



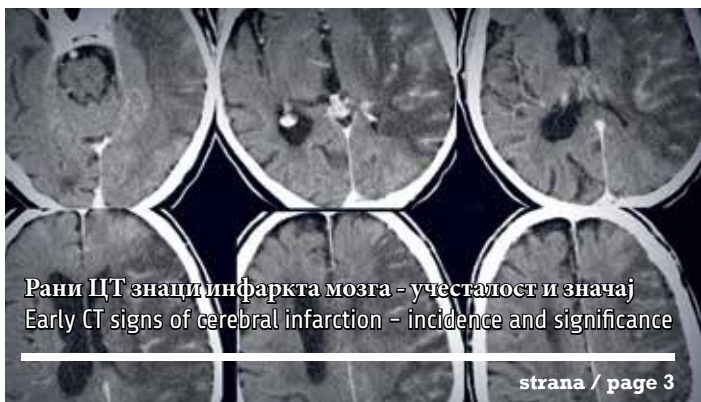
ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE



Nivo imunoglobulina u serumu u dece obolele od respiratornih infekcija i lečene sinbiotikom
Serum immunoglobulin levels in children with respiratory infections who used a synbiotic dietary supplement

strana / page 7

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE



Рани ЦТ знаци инфаркта мозга - учесталост и значај
Early CT signs of cerebral infarction - incidence and significance

strana / page 3

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE



Lečenje retrobulbarnog neuritisa u sklopu multiple skleroze kortikosteroidima i interferonom β 1b
Treatment of retrobulbar neuritis in multiple sclerosis with corticosteroids and interferon β 1b

strana / page 12

SEMINAR / SEMINAR

<p>Transrektalna ultrazvučno vodjena biopsija prostate u dijagnozi karcinoma prostate</p>	<p>Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in diagnosis of prostate cancer</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------

strana / page 28

NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

<p>VI Симпозијум Хирурга Србије и Републике Српске</p>	<p>VI Symposium of Surgeons of Serbia and Republic of Srpska</p>
---------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

strana / page 32



OSNIVAČ I VLASNIK / FOUNDER & OWNER

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia

IZDAVAČI / PUBLISHERS

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Podružnica Srpskog lekarskog društva, Čuprija
Društvo za neuronauke "Sozercanje iz Šumadije",
Kragujevac
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia
Regional Section of Serbian Medical Society,
Cuprija, Serbia
Society for Neuroscience "Sozercanje iz Sumadije",
Kragujevac, Serbia

GLAVNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Prof dr Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

IZVRŠNI UREDNIK / EXECUTIVE EDITOR

Prim Dr Dragana Radovanović, Čuprija (SRB)

POMOĆNICI UREDNIKA / DEPUTY EDITORS

Prof dr Isidor Jevtović, Beograd (SRB)
Prof dr Vladimir Jurišić, Kragujevac (SRB)
Prof dr Dragan Milovanović, Kragujevac (SRB)

UREDNIŠTVO / EDITORIAL BOARD

Prof dr Rade Babić, Beograd (SRB)
Prof dr Nebojša Krstić, Kosovska Mitrovica (SRB)
Prof dr Budimka Novaković, Novi Sad (SRB)
Prof dr Branislav Petrović, Niš (SRB)
Prof dr Dragan Ravanić, Kragujevac (SRB)
Prof dr Siniša Ristić, Foča (RS)
Prof dr Sunčica Petrovska, Skoplje (BRM)
Prof dr Branislav Perin, Sremska Kamenica (SRB)
Doc dr Brković Božidar, Beograd (SRB)
Ass Prof dr Henry Dušan, Atkinson, London (UK)
Doc dr Tatjana Terzić, Beograd (SRB)
Doc dr Dušan Đurić, Beograd (SRB)
Doc dr Katarina Ilić, Beograd (SRB)
Doc dr Srđan Milovanović, Beograd (SRB)
Doc dr Miroslav Stojadinović, Kragujevac (SRB)
Mr sc. med. dr Miroslav Mitrović, Beograd (SRB)
Prim dr Momir Pušac, Banja Luka (RS)
Dr Petar Vuković, Split (HRV)
Mr sc med dr Slađana Ilić (SRB)

IZDAVAČKI SAVET / PUBLISHING COUNCIL

Prof dr Mihailo Pantović, Kragujevac (SRB)
Dr Goran Radovanović (SRB)
Prof dr Snježana Pejičić, Banja Luka (RS)
Steven Hall, Ph.D, Cheshire (GBR)
Dr Miroslav Stojanović, Čuprija (SRB)
Marko Đurić, prof, Čuprija (SRB)
Vladan Arsić, ecc, Jagodina (SRB)

REDAKCIJA / EDITORIAL OFFICE STAFF

Dr Ivica Jocić
Mr sc. med. dr Vladan Vlajković
dipl.eng.el. Zoran Živković
Sanja Mihajlović

LEKTOR I KOREKTOR / SERBIAN LANGUAGE EDITING

Prof. Zorica Marinković

PREVODILAC / ENGLISH LANGUAGE EDITING

Prof. Nevena Šimšić

DIZAJN / DESIGN

Radisav Stanković, Zedesino, Beograd (SRB)

TEHNIČKA OBRADA / TECHNICAL PROCESSING

Zoran Živković, Niš (SRB)

ŠTAMPARIJA / PRESS

Štampa se ćirilicom i latinicom
Dizajn studio RP, Čuprija (SRB)

GODIŠNJA PRETPLATA / YEARLY SUBSCRIPTION

Izlazi tromesečno / Published quarterly
Za pravna lica 4000,00 dinara
Za fizička lica 2000,00 dinara
Foreign Countries 50,00 Euros

ADRESA UREDNIŠTVA / EDITORIAL OFFICE

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" Čuprija
PONS Medicinski časopis
35230 Čuprija, Miodraga Novakovića 78, SRBIJA
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
PONS Medical Journal
35230 Cuprija, Miodraga Novakovica 78, Serbia
T.R. 840 - 131667 - 14 Uprava za trezor Čuprija

TELEFON / PHONE

+381 (0)35/847-00-36, +381 (0)35/847-32-89

FAX

+381 (0)35/847-05-59

E-MAIL

redakcija@ponsjournal.info

SAJT / HOME PAGE

www.ponsjournal.info

INDEXED / ABSTRACTED

SCIIndeks, Index Copernicus

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

- Рани ЦТ знаци инфаркта мозга учесталост и значај /
Early CT signs of cerebral infarction – incidence and significance
Никола Димић, Радиша Војиновић..... 3
- Nivo imunoglobulina u serumu u dece obolele od respiratornih infekcija i lečene sinbiotikom / Serum immunoglobulin levels in children with respiratory infections who used a synbiotic dietary supplement
Fanika Pantović..... 7
- Lečenje retrobulbarnog neuritisa u sklopu multiple skleroze kortikosteroidima i interferonom β 1b /
Treatment of retrobulbar neuritis in multiple sclerosis with corticosteroids and interferon β 1b
Mirjana A. Janićijević-Petrović, Tatjana Šarenac Vulović, Katarina M. Janićijević, Dejan Vulović..... 12

PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE

- Cerebralni vazospazam nakon aneurizmalne subarahnoidalnehemoragije, mogućnosti i ishod lečenja /
Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, management and treatment outcome
Vojin Kovačević, Miodrag Peulić, Radivoje Nikolić, Milan Mijailović, Snežana Lukić, Marina Miletić-Kovačević, Ilija Jeftić..... 17

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

- Karcinom dojke kod muškaraca /
Male breast cancer
Jovica Glišić, Jasmina Nedović, Ljiljana Vasić, Biljana Marković-Filipović, Marija Protić, Marija Peulić..... 24

SEMINAR / SEMINAR

- Transrektalna ultrazvučno vodjena biopsija prostate u dijagnozi karcinoma prostate /
Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in diagnosis of prostate cancer
Darko Joksimović..... 28

NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

- VI Симпозијум Хирурга Србије и Републике Српске /
VI Symposium of Surgeons of Serbia and Republic of Srpska..... 32

PISMO UREDNIKU / LETTER TO THE EDITOR

- Lekovita svojstva oraħa /
Healing properties of walnut
Jelena M. Čađenović Milovanović, Vladan Vlajković 33

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /
Instructions for authors for the preparation of manuscripts..... 35
-

Рани ЦТ знаци инфаркта мозга – учесталост и значај

Early CT signs of cerebral infarction – incidence and significance

Никола Димић, Радиша Војиновић

Центар за радиолошку дијагностику, Клинички центар "Крагујевац", Крагујевац

Nikola Dimic, Radisa Vojinovic

Center for Diagnostic Radiology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 10.12.2012.

PRIHVAĆEN 22.02.2013.

RECEIVED 10.12.2012.

ACCEPTED 22.02.2013.

САЖЕТАК

Циљ. Компјутеризована томографија (ЦТ), као имџинг метода, заузима кључно место у постављању дијагнозе инфаркта мозга, а са савременог терапијског аспекта најдрагоценија су прва три сата болести (тзв. «терапијски прозор»), када је могућа применатромболитичке терапије, која доприноси повољнијем исходу. Циљ рада је био да утврди могућности ЦТ-а у детекцији и евалуацији раних знакова инфаркта мозга.

Метод. Истраживање представља четворогодишњу проспективну студију, у периоду март 2002. – фебруар 2006. године, а укључила је 187 болесника код којих је постављена сумња на постојање акутног инфаркта мозга. Од раних ЦТ знакова инфаркта мозга праћени су хиподензитет хемисфере (или дела), знак «инсуларне траке», затамњење («губитак») лентиформног једра, брисање сулуса и хипердензитет а. cerebri mediae (АЦМ), а. carotis interna (АЦИ) и а. cerebri posterior (АЦП).

Резултати. На потврду инфаркта не утичу битно губитак инсуларне траке и лентиформног једра и хипердензитет у пределу АЦМ, АЦИ и АЦП. Једино појава хиподензитета, брисање сулуса и тајминг имају утицај на потврду инфаркта.

Закључак. Наши резултати сугеришу да је значај ЦТ-а у раној детекцији инфаркта велики и да су најважнији рани знаци за потврду инфаркта хиподензитет и брисање сулуса, а нешто мање губитак инсуларне траке и хипердензитет АЦМ. На смртност највише утиче рана појава едема мозга. Појава раних знакова емболије (хипердензитет АЦИ или АЦМ) у прва три сата од инсульта, удружених са раном појавом хиподензитета, представља лош прогностички знак.

Кључне речи: инфаркт мозга; томографија, искрацима компјутеризована; дијагноза.

ABSTRACT

Objective. Computerized tomography (CT), as an imaging method, has a key role in brain infarct diagnosis, and from aspect of modern therapy the most important are the first three hours of disease („therapeutic window“), when application of thrombolytic therapy is possible, which leads to the more favorable outcome. Study aim was to determine possibilities of CT in detection and evaluation of early signs of brain infarct.

Methods. Investigation represents four-year long prospective study, in period March 2002 – February 2006, and included 187 patients with suspicion of having acute ischemic stroke. Among early signs of ischemic stroke, hemisphere hypodensity (or part of it), „insular ribbon“ sign, obscuration of lentiform nucleus, cortical sulci loss and hyperdensity of middle cerebral artery (MCA), internal carotid artery (ICA) and posterior cerebral artery (PCA), were monitored.

Results. Confirmation of stroke did not much influence loss of „insular ribbon“ and lentiform nucleus, and hyperdensity in regions of MCA, ICA and PCA. Only appearance of hypodensity, loss of cortical sulci and timing had an effect on infarct confirmation.

Conclusion. Our results suggest that in early infarct detection CT is of great importance, and that the key early infarct signs are hypodensity and cortical sulci loss, and to a lesser degree insular ribbon loss and MCA hyperdensity. An early appearance of brain edema has the highest influence on mortality rate. Appearance of early signs of embolism (ICA and MCA) in the first three hours after attack, combined with early appearance of hyperdensity, represent a bad prognostic sign.

Key words: brain infarction; tomography, x-ray computed; diagnosis.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Asist. dr Radiša Vojinović, Centar za radiološku dijagnostiku, Klinički centar "Kragujevac", Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Tel: 0638045740, E-mail: rhvojnovic@gmail.com

Assist. Radisa Vojinovic, MD, PhD, Center for Diagnostic Radiology, Clinical Center "Kragujevac", Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +381638045740, E-mail: rhvojnovic@gmail.com

УВОД

Мозак представља најмлађе и, истовремено, најсавршеније ткиво централног нервног система. Вулнерабилност можданог ткива се открива већ после краткотрајног дефицита у снабдевању кисеоником и глукозом, када настају иницијално реверзибилна оштећења. Акутни инфаркт мозга, или акутни исхемијски мождани удар (АИМУ), представља акутно настао поремећај мождане циркулације са битним смањењем, или потпуним прекидом протока крви кроз део мозга, који довољно дуго траје да изазове смрт неурона.¹ Компјутеризована томографија (ЦТ), као имиџинг метода, заузима кључно место у постављању дијагнозе инфаркта мозга, али и искључивању осталих стања која имитирају инфаркт (интрацеребрална и субарахноидална хеморагија, тумори, артеријско-венске малформације, амилоидна ангиопатија, хипертензивна крвављења).² Такође, има улогу у праћењу тока исхемијског инфаркта у циљу успешнијег лечења.³

Са савременог терапијског аспекта најдрагоценија су прва три сата болести (тзв. «терапијски прозор»), када је могућа примена тромболитичке терапије, која доприноси повољнијем исходу болести.⁴ То повећава значај брзог постављања дијагнозе одн. улогу ЦТ-а. Када се ради о евалуацији АИМУ ЦТ може открити исхемијске регионе унутар 6 (шест) сати од почетка шлога.

Као рани ЦТ знаци код АИМУ се помињу у литератури следећи знаци:^{5,6,7,8,9}

1. Хиподензитет хемисфере (или дела)
2. Знак «инсуларне траке»
3. Затамњење («губитак») лентиформног једра
4. Брисање сулкуса
5. Хипердензитет а. cerebri mediae (АЦМ)
6. Хипердензитет а. carotis internaе (АЦИ)
7. Хипердензитет а. cerebri posterior (АЦП)

Прва четири знака су последица раног едема мозга, у већој или мањој мери, док се следећа три везују за развој оклузивне тромбозе у једном од поменутих крвних судова.

Циљ је утврдити учесталост јављања раних ЦТ знакова АИМУ, њихов значај у развоју могућности ЦТ-а у детекцији и евалуацији инфаркта мозга и тиме постављање дијагнозе у најранијој фази болести, као и корелацију ових знакова са битним обележјима удаљем току болести.

ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ

Истраживањем, које представља четворогодишњу проспективну студију, обухваћени су сви пацијенти код којих је клиничким неуролошким прегледом у КЦ-у «Крагујевац», у периоду март 2006. – фебруар 2010. године постављена сумња на постојање акутног инфаркта мозга. Свим пацијентима је учињен ЦТ преглед ендокранијума, уз поштовање стандардног протокола за тај преглед. Ови прегледи су обављени у Одељењу за имиџинг дијагностику Центра за радиологију КЦ-а «Крагујевац», на спиралном скенеру «Hi Speed» фирме GE. Прављени су стандардни серијски пресеци ендокранијума, који леже паралелно изнад орбитомеаталне линије. Дебљина пресека била је 3 мм (база лобање) и 7 мм (остали део до врха). Услов да пацијент буде укључен у студију био је да од тренутка дешавања инсульта до обављања ЦТ прегледа није прошло више од 12 сати. Још један услов био је да је ЦТ налаз позитиван, одн. да је утврђено постојање бар једног раног ЦТ знака исхемије мозга. Према тајмингу сви пацијенти су подељени у три групе. У првој су били они пацијенти код којих је тајминг до три сата (укључујући и три сата). У другој су били они са тајмингом већим од три сата, а мањим или једнаким са 6 сати. Трећу групу су сачињавали пацијенти са тајмингом већим од 6, а мањим или једнаким са 12 сати.

РЕЗУЛТАТИ

Овако је добијена прва група са 24 пацијента, у другој је било 48 пацијената, а у трећој 115 пацијената – укупно 187 болесника.

Дистрибуција раних ЦТ знакова инфаркта мозга према тајмингу је била следећа:

Табела 1. Рани ЦТ знаци код свих пацијената и по групама

	I	%	II	%	III	%	I+II+III	%
Хиподензитет	14	58.3	31	64.6	104	90.4	149	79.7
Губитак инсуларне траке	7	29.2	16	33.3	41	35.7	64	34.2
Губитак лентиформног једра	5	20.8	9	18.8	18	15.7	32	17.1
Брисање сулкуса	9	37.5	20	41.7	54	47.0	83	44.4
Хипердензитет АЦМ	4	16.7	9	18.8	17	14.8	30	16.0
Хипердензитет АЦИ	2	8.3	3	6.3	6	5.2	11	5.9
Хипердензитет АЦП	1	4.2	1	2.1	4	3.5	6	3.2

ДИСКУСИЈА

Процентуално, највећа је учесталост хиподензитета у свим посматраним фазама дијагностиковања инфаркта. Значајно ређе се уочава брисање сулкуса и губитак инсуларне траке, а остала обележја су ретка. Када се анализира појединачни утицај посматраних обележја на потврду инфаркта (губитак инсуларне траке и лентиформног једра, брисање сулкуса и хипердензитет у пределу АЦМ, АЦИ и АЦП) не уочава се постојање утицаја ових обележја. Једино појава хиподензитета има утицај на потврђивање инфаркта мозга. Употребљена је за анализу униваријантна бинарна логистичка регресија. Сензитивност хиподензитета за потврђивање инфаркта мозга је 81 %, а специфичност 75 %.

Рани исхемијски знаци код хиперакутног инфаркта (0 – 3 сата од почетка инсулта) јављају се у 31 – 53 % случајева.^{10,11,12,13} Tomura 1988. године у свом извештају⁷ наводи стопу од 92 % случајева нејасних граница лентиформног једра унутар првих 6 сати од инфаркта АЦМ. Von Kummer на серији од 53 болесника⁸ (ангиографски потврђена оклузија АЦМ, ЦТ урађен у првих пет сати од инсулта) говори о хиподензитету у 81 %, отоку можданог паренхима (знак инсуларне траке и брисање сулкуса) у 38 %, а о хипердензитету АЦМ у 47 % случајева. Појава хиподензитета у раној фази има високо позитивно прогностичку вредност (87 %), када се ради о исхемији.

Aronovich и аутори⁹ 2004. године дају податак да у

студији са 150 болесника раних ЦТ знакова инфаркта унутар 6 сати има у следећем односу: хиподензитет 55,7 %, губитак инсуларне траке 28,7 %, хиподензитет лентиформног једра 20,7 %, брисање сулкуса 41,3 % и хипердензитет АЦМ 13,3 %.

Хипердензитет АЦМ је први описао Gacs 1983. године код четири пацијента.¹⁴ Иза тога је било саопштења о појединачним случајевима, али и о већим серијама пацијената.^{8,15} Ове опсервације су показале да хипердензитет АЦМ постоји код 40 – 60 % пацијената са ангиографски доказаном оклузијом АЦМ. Специфичност овог знака је 100 %, али негативна предиктивна вредност је 33 % и 36 %. Процењује се, у разним студијама, да се инциденца овог важног знака креће у нивоу 1 – 50 %.^{8,15,16}

Хипердензитет у нивоу других артерија (АЦИ, АЦП, АБ) се запажа и може да буде индикатор присуства тромба, али је притом потребно велико искуство и опрезност, нарочито у задњој лобањској јами, због разних артефаката при ЦТ снимању.^{9,17,18}

У великим студијама интравенске тромболизе, као што је ECASS I (The European Cooperative Acute Stroke Study),¹¹ NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)¹³ и ECASS II,¹² велика се пажња посветила присуству и детекцији раних ЦТ знакова исхемије, као и њиховој корелацији са клиничким исходом и другим параметрима, у жељи да се одреде тачни или употребљиви прогностички индикатори.

У нашој студији се хиподензитет јавља укупно са 79,7 %, а његова појава је у значајној мери везана за време протекло од инсулта до ЦТ прегледа. Тако, до 3 сата после инсулта се види у 58,3 % случајева (у нашој серији прва група), од 3 до 6 сати у 64,6 % (код нас друга група), да би значајан скок у процентима био од 6 сати до 12 сати од инсулта (наша трећа група) – 90,4 %.

Доказали смо да постоји статистичка значајност између јављања хиподензитета и протока времена од инсулта до прегледа. Другим речима, што више времена протекне од инсулта, већи је и развој, па и обим, хиподензитета. У нашој серији, у прва три сата (наша прва група) се хиподензитет јавио код 58,3 % пацијената, а након тог периода, од 3 до 12 сати (заједно друга и трећа група), у 82,8 % случајева.

