka pri postojanju miokardnog mosta javlja se u vidu retrogradnog toka krvi proksimalno od njegove lokalizacije. Ovakav bidirekcion i turbulentni (nelaminarni) protok, sa razvojem niskog i oscilatornog shear stresa, činilac je nastanka ateroskleroze. U endotelu sa takvim protokom ($\text{shear stress} < 1,5 \text{ N/m}^2$) je smanjena produkcija antiaterogenog NO. Endotelne ćelije u nivou samog miokardnog mosta su vretenaste, sa visokom produkcijom NO zbog uticaja visokog shear stresa ($1,5 - 7 \text{ N/m}^2$) i paradokasno je segment arterije u nivou miokardnog mosta zaštićen od ateroskleroze, ali stvara predilekciono mesto za nastanak plaka i tromba u proksimalnom delu LAD, na samom "ulazu" u miokardni most [13].

Uzroci infarkta u miokardnom mostu mogu biti sledeći:

- sistolna dugotrajna kompresija sa sporom i nepotpunom dekompresijom tokom dijastole, a samim tim i sa sporim oporavkom dijastolnog protoka;
- produženi koronarni spazam (endotelna disfunkcija) proksimalnog segmenta arterije;
- plak na "ulazu" u miokardni most mid LAD sa prolaznim ili trajnim trombnim masama;
- spontana disekcija istanjenog zida na mestu MM koji trpi česte i jake kompresije [4].

Možemo pretpostaviti da je u našem slučaju dominantan prvi mehanizam, moguće udružen sa produženim koronarnim spazmom i endotelnom disfunkcijom proksimalnog segmenta LAD. Definitivnu potvrdu možemo očekivati nakon dopunskih pretraga.

Medikamentna terapija se primenjuje u lečenju simptomatskih bolesnika sa izolovanim miokardnim mostom. Beta blokatori zbog negativnog hronotropnog i inotropnog dejstva produža-

vaju dijastolu, te smanjuju sistolnu kompresiju intramiokardnog segmenta LAD. Kalcijumski antagonisti preveniraju vazospazam i ne izazivaju horizontalni steal - fenomen "krađe" (dilatacija drugih epikardnih koronarnih arterija) kao nitrati, koji su kontraindikovani kod postojanja miokardnog mosta [12]. Perkutana koronarna intervencija (PCI): DE (drug eluting) stentovi smanjuju in-stent restenozu (intimalna heperplazija), koja nastaje mehaničkom povredom intime i medije prilikom ugradnje stenta. Međutim, nije redukovana pojava perforacije LAD i frakture stenta u intramiokardnom segmentu MM u LAD. (14) Hirurška terapija podrazumeva odstranjivanje premošćujućih miokardnih vlakana (miotomija) ili aorto-koronarni by-pass, ukoliko anginozne tegobe perzistiraju i pored optimalne medikamentne terapije ili PCI nije moguća [15, 16].

U skladu sa važećim terapijskim protokolom, u cilju prevencije vazospazma i produženja diastole srčanog ciklusa, kod naše pacijentkinje je nastavljeno lečenje beta blokatorom, kalcijumskim antagonistom, ACE inhibitorom, dvojnomo antiagregacionom terapijom i statinom, uz dobar odgovor na primenjenu terapiju pri redovnim kontrolama kardiologa. Eventualna ugradnja stenta na ugroženom delu LAD ili sprovođenje nekog od hirurških modaliteta lečenja razmatraće se nakon dopunskih testova u ustanovi terciarnog nivoa zdravstvene zaštite.

Zaključak

Miokardni most se lako može prevideti kao uzrok angine, ishemije miokarda, akutnog koronarnog sindroma, sinkope i srčane smrti. Prikazani slučaj naglašava značaj uključivanja miokardnog mosta pri diferencijalno-dijagnostičkoj obradi pacijenta sa bolom u grudima. Blagovremeno sproveden dijagnostički postupak i tačna dijagnoza garantuju pacijentu adekvatno lečenje, imajući u vidu sve opisane specifičnosti ovog retkog patomorfološkog entiteta.

