

ISBN: 978-99976-764-8-1

ISSN 2637-1952 (Print)

ISSN 2637-191X (Online)

12. Naučno-stručna konferencija
Studenti u susret nauci – StES 2019

ZBORNIK RADOVA

**Zdravstvene nauke
Istraživanja u medicini**

12th scientific conference
Students encountering science – StES 2019

PROCEEDINGS

**Medical and Health Sciences
Research in Medicine**

Banja Luka
2019.

Izdavači:
Univerzitet u Banjoj Luci
Studentski parlament Univerziteta u Banjoj Luci

Za izdavača:
prof. dr Goran Latinović
Stefan Kremenović

Urednik:
Dajana Duka, Angelina Dulić, Sonja Trbojević

Lektor za srpski jezik:
Aleksandra Savić

Lektor za engleski jezik:
Milica Guzijan

Štampa:
Mikro print s.p. Banja Luka

Tiraž:
60

Naučni odbor:

Prof. dr Goran Latinović, prof. dr Zoran Vujković,
prof. dr Igor Milinković, prof. dr Vladimir Risojević,
prof. dr Duško Jojić, prof. dr Željko Vaško
doc. dr Siniša Lakić

Recenzenti:

Prof. dr Ranko Škrbić, prof. dr Nenad Ponorac, prof. dr Miroslav Petković
prof. dr Zoran Vujković, prof. dr Ljiljana Tadić Latinović, prof. dr Nenad Lučić,
prof. dr Lana Nežić, prof. dr Vesna Gajanin, prof. dr Goran Spasojević, prof. dr Mirko
Stanetić, prof. dr Zoran Mavija, prof. dr Stevan Trbojević, prof. dr Slavica Jandrić,
prof. dr Olivera Dolić, prof. dr Željko Karan, prof. dr Marija Burgić Radmanović,
prof. dr Milan Stojaković, prof. dr Sandra Hotić Lazarević, prof. dr Jelica Pređojević,
prof. dr Branislava Jakovljević, doc. dr Igor Sladojević, doc. dr Branka Čančarević
Đajić, doc. dr Milorad Vujnić, doc. dr Nataša Stojaković, doc. dr Aleksandra Salapura
doc. dr Aleksandra Dominović, doc. dr Radmila Arbutina, doc. dr Saša Vujnović,
doc. dr Goran Marošević, doc. dr Maja Travar, doc. dr Bosa Mirjanić Azarić,
doc. dr Željka Kojić, doc. dr Irena Kasagić Vujanović, doc. dr Nataša Knežević
doc. dr Marija Obradović, asist. dr Dalibor Nedić, asist. dr Adriana Arbutina,
asist. dr Saša Marin, asist. dr Siniša Vujmilović, asist. dr Marijana Arapović Savić

Sadržaj:

Bojana Lazić, Jovana Draganović ZASTUPLJENOST METASTATSKE BOLESTI KOD PRVE PREZENTACIJE KARCINOMA DOJKE –JEDNOGODIŠNJE PRAĆENJE REZULTATA NA KLINICI ZA ONKOLOGIJU UKC RS	5
Filip Katanić, Sandro Kalember OSETLJIVOST MASTOIDNOG NASTAVKA KOD PACIJENATA SA IDIOPATSKOM BELOVOM PARALIZOM FACIJALNOG NERVA	15
Igor Kelečević ODNOS VODEĆE RUKE, VRTLOGA KOSE I OKRETA GLAVE KOD MLADIH OSOBA	35
Jovanka Ilić IMUNOHISTOHEMIJSKA PROCENA STATUSA MIKROSATE-LITSKE NESTABILNOSTI U KOLOREKTALNOM KARCINOMU	49
Bobana Ivanović OPERATIVNI TRETMAN MIOMA – PREDNOSTI I MANE LAPAROSKOPSKE U ODNOSU NA OTVORENU MIOMEKTOMIJU	75
Jovana Draganović, Bojana Lazić ZASTUPLJENOST KARCINOMA GRLIĆA MATERICE PO STADIJUMIMA PRI PRVOJ PREZENTACIJI BOLESTI U UKC RS	87
Nina Vico KVANTITATIVNI DINAMIČKI FAZNO-KONTRASTNI MAGNETNO REZONANTNI IMIDŽING U KOMUNIKANTNOM HIDROCEFALUSU	97
Milana Živković ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK MIOMA MATERICE	117
Aleksandra Matković OSECĀJ MIRISA KOD ŽENA U REPRODUKTIVNOM PERIODU I POSTMENOPAUZI	131
Aleksandar Kara-Jovanović KLINIČKA SLIKA I TERAPIJA BOLESNIKA SA IMUNOLOŠKOM TROMBOCITOPENIJOM REZISTENTNOM NA SPLENEKTOMIJU	133
Андреа Јовић ПОРЕЂЕЊЕ РАЗЛИЧИТИХ ПРЕПАРАТА И МЕТОДА У ТЕРАПИЈИ ХИПЕРОСЕТЉИВОСТИ ДЕНТИНА	135
Аница Гогић, Александра Вучинић ПОВРЕДЕ КОСТИЈУ ТРУПА И УДОВА ОСОБА СМРТНО СТРАДАЛИХ У ВОЗИЛИМА У ДРУМСКОМ САОБРАЋАЈУ	137
Jana Vasin, Magdalena Pantić UTICAJ MULTIMODALNOG TRETMANA PACIJENATA SA HRONIČNOM LUMBOIŠJALGIJOM NA STEPEN IZRAŽENOSTI SIMPTOMA CENTRALNE SENZITIZACIJE	139

Magdalena Pantić, Jana Vasin FAKTORI KOJI UTIČU NA KVALITET ŽIVOTAKA KOD PACIJENATA SA HRONIČNIM BOLNIM STANJIMA	141
Martin Neorčić HISTOMORFOLOŠKE PROMENE KOŽE NAKON HIRURŠKE INTERVENCIJE	143
Милица Маркагић, Душанка Маркагић УТИЦАЈ НАЧИНА ПРИМЕНЕ ЦЕФТАЗИДИМА НА ЊЕГОВЕ ФАРМАКОКИНЕТСКЕ ПАРАМЕТРЕ КОД УРЕМИЧНИХ БОЛЕСНИКА КОЈИ СЕ ЛЕЧЕ КОНТИНУИРАНОМ ПЕРИТОНЕАЛНОМ ДИЈАЛИЗОМ (CAPD)	145
Nevena Pećikozić, Jelena Trajkovski STANJE POTPORNIH ZONA ZUBNIH LUKOVA TOKOM DRUGE FAZE SMENE ZUBA	147
Nikolina Popadić POREĐENJE EFIKASNOSTI APLIKACIJE LOKALNOG ANESTETIKA SA VESTIBULARNE STRANE I TEHNIKE PLEKSUS ANESTEZIJE	149
Nina Eraković, Šemsudin Porčić POVEZANOST OVISNOSTI O KUPOVINI SA NEGATIVnim EMOCIONALnim STANJIMA I OPŠTIM ZADOVOLJSTVOM ZDRAVLJEM I ŽIVOTNIM STILOM	151
Sanja Rogić, Miljana Nukić STUDIJA KVANTITATIVNOG ODNOSA IZMEDU STRUKTURE I DEJSTVA INHIBITORA DPP-4 ENZIMA KAO LIJEKOVA U TERAPIJI DIJABETES MELITUSA TIP 2	153
Siniša Karakaš TULAREMIJA	155
Šemsudin Porčić, Nina Eraković, Dajana Duka ISPITIVANJE OSJETLJIVOSTI RAZLIČITIH SOJEVA PROBIOTSKIH BAKTERIJA NA ANTIMIKROBNE LIJEKOVE	157
Tijana Stanojković, Stefan Spasić NAJČEŠĆI KOMORBIDiteti KOD BOLESNIKA SA PLUĆNOM TROMBOEMBOLIJOM I NJIHOV UTICAJ NA MORTALitet	159
Vladimir Išaretović ANTROPOMETRIJSKA ANALIZA MEĐUKAPAČNE PUKOTINE STUDENATA MEDICINE UNIVERZITETA U NOVOM SADU	159
Vladimir Šavija, Helena Vidović PROCJENA DEBLJINE BUKALNE LAMELE FRONTALNIH ZUBA GORNJE I DONJE VILICE POMOĆU CBCT-A: RETROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE	163

ZASTUPLJENOST METASTATSKЕ BOЛЕСТИ КОД PRVE PREZENTACИЈЕ KАRCINOMA DOJKE – JEDNOGODIŠNJE PRAĆENJE REZULTATA NA KLINICI ZA ONKOLOGIJU UKC RS

Bojana Lazić, Jovana Draganović

bojanalazic269@gmail.com

Mentor: prof. dr Zdenka Gojković

Klinika za onkologiju UKC RS

Medicinski fakultet

Univerzitet u Banjoj Luci

Sažetak

Uvod: Karcinom dojke je najčešći malignitet u ženskoj populaciji i bez sumnje najčešći uzrok mortaliteta u odnosu na ostale maligne bolesti kod žena. U BiH, broj novootkrivenih slučajeva za 2018. godinu iznosi 1386 (9,6%), dok u svijetu taj broj dostiže vrijednost od 2 088 849 (11,6%) na godišnjem nivou (GLOBOCAN 2018). S obzirom na te činjenice, predstavlja veliki problem u javnom zdravstvu širom svijeta.

Cilj: Cilj rada bio je odrediti učestalost metastatske bolesti kod karcinoma dojke kod žena koje se prvi put javje na pregled.

Materijal i metode: Studija je obuhvatila 450 pacijentica koje su oboljele od karcinoma dojke. Sprovedeno je retrospektivno istraživanje u periodu od septembra 2018. do septembra 2019. godine na Klinici za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske. Uvidom u medicinsku dokumentaciju, analizirana je učestalost metastatske bolesti, sa posebnim osvrtom na zastupljenost udaljenih metastaza u trenutku dijagnostikovanja karcinoma dojke, lokalizacije metastaza, hormonski receptorski status tumora i starosnu strukturu pacijentica.

Rezultati: Od ukupno 450 pacijentica, njih 125 (27,71%) ima IV stadijum bolesti, a od toga 39 žena (31,20%) metastatsku bolest sa udaljenim metastazama u trenutku dijagnostikovanja bolesti. Najčešće lokalizacije metastaza su kosti i to kod 29 pacijentica (49,15%), zatim pluća 13 (22,03%), jetra 11 (18,64%), udaljeni limfni čvorovi 5 (8,47%) i 1 pacijentica sa metastazom u CNS (1,70%). Najveći procenat pacijentica je starosne dobi između 50 i 59 godine sa 12 oboljelih (30,77%), dok je broj oboljelih starosne dobi između 60 i 69 godine 11 (28,21%) i 40 i 49 godine 10 oboljelih žena (25,64%), sa nešto manjom učestalosti u dobi između 30 i 39 godina (7,69%) i 70 i 79 godina (5,13%). Kod 20 pacijentica (51,28%), tumor je bio HER2-/HR+, kod 10 žena (25,64%) HER2+/HR+, 3 pacijentice (7,69%) imaju HER2+/HR- karcinom, TRIPLE negativan je kod 2 pacijentice (5,13%), dok kod 4 pacijentice (10,26%) nije određen.

Zaključak: Ovom studijom utvrđena je značajna učestalost metastatske bolesti dojke, kao i udaljenih metastaza u trenutku dijagnostikovanja karcinoma dojke (31,20%), što potvrđuje da se najveći broj žena javlja na prvi pregled u kasnoj fazi bolesti, uslijed nedovoljno razvijene svijesti o značaju redovnih pregleda, kao i uslijed nedostatka programa za ranu detekciju bolesti u našoj zemlji. Najveća zastupljenost primijećena je kod menopausalnih žena, ali sa značajnom učestalošću bolesti i kod žena premenopauzalne dobi, čime se potvrđuje pomjerenje starosne granice naniže.

Ključne riječi: Karcinom dojke; metastatska bolest; udaljene metastaze; HER2/HR; TRI-PLE.

UVOD

Karcinom dojke je najčešći malignitet u ženskoj populaciji i bez sumnje najčešći uzrok mortaliteta u odnosu na ostale maligne bolesti kod žena. Njegova incidencija zastrašujuće brzo raste, a starosna granica se konstantno pomjera naniže. [1] Rizik od nastanka karcinoma dojke raste s godinama, veći je kod žena s pozitivnom porodičnom anamnezom za 2 do 3 puta, a pogotovo kod žena koje imaju mutirane BRCA1 i BRCA2 gene. U većem riziku su žene s ranom menarhom (prije 12. godine), a kasnjom menopauzom (poslije 55. godine), te kod kasnije prve trudnoće i porodilja koje ne doje. Na rizik posebno utiču hormoni. Estradiol i progesteron potiču proliferativnu aktivnost stanica epitela dojke. U masnom tkivu se proizvodi određen postotak polnih hormona, tako da pretjerana gojaznost u menopauzi je jedan od faktora rizika. Ipak nema dovoljno dokaza o uticaju hormonske nadomjesne terapije na veću učestalost karcinoma dojke. Od životnih navika, najveću prijetnju predstavljaju alkohol i pušenje cigareta. [2]

Maligni tumori dojke dijele se na neinvazivne, mikroinvazivne i invazivne. U grupi neinvazivnih, glavni predstavnici su lobularni karcinom in situ (LCIS), duktalni karcinom in situ (DCIS) i Pagetova bolest. Dok su najzastupljeniji invazivni karcinomi duktalni (80%), lobularni (10%) i medularni (5%), a posebni oblici su mucinozni i papilarni karcinom koji su nešto češće zastupljeni kod starijih žena. [2]

Za procjenu proširenosti stadijuma bolesti značajan je sistem za stadiranje bolesti. On može da bude klinički i određuje se na osnovu fizikalnog pregleda i odgovarajućih radioloških pretraga, te patološki koji se određuje nakon hirurškog zahvata kod žena sa operabilnim karcinomom dojke. Najčešći sistem za stadiranje bolesti kojim se određuje stadijum karcinoma dojke je American Joint Committee on Cancer

(AJCC), i baziran je na veličini tumora, statusu regionalnih limfnih čvorova, te prisustvu udaljenih metastaza – TNM klasifikacija.[3] Glavni stadijumi karcinoma dojke su 0–IV, svi oni zasnovani na TNM klasifikaciji karcinoma. 0 stadijum se odnosi na neinvazivne, te stadijumi I–IV za invazivne karcinome, pri čemu stadijum I i II čine rani stadijum bolesti, III stadijum označava lokalno uznapredovali karcinom, dok se stadijum IV odnosi na metastatski karcinom dojke (bilo koji T i N, M1). Svi dokazani karcinomi dojke moraju proći proceduru imunohistohemijskog određivanja statusa estrogenih i progesteronskih receptora, kao i ekspresije HER2 receptora. Utvrđeno je da žene sa hormon receptor-pozitivnim tumorima imaju duže preživljavanje u odnosu na žene sa hormonski negativnim tumorima. [4]

Karcinom dojke se najčešće manifestuje kao bezbolan čvor u dojci. Otkrije se samopregledom kod više od 80%. U 2–3% pacijentica prisutan je vodenasti ili gnojni iscijedak iz bradavice, dok promjene na koži tipa uvlačenja kože, neravnina po tipu narandžine kore ili uvlačenja bradavica mogu da budu znak uznapredovalog karcinoma. Metastatski karcinom dojke može se manifestovati bolom u kostima, otežanim disanjem uslijed sekundarnog širenja bolesti praćenog pleuralnim izlivom, iznenadnom žuticom i svrabom uslijed zahvatanja jetre, izmijenjenih stanja svijesti uslijed nakupljanja amonijaka u mozgu, te neurološkim deficitima uslijed cerebralnih metastaza. [2]

CILJ

Cilj rada bio je odrediti učestalost metastatske bolesti kod karcinoma dojke kod žena koje se prvi put javе na pregled.

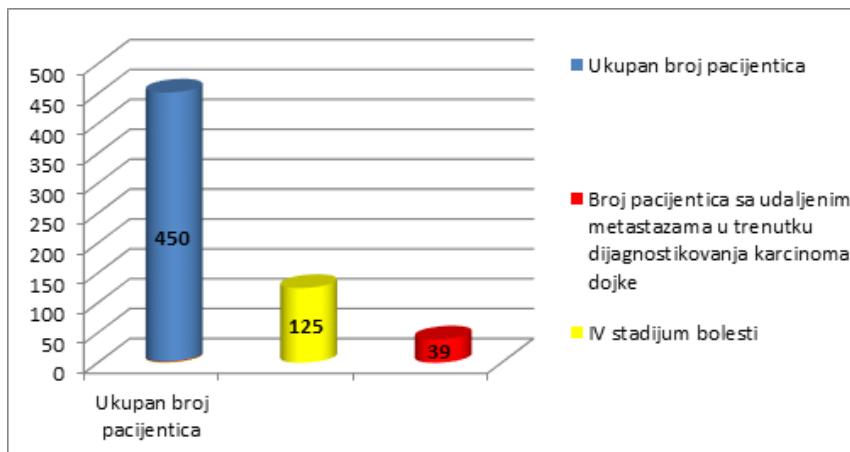
MATERIJAL I METODE

Ova studija je obuhvatila 450 pacijentica koje su oboljele od karcinoma dojke. Sprovedeno je retrospektivno istraživanje u periodu od septembra 2018. do septembra 2019. godine na Klinici za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske. Uvidom u medicinsku dokumentaciju, izvršena je analiza učestalosti metastatske bolesti, sa posebnim osvrtom na zastupljenost udaljenih metastaza u trenutku dijagnostikovanja karcinoma dojke, najčešće lokalizacije metastaza, hormonsko receptorskog statusa

tumora, kao i starosne strukture pacijentica.

REZULTATI

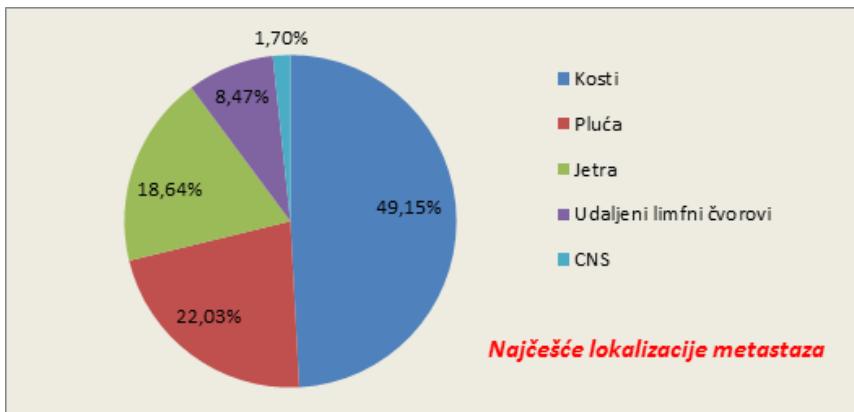
Od ukupno 450 pacijentica obuhvaćenih ovom studijom, njih 125 (27,71%) ima metastatsku bolesti (IV stadijum bolesti), a od toga 39 žena (31,20%) metastatsku bolest sa udaljenim metastazama u trenutku dijagnostikovanja karcinoma dojke.



Grafikon 1. Učestalost IV stadijuma bolesti sa ukupnim brojem pacijentica sa udaljenim mestastazama u trenutku dijagnostikovanja karcinoma dojke

Najčešće lokalizacije udaljenih metastaza su kosti i to kod 29 pacijentica (49,15%), zatim pluća kod 13 pacijentica (22,03%), dok je zastupljenost mestastaza u jetri kod 11 pacijentica (18,64%). Svega 5 pacijentica (8,47%) ima metastaze u udaljenim limfnim čvorovima i 1 pacijentica metastazu u CNS (1,70%). Preostalih 86 pacijentica (68,8%) ima metastatsku bolest sa metastazama u regionalnim (aksilarnim) limfnim čvorovima.

Najveći procenat oboljelih žena sa udaljenim metastazama u trenutku dijagnostikovanja karcinoma dojke je starosne dobi između 50 i 59 godina starosti sa svega 12 oboljelih (30,77%), što odgovara menopauzalnom periodu. Na drugom mjestu su pacijentice u 7. deceniji (60–69 godina starosti) sa 11 oboljelih (28,21%), te 10 pacijentica (25,64%) starosne dobi između 40 i 49 godina starosti. Nešto manja zastupljenost oboljelih je u dobi između 30 i 39 godina sa svega 3 pacijentice (7,69%) i 2 pacijentice starosti od 70 i 79 godina (5,13%), dok je u dobi između 80 i 89 godina



Grafikon 3. Starosna distribucija pacijentica oboljelih od karcinoma dojke

samo 1 pacijentica oboljela (2,56%).

Na osnovu imunohistohemijskog određivanja statusa estrogenih i progesteronskih receptora, kao i ekspresije HER2 receptora, utvrđeno je da je kod 20 pacijentica (51,28%) tumor je bio HER2-/HR+, dok je kod HER2+/HR+ kod 10 žena (25,64), 3 pacijentice (7,69%) imaju HER2+/HR- karcinom, TRIPLE negativan (TNBC) je kod 2 pacijentice (5,13%), dok kod 4 pacijentice(10,26%) nije određen.

Tabela 1. Hormonski receptorski status karcinoma dojke

Hormonski receptorski status:	HER2-/HR+	HER2+/HR+	HER2+/HR-	TRIPLE negativan (TNBC)	Nije određeno
Ukupan broj	20	10	3	2	4
Procenat	51,28%	25,64%	7,69%	5,13%	10,26%

DISKUSIJA

Karcinom dojke je najčešći malignitet u ženskoj populaciji i čini 27% od ukupnog broja novodijagnostikovanih maligniteta. Učestalost u muškoj populaciji je niska i iznosi ispod 1%. Treći je po uče-

stalosti u svijetu, gdje broj novooboljelih dostiže vrijednost od 2 088 849 (11,6%) na godišnjem nivou, dok broj smrtnih slučajeva iznosi 626 679 (8,2%) (GLOBOCAN 2018). S obzirom na te činjenice, predstavlja veliki problem u javnom zdravstvu širom svijeta. [5] Incidenca karcinoma dojke varira i najveća je u zemljama Azije (43,6%), Evrope (25%) i u Sjevernoj Americi (12,6%), dok je najniža u Africi (8,1%), što je prikazano u tabeli 1. Ta varijabilnost je rezultat ne samo različitih faktora životne sredine nego i različitih životnih navika i načina života. [5]

Tabela 2. Incidenca i mortalitet karcinoma dojke u 2018. godini u svijetu (GLOBOCAN 2018)

Različiti svjetski regioni (2018. godina)	Broj novootkrivenih slučajeva	Broj smrtnih slučajeva
Azija	911 014 (43,6%)	310 577 (49,6%)
Evropa	522 513 (25%)	137 707 (22%)
Sjeverna Amerika	262 347 (12,6%)	46 963 (7,5%)
Afrika	168 690 (8,1%)	74 072 (11,8%)

Na osnovu ovih podataka, dokazano je da se i dalje održava značajno visoka incidenca karcinoma dojke, ali i stopa mortaliteta u zemljama Azije (49,6%) gdje je najviša, te u zemljama Evrope sa stopom mortaliteta od 22%. [5] Ipak, zanimljiv je podatak da je smrtnost od karcinoma dojke značajno veća u Africi (11,8%), iako je tamo incidenca novooboljelih daleko manja u odnosu na Sjevernu Ameriku koja spada u red razvijenih zemalja. Takođe, signifikantan je pad mortaliteta (7,5%) u razvijenim zemljama poput Sjeverne Amerike u 2018. godini, što se može pripisati ranjom detekcijom kao i poboljšanim rezultatima liječenja. Ovo jasno pokazuje da su pacijentice u manje razvijenim zemljama u trenutku postavljanja dijagnoze češće u uznapredovaloj fazi bolesti i sa lošijim ishodom liječenja. (Tabela 1)

U Americi, incidenca metastatske bolesti dojke u trenutku dijagnostikovanja je 6% [4], dok je u Južnoj Africi utvrđena incidenca od 30% [6]. Našom studijom dokazana incidenca metastatske bolesti dojke i u

trenutku dijagnostikovanja iznosi 30,21%, što nas može poistovijetiti sa zemljama u razvoju. U BiH, broj novootkrivenih slučajeva oboljelih od karcinoma dojke za 2018. godinu iznosi 1386 (9,6%), sa 565 smrtnih slučajeva (6,3%), što ukazuje na njegovu veliku učestalost i svrstava ga na 2. mjesto po broju oboljelih i umrlih u odnosu na sve karcinome u BiH. [5]

Najveća učestalost karcinoma dojke u svijetu je u starosnoj dobi između 50 i 59 godine života [3], što je potvrđeno i rezultatima naše studije sa 12 oboljelih žena te starosne dobi (30,77%), od ukupno 39 pacijentica sa udaljenim metastazama u trenutku dijagnostikovanja bolesti.

Karcinom dojke je najčešće hormonski pozitivan (HR+) u oko 75% slučajeva [2], što je potvrđeno i našom studijom, sa najvećim brojem HR+ karcinom dojke (51,28%). Najmanji broj karcinoma dojke je TRIPLE negativan (10-20%) [2] , što potvrđuju rezultati naše studija (5,31%).

Kod pacijentica sa metastatskom bolešću dojke, najčešće mjesto udaljenih metastaza jesu kosti, u 65–75% slučajeva. [6] Takođe, naša studija pokazuje da su najčešće lokalizacije udaljenih metastaza u kostima i to kod 29 pacijentica (49,15%).

S obzirom na još uvijek visoku incidencu novootkivenih slučajeva karcinoma dojke i posljedičnog mortaliteta, a padom mortaliteta u razvijenim zemljama uslijed ranije detekcije, u budućnosti je neophodno raditi na podizanju svijesti o značaju preventivnih pregleda i navika odlaska ljekaru. Potrebno je upoznati žene sa faktorima rizika, promovisati zdrav život, savjetovati dojenje i napuštanje loših navika poput pušenja, konzumiranja alkohola i masne hrane. [7] Svakako, neophodno ih je obučiti kako da urade samopregled jednom mjesечно. Od tridesete godine života, klinički pregled i ultrazvuk bi trebalo da rade svake 3 godine, od 30 do 40 godine jednom godišnje klinički pregled i ultrazvuk, a u četrdesetoj godini prvu mamografiju. [8]

ZAKLJUČAK

Ovom studijom utvrđena je velika učestalost metastatske bolesti (31,2%) u trenutku dijagnostikovanja karcinoma dojke. Najveća zastupljenost primijećena je kod menopausalnih žena, ali sa značajnom učestalošću bolesti i kod žena premenopausalne dobi, što potvrđuje pomjeranje starosne granice naniže. I dalje se najveći broj žena javlja na prvi pregled u kasnoj fazi bolesti, čime se potvrđuje da je kod žena nedovoljno raširena svijest o značaju redovnih i preventivnih pregleda, ali potvrđuje značaj razvoja i sprovođenja programa za rano otkrivanja karcinoma dojke koji u našoj zemlji nije razvijen.

LITERATURA

- Duško Vulić, Nenad V. Babić (2011): Hronične nezarazne bolesti, Medicinski fakultet, Banja Luka, str. 179–189;
- Branislava Jakovljević i saradnici (2015): *Osnove kliničke onkologije sa radioterapijom*, Medicinski fakultet. Banja Luka, str. 175–186;
- Doc. dr sci. med. Semir Bešlija, prof. dr sci. med. Damir Vrbanec (2014): *Medicinska /internistička onkologija*, 1. Izdanje. Sarajevo, str.213–233, 293–320;
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan P, van de Vijve MJ. (2012): *WHO Classification Tumors of the Breast*. 4. izdanje. Lyon, IARC, str. 2–10;
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, in press;
- Jedy-Agba E, McCormack V, Adebamowo C, dos-Sanros-Silva I (2016): *Stage at diagnosis of breast cancer in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Glob Health. str. 923–935;
- DeVita, Hellman, and Rosenberg's (2009): *Cancer, Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology)* 8th edition, str. 15851604, 1645–1650;
- Radan Džodić (2005): *Hirurgija raka dojke*. Beograd, str. 43–57;

INCIDENCE OF METASTATIC DISEASE AT FIRST PRESENTATION OF BREAST CARCINOMA - ONE-YEAR MONITORING AT THE ONCOLOGY CLINIC, UNIVERSITY CLINICAL CENTER OF REPUBLIC OF SRPSKA

Bojana Lazić, Jovana Draganović

bojanalazic269@gmail.com

Mentor: Prof. Zdenka Gojković

Oncology Clinic, University Clinical Center of Republic of Srpska

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common malignancy in the female population and the most common cause of mortality compared to other malignancies in women. In Bosnia and Herzegovina, the number of newly detected cases for 2018 is 1386 (9.6%), while this number reaches an annual value of 2 088 849 (11.6%) in the world (GLO-BOCAN 2018). It is a major public health problem worldwide.

Aim: The aim of this study was to determine the incidence of metastatic disease at the first examination.

Material and Methods: This study included 450 patients with breast cancer. A retrospective study was conducted between September 2018 and September 2019 at the Oncology Clinic of the University Clinical Center of the Republic of Srpska. The following data was analyzed: the incidence of metastatic disease, especially the incidence of distant metastases at the time of the breast cancer diagnosis, localization of metastases, hormonal receptor status of the tumor, and patients' age structure.

Results: Out of 450 patients, 125 (27.71%) have stage IV breast cancer, of which 39 women (31.20%) have the metastatic disease with distant metastases at the time of diagnosis. The most common localization of metastases were bones, in 29 patients (49.15%), then lungs 13 (22.03%), liver 11 (18.64%), distant lymph nodes 5 (8.47%) and 1 patient with metastasis to the CNS (1.70%). The highest percentage of patients was aged 50-59 years - 12 patients (30.77%), while the number of patients aged 60-69 years was 11 (28.21%), 10 women were 40-49 years old (25.64%), with a slightly lower incidence between the ages of 30-39 years (7.69%) and 70-79 years (5.13%). In 20 patients (51.28%) the tumor was HER2- / HR +, in 10 women (25.64%) it was HER2 + / HR +, 3 patients (7.69%) had HER2 + / HR- cancer, TRIPLE was negative in 2 patients (5.13%), while in 4 patients (10.26%) it was not determined.

Conclusion: This study has showed a significant incidence of metastatic breast disease, as well as distant metastases at the time of breast cancer diagnosis (31.20%), which confirms that the majority of women comes to the first examination at a late stage of the disease due to underdeveloped awareness of the importance of prophylactic examinations, as well as the lack of screening programs in our country. The highest prevalence was observed in menopausal women, but with a significant incidence of the disease in premenopausal women, since the age limit was confirmed to be lower.