Анализом појединачних утицаја обележја на потврду инфаркта добија се да само хиподензитет има статистичку значајност на потврду почетне дијагнозе. Када се анализира истовремени утицај свих обележја на потврђивање инфаркта наш узорак показује да је

odds ratio 12,686, што значи да пацијенти код којих се региструје хиподензитет имају 13 пута већу шансу да се ради о инфаркту мозга, него пацијенти који немају хиподензитет.

Брисање сулкуса се, као обележје инфаркта мозга, јавља у нашој студији у 44,4 % случајева, а слично као и хиподензитет, учесталост јављања се везује за време протекло од инсулта до тренутка ЦТ прегледа. До 3 сата (прва група) јавља се код 37,5 % пацијената, до 6 сати (друга група) код 41,7 %, а до 12 сати од инсулта (трећа група) јавља се код 47,0 % пацијената. Узајамна повезаност хиподензитета и брисања сулкуса је значајна.

Остала обележја инфаркта (губитак инсуларне траке, нестајање лентиформног једра, хипердензитет) не показују битну разлику у јављању по групама прегледа, односно њихово јављање на ЦТ-у није у функцији времена протеклог од инсулта до прегледа.

Наши резултати сугеришу да је значај ЦТ-а у раној детекцији инфаркта велики и да су најважнији рани знаци за потврду инфаркта хиподензитет и брисање сулкуса, а нешто мање губитак инсуларне траке и хипердензитет АЦМ. На смртност највише утиче рана појава едема мозга, а појава раних знакова емболије (хипердензитет АЦИ или АЦМ) у прва три сата од инсулта, удружених са раном појавом хиподензитета, представља лош прогностички знак.

ЛИТЕРАТУРА

1. Живковић М, Штернић Н, Костић В. Ишемичка болест мозга. Београд: Завод за уџбенике и наставна средства, 2000.
2. Schmidt JM, Rincon F, Fernandez A, et al. Cerebral infarction associated with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2007; 7: 10-7.
3. Војиновић Р. Инфаркт мозга и компјутеризована томографија: ток и корелација: магистарски рад. Крагујевац: Медицински факултет Крагујевац, 1998.
4. Национални водич. Акутни исхемијски мождани удар. Београд: Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича у клиничкој пракси. Министарство здравља Републике Србије, 2004.
5. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 2830-8.
6. Pressman BD, Tourje EJ, Thompson JR. An early CT sign of ischemic infarction: increased density in a cerebral artery. *Am J Neuroradiol* 1987; 8:645-8.
7. Tomura N, Uemura K, Inugami A, et al. Early CT findings in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 1988; 168: 463-7.
8. Von Kummer R, Holle R, Grzyska U, et al. Interobserver agreement in assessing early CT signs of middle cerebral artery infarction. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1743-8.
9. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Wiltenbrock R, Berg KJ; Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2004; 348: 491-9.
10. Von Kummer R. Changing directions in acute stroke diagnostics: good-bye „mismatch“? *Clin Neuroradiol* 2009; 19: 105-7.
11. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1017-25.
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Second European Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245-51.
13. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous T-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109-18.
14. Gacs G, Fox AJ, Barnett HJM, et al. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke* 1983; 14: 756-62.
15. Tomsick T, Brott T, Barsan W, et al. Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultraearly thrombolytic therapy. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 79-85.
16. Agarwal P, Kumar S, Hariharan S, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign: can it be used to select intrarterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 182- 90.
17. Uemura A, O'uchi T, Kikuchi Y, Yashiro N, Ihara N, Shoji K. Prominent laterality of the posterior cerebral artery at three-dimensional time-of-flight MR angiography in M1-segment middle cerebral artery occlusion. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 88-91.
18. Senol MG, Velioglu M, Togrol E, Ozdag E, Saracoglu M. Simultaneous posterior and middle cerebral artery infarct. *Neurol India* 2009; 57: 673-4.

Serum immunoglobulin levels in children with respiratory infections who used a synbiotic dietary supplement

Nivo imunoglobulina u serumu u dece obolele od respiratornih infekcija i lečene sinbiotikom

Fanika Pantović

Dom zdravlja "Danica i Kosta Šamanović", Knić

PRIMLJEN 30.06.2012.

PRIHVAĆEN 22.02.2013.

Fanika Pantovic

Health Center "Danica i Kosta Samanovic", Knic, Serbia

RECEIVED 30.06.2012.

ACCEPTED 22.02.2013.

SAŽETAK

Cilj. Cilj ovog istraživanja je da se ispita efikasnost i optimalno vreme suplementacije sinbiotikom u atopične dece obolele od respiratorne i/ili infekcije uha.

Metode. Istraživanjem subila obuhvaćenahospitalizovana deca zbog učestalih respiratornih infekcija i/ili inflamacije uha, u kojih smo analizirali nivo imunoglobulina pre i posle lečenja, ponavljanim merenjima.

Rezultati. Hospitalizovana deca su prosečnog uzrasta 19 meseci, svi su imali deficit IgA, 58% je pokazalo deficit IgG, 81% su atopičari i u isto vreme, boluju od respiratornih infekcija (pneumonija 45%, infekcija srednjeg uha 26%, faringitis 74%) i pratećih bolesti (malokrvnost 26%, povećanje adenoidima 6%, ekcema 13%, šištanje-bronhitis 16%, astma 42%, urtikarija 3%). Posle 3 meseca lečenja sinbiotikom nivo IgA je porastao za 1.8 puta od 0.33 ± 3.42 g/l ($p < 0.05$) do prosečne vrednosti 0.6 ± 0.78 g/l u 35% dece i nakon 6 meseci utvrđen je porast za 3.9 puta do prosečne vrednosti 1.3 ± 1.76 g/L u 81% dece ($t=0.43$, $p < 0.05$).

Zaključak. Optimalna dužina primene sinbiotika, dok se ne smanji rizik od čestih respiratornih infekcija kod male dece atopičara, je najmanje 6 meseci, mada se kliničko poboljšanje postiže za 3 meseca.

Ključne reči: probiotici; sinbiotici; imunoglobulini; dete; infekcija.

ABSTRACT

Objective. The purpose of this study was to investigate the effectiveness and the optimal time of supplementation with synbiotic in atopic children with common respiratory and/or ear infections.

Methods. We recruited inpatients children with frequent respiratory infections and/or inflammation of the ear and analyzed pretreatment and post-treatment level of immunoglobulins using repeated measures analysis.

Results. Hospitalized children are old averaging 19 months, all had deficiency of IgA, 58% showed deficiency of IgG, 81% are the atopics and at the same time, suffer from respiratory infection (pneumonia 45%, middle ear infection 26%, pharyngitis 74%) and concomitant diseases (anemia 26%, enlarge adenoids 6%, eczema 13%, wheezing bronchitis 16%, asthma 42%, urticaria 3%). After 3 months treatment by synbiotic level of IgA increased for 1.8 times up from 0.33 ± 3.42 g/l to 0.6 ± 0.78 in 35% children and after 6 months increased for 3.9 times up to 1.3 ± 1.76 in 81% children ($t=0.43$, $p < 0.05$).

Conclusion. Optimal duration of supplementation with synbiotic to reduce the risk of common infectious disease, in young, atopic children, is at least 6 months although achieved clinical improvement after 3 months.

Key words: probiotics; synbiotics; immunoglobulins; child; infection.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Fanika Pantović, Dom zdravlja "Danica i Kosta Šamanović", 34240 Knić, Tel: 0628035192, E-mail: ppantovicastava@gmail.com

Fanika Pantović, MD, Health Center "Danica i Kosta Samanovic", 34240 Knic, Serbia, Phone: +381628035192, E-mail: ppantovicastava@gmail.com

INTRODUCTION

Probiotics are living microorganisms that favorably act at human health. Favorable act of probiotic is emphasized by prebiotic in synbiotic(1). Together they modulate mucosal and systemic immunity and improve nutritive and microbiota balance in an intestinal tract.² During the same time probiotics inhibits proliferation of pathogenic bacteria and can help prevention of pathogenic infections.^{3,4} Probiotic causes an initial mild enteral inflammation which activates dendritic cells to stimulate NK-cells and macrophages and the end protects against infection. Bifidobacteria (BifB.) from probiotics increase levels of anti-inflammatory cytokine IL10 and IFN-gamma and immunoglobulins G, A and M and decrease levels of IL-4 and pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, IL-8, NFkB, IL-12) and immunoglobulin E.^{5,6,7}

Actually, BifB and lactobacillus rhamnosus GG (LGG) from probiotic immunomodulation seems with inhibition of immunoglobulin E(IgE) production. Probiotic makes immunomodulation and establishes mucosal tolerance that means inhibition of toll-like receptors 3 and 1, CD4, CD25, then high expression of toll-like receptors 2 and 9, CD83, development of tolerogenic dendritic cells and increasing of level of TGF-beta and IL-10 and PGE2.⁸ Also, probiotics contribute to maturing gut barrier and rise level of calprotectin and alpha-1-atitrypsin.^{9,10,11} BifB stimulate production of IL-10 and expression of CD83 that both inhibit releasing of Th2 cells cytokines.

At birth, baby has production of BifB and low level of Lactobacilli opposite lot of E.coli and Enterococci what got average fecal pH 6. Very soon fecal pH falls at 4,5-5 because very fast production of Bacteroides, Peptococcus and Clostridium. In adult and elderly level of BifB falls and level of Clostridia rises that made increased of faecal pH to 6-7,5. During immunity answer to infective agent first increase level of IL-2, INF-gama and IL-8.

In fetus with atopic heredity we can find prenatal proliferation of mononuclear cells to houst dust mites, activity of toll-like receptors is low and we find low level of IL-6 but high level of IFN-gamma that contribute developing of pre-existing inflammation. Pre-existing inflammation can mean pre-existing asthma particularly in condition of smoking during pregnancy and fetal passive smoking.^{7,8,12} ¹³Viruses like inflammation thus there does zero-polymorphism of IL-8, IL-10 and toll-like receptors what contribute developing of responsiveness to allergens, harmful factors and microbes (Clostridia, Staphylococcus) in fetus. This is reason for high and fast colonization of neonatal intestinal tract by Clostridia and Staphylococcus and very weak and

slow colonization of Lactobacillus and Bifidobacterium as in infant feeding on cow's milk or other artificial nutrition. If in mouth there is a toleration to Enterococcus and Streptococcus we can find pre-bronchiolitis inflammation and bronchoopstruction in that child. After birth in infant there are down regulation of mast cells and eosinophils.^{13,14,15} Immunoglobulin G(IgG) in atopic child is blocking antibody in inflamed mucosa and doesn't bind to mast cells. Immunoglobulin A(IgA) covers mucosal surface and inhibit attachment of microbes¹⁰ and high it level reduces the risk of IgE allergic disease. Against this, non-atopic infant has very early colonization with Bifidobacterium as breast feeding infants.

The purpose of this study was to investigate the effectiveness and the optimal time of supplementation with synbiotic in atopic children with common respiratory and/or ear infections. The children are fed daily at a dose preparation of synbiotic (Lactobacillus helveticus Rosell-52, Bifidobacterium infantis Rosell-33, Bifidobacterium bifidus Rosell-71 and fructo-oligosaccharides 750mg).

PATIENTS AND METHODS

We recruited inpatients children that couldn't be treat of respiratory infection in primary care health but hospitalized. During hospitalization they are selected using method unintentional sample, by respiratory infection and/or ear infection, by atopic status and by low level of immunoglobulins(Ig), particular IgA. In the same time their infections have been adequate treated and we established their immunologic state. After hospitalization treatment was followed by synbiotic during 3 or 6 months and we observed clinical features and level of immunoglobulins, particular IgA. Synbiotic was prescribe once a day, every 3 months IgA level was determined and in accordance with the outcome decided the termination or continuation of supplementation with synbiotics.

Atopic status are estimated by allergy skin prick test and graduated as high, low and no-atopics. The children who show sensitization with induration greater than 8 mm in total or each allergens (dermatophagoides pteronyssinus, mold, cockroach, cat, hair, latex, hornet, plumage, house dust, tree pollens, weeds pollens, grass pollens, dog hair, yellow egg, milk, seafood, peanut, cacao, kiwi, pork meat, rice, lemon, spinach, white egg, chicken meat, wheat flour) have the high atopic status. The children who show sensitization with induration less than 7 mm in total or each allergens have low atopic status. Childrens are non-atopics if have not sensitization to each of 25 allergens.

Range of normal values of immunoglobulins in serum are: for IgA 0,7-4 g/l, for IgG 7-16 g/l and for IgM 0,4-2,3 g/l, measured by Makler® ILAB.

We estimated that a sample size of 31 patients would be needed to obtain data at the 5% significance level with 90% power, assuming on 2SD. Time was included as a categorical parameter and using analysis of covariance. Covariates used for analyses, where applicable, were age, sex, atopic status and kind of illness. It was calculated confidence limits.

RESULTS

We recruited 31 inpatients children aged 6 to 42 months hospitalized because respiratory infections. Their average age was 19 months ($X_{av}=19 \pm 19, p < 0,05$). They were group of children with equal distribution by gender, 16 (52%) boys and 15 (48%) girls (figures 1 and 2).

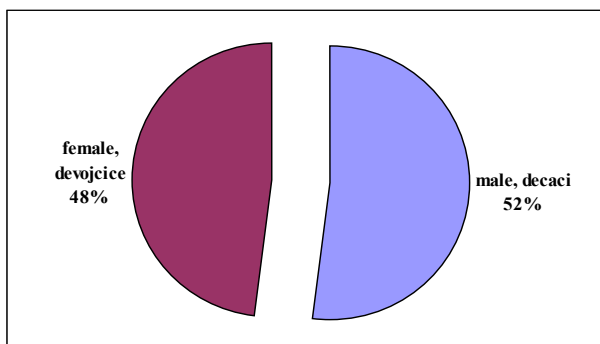


Figure 1. Distribution by gender in children who suffer from respiratory infections (n=31)

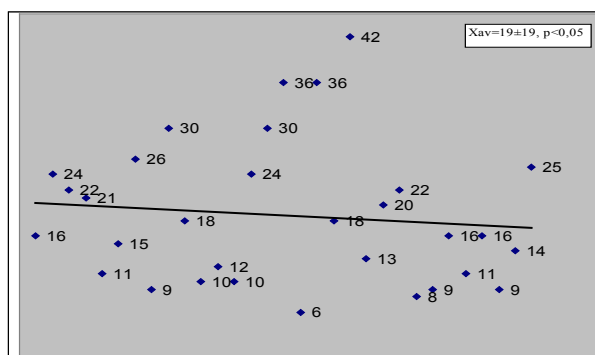


Figure 2. Ages of children suffer from respiratory infection (in months)

During hospitalization we established that 14 children (45%) suffer from pneumonia, 8 (26%) suffer from middle ear infection and 23 (74%) suffer from pharyngitis. We found concomitant infections in 5 (16%) of patients (laryngitis in 1 (3%), sepsis in 2 (6%), urinary tract infection in 2 (6%) patients) and concomitant diseases (anemia in 8 (26%), enlarge

adenoids in 2 (6%), eczema in 4 (13%), wheezing bronchitis in 5 (16%), bronchial asthma in 13 (42%), urticaria in 1 (3%) patients). Data are shown at figure 3. By allergy skin prick test we estimated that 16 (52%) children are high atopics and 9 (32%) children are low atopics what is total 25 children (81%). Non-atopic are 6 (19%) children (figure 3).

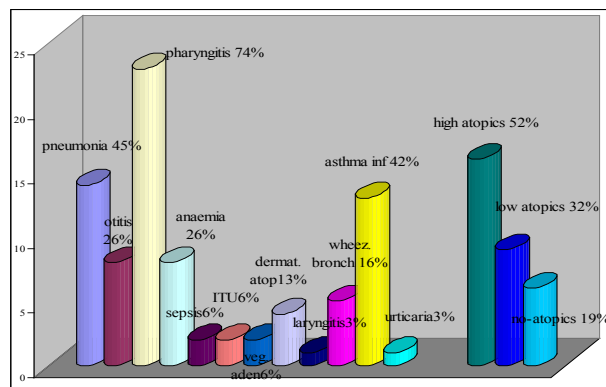


Figure 3. Illnesses and atopic state in children suffer from immunodeficiency before treated by synbiotic

Before treatment with synbiotic, levels of immunoglobulin A are low in all patients, in average level of $0,33 \pm 3,42 \text{ g/l}$ ($p < 0,05$) what is lower than range of normal values of 0,7-4g/l/ and levels of immunoglobulin G are low in 18 (58%) patients, in average level of $6,72 \pm 5,04 \text{ g/l}$ ($p < 0,05$) what is some lower than normal range values of 7-16 g/l and levels of immunoglobulin M are majority normal, except in 2 patients (6%), in average level of $0,97 \pm 0,72 \text{ g/l}$ ($p < 0,05$) (figure 4).

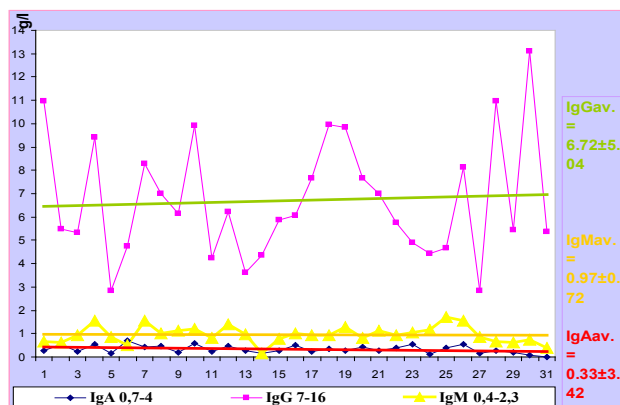


Figure 4. Values of immunoglobulins in atopic children with respiratory infection (g/l)

After 3 months treatment with synbiotic level of IgA increased for 1,8 time up to $0,6 \pm 0,78 \text{ g/l}$ in 11 children (35%) and after 6 months treatment by synbiotic level of IgA increased for 3,9 times up to $1,3 \pm 1,76 \text{ g/l}$ in 25 children (81%) (figure 5). Difference between 3 and 6 months

treatment by synbiotic isn't significant ($t=0,43$, $P<0,05$) but after 3 months treatment with synbiotic as after 6 months treatment no one child suffers from respiratory infections what is important clinical finding.

DISCUSSION

A meta-analysis collecting studies published during last decade (13) show that the potential field of application of probiotics is wide but still not thoroughly clarified, it was confirmed a real beneficial and immune-modulating effect of probiotics in some allergic and respiratory illnesses according to specific strain and the appropriate time. Our intention was to clarify optimal duration of treatment with synbiotic and our finding is at least 6 months.

Consistent changes were seen in the treatment kind of illness and level of immunoglobulins suggesting deficiency of humoral immunity. At fact, we found low level of protective immunoglobulin A in all young children average age of 19 months and every second child (58%) showed deficiency of IgG. Level of IgM is normal in 94% studied children that suffer from respiratory infections. Every second child average age of 19 months suffers, at the same time, from pneumonia (45%) and deficiency of humoral immunity. Every fourth child suffers, at the same time, from middle ear infection (26%) and deficiency of humoral immunity. In every fourth child we established, at the same time, anemia (26%) and deficiency of humoral immunity. Wheezing disorders (as wheezing bronchitis and bronchial asthma), are established in every second child ($n=18$ or 58%) old 19 months, who, at the same time, suffer from deficiency of humoral immunity and respiratory infections needed to treat in hospital.

Concomitant infections (laryngitis, sepsis, urinary tract infection) was found in every 6 child (16%), average old 19 months, with deficiency of immunoglobulin A and G. It is well known that children reach normal values of immunoglobulins by the end first year of life.

After 3 months of treatment with synbiotic every third child (35%) acquired normal level of IgA and after 6 months of same treatment 81% children acquired normal level of IgA. This dates means that synbiotic is very effective in solving of deficiency of IgA and IgG and following respiratory infections but duration of supplementation of synbiotic must be the shortest 6 months. Important clinical improvement was found after 3 months of supplementation with synbiotics so that no child is sick from an infection (respiratory, sepsis, inflammation of the middle ear).