Literatura

1. Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR, Lerman A, Rihal CS. Myocardial bridging. *European Heart Journal*. 2005; 26: 1159-1168.
2. Möhlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation*. 2002; 106: 2616-2622.
3. Kalaria, VG, Koradia N, Breall, JA. Myocardial Bridging: A Clinical Review. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2002; 57: 552-556.
4. Ferreira AG Jr, Trotter SE, König B Jr, Décourt LV, Fox K, Olsen EG. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. *Br Heart J*. 1991; 66: 364-367.
5. Tarantini G, Migliore F, Cademartiri F, Fraccaro C, Illiceto S. Left Anterior Descending Artery Myocardial Bridging: A Clinical Approach. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 68: 2887-2899.
6. Ko SM, Kim KS. Multidetector-row CT coronary angiographic finding of myocardial bridging. *Br J Radiol*. 2007; 80: 196-200.
7. Bendix K, Jensen JM, Poulsen S, Mygind N, Nørgaard BL. Coronary dual source multi detector computed tomography in patients suspected of coronary artery disease: prevalence of incidental extra-cardiac findings. *Eur J Radiol*. 2011; 80: 109-114.
8. De la Torre FLM, Aroche AR, Cabrera RJO, et al. Myocardial bridging (milking effect) in left anterior descending coronary artery causing acute coronary syndrome. *CorSalud*. 2017; 9: 45-49.
9. Sara J.D.S, Corban M.T, Prasad M et al. Prevalence of myocardial bridging associated with coronary endothelial dysfunction in patients with chest pain and non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention* 2020; 15: 1262-1268.
10. Tarantini G, Barioli A, Nai Fovino L, Fraccaro C, Masiero G, Illiceto S, Napodano M. Unmasking Myocardial Bridge-Related Ischemia by Intracoronary Functional Evaluation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018; 11 (6): e006247.
11. Sternheim D, Power DA, Samtani R, Kini A, Fuster V, Sharma S. Myocardial Bridging: Diagnosis, Functional Assessment, and Management: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78: 2196-2212.
12. Rogers I.S, Tremmel J.A, Schnittger I. Myocardial bridges: overview of diagnosis and management. *Congenit Heart Dis* 2017; 12: 619-623.
13. Ding H, Yang Q, Shang K, Lan H, Lv J et al. Estimation of shear stress by using a myocardial bridge-mural coronary artery simulating device. *Cardiology Journal*. 2017; 24 5: 530-538.
14. Roberts W, Charles S.M, Ang C et al. Myocardial bridges: a meta-analysis. *Clin Anat* 2021; 34: 5: 685-709.
15. Alsoufi B. Do not miss the bridge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 1627-1628.
16. Murtaza G, Mukherjee D, Gharacholou S.M et al. An updated review on myocardial bridging. *Cardiovasc Revasc Med* 2020; 21: 1169-1179.

Primljeno: 31. I 2022.

Revizija: 23. III 2022.

Prihvaćeno: 10. VI 2022.

ADAPTIVNA RADIOTERAPIJA KOD NEDIFERENTOVANOG KARCINOMA NAZOFARIKSNOG TIPRA - PRIKAZ SLUČAJA

Aleksandra Vrećić¹, Dalibor Tolić¹, Saša Popović²

¹. Zdravstveni centar Kladovo, Opšta bolnica, Služba onkologije, Kladovo, Srbija

². Zdravstveni centar Kladovo, Dom zdravlja, Kladovo, Srbija

SAŽETAK

Adaptivna radioterapija (ART) se definiše kao promena parametara lečenja na osnovu posmatranih anatomskih promena uzrokovanih tačnošću ponovnog pozicioniranja, smanjenju tumora, gubitkom telesne težine ili unutrašnjim kretanjem organa. Plan ART je da dovede do optimizacije doze zračenja kako na sam tumor tako i na okolne ugrožene strukture, da bi se sprečio nastanak kserostomije. Dokazano je da ART za karcinome glave i vrata smanjuje dozu na mandibulu i srednju dozu na parotidne žlezde i grkljan kod svih pacijenata. Sledi izveštaj o primeni ART kod nediferentovanog karcinoma nazofariksnog tipa, kod kojih dolazi do značajnog smanjenja doze na mandibulu i srednja doza na parotidne žlezde.