Keywords: breast cancer; metastatic disease; distant metastases; HER2/HR, TRIPLE-

OSETLJIVOST MASTOIDNOG NASTAVKA KOD PACIJENATA SA IDIOPATSKOM BELOVOM PARALIZOM FACIJALNOG NERVA

Filip Katanić, Sandro Kalembert

katanic.f@gmail.com

Mentor: doc. dr Aleksandar Kopitović, prof. dr Svetlana Simić

Katedra za neurologiju

Medicinski fakultet

Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Uvod: Idiopatska Belova paraliza facijalnog nerva predstavlja jedan on najčeščih uzroka oštećenja facijalnog nerva i nastaje usled inflamacije i kompresije nerva u uskom kanalu temporalne kosti.

Cilj: Cilj rada bio je da odredimo i uporedimo prag bola kod pacijenata sa Belovim paralizom i zdravim volontera, kao i da utvrđimo da li prag bola korelira sa stepenom oštećenja facijalnog nerva.

Materijal i metode: Studija je obuhvatala 142 ispitanika. Kao izvor podataka, korišćena je medicinska dokumentacija Klinike za neurologiju, dopunjena kliničkim podacima dobijenim anamnezom i fizikalnim pregledom. Stepen oštećenja facijalnog nerva određen je pomoću *House-Brackmann* i *Sunnybrook* skale, a pomoću digitalnog algometra pacijenata je utvrđen prag bola. Podaci su analizirani u programu *SPSS*, koristeći deskriptivnu statistiku i *Mann-Whitney* test sa nivoom značajnosti $p<0,05$.

Rezultati: Prag bola desnog mastoidnog nastavka kod pacijenata sa desnostranom paralizom iznosi 312 kPa/cm^2 , kod pacijenata sa levostranom iznosi 339 kPa/cm^2 i između njih ne postoji statistički značajna razlika. Kod zdravih, ovaj prag iznosi 548 kPa/cm^2 i postoji statistički značajna razlika u odnosu na ostale dve grupe. Prag bola u predelu levog mastoidnog nastavka kod pacijenata sa levostranom paralizom iznosi 286 kPa/cm^2 , kod pacijenata sa desnostranom iznosi 331 kPa/cm^2 i između njih ne postoji statistički značajna razlika. Kod zdravih, ovaj prag iznosi 495 kPa/cm^2 i postoji statistički značajna razlika u odnosu na ostale dve grupe. Prag bola na oštećenoj strani kod pacijenata sa blažim oblikom Belove paralize iznosi 280 kPa/cm^2 u predelu desnog i 217 kPa/cm^2 u predelu levog mastoidnog nastavka, dok kod pacijenata sa težim oblikom, on iznosi 364 kPa/cm^2 u predelu desnog i 311 kPa/cm^2 u predelu levog mastoidnog nastavka.

Zaključak: Pacijenti sa bolnim sindromom imaju difuzno snižen prag bola. Pacijenti sa lakšim oblikom oštećenja imaju statistički značajno niži prag bola u predelu mastoidnog nastavka oštećene strane u odnosu na pacijente sa težim oblicima paralize.

Ključne reči: Belova paraliza; prag bola; bol; digitalni algometar; mastoidni nastavak.

UVOD

Neverbalna komunikacija, neretko izražena mimikom, od velike je socijalne i ekonomске važnosti [1]. S obzirom na značaj lica u komunikaciji, od interesa je raspraviti o limitirajućim momentima kao i posledicama periferne oduzetosti ličnoga živca na život samog pacijenta [2]. Osim deformiteta lica koji dovodi do narušavanja estetike i funkcionalnosti, oštećenje ličnoga živca sa slabim oporavkom bitno interferira s interpersonalnom komunikacijom [3]. Promene utiču na govor, žvakanje, gutanje, salivaciju i suzenje, kao i na hiperakuziju i hipoesteziju spoljašnjeg slušnog hodnika [2] ograničavajući izražajnost bolesnika i uzrokujući razne psihosocijalne poteškoće, kao što su depresija, anksioznost, otuđenost i paranoja [3].

Kada govorimo o *nervus facialisu*, primarno je reč o motornoj komponenti ovoga živca [4], ali budući da su njegovom toku u sluhovodu pridružene i senzitivne i sekretorne niti embriološki različitog živca – *nervus intermediusa* (Wrisbergov, glossopalatinalni živac, numerološki označen kao VII bis), uvek moramo da ih posmatramo kao jedinstveni, po Brodalu nazvan „intermediofacijalni živac“ [5, 6] sa ukupno 4 vrste različitih niti. Facijalni živac sadrži oko 10.000 fibrila od kojih je 7000 mijelinizirano i inerviše mimičnu muskulaturu, stapedijalni mišić, retroaurikularne mišiće, zadnji trbuh digastrikusa i platizmu, dok ostalih 3000 pripada Wrisbergovom živcu i usmeravaju se kao senzorne, gustatoreceptorne fibrile za prednje 2/3 jezika, kao i parasimpatičke, sekretomotorne fibrile za parotidnu, submandibularnu, sublingualnu i lakrimalnu žlezdu [7]. Lični živac takođe sadrži i tzv. somatske aferentne niti koje se pridružuju palatinalnom živcu i učestvuju u inervaciji sluznice nosa, nepca i ždrela, a zajedno sa aurikularnim granama nervus vagusa imaju neprocenjiv značaj u senzitivnoj inervaciji spoljašnjeg ušnog kanala i retroaurikularne regije [8, 9].

Živac lica izlazi iz moždanog stabla kroz tzv. postpunktinsku jamu na granici između mosta i produžene moždine. Zajedno sa *nervus intermediusom* ulazi u unutrašnji ušni kanal i nakon što dođe do dna ovog kanala, ulazi u facijalni kanal petroznog dela temporalne kosti. Ovde dolazi do prvog kolena facijalnog kanala gde je smešten *ganglion geniculi* i spaja se sa *n. intermediusom* u zajedničko nervno stablo koje odlazi do drugog kolena facijalnog kanala, skreće pod pravim uglom i spušta se vertikalno do stilomastoidnog otvora kroz koji ulazi u parotidnu ložu. U parotidnoj loži, živac prolazi kroz parotidnu žlezdu nakon koje dolazi do spoljašnje jugularne vene i deli se u svoje završne grane [10, 11].

Inflamacija i edem nerva dovode do njegovog kompromitovanja u

uskom kanalu temporalne kosti, sprečavaju provođenje impulsa iz centralnog nervnog sistema i naglo uzrokuju mišićnu slabost polovine lica na kojoj se nalazi oštećeni nerv [12]. Najčešća dijagnoza oštećenja *nervus facialis* jeste idiopatska faciopareza, poznatija kao Belova paraliza [13] koja je zastupljena u oko 60–75% slučajeva [14] i u opštoj populaciji se javlja s incidencom 30/100.000 stanovnika [15]. Sama etiologija Belove paralize nije potpuno razjašnjena, ali se prepostavlja da virusna infekcija (prvenstveno uzrokovanja Herpes simplex virusom tip 1 i 2), vaskularna ishemija ili autoimune bolesti predstavljaju najverovatnije patomehanizme [16].

Značajnu ulogu u oštećenju nerva ima edem i poremećaj krvotoka. Iz do sada nepoznatih razloga, dolazi do spazma stilmastoidne arterije koja vaskularizuje facialni nerv, što dovodi do ishemije nerva, koja sekundarno pogoršava postojeći edem nastao usled inflamacije [17], a histološki, uočava se akutna demijelinizacija i inflamacija duž celog nerva.

Belova paraliza prolazi kroz različite stadijume koji uključuju akutnu fazu (1–7 dana od nastupanja paralize), fazu mirovanja (8–20 dana) i fazu oporavka (21–90 dana). Pored prisutne slabosti mišića inervisanih od strane facialnog nerva, javljaju se i simptomi hiperakuzije, hemiageuze, poremećaja lakrimacije i salivacije, kao i često potpuno zapostavljen bol u retroaurikularnom predelu [18]. Opšte je poznato da je ipsilateralni bol iza uva, naizgled potpuno beznačajan simptom, propratni simptom kod čak 30–70% pacijenata [19]. Baš to i jeste jedan od razloga zbog kojih smo započeli ovo istraživanje u cilju proširenja znanja i podizanja svesti da facialni živac ne čini samo motorna komponenta, već da u njegov sastav ulaze i prethodno opisana parasimpatička i senzitivna vlakna. Ipsilateralni bol najčešće predstavlja inicijalni simptom Belove paralize te ćemo takođe pokušati da utvrdimo da li se na osnovu njega može doći do zaključka koji stepen Belove paralize će nastati, a samim tim nam pomoći u odluci koje terapijske modalitete je potrebno uključiti da bi došlo do potpunog izlečenja.

Cilj rada bio je da:

1. Odredimo vrednosti praga bola u predelu mastoidnog nastavka kod:
 - pacijenata sa Belovom paralizom facialnog nerva;
 - zdravih ispitanika;
2. Uporedimo dobijene vrednosti praga bola mastoidnog nastavka:
 - između pacijenata sa Belovom paralizom i zdravih ispitanika;
 - kod pacijenata sa Belovom paralizom na strani oštećenja i na

suprotnoj strani;

3. Odredimo da li prag bola korelira sa stepenom oštećenja facijalnog nerva.

Prilikom izrade rada postavili smo sledeće hipoteze:

- HIPOTEZA 1: Pacijenti sa idiopatskom paralizom facijalnog nerva imaju statistički značajno niži prag bola u predelu mastoidnog nastavka oštećene strane u odnosu na zdrave ispitanike.
- HIPOTEZA 2: Pacijenti sa idiopatskom paralizom facijalnog nerva imaju statistički značajno niži prag bola u predelu mastoidnog nastavka na strani oštećenja u odnosu na suprotnu stranu.
- HIPOTEZA 3: Pacijenti sa većim stepenom oštećenja facijalnog nerva imaju statistički značajno niži prag bola u predelu mastoidnog nastavka oštećene strane u odnosu na pacijente sa slabijim oštećenjem.

MATERIJAL I METODE

Prospektivna studija sprovedena na Klinici za neurologiju u periodu od 01. 10. 2017. do 30. 12. 2018. godine obuhvatala je 142 ispitanika (68 zdravih ispitanika i 74 pacijenta sa idiopatskom paralizom facijalnog nerva). Kao izvor podataka korišćena je medicinska dokumentacija Klinike za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine, dopunjena kliničkim podacima dobijenim anamnezom i fizikalnim pregledom. Stepen oštećenja facijalnog nerva određen je pomoću Haus-Brakman (*House-Brackmann*) i Sanibruk (*Sunnybrook*) skale, procena intenziteta bola određena je pomoću vizuelno analogne (*Wong-Baker*) skale za procenu bola, a prag bola utvrđen je pomoću digitalnog algometra.

Dijagnoza idiopatske paralize facijalnog nerva postavljena je od strane neurologa na Klinici za neurologiju, a pacijenti koji su bili uključeni u studiju ispunjavali su sledeće kriterijume:

- Kriterijumi uključivanja:
 - Pacijenti sa potpunom ili parcijalnom unilateralnom idiopatskom paralizom facijalnog nerva (Belova paraliza) u akutnom stadijumu bolesti (do trećeg dana);
- Kriterijumi isključivanja:
 - Facijalna paraliza kao posledica Ramsy-Huntovog sindroma, holesteatoma, parotidnog tumora, traumatske paralize ili jatrogene paralize;

- Pacijenti koji imaju multiplu kranijalnu neuropatiju;
- Pacijenti sa facijalnim kontrakturama, sinkinezijama ili spazmima različitih uzroka.

U kontrolnu grupu uključeni su:

- zdravi volonteri:
 - iste starosne dobi kao ispitivani pacijenti;
 - koji nemaju multiplu kranijalnu neuropatiju, facijalne kontrakture, sinkinezije ili spazme različitih uzroka.

Zahvaćenost facijalnog nerva i stepen Belove paralize određen je pomoću dve skale: Haus-Brakman (*House-Brackmann*) i Sanibruk (*Sunnybrook*) skale.

House-Brackmann (HB) skala predstavlja deskriptivnu skalu koja se sastoji iz 6 stepena oštećenja facijalnog nerva. Svaki stepen u ovoj skali je definisan deskripcijom facijalnih pokreta u miru i pri pokretu, kao i pratećim sekundarnim defektima [20]. Vrednosti stepena funkcionisanja facijalnog nerva poređena sa stepenom HB skale su date u tabeli 1.

Tabela 1. Stepen funkcije facijalnog nerva prema HB skali [21]

HB	TEŽINA PARALIZE	IZMERENI NIVO ZAHVAĆENOSTI	FUNKCIJA (%)	PROCENA FUNKCIJE (%)
I	Normalna inervacija	8/8	100	100
II	Blaga disfunkcija	7/8	76-99	80
III	Umerena disfunkcija	5/8, 6/8	51-75	60
IV	Srednje teška disfunkcija	3/8, 4/8	26-50	40
V	Jaka disfunkcija	1/8, 2/8	1-25	20
VI	Kompletna paraliza	0/8	0	0

Sunnybrook (Sb) skala predstavlja regionalnu ponderisanu skalu koja uključuje simetriju u mirovanju, simetriju voljnih pokreta i stepen sinkinezija u cilju formiranja jedinstvenog skora na skali od 0 do 100 [22]. Skor na Sb skali korelira sa stadijumom oštećenja facijalnog nerva po HB skali tako da smo na kraju naše rezultate vrlo lako mogli da proverimo i mogućnost greške svedemo na minimum. U tabeli 2 prikazane su vrednosti HB i Sb skale.

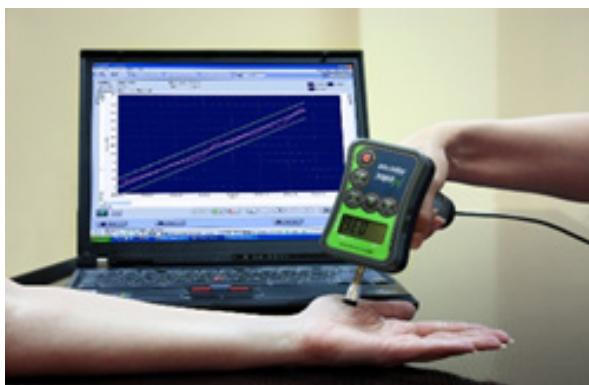
Tabela 2. Poređenje vrednosti HB i Sb skale [23]

House-Brackmann	Sunnybrook
I	91-100
II	71-90
III	43-70
IV	26-42
V	13-25
VI	5-12

Pacijent, ukoliko je kompetentan i u stanju da komunicira, treba da bude osnovni procenjivač sopstvenog bola. U našem istraživanju, klinička procena bola obuhvatala je:

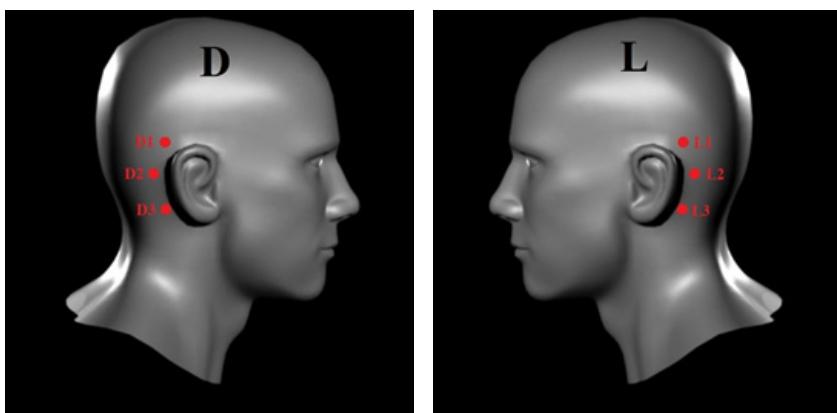
1. Detaljnju anamnezu tokom koje smo prikupili podatke o:
 - lokalizaciji, širenju, kvalitetu i jačini bola,
 - faktorima koji ga pojačavaju ili ublažavaju kao i njegovo po-našanje u vremenu,
 - prethodnoj terapiji bola.
2. Fizikalni pregled, uključujući i neurološki pregled – procena funkcionalnog oštećenja i psihosocijalna procena samog bolesnika (holistički pristup).
3. Eventualna dodatna ispitivanja (laboratorijska, vizualizaciona – CT, MRI)

Intenzitet bola procenjen je pomoću vizuelno analogne (*Wong-Baker*) skale, a vrednost praga bola utvrđena je pomoću digitalnog algometra (Slika 1).



Slika 1. Digitalni algometar

Digitalni algometar predstavlja standardizovani uređaj za objektivizaciju bola i uvid u njegov kvantitet. Oblika je pištolja sa gumenim nastavkom površine $0,5 \text{ cm}^2$ na vrhu koji je preko transdžucera povezan sa kompjuterom. Tokom ispitivanja, uređaj se postavlja perpendikularno u odnosu na ispitivanu tačku, a od pacijenta se zahteva da pri najmanjem osećaju bola pritisne taster, koji će preko USB jedinice, u realnom vremenu, vrednosti registrovati i zabeležiti. Prag bola određen je na 6 retroaurikularnih tačaka koje su smeštene u predelu levog i desnog mastoidnog nastavka (Slika 2), a svaka tačka testirana je 3 puta, sa ciljem minimiziranja subjektivizacije metode. Prag bola ispitivane tačke predstavlja aritmetičku sredinu dobijenih vrednosti i izražen je u kPa/cm^2 .

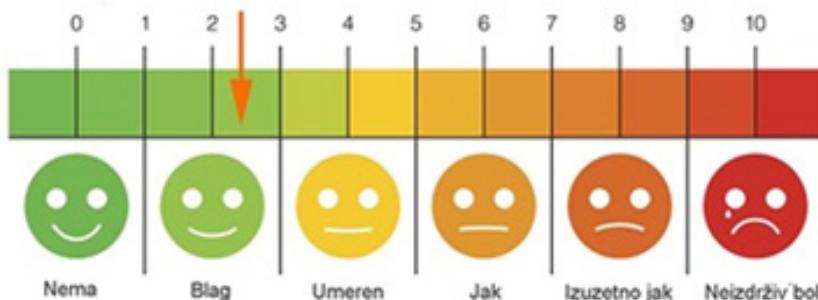


Slika 2. Prikaz ispitivanih tačaka

U cilju maksimalnog izbegavanja subjektivnosti pacijenata, tokom ispitivanja pratili smo i promenu ekspresije mimičnih mišića lica i pomoću vizuelno analogue (*Wong-Baker*) skale (Slika 3) i mogućnost greške sveli na minimum. Ukoliko je pritisak na tasteru bio praćen promenom gestikulacije, a pri tome i sve tri dobijene vrednosti bile približno jednake, smatrali smo da su naši rezultati maksimalno objektivizovani i potpuno relevantni da ih koristimo u istraživanju.

Podaci su analizirani i obrađeni u programu *Statistical Package for the Social Sciences v20 (SPSS)*, pomoću kojeg smo izračunali aritmetičku sredinu, standardnu devijaciju i medijanu, a s obzirom na to da su u pitanju nezavisni uzorci čija varijabla nema normalnu raspodelu, proveru hipoteze o statističkoj značajnosti razlike analizirali smo uz pomoć *Mann-Whitney*

SKALA STEPENA BOLA



Slika 3. Vizuelno analogna (Wong-Baker) skala

testa sa nivoom značajnosti manjim od 0,05.

Svi pacijenti uključeni u studiju potpisali su informativni pristanak za učešće u istraživanju, kako je i zahtevano od strane nadležnog etičkog komiteta.

REZULTATI

Istraživanje je sprovedeno na 142 ispitanika, 67 žena (47,2%) i 75 muškarca (52,8%) koje smo podelili u dve grupe (Grafikon 1):

1. zdravi volonteri (68 ispitanik);
2. pacijenti sa idiopatskom paralizom facijalnog nerva (74 ispitanika):
 - desnostrana paraliza (34 ispitanika) – 45,9%;
 - levostrana paraliza (40 ispitanika) – 54,1%.

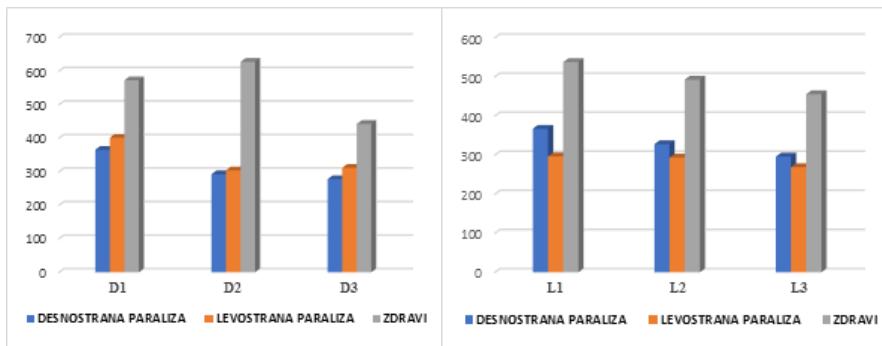
Ako uporedimo prag bola testiranih tačaka levog i desnog mastoidnog nastavka zdravih ispitanika sa pragom bola pacijenata sa Belovom paralizom, uočavamo da pacijenti sa paralizom imaju snižen prag bola u svim tačkama, kako na strani oštećenja, tako i na suprotnoj strani (Grafikon 2).

Pre prikazivanja detaljnijih rezultata, upoređićemo:

- prosečan prag bola zdravih ispitanika u predelu desnog i levog mastoidnog nastavka;
- prosečan prag bola kod pacijenata sa levostranom i desnostranom paralizom na strani oštećenja.



Grafikon 1. Polna distribucija ispitivanih studijskih grupa



Grafikon 2. Prag bola testiranih tačaka na desnom i levom mastoidnom nastavku

Prosečan prag bola u predelu desnog mastoidnog nastavka kod zdravih ispitanika iznosi $547,9 \text{ kPa/cm}^2$, dok je u predelu levog mastoidnog nastavka on nešto niži i iznosi $495,4 \text{ kPa/cm}^2$. Ove vrednosti uporedili smo pomoću *Mann-Whitney* testa i došli do podatka da je vrednost *Asymp. Sig (2-tailed)* = 0,063, što je veće od 0,05, te stoga možemo da zaključimo da kod zdravih ispitanika ne postoji statistički značajna razlika u visini praga bola između desnog i levog mastoidnog nastavka.

Prosečan prag bola kod pacijenata sa desnostranom paralizom u predelu desnog mastoidnog nastavka iznosi $311,9 \text{ kPa/cm}^2$, dok je prosečan prag bola kod pacijenata sa levostranom paralizom u predelu levog mastoidnog nastavka $286,4 \text{ kPa/cm}^2$. Uporedivši ove vrednosti pomoću *Mann-Whitney* testa došli smo do podatka da je vrednost *Asymp. Sig (2-tailed)* = 0,072, što je veće od 0,05 te možemo da zaključimo da ne postoji statistički značajna razlika u visini praga bola mastoidnog nastavka oštećene strane između pacijenata sa desnostranom i levostranom Belovom paralizom.

Desnostrana paraliza facijalnog nerva

Prosečan prag bola u predelu desnog mastoidnog nastavka kod pacijenata sa desnostranom paralizom facijalnog nerva iznosi $311,9 \text{ kPa/cm}^2$, dok kod zdravih ispitanika pritisak koji dovodi do pojave bola iznosi $547,9 \text{ kPa/cm}^2$. Ove rezultate uporedili smo pomoću *Mann-Whitney* testa i došli do podatka da je vrednost *Asymp. Sig (2-tailed)* = 0,000, što je manje od 0,05 te stoga zaključujemo da postoji statistički značajna razlika u visini praga bola između pacijenata sa desnostranom paralizom facijalnog nerva i zdravih ispitanika u predelu desnog mastoidnog nastavka.

Ukoliko uporedimo prag bola kod pacijenata sa desnostranom paralizom facijalnog nerva u predelu desnog mastoidnog nastavka i prag bola u predelu levog mastoidnog nastavka koji iznosi $330,4 \text{ kPa/cm}^2$, koristeći analitičku funkciju *Mann-Whitney*, dolazimo do interesantnog podatka da je vrednost *Asymp. Sig (2-tailed)* = 0,067 te stoga zaključujemo da ne postoji statistički značajna razlika u visini praga bola u predelu desnog i levog mastoidnog nastavka kod pacijenata sa desnostranom Belovom paralizom.

Zbog ovakvog rezultata, uporedili smo vrednosti prosečnog praga bola u predelu levog mastoidnog nastavka kod pacijenata sa desnostranim oštećenjem i zdravih ispitanika i došli do podatka da prosečan prag bola kod pacijenata sa desnostranim oštećenjem iznosi $330,4 \text{ kPa/cm}^2$, dok je kod zdravih ispitanika on nešto viši i iznosi $495,4 \text{ kPa/cm}^2$. Ukoliko uporedimo ova dva rezultata, koristeći analitičku funkciju *Mann-Whitney*, dobijamo vrednost *Asymp. Sig (2-tailed)* = 0,003, što je manje od 0,05, te stoga zaključujemo da postoji statistički značajna razlika u visini praga bola i u predelu levog mastoidnog nastavka, tako da definitivno možemo da potvrdimo da pacijenti sa desnostranom paralizom imaju statistički značajno snižen prag bola i na strani suprotnoj od oštećenja (Grafikon 3).

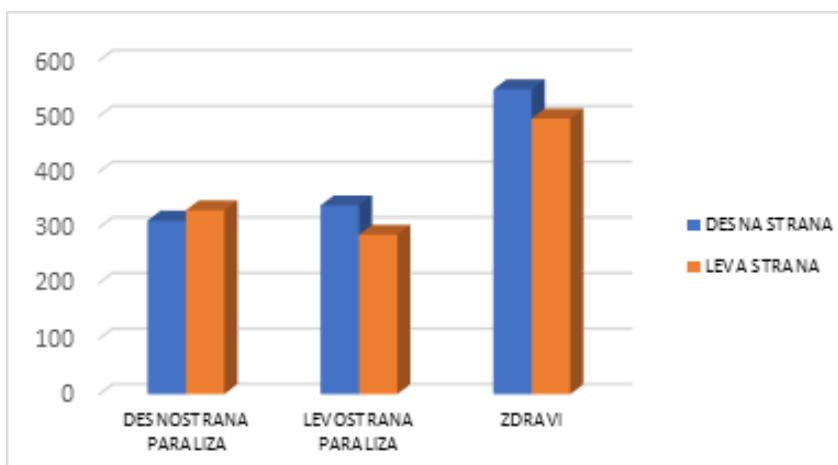
Levostrana paraliza facijalnog nerva

Prosečan prag bola u predelu levog mastoidnog nastavka kod pacijenata sa levostranom paralizom facijalnog nerva iznosi $286,4 \text{ kPa/cm}^2$, dok je prag bola zdravih ispitanika dosta viši i iznosi $495,4 \text{ kPa/cm}^2$. Koristeći analitičku funkciju *Mann-Whitney*, uporedili smo ove rezultate i došli do podatka da je vrednost *Asymp. Sig (2-tailed)* = 0,000, što je manje od 0,05, te stoga zaključujemo da postoji statistički značajna razlika u visini praga u ispitivanim tačkama smeštenim na levom mastoidnom nastavku kod paci-

jenata sa levostranom paralizom i zdravih ispitanika kao kontrolne grupe.

Ukoliko uporedimo prag bola u predelu levog mastoidnog nastavka kod pacijenata sa levostranom paralizom i njihov prag bola u predelu desnog mastoidnog nastavka koji iznosi $339,2 \text{ kPa/cm}^2$, koristeći analitičku funkciju *Mann-Whitney*, dolazimo do podatka da je vrednost *Asymp. Sig (2-tailed)* = 0,085 te stoga zaključujemo da ne postoji statistički značajna razlika u visini praga bola u predelu levog i desnog mastoidnog nastavka kod pacijenata sa levostranom Belovom paralizom.

Merenjem desnog mastoidnog nastavka pacijenata sa levostranim oštećenjem utvrdili smo da je prosečan pritisak pri kojem ispitanici osećaju bol $339,2 \text{ kPa/cm}^2$. Kod zdravih ispitanika, ovaj podatak je viši i iznosi $547,9 \text{ kPa/cm}^2$ i ukoliko uporedimo ova dva rezultata, koristeći analitičku funkciju *Mann-Whitney* dobijamo vrednost *Asymp. Sig (2-tailed)* = 0,000, što je manje od 0,05 te stoga zaključujemo da postoji statistički značajna razlika u visini praga bola među poredbenim studijskim grupama i u predelu desnog mastoidnog nastavka tako da i definitivno možemo da potvrdimo da i pacijenti sa levostranom paralizom imaju statistički značajno snižen prag bola i sa strane gde je funkcija nerva potpuno očuvana (Grafikon 3).



Grafikon 3. Prosečan prag bola u predelu desnog i levog mastoidnog nastavka

Na osnovu stepena oštećenja nerva, pacijente smo podelili u dve grupe:

- Pacijenti sa slabijom disfunkcijom
 - koji se nalaze u stadijumu III ili IV merenih prema *House-Brackmann*-ovoj skali;

- čiji je skor prema *Sunnybrook*-ovoj skali u intervalu između 26 i 70;
- Pacijenti sa većom disfunkcijom
 - koji se nalaze u stadijumu V ili VI merenih prema *House-Brackmann*-ovoj skali;
 - čiji je skor prema *Sunnybrook*-ovoj skali u intervalu između 5 i 25.

U nastavku, posmatraćemo pacijente sa desnostranom paralizom facijalnog nerva. Prag bola kod pacijenata sa blažom disfunkcijom iznosi 279,9 kPa/cm², dok je ova vrednost kod pacijenata sa težom disfunkcijom viša i iznosi 364,2 kPa/cm². Uporedivši ove dve vrednosti pomoću analitičke funkcije *Mann-Whitney*, došli smo do podatka da je vrednost *Asymp. Sig (2-tailed)* = 0,007 te stoga zaključujemo da postoji statistički značajna razlika u vrednostima praga bola između pacijenata sa manjim i većim oštećenjem u predelu mastoidnog nastavka oštećene strane.

Slične podatke dobijamo i ako posmatramo pacijente sa levostranom paralizom. Prag bola pacijenata sa blažim oštećenjem iznosi 217,1 kPa/cm², dok pacijenti sa većim oštećenjem imaju viši prag bola koji iznosi 311,2 kPa/cm². Uporedivši ove rezultate analitičkom funkcijom *Mann-Whitney*, dobijamo podatak da je *Asymp. Sig (2-tailed)*=0,002 te stoga zaključujemo da postoji statistički značajna razlika u visini praga bola ispitivanih tačaka levog mastoidnog nastavka kod pacijenata sa blažom odnosno težom levostranom paralizom.