Influence of many environmental and microbes agents during the first 3-4 years of life are known to affect immune system particular respiratory immunity, lung and airways development, possible evolution of asthma and allergy, probable pharyngitis, possible pneumonia, middle ear infection and anemia. These early influences on the respiratory system in young children result to burden of respiratory and hematologic diseases followed by deficiency of humoral immunity. With atopic children immunity answer to infective agents is in keeping with down-regulation of eosinophil and mast cells. We showed that synbiotic respectively probiotic takes right place for the successful control of respiratory infections in atopic young children.

In atopic children immunity answer to infective agents is in keeping with down-regulation of eosinophil and mast cells. Disbalance of intestinal microbiota and local intestinal deficit of IgA influence to low level of respiratory IgA in atopic children what is reason for frequent respiratory and other, possible severe infections, and anemia, then their long-time of duration. Our intention was to clarify optimal duration of treatment with synbiotic and we confirm that it is at least 6 months. We emphasize that we have already achieved clinical improvement after 3 months of supplementation with synbiotic. Synbiotic reduce the risk of common infectious disease in young, atopic, children.

REFERENCES

1. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002 (http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
2. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J, Boutin Y, Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol* 2008; 10: 37-54.
3. Kent LE, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr* 2000; 130: 403S-409S.
4. Maldonado Galdeano C, Perdigon G. proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 485-92.
5. Przemyslaw JT, Piotr T. Probiotics and prebiotics. *Cereal Chem* 2003; 80: 113-7.
6. Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 105-8.
7. Famularo G, Moretti S, Marcellini S, DeSimone C. Stimulation of immunity by probiotics. In: Fuller R, ed. *Probiotics 2: applications and practical aspects* London: Chapman & Hall, 1997: 133-61.
8. Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 679-92.
9. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 295-304.
10. Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 67-73.
11. ProbiokidR ImmunoR. Product Information. Belgrade: "Ivančić i sinovi", 2009. (in Serbian).
12. Weichert S, Schroten H, Adam R. The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 859-62.
13. Latzin P, Roosli M, Huss A, Kuehni CE, Frey U. Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: a birth cohort study. *Eur Respir J* 2009; 33: 594-603.
14. del Giudice MM, Leonardi S, Ciprandi G, et al. Probiotics in childhood. Allergic illness and respiratory infections. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 69-72.
15. Cocurullo G, Campana G, Valenti N, et al. Probiotics and asthma, new insight. *The Child* 2012; 1: 2-3.

Lečenje retrobulbarnog neuritisa u sklopu multiple skleroze kortikosteroidima i interferonom β 1b

Treatment of retrobulbar neuritis in multiple sclerosis with corticosteroids and interferon β 1b

Mirjana A. Janićijević-Petrović^{1,2}, Tatjana Šarenac-Vulović¹, Katarina M. Janićijević², Dejan Vulović^{1,2}

1. Klinika za oftalmologiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac
2. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

PRIMLJEN 28.11.2012.
PRIHVAĆEN 22.02.2013.

APSTRAKT

Cilj. Retrobulbarni neuritis je zapaljenje očnog nerva koje se lokalizuje iza očne jabučice. Pacijenti sa multiplom sklerozom su adekvatni za naše ispitivanje, zbog dobro poznate povezanosti ove dve bolesti.

Metode. U studiju je uključeno 64 pacijenta, podeljenih u 4 grupe, poslednjih 5 godina, tokom hospitalizacija i ambulantnih kontrola. Analizirali smo demografske karakteristike, neurooftalmološku kliničku simptomatologiju, dijagnostičke testove i efektivnost lečenja.

Rezultati. Najveći broj pacijenata su bile mlađe žene, urbanih regiona, lečene pretežno u zimskom periodu kalendarske godine. Temporalno bledilo glave optičkog živca bio je uvek prisutan klinički status. Pad vidne oštine zabeležen je kod 64% ispitanika, pozitivan MRI nalaz nađen je kod 56%, a pozitivan nalaz u likvoru kod 43% ispitanika. Pozitivan VEP - nalaz bio je kod 84%, očne sekvele kod 67%, a neurološki poremećaji kod 48% ispitanika. Incidenca recidiva retrobulbarnog neuritisa zabeležena je kod 16% pacijenata sa normalnim MRI nalazom tokom pet godina. Nakon kortikosteroidnog tretmana pojava plakova bila je odložena za oko 2 godine kod gotovo svih pacijenata. Klinički oporavak pacijenata bio je za 2 - 3 nedelje posle kortikosteroidne terapije. Efektivnost interferonske terapije sa interferonom beta-1b zabeležena je kod 76% ispitanika. Kod naših ispitanika elongacija relapsing-remiting perioda kod neuritisa retrobulbarisa u sklopu evolucije multiple skleroze je bila oko 2 godine.

Zaključak. Retrobulbarni neuritis je značajan zdravstveni problem kod mnogih bolesnika sa multiplom sklerozom.

Ključne reči: optički neuritis; multipla skleroza; interferoni.

Mirjana A. Janicijevic-Petrovic^{1,2}, Tatjana Sarenac-Vulovic¹, Katarina M. Janicijevic², Dejan Vulovic^{1,2}

1. Clinic of Ophthalmology, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia
2. Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

RECEIVED 28.11.2012.
ACCEPTED 22.02.2013.

ABSTRACT

Objective. Retrobulbar neuritis is the inflammation of optical nerve which is localized behind the eye. Patients with multiple sclerosis are adequate for our examination, because of well-known association between these two diseases.

Methods. The study included 64 patients, divided in 4 groups, during last five years, during hospitalizations and outpatient controls. We analyzed demographic characteristics, neuro-ophthalmological clinical symptoms, diagnostic tests and the effectiveness of therapy.

Results. The greatest number of patients was young women, from urban regions, treated primarily during the winter time of the year. Temporal pallor of optic head was always present in clinical status. The loss of visual acuity appeared in 64%, MRI findings were positive at 56%, positive cerebrospinal fluid findings were at 43% subjects. VEP examination was positive at 84%, ocular sequels at 67% and neurological disturbances occurred in 48% subjects. Incidence of relapse of retrobulbar neuritis was found in 16% of patients with normal MRI in the period of five years. After the treatment with corticosteroids, the appearance of plaques was delayed for 2 years at almost all patients. A good recovery of patients appeared after 2-3 weeks of corticosteroid treatment. The good results with interferon beta-1b therapy were achieved in 76% of patients. In our patients, prolongation of relapse-remitting status of retrobulbar neuritis during multiple sclerosis evolution was about 2 years.

Conclusion. Retrobulbar neuritis is an important health problem in many patients suffering from multiple sclerosis.

Key words: optic neuritis; multiple sclerosis; interferons.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prof. dr Mirjana A. Janićijević-Petrović, Kneza Miloša 3/1-1, 34000 Kragujevac, Tel: 034370073, 066013691, E-mail: mira.andreja@yahoo.com

Prof. Mirjana A. Janicijevic-Petrovic, MD, PhD, Kneza Milosa 3/1-1, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +38134370073, +38166013691, E-mail: mira.andreja@yahoo.com

INTRODUCTION

Retrobulbar neuritis is mainly an inflammatory disease of the optic nerve. Medical and social interests for this disease are in great expansion. At the first phase of the disease, there are no clear clinical signs on the optic nerve head, but at the later stage we can find temporal pallor of the optical nerve head (PNO), with clear borders, presence of lower visual acuity, which depends on the number of lost nerve fibers.¹ The vascular component of retrobulbar neuritis is explained with clinical anatomy of Haller-Zinnia ring. Ophthalmologist describes pallor of the PNO, reduction of the PNO vessels, regional or diffused thinning of the nerve fibers, according to the etiology and the level of lesions.² The most common type of the disease is multifocal demyelization neurodegenerative process. Fibrous multifocal acute or chronic plaque, formed by atrocities reduces conduction in terminal synapse of the optical nerve. The same process is in the brain and spinal cord. The travel of the cytoplasmic organelles of the peripheral nerves is still preserved. MS is still the great challenge for neurology-ophthalmologists, as a hereditary, autoimmune, unpredictable and complex disease. The clinical subtypes of MS are isolated, primary or secondary progressive and remitting disease.³ Kurtzke's Functional Systems Scale and Expanded Disability Status Scale (EDSS) with score from 0 to 10 is used for standardization of the disease progression.⁴ The complexity of the medical treatment includes, besides the corticosteroids, oral interferon's therapy, treatment with monoclonal antibodies, stem cell transplantation, adjuvant therapy, etc. Interferon, like nonspecific cytokine, suppressed autoimmune reaction with antiviral, antibacterial, antiproliferative and antitumor action.⁵

The recognizable trend of this disease is a well-known trend among physicians. Therefore main goal of our study was to examine the efficiency of corticosteroid and the interferon's therapy at patients with retrobulbar neuritis and multiple sclerosis. Achieved perpetual therapy is very important for neurology-ophthalmologist and is the guaranty for better quality of life of the patients.

PATIENTS AND METHODS

We analyzed 64 patients, divided in four groups, in our region, in the period from 2005 to 2010. We made standardized clinical protocol for each patient. We did check-up of every patient in the cyclic for 1 to 3 months, for correlation of the treatment efficiency. We also analyzed demographic characteristic, neurology-ophthalmo-

logical and others clinical manifestation of the disease, diagnostic and laboratory tests. The examination of the visual acuity was performed by Jigger's table. The color examination was done by Ichihara's table. The visual field was examined by Humphrey's perimeter. We also performed the examination by Amsler's test, Hess-Lancaster test, fluorescent-angiography, measuring the intraocular pressure, Hertel's ophthalmometry as well as optical coherence tomography. Our patients underwent complete examination. The examination of the liquor includes IgG, IgG index and myelin basic protein level, examination of oligoclonal band and complete immunological analysis of the blood. MRI was done for every patient, with T1 and T2 profiles. We performed VEP investigation with 100-flash stimulation, with evaluation of the latency time and amplitude of the reaction. We started our treatment at patients with visual acuity less than 0.1 - 0.5. The first group of patients was treated with corticosteroids (methylprednisolone-sodium-succinate, 2g/24h, i.v. for 3 - 7 days, then prednisolone 1mg/kg/24h p.o. for more than 11 days), second group with interferon therapy (Betaseron®, 8 - 16 million IU/mL, s/c for every second day), third group with adjuvant therapy (vasoactive drugs, minerals, vitamins) and the fourth group with combined therapy (combination of the corticosteroids and adjuvant therapy).

RESULTS

Distribution according to sex among our patients showed that women prevailed (38 patients), figure 1.

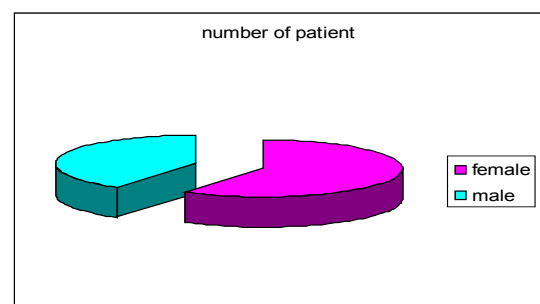


Figure 1. Distribution of the patients according to sex

Distribution according to age showed that the great number of patients were between 30-45 years old, figure 2.

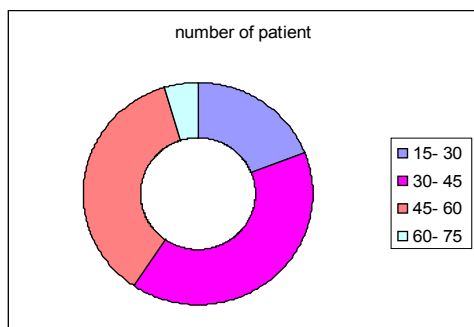


Figure 2. Distribution of the patients according to age

Most of patients were from industrialized region (urban). We noticed that the incidence of disease was higher during winter, with disease peak in December, statistically significant (T test, $p < 0.05$), figure 3.

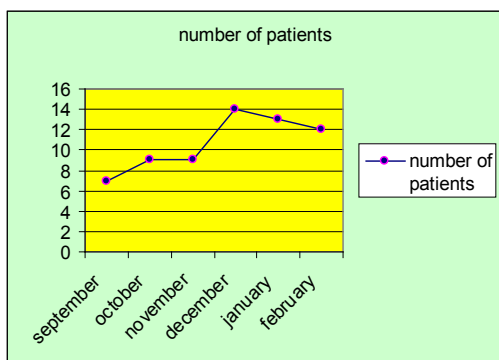


Figure 3. Peak of the disease per months

Temporal pallor (unilateral or bilateral) of the optic head was present in all patients. Visual acuity distribution was L+P at 26 patients, 0.1-0.2 at 15 patients, 0.3-0.5 at 16 patients, >0.5 at 7 patients. Other visual disturbances were distributed as: disturbances in color vision - 62 patients, scotoms - 61 patients, painful eye movement at 49 patients, late recidivate at 28 patients, figure 4. (T test, $p < 0.01$).

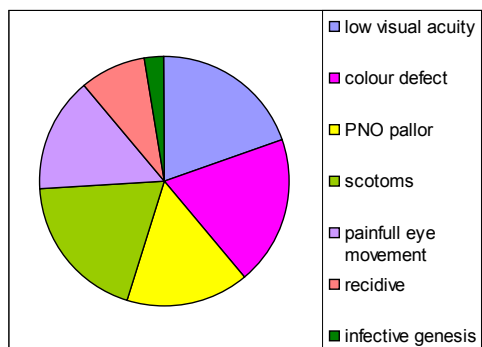


Figure 4. The clinical symptoms

MRI showed demyelization plaques at 56 patients, figure 5.

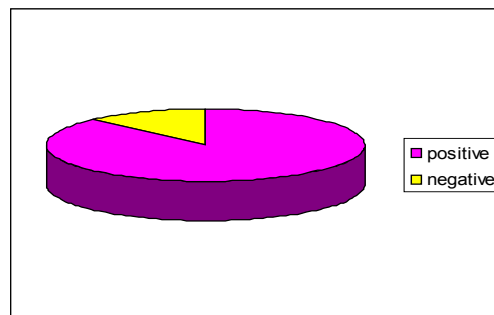


Figure 5. Magnetic resonance imaging - diagnosis

Analysis of focus was detected at 8 patients, as the background for the disease, liquor presented oligoclonal bands at 43 patients, figure 6, (x2test, $p < 0.01$).

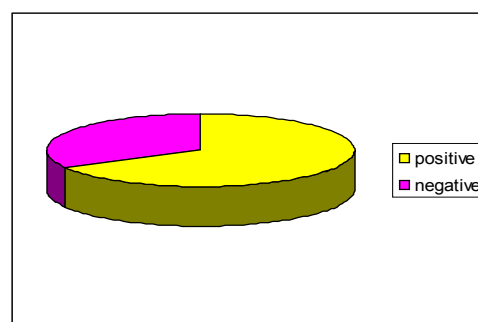


Figure 6. Liquor - diagnosis

Pathological results of VEP were inherent at 89%. Eye sequels were positive at 60% and neurological sequels were positive at 40%. 18% of patients had intellectual alteration with dementia, (x2test, $p < 0.01$). The effects of therapy showed that methyl-prednisolone-succinate (2g/24h, i.v., 3-7 days), with prednisolone (1mg/1kg/24h, p.o., more than 11 days) was justified for 98% patients. This treatment accelerated clinical revival in 2 to 3 weeks, delayed recidivate for 2 years (T test, $p < 0.05$). The positive results of interferon $\beta 1b$ were notified at 76% (8-16 million IU / mL, s.c., 3 per week). It was manifested like prolonged relapse-remitting status at these patients (T test, $p < 0.05$). The therapy effects showed that steroid treatment, without prolonged effects had positive effect at 98%; interferon $\beta 1b$ treatment presented relative remission with prolonged effects (>2 years), at 76% of patients; the adjuvant therapy with positive effect, but without total remission was presented at 30%. Combined treatment was effective at 98% of patients, figure 7. (T test, $p < 0.05$).

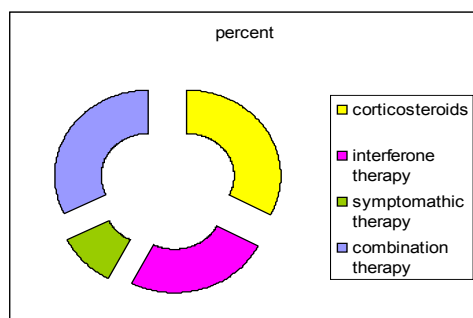


Figure 7. The effects of the therapy

The early recidivate were noticed at 30%, late recidivate at 60%, without recidivate were 10% of all patients, figure 8. (T test, $p < 0.05$).

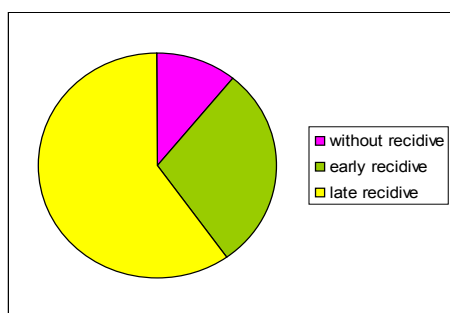


Figure 8. Recidivate of disease - late, early and without recidivates

DISCUSSION

Patients with retrobulbar neuritis and with negative MRI have 16% lower incidence of multiple sclerosis for 5 years.⁶ Sex distribution showed female domination (2:1). Most of the patients are either young or middle age. The highest incidence of the disease was in winter ("peak" in December), just like other viral infections.⁷ Temporal pallor was presented at all patients, some of them had bilateral manifestation. Decreasing of visual acuity, color defects, scotomas were notified at almost 20%.⁸ Painful eye movement was present at half of all patients.⁹ Late recidivate were more frequent than early ones (2:1). Infective genesis of the disease was detected at 8 patients. We found in literature that at 1/4 of patients, infective genesis was positive. Negative effects of the steroids and interferon therapy were the reason for cyclic controls of other specialists (endocrinologists, cardiologist, gastroenterologists). Immunological and blood analysis were performed on monthly basis. Neurological, gastroenterological, urological and other examination was regularly done every month. The relapse of the disease was delayed for 2 years (MRI, liquor analysis, VEP examination).^{10,11} Optimal treatment effects were achieved, but with specific char-

acteristic. The good treatment is the treatment which results in prolonged remitting time and without new, quick nerve damages. We must bear on our minds all unwanted effects of the current treatment (interferon's antibodies, osteoporosis, menopause, cardiovascular or gastrointestinal discharges, increase of immunity status, etc. Steroid therapy is our choice made according to the social and economic state of our country.¹² Negative MRI results after steroid treatment in acute stage of the disease indicates the positive effect of this therapy, without delayed clinical effects.¹³ Interferon therapy is also good treatment modality. Authentic, five years study indicates that patients, who were treated with steroids or interferon therapy, had better life quality and prolonged remitting-relapse status.¹⁴ This finding corresponds to the dates from other authors.¹⁵

Retrobulbar neuritis is among the first signs of the multiple sclerosis. It is a joined mission for the ophthalmologist and neurologist. This joined struggle for the better quality of life of the patients is hard and uncertain. At the end of the era of one therapy, a new one appears.

We must make our decision what to use. Consulting the literature in this field and relying on one's own experience are the basis for good practice.

REFERENCES

1. Roodhooft JM. Ocular problems in early stages of multiple sclerosis. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2009; 65-8.
2. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324-32.
3. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:281-8.
4. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
5. Plosker GL. Interferon β 1b: review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011; 25: 62-88.
6. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology* 2009; 72: 542-50.
7. Balashov KE, Pal G, Rosenberg ML. Optic neuritis incidence is increased in spring months in patients with asymptomatic demyelinating lesions. *Mult Scler* 2010; 16: 252-4.
8. The Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008; 65: 727-32.
9. Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Diez-Tejedor E. Pain in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms, types and treatment. *Rev Neurol* 2010; 50: 101-08.
10. Weinstock-Guttman B, Baier M, Stockton R, et al. Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 529-34.
11. Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, et al. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Ann Neurol* 1997; 41: 392-8.
12. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-8.
13. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology* 2009; 72: 542-50.
14. Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH. J. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *J Neurol Sci* 2011; 302: 96-105.
15. Warnke C, Leussink VI, Kieseier BC, Hartung HP. Interferon β for multiple sclerosis. How much is good enough?. *Nervenarzt* 2010; 81: 1476-82. (in German)

Cerebralni vazospazam nakon aneurizmalne subarahnoidalne hemoragije, mogućnosti i ishod lečenja

Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, management and treatment outcome

Vojin Kovačević¹, Miodrag Peulić¹, Radivoje Nikolić¹, Milan Mijailović², Snežana Lukić², Marina Miletić-Kovačević³, Ilija Jeftić⁴

Vojin Kovacevic¹, Miodrag Peulic¹, Radivoje Nikolic¹, Milan Mijailovic², Snežana Lukic², Marina Miletic-Kovacevic³, Ilija Jeftic⁴

1. Centar za neurohirurgiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac
2. Centar za interventnu neuroradiologiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac
3. Katedra za histologiju i citologiju sa embriologijom, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac
4. Katedra za patološku fiziologiju, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

1. Center for Neurosurgery, Clinical Center „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia
2. Department of Interventional Neuroradiology, Clinical Center „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia
3. Department of Cytology and Histology with Embryology, Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
4. Department of Pathophysiology, Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 30.09.2012.
PRIHVACEN 22.02.2013.