Ključne reči: adaptivna radioterapija, nediferentovan karcinom nazofariksnog tipa, parotidne žlezde

SUMMARY

Adaptive radiotherapy (ART) is defined as a change in treatment parameters based on the observed anatomical changes caused by the accuracy of repositioning, tumor reduction, weight loss or internal organ movement. The plan of ART is to optimize the radiation dose both to the tumor itself and to the surrounding endangered structures, in order to prevent the occurrence of xerostomia. ART for head and neck cancers has been shown to reduce the dose to the mandible and the mean dose to the parotid glands and larynx in all patients. The following is a report on the use of ART in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma, in which there is a significant reduction in the dose to the mandible and the average dose to the parotid glands.

Key words: adaptive radiotherapy, undifferentiated nasopharyngeal carcinoma, parotid glands

Uvod

Radioterapija modulirana intenzitetom (IMRT) je zasnovana na jednom početnom skeniranju kompjuterske tomografije (CT), dok se velike anatomske varijacije mogu uočiti tokom lečenja [1]. IMRT se odnosi na metodu radioterapije (RT) u kojoj prilikom zračenja pacijenta ne dovodi se isti intenzitet zračenja iz različitih uglova, već se vrši optimizacija raspodele doza.

Adaptivna radioterapija (ART) se definiše kao promena parametara lečenja na osnovu posmatranih anatomskih promena uzrokovanih tačnošću ponovnog pozicioniranja, smanjenju tumora, gubitkom telesne težine ili unutrašnjim kretanjem organa. Osnovni cilj je primena što većih doza na tumor i istovremeno poštediti susjednog zdravog tkiva i organa od rizika što se

postigne promenama ciljnih volumena usled smanjivanja tumora tokom sprovođenja RT kao i smanjenjem sigurnosnih margina, samim tim se vrši optimizacija plana, odnosno, modifikacija bilo kojeg od prvobitno planiranih parametara tokom lečenja [2-4].

Metode ART: 1. MV i KV portali (podrazumeva kontrolu korektne pozicije pacijenta), 2. Cone beam (kontrola korektne lokalizacije targeta i organa od rizika) i 3. CT (kontrola usled promene veličine targeta i anatomskih promena) (3). Savremene metode ART podrazumevaju svakodnevni CT koji se dobija pomoću CT skenera u sobi za pozicioniranje pacijenta neposredno pre isporuke frakcije. Metode koriste algoritme za različite nivoe kontrasta mekog tkiva i tumora sa primarnim ciljem otkrivanja promene volumena tumora (GTV) tokom sprovođenja RT.

Adresa autora: dr Aleksandra Vrećić, Zdravstveni centar Kladovo, Opšta bolnica, Služba onkologije, Kladovo, Srbija.
E-mail: alekvre@gmail.com

ART je donela dodatnu dimenziju lečenja pacijentima sa karcinomima glave i vrata i ima potencijal da spreči efekte grešaka u pozicioniranju i anatomskih promena-značajan gubitak težine ili dramatično smanjenje maligne adenopatije. Dokazano je da ART za karcinome glave i vrata smanjuje dozu na mandibulu i srednju dozu na parotidne žlezde i grkljan kod svih pacijenata [3, 5].