Ovaj podatak da pacijenti sa većim oštećenjem mogu da izdrže jači prisak nego pacijenti sa manjim oštećenjem je prilično zanimljiv, podložan diskusiji i svakako zahteva dodatno objašnjenje.

DISKUSIJA

„Nisam pristao na slikanje. Zbog toga što sam stidljiv retko sam se fotografisao, ali sam ranije ipak pristajao na to. Vidite, kada bih sada morao napraviti slike za neke dokumente, ne bih pristao na to...“ reči su jednog pacijenta koji se nalazio u fazi flakcidnog stadijuma oštećenja facijalnog nerva. Upravo zbog nezamenjive uloge motorne komponente ličnog živca u inervaciji poprečno prugastih mišića lica, senzitivna i parasimpatička komponenta često deluju potpuno beznačajno. Prognoza Belove paralize jeste dobra i oko 90% pacijenata se oporavi u roku od 6 meseci, ali šta se desi sa preostalih 10% koji zbog nepotpunog oporavka „i dalje

plaču i gotovo sve poteškoće smeštaju duboko u sebe... ” Možda baš ova „nebitna” komponenta može da postane jako bitna ako pitamo 10% nepotpuno oporavljenih pacijenata.

Kako je bol subjektivan fenomen, ne postoji validan i dovoljno objektivan metod za merenje njegovog intenziteta. Na doživljaj bola utiču i kompleksna ljudska iskustva sa funkcionalnim, emotivnim i duhovnim komponentama. Kako današnji lekari teže da imaju odgovarajuće vodiče, sredstva za procenu intenziteta bola stalno se razvijaju i usavršavaju.

Validnost digitalne algometrije i dalje je predmet debata. Uopšteno govoreći, jedan od nedostataka digitalne algometrije je poteškoća kontinuiranog pojačavanja pritiska od strane ispitiča. Bez prethodne obuke, prilično je teško ravnomerno povećavati pritisak na ispitivanu tačku. Na pojedinim tačkama, vrh algometra teži da sklizne sa mišića i pokvari dobijene rezultate, tako da su ponovna merenja ponekad neophodna [24]. Ali sa druge strane, upotreba digitalnog algometra je u sve većem porastu pre svega zbog njegove dokazane efikasnosti i pouzdanosti u dijagnostifikovanju mišićnih bolnih sindroma [25, 26].

Tokom prospективne studije sprovedene u Italiji 1998. godine, utvrđen je prag bola zdravih pojedinaca u predelu mastoidnog nastavka. Fabio Antonaci utvrdio je da prag bola na ispitivanim tačkama desnog mastoidnog nastavka iznosi 456,82 kPa/cm², dok je u području levog nesto niži i iznosi 464, 17 kPa/cm². Njegove kolege sa Klinike za neurologiju u Pavii, Trond Sand i Guilherme Lucas, došli do sličnih rezultata. Prag bola u predelu desnog mastoidnog nastavka iznosio je 541,29 kPa/cm², dok je u predelu levog on iznosio 475,13 kPa/cm² [24]. Naša studija pokazala je slične rezultate. Kod zdravih ispitanika, bol u predelu desnog mastoidnog nastavka se javlja pri pritisku od 547,9 kPa/cm², dok je sa leve strane bio potreban nešto manji pritisak – 495,4 kPa/cm².

Nažalost, podatak koji govori koliki je prag bola u predelu mastoidnih nastavaka kod pacijenata sa idiopatskom paralizom facijalnog nerva nema svoje poredbene rezultate u drugim studijama, ali s obzirom na to da su naši podaci o pragu bola zdravih ispitanika slični sa ranije sprovedenim studijama, naše podatke o pragu bola ispitivanih pacijenata možemo posmatrati validnim za analizu.

Prosečan prag bola u predelu desnog mastoidnog nastavka kod pacijenata sa desnostranom paralizom iznosi 311, 9 kPa/cm², dok je kod pacijenata sa levostranim oštećenjem nešto viši i iznosi 339, 2 kPa/cm². Slična situacija javlja se i u predelu levog mastoidnog nastavka, gde prag bola pacijenata sa levostranim oštećenjem iznosi 286, 4 kPa/cm², a pacijenata sa

desnostranim oštećenjem 330, 4 kPa/cm² te na osnovu dobijenih rezultata prihvatom početno postavljenu hipotezu broj 1 i zaključujemo da pacijenti sa idiopatskom paralizom facijalnog nerva imaju statistički značajno niži prag bola u predelu mastoidnog nastavka oštećene strane u odnosu na prag bola zdravih ispitanika. Osim ovog zaključka, na osnovu rezultata naše studije takođe možemo da odbacimo početno postavljenu hipotezu pod rednim brojem 2 i zaključimo da ne postoji statistički značajna razlika u visini praga bola kod pacijenata sa idiopatskom Belovom paralizom facijalnog nerva u predelu mastoidnog nastavka oštećene i mastoidnog nastavka suprotne, neoštećene strane.

Takvi podaci nalaze svoje poredbene rezultate u drugim studijama koje su rađene na sličnu temu. Jedna od njih je naša studija [27] koju smo sproveli na zdravim ispitanicima, pacijentima sa glavoboljom tenzionog tipa i pacijentima sa lumboishialgijom. Litvanska studija iz 1999. godine sprovedena od strane norveškog lekara Bovima [28], belgijska studija iz 1991. godine od strane Schoenena, Bottina i Hardiya [29], kao i danska studija iz 1989. godine sprovedena u Gentofte bolnici od strane Lange-marka i Jensena [25] tokom kojih je ispitivan prag bola različitih tačaka u predelu poglavine i vrata kod pacijenata sa cervikalnim sindromom, migrenskim glavoboljama i glavoboljama tenzionog tipa, takođe govore u prilog ovim rezultatima.

Prepostavlja se da je razlog ovakvih rezultata centralna senzitizacija koja je odgovorna za snižavanje praga bola i povećanje osjetljivosti udaljenih delova. Oštećena tkiva uzrokuju oslobađanje brojnih medijatora zapaljenja koji aktiviraju nocioceptore povređene regije, dovode do njihove hipersenzitivnosti i širenja receptivnog polja sa snižavanjem praga bola. Lokalni nadražaj koegzistira sa stanjem sekundarne hiperalgezije i dovodi do difuznog doživljavanja bola. U opisanom stanju, potpražne draži postaju dovoljne da aktiviraju nocioceptore povređene regije, a „lažne“ informacije preko aferentnih vlakana odlaze do centara za kontrolu bola i uzrokuju njihovu aktivaciju. Dugotrajni, ponavljeni i jaki bolni nadražaji uzrokuju najpre reverzibilne, a potom i ireverzibilne promene, odgovor na bolni nadražaj se menja, a hronični bol prelazi u hronični bolni sindrom [27].

Retroaurikularni predeo inervisan je od strane mnogobrojnih struktura smeštenih u neposrednoj blizini. *Plexus cervicalis* koji nastaje spajanjem prednjih grane prva četiri vratna živca (C1–C4) pri svom putu daje senzitivne grane koje inervišu kožu prednje i bočne strane vrata kao i izvesne delove glave. Najjača senzitivna grana jeste *nervus auricularis*

magnus koji se prvo bitno nalazi ispod sternokleidomastoidnog mišića i izbija na površinu u predelu nervne tačke vrata odakle se pruža naviše i neposredno ispod ušne školjke deli na dve grane: prednju, koja inerviše preaurikularni predeo i zadnju koja se pruža naviše žlebom između ušne školjke i mastoidnog nastavka i inerviše kožu zadnjeg dela ušne školjke i mastoidnog predela. Pored inervacije od strane *plexus cervicalis*, ovaj predeo inervisan je i od strane *nervus vagusa*. *Ramus auricularis* nervus vagusa prolazi kroz poseban koštani kanalić u piramidi slepoočne kosti, probija ušnu školjku i inerviše njenu kožu kao i deo kože spoljašnjeg ušnog kanala. Tanka intrapetroznih komunikantna grana nervus facialis, *ramus communicans cum plexu tympanico*, anastomozira sa *plexus tympanicus* u čijoj izgradnji učestvuje grana glosofaringeusnog živca, *n. tympanicus* i simpatički karotikotimpanični živci. Iz ovog spleta, izdvajaju se grančice koje inervišu sluzokožu srednjeg uha, a komunikantna grana glosofaringeusa anastomozira sa aurikularnom granom vagusa. Impulsi se dalje prenose preko nervus facialis sa čijom se aurikularnom granom spaja nervus vagus, a čelijska tela ovih vlastaka smeštena u ganglionu genikuli predstavlju sledeću stanicu gde dolaze bolni impulse sa periferije. Somatski aferentni impulsi završavaju se u donjem delu (*pars caudalis*) spinalnog trakta V kranijalnog nerva koji je upravo i zadužen za primanje impulsa za bol i temperaturu [10].

Upravo zbog izuzetno značajne, prethodno opisane uloge *nervus facialis* u sprovođenju aferentnih impulsa sa periferije, bol u retroaurikularnom predelu predstavlja čest prateći simptom oštećenja facijalnog nerva. Razlog da li će se kod nekog pacijenta javiti Belova paraliza u težem ili lakšem obliku još nije otkriven, ali svakako da zavisi od stepena kao i mesta oštećenja inflamiranog facijalnog nerva. U studiji koja je ispitivala efekte različitih terapija na Belovu paralizu, najveći broj pacijenata (njih 76%) nalazio se u sadijumu 4 i više prema HB i Sb skali [30]. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da se 72, 5% pacijenata nalazi u sadijumu 4 i više što odgovara rezultatima drugih studija i govori u pravcu da pacijenti u našoj studiji u jednakoj težini obolevaju od Belove paralize kao i u drugim studijama.

Prag bola na strani oštećenja pacijenata sa desnostranom slabije izraženom paralizom iznosi 279, 9 kPa/cm², dok oni sa većim oštećenjem navode da pritisak koji kod njih izaziva bol iznosi 364, 2 kPa/cm². Kod pacijenata sa levostranim oštećenjem, dobili smo slične rezultate. Pacijenti sa slabijim oštećenjem imaju niži prag bola u odnosu na pacijente sa većim oštećenjem

na strani sa koje se nalazi oštećeni nerv. Prosečan prag bola kod blažih oblika levostrane paralize iznosi 217, 1 kPa/cm², dok je kod težih formi on viši i iznosi 311, 2 kPa/cm². Na osnovu dobijenih rezultata, odbacuje se početno postavljena hipoteza broj 3 i dolazimo do zaključka *da pacijenti sa težim oblikom Belove paralize nemaju statistički značajno niži prag bola u predelu mastoidnog nastavka oštećene strane od pacijenata sa blažim formama ovog oboljenja*. Ali naravno, važno je napomenuti da pacijenti sa blažim formama ne da nemaju statistički značajno viši prag bola već je on naprotiv statistički značajno niži nego kod pacijenata sa težim formama idiopatske paralize facijalnog nerva.

Ovaj prilog ne podudara se sa nedovoljno obrazloženim pretpostavkama pojedinih studija čiji autori smatraju da je postojanje bola u retroaurikularnom predelu povezano sa lošijom prognozom.

Tačno i sigurno obrazloženje ovih rezultata nije moguće utvrditi ovom studijom, ali možemo da pretpostavimo da usled porasta intraneuronalnog pritiska, u početnom stadijumu oštećenja dolazi do lokalnog inflamatornog procesa kao posledica kompresije omotača facijalnog nerva. Oslobođanje brojnih medijatora oštećenja aktivira nocioceptore povređene regije i dovodi do stvaranja nocioceptivnih impulsa koji se aferentnim putem prenose pomoću još uvek delimično očuvanog facijalnog nerva, a posledična bol u ovom predelu predstavlja prvi znak oštećenja. Ukoliko kompresija prolongira, kompimovane arteriole koje vaskularizuju ovaj nerv prekidaju protok nutritijenata ka samom živcu i dodatno oštećuju mijelinski omotač. Javlja se blok prilikom sprovođenja aferentnih impulsa sa periferije, a nastala hipoalgezija predstavlja najlogičniji sled događaja koji nastaje kao posledica prethodno opisanog mehanizma.

ZAKLJUČAK

- *Pacijenti sa idiopatskom paralizom facijalnog nerva imaju statistički značajno niži prag bola u predelu mastoidnog nastavka oštećene strane u odnosu na zdrave ispitanike;*
- *Pacijenti sa idiopatskom paralizom facijalnog nerva imaju statistički značajno niži prag bola u predelu mastoidnog nastavka neoštećene strane u odnosu na zdrave ispitanike;*
- *Prag bola pacijenata sa idiopatskom paralizom facijalnog nerva u predelu mastoidnog nastavka oštećene strane nije statistički značajno niži od praga bola mastoidnog nastavka suprotne strane;*
- *Osobe sa bolnim sindromom imaju difuzno snižen prag bola i u*

- udaljenim delovima, a ne samo u oblasti za koju anamnistički navode da je bolna;*
- *Pacijenti sa lakšim oblikom oštećenja imaju statistički značajno niži prag bola u predelu mastoidnog nastavka oštećene strane u odnosu na pacijente sa težim oblicima paralize.*

Vrednosti praga bola dobijene pomoću digitalne algometrije predstavljaju izuzetno značajnu bazu koja bi definitivno mogla da bude od velike pomoći prilikom postavljanja početnih hipoteza u nekom budućem istraživanju sprovedenom na većem broju ispitanika. Potpuno zapostavljenom simptomu dali smo maksimalan značaj i preko njega pokušali da dođemo do izvesnih zaključaka koji su još uvek nepoznati naučnim krugovima. Apsolutno subjektivan i izuzetno neugodan simptom kao što je bol, uspeli smo maksimalno da objektivizujemo i kvantifikujemo, a podatke učinili merljivim. Na ovaj način bi se mogle postaviti inicijalne standardizacije po pitanju definisanja praga bola u neurološkim bolnim sindromima pojedinačno, a takođe se stvara mogućnost da se ovi podaci lakše uporede i iskoriste u razgraničavanju u odnosu na druge bolne sindrome i olakša definisanje izvesnih zakonitosti koje bi mogле predstavljati osnovu terapijskih protokola u praćenju efekata lečenja bolnih stanja.

LITERATURA

1. Courtine JC, Claudine H. História do rosto: exprimir e calar as suas emoções (do século XVI ao inicio do século XIX). Lisboa: Editoria Teorema; 1988.
2. Valença MM, Valença LPAA, Lima MCM. Nervo facial: aspectos anatômicos e semiológicos. Neurobiol 1999;62:7784.
3. Diels HJ, Combs D. Neuromuscular retraining for facial paralysis. Otolaryngol Clin North Am. 1997;30:727–43.
4. Malone B, Maisel RH. Chapter 2. Anatomy of the facial nerve. Am J Otol. 1988;9:494–504.
5. Diamond C, Frew I. The facial nerve. Oxford: Oxford University Press; 1979.
6. Crosby EC, DeJonge BR. Experimental and Clinical Studies of the Central Connections and Central Relations of the Facial Nerve. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1963;72:735–55.
7. May M, Schaitkin BM. The facial nerve. New York: Thieme; 2000.

8. Jović N i sur. Paraliza lica: etiologija, dijagnoza i lečenje. Beograd: Vojna štamparija; 2004.
9. Moore K. Clinically Oriented Anatomy. Lippincott: Williams & Wilkins; 2005.
10. Jovanović S, Jeličić N. Anatomija čoveka: glava i vrat: za student medicine. 14th ed. Beograd: Savremena administracija; 2004.
11. Snow BJ. Otology and neurotology. U Ballengers Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 16th ed. Hamilton Ontario: BC Decker; 2003:1–547.
12. Kostić V. Neurologija za student medicine. Beograd: Medicinski fakultet Beograd; 2009.
13. Bremel D, Hagberg L. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). BMC Infect Dis. 2011;11:215.
14. Gilden DH. Clinical Practice. Bell's palsy. Neuroepidemiology. 2002; 21:255–61.
15. Hauser WA, Karnes WE, Annis J, Kurland LT. Incidence and prognosis of Bell's palsy in the population of Rochester, Minnesota. Mayo Clic Proc. 1971;46:258–64.
16. Zhou M, He L, Zhou D. Acupuncture for Bell's palsy. J. Altern Complement Med. 2009; 15(7):759–764.
17. Jović R. Otorinolaringologija, hirurgija glave i vrata. Medicinski fakultet Novi Sad. 2009; 98–99.
18. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. Acta Otolaryngol Suppl. 2002;122:4–30.
19. Katusis SK, Beard CM, Wiederholt WC, Bergstrahl EJ, Kurland LT. Incidence, clinical features and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota 1968–1982. Ann Neurol 1986; 20:622–7.
20. Ross BG, Fradet G, Nedzelski JM. Development of a sensitive clinical facial grading system. Otolaryngol Head Neck Surg. 1996; 114(3):380–386.
21. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. Otolaryngol Head Neck Surg. 1985; 93(2):146–7.
22. Zhai M, Feng G, Gao Z. Facial Grading System: Physical and Psychological Impairments to Be Considered. Journal of Otology. 2008;3:61–62.
23. Kanerva M, Jonson L, Berg T, Axelsson S, Stjernquist-Desatnik A,

- Engstrom M et al. Sunnybrook and House-Brackmann systems in facial gradings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(4):570–4.
- 24. Antonaci F, Sand T, Lucas G. Pressure algometry in healthy subjects: inter-examiner variability. *Scand J Rehab Med.* 1998; 30:3–8.
 - 25. Langemark M, Jensen K, Jensen TS, Olesen J. Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. *Pain.* 1989; 38:203–10.
 - 26. Langemark M, Olesen J. Pericranial tenderness in tension headache. A blind controlled study. *Cephalalgia.* 1987; 6:249–55.
 - 27. Katanić F, Kalembor S, Kopitovic A, Simic S. Komparacija praga bola kod pacijenata sa glavoboljom tenzionog tipa sa perikranijalnom osetljivošću i pacijenata sa lumboishialgijom merena digitalnim algometrom. *Zbornik radova.* 2017;10:326–7.
 - 28. Bovim G. Cervicogenic headache, migraine, and tensiontype headache. Pressure pain threshold measurements. *Pain.* 1992;51:169.
 - 29. Schoenen J, Bottin D, Hardy F, Gerard, P. Cephalic and extracephalic pressure-pain threshold in chronic tension-type headache. *Pain.* 1991;47: 145.
 - 30. Fu Tong M, Shun Chow K, Patrick Bong Chan Y, Alex Wah Wong A, Sambo Ying Wan S, Rebecca Wah K et al. A prospective randomised controlled study on efficacies of acupuncture and steroid in treatment of idiopathic peripheral facial paralysis. *Acupunct Med.* 2009;27:169–173.

SENSITIVITY OF MASTOID REGION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC BELL'S PALSY OF THE FACIAL NERVE

Filip Katanić, Sandro Kalember

katanic.f@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Aleksandar Kopitović, Full Prof. Svetlana Simić

Department of Neurology

Faculty of Medicine

University of Novi Sad

Abstract

Introduction: Idiopathic Bell's palsy of the facial nerve is one of the leading causes of the damage to the facial nerve and occurs due to the inflammation and compression of the nerve in the narrow canal of the temporal bone.

Aim: The aim was to determine and compare pain thresholds in patients with Bell's palsy and healthy volunteers, and to establish the correlation between the pain threshold and severity of Bell's palsy.

Material and Methods: A total of 142 patients were included in this study. As a source of medical information about patients we used medical documentation with clinical information gathered through anamnesis and physical examination. The severity of palsy was measured by using the House-Brackmann and Sunnybrook scales and pain threshold was measured with digital algometer. The data was analyzed by SPSS, using descriptive statistics and the Mann-Whitney test. The level of significance was set at $p<0.05$.

Results: Pain threshold of right mastoid points in patients with right palsy is 312 kPa/cm², in patients with left palsy it is 339 kPa/cm² and between them there is no statistically significant difference. In healthy patients, this threshold is 548 kPa/cm² and there is a statistically significant difference between them. Pain threshold of left mastoid points in patients with left palsy is 286 kPa/cm², in patients with right palsy it is 330 kPa/cm², and between them there is no statistically significant difference. In the healthy patients, this threshold is 495 kPa/cm² and there is a statistically significant difference between them. Pain threshold in mastoid points of the damaged side in patients with minor damage is 280 kPa/cm² on the right and 217 kPa/cm² on the left side and in patients with major damage it is 364 kPa/cm² on the right and 311 kPa/cm² on the left side.

Conclusion: Patients with pain syndrome have diffuse lowered pain threshold. Patients with a minor damage of the facial nerve have a statistically significant lower pain threshold than patients with major damage.

Keywords: Bell's palsy; pain; pain threshold; digital algometer; mastoid region

ODNOS VODEĆE RUKE, VRTLOGA KOSE I OKRETA GLAVE KOD MLADIH OSOBA

Igor Kelečević

igorkel@hotmail.com

Mentor: prof. dr Dušanka Marić

Katedra za anatomiju

Medicinski fakultet

Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Uvod: Dominantna hemisfera, koja kontroliše vodeću ruku, i vrtlog kose, imaju zajedničko embrionalno poreklo, i predmet su savremenih ispitivanja etiologije lateralizacije kod ljudi. Ukoliko se pronađe povezanost između vodeće ruke i vrtloga kose, ovo otkriće bi potvrdilo da je vodeća ruka genetski determinisana osobina. Vodeći okret glave je spontanu radnju kod ljudi da okreće glavu na jednu stranu prilikom pozdrava poljupcem u obraz. Neka istraživanja pokazuju da postoji korelacija između vodeće ruke i okreta glave.

Cilj rada: Cilj ovog istraživanja je bio utvrđivanje smera i položaja vrtloga kose u odnosu na pol i vodeću ruku, kao i određivanje smera spontanog okreta glave kod grupe levorukih i desnорukih ispitanika. Ispitivanje je bilo usmjereno na povezanost ovih parametara.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 100 ispitanika. Svi ispitanici su popunili standardni upitnik za testiranje vodeće ruke. Tip vrtloga kose je određen vizuelnim pregledom, a smer spontanog okreta glave je utvrđen prilikom pozdrava sa drugom osobom.

Rezultati: Utvrđeno je da su vrtlozi većine ispitanika parijetalni, lokalizovani u zadnjem predelu ove regije na desnoj strani i u smeru kazaljke na satu. Većina ispitanika okreće glavu udesno prilikom pozdrava. Nisu pronađene statistički značajne razlike ovih parametara sa vodećom rukom.

Zaključak: Na osnovu dobijenih rezultata, zaključujemo da najveći broj ispitanika ima desni parijetalni vrtlog i da je njegova najčešća orientacija u smeru kazaljke na satu. Najčešći okret glave je udesno. Ove dve osobine nisu u međusobnoj zavisnosti sa vodećom rukom.

Ključne reči: Vodeća ruka, vrtlog kose, okret glave, lateralizacija.

UVOD

Hemisfere ljudskog mozga su funkcionalno asimetrične. Svaka osoba ima jednu dominantnu hemisferu, levu ili desnu, koja je zadužena za motoriku suprotne strane tela, uključujući i vodeću ruku [1]. Mehanizmi koji objašnjavaju ovu asimetriju nisu poznati. Naučnici često smatraju vodeću ruku klasičnom kompleksnom osobinom koja je determinisana i genetičkom i spoljašnjim faktorima [2]. Stoga se vodeća ruka u nekim radovima posmatra kao posledica interakcije ove dve krajnosti [3], ali mnoge teorije koje objašnjavaju lateralizaciju su zasnovane pretežno na genskoj etiologiji dominantne ruke [4, 5].

Još jedan pokazatelj asimetrije, koji je nedavno postao važan u istraživanjima lateralizacije, jeste vrtlog kose. Vrtlog kose je mesto na kojem se pramenovi kose orijentisu spiralno ili radijalno, poprimajući izgled koji podseća na vrtlog. Lokalizovan je najčešće na zadnjem predelu parijetalne regije glave, a orijentisan ili u pravcu kazaljke na satu (engl. *clockwise*, *CW*) ili u pravcu suprotnom od kretanja kazaljke (engl. *councclockwise*, *CCW*) [1]. Kada su pramenovi raspoređeni zrakasto, onda je vrtlog orijentisan radijalno. Osim parijetalne lokalizacije, pronađeni su okcipitalni, temporalni i frontalni vrtlozi [6, 7]. Interesantno je da neke osobe imaju dva vrtloga od kojih je, skoro uvek, jedan u pravcu kazaljke na satu, a drugi u suprotnom pravcu [8]. Utvrđeno je da je učestalost vrtloga kose koji je u suprotnom pravcu od kretanja kazaljke manji od 10% u opštoj populaciji [1]. Štaviše, ovaj pravac vrtloga je doveden u vezu sa većom mogućnošću da osoba koja ga ima nije desnoruka [2].

Savremena literatura ukazuje na to da postoji jaka povezanost između ranog razvoja mozga i vrtloga kose na glavi, jer su obe strukture ektodermalnog porekla [9]. Vrtlog kose je formiran do desete ili dvanaeste (najkasnije osamnaeste) sedmice fetalnog razvoja. Trenutno postoje tri teorije koje objašnjavaju procese tokom ovog kritičnog perioda. Prva, najšire prihvaćena, jeste teorija „mehaničkog pritiska” na epidermis, kojeg uzrokuje ubrzano širenje kranijuma uslovljeno brzim razvojem hemisfera. Utvrđeno je da centralna tačka iz koje koža počinje da se širi preko svoda lobanje (koji ima izgled kupole u ovom razvoju) odgovara položaju zadnjeg temenog vrtloga kose. S obzirom na to da folikuli dlake prvo rastu nadole, prema rastresitom mezenhimu, rastezanje površnog sloja kože iznad njih je veće nego u dubljim slojevima kože te određuje pravac vrtloga kose [10] i smatra se znakom lateralizacije.

Iako je zadnji predeo parijetalnog regiona mesto najčešće lokalizacije

vrtloga kose, ovi vrtlozi se mogu naći i na drugim mestima, kao što su leđa, pazuh, čmar, pupak i slično. Zato što ovi predeli nemaju ekspanzivan rast kao kranijum, mehanički pritisak ne može da bude jedini faktor koji uslovjava osobine vrtloga. Tako postoji i teorija o uticaju nasleda, a osim nje, i metabolička teorija prema kojoj postoji specifičan promoter rasta, koji uspostavlja fiziološki gradijent duž folikula, prema kojem oni rastu [11, 12].

U mnogim istraživanjima je dokumentovano da ljudi imaju sklonost da okreću glavu u određenu stranu u različitim situacijama, npr. dok se ljube prilikom pozdravljanja [13]. Ova spontana tendencija se uočava već kod novorođenčadi koja leže sa glavom okrenutom udesno, dok je mali procenat onih čija je glava okrenuta uлево [14]. Većina fetusa okreće svoju glavu udesno tokom poslednjih nedelja trudnoće [15, 16]. Ovaj fenomen je jedan od ontogenetski najranijih bihevioralnih asimetrija kod ljudi za kojeg je pretpostavljeno da može ukazivati na dominantnu ruku.

Prema nekim istraživačima, vodeći okret glave je sklonost koja se zadržala od fetalnog perioda [17, 18], ali i osobina koja je povezana sa vodećom rukom i nogom [19, 20]. Savremena istraživanja su pokazala kako je okret glave pod jakim uticajem kulturoloških faktora i socijalnih normi [21, 22]. Na osnovu dosadašnjih otkrića, izgleda da je okret glave tokom poljupca kompleksan bihevioralni fenomen čija etiologija obuhvata uticaj sredine, emotivni kontekst i genetske faktore [13, 21, 23].

Cilj istraživanja je bio da se utvrди smer i položaj vrtloga kose u odnosu na pol i vodeću ruku, kao i da se utvrdi smer spontanog okreta glave kod grupe levorukih i desnorukih ispitanika. Na svim ispitanicima se utvrdila povezanost ovih parametara.

ISPITANICI I METODE

Istraživanje je urađeno na 100 studenata prve godine Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, starosti od 19 do 22 godine. Ispitano je 44 osoba muškog pola i 56 osoba ženskog pola. Istraživanje je odobrila Etička komisija Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Ispitanici su popunjavali standardni upitnik za testiranje vodeće ruke [24] u kome su odgovorili kojom rukom pišu, sekut makazama, drže četkicu za zube i otvaraju kutiju.

Kod vrtloga kose opisuju se položaj i orientacija vrtloga (Slika 1). Vrtlog kose se kod ispitanika nalazi na jednom od četiri položaja: parietalno, okcipitalno, temporalno ili frontalno. U određenom području



Slika 1. Primer vrtloga kose

vrtlog je lokalizovan desno, levo ili centralno. Vrtlog može biti orijentisan u smeru kazaljke na satu, suprotno od kazaljke na satu ili radijalno. Utvrđivanje položaja i smera vrtloga kose izvršeno je kod svih ispitanika dok su sedeli na stolici.

Svaki ispitanik (inicijator pozdrava) je testiran pojedinačno u proceni spontanog smera okretanja glave prilikom pozdrava (poljubac u obraz) sa drugim ispitanikom (primalac pozdrava).

Dobijeni rezultati su procentualno obrađeni i predstavljeni grafikonima i tabelom. Povezanost ovih parametara je određena upotrebom statističkog χ^2 testa u programu *Microsoft Office Excel 2007*.

REZULTATI

Od 100 studenata, 44 osobe su bile muškog i 56 osoba ženskog pola. U Grafikonu 1 su prikazane grupe desnorukih i levorukih ispitanika u odnosu na pol, izraženo u procentima.

Od ukupno 44 ispitanika muškog pola, njih 22 (50%) je imalo vrtlog u smeru kazaljke na satu, 8 (18,18%) u smeru suprotnom od kazaljke na satu, a 4 muška ispitanika (9,09%) su imala radijalne vrtloge. U grupi muških ispitanika, pronađeno je 9 osoba (20,45%) sa dva vrtloga, kao i jedna osoba (2,27%) sa tri vrtloga. Grupa osoba ženskog pola, koja je obuhvatala 56 ispitanika, imala je 44 osobe (78,57%) sa vrtlogom u smeru kazaljke na satu, 7 osoba (12,5%) sa vrtlogom u smeru suprotnom od kazaljke na satu i 5 osoba (8,93%) sa radijalnim vrtlogom. Udeo ispitanika sa jednim parijetalnim vrtlogom kose je bio 91,1%. Ostatak ispitanika sa jednim vrtlogom kose čine individue sa okcipitalnim vrtlogom. Rezultati položaja vrtloga kose u odnosu na pol pokazuju da najveći procenat (46%) ispitanika ima jedan vrtlog kose na desnoj strani (50% muških i 42,86% ženskih ispitanika) iza čega slede vrtlozi postavljeni centralno sa udelom od 34% (18,18% muških i 46,43% ženskih ispitanika), a najmanje ispitanika sa jednim vrtlogom je imalo vrtlog kose na levoj strani, njih 10% (9,1% muških i 10,71% ženskih ispitanika). Dva parijetalna vrtloga je imalo 9 ispitanika (9%), a kod jedne osobe (1%) su pronađena tri vrtloga.