RECEIVED 30.09.2012.
ACCEPTED 22.02.2013.

APSTRAKT

Vazospazam je najčešća i najznačajnija komplikacija aneurizmalne subarahnoidalne hemoragije i definiše se kao redukcija dijametra arterijskih moždanih krvnih sudova, a udružen je sa mikrocirkulatornim poremećajima i strukturnim anomalijama zidova krvnih sudova. Manifestuje se naknadnim pogoršanjem kliničkog statusa, u vidu pogoršanja stanja svesti, intenziviranja glavobolje i pojave neuroloških ispada. I pored nejasne patogeneze, poznato je da određeni faktori doprinose nastanku vazospazma, a kao dominantan je količina i lokalizacija krvi u subarahnoidalnom prostoru. Oko 50% bolesnika sa angiografskim vazospazmom razvije moždanu ishemiju. Opšte prihvaćeni terapijski protokol podrazumeva preventivnu primenu kalcijumskih inhibitora, hipertenzije, hemodilucije i hipervolemije, ali i perkutanu angioplastiku udruženu sa lokalnom primenom vazodilatatora. Značajan broj pacijenata nakon ataka subarahnoidalne hemoragije koji nemaju motorni deficit, ispoljavaju psihološki deficit u formi asteno-emocionalnog sindroma. I pored stalnog traganja za boljim načinima dijagnostike i upotrebe novih medikamenata, vazospazam je i dalje veliki problem u smislu lečenja i krajnjeg kliničkog ishoda u pacijenata koji su doživeli atak spontane aneurizmalne subarahnoidalne hemoragije.

Ključne reči: vazospazam, intrakranijalni; subarahnoidalna hemoragija; moždana ishemija.

ABSTRACT

Vasospasm is most common and most important complication of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and it is defined as a reduction in arterial diameter of cerebral blood vessels with microcirculatory disorders and structural abnormalities of blood vessels wall. It manifests itself by a subsequent worsening of clinical status, in terms of deterioration of consciousness, intensifying headache and neurological disorders. Despite the unclear pathogenesis, it is known that certain factors contribute to the occurrence of vasospasm, as a dominant amount and localization of blood in the subarachnoid space. About 50% of patients with angiographic vasospasm develop cerebral ischemia. The generally accepted therapeutic protocol includes the preventive use of a calcium inhibitor, hypertension, hemodilution, and hypervolemia, and percutaneous angioplasty coupled with local application of vasodilators. A significant number of patients after subarachnoid hemorrhage attack with no motor deficit manifested in the form of psychological deficit, asthenia-emotional syndrome. Despite the constant search for better methods of diagnosis, evaluation and treatment of cerebral vasospasm, it remains a major problem of treatment and final clinical status of patients who suffered an attack of spontaneous aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Keywords: vasospasm, intracranial; subarachnoid hemorrhage; brain ischemia.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Vojin Kovačević, Sušička 1, 34000 Kragujevac, Tel: 0642009144, E-mail: vojinkg@gmail.com
Vojin Kovacevic, MD, Susicka 1, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +381642009144, E-mail: vojinkg@gmail.com

UVOD

Vazospazam indukovan aneurizmalnom subarahnoidalnom hemoragijom se definiše kao redukcija u dijame-tru arterijskih moždanih krvnih sudova, koja je udružena sa mikrocirkulatornim poremećajima, kao i strukturnim anomalijama zidova krvnih sudova. Vazospazam je pove-zan sa prisustvom krvi u subarahnoidalnom prostoru, ali patofiziologija njegovog nastanka još nije u potpunosti razjašnjena. Počinje kao prolongirana kontrakcija glatke muskulature krvnih sudova sa modifikacijom zida istih, uključujući hiperplaziju intime, subendotelijalnu fibrozu, proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i stvaranje kolagenih depozita. Najčešće se javlja u simptomatskom obliku kod mlađih osoba, aktivnih pušača, kao i osoba koji boluju od dijabetesa i hipertenzije. Takođe je njegova pojava znatno češća u slučajevima masivne subarahnoidalne hemoragije sa inicijalno lošim kliničkim statusom.

Vazospazam je najčešća komplikacija subarahnoidalne hemoragije i najčešći uzrok odloženog morbiditeta i mor-taliteta. Najčešće se javlja između 4. i 14. dana od ataka sub-arahnoidealne hemoragije sa pikom javljanja oko 7. dana. Prema različitim autorima njegova pojava varira od 40% do 70%, a simptomatske je prirode u 17% do 40% slučajeva. Iako je vazospazam nekad asimptomatski, ipak može biti uzrok ishemijskih lezija mozga. Zahvaljujući razvoju mini-malno invazivnih dijagnostičkih metoda (transkranijalni Dopler, PET scan, difuziono-perfuzioni MRI), pacijenti sa subarahnoidalnom hemoragijom u razvijenim zemljama se rutinski ispituju radi potvrde, odnosno isključivanja vazos-pazma. Terapijski protokol podrazumeva preventivnu pri-menu kalcijumskih inhibitora, kao i primenu hipertenzije i hipervolemije. Perkutana angioplastika udružena sa lokal-nom primenom vazodilatatorne injekcije je još jedan terapijski metod, ali nije u potpunosti bezbedna.

Dok je opšte prihvaćeno da je značajan spazam udružen sa ozbiljnim neurološkim deficitom i da je potrebno primeniti terapijske mere, još uvek nije dovoljno razjašnjeno kako treba tretirati asimptomatski vazospazam ili onaj koji je udružen sa manje upadljivim promenama stanja svesti pacijenta (konfuzija, dezorijentacija, itd.).

Dugoročne posledice vazospazma takođe još uvek nisu dovoljno proučene i smatra se da su potcenjene u ovom trenutku. U prilog tome govore i mnoge studije, koje naglašavaju da i klinički neispoljen vazospazam može prouzrokovati difuzne cerebralne ishemijske promene i smanjenje broja neurona.

DEFINICIJA VAZOSPAZMA

U velikog broja bolesnika koji prežive prvih neko-liko dana nakon ataka krvarenja, dolazi do naknadnog pogoršanja kliničkog statusa, pre svega u vidu pogoršanja stanja svesti, intenziviranja glavobolja, temperature i po-jave neuroloških ispada. U nesvesnih pacijenata, elevacija S-100 proteina je rani i senzitivni znak.¹ Nakon isključenja drugih mogućih uzroka kao što su hidrocefalus, elektrolitni disbalans, ponovno krvarenje i slično, zaključujemo da je uzrok kliničkog pogoršanja moždana ishemija, a posledica je vazospazma.

Cerebralni vazospazam se definiše kao redukcija kali-bra bazalnih arterija mozga, viđen na angiogramu ili putem metode transkranijalnog Doplera, a kojeg ranije nije bilo. Nastaje najčešće nakon aneurizmalnog krvarenja i njegova pojava usko korelira sa količinom krvi u subarahnoidalnom prostoru. Po pravilu se javlja nekoliko dana nakon krvarenja i traje do tri nedelje.

Razlikuje se asimptomatski (radiografski) i simptomatski vazospazam. Asimptomatski se odnosi na arterijsko suženje koje je verifikovano radiodijagnostičkim meto-dama, pre svega angiografijom i transkranijalnim Dople-rom, a ne podrazumeva i pojavu neurološkog deficita. Pod simptomatskim vazospazmom podrazumevamo vazos-pazam koji je izazvao znake moždane ishemije ili moždani infarkt. Neurološko pogoršanje nastaje obično nakon tri dana od krvarenja, zbog čega se naziva "odloženi ishemijski neurološki deficit – DIND (Delayed Ischemic Neurological Deficit)". Svoju najveću učestalost dostiže od 8. do 10. dana od krvarenja i u odnosu na radiografski spazam, kasni za jedan do tri dana. Od posledica vazospazma, jedna trećina bolesnika umre, jedna trećina ima trajan neurološki deficit, a kod jedne trećine nastupi potpuni oporavak.² Analizom 3251 bolesnika, obrađenih u jednoj studiji o tajmingu op-erativnog lečenja aneurizmi, vazospazam je identifikovan kao uzrok smrti u 7,2% bolesnika a trajne posledice je izaz-vao u oko 6,3%, dok je ruptura aneurizme bila uzrok smrti u 6,7% a uzrok trajnih neuroloških posledica u 0,8%.³

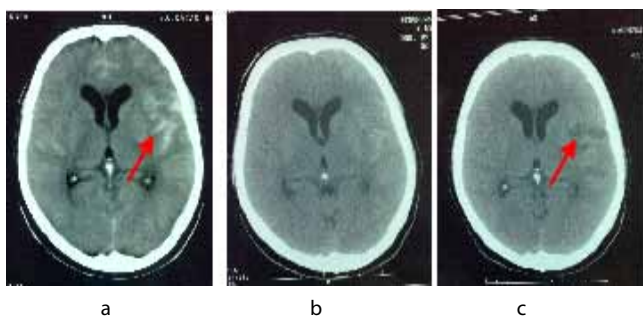
Vazospazam predstavlja najčešću i najznačajniju neurološku komplikaciju, nakon spontane subarahnoi-dalne hemoragije (slika 1). Nije dokazano da incidenca vazospazma statistički značajno varira sa godinama starosti bolesnika, sem kod dece, gde se ređe javlja. Takođe nije do-kazano da na razvoj vazospazma utiče dijabetes mellitus, arterijska hipertenzija, ateroskleroza, kao i lokalizacija i veličina aneurizme. Vazospazam se najčešće i najintenziv-nije javlja blizu krvareće aneurizme, pre svega zbog najveće

količine krvi u blizini. Kod bolesnika sa subarahnoidalnom hemoragijom neaneurizmalne etiologije, pojava vazospazma je mnogo ređa.



Slika 1. Strelicama obeležen angiografski verifikovan vazospazam u regiji prednje i srednje moždane arterije, nakon ruptуре aneurizme na prednjoj komunikantnoj arteriji (angiografski snimak pacijenta lečenog u KC Kragujevac)

Oko 50% bolesnika sa angiografski dokazanim vazospazmom, razvije moždanu ishemiju (slika 2). Da li će doći do razvoja ishemije odlučuju i sledeći faktori: smanjenje lumena krvnog suda za najmanje 50%, vrednosti krvnog pritiska, intrakranijalnog pritiska i viskoznosti krvi. Takođe aterosklerotične promene kao i koncentracija kiseonika, ugljen-dioksida i hemoglobina u krvi, značajno utiču na pojavu vazospazma. Od značaja su i dužina stenozе, koju stvara vazospazam i kvalitet anastomoza na bazi i u Willisovom šestouglu. Kao posledica moždane ishemije dolazi do razvoja moždanog otoka koji dodatno doprinosi nastanku lošeg ishoda lečenja.



Slika 2. CT snimci bolesnice lečene u KC Kragujevac koja je doživela atak spontane subarahnoidalne hemoragije zbog ruptуре aneurizme na levoj srednjemoždanoj arteriji (aneurizma je rešena endovaskularnom embolizacijom u odloženom terminu)

(a) CT snimak pri prijemu (4. dan od ataka) ukazuje na subarahnoidalnu hemoragiju u regiji fissure Sylvi, CT snimak na dan kliničkog pogoršanja (9. dan od ataka) ne ukazuje na ishemijske lezije (b), ali tri dana kasnije se javlja hipodenzna lezija koja odgovara moždanoj ishemiji i koja je rezultovala afazijom (c).

PATOFIZIOLOGIJA VAZOSPAZMA

Moždane arterije imaju, u poređenju sa drugim krvnim sudovima, tanji zid. Endotelijalna površina tunike intime je glatka a unutrašnja elastična lamina je ravna, glatke mišićne ćelije su duguljaste i tanke. Jedna od većih dilema koja je postojala je da li je vazospazam izazvan samo kontrakcijom glatke muskulature krvnih sudova ili su prisutne i strukturne promene u zidu krvnog suda.

Studije ispitivanja krvnih sudova u bolesnika umrlih u prve tri nedelje nakon SAH ukazuju da postoji samo bubrenje tunike intime, ali je jasno vidljiva i nekorza glatkih mišićnih ćelija tunike medije uz prisustvo makrofaga. Kod umrlih nakon tri nedelje, postojala je fibroza i atrofija tunike medije sa intimalnim zadebljanjem zbog subintimalne fibroze koja je pravila koncentrična suženja arterijskog lumena.⁴ U najtežim slučajevima spazma, kasne promene se sastoje u teškoj subintimalnoj ćelijskoj proliferaciji, rupturi unutrašnje elastične membrane, intramuralnoj hemoragiji sa fibrozom i nekrozom (mionekroza) medijalnog sloja zida krvnog suda.

Utvrđeno je da strukturalnim promenama u zidu krvnog suda tokom vazospazma prethodi inflamatorna reakcija, pre svega u vidu infiltracije polimorfonukleara i limfocita. Inflamatorna reakcija se može registrovati već nekoliko dana nakon spontane subarahnoidalne hemoragije. Hronologija vazospazma bi prema tome bila sledeća: nakon ruptуре aneurizme i prodora krvi u subarahnoidalni prostor, dolazi do inflamatorne reakcije sa infiltracijom limfocita, leukocita i makrofaga. Zatim nastaje oštećenje endotela krvnih sudova sa subintimalnim edemom, kidanjem tesnih veza (tight junction), agregacijom trombocita a potom i subintimalnom proliferacijom glatkih mišićnih ćelija. Nakon toga sledi mionekroza i na kraju subendotelna fibroza sa atrofijom tunike medije i koncentričnim suženjem vaskularnog lumena. Opisane promene zahvataju pre svega velike intrakranijalne arterije, koje prolaze kroz bazalne cisterne i široke subarahnoidalne prostore, a koji su ispunjeni krvlju nakon aneurizmalne ruptуре. Distalni uži krvni sudovi ne podležu spazmu. Studije o moždanom protoku su pokazale da ovi krvni sudovi podležu dilataciji za vreme intenzivnog vazospazma proksimalnih arterija.⁵

Bez obzira na nejasnu patogenezu, poznato je da određeni faktori doprinose nastanku vazospazma. Faktor koji najviše i najjasnije utiče na pojavu vazospazma, je količina i lokalizacija subarahnoidalne krvi, viđena na CT-u u prvih četiri dana od krvarenja, bez obzira na način zbrinjavanja rupturirane aneurizme.⁶ Fišerova kategorizacija CT

nalaza usko korelira sa incidencom vazospazma. Tako je pokazano da se u pacijenata koji su, prema Fišerovoj kategorizaciji, u stepenu 1 i 2 vazospazam javlja u svega 5,6%. Bolesnici u 4. stepenu retko ispoljavaju vazospazam zbog relativno male količine krvi u subarahnoidalnom prostoru. Kod bolesnika u 3. stepenu, sa difuznim i debelim slojem krvi subarahnoidalno, vazospazam se razvija u oko 96% bolesnika. Krvni sudovi koji najintenzivnije reaguju vazospazmom su oni koji prolaze kroz najdeblje kolekcije krvi. Vazospazam se takođe češće javlja u pacijenata koji su u višem kliničkom stadijumu pri prijemu (WHO klasifikacija), odnosno sa izraženijim poremećajem stanja svesti, što je i razumljivo jer klinička slika korelira sa količinom krvi u subarahnoidalnom prostoru.

Način na koji krv utiče na pojavu vazospazma nije u potpunosti utvrđen. Teorije koje pokušavaju da objasne mehanizam nastanka vazospazma se baziraju na oslobađanju vazoaktivnih supstanci prilikom razgradnje krvi. Postoje i teorije koje pokušavaju da objasne nastanak vazospazma uticajem sledećih faktora: vazokonstriktivnog izopeptida endotelina, nadraženošću perivaskularnih nerava ili nadraženošću hipotalamusa.⁷ Kao spazmogene supstance u literaturi se navode: oksihemoglobin, eikosanoidi, bilirubin, lipidni peroksidi, endotelin, prostaglandini, trombin i neurotransmiteri (epinefrin, norepinefrin, serotonin). Među njima se najveći značaj daje oksihemoglobinu jer se dinamika pojavljivanja oksihemoglobina nakon rupture aneurizme i rast njegove koncentracije, uklapa sa vremenom pojave vazospazma, a takođe je dokazana i njegova visoka koncentracija neposredno uz spazmom zahvaćene arterije. Oksihemoglobin aktivacijom površnih receptora izaziva niz patoloških reakcija koje dovode do spazma. Neke od tih reakcija su: oslobađanje slobodnih radikala, stimulacija lipidne peroksidacije, stimulacija sinteze eikosanoida, pojačano oslobađanje vazokonstriktivnog peptida endotelina, dalji metabolizam do bilirubina, uticaj na ravnotežu vazokonstriktivnih i vazodilatatornih perivaskularnih nerava i pojačana osetljivost receptora glatkih mišićnih ćelija na brojne vazokonstriktore.⁸

Na molekularnom nivou je poznato da se kontrakcija i dilatacija glatkih mišićnih ćelija kontroliše procesom fosforilacije i defosforilacije, preko miozin kinaze i miozin fosfataze. Aktiviranje miozin kinaze se vrši tako što se joni Ca vezuju za kalmodulin koji je deo miozin kinaze i na taj način dolazi do kontrakcije glatkih mišićnih ćelija. Nedostatak Ca dovodi do inaktivacije kinaze i defosforilacije, što preko miozin fosfataze izaziva dilataciju glatkih mišićnih ćelija.

PREVENCIJA I LEČENJE VAZOSPAZMA

Prevenција i lečenje cerebralnog vazospazma se mogu podeliti na pet glavnih, usko povezanih, problema: prevencija arterijskog suženja, postupci usmereni na reverziju arterijskog suženja, prevencija moždanih ishemijskih lezija, lečenje ishemijskih lezija i zaštita mozga od infarkcije.

Teoretski prevencija arterijskog suženja se postiže uklanjanjem krvi iz subarahnoidalnog prostora, putem rane hirurške intervencije i/ili korišćenjem vazodilatatornih medikamenata. Suzuki dolazi do zaključka da se uklanjanjem krvi iz subarahnoidalnog prostora značajno smanjuje incidenca vazospazma. U pacijenata koji su operisani u prvih 48h vazospazam se javljao u 35% slučajeva, za razliku od neoperisanih u kojih je incidenca bila 62%.⁹ Po nekim drugim autorima, uklanjanje krvi iz subarahnoidalnog prostora nije umanjilo incidencu spazma, ali je došlo do smanjenja njegovog intenziteta. Uklanjanje krvi se može pospešiti primenom trombolitičke terapije, a terapija se sastoji u irigaciji subarahnoidalnog prostora tkivnim aktivatorima plazminogena ili urokinazom, tokom operacije ili postoperativno. Međutim, rizik ove terapije je pojava intrakranijalnog krvarenja, naročito iz kortikalnih arterija.

Brojni medikamentni su u prošlosti korišćeni u cilju prevencije vazospazma, ali kao lekovi sa najboljim efektom su se pokazali blokatori kalcijumskih kanala.

Nimodipin (Nimotop) je lek koji lako prolazi krvno-moždanu barijeru, ima afinitet za neuralne receptore i blokira neuralne Ca kanale. Njegova upotreba počinje krajem 70-ih godina, kada je utvrđeno da je glatka muskulatura moždanih krvnih sudova mnogo osetljivija na promenu koncentracije jona Ca, nego mišićne ćelije ostalih krvnih sudova u organizmu. Skoro sve objavljene kliničke studije ukazuju na povoljan efekat ovog leka, a tačan mehanizam njegovog dejstva nije u potpunosti poznat. S obzirom da nimodipin inhibiše ulazak jona Ca u intraćelijski prostor, očekivalo bi se da time sprečava kontrakciju mišićnih vlakana, tj. vazospazam. Međutim ne postoje arteriografski niti ultrazvučni dokazi za tu tvrdnju. A u prilog tome govore i neki literaturni podaci da je povoljan efekat Nimodipina na vazospazam prevezan njegovim delovanjem na smislenu neuralnu protekciju, a ne u smislu vazodilatacije.¹⁰

Takođe sve studije ne ukazuju na procentualno smanjenje vazospazma nakon primene Nimodipina, ali je primećeno da njegova primena u bolesnika, koji su bili u dobrom kliničkom stadijumu na prijemu, smanjuje rizik od pojave cerebralne infarkcije. Studija koja je obuhvatila 68 pacijenata sa spontanom subarahnoidalnom hemoragijom,

sprovedena u KC Kragujevac, je takođe potvrdila da profilaksa Nimodipinom utiče na smanjenje odložene moždane ishemije.¹¹ U našoj kliničkoj praksi profilatička i terapijska doza Nimodipina je 2mg/h u intravenkoj infuziji, tokom 14 dana nakon i na dan ataka subarahnoidalne hemoragije, a potom sledi oralna doza održavanja od 360mg na dan.