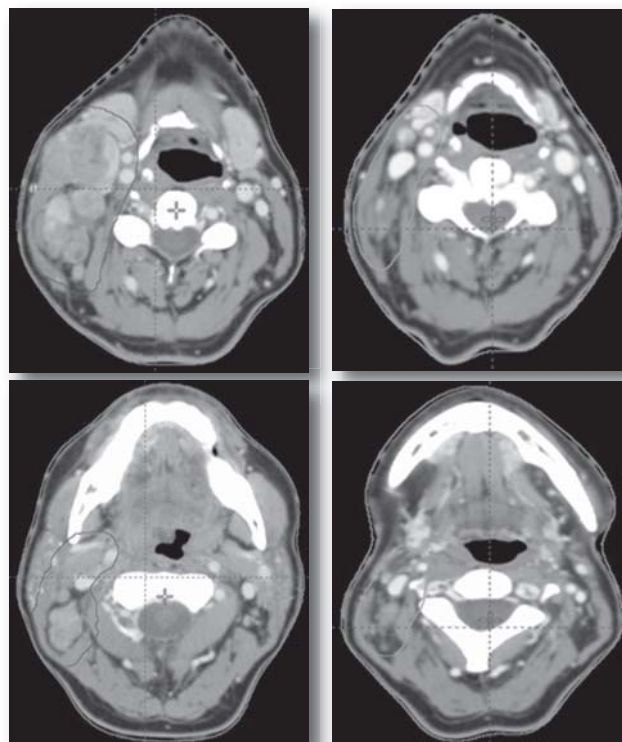
Prikaz slučaja

Pacijentkinja stara 50 godina, prve tegobe u vidu otežanog gutanja i bolova u vratu navodi od novembra 2018. godine.

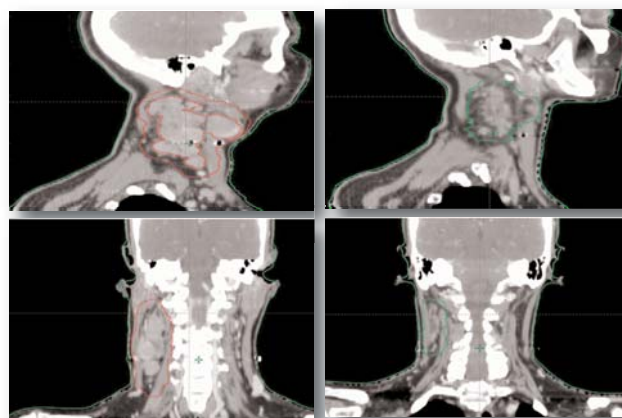
Na ultrasonografiji vrata opisuju se sa leve strane pojedinačne limfoglandule, ovalne sa hilusom veličine do 16x7 mm, na vratu sa desne strane prisutan veliki broj pojedinih i u konglomeratima ivičnih limfnih žlezda veličine 35x20 mm. Potom je odrađen MSCT vrata na kome se opisuje limfadenopatija obostrano, izrazito desno sa potiskivanjem tonzile put medijalno i pozadi, sa desne strane zahvatajući lateralni i posteriorni zid počevši od nazofarinksa, zahvatajući orofarinks prisutna hipodenzna promena koja postkontrastno prebojava intenzivno, dijametra aproksimalnog 34 x 35,4 x 47,5 (AP, LL, KK), opisana promena sužava orofarinks i pruža se prema podu usne duplje i korenu jezika. PH nalaz nakon biopsije limfnih nodusa odgovara nediferentovani karcinom nazofarinskog tipa (UCNT).

Pacijentkinja se prikazuje Konzilijumu za onkologiju koji indikuje sprovođenje RT uz hemoterapiju. Nakon uvida u dokumentaciju pacijentkinja se hospitalizuje na Odeljenje onkologije u ZC Kladovo radi optimizacija plana radioterapije. Donesena je odluka o sprovođenju ART zbog okolnih struktura koja se prilikom zračenja i smanjivanja početnog volumena tumora mogu naći u zračnom polju. Pacijentkinji je određena RT na Linac-u II sa TD 50 Gy u 25 frakcija na predeo nazofarinksa i vrata 3D konformalnom tehnikom, nakon sprovedene terapije ponovo je određena CT simulacija radi donošenja novog plana u odnosu na smanjivanje volumena tumora, određena je boost sa TD 20 Gy u 10 frakcija

samo na predeo nazofarinksa i predeo patološkog konglomerata desno, 3D konformalnom tehnikom.



Slika 1. a) CT simulacija pre započinjanja RT b) CT simulacija nakon sprovedenog I dela RT.



Slika 2. Optimizacija zračnog polja.