Primeri vrtloga kose prikazani su na Slici 2. Primer biparijetalnog vrtloga i ispitanik sa tri vrtloga prikazani su na Slici 3.



Slika 2. Primeri razlicitih orientacija vrtloga: u smeru kazaljke na satu (A), u suprotnom smeru od kazaljke na satu (B) i radijalni vrtlog (C)



Slika 3. Primer dva parijetalna vrtloga (A) i tri vrtloga (B i C)

Rezultati položaja i smera vrtloga kose u odnosu na dominantnu ruku prikazani su u Tabeli 1.

Vodeći okret glave je ispitan unutar grupa muških i ženskih ispitanika, kao i unutar grupa levorukih i desnорukih osoba. Unutar obe grupe postoji tendencija spontanog okreta glave udesno prilikom poljupca u obraz (73%). I muške i ženske osobe najčešće okreću glavu udesno. Među grupama levorukih i desnорukih postoji malo veći procenat desnog okreta glave kod desnорukih (76,47%) nego kod levorukih ispitanika (65,63%), dok je procenat levog okreta glave kod levorukih (34,37%) ispitanika, obrnutom analogijom, veći nego kod desnорukih (23,53%). Približno dve

Tabela 1. Rezultati položaja i smera vrtloga kose u odnosu na dominantnu ruku

	Desnoruki	Levoruki	Ukupno
Desno (%)	29 (42,65)	17 (53,125)	46 (46)
Levo (%)	7 (10,3)	3 (9,375)	10 (10)
Centralno (%)	23 (33,82)	11 (34,375)	34 (34)
Biparijetalni vrtlozi (%)	8 (11,76)	1 (3,125)	9 (9)
Tri vrtloga (%)	1 (1,47)	0 (0)	1 (1)
U smeru kazaljke (%)	42 (61,76)	24 (75)	66 (66)
Suprotno od kazaljke (%)	9 (13,24)	6 (18,75)	15 (15)
Radijalno	8 (11,76)	1 (3,125)	9 (9)
Ukupno	68	32	100

od tri levoruke i tri od četiri desnoruke osobe su okrenule glavu udesno u našem ispitivanju.

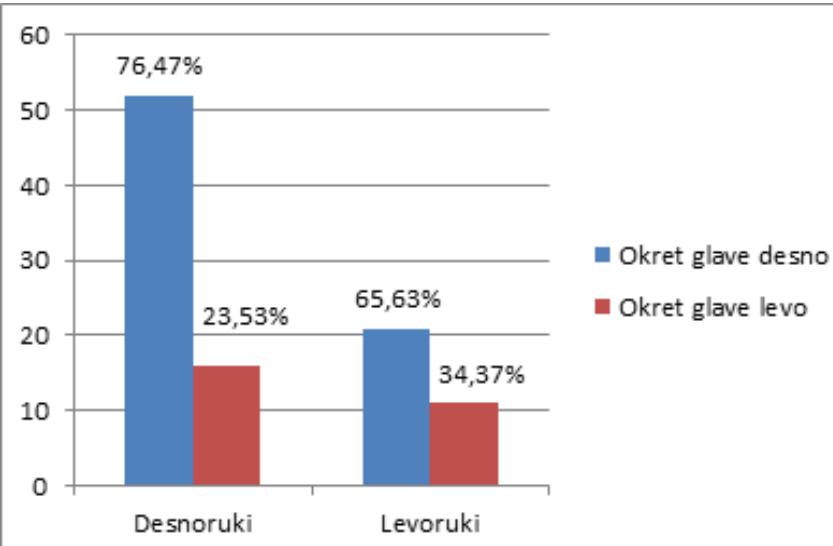
Rezultati spontanog smera okretanja glave inicijatora pozdrava prikazani su u Grafikonima 2 i 3.

Prikazani rezultati su statistički obrađeni u programu *Microsoft Office Excel 2007* izvođenjem χ^2 testa za kategorijalne varijable. Na osnovu dobijenih podataka, koji su gore prikazani grafički i tabelarno, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između vodeće ruke i vrtloga kose u našim grupama levorukih i desnorukih ispitanika (smer vrtloga: $\chi^2=2,4827$; $df=2$; $p>0,05$; položaj vrtloga: $\chi^2=0,2819$; $df=2$; $p>0,05$). Ovi rezultati ukazuju da ne postoji razlog da se pretpostavlja da ova dva parametra lateralizacije imaju zajedničku etiologiju kod ovih ispitanika. Osim toga, nije pronađena korelacija između pola i vrtloga kose ($\chi^2=2,2689$; $df=2$; $p>0,05$). Takođe, nije utvrđena statistički značajna veza između vodeće ruke i vodećeg okreta glave u grupama levorukih i desnorukih ispitanika ($\chi^2=1,3$; $df=1$; $p>0,05$).

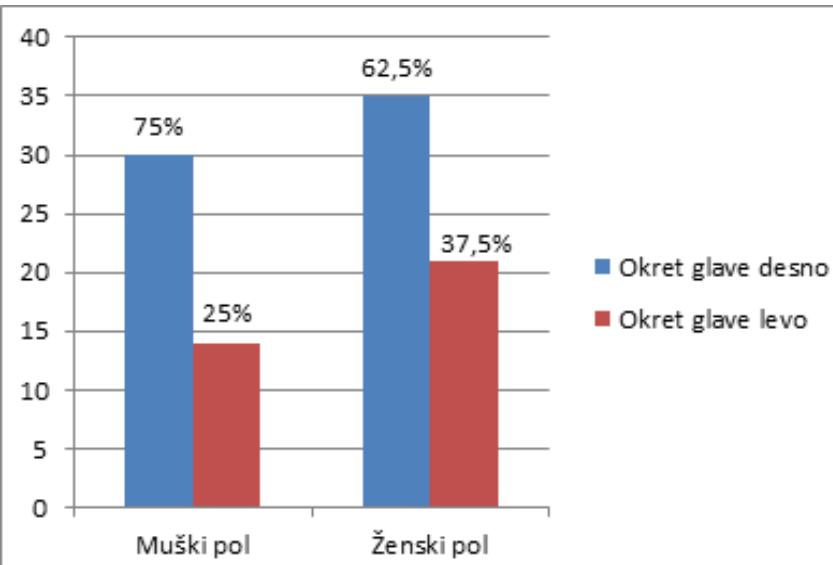
DISKUSIJA

Osnovni mehanizmi hemisferne lateralizacije su, u velikoj meri, predmet opsežnih razmatranja i istraživanja. Do danas, ove funkcije nisu u potpunosti objašnjene. U razmatranju su teorije koje ove fenomene pokušavaju da objasne na nekoliko načina, od genetskih faktora, preko razvojnih, sve do kulturoloških činilaca, kao i njihovom interakcijom.

Napravljeno je nekoliko pokušaja da se otkrije genetska osnova za vodeću ruku [25], ali nijedno otkriće se nije uklopilo kod svih individua.



Grafikon 2. Spontani smer okreta glave u odnosu na vodeću ruku



Grafikon 3. Spontani smer okreta glave u odnosu na pol

Predložen je genetski model, tzv. „nasumično-recesivni” model, od strane Klara [2], koji prepostavlja da je razvoj lateralizacije pod uplivom gena (RGHT1) [26] koji je povezan sa determinacijom vodeće ruke i vrtloga

kose. Prema ovom modelu, može se predvideti da će nosioci dominantnog alela (R/R ili R/r) biti desnoruki i razviti vrtlog kose u smeru kazaljke na satu. Nosioci nefunkcionalnog, nasumično-recesivnog (r/r) alela će razviti ove osobine, ali će njihova kombinacija biti nasumična kod svake individue. Rezultati koje je Klar dobio u svojim istraživanjima potvrđuju pretpostavku o genetskom modelu razvoja lateralizacije. Naime, njegovi rezultati pokazuju da je kod desnorukih osoba najčešći vrtlog kose u smeru kazaljke na satu (91,6%), dok su kod ostalih ispitanika približno podjednako zastupljena oba tipa vrtloga, potvrđujući njihov nasumičan raspored u ovoj grupi. S obzirom na to da jedino genetski faktori utiču na vrtlog kose, povezanost fenotipa vrtloga sa vodećom rukom bi sugerisala da je i dominantna ruka genetski determinisana osobina, čime bi se eliminisao uticaj socijalne sredine [4]. Ukoliko se ova teorija potvrdi, ona bi pružila značajan oslonac za buduća istraživanja o uzrocima funkcionalne lateralizacije.

Klarova istraživanja [2,8,16] su jedna od vodećih istraživanja o uzrocima lateralizovanosti kod ljudi, ali mnogi radovi koji su obrađivali ovu temu imali su rezultate koji su u protivrečnosti sa njegovim pretpostavkama. Perelle i Ehrman [27] su utvrdili da, u njihovoј grupi od 245 učesnika istraživanja, ne postoji značajna povezanost između vodeće ruke i vrtloga kose. Njihovi rezultati sugerisu da ne postoji dokaz o zajedničkoj etiologiji vodeće ruke i vrtloga kose. Mishra i Singhal [28] su ispitali 864 osobe, uključujući i muški i ženski pol, i pronašli da je vrtlog kose u smeru kazaljke na satu predominantan (75,92%). Oni su, osim toga, pronašli da dob, pol i vodeća ruka nemaju veze sa vrtlogom kose, što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja. Jansen i sar. [1] ne odobravaju „nasumično-recesivni“ model, pronašavši da 81,5% ispitanika ima vrtlog orijentisan u smeru kazaljke na satu nakon što su isključili ispitanike sa biparijetalnim vrtlozima. Osim toga, oni navode da je 91,4% ispitanika imalo jedan parijetalni vrtlog, slično rezultatima našeg istraživanja (91,1% bez biparijetalnih vrtloga i ispitanika sa tri vrtloga). Scott i sar. takođe nisu pronašli značajnu vezu između vrtloga kose i vodeće ruke [29].

Dobijeni rezultati istraživanja nedvosmisleno pokazuju da između vodeće ruke i vrtloga kose ne postoji značajna povezanost. Takođe, nije utvrđeno da pol utiče na položaj i orijentaciju vrtloga kose. Iako vrtlog kose i dominantna hemisfera (čija se kontrola odražava kroz aktivnost kontralateralnih udova koji su vodeći u izvođenju svakodnevnih aktivnosti) dele ektodermalno poreklo [30], njihova ontogeneza nije zajednička na osnovu dobijenih rezultata. Rezultati ovog i sličnih radova sugerisu različitu etiologiju ovih pojava.

Vodeći okret glave je doveden u vezu sa vodećom rukom i razvojem CNS-a *in utero* [13]. Ova prepostavka o lateralnoj pristrasnosti ka okretanju glave na jednu stranu tokom pozdrava može da se učvrsti tražeći vezu sa kulturološkim varjablama, npr. smer čitanja teksta [22]. Na osnovu navedenih hipoteza, Karim i sar. su testirali dinamički model razvoja ove bihevioralne sklonosti. Pronašavši statistički značajnu sklonost ka okretanju glave udesno, kao i tendenciju primaoca pozdrava da prilagodi položaj glave inicijatoru, pružili su novi uvid o suštinskim mehanizmima bihevioralne lateralizovanosti u čijoj osnovi leže socijalno učenje, kulturološke norme, kao i neurofiziološki razvojni činioci. U nekim istraživanjima, prikupljeni su podaci od inicijatora i primaoca pozdrava [17]. Način ispitivanja u ovim istraživanjima je bio sklon greškama, jer se primalac pozdrava (poljubac u obraz) obično prilagođava položaju glave koji mu nametne inicijator. Zbog ove činjenice, u našem ispitivanju, određivali smo vodeći okret glave samo kod inicijatora pozdrava.

Gunturkun [17], posmatrajući parove na javnim mestima, uočio je određeni odnos između desnog i levog okreta glave u populaciji koji iznosi 2 : 1 (64,5% udesno, 35,5% ulevo od 124 para). Ocklenburg i Gunturkun [19] su ispitivali vodeći okret glave korišćenjem simetrične plastične glave u stvarnoj veličini koju su ispitanici morali da poljube u usne. Ovaj način ispitivanja isključuje emotivnu komponentu u interakciji dve jedinke čime je omogućeno da se objektivnije ispita postojanje urođene motorne sklonosti ka okretanju glave na jednu stranu. Njihovi rezultati (62% udesno, 38% ulevo), iako je manje ispitanika okrenulo glavu udesno, nisu se značajno razlikovali od Gunturkun i Barrett [17, 18], jer je utvrđena ista tendencija kod ispitanika. Na ovaj način, odbačena je emotivna teorija Nichols i sar [23]. Barret i sar. su svojim ispitivanjem pokazali drugačiji desno : levo (D : L) odnos (4 : 1 kod parova i 3 : 1 kod plastične lutke), ali sličnu tendenciju ka desnoj strani bez statistički značajne razlike između desnorukih i levorukih osoba.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju značajnu sklonost ka okretanju glave udesno kod grupe levorukih (65,63%) i desnorukih (76,47%) ispitanika. S obzirom na to da je, od ukupnog broja ispitanika (100), 73 (73%) okrenulo glavu udesno, a 27 (27%) ulevo prilikom pozdrava, D : L odnos u našoj grupi iznosi 2,7 : 1, što je približno odnosu u gore navedenom istraživanju Barret i sar. Između levorukih i desnorukih ispitanika nije pronađena razlika od statističkog značaja. Ovo odsustvo razlike može da se objasni teorijama iz istraživanja Karima i sar, Chaplaina i sar. i Shakija [13, 21, 22]. Naime, vodeći okret glavom je možda pod kontrolom gena

i određenih događaja tokom razvoja jedinke, a dobar indikator ovoga je tonični refleks vrata kod beba [18], prilikom kojeg je uočeno da beba najčešće okreće glavu udesno praćeno ekstenzijom desnih, a fleksijom levih ekstremiteta. Sudeći prema rezultatima istraživanja, ove jedinke su najčešće desnoruke, a uočena tendencija se zadržava do odraslog doba. Međutim, ovo ponašanje prilikom pozdrava je pod jakim uticajem socijalnog pritiska, kulturoloških normi i tradicije. Prvo, prilikom pozdrava, nameće se potreba da primalac pozdrava prilagodi položaj svoje glave inicijatoru da bi izbegao neprijatnu situaciju. Primalac pozdrava ne mora da deli sklonost ka okretanju glave udesno sa većinom populacije, tako da se njegovo prilagođavanje inicijatoru pozdrava može smatrati svojevrsnim učenjem ponašanja zbog socijalnog pritiska. Drugo, s obzirom na to da naša grupa ispitanika pripada narodu koji čita i piše s leva nadesno, moguće je izvesti osnovanu prepostavku da će dotična grupa pokazati specifičan dominantni obrazac ponašanja kada je u pitanju vodeći okret glave, kao što je Shaki i dokazao u svom istraživanju [22].

ZAKLJUČCI

Dobijeni rezultati su pokazali:

1. Najzastupljeniji vrlog kod desnorukih i levorukih ispitanika je parijetalni, desni, u smeru kazaljke na sat;
2. Kod osam muških desnorukih i jednog levorukog ispitanika su pronađena dva, a kod jednog tri vrtloga;
3. Između vodeće ruke i vrtloga kose nije utvrđena statistička značajnost;
4. Najčešći okret glave prilikom poljupca u obraz, kako u grupama muškaraca i žena, tako i u grupama levorukih i desnorukih, bio je udesno;
5. Između vodeće ruke i okreta glave nije utvrđena statistička značajnost.

LITERATURA

1. Jansen A, Lohmann H, Scharfe S, Sehlmeyer C, Deppe M, Knecht S. The association between scalp hair-whorl direction, handedness and hemispheric language dominance: Is there a common genetic basis of lateralization. Neuroimage. 2007;35:853–61.

2. Klar AJS. Human handedness and scalp hair-whorl direction develop from a common genetic mechanism. *Genetics*. 2003;165(1):269–76.
3. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol*. 1970;61(3):303–21.
4. Beaton AA, Mellor G. Direction of hair whorl and handedness. *L laterality*. 2007;12(4):295–301.
5. Hatfield JS. The genetic basis of hair whorl, handedness and other phenotypes. *Med Hypotheses*. 2006;66:708–14.
6. Malathi M, Chandrasekhar L, Thappa DM. Multiple hair whorls in a child with normal cranial and neurologic development. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):630–1.
7. Furdon SA, Clark DA. Scalp hair characteristics in the newborn infant. *Adv Neonatal Care*. 2003;3:286–96.
8. Klar AJS. Handedness, dexterity, and scalp hair whorls. *Ann Cardiot horac Surg*. 2014;3(1):2225–319.
9. Dane S, Gumustekin K. Correlation between hand preference and distance of focusing points of two eyes in the horizontal plane. *Intern J Neuroscience*. 2002;112:1141–7.
10. Maldonado RR. A previously unreported syndrome of multiple scalp whorls and associated anomalies. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:21–3.
11. Samlaska CP, James WD, Sperling LC. Scalp whorls. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:553–6.
12. Paine ML, Paine CT, Machin GA. Hair whorls and monozygosity. *J Invest Dermatol*. 2004;122(4):1057–8.
13. Karim AKMR, Proulx MJ, de Soussa AA, Karmaker C, Rahman A, Karim F i dr. The right way to kiss: directionality bias in head-turning during kissing. *Sci Rep*. 2017;7:5398. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04942-9>
14. Michel GF. Right handedness: A consequence of infant supine head orientation preference? *Science*. 1981;212:685–7.
15. Konishi Y, Mikawa H, Suzuki J. Asymmetrical head turning of preterm infants: Some effects on later postural and functional lateralities. *Dev Med Child Neurol*. 1986;28:450–7.
16. Ververs IAP, De Vries JIP, van Geijn HP, Hopkins B. Prenatal head position from 12-38 weeks. Developmental aspects. *Early Hum Dev*. 1994;39:83–91.
17. Gunturkun O. Adult persistence of head-turning asymmetry. *Nature*. 2003;421(6924):711.
18. Barret D, Greenwood JG, McCullagh JF. Kissing laterality and han-

- dedness. *L laterality*. 2006;11(6):573–9.
- 19. Ocklenburg S, Gunturkun O. Head-turning asymmetries during kissing and their association with lateral preference. *L laterality*. 2009;14(1):79–85.
 - 20. van der Kamp J, Canal-Bruland R. Kissing right? On the consistency of the head-turning bias in kissing. *L laterality*. 2011;16(3):257–67.
 - 21. Chapelain A, Pimbert P, Aube L, Perrocheau O, Debuigne G, Bellido A i dr. Can population-level laterality stem from social pressures? Evidence from cheek kissing in humans. *PloS ONE*. 2015;10(8):e0124477.
 - 22. Shaki S. What's in a kiss? Spatial experience shapes directional bias during kissing. *J Nonverbal Behav*. 2013;37:43–50.
 - 23. Nicholls MER, Clode D, Wood SJ, Wood AG. Laterality of expression in portraiture: Putting your best cheek forward. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;266(1428):1517–22.
 - 24. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97–113.
 - 25. Van Agtmael T, Forrest SM, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Williamson R. Parametric and nonparametric genome scan analyses for human handedness. *Eur J Hum Genet*. 2003;11:779–83.
 - 26. Klar AJS. A 1927 study supports a current genetic model for inheritance of human scalp hair-whorl orientation and hand-use preference traits. *Genetics*. 2005;170:2027–30.
 - 27. Perelle IB, Ehrman L, Chanza M. Human handedness and scalp hair whorl direction: No evidence for a common cause. *L laterality*. 2009;14(1):95–101.
 - 28. Mishra SK, Singhal MK. The scalp hair-whorl: Its relation with age, sex, handedness and cephalic index. *J Anat Soc India*. 1995;44(2):134–43.
 - 29. Scott NM, Weinberg SM, Neiswanger K, Brandon CA, Marazita ML. Hair whorls and handedness: Informative phenotypic markers in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate cases and their unaffected relatives. *Am J Med Genet A*. 2005;136(2):158–61.
 - 30. Bally-Cuif L, Hammerschmidt M. Induction and patterning of neuronal development, and its connection to cell cycle control. *Curr Opin Neurobiol*. 2003;13:16–25.

ASSOCIATION BETWEEN HANDEDNESS, SCALP HAIR-WHORL AND HEAD TURNING IN YOUNG ADULTS

Igor Kelečević

igorkel@hotmail.com

Mentor: Prof. Dušanka Marić

Faculty of Medicine

University Novi Sad

Abstract

Introduction: The dominant hemisphere, which influences handedness, and the hair whorl are both derived from the same ectodermal tissue. Thus, there exists an extensive research in the area of human lateralization that is trying to link these two traits. If we succeed in finding a common etiology of hair whorls and handedness, it would signify, with a definite certainty, that handedness is a genetically determined trait. Head-turning is a preference in humans for turning their head to the specific side while cheek-kissing. Some research has suggested that head-turning might be connected to handedness.

Aim: The aim of this paper was to determine the orientation and position of the hair whorl and the side to which participants turn their head while kissing. The purpose of the obtained data was to investigate if there was a connection between these two traits and handedness or gender.

Participants and methods: The research included 100 participants. Each participant filled the standard handedness questionnaire in order to determine handedness. Their hair whorls were examined while they were sitting on a chair. The participants' head-turning was determined by cheek kissing.

Results: The results showed that most of the participants have a parietal hair whorl which can be found at the back end of the parietal region, on the right side. Most whorls were clockwise, rather than counterclockwise. The majority of participants turned their head to the right while cheek kissing. We found no statistically significant correlation of these two traits with handedness or gender.

Conclusion: Based on the results obtained, we conclude that most participants have the parietal whorl on the right side. Also, it seems that most whorls are oriented clockwise. The majority of participants turned their head to the right. Hair whorls and head-turning appear not to be related with handedness and gender.

Keywords: handedness; hair-whorl; head-turning bias; laterality

IMUNOHISTOHEMIJSKA PROCENA STATUSA MIKROSATELITSKE NESTABILNOSTI U KOLOREKTALNOM KARCINOMU

Jovanka Ilić

iovanka.ilic.rs@gmail.com

Mentor: doc. dr Nenad Šolajić

Katedra za patologiju

Medicinski fakultet

Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Uvod: Kolorektalni karcinom je treći po učestalosti karcinom kod muškaraca, i drugi po učestalosti kod žena. Oko 15–20% kolorektalnih karcinoma ispoljava mikrosatelitsku nestabilnost. Određivanje mikrosatelitskog statusa ima svoje prognostičke i terapijske implikacije, što ga čini izuzetno važnim u smislu odabira adekvatnog načina lečenja i praćenja bolesnika.

Cilj: Utvrditi ideo pacijenata sa mikrosatelitski nestabilnim tumorima u ispitivanom uzorku, ispitati korelaciju između mikrosatelitskog statusa i: pola pacijenta, starosti, lokalizacije primarnog procesa, histološkog tipa tumora, kao i stepena diferencijacije tumora. Ispitati učestalost izostanka ekspresije heterodimernih parova proteina odgovornih za popravku DNK.

Materijal i metode: Retrospektivna studija. Analizirana su 94 izveštaja o imunohistohemijskom određivanju statusa mikrosatelitske nestabilnosti Službe za patološko-anatomsku i laboratorijsku dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine, kao i pripadajući patološki izveštaji o tumorima i klinički i demografski podaci o pacijentima, preuzeti iz bolničkog informacionog sistema Instituta.

Rezultati: Od 94 kolorektalna karcinoma, 23 (24,47%) su ispoljili mikrosatelitsku nestabilnost. Prosečna starost ovih bolesnika u vreme dijagnoze je iznosila 59,22 god. Među njima je bilo 7 (30,4%) muškaraca i 16 (69,6%) žena. Većina mikrosatelitski nestabilnih tumora je bila lokalizovana u desnom kolonu – 18 (78,26%), dok u rektumu nije bio nijedan. Mucinozni adenokarcinom je činio 22,73% mikrosatelitski nestabilnih neoplazmi, a slabo diferentovano je bilo 26,67% tumora. Kod 18 (19,15% svih pregledanih) karcinoma uočen je nedostatak MLH1/PMS2 para proteina, a u 2 (2,13%) slučaja su na imunohistohemijskom bojenju bili negativni MSH2/MSH6 proteini.

Zaključak: U našoj studiji je 24,47% karcinoma bilo mikrosatelitski nestabilno. Jedina kliničko-patološka karakteristika povezana sa mikrosatelitskom nestabilnošću je lokalizacija tumora u desnom kolonu. U osnovi mikrosatelitske nestabilnosti najčešće se nalazi gubitak MLH1/PMS2 proteina.

Ključne riječi: Kolorektalni karcinom; mikrosatelitska nestabilnost; „mismatch repair“ proteini; imunohistohemija

UVOD

Kolorektalni karcinom je maligni tumor porekla epitelnih ćelija sluznice debelog creva [1]. Po svojoj učestalosti, u mnogim zemljama zauzima vodeću poziciju među malignim neoplazmama [2]. Treći je po učestalosti karcinom kod muškaraca, i drugi po učestalosti kod žena. Broj novootkrivenih slučajeva u 2018. godini na globalnom nivou procenjuje se na preko 1 800 000. Zemlje sa najvećim brojem obolelih su Madarska, Južna Koreja i Slovačka, dok se Srbija našla na 13. mestu, posmatrano ukupno za oba pola. Prema broju novoobolelih muškaraca, Srbija je zauzela 8. mesto [3]. Muškarci obolevaju češće od žena, približno u odnosu 1,22 : 1,00 [4]. Procenjuje se da je kao posledica obolevanja od malignih bolesti u 2018. godini u svetu umrlo približno 9,6 miliona ljudi. Kolorektalni karcinom je bio drugi najčešći uzrok smrti usled malignih bolesti (862 000 smrtnih ishoda), odmah posle karcinoma pluća [5].

Najveći broj novoobolelih slučajeva beleži se među osobama starosti između 60 i 79 godina

Osim starijeg životnog doba, ostali faktori rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma su inflamatorne bolesti debelog creva, pozitivna lična anamneza na polipe ili karcinom kolorektuma, pozitivna porodična anamneza, ali i način ishrane, gojaznost, pušenje, unos alkohola, *diabetes mellitus* [1, 4]. Nasuprot navedenim činiocima, nemali broj agenasa deluje protektivno, u smislu smanjenja rizika od obolevanja. To je, pre svega, hrana bogata nesvarljivim biljnim vlaknima, zatim kalcijum, vitamini (A, D, C, E), neki mikroelementi (npr. selen), kao i primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs – NSAID*), naročito acetilsalicilne kiseline [2, 4].

Kolorektalni karcinom javlja se kao sporadični, familijarni ili hereditarni. Oko 70–75% slučajeva su sporadični, verovatno nastali kao rezultat interakcije genetskih faktora sa činiocima spoljašnje sredine. Ovaj tip se najčešće viđa kod starijih osoba [6, 7].

Familijarni kolorektalni karcinom pokazuje porodično javljanje, ali u ovom slučaju, za razliku od hereditarnog, nije sasvim jasna genetska osnova [6]. U ovu grupu se svrstava oko 20–30% slučajeva [8].

Za svega 5–6% kolorektalnih karcinoma poznati su geni nosioci nasleđenih mutacija, i oni su označeni kao hereditarni [6, 9]. Mogu se podeleti u dve velike grupe: grupa sindroma polipoze (najčešće se karcinom razvija na tlu familijarne adenomatozne polipoze – *FAP*, ali su moguće i podvarijante: *Gardnerov*, *Turcotov* sindrom, kao i hamartomatozni *Peutz-Jeghersov* sindrom).

Jeghersov sindrom i drugi, redi) i grupa nepolipoznih sindroma (HNPCC – hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome) [1, 6].

Familijarna adenomatozna polipoza nasleđuje se autozomno-dominantno i udružena je sa inaktivacijom gena adenomatozne polipoze kolona (*APC* gen, lokalizovan na hromozomu 5r21). *APC* gen je tumor supresorni gen odgovoran za produkciju *APC* proteina koji kontroliše brzinu ćelijskog rasta i sprečava razvoj tumora [1, 6]. Njegovom mutacijom dolazi do nagomilavanja β -katenina, važnog u ćelijskoj komunikaciji, što ima za posledicu aktivaciju transkripcije gena i stimulaciju ćeljske proliferacije [6]. Budući da je crevo obolelih gotovo u potpunosti prekriveno polipima, čiji broj u nekim slučajevima dostiže i nekoliko hiljada, i s obzirom na činjenicu da će 100% bolesnika najkasnije do 40. godine razviti karcinom [1], preporučuje se profilaktička hirurška resekcija praćena godišnjim endoskopskim pregledima preostalog rektuma [10].

HNPCC neki autori poistovećuju sa Linčovim sindromom [11]. Ipak, ovaj entitet podrazumeva i familijarnu formu X kolorektalnog karcinoma, kojom su obuhvaćeni kolorektalni karcinomi koji ispunjavaju Amsterdamske kriterijume za bržu identifikaciju pacijenata sa *HNPCC*, ali kod njih nije dokazana mutacija gena karakteristična za Linčov sindrom. Otuda se kaže da familijarna forma X kolorektalnih karcinoma predstavlja „drugu polovicu sindroma *HNPCC*“ [12].