U poslednjih nekoliko godina kao mogući vazodilatatori se u literaturi sreću i magnezijum-sulfat i ciklosporin A, ali njihova primena nije prihvaćena u kliničkoj praksi.¹²

Lokalne infuzije vazodilatatora. Primena papaverina je predstavljena početkom 90ih godina. Vršena je infuzija u karotidnu ili vertebralnu arteriju u dozi od 300mg rastvoreno u 100ml fiziološkog rastvora tokom 30 do 60 minuta. Ovo dovodi do uvećanja kalibra krvnih sudova, što je vidljivo na angiografiji, i smanjuje tranzitno vreme cerebralne cirkulacije. Nažalost papaverin ima kratak poluživot i efekat je ograničen na oko 90 minuta. Procedura se može ponavljati, ali se pokazalo da ima efekta u manje od 50% slučajeva.

Nimodipin se takođe može primeniti u vidu intraarterijske injekcije u istim uslovima, u dozi od 2mg tokom 30 minuta u svaki spastični krvni sud i u ukupnoj dozi od 5mg maksimum, sa sličnim efektima kao papaverin ali manje neželjenih dejstava. U cilju reverzije arterijskog suženja se može primeniti i metoda intraarterijskog ili intracisternalnog davanja papaverina, što može izazvati dilataciju sužene arterije.^{11,13}

Perkutana angioplastika je predložena od strane Zubkova 1984. godine i zatim postaje prihvaćena kao najefikasnija metoda lečenja vazospazma. Tehnika podrazumeva korišćenje vrlo fleksibilnog i rastegljivog balona. Inflacija balona se vrši ručno na vrlo niskim pritiscima i tokom kratkog vremenskog intervala. Glavni rizik tokom ove procedure je ruptura arterije tokom dilatacije, koja uvek ima fatalan ishod, na sreću to je retka pojava. Druge prijavljene komplikacije, uključujući sekundarnu tromboцитozu nastalu kao posledica disekcije vodičem katetera, su: ruptura nezbirnute aneurizme ili hemoragična transformacija već postojećeg infarkta. Ovi rizici su niži od 4-5%. Ukoliko su rezultati angiografije i cerebralne perfuzije dobri, klinički znaci poboljšanja su prilično varijabilni zavisno od vremenskog perioda koji je protekao od pojave neurološkog deficita do sprovedene angioplastike. Procedura mora biti izvedena što je pre moguće, ali je poželjno to učiniti unutar 12 časova od pojave deficita, da bise postigli znaci kliničkog poboljšanja. Prema Rosenwasser-u, stopa povoljnog ishoda pod ovim uslovima dostiže 70%, ako se procedura uradi unutar 2 sata.¹⁴

Široko je prihvaćena procedura u slučaju da je deficit refraktaran na medikamentoznu terapiju kod svesnog pacijenta, pa i kod pojave deficita u pacijenata koji imaju pogoršanje glavobolje ili kofuzije, rekurentnu febrilnost sa znacima spazma i hipoperfuzije dokazane radiološkim metodama (CT, MRI).

Za neke pacijente bi trebalo razmotriti angioplastiku čak i kod asimptomatskog vazospazma, a koji je dokazan dijagnostičkim pregledima. Čak je i predložena profilatička angioplastika za pacijente koji imaju veliki rizik od razvoja vazospazma, u pacijenata sa CT nalazom – Fischer 3. Iako je u jednoj studiji pokazano da preventivna angioplastika pokazuje smanjenje pojave kasnog neurološkog deficita, prijavljeno je i 4 komplikacije procedure, a i sama procedura nije pokazala statistički značajno poboljšanje u kliničkom skoruu nakon 3 meseca.

Prevenција i reverzija ishemijskog deficita u našoj svakodnevnoj kliničkoj praksi se pokušavaju sprovesti putem takozvane „tri H terapije“, a koja podrazumeva izazivanje hipervolemije, hipertenzije i hemodilucije, davanjem oko 3 litra infuzionih tečnosti dnevno. Preduslov za primenu „tri H terapije“ je zbrinuta krvareća aneurizma, bilo operacijom ili endovaskularnom embolizacijom, a da ne bi došlo de rerupture. Ova terapija se primenjuje iz više razloga. Jedan od glavnih razoga je to što moždani krvni protok u stanju SAH više ne zavisi od parcijalnog pritiska CO₂ i moždanih autoregulacionih mehanizama, već od vrednosti sistemskog krvnog pritiska. Zbog toga se vrednost moždanog krvnog protoka može popraviti rastom sistemskog krvnog pritiska, smanjenjem intrakranijalnog pritiska i/ili smanjenjem viskoznosti krvi. Neophodno povećanje minutnog volumena srca se može postići davanjem srčanih inotropnih lekova ili uvećanjem intravaskularnog volumena. Odsustvo očekivanog pozitivnog odgovora na klasičnu 3H terapiju često primorava na uvođenje dobutamina, koji je sintetički simpatomimetički amin sa jakim inotropnim efektom na beta-1 receptore miokarda i stimulacijom beta-2 receptora, što dovodi do vazodilatacije.

DUGOROČNE POSLEDICE SAH I ULOGA VAZOSPAZMA

Značajan broj pacijenata nakon ataka SAH (oko 50%) koji nemaju motorni deficit, ispoljavaju psihološki deficit u formi asteno-emocionalnog sindroma. Ovi poremećaji, koje je veoma teško kvantifikovati, su verovatno potcenjeni. Jedna od hipoteza je ta da vazospazam iako je asimptomatski

izaziva ovaj sindrom. Redukovana moždana perfuzija, kao posledica spazma, može dovesti do difuznih cerebralnih lezija i depopulacije neurona.

Rezultati jedne od meta-analiza ukazuju na 30% mortaliteta u pacijenata sa vazospazmom i loše rezultate dugotrajnih neuroloških aspekata u preživelih.¹⁵ Prema nekim autorima vazospazam je nezavisni faktor razvoja neuroloških smetnji tokom 6 meseci nakon ataka subarahnoidalne hemoragije.¹⁶ Različite studije koje su pratile pojavu neurološkog deficita (motorni deficit i psihičke promene) i promene kvaliteta života nakon vazospazma su registrovale u visokim procentima negativan uticaj vazospazma na pojavu istih.^{17,18,19,20} Tu se ubrajaju promene u vidu iritabilnosti, depresije, anksioznosti, redukovana sposobnost pamćenja i obrade informacija i prijave pacijenata u smisu ozbiljne promene u kvalitetu života.

U studiji sprovedenoj u Francuskoj²¹ u 91 pacijenta je sproveden MR pregled endokranijuma 6 meseci nakon ataka subarahnoidalne hemoragije. U preko 60% pacijenata je uočen postojanje periventrikularnog hipersignala, najčešće oko rogova bočnih komora ili oko forniksa. Najmanje jedna periventrikularna ili anomalija forniksa je nađeno u 65% pacijenata, a koji su prethodno ispoljili kliničke znake spazma, a u 76% pacijenata sa znacima ozbiljnog spazma, ali ipak nije uspostavljena značajna statistička korelacija između ovih lezija i pojave vazospazma. Moždana atrofija je nađena u 61% pacijenata koji su prethodno imali dokazan vazospazam i češće je bio udružen sa umerenim i ozbiljnim vazospazmom, a dokazana je i statistička značajnost.

ZAKLJUČAK

I pored napretka i stalnog traganja za boljim načinima dijagnostike i lečenja cerebralnog vazospazma, isti ostaje i dalje veliki problem lečenja i konačnog kliničkog statusa u pacijenata koji su doživeli atak spontane aneurizmalne subarahnoidalne hemoragije. Tokom poslednjih nekoliko godina prisutni su intenzivni naporu u pronalaženju novih medikamenata i tehnika, koji bi rešili problem vazospazma.

Iako aktuelna incidenca odložene ishemije nije značajno promenjena poslednjih decenija, opšti dojam među neurohirurzima i drugim lekarima koji učestvuju u lečenju ovih pacijenata, je takav da problem vazospazma izgleda manji nego što je to bio slučaj pre 20-30 godina. Smatra se da je utisak boljeg ishoda lečenja prisutan zbog promene stava vezano za nadoknadu tečnosti u ovih pacijenata. Raniji stav

o potrebnoj dehidraciji ovih pacijenata koji je bio aktuelan 60ih i 70ih godina prošlog veka, je zamenjen stavom da pacijenti moraju biti u normovolemičnom stanju.

Pregledom 75 studija objavljenih u peiodu 2000-2008 godine, koje su obuhvatile 10717 pacijenata sa dijagnostikovanom SAH, pojava odloženog ishemijskog deficita je zabeležena u 3257 slučajeva ili 30,4%.²¹ To je neznatno manje u odnosu na veliki pregled literature iz 1994. godine kada je procenat odloženog ishemijskog deficita iznosio 32,5%. Ova mala razlika ukazuje na neophodnost daljeg traganja za novim načinima borbe protiv vazospazma. Ipak neka nova istraživanja, pogotovo vezana za efekat statina, daju početne ohrabrujuće rezultate, ali treba napomenuti da je takvih situacija bilo mnogo puta i ranije u sagi o vazospazmu.

LITERATURA

1. Bracard S, Schmitt E. Vasospasm and delayed consequences; *Interv Neuroradiol* 2008; 14: 17-22.
2. Dorsch NWC. Special problems associated with subarachnoid hemorrhage. In: Youmans JR, ed. *Neurological Surgery*. 4th ed. Volumen 2. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1438-48.
3. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery: overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73: 18-36.
4. Huges JT, Schianchi PM. Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1978; 48: 515-25.
5. Grubb RL Jr, Raichle ME, Eichling JO, Gado MH. Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in humans. *J Neurosurg* 1977; 46: 446-53.
6. Lukic S, Mijailovic M, Markovic Z, Jankovic S, Nikolic R. Embolization of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: case series. *Jpn J Radiol* 2011; 29: 92-7.
7. Findlay JM, Macdonald R, Weir BKA. Current concept of pathophysiology and management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991; 3: 336-61.
8. Macdonald RL, Weir BKA. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1991; 22: 971-82.
9. Suzuki H, Sato S, Suzuki T, et al. Increased endotein concentration in CSF from patient with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 552-4.
10. Milojević T. Cerebralni vazospazam kao komplikacija kod akutnog hirurškog tretmana rupturiranih intrakranijalnih aneurizmi i mogućnost lečenja. Doktorska disertacija. Beograd: MEDICINSKI FAKULTET Univerziteta u Beogradu, 2006.
11. Kerz T, Boor S, Beyer C, Welschehold S, Schuessler A, Oertel J. Effect of intraarterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Br J Neurosurg* 2012; 26: 517-24.
12. Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, et al. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery* 1999; 44: 975-9.
13. Berre J, Gabrillargues J, Audibert G, et al. Hemorragies meningeuses graves: prevention, diagnostic et traitement du vasospasme. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24: 761-74.
14. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 1402-8.
15. Wermer MJ, Kool H, Albrecht KW, et al. Aneurysm Screening after Treatment for Ruptured Aneurysms Study Group. Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. *Neurosurgery* 2007; 60: 91-7.
16. Buchanan KM, Elias LJ, Goplen GB. Differing perspectives on outcome after subarachnoid hemorrhage: the patient, the relative, the neurosurgeon. *Neurosurgery* 2000; 46: 831-8.
17. Cedzich C, Roth A. Neurological and psychosocial outcome after subarachnoid haemorrhage, and the Hunt and Hess scale as a predictor of clinical outcome. *Zentralbl Neurochir* 2005; 66(3): 112-8.
18. Fertl E, Killer M, Eder H, et al. Long-term functional effects of aneurysmal subarachnoid haemorrhage with special emphasis on the patient's view. *Acta Neurochir* 1999; 141: 571-7.
19. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res* 2009; 31: 151-8.

Karcinom dojke kod muškaraca

Male breast cancer

Jovica Glišić, Jasmina Nedović, Ljiljana Vasić, Biljana Marković-Filipović, Marija Protić, Marija Peulić

Centar za onkologiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac

PRIMLJEN 15.10.2012.

PRIHVAĆEN 22.02.2013.

Jovica Glisic, Jasmina Nedovic, Ljiljana Vasic, Biljana Markovic-Filipovic, Marija Protic, Marija Peulic

Center of Oncology, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

RECEIVED 15.10.2012.

ACCEPTED 22.02.2013.

ABSTRAKT

Karcinom dojke kod muškaraca je retka bolest. Stanja sa hormonskim disbalansom, mutacije BRCA 1 i 2 gena, mutacije gena p53 su faktori rizika. U 40% slučajeva, bolest se manifestuje u III i IV stadijumu. U evaluaciji promena na dojci koristi se "triple assessment" pristup: klinički pregled, radiološke pretrage i patohistološka verifikacija promene. Hirurško lečenje je osnovni model lečenja. Indikacije za primenu hemioterapije i radioterapije se ne razlikuju od lečenja karcinoma dojke u žena. Za metastatsku bolest u slučaju pozitivnih estrogenih receptora, tamoksifen i drugi citotoksični agensi su osnov lečenja.

Muškarac, star 48 godina, samopregledom je početkom 2011. godine primetio uvlačenje desne bradavice. Imao je gušenje i bol u grudima. U februaru 2011. učinjeno je hirurško otklanjanje promene uz patohistološku verifikaciju. Tada je CT pregledom grudnog koša uočeno prisustvo sekundarnih depozita u plućnom parenhimu, obostrano. Započeto je lečenje hemioterapijom. Oktobra 2011. Pacijent je prikazan konzilijumu koji je doneo odluku da se lečenje nastavi započetom hemioterapijom, da se sprovede zračna terapija dojke, kao i da nakon toga započne sa terapijom tamoksifenom.

Bolesnik je u decembru 2011. primljen je u Centar za onkologiju, radisprovođen je zračna terapija. Dijagnostičkim pretragama viđene su nove lezije-sekundarni depoziti na kičmenim pršljenovima. Konzilijum je doneo odluku da se završi započeta zračna terapija dojke, sprovede paliativna terapija lediranih koštanih struktura, kao i da se u nadležnom dispanzeru sprovede lečenje sekundarnom terapijom.

Ključne reči: neoplazije dojke; muškarac; dijagnoza; terapija; retke bolesti.

ABSTRACT

Male breast cancer is the rare disease. Risk factors for this disease are the hormone disbalance, BRCA 1 and BRCA 2 mutation and p53 mutation. In 40% cases it presents in III and IV stage. If the breast cancer is suspected, a "triple assessment" approach (clinical examination, radiology imaging and histopathology verification) is the standard procedure. Surgery treatment is a primary option for male breast cancer. Indications for chemotherapy and radiotherapy are the same as it is in female breast cancer. For metastatic disease, in case of positive estrogen receptor, hormonal therapy with tamoxifen and cytotoxic agents are the basic treatment.

Male, aged 48, in the beginning of 2011, has detected right nipple retraction, with a self-examination. He also had dyspnea and chest pain. In February 2011, the neoplasia has been surgically removed and histopathology verification has been done. At the same time CT scan of the chest has shown presence of metastases in the lung parenchyma, bilaterally. Chemotherapy treatment has started. In October 2011, he has been presented to the medical team, when the decision was made to continue the ongoing chemotherapy treatment, to conduct breast cancer palliative radiotherapy, and, after that, start with tamoxifen treatment course.

Patient was admitted in December 2011 in the Center of Oncology, for radiotherapy. During the diagnostic procedures new lesions were seen - as secondary deposits in the vertebrae. Medical team decided to continue with breast radiotherapy, and to start with palliative radiotherapy of vertebrae which had secondary deposits, as well as to implement a second-line therapy.

Key words: breast neoplasms; male; diagnosis; therapeutics; rare diseases.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Jovica Glišić, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Klinički centar "Kragujevac", Centar za Onkologiju, Tel. 034505324, E-mail: jglisic1977@gmail.com.

Jovica Glisic, MD, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Clinical Centre "Kragujevac", Center of Oncology, Serbia, Phone: +38134505324, E-mail: jglisic1977@gmail.com.

UVOD

Karcinom dojke je najčešći karcinom kod žena. U svetu je u 2008. godini registrovano 1,38 miliona novih slučajeva sa 458 000 smrtnih ishoda.¹ Karcinom dojke kod muškaraca je retka bolest, i čini manje od 1% od ukupnog broja obolelih od karcinoma dojke u svetu.² Prema podacima Instituta za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" o broju novoobolelih i incidenciji od raka na 100 000 stanovnika prema primarnoj lokalizaciji, uzrastu i polu za Centralnu Srbiju za 2009. godinu, od karcinoma dojke obolelo je 54 muškaraca, što čini 1,6% od ukupnog broja obolelih od karcinoma dojke.³

Između 15 do 20% muškaraca obolelih od karcinoma dojke ima pozitivnu porodičnu anamnezu za karcinom dojke i ovarijuma. Među muškarcima nosiocima BRCA2 mutacije, očekivani rizik za oboljevanje od karcinoma dojke u toku života je 5-10% u odnosu na opštu populaciju gde je rizik 0,1%, dok među nosiocima BRCA 1 mutacije rizik za oboljevanje nije tako izražen i iznosi 1-5%.^{4,5,6,7,8} Učestalost mutacije tumorsupresorskog gena p53 je 41,4% kod muškaraca obolelih od karcinoma dojke, što je slično učestalosti iste mutacije kod žena obolelih od ove bolesti.⁹ Klinefelterov sindrom (XXY) 50 puta povećava rizik za oboljevanje od karcinoma dojke u muškaraca u odnosu na opštu populaciju. Prevalencija Klinefelterovog sindroma u populaciji obolelih od karcinoma dojke je 7,5%.¹⁰ Povišen nivo estrogena, gojaznost, fizička neaktivnost, ciroza jetre, testikularna disfunkcija udružena sa kriptorhizmom, mumps orhitisom, orhiektomijom, kongenitalnom ingvinalnom hernijom, povredom testisa (stanja povezana sa hormonskim disbalansom), su takođe faktori rizika za oboljevanje od karcinoma dojke kod muškaraca.^{11,12} Duktalni infiltrativni karcinom dojke je dominantni subtip sa incidencom 64-93%. Drugi po učestalosti je papilarni tip, viđen u 2,6-5% slučajeva. Zbog toga što lobularni sistem nije razvijen kod muškaraca, lobularni karcinom je retkost. Medularni, tubularni, karcinom malih ćelija i mucinozni karcinom čine manje od 15% slučajeva. Retki tumori, kao što su inflamatorni karcinom i sarkom takođe su opisani u literaturi. Moguće su metastaze karcinoma prostate i pluća u dojkama.¹⁴

Nekoliko molekularnih markera je identifikovano i proučavano u kod muškaraca obolelih od karcinoma dojke, i to: ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor), AR (androgen receptor), p53 gen, HER2 neu (Human Epidermal Growth factor-2), p27 gen, MIB-1 (Ki67) indeks i Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) gen. Visoka pozitivnost hormonskih receptora je zapažena u većini studija u poređenju sa karcinomom dojke kod žena. 64-85% ispoljava ER pozitivnost, a više od 70% PR pozitivno.^{14,15,16,17}

Klinički se bolest se obično prezentuje kao bezbolan čvor sa uvlačenjem bradavice. Kod 40% pacijenata javlja se u III i IV stadijumu bolesti.¹³ U evaluaciji promena na dojci koristi se "triple assessment" pristup: klinički pregled, radiološke pretrage-bilateralna mamografija i ultrazvuk dojki i aksila, i patohistološki pregled. Uzorak za patohistološku evaluaciju može se dobiti FNAC (fine needle aspiration cytology-aspiracija tankom iglom), osim ako je radiološki utvrđeno prisustvo mikrokaclifikacija, kada se koristi CB (core biopsy-biopsija širokom iglom).¹⁸ Pored navedenih specifičnih dijagnostičkih postupaka, potrebno je uzeti ličnu anamnezu, porodičnu anamnezu, posebno o postojanju karcinoma dojke/ovarijuma ili drugih kancera u porodici, uraditi fizikalni pregled, odrediti performans status, kompletnu krvnu sliku, testove jetrine i bubrežne funkcije, nivo alkalne fosfataze i kalcijuma u krvi.¹⁹ Kliničku sumnju o postojanju metastatske bolesti potrebno je potvrditi dodatnim pregledima: kod sumnje na visceralne metastaze RTG ili CT grudnog koša, ultrazvuk, CT ili MR abdomena. Kod sumnje na prisustvo koštanih metastaza radi se scintigrafija skeleta i ciljani RTG ili CT pregled. Ako simptomi ukazuju na moguće prisustvo metastaza u CNS-u, radi se CT i/ili MR endokranijuma.²⁰

Stadijum bolesti određuje se prema TNM klasifikaciji, kao i za karcinom dojke u žena.²¹

Hirurško lečenje je osnovni modalitet lečenja i uključuje prostu ili modifikovanu radikalnu mastektomiju, zavisno od stadijuma bolesti. U slučaju klinički nodus negativne bolesti uz mastektomiju se radi biopsija stražarskog čvora (sentinel node biopsy), dok se kod klinički pozitivnih limfnih nodusa radi hirurška resekcija aksile sa uklanjanjem limfnih žlezda. Indikacije za adjuvantnu hemioterapiju i radioterapiju su iste kao kod karcinoma dojke kod žena. Za metastatsku bolest uslučaju pozitivnih estrogenih receptora, tamoksifen i hemioterapija je osnov lečenja. U slučaju negativnih estrogenih receptora koriste se antraciklinski hemioterapijski režimi.²²

Nakon okončanog lečenja potrebno je višegodišnje praćenje zato što pacijenti imaju povećan rizik od sekundarne ipsilateralne ili kontralateralne ponovne pojave karcinoma dojke, posebno kod pacijenata koji su prilikom postavljanja dijagnoze bili mlađi od 50 godina.²³

PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijent star 48 godina početkom 2011. godine samopregledom primetio uvlačenje desne bradavice. Pored toga, imao je gušenje i bolove u grudima. 01. februara 2011. u regionalnom Zdravstvenom Centru učini se hirurško otklanjanje tumora na desnoj dojci, gde se dobije Ph nalaz:

Carcinoma ductale gl. mammae HG II, NG II pT 14 mm V1 L1 PN O, koža infiltrirana malignim tumorom sa elementima kancer mastitisa. Hormonski status: ER 90%, PR 40%, HER2 2+, CISH negativan.