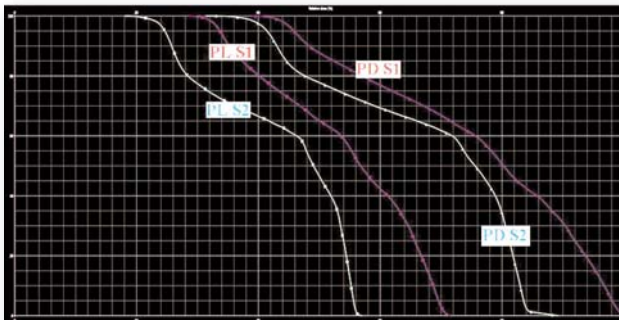
Optimizacija plana zračenja izvršeno je da bi se smanjila doza zračenja na ugrožene zona koje se nalaze u blizini tumorske mase. Smanjene doze zračenja na mandibulu i parotidne žlezde prikazano je na dijagramu broj 1 i dijagramu broj 2.

Analiza DVH je urađena na osnovu sumarnih planova S1 i S2. S1 sumarni plan prvog dela i boost-a na osnovu prvobitne CT simulacije I S2 suma planova prvog dela RT na osnovu prve CT

simulacije i boost-a na osnovu druge CT simulacije. Uočeno je značajno smanjenje doze na mandibulu i srednja doza na parotide; ostali parametri su bez značajnije razlike.



Dijagram 1. Analiza DVH na mandibuli.



Dijagram 2. Analiza DVH na parotidnim žlezdama.

Diskusija

Tehnologija i metode za ART značajno su napredovale u poslednjih nekoliko godina, a akumulirani klinički podaci pokazali su potrebu za ART-om u kliničkoj praksi. Za pacijente sa lokalno uznapredovalim HNC-om optimalna ART strategija koristi se za poštedu parotidne žlezde. ART koristi kod izbegavanje predoziranja parotidne žlezde [6, 7] i stoga smanjuje rizik od kserostomije [8]. Za kičmenu moždinu, smatralo se da je varijacija položaja glavni uzrok varijacije doze tokom zračenja, a ne sama veličina zračnog polja, sada postoje drugi dokazi u korist ponovnog planiranja i smanjivanja doze i polja [9]. Prednost ART-a za druge organe (submandibularne žlezde, usna šupljina) nije jasna zbog nedostatka podataka. ART je poboljšao lokalnu kontrolu u nerandomizovanim studijama [10, 11]. Retrospektivne studije pokazuju da je ART siguran i da može povećati lokalnu kontrolu i u manjoj meri poboljšati kvalitet života smanje-

njem toksičnosti [12]. Step en potrebe za ART zavisi od mnogo faktora, što je u svojoj studiji dokazala Elizabeth Brow [13]. Svrha njene studije je bila da se pronađu prediktivni faktori koji identifikuju karcinom skvamoznih ćelija orofarinksa (OPC) i nazofaringealni karcinom (NPC) kod kojih je veća verovatnoća da će im trebati ART. Zaključak je bio da ART umnogome više koristi kod bolesti kod koje imamo zahvaćenost limfnih čvorova, jer u toku zračenja dolazi do njihovog smanjenja, samim tim pomeranja struktura oko tumora, a ART dovodi do poštete tih struktura.

ART ima negativne strane koje se ne podudaraju sa našim primerom. U toku primene ART kod tumora pluća, prilikom smanjivanja tumora vrši se i adaptacija polja zračenja, i doza zračenja, što ostavlja mogućnosti za pojavu lokalnih recidiva vremenom [14, 15]. U prospektivnoj studiji u kojoj su učestvovali pacijenti sa lokalno uznapredovalim NSCLC lečeni istovremeno hemoradijacijom podvrgnuti nedeljno simulaciji kompjuterske tomografije grudnog koša tokom lečenja. U slučaju smanjenja tumora, novi ocrtan volumen tumora i novi plan lečenja ocrtano (replaniranje). Replaniranje je prikazano kod 50 odabranih pacijenata od ukupno 217 pacijenata podvrgnutih nedeljno simulaciji kompjuterske tomografije od 2012. do 2014. godine. Sa srednjim praćenjem od 20,5 meseci, veća plućna i ezofagealna toksičnost prijavljena je u 2% i 4% slučajeva i kasna toksičnost u 4% i 2%, a marginalni recidiv je zabeležen u 6% slučajeva pacijenata [14]. Samim tim je dokazano da ART ima i neželjene kliničke manifestacije.