Linčov (*Lynch*) sindrom je najčešći nasledni sindrom koji dovodi do kolorektalnog karcinoma i odgovoran je za 3–5% [6, 13], odnosno 2–7% [14] svih slučajeva kolorektalnog karcinoma. U pitanju je oboljenje autozomno dominantnog obrasca nasleđivanja koje je uzrokovano mutacijom nekog od gena *MMR* grupe (*MMR – Mismatch Repair*), odgovornih za popravku pogrešno sparenih baza DNK, čije oštećenje dovodi do mikrosatelitske nestabilnosti (*MSI – microsatellite instability*) [1, 14]. Posledično, dolazi do povećane sklonosti nosilaca mutacije ka razvijanju maligniteta, ne samo kolona, već i drugih lokalizacija. U zavisnosti od toga koji gen je oštećen mutacijom, mogu se razviti maligne bolesti endometrijuma, jajnika, urinarnog trakta, želuca, tankog creva, pankreasa, žučnih puteva, mozga, lojnih žlezda [15]. Razlikuju se Linčov sindrom I, koji podrazumeva isključivo zahvaćenost kolorektuma, i Linčov sindrom II, za koji su karakteristični i maligniteti na drugim lokalizacijama [1]. S obzirom na značaj ranog otkrivanja nosilaca ovih mutacija, formirani su najpre Amsterdam I i II, a potom i Betezda (*Bethesda*) osnovni i revidirani klinički kriterijumi za identifikaciju *HNPCC* sindroma [4, 15]. Danas je status mikrosatelitske nestabilnosti ključni marker u dijagnostici kolorektalnog

karcinoma, koji ima i značajne prognostičke implikacije. Premda se u mnogim ustanovama testiranje sprovodi samo u slučajevima postojanja sumnje na Linčov sindrom na osnovu kliničkih kriterijuma, postoje preporuke o testiranju svih novootkrivenih slučajeva kolorektalnog karcinoma [14, 16].

Najveći broj karcinoma kolorektalne regije lokalizovan je u predelu rektuma i sigmoidnog kolona (oko 50%), zatim u cekumu i ascendentnom kolonu (oko 20%), a nešto ređe se nalaze u transverzalnom (15%) i descendentnom kolonu (15%) [1].

Makroskopski tipovi rasta tumorskog tkiva su vegetantni, ulcero-infiltrativni, cirkularno-stenozirajući i difuzni [17].

Većina kolorektalnih karcinoma su adenokarcinomi uobičajenog tipa (*adenocarcinoma NOS – not otherwise specified*) – konvencionalni adenokarcinomi, koji mogu biti različitog stepena diferencijacije: dobro, srednje, ili slabo differentovani (gradus 1, 2 ili 3, redom). Premda je metoda određivanja histološkog gradusa subjektivna i često je prisutno neslaganje među patologima, pokazalo se da je slaba differentovanost tumora nezavisni pokazatelj loše prognoze kolorektalnog karcinoma. Zbog toga je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) predložila dvostepeni sistem histološkog gradiranja: *low grade* za dobro i srednje differentovane adenokarcinome (50–100% glandularnih formacija), i *high grade* za slabo differentovane adenokarcinome (0–49% žlezdanih formacija) [18]. Dakle, dobro differentovani tumori građeni su od žlezda obloženih pseudostratifikovanim visokim cilindričnim epitelom, dok su slabo differentovani tumori građeni od pojedinačnih ćelija, tračaka ili solidnih nakupina atipičnih pleomorfnih ćelija [1].

Adenokarcinomi kod kojih ekstracelularni mucin čini više od 50% volumena, označeni su kao mucinozni. Procjenjuje se da ovaj histološki tip čini između 5 i 15% svih kolorektalnih karcinoma. U poređenju sa nemucinoznim, ovi tumori češće ispoljavaju mikrosatelitsku nestabilnost. Prema ranijim preporukama SZO, svi mucinozni adenokarcinomi smatrani su slabo differentovanim (*high grade*) [19]. Međutim, prema novijim preporukama, gradaciju ovih tumora trebalo bi vršiti prema mikrosatelitskom statusu. Tako bi mikrosatelitski nestabilni (*MSI*) tumori bili označeni kao dobro differentovani, a mikrosatelitski stabilni (*MSS – microsatellite stable*) kao slabo differentovani, nezavisno od njihove histološke arhitektonike [18, 19]. Ostali tipovi adenokarcinoma su redi. Sitnoćelijski neuroendokrini, adenoskvamozni i planocelularni karcinom su retki histološki oblici [17].

Osim stepena histološke differentovanosti tumorskog tkiva, na prognozu bolesti utiču i: lokalna proširenost tumora, prisustvo metastaza u regi-

onalnim limfnim čvorovima, limfo-vaskularna i perineuralna invazija, prisustvo rezidualnog tumora nakon hirurške resekcije, gustina tumorskih pupoljaka, stanje hirurških margina [20], kao i imunološka reakcija, tj. prisustvo tumor-infiltrišućih limfocita [8].

TNM stadijum bolesti i dalje je zlatni standard u prognostičkom smislu i pruža osnovne smernice za dalje lečenje bolesnika. Ipak, uprkos istom stadijumu bolesti, pacijenti ispoljavaju značajne razlike u kliničkom ishodu, što se pripisuje heterogenosti tumora na molekularnom nivou. Otuda ispitivanje molekularnih karakteristika kolorektalnih karcinoma pruža mogućnost personalizovanog pristupa odabiru terapije [21].

Molekularne promene koje dovode do nastanka kolorektalnog karcinoma mogu se svrstati u tri glavne grupe: hromozomska nestabilnost, mikrosatelitska nestabilnost i metilacija *CpG* sekvenci [22, 6].

Hromozomska nestabilnost nastaje kao posledica akumulacije promena u broju i strukturi hromozoma, što dovodi do inaktivacije mnogih tumor supresornih gena i onkogena, kao što su *ARS* gen, *r53*, *KRAS* [6, 23]. Dolazi do gubitka ili umnožavanja celih hromozoma ili njihovih delova [22]. Hromozomska nestabilnost odgovorna je za razvoj 60–80% svih kolorektalnih karcinoma [23, 24].

Za razliku od prethodnog slučaja, kod mikrosatelitske nestabilnosti ne postoje vidljive promene u broju i strukturi hromozoma [25], već su prisutne česte mutacije na nivou mikrosatelite. Tačnije, dolazi do promena u dužini mikrosatelitnih delova genoma [24]. Mikrosateli (*„short tandem repeats“*) čine do 3% genoma i predstavljeni su sekvencama dužine od 1 do 6 nukleotida koje čine ponavljajuće motive. Varijabilne su dužine. Aleli hromozoma često sadrže različite dužine istih mikrosatelite [26]. Gubitak aktivnosti proteina odgovornih za popravku grešaka nastalih tokom replikacije DNK (*MMR – Mismatch Repair*), dovodi do akumulacije mutacija i promena u dužini mikrosatelite, što se označava kao mikrosatelitska nestabilnost (*MSI – microsatellite instability*) [16]. Proteini *MMR* sistema, odnosno njihovi geni, označeni su kao *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH3*, *MSH3*, *PMS1* i *Exo1*. Najčešći i najvažniji heterodimeri u kolorektalnoj karcinogenezi su *MLH1/PMS2* i *MSH2/MSH6* [26]. Ekspresija svakog proteina u heterodimeru zavisna je od ekspresije njegovog para, tako da odsustvo jednog posledično dovodi do degradacije drugog člana heterodimera [24, 26, 27]. Dakle, u slučaju gubitka funkcije *MLH1*, gubi se i ekspresija *PMS2*.

Isto se dešava i sa *MSH6* u slučaju gubitka funkcije *MSH2*. Međutim, kada je izgubljena funkcija *PMS2* ili *MSH6*, *MLH1* i *MSH2* mogu pronaći

druge *MMR* parove, i otuda izgledaju delimično očuvani pri imunohistohemijskoj proceni [26, 28]. Ukoliko je nuklearna ekspresija sva 4 *MMR* proteina intaktna, tumor se smatra mikrosatelitski stabilnim [24]. Tumori sa dve ili više mutacija su tumori sa visokim stepenom mikrosatelitske nestabilnosti (*MSI-H*), a ako postoji deficit samo jednog od ovih enzima, govorи se o tumorima sa niskim stepenom mikrosatelitske nestabilnosti (*MSI-L*) [23, 27].

Metilacija *CpG* sekvenci odgovorna je za većinu sporadičnih *MSI* kolorektalnih karcinoma. Posredstvom epigenetskih mehanizama dolazi do utišavanja tumor supresornih gena, što se u 80–90% slučajeva ostvaruje hipermetilacijom promotornog regiona *MLH1* gena. Fenotip ovako nastalih kolorektalnih karcinoma označava se kao *CpG* metilacioni fenotip (*CIMP* – *CpG Island Methylation Phenotype*) [16].

Mikrosatelitskom nestabilnošću odlikuje se oko 15% slučajeva svih kolorektalnih karcinoma, i oko 90% onih koji su nastali u sklopu Linčovog sindroma [27]. Otuda je najveći značaj određivanja mikrosatelitskog statusa tumora upravo u identifikaciji pacijenata sa Linčovim sindromom. Osim značaja za samog pacijenta, u smislu prognoze bolesti i odabira terapijskog pristupa, ovo je značajno i za srodnike obolelog koji su potencijalni nosioci istih mutacija [29].

MSI se može detektovati uz pomoć dva različita pristupa. To su imunohistoheminski metod i određivanje uz pomoć lančane reakcije polimeraze (*PCR* – *Polymerase Chain Reaction*) [16, 24]. Rezultati obe metode su komplementarni, ali pružaju različite informacije. Naime, *PCR* metodom ne dobija se informacija koji protein *MMR* tetramera nedostaje, tako da se ovim pristupom ne može razlikovati karcinom nastao na tlu Linčovog sindroma od sporadičnog slučaja. Sa druge strane, imunohistoheminska analiza pruža podatke o ekspresiji *MMR* proteina i može sugerisati etiologiju bolesti. Većina sporadičnih tumora koji ispoljavaju mikrosatelitsku nestabilnost povezani su sa gubitkom ekspresije *MLH1* gena, usled utišavanja njegovog promotornog regiona epigenetskim mehanizmom, te se kod njih viđa gubitak *MLH1/PMS2* proteina. Smatra se da je prekursorna lezija sporadičnog mikrosatelitski nestabilnog kolorektalnog karcinoma sesilni seratni adenom, koji se karakteriše *V600E BRAF* mutacijom [24], te se kod karcinoma sa gubitkom *MLH1* proteinske ekspresije preporučuje testiranje na mutaciju *BRAF* onkogena, kako bi se potvrdio sporadični karcinom, a isključio Linčov sindrom. Ukoliko se ne dokaže *BRAF* mutacija, trebalo bi ispitati prisustvo germinativne mutacije *MLH1* gena [21]. Najčešće mutirani gen u Linčovom sindromu je *MSH2* (40% slučajeva) i ovi karcinomi

obično nastaju na tlu adenoma bez *BRAF* mutacije *MSH2* i *MSH6* proteini obično nedostaju istovremeno. Izolovani gubitak jednog od njih visoko je specifičan za germinativnu mutaciju ovih gena, što upućuje na dijagnozu Linčovog sindroma. Takođe, gubitak *MSH2* proteinske ekspresije može biti uzrokovani germinativnom mutacijom *EPCAM* gena, češće nego *MSH2* gena. U poređenju sa mikrosatelitski stabilnim karcinomima, pacijenti sa Linčovim sindromom mnogo ređe su nosioci *KRAS* mutacija.

Imunohistohemijsko testiranje ekspresije proteina *MMR* kompleksa je dostupno, ne zahteva rad u molekularnoj laboratoriji niti velike troškove i pruža mogućnost identifikacije oštećenog gena detekcijom gubitka njegovog proteinskog produkta. Metoda ima specifičnost 100%, a senzitivnost je nešto manja (>90%), budući da postoje i *missense* mutacije gena za *MMR* enzime, tako da enzim postoji i registruje se imunoreaktivnost na njega, ali je on nefunkcionalan [21].

Pacijenti sa sporadičnim kolorektalnim karcinomima koji ispoljavaju visok stepen mikrosatelitske nestabilnosti u većini kliničko-patoloških karakteristika slični su slučajevima u okviru Linčovog sindroma, ali ih razlikuju neka epidemiološka obeležja – u trenutku postavljanja dijagnoze, nalaze se u starijem životnom dobu, predominantno su ženskog pola i veća je incidenca pušača među obolelima [21].

Generalno, za mikrosatelitski nestabilne tumore vezuje se bolje preživljavanje posmatrano prema stadijumu bolesti [25], slaba diferentovanost, prisustvo mucinozne komponente tumora, brojni tumor infiltrujući limfociti, kao i češće pojavljivanje u proksimalnom kolonu [21, 23, 29].

Određivanje mikrosatelitskog statusa ima i svoje terapijske implikacije. Fluoropirimidin (5-fluorouracil) i leukovorin predstavljaju standard u lečenju bolesnika u stadijumu II kolorektalnog karcinoma [21]. Međutim, pokazalo se da pacijenti sa mikrosatelitski nestabilnim tumorima ne samo da pokazuju smanjen odgovor na 5-fluorouracil, već se beleži i smanjeno preživljavanje među lečenima ovom terapijom [16, 21, 28]. Ovo nije slučaj sa pacijentima koji se nalaze u III stadijumu bolesti. Kod njih je dokazano značajno bolje preživljavanje uz adjuvantnu terapiju, nezavisno od *MSI* statusa. Klinički odgovor na terapiju oksaliplatinom čini se da ne zavisi od *MSI* statusa. [21]. S obzirom na dostupne podatke o lečenju pacijenata u III stadijumu, dosadašnji pristup ostaje nepromenjen, te je, prema preporukama Evropskog društva onkologa (ESMO – European Society for Medical Oncology) i dalje zlatni standard adjuvantna *FOLFOX* terapija (leukovorin, 5-fluorouracil i oksaliplatin), bez obzira na *MSI* status tumora [16, 21, 30]. Novija istraživanja ukazuju na to da pacijenti sa tumorima koji

pokazuju visok stepen mikrosatelitske nestabilnosti, u slučaju neuspeha konvencionalne terapije, pokazuju značajno bolji odgovor na anti-*PD-1* inhibitore (pembrolizumab) u odnosu na pacijente sa mikrosatelitski stabilnim tumorima [16, 29].

Ciljevi ovog rada su: da se utvrdi ideo pacijenata sa mikrosatelitski nestabilnim tumorima u ispitivanom uzorku; da se ispita korelacija između mikrosatelitskog statusa i pola pacijenta; da se ispita korelacija između mikrosatelitskog statusa i starosti pacijenta; da se ispita korelacija između mikrosatelitskog statusa i lokalizacije primarnog tumora; da se ispita korelacija između mikrosatelitskog statusa i histološkog tipa tumora; da se ispita korelacija između mikrosatelitskog statusa i stepena diferencijacije tumora, i da se ispita učestalost izostanka ekspresije heterodimernih parova *MMR* proteina.

MATERIJAL I METODE

Istraživanjem su obuhvaćena 94 pacijenta obolela od kolorektalnog karbonoma, iz čijih je uzoraka operativno odstranjenog tumorskog tkiva imunohistohemijski određivan status mikrosatelitske nestabilnosti, isključivo po indikaciji Onkološke komisije za tumore kolorektalne regije. Studija je dizajnirana kao retrospektivna.

Sve imunohistohemijske analize su sprovedene u Službi za patološko-anatomsku i laboratorijsku dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine (IOV) u periodu od 1.12.2017. godine do 31.7.2019. godine. Tehnikom imunoperoksidaze ispitivano je prisustvo ili odsustvo jedarne imunoreaktivnosti tumorskih ćelija na enzime za popravku DNK (enzimi *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* i *MSH6*), te su na osnovu dobijenih rezultata tumori grupisani u mikrosatelitski stabilne, odnosno mikrosatelitski nestabilne. Zatim je mikrosatelitski status koreliran sa polom pacijenata, starošću u vreme postavljanja dijagnoze, lokalizacijom primarnog tumora, histološkim tipom tumora i stepenom diferencijacije tumora.

Demografski podaci o pacijentima, klinički podaci o lokalizaciji tumora, podaci o histopatološkim karakteristikama tumora i o rezultatima imunohistohemijskog testiranja preuzeti su iz bolničkog informacionog sistema IOV, za šta je dobijena saglasnost Etičkog odbora, Stručnog saveta i direktora ustanove.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. U statističkoj obradi korišteni su Studentov t-test, hi-kvadrat test i Fišerov egzaktni test. Vrednost $p<0,05$ je uzeta kao kriterijum statističke značajnosti, a vrednost $p<0,01$

je prihvaćena kao statistički visoko značajna.

REZULTATI

Ispitivanjem su obuhvaćena 94 pacijenta kojima je imunohistohemijski određivan status mikrosatelitske nestabilnosti na isečku iz resečiranog kolorektalnog karcinoma. Od toga je bilo 45 (47,87%) muškaraca i 49 (52,13%) žena ($p=0,757$). Prosečna starost bolesnika je bila 58,57 godina ($SD=11,42$), medijana 59 godina. Najmladi bolesnik u uzorku je imao 34 godine, a najstariji 80 godina. Muškarci su u proseku bili stari 57,84, a žene 59,24 godina ($p=0,557$).

Na osnovu mikrosatelitnog statusa tumora, pacijenti su podeljeni u tri grupe (tabela 1): grupa pacijenata sa tumorima koji ispoljavaju visok stepen mikrosatelitske nestabilnosti (*MSI-H* grupa), grupa pacijenata sa tumorima koje karakteriše nizak stepen mikrosatelitske nestabilnosti (*MSI-L* grupa) i grupa pacijenata sa mikrosatelitno stabilnim tumorima (*MSS* grupa).

Tabela 1. Starosna struktura ispitivanih pacijenata

grupa	N	X	SD	medijana	minimum	maksimum
<i>MSI-H</i>	20	59	13,18	59	40	80
<i>MSI-L</i>	3	63	8,89	66	53	70
<i>MSS</i>	71	58,37	11,18	59	34	79
ukupno	94	58,57	11,42	59	34	80

U *MSI-H* grupi bilo je 20 (21,28%) pacijenata, u *MSI-L* grupi 3 (3,19%) pacijenta, dok ih je u *MSS* grupi bilo 71 (75,53%).

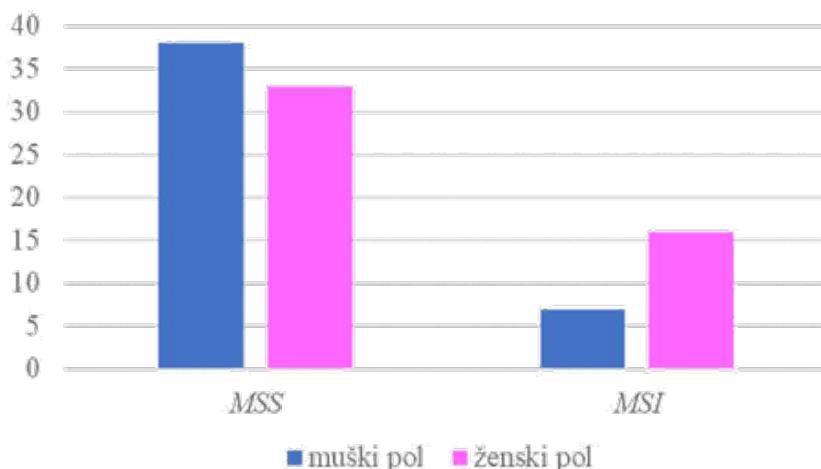
S obzirom na mali broj tumora sa ispoljenim niskim stepenom nestabilnosti, ova kategorija je u daljoj statističkoj obradi pridružena kategoriji tumora sa ispoljenim visokim stepenom mikrosatelitne nestabilnosti. Tako su formirane dve grupe: grupa pacijenata sa mikrosatelitski stabilnim tumorima (*MSS*) i grupa pacijenata sa mikrosatelitski nestabilnim tumorima (*MSI*). Mikrosatelitski nestabilnih tumora ukupno je bilo 23 (24,47% svih imunohistohemijski testiranih tumorskih isečaka kolorektalnog karcinoma).

Među bolesnicima sa mikrosatelitski stabilnim tumorima bilo je 38 (53,52%) muškaraca i 33 (46,48%) žene ($p=0,635$), dok je među bolesnicima sa mikrosatelitski nestabilnim tumorima bilo 7 (30,4%) muškaraca i 16 (69,6%) žena ($p=0,095$) (tabela 2, grafikon 1). χ^2 testom pokazano je da nema statistički značajne razlike u polnoj distribuciji između ove dve grupe ispitanika ($p=0,09$).

Prosečna starost bolesnika sa mikrosatelitski stabilnim tumorima iznosiла је 58,37 godina ($SD=11,18$), medijana 59 godina. Najmlađi bolesnik u uzorku je imao 34 godine, a najstariji 79 godina. Bolesnici sa mikrosatelitski nestabilnim tumorima prosečно су bili stari 59,22 godina ($SD=12,63$), medijana 60 godina. Raspon starosti bolesnika bio je od 40 do 80 godina (tabela 3). Najveći broj bolesnika obe grupe imali su između 51 i 60 godina (tabela 4): 24 bolesnika sa mikrosatelitski stabilnim tumorima (33,80%), i 7 bolesnika sa mikrosatelitski nestabilnim tumorima (30,43%). Starosna struktura bolesnika prema grupama prikazana je na grafikonima 2 i 3.

Tabela 2. Polna struktura bolesnika sa MSS i MSI tumorima

pol		
mikrosatelitski status	muški	ženski
MSS	38	33
MSI	7	16
	45 (47,90%)	49 (52,10%)
		94



Grafikon 1. Polna struktura bolesnika sa MSS i MSI tumorima

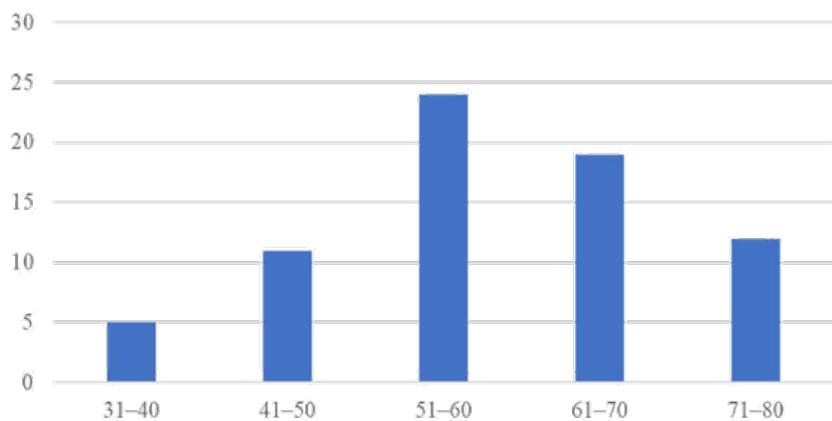
Tabela 3. Starosna struktura bolesnika sa MSS i MSI tumorima

grupa	N	X	SD	medijana	minimum	maksimum
MSI	23	59,22	12,63	60	40	80
MSS	71	58,37	11,18	59	34	79
ukupno	94	58,57	11,42	59	34	80

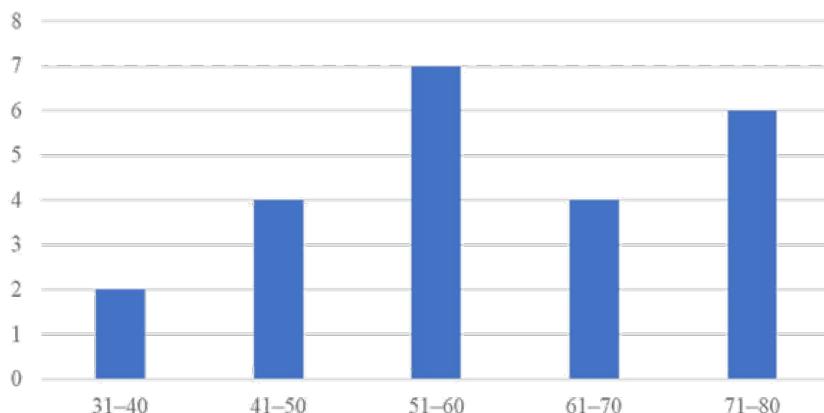
Tabela 4. Distribucija bolesnika sa MSS i MSI tumorima prema starosnim grupama

mikrosa- telitski status	starost pacijenata				
	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80
MSS	5 (7%)	11(15,5%)	24 (33,8%)	19 (26,8%)	12 (16,9%)
MSI	2 (8,7%)	4 (17,4%)	7 (30,4%)	4 (17,4%)	6 (26,1%)

7 (7,4%)	15 (16,0%)	31 (33,0%)	23 (24,5%)	18 (19,1%)
-------------	---------------	---------------	---------------	---------------



Grafikon 2. Starosna struktura bolesnika sa MSS tumorima



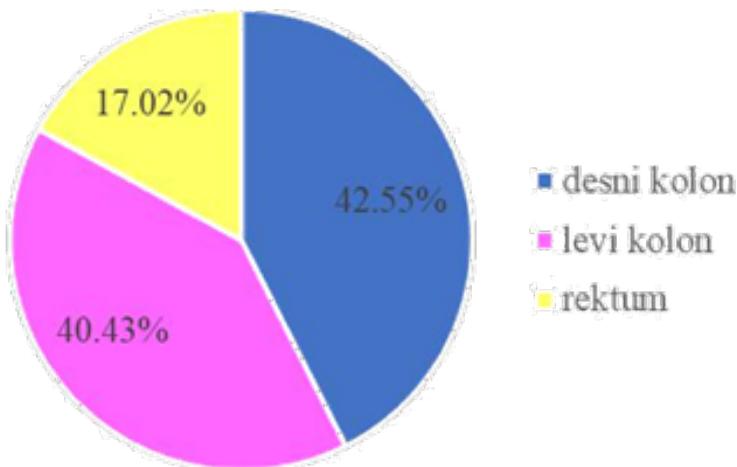
Grafikon 3. Starosna struktura bolesnika sa MSI tumorima

Testiranjem je utvrđeno da nema statistički značajne razlike u starosti bolesnika sa mikrosatelitski stabilnim i mikrosatelitski nestabilnim tumorima ($p=0,8175$).

Od ukupno 94 ispitanika, kod 40 (42,55%) je primarni tumor bio lokalizovan u desnom kolonu, kod 38 (40,43%) u levom kolonu, a kod 16 (17,02%) u rektumu ($p=0,0035$) (grafikon 4). Od mikrosatelitski stabilnih tumora, 22 (30,99%) su se nalazila u desnom, a 33 (46,48%) u levom kolonu. Među mikrosatelitski nestabilnim tumorima, većina je bila u desnom kolonu – 18 (78,26%) slučajeva, dok je 5 (21,74%) bilo u levom kolonu. Svih 16 slučajeva karcinoma rektuma bili su mikrosatelitski stabilni (22,53% MSS tumora) (tabela 5, grafikoni 5 i 6). χ^2 test pokazao je da su razlike statistički značajne ($p=0,0002$).

Većinu tumora u uzorku činio je konvencionalni adenokarcinom (grafikon 7), koji je bio prisutan kod 74 pacijenta (78,72%), dok je mucinozni karcinom bio zastupljen u 18 slučajeva (19,15%). Za dva pacijenta iz uzorka (2,13%) nije bio dostupan podatak o histološkom tipu karcinoma. U ova dva slučaja se radilo o pacijentima koji su operisani izvan Instituta za onkologiju Vojvodine i koji su na imunohistohemijsku analizu doneli po jedan kalup sa isečkom iz tumora, bez originalnog patološkog izveštaja, tako da zbog suboptimalne reprezentativnosti jednog isečka nije bilo moguće utvrditi da li je i u kolikoj meri bila prisutna mucinozna diferencijacija.

Od 70 mikrosatelitski stabilnih tumora, 57 je bilo konvencionalnog a 13 mucinoznog histološkog tipa. Konvencionalni tip je preovladavao i u grupi mikrosatelitski nestabilnih tumora (17 slučajeva), dok je mucinoznih bilo



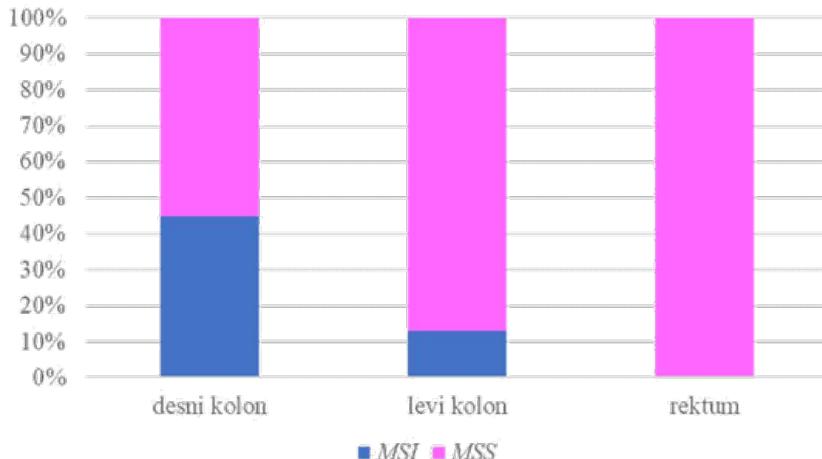
Grafikon 4. Učestalost kolorektalnog karcinoma prema loklizaciji primarnog tumora

Tabela 5. Lokalizacija primarnog tumora u grupama pacijenata sa MSS i MSI tumorima

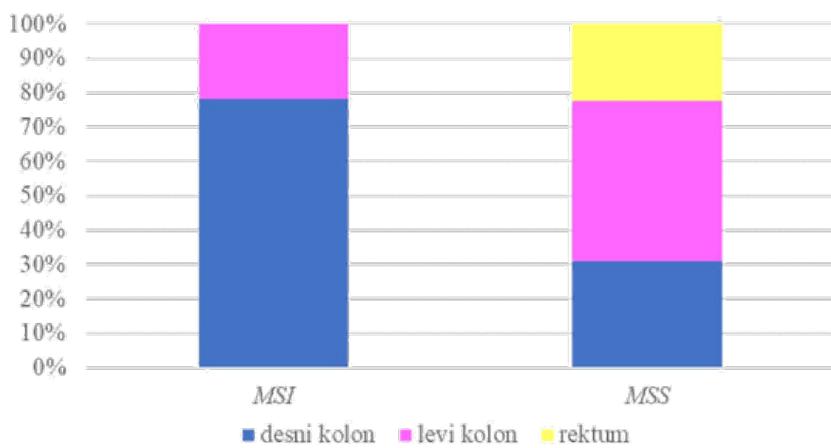
mikrosatelitski status	lokalizacija tumora		
	desni kolon	levi kolon	rektum
MSS	22	33	16
MSI	18	5	0
	40 (42,60%)	38 (40,40%)	16 (17,00%)
			94

5 (tabela 6, grafikon 8). Dva karcinoma iz uzorka, za koja u medicinskoj dokumentaciji nije bio dostupan podatak o histološkom tipu, nisu uzeta u obzir pri ovoj analizi. S obzirom na veličinu uzorka i očekivane vrednosti frekvencija, применjen je Fišerov egzaktni test (*Fisher's Exact Test*). Test nije potvrdio postojanje statistički značajne razlike među grupama kada je u pitanju histološki tip tumora ($p=0,759$).