CT pregled grudnog koša od 10. februara 2011. : U medijastinumu aortopulmonalno, prekarinealno i bronhopulmonalno nekoliko pojedinačnih lgl promera do 10 mm. U desnoj aksiliji uvećane lgl promera do 15 mm. Subkutanodesno, u nivou desne dojke vidi se ovalna nejasno ograničena mekotkivna TU promena promera 32x21 mm, koja naleže na m. pectoralis major i najverovatnije ga infiltriše. Traheja i oba glavna bronha su slobodni. U plućnom parenhimu, obostrano difuzno više ovalnih mekotkivnih lezija, različite veličine, promera od 12 do 15 mm, koje diferencijalno dijagnostički mogu odgovarati sekundarnim depozitima. U pleuralnim prostorima bez viđenog patološkog sadržaja. Na visokim presecima kroz organe gornjeg abdomena nije viđeno prisustvo značajnih patoloških promena.

Specifično onkološko lečenje je započeto hemioterapijom u nadležnom onkološkom dispanzeru, gde je ordinirano VI ciklusa po protokolu FAC.

Pacijent je 05. oktobra 2011. prikazan konzilijumu za dojkugde je predloženo da se lečenje nastavi hemioterapijom po FAC protokolu do kumulativne doze antraciklina (ili do ispoljavanja toksičnosti), a potom nastaviti lečenje tamoksifenom 20 mg dnevno uz palijativnu zračnu terapiju dojke i regionalnih limfatika.

12. decembra 2011. godine pacijent je hospitalizovan u Centru za Onkologiju, odeljenje radioterapije radi sprovođenja palijativne zračne terapije dojke u skladu sa konzilijarnom odlukom od 05. oktobra 2011.- Na prijemu se žali na bolove u predelu grudne kosti i zglobova desnog kuka. Iz lične anamneze se saznaje da boluje od HOBP, nestabilne arterijske hipertenzije, cervikalnog sindroma, kao i adenoma prostate. Negira alergiju na hranu i lekove. Negira hereditet, Na prijemu pacijent je svestan, orjentisan, dispnoičan, samostalno pokretan, normokolorisan, Srčana radnja ritmična, tonovi jasni, šum se ne čuje, nad plućima oslabljen disajni šum difuzno, abdomen je u ravni grudnog koša, palpatorno bolno neosetljiv. LMS bez edema. Lokoregionalni status: desna dojka smanjena na račun učinjenetumorektomije. Na spoju lateralnih kvadranta ulceracija bedemastihivica, dna pokrivenog krustama sa hiperemičnom okolinom i vidljivim postoperativnim ožiljkom srasla per primam. Ne uočava se spontana sekrecija. Desna bradavica elevirana ka ulceraciji. Leva dojka urednog nalaza. Obostrano u aksilama, u II nivou, palpirlaju se uvećani pojedinačni limfni nodusi.

Tokom hospitalizacije u cilju evaluacije bolesti učinjene su sledeće pretrage: Na prijemu u kompletnoj krvnoj slici i biohemijumu bez klinički značajnih odstupanja. RTG sternuma i karlice: ne vide se sigurni znaci sekundarnih depozita. EHO abdomena-parenhim jetre homogen, uV segmentu uočava se jasno ograničena ovalna hipoehogenapromena promera 6 mm, koja po UZ karakteristikama može odgovarati hemangiomu. Ostali nalaz uredan. Tumorski marker : CEA 5,43 ng/ml. EHO dojke i regionalni limfatika: u desnoj dojci retroareolarno u gornjem kvadrantu vidi se veća heterogena, dominantno hipoehogenaaekspanzivna peomena dijametra 22 x 12 mm. Promena vrši infiltraciju prednje i zadnje pektoralne fascije i infiltraciju subkutisnog masnog tkiva, kutisa i mamile. U levoj dojci se ne vide cistične ni solidne promene. Kutis i subkutano masno tkivo su neizmenjeni. U desnoj aksiliji se vidi nekoliko limfnih nodusa, par hiperehogenih i jedan najveći koji ima hiperehogeni hilus dijametra 10 mm. DD BIRADS 6, LD BIRADS 1. Učinjen je i MSCT grudnog koša gde se u mekim tkivima desne dojke uočava ovalna fokalna promena 32 x 14 mm koja naleže na m. pectoralis major. U desnoj aksiliji prisutno je više izmenjenih limfnih nodusa dijametra 10 do 12,6 mm. Obostrano se u plućnom parenhimu uočava više nodularnih fokalnih promena po tipu sekundarnih depozita. Najveće promene potipusek. depozita uočavaju se posterobazalnodesno 17,6 mm i levo 21,9 mm. Na prikazanim koštanim strukturama uočava se izmena koštane građe na nivou korpusa Th8 i Th 12 sa sniženjem vertikalnog dijametra anterokorporalno i vakuum fenomenom.

20. januara 2012. pacijent je sa nalazima prikazan konzilijumu za dojkugde je doneta odluka da se lečenje nastavi započetom palijativnom zračnom terapijom dojke, započetom palijativnom zračnom terapijom lediranih koštanih struktura, a potom lečenje nastavisekondarnom hemioterapijom nedeljnim paklitakselom u nadležnom onkološkom dispanzeru.

Pacijent je 06.02.2012. nakon okončane zračne terapije otpušten kući. Na zakazanu kontrolu u našem Centru početkom jula 2012. nije se javio.

DISKUSIJA

Karcinom dojke kod muškaraca je retka bolest. Značajan procenat se dijagnostikuje u uznapredovalim stadijumima bolesti. Identifikovani su brojni faktori rizika za nastanak ove bolesti: pozitivna porodična anamneza za maligne bolesti dojke / ovarijuma, stanja sa disbalansom polnih hormona, kao i neke genske mutacije. Karakteristika ovih tumora je često visoka pozitivnost estrogenskih i progesteronskih receptora. Lečenje se u načelu ne razlikuje od lečenja karcinoma dojke kod žena.

Prikazani pacijent je već prilikom inicijalnog postavljanja dijagnoze imao bolest u IV stadijumu. Iz anamneze se saznaje da pacijent nije imao faktore rizika u smislu hormonskog disbalansa i stanja koja ga uzrokuju, niti je imao pozitivan hereditet za maligne bolesti dojke/ovarijuma. Patohistološkim pregledom uzetog uzorka, utvrđeno je da se radi o duktalnom karcinomu srednjeg histološkog i nodularnog gradusa, veličine 14 mm, sa elementima limfne i vaskularne invazije koji je infiltrirao kožu. Hormonski status ukazuje na visoku pozitivnost estrogenskih receptora. Inicijalno lečenje sprovedeno hemioterapijom koja uključuje antracikline. Nakon toga započeto je lečenje hormonoterapijom tamoksifenom, no i pored toga dolazi do progresije bolesti i pojave novih sekundarnih depozita na kičmenim pršljenovima.

Razlog za kasno dijagnostikovanje ove bolesti leži u niskoj svesti pacijenata o ovoj bolesti i niskom stepenu sumnje od strane lekara. Razmišljanje o povećanom riziku u određenim populacijama muškaraca od strane i pacijenata i lekara može voditi detekciji bolesti u ranijem stadijumu, a samim tim i uspešnijem lečenju. Kod muškaraca sa povećanim rizikom oboljevanja koristan bi bio samopregled dojki jednom mesečno, pregled dojki od strane lekara jednom u 6 meseci, i ako je indikovano, uraditi mamografski pregled.²⁴

LITERATURA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2009; *CA Cancer J Clin* 59:225-49.
3. Miljuš D, Živković S, Plavšić SI, et al. Registar za rak za Centralnu Srbiju 2009. godinu. Beograd: Institut za javno zdravlje Republike Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut", 2011.
4. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1365-72.
5. The breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risk in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1310-6.
6. Chodick G, Struwing JP, Ron E, et al. Similar prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi and non-Ashkenazi men with breast cancer: Evidence from 261 cases in Israel 1976-1999 *Eur J Med Genet* 2008; 51:141-7.
7. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, et al. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1811-4.

8. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutations carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358-65.
9. Anelli A, Anelli TF, Youngson B, et al. Mutations of the p53 gene in male breast cancer. *Canc* 1995; 75:2233-8.
10. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, et al. Prevalence of Klinefelter syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997; 17:4293-7.
11. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:20-6.
12. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, et al. Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1477-81.
13. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367:595-604.
14. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS et al. Male breast cancer: is the scenario changing. *World J Surg Onc* 2008; 6: 58.
15. Olsson H. Estrogen receptor content in malignant breast tumors in men - a review. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 6:283-7.
16. Friedman MA, Hoffman PG Jr, Dandolos, et al. Estrogen receptors in male breast cancer, Clinical and pathological correlations. *Cancer* 1981; 47:134-7.
17. Stalsberg H, Thomas DB, Rosenblatt KA et al. Histologic types and hormone receptors in breast cancer in men: a population-based study in 282 United States men. *Cancer causes control* 1993; 4:143-51.
18. Kocijan G, Bougarin C, Fassina A, et al. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. *Cytopat* 2008; 19: 271-8.
19. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann of Oncol* 2011; 22(Suppl 6): vi12-24.
20. Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi25-30.
21. Sobin LH, Gospodarowitz MK, Wittekind Ch. TNM Clasification of Malignant Tumors. Chichester, WestSussex: John Wiley & Sons Ltd, 2009.
22. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R, et al. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Canc Res Treat* 2007; 103: 11-21.
23. Grandner T, Goldberg A, Shavit L, et al. Second cancers in patients with male breast cancer: a literature review. *J Cancer Surviv* 2008; 2: 73-8.
24. Johansen Taber K, Morisy L, Osbahr III A, et al. Male breast cancer: Risk factor, diagnosis and management. *Oncology Rep* 2010; 24: 1115-20.

Transrektalna ultrazvučno vođena biopsija prostate u dijagnozi karcinoma prostate

Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in diagnosis of prostate cancer

Darko Joksimović

Centar za urologiju, Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

PRIMLJEN 05.11.2012.

PRIHVACEN 22.02.2013.

Darko Joksimovic

Center of Urology, Clinic of Urology and Nephrology, Clinical Center „Kragujevac“, Kragujevac

RECEIVED 05.11.2012.

ACCEPTED 22.02.2013.

APSTRAKT

Karcinom prostate predstavlja jednu od najčešćih neoplazmi u humanoj medicini zajedno sa brohhopulmonalnim i kolorektalnim karcinom. Zadnjih godina zauzima prvo mesto po učestalosti (17-21%) i drugo mesto po smrtnosti među svim karcinomima u SAD ali i sve više i u Evropi. Za dijagnozu karcinoma prostate koriste se DRE (rektalni tuše), određivanje alkalne i kisele fosfataze, ultrazvuk urotakta, određivanje PSA (prostata specifičnog antigena) i, kao metoda za patohistološku verifikaciju, biopsija prostate. Biopsija prostate, istoriski gledano, prvo se izvodila perinealnim putem sa malim uspehom i dosta je nila teško podnošena od strane pacijenata. Uvođenjem transrektalnog ultrazvuka (TRUS), kao vizualizacione metode, dolazi se do mogućnosti uzimanja uzoraka iz topografski tačno određenih delova prostate, standardizovane veličine uzorka tkiva pogodnih za preciznu patohistološku interpretaciju, uz znatnu bezbednost i komfor pacijenata. Ova dijagnostička metoda otvorila je vrata rane dijagnostike ovog oboljena, a time i početak aktivnijeg lečenja u smislu hirurškog ili zračnog tretmana koji mogu dovesti do izlečenja obolelih. Rad ima za cilj da prikaže naša iskustva u osmogodišnjoj primeni ovog dijagnostičkog postupka i ukaže na njen značaj za ranu dijagnozu karcinoma prostate, uključujući i aspekte koji su od interesa za lekare opšte medicine.

Ključne reči: neoplazije prostate; biopsija vodjena vizualizacijom; dijagnoza.

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common neoplasms in human medicine along with lung and colorectal cancers. In the past years it takes the first place in incidence (17-21%) and the second in mortality among all cancer in USA but in Europe, too. The DRE (digital rectal examination), determination of alkaline and acidic phosphatase, urinary tract ultrasound, measurements of PSA (prostate specific antigen) and prostate biopsy for histopathology are being used for prostate cancer diagnosis. Biopsy prostate, historically, has been done with transperineal approach with not much success and it has not been comfortable for the patients. With introduction of transrectal ultrasound (TRUS), as imaging method, it has been enabled to take sample of exact parts of prostate, standardized size of sample of tissue suitable for accurately histopathological interpretation along with notably safety and patient's comfort. This diagnostic method has opened the door for early diagnosis of this illness and with the start of more active treatment in terms of surgical or radiation treatment that can bring to the cure of the disease. The aim of this paper is to show our experience in 8 years use of this diagnostic procedure and indicate its importance for early diagnosis of prostate cancer, including aspects that are of interest to primary care medicine.

Key words: prostatic neoplasms; image-guided biopsy; diagnosis.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Darko Joksimović, Episkopa Save 9/12, 34000 Kragujevac, Tel. 034343029, E-mail: djoksimovic1@sbb.rs

Darko Joksimovic, MD, Episkopa Save 9/12, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +38134343029, E-mail: djoksimovic1@sbb.rs

UVOD

U dijagnozi karcinoma prostate koristi se dijagnostički algoritam koji podrazumeva određivanje vrednosti serumskog PSA, digitorektalni pregled prostate (DRE; RT), transabdominalni ultrazvučni pregled, transrektalni ultrazvuk (TRUS) kao i transrektalnim ultrazvukom vođena biopsija prostate. Pitanja koja se postavljaju pred urologom koji želi da dijagnostikuje ili isključi postojanje karcinoma prostate, su kada uraditi biopsiju prostate, koliko puta uraditi ponovnu biopsiju prostate kod negativnog predhodnog nalaza, kada je ponoviti, pre nego što se donese zaključak da nema malignog oboljenja prostate, zatim koliki je optimalni broj iglenih uzoraka i sa kojih mesta, pri izvođenju biopsije prostate.

INDIKACIJE ZA BIOSIJU PROSTATE

Do početka primene određivanja prostata specifičnog antigena (PSA) 1980-ih godina koji se do danas dokazao kao najbolji marker dijagnoze karcinoma prostate sumnja na ovo oboljenje se postavljala na osnovu nespecifične kliničke slike i digitorektalnog pregleda.³ Klinička slika može biti u ranom stadijumu bolesti potpuno odsutna da bi potom kliničkom slikom dominirali opstruktivni simptomi (dizurija, nokturija, slabljenje jačine mlaza i tanji mlaz) koji nisu specifični samo za karcinom prostate već i za njen dijagnostički pandam benignu hiperplaziju prostate (BPH) i druga subvezikalna opstruktivna oboljenja. Na kraju, kliničkom slikom dominiraju znaci metastatske bolesti kao što su bolovi u koštanoj sistemu gde su najčešće metastaze, zatim opšti znaci slabosti, gubitka telesne težine, anemija. Zbog ovakve kliničke slike bolest se najčešće otkrivala ili u završnoj fazi metastatske bolesti ili akcidentalno u pokušaju hirurškog lečenja BPH.

Digitorektalni pregled pak može sa velikom verovatnoćom ukazati na prisustvo karcinoma ali takođe ne u najranijoj fazi već sa sve većom specifičnošću što je bolest više odmakla. U stadijumu T1 karcinom prostate je nepalpabilan, a oni čine 20-25% svih karcinoma prostate. „Detection rate“ ako se koristi samo DRE je nizak i iznosi samo 0,8-1,4%. Sa druge strane 50% suspektnog nalaza DRE ne predstavlja karcinom prostate već su biopsijom nađeni inflamatorni procesi: kalkuloza prostate, granulomatoza ili TBC. Dijagnostička tačnost DREa se procenjuje na 50-75%. Biohemijske analize, sem donekle kisele prostatične fosfataze i alkalne fosfataze, nisu bile od pomoći kod dijagnostikovanja karcinoma prostate. Transabdominalni ultrazvuk daje pouzdane informacije samo o veličini prostate ali tek delom o njenoj strukturi. Posredno je mogao da izazove

sumnju na karcinom kod jednostrane hidronefroze ako se isključe drugi uzroci kao kalkuloza, tumor urtera, stenozе i drugi ređi uzroci.

Transrektalni ultrazvuk TRUS (engl. „transrectal ultrasound“) daje bolju i precizniju sliku prostate pošto sondu od prostate deli samo zid rektuma. Takođe, procena volumena prostate je preciznija kod ovog načina izvođenja ultrazvučnog pregleda kada uočavamo zonalnu arhitektoniku u građi prostate⁴ ili lezije u perifernoj ili tranzitornoj zoni. Ove lezije kod karcinoma prostate mogu biti hipoehogenog izgleda što je najčešće (70%) ali takođe i izoehogene (31-39%), ili hiperehogene (1%). Uočavamo simetričnost u obliku prostate, odnosno da li neki režanj ili njegov deo prominira i menja oblik prostate. Procenjuje se da li postoji ekstrakapsularno širenje procesa bilo u okolinu prostate ili u semene kesice ili vrat mokraćne bešike. U T1 stadijumu, koji je nepalpabilan, karcinomske lezije se TRUS-om vizualizuju kod oko 13% pacijenata.⁵ Kod određivanja ekstrakapsularne invazije TRUS nije pokazao bolje rezultate od DRE.⁵ Ultrazvučni aparati koji daju 3D sliku povećavaju senzitivnost i specifičnost ovog dijagnostičkog postupka. TRUS sa Doplerovim efektom koji pokazuje zone pojačanog protoka krvi u perifernoj zoni prostate može sa većom sigurnošću ukazati na kancerske lezije. Još veća senzitivnost i osetljivost se postiže kombinovanjem, aplikacije kontrasta u krvotok i kolor-dopler ultrazvuka kada se ta metoda naziva „Power-Doppler“ ultrazvuk.