ART je našla i široku primenu kod postojanja osnovne odnosno metastatske bolesti jetre.

Pacijenti sa već postojećom disfunkcijom jetre mogu imati najviše koristi od personalizovane terapije za tumore jetre kako bi uravnotežili maksimalnu kontrolu tumora i minimalni rizik od otkazivanja jetre. Strategija lečenja individualizovane adaptivne terapije zasnovane na direktnom biomarkeru funkcije jetre može koristiti za postizanje visoke stope lokalne kontrole [16].

Metode koje se koriste za procenu dozimetrijske koristi od ART se razlikuje u zavisnosti od vrste snimanja po tretmanu, učestalosti snimanja, metoda koje se koriste za procenu doze i dozimetrijske krajnje tačke. ART zahteva usku saradnju između onkologa, medicinskih fizičara, stručnih inženjera za obradu slika i proizvođača opreme, a u cilju automatizacije procesa koji treba da omogući brzu i tečnu primenu, da ograniči povećanje radnog opterećenja, ali posebno da obezbedi kvalitet i sigurnost tretmana.

Zaključak

1. ART je metoda novijeg datuma, koja uz pomoću ponovnog nacrtu plana zračenja dovodi do smanjivanja delovanja zračenja radioterapije na organe u blizini tumora.
2. Metoda koristi algoritme za različite nivoe kontrasta mekog tkiva i tumora sa primarnim ciljem otkrivanja promene volumena tumora (GTV) tokom sprovođenja RT.
3. Na osnovu ponovne CT simulacije između dva dela zračne terapije, kao i promene plana zračenja kod UNCT glave i vrata smanjeno je štetno delovanje na parotide i mandibulu.
4. ART se najviše koristi kod tumora glave i vrata, ali nalazi svoje mesto u zračenju tumora u grudnom košu kao i karlici.

Literatura

1. Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, et al. Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2013; 106: 85–89.
2. Heukelom J., Fuller C.D. Head and Neck Cancer Adaptive Radiation Therapy (ART): Conceptual Considerations for the Informed Clinician. *Semin Radiat Oncol.* 2019; 29 (3): 258–273.
3. Castelli J, Simon A, Lafond C, Perichon N, Rigaud B, Chajon E, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2018; 57 (10): 1284–92.
4. Krishnatry R, Bhatia J, Murthy V, Agarwal JP. Survey on Adaptive Radiotherapy Practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018; 30 (12): 819.
5. Castadot P, Lee JA, Geets X, Gregoire V. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2010; 20 (2): 84–93.
6. Castelli J, Simon A, Louvel G, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiat Oncol.* 2015; 10:6.
7. Jensen AD, Nill S, Huber PE, et al. A clinical concept for interfractional adaptive radiation therapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 590–596.
8. Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83: 986–993.
9. Capelle L, Mackenzie M, Field C, et al. Adaptive radiotherapy using helical tomotherapy for head and neck cancer in definitive and postoperative settings: initial results. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012; 24: 208–215.
10. Yang H, Hu W, Wang W, et al. Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85: e47–e54.
11. Lai YL, Yang SN, Liang JA, et al. Impact of body-mass factors on setup displacement in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy using daily on-line image guidance. *Radiat Oncol.* 2014; 9:19.
12. Chen AM, Daly ME, Cui J, et al. Clinical outcomes among patients with head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy with and without adaptive replanning. *Head Neck.* 2014; 36: 1541–1546.
13. Brown E, Owen R, Harden F, et al. Predicting the need for adaptive radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2015; 116 (1): 57–63.
14. Ramella S, Fiore M, Silipigni S, et al. Local Control and Toxicity of Adaptive Radiotherapy Using Weekly CT Imaging: Results from the LARTIA Trial in Stage III NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017; 12 (7): 1122–1130.
15. Møller DS, Holt MI, Alber M, et al. Adaptive radiotherapy for advanced lung cancer ensures target coverage and decreases lung dose. *Radiother Oncol.* 2016; 121 (1): 32–38.
16. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, et al. Individualized Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors in Patients at High Risk for Liver Damage: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Onco.* 2018; 4 (1): 40–47.