Što se tiče histološkog gradusa tumora (grafikon 9), dobro diferentovan konvencionalni adenokarcinom – *low grade* (G1 i G2 prema tradicionalnoj trostepenoj klasifikaciji) – bio je zastupljen u 56 slučajeva (59,57%), dok je loše diferentovan – *high grade* (G3) – bio prisutan kod 11 pacijenata (11,70%). Za 9 pacijenata iz uzorka (9,57%), nedostajali su podaci o stepenu diferentovanosti adenokarcinoma. Mucinozni karcinom, prisutan u



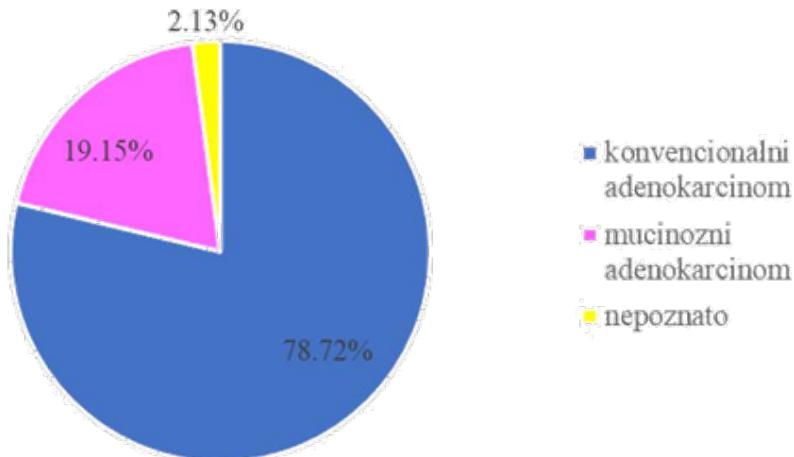
Grafikon 5. Status mikrosatelitske nestabilnosti tumora prema lokalizaciji



Grafikon 6. Lokalizacija tumora zavisno od mikrosatelitskog statusa

18 slučajeva (19,15%), ne podleže gradiranju (kategorija „neprimenljivo“ na grafikonu 9).

Među tumorima MSI grupe 11 (47,83%) je bilo dobro differentovano (*low grade*), a 4 (17,39%) tumora su bila slabo differentovana (*high grade*). Za 3 (13,04%) karcinoma nije poznat gradus, dok se za 5 (21,47%) gradus ne određuje (mucinozni). Većina tumora MSS grupe okarakterisani su kao *low grade* tumori – njih 45 (63,38%). *High grade* tumora bilo je 7 (9,86%). Za 6 (8,45%) tumora nedostajao je podatak o stepenu differentovanosti. Iz



Grafikon 7. Distribucija tumora prema histološkim karakteristikama

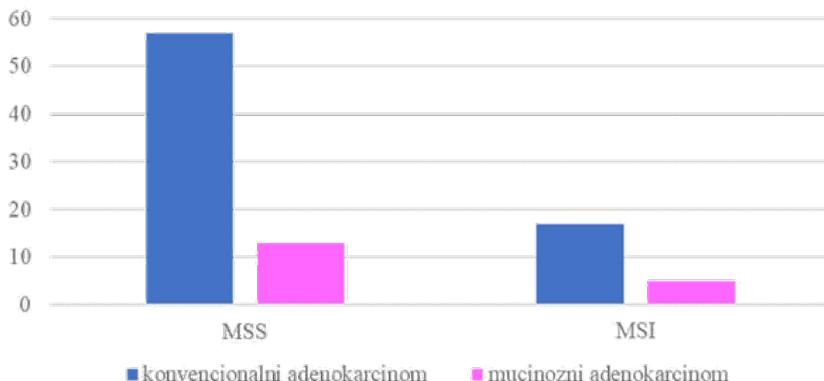
ove grupe gradiranju ne podleže 13 tumora (18,31%). Distribucija tumora prema stepenu differentovanosti u okviru grupa predstavljena je na grafikonu 10.

Mucinozni adenokarcinom, koji ne podleže gradiranju (18 slučajeva), kao i 9 slučajeva karcinoma za koje nije bio dostupan podatak o stepenu differentovanosti, izuzeti su prilikom statističke obrade (tabela 7). Tumori za koje nedostaje podatak o gradusu uzorkovani su i dijagnostikovani van Instituta za onkologiju Vojvodine i doneti na analizu bez originalnih patoloških izveštaja. Procena gradusa na osnovu jednog raspoloživog isečka je nepouzdana, tako da gradus nije određivan prilikom testiranja na mikrosatelitsku nestabilnost. Fišerov test nije potvrdio postojanje statistički značajne razlike među grupama kada je u pitanju histološki gradus tumora ($p=0,2483$).

Od tumora sa ispoljenim niskim stepenom mikrosatelitske nestabilno-

Tabela 6. Histološki tipovi adenokarcinoma u grupama pacijenata sa MSS i MSI tumorima

histološki tip karcinoma			
mikrosatelitski status	konvencionalni	mucinozni	
MSS	57	13	70 (76,10%)
MSI	17	5	22 (23,90%)
	74 (80,40%)	18 (19,60%)	92

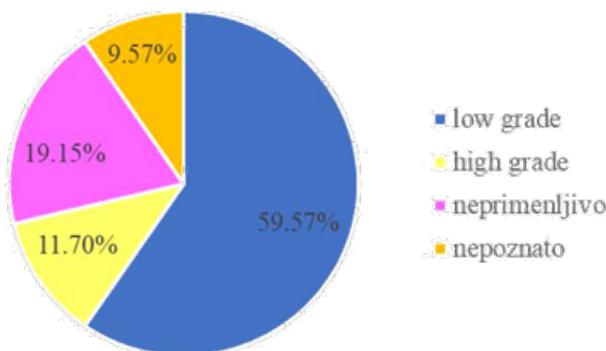


Grafikon 8. Histološki tipovi adenokarcinoma u grupama pacijenata sa MSS i MSI tumorima

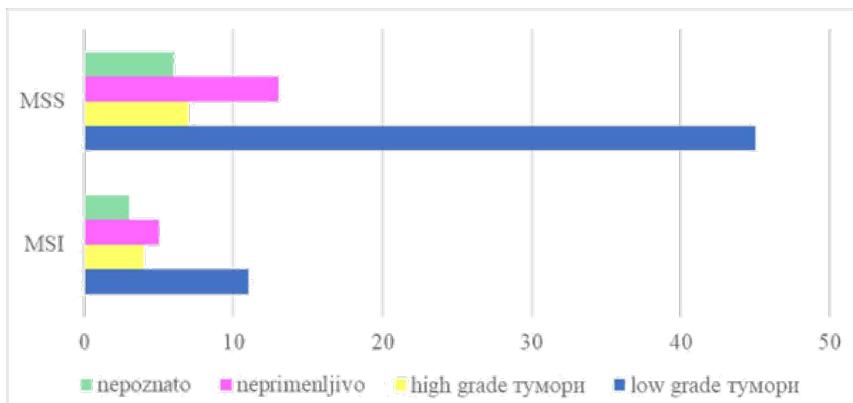
sti, u 1 slučaju se radilo o nedostatku ekspresije *MSH2* proteina (1,06% svih pregledanih tumorskih isečaka), dok je u preostala 2 slučaja (2,13%) izostala *PMS2* ekspresija.

Kod pacijenata sa tumorima koji su ispoljili visok stepen mikrosatelitske nestabilnosti, u 18 slučajeva (19,15% svih pregledanih tumorskih isečaka) se radilo o sinhronom gubitku ekspresije *MLH1* i *PMS2*, a u preostala 2 slučaja (2,13%) je takođe sinhrono izostala ekspresija *MSH2* i *MSH6*.

Zastupljenost nedostatka heterodimernih parova, odnosno pojedinačnih proteina unutar grupe sa mikrosatelitki nestabilnim tumorima prikazana je na grafikonu 12.



Grafikon 9. Distribucija tumora prema stepenu diferentovanosti



Grafikon 10. Diferentovanost tumora u odnosu na mikrosatelitski status

DISKUSIJA

Značaj mikrosatelitske nestabilnosti u kolorektalnom karcinomu istražuje se od ranih devedesetih godina dvadesetog veka, kada je prvi put dokazana veza između gubitka funkcije proteina odgovornih za popravku DNK i familijarnog kolorektalnog karcinoma. Razumevanje molekularnih mehanizama mikrosatelitske nestabilnosti, kako u hereditarnim tako i u sporadičnim slučajevima, dovelo je do definisanja jedne podgrupe kolorektalnih karcinoma sa prepoznatljivim molekularnim i kliničko-patološkim karakteristikama. Danas se ispitivanje mikrosatelitske nestabilnosti preporučuje za većinu pacijenata sa novootkrivenim kolorektalnim karcinomom, kako zbog skrininga na hereditarne sindrome, tako i zbog značajnih prognostičkih i terapijskih implikacija [16].

U sprovedenoj studiji, od 94 analizirana slučaja, kod 23 (24,47%) kolorektalna karcinoma uočen je gubitak funkcije najmanje jednog proteina *MMR* sistema, što ukazuje na postojanje mikrosatelitske nestabilnosti tumora. Prema literaturnim podacima, uz manja odstupanja zavisno od studije, mikrosatelitska nestabilnost nalazi se u osnovi 12 do 20% svih kolorektalnih karcinoma [6, 7, 18, 21, 31, 32, 33]. Nešto veća zastupljenost mikrosatelitske nestabilnosti u našem uzorku mogla bi se objasniti pre svega veličinom uzorka, što i predstavlja najveću manu ove studije. Istraživanja sa kojima su poredeni rezultati obuhvatala su više stotina ispitanih. Sa druge strane, navedene brojke govore o zastupljenosti mikrosatelitske nestabilnosti među svim novootkrivenim kolorektalnim karcinomima. Kao što je navedeno ranije u tekstu, u ovoj studiji su svi tkivni uzorci testirani

Tabela 7. Stepen diferentovanosti karcinoma u grupama pacijenata sa MSS i MSI tumorima

mikrosatelitski status	gradus		
	low grade	high grade	
MSS	45	7	52 (77,60%)
MSI	11	4	15 (22,40%)
	56 (83,60%)	11 (16,40%)	67

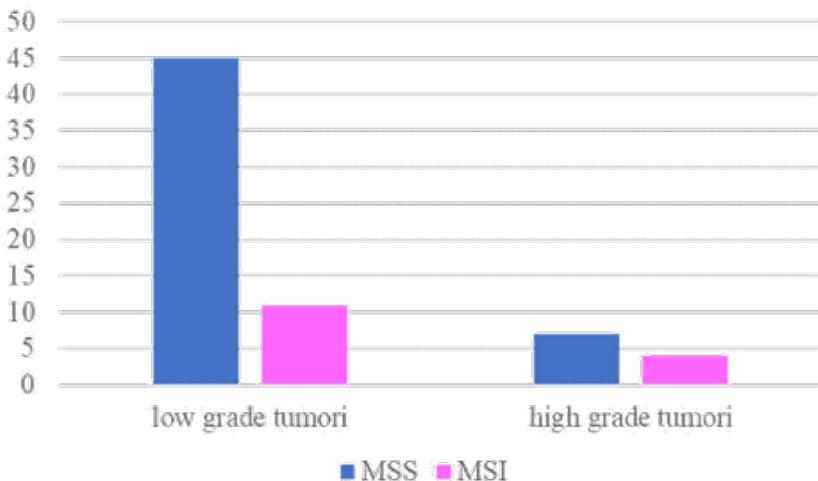
isključivo po indikaciji Onkološke komisije, i to u slučajevima kada je na osnovu kliničkih i/ili patoloških karakteristika tumora postojala verovatnoća da se radi o mikrosatelitski nestabilnim neoplazmama. Iz tog razloga se podaci iz ove studije ne odnose na opštu populaciju već na selektovane slučajeve. Za dobijanje podataka koji bi bili u potpunosti komparabilni sa rezultatima saopštenim u literaturi, bilo bi neophodno testiranje svih kolorektalnih karcinoma dijagnostikovanih u ustanovi.

Ipak, ne treba zaboraviti da se imunohistohemijsko testiranje mikrosatelitske nestabilnosti prvenstveno sprovodi kao inicijalni postupak u identifikovanju pacijenata sa naslednjim sindromima. Studije koje su ispitivale prednosti i mane selektivnog, odnosno univerzalnog imunohistohemijskog skrininga na Linčov sindrom ukazuju na to da selektivna strategija skrininga, koja obuhvata samo osobe pod visokim rizikom, daje slične rezultate kao univerzalna. Drugim rečima, univerzalni pristup otkrio bi ne više od 5% slučajeva Linčovog sindroma u poređenju sa selektivnom strategijom vođenom revidiranim *Bethesda* smernicama, dok bi istovremeno zahtevao znatno veći utrošak vremena i resursa [14].

Među osobama ženskog pola značajno su češći mikrosatelitski nestabilni tumori, u odnosu na osobe muškog pola [16, 23, 25, 34]. Gubitkom estrogena kod postmenopauzalnih žena povećava se rizik za mikrosatelitsku nestabilnost [34]. Premda je i u našoj studiji upadljivo veći broj žena nego muškaraca u grupi pacijenata sa mikrosatelitski nestabilnim karcinomima (16 : 7), razlika u polnoj strukturi ispitivanih grupa nije se pokazala kao statistički značajna. I ovo odstupanje u rezultatima takođe možemo objasniti relativno malim uzorkom u našoj studiji.

Prosečna starost svih bolesnika obuhvaćenih studijom je bila 58,57 godina, pri čemu nije bilo statistički značajne razlike u starosti među polovima. Medijana je iznosila 59 godina.

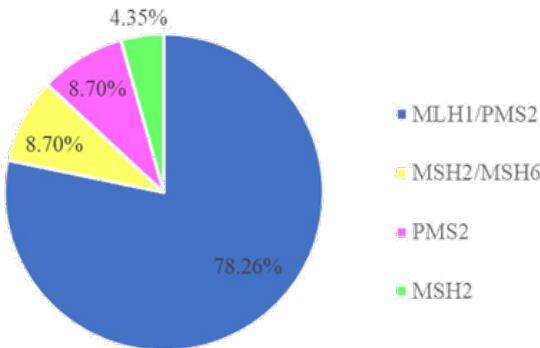
Pacijenti u našoj studiji u vreme postavljanja dijagnoze imali su nešto manje godina u odnosu na očekivanu starost pacijenata (60–79 godina) sa novootkrivenim kolorektalnim karcinomom [1, 31], odnosno u proseku su



Grafikon 11. Histološki gradus tumora u grupama pacijenata sa MSS i MSI tumorima

bili mlađi 5 do 10 godina u odnosu na rezultate dobijene u drugim studijama [18, 35, 31]. Ovakvi rezultati su očekivani s obzirom na to da je već primećeno da su pacijenti obuhvaćeni selektivnim skrining strategijama mlađi u odnosu na prosečnu starost svih novoobolelih [14]. Imunohistohemijsko testiranje mikrosatelitske nestabilnosti ređe se radi među starijim osobama.

Naša studija nije pokazala postojanje statistički značajne razlike u starosnoj strukturi između grupa pacijenata sa mikrosatelitski stabilnim i mikrosatelitski nestabilnim tumorima. U grupi pacijenata sa mikrosatelitski nestabilnim tumorima, zabeležen je veći udeo osoba starosti između 71 i 80 godina. U nekim radovima se takođe može naći podatak da je veći broj pacijenata starijih od 75 godina zabeležen u grupi pacijenata sa mikrosatelitski nestabilnim tumorima u odnosu na stabilne [23]. Uočava se da ovi podaci nisu u skladu sa očekivanom starošću bolesnika sa mikrosatelitski nestabilnim tumorima, budući da je njihova starost obično <50 godina [7], što je naročito karakteristično za obolele od kolorektalnog karcinoma u sklopu hereditarnih sindroma. Ipak, ne treba zaboraviti da je Linčov sindrom, kao najčešći hereditarni sindrom, odgovoran za svega 2–4% kolorektalnih karcinoma, dok je ostalih 13–15% mikrosatelitski nestabilnih karcinoma sporadično [32, 33] i dijagnostikuju se u kasnjem životnom dobu u odnosu na hereditarne [21].



Grafikon 12. Distribucija MSI tumora prema nedostatku ekspresije određenih proteina pri imunohistohemijskom ispitivanju

Za mikrosatelitski nestabilne tumore vezuje se češće pojavljivanje u proksimalnom tj. desnom kolonu [16, 21, 23], što je potvrdila i naša studija. Mikrosatelitski stabilni tumori pretežno su bili lokalizovani u levom kolonu i rektumu, dakle u distalnom delu debelog creva. Svi tumori rektuma bili su mikrosatelitski stabilni. Razlike su se pokazale statistički visoko značajnim, odnosno potvrđeno je da rektalna lokalizacija tumora ima visoku negativnu prediktivnu vrednost za mikrosatelitsku nestabilnost ($p=0,0002$). I druge studije takođe potvrđuju odsustvo mikrosatelitski nestabilnih tumora u rektumu [23].

Poznato je da su mikrosatelitski nestabilni tumori povezani sa niskim stepenom diferencijacije i češće su zastupljeni među mucinoznim adenokarcinomima [16, 19, 23, 29, 35]. Između 29 i 42% mucinoznih kolorektalnih karcinoma ispoljava mikrosatelitsku nestabilnost (u našem uzorku 5 od 18 slučajeva, što čini 27,78%), dok je među ostalim histološkim tipovima mikrosatelitski nestabilno manje od 20% karcinoma [19]. U našem uzorku je mikrosatelitski nestabilno bilo 17 od 74 konvencionalna adenokarcinoma (22,97%). Ipak, ove razlike se nisu pokazale statistički značajnim. Takođe, ne postoje statistički značajne razlike među grupama kada je u pitanju stepen histološke differentovanosti tumora. U oba slučaja smatramo da je za odstupanja od rezultata u dostupnoj literaturi u velikoj meri odgovorna nedovoljna veličina našeg uzorka. Drugo ograničenje ove studije jeste njena retrospektivna priroda, kao i činjenica da deo uzorka čine tumori koji su uzorkovani i dijagnostikovani izvan IOV. U 11 slučajeva nisu bili dostupni originalni patološki izveštaji, tako da za 9 konvencionalnih adenokarcinoma nije bilo podataka o stepenu diferencijacije, a za 2 karcinoma

nije bio poznat inicijalno dijagnostikovani histološki tip.

Naša studija nije jedina koja je izdvojila lokalizaciju karcinoma u desnom kolonu kao jedinu kliničko-patološku karakteristiku tumora povezana sa mikrosatelitskom nestabilnošću [7]. Uprkos nesumnjivo prisutnim nedostacima ove studije, nameće se zaključak da je desnostrana lokalizacija karcinoma svojstvo tumora koje je najjače povezano sa mikrosatelitskom nestabilnošću.

Takođe, i velika gustina limfocitnog infiltrata u nekim studijama statistički je značajno povezana sa mikrosatelitskom nestabilnošću [21, 23, 29], ali u našoj studiji ova karakteristika tumora nije razmatrana zbog toga što se gustina limfocitnog infiltrata u većini rutinskih histopatoloških nalaza ne saopštava.

Kao što je navedeno u rezultatima, u 18 slučajeva (19,15% svih karcinoma u ispitivanom uzorku) bio je prisutan sinhroni nedostatak *MLH1* i *PMS2* proteina, dok je u 2 slučaja (2,13%) izostala ekspresija *MSH2* i *MSH6* proteina. I druge studije su potvratile da se češće radi o nedostatku *MLH1/PMS2* heterodimernog para proteina [23, 31]. S obzirom na to da je, kako smo već objasnili u uvodnom delu rada, sporadično pojavljujivalje kolorektalnog karcinoma znatno češće od hereditarnog, i čini mnogo veći deo mikrosatelitski nestabilnih karcinoma, a u osnovi obično ima mutaciju u promotornom regionu *MLH1* gena, ovakvi rezultati nisu iznenadujući. Kod ovih pacijenata, u cilju potvrđivanja sporadičnog karaktera karcinoma trebalo bi sprovesti testiranje na prisustvo *BRAF (V600E)* mutacije [21, 24]. Sa druge strane, najčešće mutirani gen kod pacijenata sa Linčovim sindromom je *MSH2* [24]. On najčešće nedostaje istovremeno sa *MSH6* proteinom, a izolovani gubitak *MSH2* ili *MSH6* proteina na imunohistohemiskom testiranju visoko je specifičan za germinativne mutacije ovih gena, što upućuje na dijagnozu Linčovog sindroma [21]. Ovim pacijentima trebalo bi savetovati dalje genetsko ispitivanje [31].

Nizak stepen mikrosatelitske nestabilnosti ispoljila su 3 karcinoma u ispitivanom uzorku (3,19% svih ispitivanih karcinoma, odnosno 12,5% mikrosatelitski nestabilnih), što se moglo i očekivati, budući da i prema literaturi ovakvi karcinomi čine između 3 i 15% mikrosatelitski nestabilnih [16]. U 2 slučaja (2,13%) radilo se o izolovanom nedostatku *PMS2* proteina. Kao što je objašnjeno u uvodnom delu rada, *PMS2* je sekundarni protein u heterodimeru koji formira zajedno sa *MLH1*. U slučaju njegovog nedostatka, *MLH1* protein, koji je obligatni član heterodimera, može kompenzovati ovaj nedostatak stupajući u interakciju sa drugim proteinima kao što su *MLH3* ili *PMS1* [29]. Posledično, tumorske ćelije

pri imunohistohemijском испитивању остaju позитивне на *MLH1* протеин. У трећем случају, радило се о изолованом недостатку *MSH2* протеина (1,06%). Овакав налаз није уobičajen будући да је *MSH2* obligатни члан *MSH2/MSH6* паре, и очекивало би се да његовим губитком доде и до протеолитичке деградације секундарног протеина. Могуће објашњење је субоптимални технички квалитет имуногистохемијских припрема (нпр. због инсуфицијентне примарне обраде ткива изван установе) и евентуално неискуство патолога у тумачењу имуногистохемијске експресије *MMR* ензима. Овај пациент је свакако кандидат за даље генетско испитивање у правцу доказивања Линчевог синдрома.

ZAKLJUČCI

На основу резултата овог истраживања, могу се донети следећи закључци:

1. Микросателитски нестабилан колоректални карцином чини 24,47% свих тумора у испитиваном узорку.
2. Не постоји статистички значајна повезаност између микросателитског статуса тумора и пола пацијента.
3. Не постоји статистички значајна повезаност између микросателитског статуса тумора и старости пацијента.
4. Локализација тумора у десном колону показује статистички високо значајну повезаност са микросателитском нестабилношћу тумора, док ректална локализација има високу негативну предiktivnu вредност за микросателитску нестабилност.
5. Не постоји статистички значајна повезаност између микросателитског статуса и хистолошког типа колоректалног карцинома.
6. Не постоји статистички значајна повезаност између микросателитског статуса и степена диференцијације колоректалног карцинома.
7. Узрок микросателитске нестабилности у наšem узорку је најчеšće bio синхрони губитак експресије ензима *MLH1* и *PMS2*, док су дефицити појединачних ензима и синхрони дефicit *MSH2* и *MSH6* регистровани знатно ређе.

LITERATURA

1. Damjanov I, Jukić S, Nola M. i dr. Patologija. Prvo srpsko izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
2. Jovanović D. i dr. Osnovi onkologije i palijativna nega onkoloških bolesnika. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2008.
3. World Cancer Research Fund. Colorectal Cancer Statistics [Internet]. London: World Cancer Research Fund. 2019 [updated 2019 Jul 17; cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics>
4. Dugandžija T, Kukić B. Etiologija, distribucija i prevencija raka debelog creva. Petrovaradin: Alfagraf; 2014.
5. World Health Organization. Cancer [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2018 [updated 2018 Sept 12; cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
6. Nojadeh JN, Sharif SB, Sakhinia E. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. EXCLI J. 2018;17:159–68.
7. López-Correa PE, Lino-Silva LS, Gamboa- Domínguez A, Zepeda-Najar C, Salcedo-Hernández RA. Frequency of Defective Mismatch Repair System in a Series of Consecutive Cases of Colorectal Cancer in a National Cancer Center. J Gastrointest Cancer. 2018;49(3):379–84.
8. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. Genes Dev. 2007;21(20):2525–38.
9. Scarpa M, Ruffolo C, Canal F, Scarpa M, Basato S, Erroi F et al. Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancer enhance immune surveillance. Oncotarget. 2015;6(41):43472–82.
10. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2003;348:919–32.
11. Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)/Lynch Syndrome. Dtsch Arztbl Int. 2013;110(3):32–8.
12. Lindor NM. Familial Colorectal Cancer Type X: the other half of Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer Syndrome. Surg Oncol Clin N Am. 2009;18(4):637–45.
13. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014;20(40):16389–97.
14. Kidambi TD, Blanco A, Myers M, Conrad P, Loranger K, Terdiman JP. Selective Versus Universal Screening for Lynch Syndrome: A Six-Year Clinical Experience. Dig Dis Sci. 2015;60:2463–9.

15. Pi S, Nap-Hill E, Telford J, Enns R. Recognition of Lynch Syndrome Amongst Newly Diagnosed Colorectal Cancers at St. Paul's Hospital. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;2017:9625638.
16. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2018;16(11):735–45.
17. Shepherd NA, Warren BF, Williams GT, Greenson JK, Lauwers GY, Novelli MR, editors. *Morson and Dawson's gastrointestinal pathology.* 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2013.
18. Rosty C, Williamson EJ, Clendenning M, Walters RJ, Win AK, Jenkins MA, et al. Should the grading of colorectal adenocarcinoma include microsatellite instability status? *Hum Pathol.* 2014;45(10):2077–84.
19. Andrici J, Farzin M, Sioson L, Clarkson A, Watson N, Toom CW, et al. Mismatch repair deficiency as a prognostic factor in mucinous colorectal cancer. *Mod Pathol.* 2016;29(3):266–74.
20. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):979–94.
21. Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA. MSI testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(7):30.
22. Cysik AL, Nugent Z, Wightman RH, Singh H, McManus KJ. Characterizing Microsatellite Instability and Chromosome Instability in Interval Colorectal Cancers. *Neoplasia.* 2018;20(9):943–50.
23. Ghanipour L, Jirström K, Sundström M, Glimelius B, Birgisson H. Associations of defect mismatch repair genes with prognosis and heredity in sporadic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(2):311–21.
24. Gibson J, Lacy J, Matloff E, Robert M. Microsatellite Instability Testing in Colorectal Carcinoma: A Practical Guide. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):171–6.
25. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, Takahashi A, Arai Y, Yamada M, et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res.* 2017;37(1):239–47.
26. Chen W, Swanson BJ, Frankel WL. Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. *Diagn Pathol.* 2017;12(1):24.

27. Kurzawski G, Suchy J, Dębniak T, Kładny J, Lubiński J. Importance of microsatellite instability (MSI) in colorectal cancer: MSI as a diagnostic tool. *Ann Oncol*. 2004;15(4):283–4.
28. Ismael NE, El Sheikh SA, Talaat SM, Salem EM. Mismatch repair proteins and microsatellite instability in colorectal carcinoma (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2): histopathological and immunohistochemical study. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(1):9–13.
29. Remo A, Fassan M, Lanza G. Immunohistochemical evaluation of mismatch repair proteins in colorectal carcinoma: the AIFEG/GIPAD proposal. *Pathologica*. 2016;108(3):104–9.
30. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haußermanns K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2479–516.
31. Karahan B, Argon A, Yildirim M, Vardar E. Relationship between MLH-1, MSH-2, PMS-2, MSH-6 expression and clinicopathological features in colorectal cancer. *Int J Exp Pathol*. 2015;8(4):4044–53.
32. Joost P, Veurink N, Holck S, Klarskov L, Bojesan A, Harbo M, et al. Heterogenous mismatch-repair status in colorectal cancer. *Diagn Pathol*. 2014;9:126.
33. Park JH, Powell AG, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Edwards J. Mismatch repair status in patients with primary operable colorectal cancer: associations with the local and systemic tumour environment. *Br J Cancer*. 2016;114(5):562–70.
34. Slattery ML, Potter JD, Curtin K, Edwards S, Ma KN, Anderson K, et al. Estrogens Reduce and Withdrawal of Estrogens Increase Risk of Microsatellite Instability-positive Colon Cancer. *Clin Cancer Res*. 2001;61:126–30.
35. Korphaisarn K, Pongpaibul A, Limwongse C, Roothumnong E, Klaisuban W, Nimmannit A, et al. Deficient DNA mismatch repair is associated with favorable prognosis in Thai patients with sporadic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):926–34.

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF MICROSATELLITE INSTABILITY IN COLORECTAL CANCER

Jovanka Ilić

jovanka.ilic.rs@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Nenad Šolajić

Oncology Institute of Vojvodina

Faculty of Medicine

University of Novi Sad

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is the third most commonly occurring cancer in men and the second most commonly occurring cancer in women. Approximately, 15-20% of colorectal cancers display microsatellite instability (MSI). Determination of MSI status in colorectal cancer has prognostic and therapeutic implications, which makes it vital for proper patient management and follow-up.

Aim: To determine the frequency of microsatellite instable tumors in our group, to investigate the correlation between MSI status and gender, age, tumor location, histological type and histological grade, and to estimate the number of MSI cases caused by specific mismatch repair protein loss.

Material and Methods: A retrospective study. A total of 94 reports on immunohistochemical analysis of the mismatch repair protein expression from the Department of Pathoanatomical and Laboratory Diagnostics, Oncology Institute of Vojvodina, as well as the belonging pathological reports and clinical and demographic data about patients, all provided from the hospital information system.

Results: Among 94 cases, 23 (24.47%) colorectal cancers showed defective mismatch repair protein expression. The mean age of those patients was 59.22, 7 were men (30.4%) and 16 were women (69.6%). Most MSI tumors were located in the right colon – 18 (78.26%), and none in the rectum. Adenocarcinomas of the mucinous histological type accounted for 22.73% of MSI tumors, and 26.67% were poorly differentiated. In 18 (19.15%) cases the loss of MLH1/PMS2 was observed, and in 2 (2.13%) cases the staining was not observed with MSH2/MSH6 markers.

Conclusion: The prevalence of microsatellite instability in our study was 24.47%. The only clinicopathologic characteristic associated with microsatellite instability was the location in the right colon. MSI most commonly occurs due to MLH1/PMS2 loss.