Kompjuterizovana tomografija - CT ima mali značaj u gradiranju pacijenata sa malim i srednjim rizikom a pokazuje veći dijagnostički značaj u T3 i T4 stadijumu. Veću dijagnostičku vrednost ima magnetna rezonanca - MRI a pogotovu endorektalni MRI i MRS (spektroskopija magnetnom rezonancom). Veliku specifičnost i senzitivnost ima PET skener sem kod niskih vrednosti PSA ispod 5 ng/ml.⁵ Scintigram skeleta se koristi za otkrivanje koštanih metastaza a izvodi se ukoliko je PSA iznad 15 ng/ml.

Tek sa širom kliničkom primenom prostata specifičnog antigena (PSA) moglo je sa većom pouzdanošću postaviti sumnju na prisustvo karcinoma prostate. Sa druge strane, uvođenjem ovog tumorskog markera nastalaje i od mnogih nazvana tzv. „era terora PSA“ pošto svako uvećanje vrednosti PSA iziskuje dodatno angažovanje pacijenta dodatno vreme i dodatna materijalna sredstva da bi se dokazalo da ta elevacija PSA ne predstavlja i prisustvo karcinoma prostate. U cilju povećanja pouzdanosti ovog tumorskog markera uvedeni su razni derivati PSA kao što su PSAD („PSA densiti“) koji ukazuje na značaj veličine prostate pošto veća prostata stvara više ovog enzima, PSA-Tz („PSA tranzitory zone“), „PSA velocity“ koji prati povećanje PSA u vremenskom intervalu, indeks „PSA free/PSA total“ - odnos

slobodnog i ukupnog PSA koje nam bliže govori o prirodi povišenja ovog biomarkera. U kliničkoj praksi najčešće se koristi odnos slobodnog i totalnog PSA. Granična vrednost je prvo bila 0,15 odnosno 15 % pri čemu su vrednosti iznad 0,15 sušile u prilog benignog oboljenja a ispod ove vrednosti su ukazivale na malignitet. Sada je ova granica podignuta na 0,2 ali i na 0,25.⁶

PSA treba rutinski raditi kod muškaraca starijih od 50 godina a kod pozitivne porodične anamneze počev od 40. godine. Gornja granica uzeta kao najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti je 4 ng/ml. Ipak i kada je PSA ispod 4 ng/ml kod 10-20% biopsija prostate može biti pozitivan. Poseban problem predstavlja „sivozona“ odnosno vrednosti PSA od 4,1-10 ng/ml gde su senzitivnost i specifičnost 57% i 68%, a generalna senzitivnost i specifičnost ovog tumorkog makera su 80% i 30%.⁷ Odnos slobodnog i totalnog PSA (f/t PSA) ima veću specifičnost uz istu senzitivnost. Pojedini autori graničnu vrednost za totalni PSA kod mlađih pacijenata spuštaju na 3 ng/ml a drugi idu još dalje pa biopsiju prostate rade kada vrednost ukupnog PSA prelazi 2,5 ng/ml. Cilj je da se dijagnostikuje što više karcinoma prostate onda kada su i najveće šanse za izlječenje.⁸

Prema tome biopsiju prostate bi trebalo raditi kada je PSA iznad 4 ng/ml odnosno iznad 3 ng/ml kod mlađih bolesnika, zatim kada postoji abnormalnost kod rektalnog tušea ili kod transrektalnog ultrazvuka.

PONAVLJANA BIOPSIJA

Ukoliko prilikom inicijalne biopsije prostate dobijemo negativan nalaz postavlja se pitanje da li i kada ponoviti biopsiju prostate. Generalno gledano, 26% ponovljenih biopsija prostate bude pozitivno. Ukoliko se vrednost PSA kreće u „sivoj zoni“, koja je za dijagnozu i najproblematičnija a za lečenje najzahvalnija (4-10 ng/ml), inicijalna biopsija je pozitivna u 20%. Kada se pri prvoj biopsiji prostate dobije nalaz „high Gr PIN“ (prostatična intraepitelna neoplazija visokog stepena) ponovljena biopsija je pozitivna u 47% slučajeva. Prema tome od velikog značaja je ponoviti biopsiju prostate kada i dalje postoje indikacije. Kada ponoviti biopsiju još nije jasno definirano, ali u svakom slučaju preporuka je da se to uradi u intervalu od 6 do 12 meseci od prve biopsije.⁸

OBUSTAVLJANJE BIOPSIJA

Jedno od značajnih pitanja je i kada prestati sa biopsijama i reći pacijentu da nema malignu bolest prostate. Na izgled jednostavno pitanje u praksi nije tako lako jer posle prve biopsije prostate i negativnog nalaza PSA i ostali dijagnostički parametri koji su bili razlog za biopsiju

moгу perzistirati kao suspektни dugи niz godina i biti uzrok novih biopsija prostate. Procenat pozitivnih prvih biopsija, ponovljene druge, treće i četvrte iznosi 22% , 10% , 5% i 4%. Otuda biopsiju treba ponoviti kod svih negativnih inicijalnih biopsija. Treća i četvrta biopsija su rezervisane samo za pacijente sa negativnom prvom i drugom a visokim stepenom sumnje na karcinom prostate. Ponovnu biopsiju možemo učiniti i u sklopu terapijskog pristupa kod pacijenata kod kojih smo se odlučili samo za praćenje („watchful waiting“) da bi pratili tok bolesti i eventualnu progresiju Glisonovog skora.⁸

TEHNIKA BIOPSIJE

Na kraju, ali ništa manje intrigantno pitanje, je koliko iglenih uzoraka uzeti i sa kojih mesta u prostati da bi se dobio što reprezentativniji materijal. Standardno se činila sekstant biopsija odnosno šest iglenih uzoraka, da bi se taj broj, prema preporukama iz godine u godinu povećavao i dostigao i dvadeset osam uzoraka. Od značaja za odluku o broju uzoraka je volumen prostate kao i godine pacijenta. Kod sekstant biosije dijagnostikuje se karcinom prostate u 82% dok kod biopsije sa 10 iglenih uzoraka ovaj procenat je 96%. U početku u našoj ustanovi rađena je sekstant biopsija, potom je broj uzoraka povećan na 8 a u zadnje dve godine sprovodi se biopsija sa deset iglenih biopsija koja je i dala najbolje rezultate i uskladjene sa svetskim standardima.

U pogledu same tehnike, pacijent treba da se nalazi u levom lateralnom dekubitu. Lokalno može aplikovati lidokain, gel (nije rutinska metoda u našoj ustanovi) i infiltracija periprostatičnog neurovaskularnog fascikulusa sa 10 ml 1% lidokaina.⁹ Dalji prikaz tehnike, dat je na osnovu naših sopstvenih iskustava. Za biopsiju su korišćenje „trucat“ igle od 16 i 18 gejdža. Trebalo je harmonizovati zahteve standarda patološke dijagnostike (što više materijala za analizu) i individualne preference pacijenata (što tanja igla i komfornija procedura). Igle od 18 G su bile optimalni izbor jer su tanje i pacijenti lakše podnose biopsiju, bol je manji i manje je krvarenje a dobije se dovoljno materijala za PH analizu. U antibiotskoj profilaksi je korišćena kombinacija ciprofloksacina, p.o. 500 mg na 12h i metronidazola, p.o. 500 mg na 8h ujutro na dan procedure i 4-5 dana nakon biopsije. Terapija antikoagulantima nije uticala značajno na krvarenje i nije zahtevala prekid antikoagulantne terapije.¹⁰

Naša iskustva u pogledu odsustva komplikacija koje su zahtevale naknadno lečenje su bila više nego povoljna. Jedna od značajnijih komplikacija je bol a pacijenti su subjektivno oceljivali bol koji se javlja u toku rada sa ocenom 3 na skali bola (0-10). Infekcija kao posledica biopsije uz profilaktičku primenu antibiotske terapije vrlo

su retke, prema podacima literature oko 2%. Krvarenje koje se javlja posle biopsije je manjeg inteziteta i gotovo nikad nije zahtevalo neku intervenciju u cilju hemostaze. Rektalno krvarenje nije bilo češće od svakog pedesetog, srednje izražena hematurija se javljala u oko dve treći, ozbiljna hematurija je bila raritena, a hematospermija u oko svakog desetog.⁸

ZAKLJUČAK

Transrektalna ultrazvučno vodjena biopsija prostate predstavlja sigurnu proceduru koja se dobro toleriše, a da se pri tome dobija dovoljno materijala za patohistološku verifikaciju. Treba je uraditi kada jedan ili više od parametara dijagnostičkog algoritma (DRE, PSA, TRUS) odstupa od fiziološkog nalaza.

LITERATURA

1. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000; 163: 503-10.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
3. Canto EI, Shariat SF, Slawin KM. Biochemical staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 263-277.
4. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology* 2012; 60: 142-52.
5. Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 279-93.
6. Soulié M, Salomon L. Screening for prostate cancer: why, how?. *Rev Prat* 2013; 63: 469-71, 473, 475 passim. (in French).
7. Campara Z, Milovic N, Cerovic S, Simic D, Jovanovic M. Trans-rectal ultrasound guided prostatic biopsy. *Eur Urol Suppl* 2009; 8: 617. S31. (abstract).
8. Djavan BB, Remzi MM, Marberger MM. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 253-62.
9. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol* 2008; 10: 262-80.
10. Raheem OA, Casey RG, Galvin DJ, et al. Discontinuation of anticoagulant or antiplatelet therapy for transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: a single-center experience. *Korean J Urol* 2012; 53: 234-9.

VI Симпозијум Хирурга Србије и Републике Српске

VI Symposium of Surgeons of Serbia and Republic of Srpska

У Фочи, Република Српска 20-22. Јуна 2013. одржаће се VI Симпозијум Хирурга Србије и Републике Српске са међународним учешћем на Медицинском Факултету. За све учеснике састанка биће организован превоз. Аутобус полази са паркинга иза Прве Хирурушке Клинике у 13,00 сати у четвртак 20.06.2013. Моле се заинтересовани да се најаве. Смештај – Хотел „Зеленгора“ у Фочи, телефон: +38758/210-013, – Пансион „Баварија“ у Фочи, телефони: +38758/230-375, +38765/545-308. За све додатне информације контакт телефони: +38758/210-417, +38758/211-155.

ПРОГРАМ СИМПОЗИЈУМА:

- 20.06. (четвртак)
- У послеподневним сатима дочек и пријем гостију
 - 19:00 h. Сједница Управног одбора Удружења хирурга Републике Српске
 - Свечано отварање симпозијума, свечана вечера
- 21.06. (петак)
- 10:00 h. Седница Управног одбора Хируршке секције Српског лекарског друштва и Удружења хирурга Републике Српске
 - 11:00h. Почетак рада симпозијума и поздравне речи
 - 11:15 h. Стручни програм (теме 1-7)
 - 14:30 h. Заједнички ручак
 - 18:00 h. За све учеснике који то желе, 21.06. (петак) организатор је обезбједио ноћење у рафтинг центру „Бастаси“, као и рафтинг Таром и Дрином 22.06. (субота)
- 22.06. (субота)
- 07:30 h. Полазак на рафтинг испред хотела у Фочи
 - 13:00 h. Ручак у кампу на Бастасима
 - 15:00 h. Завршетак и одлазак

Теме састанка:

1. Специфичне компликације ниске колоректалне анастомозе, Марковић В. Антић С. Баришић Г. Поповић М. Петровић Ј. Димитријевић И. Секулић А. Ђурђевић С. Кривокапић
3. III одјељење, I Хируршка клиника, КЦ Србије, Београд
2. Интратораксне струме: 21 годишње искуство са 55 болесника, Игњатовић Миле, Војномедицинска академија, Београд, Клиника за општу хирургију
3. Ратне повреде срца и великих крвних судова грудног коша, Илић Радоје, Војномедицинска академија, Београд, Клиника за кардиохиргију
4. Хируршко лијечење улкусног крварења, Лаушевић Жељко и сарадници, Ургентни центар КЦ Србије, Београд
5. Траума грудног коша – анестезиолошки аспект збрињавања, Старовић Вања, Достић М. Марић С. Давидовић Б. Вељовић Ћ. Мотика-Сорак Р. Стевановић, Живановић М, Универзитетска болница Фоча, Центар за анестезију, реанимацију и терапију бола
6. Приказ компликација дренаже грудног коша, Бијеловић Милорад, Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, Клиника за грудну хирургију
7. Технике лапараскопских операција у абдоминалној хирургији – промоција књиге, Цвијановић Радован, Клинички центар Војводине, Клиника за абдоминалну хирургију, Нови Сад

Lekovita svojstva oraha

Healing properties of walnut

Jelena M. Čađenović Milovanović¹, Vladan Vlajković²

1. Institut za hemiju, Prirodno-matematički fakultet, Kragujevac
2. Zavod za javno zdravlje Čuprija „Pomoravlje“, Čuprija

PRIMLJEN 03.12.2012.

PRIHVACEN 22.02.2013.

Jelena M. Cadjenovic Milovanovic¹, Vladan Vlajkovic²

1. Department of Chemistry, Faculty of Science, Kragujevac, Serbia

2. Institute of Public Health Cuprija "Pomoravlje", Cuprija, Serbia

RECEIVED 03.12.2012.

ACCEPTED 22.02.2013.

Mnoge studije pokazuju da je faktor ishrane presudan uzrok u prevenciji važnih bolesti uključujući rak, koronarne bolesti srca, urođenih defekata i katarakte. Postoje jaki dokazi da pojedino voće i povrće štiti od ovih bolesti ali se intenzivno ispituju aktivni sastojci kako bi bili u potpunosti identifikovani. Istraživanja sprovedena osamdesetih godina prošlog veka pokazala su da se kod pacijenata koji su konzumirali orašaste plodove 4-5 puta nedeljno smanjuje smrtnost od srčanog udara za oko 50% u odnosu na one koji nisu konzumirali. Takođe utvrđeno je da smanjuje nivo lošeg LDL holesterola u krvi, kao i da je veoma preporučljiv za dijabetičare.¹

Orah (lat. Juglans) je rod biljaka iz porodice Juglandaceae. Na našim prostorima uglavnom se sreće vrsta *Juglans regia* L. Orah je samonikla biljka, dostiže visinu i do 25 metara. Do sada je rasprostranjenost oraha i leske u Srbiji i Crnoj Gori više bila posledica povoljnih prirodnih uslova nego organizovanog uticaja nauke.² Prema FAO, najproduktivnije farme oraha u 2010 su bile u Rumuniji, sa prinosom iznad 23 metričkih tona po hektaru.³ Orah potiče sa Dalekog istoka i iz Male Azije ali postoje podaci i da potiče sa Mediterana tako da se njegovo tačno poreklo ne zna. Od oraha se mogu koristiti listovi, mladi plod i zreo plod. Lekovita dejstva ove biljke imaju: lišće koje se sakuplja u proleće, nezreo plod koji se sakuplja u junu i zreo plod koji se sakuplja u jesen. Poznato je da su ljudi od davnina koristili orah za pripremanje različitih melema, likera, kako za spoljnu upotrebu (ispiranje u slučaju infekcije), tako i unutrašnju (pripremanjem čajeva od lišća) za jačanje organizma i čišćenje krvi.

Sakupljeni uzorci ploda oraha iz okoline Kragujevca analizirani su u laboratoriji Instituta za hemiju Prirodno matematičkog fakulteta u Kragujevcu. Metod rada obuh-

vata sledeća ispitivanja: a) uzorkovanje orahovog ulja – ulje je dobijeno hladnim ceđenjem usitnjenog ploda oraha; b) sadržaj mikroelemenata je određen na plamenom atomskom apsorpcionom spektrofotometru, Perkin Elmer 3300; c) analiza lipofilnih komponenta oraha određena je gasnomasenom spektrometrijom (GC-MS) i tačnom hromatografijom pod visokim pritiskom (HPLC). Dobijeni rezultati su analizirani metodom deskriptivne statistike.

Rezultati su pokazali da u plodu oraha ima 7-10% ugljenih hidrata, do 63% masti, 17,8% belančevina uz neznan sadržaj vode i dijetnih vlakana -7,8%. Od vitamina prisutni su vitamin A i E, vitamini B grupe i to: B1, B2, B3, B5 i B6 kao i vitamin C. Orah sadrži 2-3% minerala i to kalijum, kalcijum, fosfor, magnezijum, natrijum, gvožđe, mangan, bakar i cink. Grupa veoma važnih bioloških jedinjenja koje orah sadrži su proteini kojih ima oko 15%. Proteini bogati esencijalnim aminokiselinama nalaze se u jezgri oraha. Najveća vrednost orahase ogleda u velikom sadržaju omega-3-masnih kiselina i antioksidanata.

Konzumiranjem nekoliko oraha dnevno znatno se smanjuje rizik od oboljevanja od srčanih bolesti. Zbog velikog sadržaja dijetnih vlakana i polinezasićenih masnih kiselina orah je preporučljiv i za dijabetičare. Od masnih kiselina u orahu su najzastupljenije nezasićene masne kiseline oleinska, linolna i α -linoleinska, gde je dokazano da nivo linolne kiseline dominira u odnosu na α -linoleinsku kiselinu. Mada se u tragovima u orahu pojavljuju i zasićene masne kiseline kao što su palmitinska, stearinska, miristinska i druge. Nivo linolne kiseline je oko 60%, a linoleinske 15% u lipidnom sastavu orahovog ulja.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Jelena M. Čađenović Milovanović, Institut za hemiju, Prirodno-matematički fakultet, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Tel. 034336223, E-mail: jelenacadjenovicmilovanovic@gmail.com

Jelena M. Cadjenovic Milovanovic, Department of Chemistry, Faculty of Science, Radoja Domanovica 12, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +38134336223, E-mail: jelenacadjenovicmilovanovic@gmail.com

Fiziološka svojstva masnih kiselina zavise od dužine lanca, stepena nezasićenosti i razgranatosti lanca. Nezasićene masne kiseline u svom lancu imaju jednu ili više dvostrukih veza koje mogu biti cis- ili trans- konformacije. Trans konformacija se javlja tokom industrijske prerade u postupku koji se zove hidrogenizacija biljnih ulja. Dokazano je da ove kiseline u nedostatku estara masnih kiselina zauzimaju njihovo mesto u vitalnim procesima i uzrokuju bolesti cirkulacije i to arterioskleroza i bolest srčanog mišića. Razlike u geometriji između cis i trans konformacije igraju važnu ulogu u fiziološkim procesima i izgradnji ćelijskih membrana. Esencijalne masne kiseline su rasprostranjene u biljnoj i životinjskoj hrani; pomažu pravilnom radu ćelija i organa. Od njih nastaju i jedinjenja slična hormonima, koja regulišu širok spektar životnih funkcija, kao što su krvni pritisak, zgrušavanje krvi, nivo lipida u krvi, imunološko stanje. Analizama je dokazano da linolna i linoleinska kiselina oraha snižavaju nivo holesterola u krvi, i time se sprečava njegovo taloženje na zidovima krvnih sudova ali i nastanak povišenog krvnog pritiska. Neravnoteža ili manjak linoleinske kiseline u odnosu na linolnu (poželjan odnos je 1:2) izaziva mnoge bolesti kao što su depresija, dijabetes, artritis, karcinom itd.. β -sitosterol je jedinjenje iz grupe fitosterola, i prisutno je u orahu ali i drugim biljkama. Ova grupa jedinjenja pojavljuje se u različitim oblicima recimo u obliku slobodnih alkohola, estara masnih kiselina, sterylglukozida, acetatnih sterilglukozida. β -sitosterol jedan je od nekoliko fitosterola sa hemijskom strukturom vrlo sličnom holesterolu. Te zbog takve sličnosti može da zauzme njegovo mesto prilikom apsorpcije i na taj način smanji nivo holesterola u krvi.⁴

Orah teško podleže reakciji oksidacije poredeći ga sa drugim plodovima, što je ukazuje na pojačano prisustvo antioksidativnih jedinjenja, koja smanjuju autooksidaciju lipida. Jedina biljka čiji plod ima jača antioksidativna svojstva od oraha jeste šipurak. Najveća antioksidativna svojstva ispoljava opna oraha, što je utvrđeno na osnovu prisustva fenolnih jedinjenja u različitim delovima oraha.

Različite analize i ispitivanja pokazala su da fenoli iz biljaka utiču na smanjenje rizika od nastanka kancera i različitih srčanih bolesti. Sadržaj fenola u biljci zavisi od zrelosti oraha. Glavna fenolna komponenta oraha jeste juglon jedinjenje poznato po antimikrobnom dejstvu. To je aromatično jedinjenje koje se nalazi u lišću, korenju, ljusci i kori biljaka iz porodice Juglandaceae. Juglon je otrovan za mnoge druge biljke i sprečava njihov rast, zbog čega se ponekad koristi i kao herbicid. Takođe, koristi se i kao do-datak bojama za tekstil i farbama za kosu.