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Okružne podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, pregledne radove po pozivu, prethodna saopštenja, aktuelne teme, stručne radove, prikaze slučajeva, edukacione radove, radove iz istorije medicine i zdravstva, bioetike i 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 apstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao suplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Predsednik i Uređivački odbor određuju recenzente iz Redakcijskog odbora za relevantnu oblast.

Radovi od 2023. godine štampaće se na srpskom i engleskom jeziku. Engleska verzija mora da bude lektorisana. Nekoristiti za prevod Google translate.

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 apstrakta u drugom časopisu.

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

Tekst rada ukucati u Microsoft Wordu latinicom, sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka. 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. 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.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u obliku 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 imejl Okružne podružnice SLD-a Leskovac: podrucnica.sldle@gmail.com

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, sažetak 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. U složenim organizacijama navodi se ukupna hijerarhija (npr. Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija; Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona i imejl 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.

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, pu-

na 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 opservacionog 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 podrobno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnova iz rezultata rada.

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju merila za autorstvo,

kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. 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.

Primeri citiranja:

Standardni članak iz časopisa:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25; 347 (4): 284-7.

Organizacija kao autor:

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, Insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension*. 2002; 40 (5): 679-86.

Nijedan autor nije dat:

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002; 325 (7357): 184.

Volumen sa suplementom:

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002; 58 (12 Suppl 7): S6-12.

Knjiga:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology* 4th ed. St Louis: Mosby; 2002.

Poglavlje u knjizi:

Meltzer PS, Kalloniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York : McGraw-Hill; 2002. p. 93-113

Disertacija:

Borkowsky NM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation].

Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Početna stranica/web site:

Eatright.org [Internet], Chicago: Academy of Nutrition and Dietetics; c2016 [cited 2016 Dec 27]. Available from: [https:// www.eatright.org/](https://www.eatright.org/)

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 imejlom. 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 Excelu, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Wordov 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 posebnoj 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 Wordu. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnoj 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 zapetom. 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 5000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3000 reči.

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 dva 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
Imejl: podruznica.sldle@gmail.com
16000 Leskovac, Rade Končara 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.

SLANJE RADA

mejlom ili lično uz propratno pismo sa izjavom o autorstvu i potpisima autora

AUTORSKA IZJAVA

Uz rukopis obavezno priložiti Autorsku izjavu koju su potpisali svi autori, a koja treba da sadrži: naslov rada, imena i prezimena svih autora, izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.

Okružna podružnica SLD Leskovac

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

16000 Leskovac

Rade Končara 9

IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI RADA

Autor:

Koautor/i:

Naziv rada:

- Izjavljujem da je rad rezultat sopstvenog istraživanja;
- da rad nije prethodno publikovan i da nije istovremeno predat drugom časopisu na objavljivanje;
- da su izvori i literatura korišćeni u istraživanju i pisanju rukopisa korektno navedeni;
- da nisam kršio autorska prava i bez dozvole koristio intelektualnu svojinu drugih lica (plagijarizam);
- po objavljivanju potpisani autori prenose isključivo pravo na štampanje (kopirajt) gorenavedenog rukopisa u časopisu APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM;
- svojim potpisom preuzimam punu moralnu i materijalnu odgovornost za kompletan sadržaj navedenog rada.

Potpis i adresa autora:

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.11)

APOLLINEM medicum et Aesculapium : časopis Podružnice
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu / glavni i odgovorni urednik
Ninoslav Zlatanović. - 1984- . - Leskovac : Okružna podružnica
Srpskog lekarskog društva, 1984- (Niš : Sven) . - 21 cm

Dostupno i na: <http://www.sld-leskovac.com/publikacije.html>.
Tromesečno. - Je nastavak: Zbornik radova - Podružnica Srpskog
lekarskog društva u Leskovcu = ISSN 0351-6512
ISSN 0352-4825 = Apollinem medicum et Aesculapium
COBISS.SR-ID 8421890