OPERATIVNI TRETMAN MIOMA – PREDNOSTI I MANE LAPAROSKOPSKE U ODNOSU NA OTVORENU MIOMEKTOMIJU

Bobana Ivanović
bobana.ivanovic@yahoo.com
Mentor: dr Jovana Bila
Medicinski fakultet
Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Uvod: Miomi materice su najčešći benigni tumori ženskog genitalnog trakta. Operativni tretman može biti laparoskopska ili otvorena miomektomija. Trenutno ne postoji generalno usaglašeni kriterijumi za odabir i identifikaciju žena koje su pogodne za laparoskopsku miomektomiju.

Cilj: Cilj studije bio je analiziranje karakteristika naših pacijentkinja koje su imale laparoskopsku u odnosu na one koje su imale otvorenu miomektomiju.

Materijal i metode: Studijom je tokom 12 meseci analizirano 196 pacijentkinja u reproduktivnom periodu kojima je urađena miomektomija ili histerekтомија otvorenim ili laparoskopskim pristupom na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Na osnovu preoperativno uzete anamneze, dobijeni su podaci o godinama života, telesnoj visini i težini, paritetu, komorbiditetima i simptomima. Ultrazvučnim pregledom određene su karakteristike mioma (broj, najveći promjer, tip, lokalizacija, impresija na kavum uterusa, kao i postojanje degenerativnih promena u miomu). Rezultati su analizirani primenom deskriptivnih i analitičkih metoda.

Rezultati: Otvorena hirurška operacija je rađena značajno češće kod pacijentkinja koje su imale simptomatske miome ($p=0,017$), obično već sa degenerativnim promenama ($p=0,038$), koji nisu bili u kontaktu sa kavumom uterusa ($p=0,001$), dok je laparoskopska operacija značajno češće rađena kod pacijentkinja sa manjim brojem prethodnih trudnoća ($p=0,001$) kao i u slučaju da se radi o miomu manjeg promera – do 5cm ($p=0,001$). Značajno više histerekтомija zbog postojanja mioma materice je urađeno laparotomijom nego laparoskopski. Hospitalizacija pacijentkinja je bila značajno kraća (3 prema 5 dana; $p=0,001$) kada su miomi operisani laparoskopskim pristupom.

Zaključak: Laparoskopska i otvorena miomektomija su pouzdane hirurške metode sa različitim indikacijama. Laparoskopska miomektomija ima određene prednosti u odnosu na otvorenu miomektomiju, međutim, preoperativna procena, prvenstveno veličine mioma, neophodna je za pažljivu selekciju pacijentkinja i sprečavanje eventualnih komplikacija.

Ključne reči: Miomi; laparoskopska miomektomija; otvorena miomektomija

UVOD

Miomu su benigni tumori porekla glatkih mišićnih ćelija materice i predstavljaju najčešće benigne tumore ženskih reproduktivnih organa (1). Najčešće se javljaju između 35. i 45. godine života (2). Daju različite simptome u zavisnosti od lokalizacije i veličine, smera rasta i patološko anatomskih promena tumorskog tkiva. Najčešće se javljaju: krvarenje, bol, pritisak na okolne organe, urinarne tegobe. Takođe, postojanje mioma može biti povezano sa infertilitetom (3). Ako ne pravi smetnje i ako nije veliki, miom se ne operiše, nego se redovno kontroliše. Međutim, danas se smatra da simptomatski miomi kao i oni udruženi sa infertilitetom zahtevaju hirurški tretman (4, 5, 6).

Operativni tretman za mlađe pacijentkinje kod kojih se planira konzervativni pristup može biti laparoskopska ili otvorena miomektomija (1, 5). U poređenju sa tradicionalnom otvorenom miomektomijom, laparoskopski pristup povezan je sa manje izraženim postoperativnim bolom, nižom stopom ranih postoperativnih komplikacija i kraćim boravkom u bolnici. Međutim, laparoskopska operacija obično traje duže, što nosi svoje faktore rizika. Druge potencijalne prednosti laparoskopskog pristupa uključuju brže vreme oporavka uz brži povratak na posao i aktivnosti svakodnevnog života (7).

Jedno od ključnih pitanja u obezbeđivanju uspešne laparoskopske miomektomije je odabir pacijentkinja. Trenutno ne postoje generalno usaglašeni kriterijumi za odabir i identifikaciju žena koje su pogodne za laparoskopsku miomektomiju (7).

Cilj ovog rada bio je analiziranje karakteristika naših pacijentkinja koje su imale laparoskopsku u odnosu na one koje su imale otvorenu miomektomiju.

MATERIJAL I METODE

Analizirane su sve pacijentkinje u reproduktivnom periodu koje su operisane zbog postojanja mioma materice tokom 12 meseci (01. 10. 2017 – 30. 09. 2018.) na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije (KGA KCS). U studiju su uključene pacijentkinje kojima je urađena miomektomija ili histerektomija otvorenim (laparotomija) ili laparoskopiskim pristupom.

Preoperativno svim pacijentkinjama je uzeta detaljna anamneza sa podacima o godinama života, telesnoj visini i težini, paritetu (broj porođaja

i pobačaja), komorbiditetima (hronična internistička i druga oboljenja, kao i druga ginekološka oboljenja) i simptomima i tegobama na koje se žale i zbog kojih su se javile lekaru (poremećaj menstrualnog ciklusa, bolovi, poremećaj stolice i mokrenja, itd.). Krvarenja su kategorisana kao obilno i produženo menstrualno krvarenje (*menorrhagia*), iregularno krvarenje van ciklusa (*metrorrhagia*) ili oba, a zabeleženo je i vreme trajanja tegoba. Na osnovu visine i težine, izračunat je BMI (Body Mass Index = kg / m²). Registrovano je vreme od kada je prvi put dijagnostikovan miom i od kada se prati njegova evolucija, kao i da li je pacijentkinja ranije imala i operisala miome materice. U sklopu preoperativne pripreme, svakoj pacijentkinji je urađena krvna slika na osnovu koje je određena preoperativna koncentracija hemoglobina (Hgb).

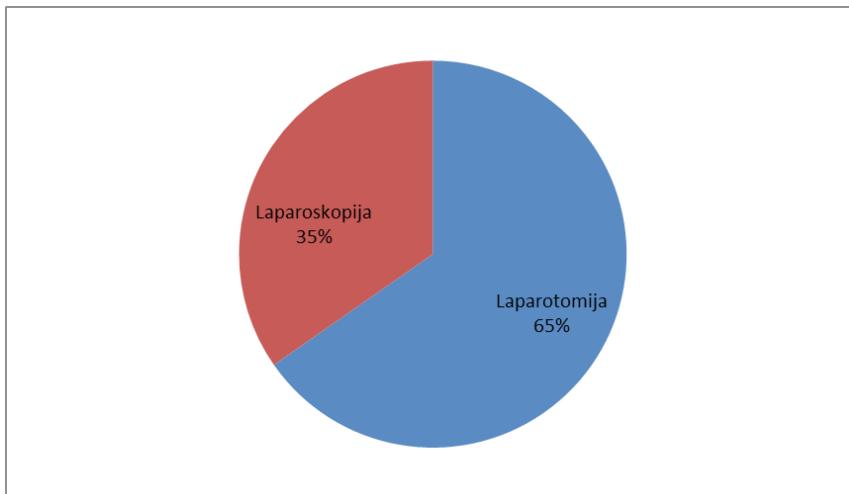
Pored toga, urađen je transvaginalni i abdominalni ultrazvučni pregled tokom koga je određeno da li postoji jedan ili multipli miomi (polymyomata), najveći promer mioma, tip mioma (intramuralni, submukozni, subserozni, kombinovano zahvatanje više delova zida uterusa), lokalizacija (prednji zid, zadnji zid, istmično, bočni zidovi, fundus, kombinovano na više mesta), impresija na kavum, kao i postojanje degenerativnih promena u miomu.

Statistička analiza

Dobijeni podaci su analizirani metodama deskriptivne (minimum, maksimum, aritmetička sredina, standardna devijacija, učestalost tj. broj i procenat) i analitičke statistike. Značajnost razlika između pacijentkinja sa miomom materice u odnosu na operativni pristup (laparotomija / laparoskopija) analizirana je *Kruscal-Wallis* χ^2 testom i parametarskom *ANOVOM*. Za obradu podataka korišćen je *SPSS* 20 statistički paket, a značajnost je postojala kada je $p < 0,05$.

REZULTATI

U studiju je bilo uključeno 196 pacijentkinja koje su operisane na KGA KCS zbog mioma materice. Od tog broja, otvorena operacija (laparotomija) je urađena kod 128 (65,3%), a laparoskopija kod 68 (34,7%) pacijentkinja ($\chi^2=18,367$; $p=0,001$) (Grafikon 1). Pacijentkinje su u proseku imale 41,57 +/- 6,56 godina života i maksimalno do 10 prethodnih trudnoća. Na tabeli 1 su prikazani deskriptivni parametri pacijentkinja i mioma, dok su na tabeli 2 prikazane učestalosti ispitivanih parametara kao i značajnost njihovih



Grafikon 1. Učestalost tipa operativnih pristupa za lečenje mioma materice u ispitivanom uzorku

razlika između grupa u odnosu na operativni pristup.

Otvorena hirurška operacija u našoj ustanovi je rađena značajno češće kod pacijentkinja koje su imale simptomatske miome, većeg promera, obično već sa degenerativnim promenama, koji nisu bili u kontaktu sa kavumom uterusa. S druge strane, laparoskopska operacija je značajno češće rađena kod pacijentkinja sa manjim brojem prethodnih trudnoća, kao i u slučaju da se radi o miomu manjeg promera. U našem uzorku nije bilo drugih razlika u karakteristikama pacijentkinja (godine života, BMI, komorbiditeti) kao ni karakteristikama mioma (tip i lokalizacija) koje bi mogle uticati na izbor operativnog pristupa. Značajno više histerektomija zbog postojanja mioma materice je urađeno otvorenim putem (laparotomijom) nego laparoskopski (tabela 2).

Hospitalizacija pacijentkinja je bila značajno kraća kada su miomi operisani laparoskopskim pristupom (prosečno do 3 dana). Nije bilo značajnih razlika u učestalosti anemije (prema nivou hemoglobina u krvi) kako pre tako ni nakon operacije mioma između dve ispitivane grupe (tabela 1).

DISKUSIJA

Hirurško lečenje je i dalje najbolji vid lečenja simptomatskih mioma (3, 6). Dugi niz godina, histerektomija je predstavljala najčešći vid hirurškog lečenja mioma materice, ali je ovaj pristup nespojiv sa željom za očuva-

Tabela 1. Deskriptivni parametri pacijentkinja i mioma i njihova razlika prema pristupu

Parametri	Otvorena OP		Laparoskopska OP		Razlike po tipu operativnog pristupa	
	AS	SD	AS	SD	F	p
Godine života	42,03	5,73	40,69	7,86	1,880	0,172
Paritet pacijentkinja	2,04	1,93	0,89	1,05	20,709	0,001
Body mass index (BMI)	24,61	4,22	23,66	3,55	2,509	0,115
Postojanje mioma (meseci)	39,69	49,61	31,09	31,91	1,133	0,289
Iregularan ciklus (meseci)	6,42	7,85	5,16	13,56	0,678	0,411
Najveći promjer mioma (cm)	7,15	2,86	3,09	1,45	120,080	0,001
Hemoglobin pre operacije	128,39	14,45	128,39	14,45	0,034	0,461
Hemoglobin posle operacije	124,44	16,33	124,44	16,33	0,072	0,326
Broj dana hospitalizacije	5,47	1,11	2,79	1,91	123,782	0,001

Legenda: AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

njem plodnosti i planiranjem buduće trudnoće kod mlađih žena (8, 9). Kod pacijentkinja sa simptomatskim miomima, koje su u reproduktivnom periodu i žele potomstvo, miomektomija je hirurška procedura izbora. Takođe, miomektomija je idealna i za žene koje su završile rađanje, ali iz socijalnih, kulturoloških ili emocionalnih razloga, žele da sačuvaju matericu (10). Operativni tretman za pacijentkinje kod kojih se planira konzervativni pristup može biti laparoskopska ili otvorena miomektomija (1,5).

Otvorena miomektomija je tradicionalna forma konzervativne hirurgije velikih mioma materice koji prouzrokuju obilna menstrualna krvarenja i bila je jedina konzervativna hirurška opcija za lečenje mioma do razvoja laparoskopskih i histeroskopskih tehnika (4). Čak i danas, predstavlja često vršenu operaciju u prisustvu mioma koji nisu pogodni za endoskopski pristup. S druge strane, kada je laparoskopski pristup moguć i dostupan, otvorena miomektomija je u današnje vreme obično rezervisana za pacijentkinje sa multiplim i ekstremno velikim miomima promera preko 10cm (11).

Laparoskopska miomektomija je prvi put izvedena 1977. godine (7). U poređenju sa tradicionalnom otvorenom miomektomijom, laparoskopski pristup povezan je sa manje izraženim postoperativnim bolom, nižom stopom ranih postoperativnih komplikacija i kraćim trajanjem bolničkog lečenja. Međutim, ovo može biti na račun dužeg vremena samog operativnog zahvata, što nosi svoje faktore rizika. Druge potencijalne prednosti

Tabela 2. Učestalosti ispitivanih parametara i značajnost njihovih razlika prema pristupu

Parametri		Otvorena operacija		Laproškopska operacija		Razlike po tipu operativnog pristupa	
		Broj	%	Broj	%	χ^2	p
Komorbiditeti	Nema	71	55,5	37	54,4	0,021	0,888
	Ima	57	44,5	31	45,6		
Simptomi	Nema	56	43,8	42	61,8	5,735	0,017
	Ima	72	56,3	26	38,2		
Tip mioma	intramuralni	55	43,0	9	13,2	1,373	0,241
	Submukozni	4	3,1	24	35,3		
	subserozni	39	30,5	23	33,8		
	kombinovano	30	23,4	12	17,6		
Lokalizacija mioma	prednji zid	39	30,5	20	29,4	0,084	0,772
	zadnji zid	41	32,0	22	32,4		
	istmično	1	0,8	3	4,4		
	bočni zidovi	16	12,5	3	4,4		
	fundus	14	10,9	9	13,2		
	više mesta	17	13,3	11	16,2		
Kavum	ne menja	116	90,6	51	75,0	10,564	0,001
	izbočuje	12	9,4	4	5,9		
	u kavumu je	0	0	13	19,1		
Multipli miomi	ne	71	55,5	40	58,8	0,202	0,653
	da	57	44,5	28	41,2		
Degenеративне промене	ne	113	88,3	66	97,1	4,297	0,038
	da	15	11,7	2	2,9		
Rekurentno javljanje	ne	120	93,8	61	89,7	1,022	0,312
	da	8	6,3	7	10,3		
Tip operacije	miomektomija	93	72,7	67	98,5	19,726	0,001
	histerektomija	35	27,3	1	1,5		

laparoskopskog pristupa uključuju brže vreme oporavka uz brži povratak na posao i aktivnosti svakodnevnog života (7). Iako ne postoji generalno usaglašeni kriterijumi za odabir i identifikaciju žena koje su pogodne za laparoskopsku miomektomiju, govori se o izvesnim ograničenjima i komplikacijama koje se mogu povezati sa laparoskomskom miomektomijom. Kada se govori o ograničenjima, najčešće se misli na broj, veličinu i lokализaciju mioma (7, 10, 11).

Neke studije ukazuju na to da uklanjanje mioma većih od 8 cm sa sobom nosi rizik od tehničkih poteškoća, dužeg operativnog vremena i neizbežnog postoperativnog krvarenja (12). Međutim, trenutno ne postoji jasna definicija maksimalne veličine mioma materice koji se može operisati laparoskopskim pristupom (3). Neki autori su analizirajući ograničenja za laparoskopsku miomektomiju došli do zaključka da ne samo veličina, već i tip mioma mogu biti prediktori lošeg operativnog ishoda. U jednoj od studija komplikacije u vidu većeg gubitka krvi i dužeg vremena rada su se javile pri operaciji intramuralnih mioma većih od 8 cm ali i jednog subseroznog mioma većeg od 12 cm (4). I u našem istraživanju, laparoskopska operacija je značajno češće rađena kod pacijentkinja sa miomima manjeg promera, dok je otvorena hirurška operacija u našoj ustanovi bila rezervisana za pacijentkinje koje su imale simptomatske miome, većeg promera, obično već sa degenerativnim promenama, koji nisu bili u kontaktu sa kavumom uterusa. U našem uzorku nije bilo drugih razlika u karakteristikama mioma (broj, tip i lokalizacija) koje bi mogle uticati na izbor operativnog pristupa. Međutim, za razliku od ovih, postoje i studije koje tvrde da je, uz manje modifikacije standarne tehnike, laparoskopsku miomektomiju moguće efikasno obaviti kod svih pacijentkinja, bez obzira na veličinu, lokalizaciju i broj mioma, pod uslovom da je hirurg iskusan (10,13,14).

Nezavisno od iskustva hirurga, kada su u pitanju komplikacije laparoskopske miomektomije, najčešće se govori o intraoperativnom i postoperativnom krvarenju i konverziji u laparotomiju (4,6).

Veći gubitak krvi u okviru laparoskopske miomektomije, upravo se povezuje sa miomima većeg promera (6). U studiji koju su sprovedeli Sizzi i saradnici osim veličine mioma, rizik od komplikacija je bio veći sa porastom broja mioma, sa postojanjem intramuralnih mioma i intraligamentnom lokalizacijom mioma (15). Neke od ranijih studija govorele su o načinima potencijalnog smanjenja operativnog gubitka krvi i potrebe za transfuzijom krvi poput preoprativne primene GnRH, vazopresina, ligiranja arterije uterine, kao i primene oksitocina (6,16,17).

Novije studije, međutim, ukazuju na činjenicu da je laparoskopski pristup bezbedan u pogledu gubitka krvi i redukcije hemoglobina, jer je praćen jednakim, pa čak i manjim krvarenjem u odnosu na tradicionalnu otvorenu miomektomiju (3, 18, 19, 20). Pretpostavlja se da je to posledica usavršavanja tehnike laparoskopske miomektomije kao i adekvatne selekcije i odabira pacijentkinja za odgovarajući operativni pristup. Našim istraživanjem nije ustanovljena značajna razlika u učestalosti anemije (prema nivou hemoglobina u krvi) kako pre tako ni nakon operacije mioma između dve ispitivane grupe.

Konverzija laparoskopske u otvorenu miomektomiju ili histerektomiju je takođe potencijalna komplikacija laparoskopskog pristupa. U dostupnoj literaturi laparo-konverzije su uglavnom bile posledica prisustva multiplih mioma (više od 4) i mioma većeg promera (više od 10 cm) (3,21). Autori koji su pokušali da identifikuju preoperativne faktore rizika za konverziju laparoskopije u laparotomiju su dokazali je rizik bio veći u slučaju intramuralnih mioma i mioma lokalizovanih na prednjem zidu, kao i mioma većih od 5 cm, naročito kada su preoperativno primenjvani analogi GnRH (22).

Prednost laparoskopske miomektomije u poređenju sa otvorenom miomektomijom je manje izražen postoperativni bol, povišena temperatura i druge rane postoperativne komplikacije.

Takođe, boravak u bolnici je kraći, a oporavak brži, te se osoba nakon kratkog vremenskog perioda vraća uobičajenim aktivnostima (6, 7). U našoj studiji, prosečan boravak pacijentkinja u bolnici nakon laparoskopske miomektomije, bio je $2 \pm 1,9$ dana, što je uporedivo sa drugim rezultatima. Na osnovu podataka iz literature, prosečan broj dana hospitalizacije nakon laparoskopske miomektomije bio je 1,8 dana (2 ± 1 dan) (13, 18, 19).

U našem istraživanju, laparoskopska operacija je značajno češće rađena kod pacijentkinja sa manjim brojem prethodnih trudnoća. Ispitujući pacijentkinje sa infertilitetom kojima je prethodno odstranjen miom postupkom otvorene miomektomije, studije su pokazale visoku prevalencu postoperativnih adhezija od čak 80,2 % sa predilekcionim mestima na jajovodima i materici, dok sa druge strane, laparoskopski pristup prati manja mogućnost nastanka postoperativnih adhezija (23, 24). Laparoskopska miomektomija je zbog toga pogodnija u smislu očuvanja fertilnosti (4).

Analiziranjem naših pacijentkinja, nismo uočili značajnu razliku u reku-renciji mioma u odnosu na operativni pristup. Nije bilo statistički značajne razlike ni u drugim studijama između ove dve ispitivane grupe (25, 26).

ZAKLJUČAK

Analiziranjem karakteristika naših pacijentkinja u odnosu na operativni pristup, ustanovili smo da su i laparoskopska i otvorena miomektomija pouzdane hirurške metode sa različitim indikacijama. Laparoskopska miomektomija ima određene prednosti u odnosu na otvorenu miomektomiju kao što je kraća hospitalizacija, brži oporavak i manji rizik od postoperativnih komplikacija. Međutim, preoperativna procena, prvenstveno veličine mioma, neophodna je za pažljivu selekciju pacijentkinja i sprečavanje eventualnih komplikacija. Takođe, laparoskopsi pristup pogodniji je kod žena u reproduktivnom periodu koje nisu radale, radi očuvanja fertilitet i ostvarivanja potomstva.

LITERATURA

1. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012;12:6.
2. Kotani Y, Tobiume T, Fujishima R et al. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;44(2):298–302.
3. D'Silva EC, Muda AM, Safiee AI, Wan Ghazali AH. Five-Years Lapsed: Review of Laparoscopic Myomectomy versus Open Myomectomy in Putrajaya Hospital. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018;7(4):161–166.
4. Saccardi C, Gizzo S, Noventa M, Ancona E, Borghero A, Salvatore Litta P. Limits and complications of laparoscopic myomectomy: which are best predictors? A large cohort single-center experience. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(5):951–966.
5. Monleón J, Cañete ML, Caballero V et al. Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;226:59–65.
6. Lee ChL, Wang ChJ. Laparoscopic Myomectomy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009;48:335–341.
7. Bean EM, Cutner A, Holland T, Vashisht A, Jurkovic D, Saridogan E. Laparoscopic Myomectomy: A Single-Center Retrospective Review of 514 Patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24(3):485–493.
8. Stein K, Ascher-Walsh C. A comprehensive approach to the treatment

- of uterine leiomyomata. *Mt Sinai J Med* 2009;76(6):546–556.
- 9. Litta P, Saccardi C, Conte L, Florio P. Reverse hysterectomy : another technique for performing a laparoscopic hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20(5):631–636.
 - 10. Sinha R, Hegde A, Mahajan C, Dubey N, Sundaram M. Laparoscopic Myomectomy: Do Size, Number, and Location of the Myomas Form Limiting Factors for Laparoscopic Myomectomy?. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15(3):292–300.
 - 11. Saridogan E. Surgical Treatment of Fibroids in Heavy Menstrual Bleeding. *Womens Health (Lond)* 2016;12(1):53–62.
 - 12. Discepola F, Valenti DA, Reinhold C, Tulandi T. Analysis of arterial blood vessels surrounding the myoma: relevance to myomectomy. *Obstet Gynecol* 2007;110(6):1301–1303.
 - 13. Mallick R, Odejinmi F. Pushing the boundaries of laparoscopic myomectomy: a comparative analysis of peri-operative outcomes in 323 women undergoing laparoscopic myomectomy in a tertiary referral centre. *Gynecol Surg* 2017;14(1):22.
 - 14. Jain N, Sahni P. Multiple Layer Closure of Myoma Bed in Laparoscopic Myomectomy. *J Gynecol Endosc Surg* 2011;2(2):85–90.
 - 15. Sizzi O, Rossetti A, Malzoni M et al. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14(4):453–462.
 - 16. Wang CJ, Yuen LT, Han CM, Kay N, Lee CL, Soong YK. A transient blocking uterine perfusion procedure to decrease operative blood loss in laparoscopic myomectomy. *Chang Gung Med J* 2008;31(5):463–468.
 - 17. Fletcher H, Frederick J, Hardie M, Simeon D. A randomized comparison of vasopressin and tourniquet as hemostatic agents during myomectomy. *Obstet Gynecol* 1996;87(6):1014–1018.
 - 18. Shen Q, Chen M, Wang Y et al. Effects of laparoscopic versus mini-laparotomic myomectomy on uterine leiomyoma: a meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(2):177–184.
 - 19. Chang CC, Chen W. A comparison of surgical outcome between laparoscopic and open myomectomy in Southern Taiwan. *Int J Gynecol Obstet* 2012;119(2):189–193.
 - 20. Jin C, Hu Y, Chen XC et al. Laparoscopic versus open myomectomy-a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145(1):14–21.
 - 21. Sandberg EM, Cohen SL, Jansen FW, Einarsson JI. Analysis of Risk Factors for Intraoperativd Conversion of Laparoscopic Myomectomy.

J Minim Invasive Gynecol 2016; 23(3):352–357.

22. Dubuisson JB, Fauconnier A, Fourchotte V, Babaki-Fard K, Coste J, Chapron C. Laparoscopic myomectomy: predicting the risk of conversion to an open procedure. *Hum Reprod* 2001;16(8):1726–1731.
23. Ikechebelu JI, Eleje GU, Joe-Ikechebelu NN, Okafor CD, Akintobi AO. Comparison of the prevalence of adhesions at the time of diagnostic laparoscopy for infertility between patient who had open myomectomy and those who had no previous pelvic-abdominal surgery or pelvic inflammatory disease. *Niger J Clin Pract* 2018;21(11):1415–1421.
24. Altagessen C, Kuss S, Berger U, Löning M, Diedrich K, Schneider A. Complications in laparoscopic myomectomy. *Surg Endosc* 2006;20(4):614–618.
25. Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquahar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD004638.
26. Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Cucinelli F, Mancuso S, Lanzone A. Long-term results of laparoscopic myomectomy:recurrence rate comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2001;16(4):770–774.

MYOMA OPERATIVE TREATMENT – ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF LAPAROSCOPIC MYOMECTION IN COMPARISON TO OPEN MYOMECTION

Bobana Ivanović

bobana.ivanovic@yahoo.com

Mentor: Jovana Bila, PhD

Faculty of Medicine

University of Belgrade

Abstract

Introduction: Uterine myomas are the most frequent benign tumors of the female genital tract. Operative treatment can be either laparoscopic or open myomectomy. Currently there are no general rules and criteria for choosing and identifying women who are good candidates for laparoscopic miomectomy.

Aim: The aim of the study was to analyze the characteristics of our patients who had a laparoscopic miomectomy in comparison to those who had an open miomectomy.

Material and Methods: During the 12-month study, we analyzed 196 patients in the reproductive phase who had a myomectomy or hysterectomy with an open or laparoscopic approach at the Clinic for Gynecology and Obstetrics of the Clinical Center of Serbia. Based on the preoperatively taken history, data on age, body height and weight, parity, comorbidities and symptoms were obtained. An ultrasound examination determined the characteristics of myomas (number, maximum diameter, type, localization, impression on the uterine cavity, and the presence of degenerative changes in myomas). The results were analyzed using the descriptive and analytical methods.

Results: Open surgery was performed significantly more often in patients with symptomatic myomas ($p=0.017$), usually already with degenerative changes ($p=0.038$), which were not in contact with the uterine cavity ($p=0.001$), while laparoscopic surgery was significantly more often done in patients with fewer previous pregnancies ($p=0.001$) and in the case of a smaller myoma diameter – up to 5 cm ($p=0.001$). Significantly more hysterectomies due to the existence of uterine myoma were performed by laparotomy than by laparoscopy. Hospitalization of patients was significantly shorter (3 vs. 5 days; $p=0.001$) when myomas were operated by the laparoscopic approach.

Conclusion: Laparoscopic and open myomectomies are reliable surgical methods with different indications. Laparoscopic myomectomy has certain advantages over open myomectomy. However, preoperative assessment, primarily of the myoma size, is necessary for a careful selection of patients and the prevention of possible complications.

Keywords: myomas; laparoscopic myomectomy; open myomectomy

ZASTUPLJENOST KARCINOMA GRLIĆA MATERICE PO STADIJUMIMA PRI PRVOJ PREZENTACIJI BOLESTI U UKC RS

Jovana Draganović, Bojana Lazić

iovana.draganovic@hotmail.com

Mentor: prof. dr Zdenka Gojković

Klinika za onkologiju UKC RS

Medicinski fakultet

Univerzitet u Banjoj Luci

Sažetak

Uvod: Rak grlića materice je u svijetu četvrti najčešći rak u žena. Prema podacima GLO-BOCAN-a za 2018. godinu, bilo je 569 847 (3,2%) novooboljelih od karcinoma grlića materice u svijetu. U Bosni i Hercegovini je otkriveno 556 (8,3%) slučajeva novooboljelih u 2018. godini. FIGO je definisan kao najšire prihvaćena klinička klasifikacija za karcinome grlića materice.

Cilj: Cilj rada je da se utvrdi zastupljenost karcinoma grlića materice pri prvoj prezenciji u vrijeme postavljanja dijagnoze.

Materijali i metode: Studija je obuhvatila 184 pacijentice prezentovane ginekološkom onkološkom konzilijumu na Klinici za ginekologiju i akušerstvo UKC RS, u periodu od septembra 2018. do septembra 2019. godine. Izvršen je uvid u konzilijarne odluke, a analizirani su sljedeći parametri: FIGO stadijum u trenutku dijagnostikovanja bolesti, te dob pacijentica i patohistološki tip karcinoma.

Rezultati: Od 184 pacijentice koje su prezentovane onkološkom konzilijumu, utvrđeno je da se bolest dijagnostikuje: u IA stadijumu kod 7 pacijentica (3,8%), u IA1 stadijumu kod 8 pacijentica (4,34%), u IA2 stadijumu kod 4 (2,17%), u IB stadijumu kod 4 (2,17%), u IB1 stadijumu kod 14 (7,6%), u IB2 stadijumu kod 4 (2,17%), u IIA stadijumu kod 4 (2,17%), u IIB stadijumu kod 38 pacijentica (20,65%), u III stadijumu kod 3 (1,63%), u IIIA stadijumu kod 1 (0,54%), u IIIB stadijumu kod 27 (14,67%), u IVA stadijumu kod 10 (5,43%) i u IVB stadijumu kod 1 pacijentice (0,54%).

Najučestaliji patohistološki tip karcinoma koji se javlja je skvamocelularni karcinom (82%), od kojeg boluje 151 pacijentica. Najveći broj oboljelih žena je u dobi od 50 do 59 godina, 56 pacijentica (30,43%).