Tokoferol (Vitamin E) se najvećim delom nalazi u ulju

koje se dobija hladnim ceđenjem. Ekstrakcijom ceđenog oraha, takođe se dobija znatan procenat tokoferola koji ispoljava znatno jače antioksidativno dejstvo od samog ulja. Tokoferol kao antioksidant može da stabilizuje masne kiseline u ulju i na taj način spreči užeglost ulja tokom skladištenja. Pod vitaminom E se podrazumeva grupa jedinjenja koja obuhvata četiri tokoferola (α -, β -, γ -, δ -) i četiri tokotrienola. U velikom broju slučajeva dokazano je da γ -tokoferol pokazuje veći opseg antioksidativnog dejstva pa se on smatra za glavni vitamer u orasima.

Na osnovu izloženog, možemo zaključiti da je orah jako korisna hrana, a pre svega zbog same činjenice da sadrži tako veliki broj navedenih hranljivih materija, minerala, vitamina, antioksidanasa. Treba takođe napomenuti da naučnici još nisu sigurni da li orasi deluju kao hemopreventivni agent protiv karcinoma, efekat koji može biti posledica visokih vrednosti fenolnih jedinjenja u voću, antioksidativne aktivnosti kao i snažne „in vitro“ antiproliferativne aktivnosti.⁵ Ipak treba biti umeren pri konzumiranju oraha obzirom na energetska vrednost i činjenicu da ga mnogi nazivaju „energetskom bombom“. Tako, nakon svega se preporučuje korišćenje oraha u svakodnevnoj ishrani doduše u malim količinama (4-5 komada), kao preventiva protiv raznih bolesti i zadovoljenja dnevnih potreba za esencijalnim nezasićenim masnim kiselinama.

LITERATURA

1. Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, Manson JE. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the physicians' health study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1382-7.
2. Šoškić MM. Orah i lijeska. Beograd: Partenon, 2007.
3. FAOSTAT. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2013. (<http://faostat3.fao.org/home/index.html>).
4. Petrović Z, Simojonović D, Gutman I. Orasi viđeni očima hemičara. *Hemijski pregled* 2009; 50: 39-41.
5. Negi AS, Luqman S, Srivastava S, et al. Antiproliferative and antioxidant activities of *Juglans regia* fruit extracts. *Pharm Biol* 2011; 49: 669-73.

Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

Instructions for authors for the preparation of manuscripts

PONS Medicinski časopis objavljuje originalne rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, preglede, stručne radove, prikaze slučajeva, razrade naučnih metoda, prikaze knjiga, izveštaje sa naučnih i stručnih skupova, novosti u ekonomici zdravstva, informatici i menadžmenta u zdravstvu, radove iz istorije medicine, analize društvenih aspekata zdravstvene zaštite, radove medicinske etike, pisma uredniku kao i druge prikladne sadržaje iz oblasti medicine i srodnih grana. Podneti rukopisi podležu prethodnoj oceni od strane nezavisnih recenzentata. PONS Medicinski časopis objavljuje radove napisane na srpskom ili engleskom jeziku.

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se dostavljaju u papirnoj (tri primerka) i elektronskoj formi (CD, DVD) na adresu uredništva: ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, MIODRAGA NOVAKOVIĆA 78 sa naznakom "ZA PONS MEDICINSKI ČASOPIS". Rukopisi se podnose u elektronskoj formi putem ASEESTANT (SouthEast European Journals Production Assistant) pristupom na link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/asamoizuzetnonae-mailadresu> casopisa redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljiv, kao i da nije u toku razmatranje za njegovo objavljivanje. U slučaju aplikacije elektronskim putem izjavu sa potpisima skenirati u pdf ili jpg formatu i poslati zajedno sa rukopisom. Postupak sa rukopisom, generalno, sledi uputstva Akta o uređivanju naučnih časopisa Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije (www.nauka.gov.rs) i preporuke Komiteta za etiku u izdavaštvu – COPE (<http://publicationethics.org>). Objavljeni radovi se ne honorarišu a podnet materijal se ne vraća autorima. Autorska prava intelektualne svojine publikovanih sadržaja se prenose na izdavača, pri čemu autori zadržavaju pravo nekomercijalnog korišćenja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda.

Kategorizacija rukopisa. Prema preporukama UNESCO-a, a shodno JUS/ISO propisima i Zakonu o standardizaciji, kategorizacija članaka koje se objavljuju u časopisima je sledeća: a) originalni naučni rad (sadrži rezultate izvornih istraživanja, informacije u radu moraju biti obrađene i izložene tako da se eksperimenti mogu ponoviti, a analize i zaključci, na kojima se rezultati zasnivaju, proveriti), b) predhodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni članak (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentarisani), d) stručni članak (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši uredništvo časopisa, primarno na osnovu ocene recenzentata.

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2.5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska latinica ili engleski ("keybord language"), dvostruki prored ("double space"),

PONS Medical Journal publishes original results of experimental and clinical researches, examinations, specialized researches, case reports, elaborations of scientific methods, book reviews, reports of scientific and specialized meetings, the health economy news, health informatics and management, medical history researches, analyses of social aspects of health care, medical ethics researches, letter to the editor, together with other appropriate contents in medical domain and other related fields. Submitted manuscripts are peer-reviewed by independent expert reviewers. PONS Medical Journal publishes researches written in Serbian or English language.

Submission of manuscripts and further action. The manuscripts are submitted in paper form (three copies) and in electronic form (CD, DVD) at the editorial office address: INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH "POMORAVLJE" CUPRIJA, 35230 CUPRIJA, 78 MIODRAGA NOVAKOVICA STREET, with a note "FOR PONS MEDICAL JOURNAL". Manuscripts are submitted electronically through the ASEESTANT (SouthEast European Journals Production Assistant) system approaching it by the link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/> and only exceptionally by e-mail address of the journal: redakcija@ponsjournal.info. With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. Procedures with the manuscript, in general, follow the instructions of the Documents on editing scientific journals of the Ministry of Science and Technological Development of Serbia (www.nauka.gov.rs) and recommendations of the Committee for Ethics in publishing – COPE (<http://publicationethics.org>). Published papers are not a subject of paying and the submitted material is not returned to the authors. Intellectual Property Copyright of published contents is transferred to the publishers, whereby authors retain the rights of non-commercial fair use for scientific and technical purposes: education, research, criticism and review.

Categorization of the manuscript. According to the recommendations of UNESCO, and in accordance with JUS/ISO regulations and laws on standardization, categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific paper (includes results of original research, information in the papers must be elaborated and exposed so that the experiments can be repeated, and the analyses and conclusions, on which the results are based, can be checked), b) preliminary reports (includes scientific results whose character requires urgent publication, but does not have to allow checking and repeating of certain results), c) review article (represents a complete review of a certain problem on the basis of already published material that is collected, analyzed and commented in the review), d) professional article (represents a useful contribution from the field of the profession whose problem is not related to the original research and is primarily related to the review or play in the light of known research in order to spread knowledge and adaptation of original research needed by science and practice). The categorization of submitted manuscripts is done by the editorial board of the journal, primarily based on the evaluation of the reviewers.

obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti se samo velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-beljoj varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

Struktura rukopisa. Podneti rukopis treba da bude pripremljen i strukturisan prema uputstvima Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici www.icmje.org. Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se i sledećih delova: naslovna stranica, sažetak, uvod, metod, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa ili bez izjave zahvalnosti, literatura, tabele, slike, legende za slike i spisak skraćenica. Struktura ostalih radova prilagodjava se vrsti sadržaja. Maksimalni ukupni obim rukopisa orijentaciono treba da bude sledeći: originalni rad 12-15 strana, pregledni članak 15-20 strana, stručni članak 10-12 strana, rad iz istorije medicine 8-10 strana, predhodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

NASLOV. Naslovna stranica sadrži naslov rada, imena autora, institucije autora, kontakt adresa autora za korespondenciju, kratki naslov, broj reči, broj tabela i slika.

APSTRAKT. Sažetak treba da je strukturisan (cilj, metod, rezultati, zaključak), sadrži do 250 reči i najmanje 5 ključnih reči prema MESH odrednicama.

Za rukopise napisane na srpskom jeziku naslovnu stranicu i sažetak dostaviti i na engleskom jeziku.

UVOD. U uvodu originalnih radova naznačiti značaj problema koji se ispituje, teorijske osnove na kojima je zasnovano istraživanje i ciljeve studije.

METOD. U delu ispitanici i metod/materijal i metod opisati opšti dizajn istraživanja, mesto i vreme istraživanja, studijsku populaciju/uzorak, načine objektivizacije praćenih ishoda i tehničke informacije, etičke aspekte i statističku analizu.

REZULTATI. Rezultate strukturisati shodno logičnom toku istraživanja. Navesti najznačajnije karakteristike studijske populacije ili uzorka, priložiti precizne i što detaljnije podatke sa merama centralne tendencije (aritmetička sredina, mod, medijana) i varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška, interval poverenja), shodno njihovom tipu i prirodi. U rezultatima ne ponavljati podatke koji su već prezentovani u priložima (tabele i slike).

DISKUSIJA. U delu diskusija prezentovati najznačajnije zaključke studije u svetlu dosadašnjih saznanja, naznačiti moguća metodološka i druga ograničenja i dati završni zaključak uzimajući u obzir uži i širi naučno-stručni okvir.

LITERATURA. Vrsta i broj referenci se prilagođavaju tipu

Technical preparations. The manuscript is prepared on a PC in MS Office Word or similar text editor. The page format is A4 with all margins size 2.5 cm. Use font Times New Roman, size 12 ("points"), with Serbian Latin or English keyboard language, double space, justify, tabs (size) 1.27 cm. In the entire manuscript use the same style, for the separation and the display of content use only capital letters and / or numbering without using styles such as "Bold", "Underline", "Italic". Stick to the rules of typing, after the punctuation mark leave a space, and for larger gaps use the tab. In the tables use only use the web ("grid") without the use of punctuated, full or double lines. Images (photos and charts) are prepared in the appropriate applicative software (e.g. MS Office Excel, or Adobe Photoshop), in black and white versions ("grayscale"), resolution of 300 dpi and converted to JPG, TIFF or BMP.

The structure of the manuscript. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the guidelines of the International Committee of Medical Journal editors ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") according to the latest version of the instructions published on the website www.icmje.org. The general structure of the original manuscripts consists of the following components: title page, abstract, introduction, method, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgement, bibliography, tables, figures, figure legends and a list of abbreviations. The structure of the other papers is tailored to the type of content. The maximum total volume of manuscripts should be approximately as follows: the original work of 12-15 pages, review article 15-20 pages, professional papers 10-12 pages, the work history of medicine from 8-10 pages, previous statements 6-8 pages, reports and news 2-4 pages, book reviews and letters to the editor 1-2 pages.

TITLE. Home page contains the title of the paper, author names, institutions of the authors, contact address for correspondence author, a short title, word count, a number of tables and images.

ABSTRACT. Abstract should be structured (objective, method, results and conclusion), contains up to 250 words and at least 5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English.

INTRODUCTION. In the introduction of the original papers indicate the importance of the problems that are examined, the theoretical foundations on which the research and study goals are based.

METHOD. In subjects and methods / materials and methods describe the general design of the research, place and time of the research, study population / sample, ways of objectively tracked outcomes and technical information, ethical aspects and statistical analysis.

RESULTS. Structure the results according to the logical course of the research. Indicate the most important characteristics of the study population or sample, submit accurate and detailed information with the measures of the central tendency (arithmetic mean, mode, median) and variability (standard deviation, standard error, confidence interval), according to their type and nature. In the results do not repeat information already presented in the attachments (tables and figures).

DISCUSSION. In the discussion part present the most important conclusions of the study in the light of previous findings,

i strukturi rukopisa. Uopšte uzev, treba da se koristi najmanji mogući broj citata a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, po mogućstvu u što renomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navodjenje radova u štampi („in press“), radova publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim bojovima u superskriptu, iza znaka interpunkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spisku literature reference se označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora a ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema MEDLINE bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. *Current medical diagnosis and treatment* 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

Za ostale tipove referenci konsultovati skorašnje sveske PONS Medicinskog časopisa ili odgovarajuće preporuke Nacionalne biblioteke za medicinu (NLM).

PRILOZI. Tabele i slike citirati u tekstu na odgovarajućem mestu u zagradi i podneti ih i numerisati na odgovarajući način arapskim brojevima, prema redosledu pojavljivanja. Iznad tabele postaviti naslov a ispod dodatne informacije korišćenjem simbola po sledećem redosledu: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legende za slike treba da se dostave na posebnoj stranici. Za mere treba da se koristi Međunarodni sistem jedinica ("International System of Units"-SI) a u posebnim slučajevima alternativne jedinice shodno naučnoj disciplini i oblasti.

Reprint. Autori besplatno dobijaju po 10 primeraka reprintsa publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

Napomena. Uredjivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Sva autorska prava publikovanih sadržaja preuzima vlasnik časopisa. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda. Vlasnik, izdavači i saradnici PONS Medicinskog časopisa odriču svaku odgovornost za bilo kakvu štetu koja može da nastane korišćenjem bilo koje informacije publikovane u časopisu.

indicate possible methodological and other limitations and give a final conclusion, taking into account a narrower and broader scientific framework.

REFERENCES. The type and number of references are adapted to the type and structure of the manuscript. Generally, you should use the smallest possible number of citations and give priority to works published in extenso, preferably in the most ranked, reviewed journals. Books, monographs and Internet-published contents use in exceptional cases. If it is not necessary, avoid specifying the works in press, papers published in very concisely ("abstracts"), unpublished results (unpublished observations), personal contact information ("personal communication"). In the text, literature is cited in Arab numerals in superscript, after punctuation marks, in order of appearance. In the bibliography list, the references are marked with appropriate numbers and sorted in ascending order. Cite up to six authors and if there are more of them the first three are placed with the addition of "et al." or "I ost.". References are listed in Serbian or English, and in other cases (except for quotations in Greek and Latin) titles are translated into English, indicating the original language in square brackets. Cite names of journals in the shortened form according to the MEDLINE database. References lead to the following examples:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. *Current medical diagnosis and treatment* 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

For other types of references, consult recent issue of PONS Medical Journal or the relevant recommendations of the National Library of Medicine (NLM).

ATTACHMENTS. Tables and figures should be cited in the text in appropriate place in brackets and apply them appropriately numbered in Arabic numbers, in order of appearance. Above a table place a title and below an additional information using the symbols in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legends of the images should be submitted at a separate page. The measures should be used for the International System of Units (International System of Units-SI) in special cases, alternative units according to scientific discipline and field.

Reprint. Authors receive 10 free reprints copies of the published work. In other cases, authors and other interested parties should contact the publisher via the editorial office.

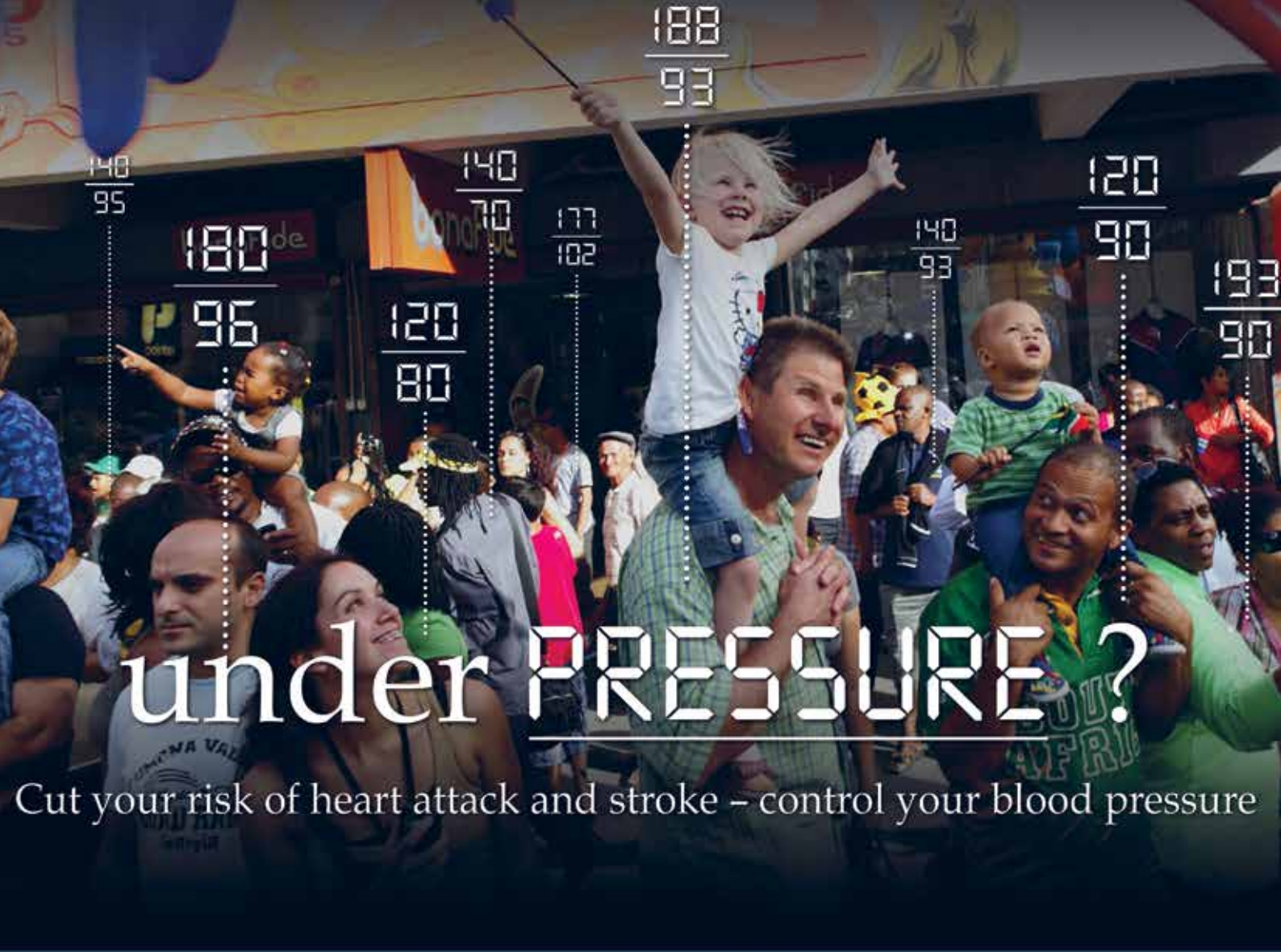
Additional Notes. Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. All copyrights of the published contents are taken over by the owner of the journal. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. The owner, publishers and associates of PONS Medical Journal disclaim any responsibility for any damage that may occur using any information published in the journal.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd,
UDK 61

ISSN 1820-2411
COBISS.SR/ID 115713804

Izlazi tromesečno, nulti broj izašao 3. Juna 2004.
Published quarterly, the no.0 came 3rd June 2004.

Tiraž 200 primeraka



under PRESSURE?

Cut your risk of heart attack and stroke – control your blood pressure

WORLD HEALTH DAY 2013

www.who.int/control-blood-pressure



World Health
Organization



Савети лекарима

- Избегавати нефротоксичне лекове и користити их према упутству
- Дозирати све лекове сходно функцији бубрега
- Избегавати понављана контрастна снимања у кратком временском периоду
- Избегавати прекомерну употребе диуретика
- Мислити на адекватан унос течности у ризичним стањима
- Консултовати нефролога пре планиране интервенције/ процедуре уколико се ради о бубрежном болеснику или ризичном болеснику

Сачувајте бубреге

- Будите активни
- Редовно контролишите крвни притисак
- Редовно контролишите шећер у крви
- Храните се здраво и контролишите тежину
- Унесите довољно течности
- Прекините са пушењем
- Не узимајте лекове (чајеве) без савета лекара
- Контролишите своје бубреге ако сте у ризичној популацији



Републичка стручна комисија
за нефрологију и урологију





ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE ČUPRIJA
"POMORAVLJE", u ČUPRIJI
www.zzjcuprija.com



PODRUŽNICA SRPSKOG
LEKARSKOG DRUŠTVA
ČUPRIJA



DRUŠTVO ZA NEURNAUKE
"SOZERCANJE IZ ŠUMADIJE"
KRAJUJEVAC



MEDICINSKI ČASOPIS
PONS
MEDICAL JOURNAL

WWW.PONSJOURNAL.INFO