Zaključak: Zastupljenost javljanja karcinoma grlića materice u UKC RS je i dalje dosta visoka. Žene se javljaju na pregled najčešće u IIB stadijumu, a najučestaliji je skvamocelularni karcinom.

Ključne riječi: Karcinom grlića materice; FIGO; skvamocelularni karcinom; adenokarcinom

UVOD

Rak grlića materice je u svijetu četvrti najčešći rak u žena [1].

Epidemiološka istraživanja ukazuju na vrlo jaku povezanost raka grlića materice sa polno prenosivim bolestima, određenim tipovima humanog papiloma virusa (16, 18, 31) i *Herpes simplex virusa*, tip II. Rizični faktori za nastanak raka su rani početak polnih odnosa, mijenjanje i veći broj partnera, te partneri koji su imali puno partnerica. U rizične grupe treba ubrojati žene sa velikim brojem porodaja i one koje su koristile oralne kontraceptive, kao i žene iz nižih socioekonomskih grupa, koje nikada nisu radile Papanicolaou test, žene sa displazijom i *Carcinoma in situ* grlića materice [2].

Preinvazivna bolest se obično detektuje tokom rutinskog cervikalnog citološkog pregleda. Invazivna bolest u početku takođe može biti asimptomatska. Rani simptom invazivnog cervikalnog karcinoma je najčešće abnormalno kontaktno vaginalno krvarenje. Bol u maloj karlici ili leđima, te simptomi vezani za mokračni mjeđuhri i crijeva najčešći su znaci uzna-predovale bolesti [3].

Sistem stadiranja je važan za određivanje proširenosti bolesti. Sistem za stadiranje karcinoma grlića materice je klinički i najčešće se koristi *Federation of Gynecology and Obstetrics staging sistem*. FIGO (2009.) je definisan kao najšire prihvaćena klinička klasifikacija za karcinome grlića materice. FIGO klasifikacija (2019.) je bazirana na pažljivim ginekološkim pregledima i rezultatima specifičnih radioloških studija i procedura [4].

Obilježje dobrog sistema stadiranja je mogućnost da definiše anatomska površinu koju zauzima rak kao i da bude prediktor ishoda preživljavanja. Sistem stadiranja karcinoma je evolutivni proces koji prati razvoj tehnologije koja poboljšava dijagnoze i liječenje, daje nove informacije o prognostičkim faktorima i podacima o ishodu bolesti. [5]

Terapija za pacijentice sa stadijumima IA-IIA je hirurška.

Pacijentice sa ranim stadijumom bolesti koje žele sačuvati fertilitet, a imaju tumor manji od 2, koji po definiciji nije mikroinvazivan, kandidati su za radikalnu vaginalnu traheletomiju (RVT). Lokalno uznapredovala bolest uključuje pacijentice sa stadijumima IIB-IVA. Radioterapija i hemoterapija predstavljaju standardni način liječenja za ove pacijentice. Standardni terapijski pristup za pacijentice koje imaju metastatsku bolest je hemoterapija [3].

Tabela broj 1. FIGO sistem stadiranja za karcinom grlića materice (2009.) [3]

FIGO sistem stadiranja za karcinom grlića materice	
Stadijum I	Tumor je ograničen na grlić materice (širenje na korpus ne treba da bude uzeto u obzir)
Stadijum IA	Invazivni karcinom koji se može dijagnostikovati samo mikroskopski, sa najdubljom invazijom ≤ 5 mm i najvećim širenjem ≤ 7 mm
Stadijum IA1	Izmjerena stromalna invazija od ≤ 3.0 mm u dubinu i širenje ≤ 7.0 mm.
Stadijum IA2	Izmjerena stromalna invazija od > 3.0 mm, a \leq od 5.0 mm sa širenjem ne većim od > 7.0 mm
Stadijum IB	Klinički vidljive lezije ograničene na grlić materice ili pre-klinički karcinom veći od stadija IA
Stadijum IB1	Klinički vidljiva lezija ≤ 4.0 cm u najvećoj dimenziji
Stadijum IB2	Klinički vidljiva lezija > 4.0 cm u najvećoj dimenziji
Stadijum II	Tumor koji vrši invaziju izvan uterusa, ali ne na pelvični zid, niti na donju trećinu vagine
Stadijum IIA	Bez invazije u paramtrij
Stadijum IIA1	Klinički vidljiva lezija ≤ 4.0 cm u najvećoj dimenziji
Stadijum IIA2	Klinički vidljiva lezija > 4 cm u najvećoj dimenziji
Stadijum IIB	Sa jasnom invazijom parametrija
Stadijum III	Tumor se širi do pelvičnog zida i / ili zahvata donju trećinu vagine i/ili dovodi do hidronefroze ili nefunkcionalnog bubrega

Stadijum IIIA	Tumor zahvata donju trećinu vagine, bez širenja na pelvični zid
Stadijum IIIB	Širenje do pelvičnog zida i/ili hidronefroza ili nefunkcionalni bubreg
Stadijum IV	Tumor se proširio izvan male karlice i zahvatio je (dokazanom biopsijom) mukozu bešike ili rektuma. Bulozni edem sam po sebi, ne dozvoljava da se slučaj označi stadijumom IV.
Stadijum IVA	Širenje tumora na okolne organe
Stadijum IVB	Širenje na udaljene organe

CILJ

Cilj rada je da se utvrди zastupljenost karcinoma grlića materice pri prvoj prezentaciji u vrijeme postavljanja dijagnoze.

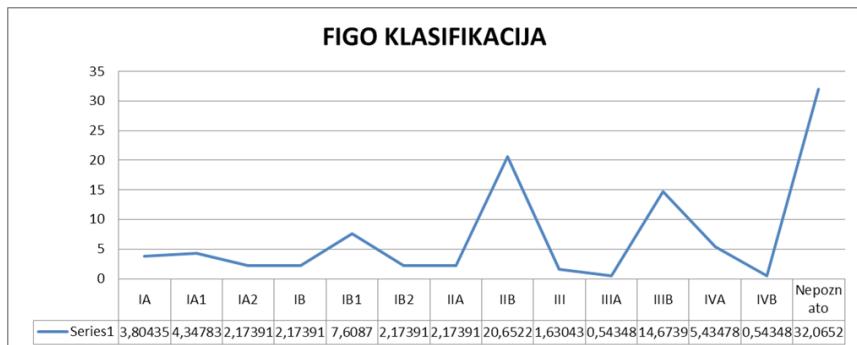
MATERIJALI I METODE

Studija je obuhvatila 184 pacijentice oboljele od karcinoma grlića materice. Sprovedeno je retrospektivno istraživanje u periodu od septembra 2018. do septembra 2019. godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske. Izvršen je uvid u konzilijarne odluke. Metodom deskriptivne statistike analizirani su prikupljeni podaci: FIGO stadijum u trenutku dijagnostikovanja bolesti, dob pacijentica, te patohistološki tip karcinoma grlića materice.

REZULTATI

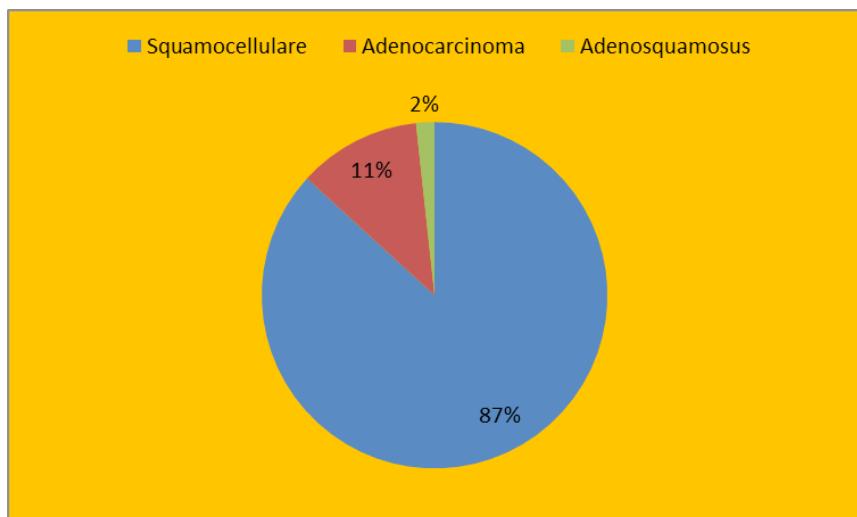
Od 184 pacijentice koje su prezentovane onkološkom konzilijumu, utvrđeno je da se bolest dijagnostikuje: u IA stadijumu kod 7 pacijentica (3,8%), u IA1 stadijumu kod 8 pacijentica (4,34%), u IA2 stadijumu kod 4 (2,17%), u IB stadijumu kod 4 (2,17%), u IB1 stadijumu kod 14 (7,6%), u IB2 stadijumu kod 4 (2,17%), u IIA stadijumu kod 4 (2,17%), u IIB stadijumu kod 38 pacijentica (20.65%), u III stadijumu kod 3 (1,63%), u

III A stadijumu kod 1 (0,54%), u II B stadijumu kod 27 (14,67%), u IVA stadijumu kod 10 (5,43%) i u IVB stadijumu kod 1 pacijentice (0,54%). (Slika 1.)



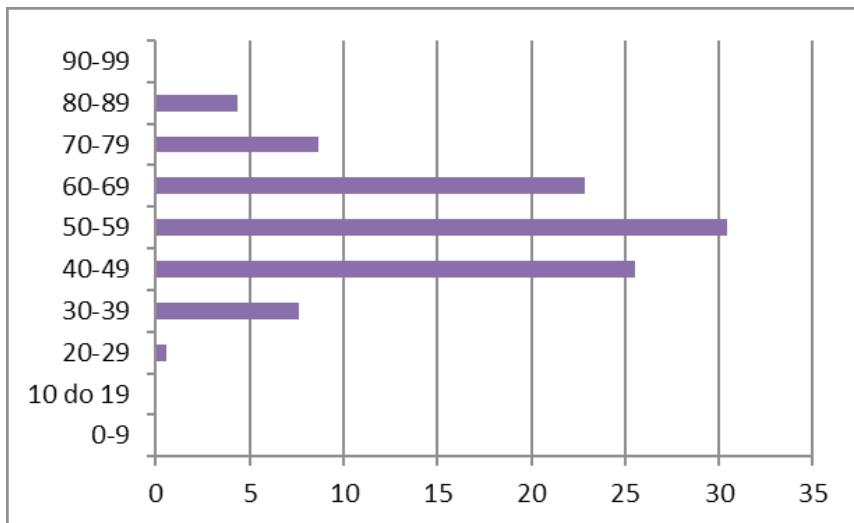
Slika 1. Zastupljenost karcinoma grlića materice po stadijumima pri prvoj prezentaciji bolesti u UKC RS

Najučestaliji tip karcinoma koji se javlja je skvamocelularni karcinom (87%) od kojeg boluje 151 pacijentica. Distribucija učestalosti pojedinih patohistoloških tipova karinoma grlića materice koji se javljaju u UKC RS nalazi se na slici broj 2.



Slika 2. Zastupljenost tipova karcinoma grlića materice

Srednja životna dob kod pacijentica u ovoj studiji je bila 55.73 godine. Najveći broj oboljelih žena je u dobi od 50 do 59 godina starosti, 56 pacijentica (30.43%). Dobna distribucija pacijentica oboljelih od karcinoma grlića materice je na slici 3.



Slika 3. Dobna distribucija pacijentica oboljelih od karcinoma grlića materice

DISKUSIJA

Rak grlića materice u svijetu je četvrti najčešći rak u žena [1].

Područja sa najvećom incidencijom su: Afrika, Srednja i Južna Amerika i Jugoistočna Azija, gdje rak grlića materice iznosi 20–30% svih malignih tumorâ. Nasuprot tome, u Sjevernoj Americi, Australiji, te sjevernoj i zapadnoj Evropi, to je 4–6% od svih karcinoma kod žena. Incidenca i mortalitet se stalno smanjuju u Evropskoj uniji (osim u Grčkoj i Španiji). To se može pripisati promjenama u izloženosti faktorima rizika (polne navike, genitalna higijena), te ranim otkrivanjem i programu ranog detektovanja [2].

Najmanja učestalost je u skupinama sa visokim stepenom monogamije u muškaraca i žena, a gdje nema prostitucije [2].

Prema sadašnjim saznanjima, primarnu prevenciju je moguće implementirati modifikovanjem polnog ponašanja. Nadalje je važno korištenje kondoma, što je u skladu sa preporukama za prevenciju AIDS-a i polno

prenosivih bolesti. Redovni ginekološki pregledi žena i uzimanje PAPA testa od početka polnog života, odnosno rano otkrivanje i liječenje premalignih lezija na grliću materice, od najveće su važnosti. S obzirom na rizično polno ponašanje mladih, stalna edukacija se nameće kao prioritet, uz redovne ginekološke i citološke preglede, te upotrebu vakcina [2].

Prema podacima GLOBOCAN-a za 2018. godinu, bilo je 569 847 (3.2%) novooboljelih od karcinoma grlića materice u svijetu. U tabeli 2 su prikazane incidence i mortalitet u pojedinim regionima svijeta.

Tabela 2. Incidencija karcinoma grlića materice u 2018. godini u svijetu (Summary, GLOBOCAN 2018)

Pojedini regioni svijeta	Slučajevi
Azija	315 346 (55.3%)
Afrika	119 284 (20.9%)
Evropa	61 072 (10.7%)
Južna Amerika	56 187 (9.9%)
Sjeverna Amerika	15 502 (2.7%)
Okeanija	2 456 (0.43%)

U Bosni i Hercegovini je otkriveno 556 (8.3%) slučajeva novooboljelih u 2018. godini, što karcinom grlića materice svrstava na 9. mjesto po broju oboljelih u odnosu na sve karcinome. Ovom studijom je utvrđeno da je približno jedna trećina tog broja oboljelih prezentovana onkološkom konzilijumu u UKC RS, 184 pacijentice.

Prema incidenci pojavljivanja novih slučajeva (8.3%, Summary GLOBOCAN 2018), možemo se svrstati u zemlje u razvoju, poput zemalja Južne Amerike (9.9%).

U razvijenim zemljama poput zemalja Sjeverne Amerike, incidencija karcinoma grlića materice je smanjena. U 2018. godini, broj novootkrivenih slučajeva je 15 502 (2.7%).

Zastupljenost skvamocelularnog karcinoma je između 80 i 90 % od svih tipova cervikalnog karcinoma u svijetu [4].

Adenokarcinom se javlja u 5–10 % slučajeva [6].

U ovoj studiji, takođe najveći broj pacijentica, 151 (87%), ima skvamocelularni karcinom grlića materice, dok adenokarcinom ima 20 pacijentica (10.86%).

Od 184 pacijentice koje su prezentovane onkološkom konzilijumu na Klinici za ginekologiju i akušerstvo UKC RS, utvrđeno je da je najučestaliji stadijum u kojem se dijagnostikuje oboljenje IIB stadijum, kod 38 pacijentica (20.65%).

ZAKLJUČAK

Ovom studijom je utvrđeno da se najveći broj pacijentica i dalje javlja na prvi pregled u inoperabilnim stadijumima bolesti (IIB) – 20.65%, o čemu svjedoče podaci koje smo dobili jednogodišnjim praćenjem rezultata oboljelih koje su se javile na GAK, UKC RS. Najzastupljeniji patohistološki tip karcinoma grlića materice je skvamocelularni karcinom, od koga boluje 151 pacijentica (87%).

Takva povećana incidencija javljanja karcinoma grlića materice kod žena je posljedica nedovoljno podignute svijesti populacije o datom oboljenju, neredovnog odlaska na ginekološke i cervikalne citološke preglede i nepostojanja udruženja žena oboljelih od karcinoma grlića materice, te nedostatka ranog otkrivanja bolesti.

LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, in press.
2. Duško Vulić, Nenad V. Babić (2011): *Hronične nezarazne bolesti*, Medicinski fakultet, Banja Luka.
3. Doc. dr sci. med. Semir Bešlija, prof. dr sci. med. Damir Vrbanec (2014): Medicinska /internistička onkologija, 1. Izdanje. Sarajevo.
4. Bhatla N, Berek S. J, Fredes Cuello M, Denny A. L, Grenman S, Karunaratne K, Kehoe T. S, Konishi I, Olawaiye B. A, Prat J, Sankaranarayanan R. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. 2019.
5. DeVita, Hellman, and Rosenberg's (2009): *Cancer, Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology)* 8th edition.
6. Branislava Jakovljević i saradnici (2015): *Osnove kliničke onkologije sa radioterapijom*, Medicinski fakultet. Banja Luka.

REPRESENTATION OF CERVICAL CANCER IN STAGES AT FIRST DISEASE PRESENTATION AT UNIVERSITY CLINICAL CENTER OF REPUBLIC OF SRPSKA

Jovana Draganović, Bojana Lazić

jovana.draganovic@hotmail.com

Mentor: Prof. Zdenka Gojković

Oncology Clinic, University Clinical Center of Republic of Srpska

Faculty of Medicine

University of Banja Luka

Sažetak

Introduction: Cervical cancer is the second most common cancer in women. According to GLOBOCAN data for 2018, there were 569 847 (3.2%) new cases of cervical cancer in the world. In Bosnia and Herzegovina there were 556 (8.3%) new cases of cervical cancer in 2018. The FIGO system is defined as the most widely accepted clinical classification for cervical cancer.

Aim: The aim of the paper is to define the representation of cervical cancer per staging at the first disease presentation at the University Clinical Center of the Republic of Srpska at the time of diagnosing the disease.

Material and Methods: This study included a total of 184 patients, who were treated at the Clinic of Gynecology and Obstetrics at the University Clinical Center of the Republic of Srpska, from September 2018 to September 2019. According to the medical documentation, we analyzed the following data: the FIGO staging at the time of diagnosing, age and pathohistological type of cervical cancer.

Results: Out of 184 patients who were treated at the Clinic for Gynecology and Obstetrics, it is determined that cervical cancer is diagnosed at: IA stage in 7 patients (3.8%), IA1 stage in 8 patients (4.34%), IA2 stage in 4 (2.17%), IB stage in 4 (2.17%), IB1 stage in 14 (7.6%), IB2 stage in 4 (2.17%), IIA stage in 4 (2.17%), IIB stage in 38 patients (20.65%), III stage in 3 (1.63%), IIIA stage in 1 (0.54%), IIIB stage in 27 (14.67%), IVA stage in 10 (5.43%) and IVB stage in 1 patient (0.54%). The most frequent pathohistological type of cervical cancer is squamocellular cancer (82%), which was diagnosed in 151 patients. The biggest number of women with cervical cancer is at the age of 50 to 59, which is the case with 56 patients (30.43%).

Conclusion: At the University Clinical Center of the Republic of Srpska, the incidence of cervical cancer is still high. Majority of women comes to the first examination at the IIB stage of the disease and the most frequent pathohistological type of cancer is squamocellular type.

Keywords: cervical cancer; FIGO staging; squamocellular type; adenocarcinoma

KVANTITATIVNI DINAMIČKI FAZNO-KONTRASTNI MAGNETNO REZONANTNI IMIDŽING U KOMUNIKANTNOM HIDROCEFALUSU

Nina Vico

nina.vico@gmail.com

Mentor: prof. dr Miloš Lučić

Katedra za radiologiju

Medicinski fakultet

Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Uvod: Vizuelizacija anatomske i patološke endokranijalne likvorske prostorne je izuzetno unapredena uvođenjem magnetno rezonantnog imidžinga (MRI) u sklop dijagnostičkih procedura. Primena tehnički različitih, pre svega fazno-kontrastnih sekvenci, omogućila je semikvantitativnu i kvantitativnu analizu likvorskog protoka.

Cilj: Utvrđiti pretpostavljene razlike u vrednostima protoka i ukupnog protoka likvora, kao i srednjih vrednosti volumena protičućeg likvora i maksimalne brzine protoka likvora unutar cerebralnog akvedukta (CA) u eksperimentalnoj grupi ispitanika sa komunikantnim hidrocefalusom (KH), u poređenju sa vrednostima u kontrolnoj grupi zdravih volontera bez hidrodinamskog poremećaja (BHP).

Materijal i metode: U 31 ispitanika sa KH i 20 dobno odgovarajućih zdravih volontera bez hidrodinamskog poremećaja (BHP), načinjen je MRI pregled endokranijuma na uređaju jačine 3T, upotrebom EKG sinhronizovane fazno-kontrastne FLASH 10 through-plane sekvence, pozicionirane perpendikularno na cerebralni akvedukt. U cilju kvantifikacije parametara likvorskog toka, dobijene studije su analizirane pomoću Segment (v.1.8R0931), sveobuhvatnog slobodno dostupnim softverskim paketom za analizu medicinskih/kardiovaskularnih slika.

Rezultati: Utvrđene su signifikantno više srednje vrednosti protoka likvora u oba smera u KH grupi u odnosu na kontrolnu BHP grupu ($p<0,05$), sa signifikantno povišenim srednjim vrednostima ukupnog protoka likvora u KH grupi u odnosu na kontrolnu BHP grupu ($p<0,05$). U KH grupi, primetili smo da je ukupni protok likvora bio većinski kaudo-kranijalnog usmerenja, dok je u kontrolnoj BHP grupi dominantno kranio-kaudalnog smera. Srednje vrednosti volumena protičućeg likvora značajno su veće u KH grupi u odnosu na BHP grupu u oba smera i u ukupnom volumenu ($p<0,05$). Maksimalne brzine protoka likvora kaudo-kranijalnom smeru značajno su više u ispitivanoj KH grupi u odnosu na kontrolnu BHP grupu ($p<0,05$).

Zaključak: Fazno-kontrastno dinamičko MR kvantitativno ispitivanje likvorskog protoka unutar cerebralnog akvedukta omogućava diferencijaciju i postavljanje pouzdane dijagnoze komunikantnog hidrocefala.

Ključne reči: MRI; fazno-kontrastni MRI; komunikantni hidrocefalus; protok likvora.

UVOD

Vizuelizacija anatomske i patološke endokranijalne likvorskog prostora je izuzetno unapredena uvođenjem magnetno rezonantnog imidžinga (MRI) u sklop dijagnostičkih procedura. Napretkom novorazvijenih MRI sekvenci i tehnika, omogućen nam je dragocen uvid u veliki broj poremećaja likvorskog toka, otvarajući novo poglavje u dijagnostici hidrocefala, omogućujući nam bolje poznavanje i pristup u ispitivanju likvorske cirkulacije [1,2].

Primena tehnički različitih, pre svega fazno-kontrastnih sekvenci omogućile su dinamički prikaz likvorskog toka „real-time“ kinematografskim (CINE) tehnikama, koje ne samo da su u stanju da kvalitativno procene i prikažu fiziološke i patološke oblike likvorske cirkulacije, već i da sprovođe semikvantitativnu i kvantitativnu analizu likvorskog protoka [3].

Dijagnostički podaci dobijeni ovim tehnikama od velike su koristi u planiranju lečenja i praćenju stanja u bolesnika sa hidrocefalom, ali i za postizanje dijagnoze i planiranje terapije u bolesnika sa ostalim poremećajima likvorskog protoka [4].

Fiziološka hidrodinamika likvora

Endokranijum predstavlja prostor ograničen kostima lobanje, a njegovu unutrašnjost ispunjavaju moždane strukture, cerebrospinalna tečnost, odnosno likvor i krv u endokranijalnim arterijskim i venskim krvnim sudovima. Volumen endokranijuma iznosi 1600 do 1700 ml, od čega likvor čini 10%, odnosno oko 150ml. U subarahnoidalnim prostorima se nalazi oko 30ml cerebrospinalne tečnosti, u moždanim komorama oko 40ml, dok se ostatak nalazi u subarahnoidalnim prostorima i cisternama unutar endokranijuma, ali i intraduralno oko celovite kičmene moždine [1, 5, 6]. Funkcija likvora je višestruka, pre svega mehanička zaštita mozga u njegovom tvrdom koštanom oklopu te ne dolazi do njegovog oštećenja prilikom udara i potresa, regulacija intrakranijalnog pritiska, metabolizma i hidriranja mozga. Likvor takođe ima važnu ulogu u odstranjivanju proteina i raspadnih produkata u toku oporavka od povrede ili ishemije/hemoragijske, kao i u dostavljanju različitih hormona i nutrijenata neophodnih za funkcionisanje i razvoj mozga [7,8]. Fiziološka hidrodinamika obuhvata procese stvaranja, cirkulacije i apsorpcije cerebrospinalne tečnosti.

Stvaranje likvora

Uopšteno je prihvaćeno da se dnevno produkuje 15–20ml/h likvora. Glavno pitanje koje se postavlja jeste šta se dešava kod varijacija u fiziološkim i patološkim stanjima. Pitanje mesta stvaranja ukupnog volumena likvora je još uvek nepoznato. Postoje teorije o stvaranju likvora u horoidnim pleksusima (*plexus choroideus*) unutar sve četiri moždane komore, sa najvećim delom u lateralnim komorama, zasnovane na ranim istraživanjima posmatranja horoidog pleksusa u operacijama, studijama na izolovanim komorama koje sadrže horoidni pleksus, kao i posmatranja kakve posledice nastaju prilikom odstranjivanja pleksusa horideusa. [9] Novije teorije zasnovane na istraživanjima rađenim na izolovanim moždanim komorama sa i bez horoidnog pleksusa ukazuju na druga mesta stvaranja likvora, pokazujući postojanje vankomornog izvora stvaranja likvora. Aktuelno se smatra realnom pretpostavkom da likvorska tečnost ulazi u komorni sistem sekrecijom preko cele ependimalne membrane, dolazeći neposredno iz moždanog tkiva kroz perivaskularne prostore, koji okružuju krvne sudove koji ulaze u mozak [8].

Kretanje likvora

Dosad poznata saznanja o kretanju likvora govore o pulsatilnom protoku duž moždanih komora i masenom protoku od ekstrakomornih likvorskih prostora do mesta apsorpcije. Likvor se naime iz lateralnih komora kreće ka trećoj moždanoj komori kroz interventrikularne (Monroove) foramene put Silvijusovog akvedukta (cerebralnog akvedukta) ka četvrtoj moždanoj komori. Odavde likvor napušta četvrtu moždanu komoru kroz dva lateralna otvora (Luškinove aperture) i jedan medijalni otvor (Mažendijeve aperture), odakle, napuštajući komorni sistem, ulazi u cerebelomedularnu cisternu, a odatle, masenim tokom u subarahnoidalne prostore na malomoždanom i velikomoždanom konveksitetu i oko kičmene moždine [1,6,9]. Prema sadašnjim saznanjima, smatra se da većinski likvor teče naviše, prema subarahnoidalnim prostorima velikog mozga, gde se nalazi veliki broj arahnoidalnih granulacija, gde bi trebalo biti pretpostavljeno mesto njegove apsorpcije [9]. Često postavljano pitanje koji je razlog i koji su faktori ovakvog kretanja likvora, danas biva prevashodno prihvaćeno mišljenjem zasnovanim na jednačini statickog ekvilibrrijuma, odnosno na Monro-Kelijevoj doktrini, a koje podrazumeva da je brzina likvorskih pulsacija uslovljena cerebralnom ekspanzijom u centrifugalnom i centripe-

talnom smeru uzrokovanim pridolaženjem krvi u toku srčane akcije [10]. Naime, smatra se da se tokom sistole povećava volumen krvi u krvnim sudovima mozga, te dolazi do njegovog proporcionalnog širenja. Centripetalna ekspanzija podiže pritisak u komorama, što za posledicu ima kretanje pulsatilno likvora duž komornog sistema put kaudalno, ka Mažendijevom i Luškinim otvorima. Merenjem pomoću MR, ustanovljeno je da prilikom sistole dolazi do smanjivanja zapremina lateralnih ventrikula za 10–20%.

S druge strane, centrifugalnim širenjem dolazi do kompresije spoljašnjih likvorskih prostora, što uslovljava maseno kretanje likvora [1, 9, 11]. Postojanje razlike između pritiska subarahnoidalnog prostora i gornjeg sagitalnog sinusa preko 1,5 mmHg, kao i nešto niži pritisak u venskim sinusima, uslovljava prelazak viška tečnosti u vensku cirkulaciju [5, 12]. U toku dijastole, likvorski tok je reverzan i usmeren je ascendentno, odnosno put kranijalno [1, 9].

Apsorpcija likvora

Prema današnjim shvatanjima, apsorpcija likvora se odvija preko arahnoidalnih resica (*villi arachnoidales*) unutar arahnoidalnih granulacija, koje imaju ulogu jednosmernih ventila čija se drenaža vrši na osnovu razlike pritiska likvora i venskih sinusa. Međutim, pitanje apsorpcije likvora je još uvek nedovoljno poznato. Apsorpcija preko arahnoidalnih resica se smatra delimično tačnom, pogotovo ako uzmemo u obzir da ove strukture ne postoje kod mnogih sisara, kao ni kod ljudskog novorođenčeta, a u kojih se apsorpcija likvora nesmetano odvija. [9]

Iako je jasno da fiziološko kretanje likvora nije dovoljno poznato i ispitano, posledice poremećaja na nivou stvaranja, cirkulacije ili apsorpcije cerebrospinalne tečnosti dovode do kompleksnih patoloških disbalansa i procesa koji su ispoljeni različitom kliničkom simptomatologijom, a često rezultuju uvećanjem likvorskih prostora [1, 9, 13].

Definicija poremećaja hidrodinamike likvora

Hidrocefalus se u skladu sa aktuelnim stanovištima definiše kao povećanje volumena moždanog komornog sistema usled nagomilavanja likvora (grč. „*hydros*” – voda; „*cephalos*” – glava). Savremena naučna saznanja govore u prilog da hidrocefalus nije samostalan klinički entitet, već predstavlja složeni patofiziološki kompleks sa različitim varijacijama. Iako se o preciznoj definiciji hidrocefala još uvek diskutuje, možda bi najade-

kvatnija definicija bila: „Hidrocefalus nije samostalna patološka bolest nego patofiziološko stanje poremećene dinamike cerebrospinalne tečnosti sa mnogo različitih kategoričkih grupa“ [14]. Hidrocefalus može nastati usled različitih uzroka, koji mogu biti urođeni (kongenitalni) ili stičeni. Najčešći i opšteprihvaćeni etiološki faktori za nastanak hidrocefala prikazani su u tabeli 1. [15]

Tabela 1. Najčešći uzroci hidrocefala

Urodene kongenitalne malformacije	Stečeni uzroci nastanka
<ul style="list-style-type: none"> • Opstrukcija akvedukta • Arnold Chairi malformacija • Dandy-Walker sindrom • Benigne intrakranijalne ciste • Galenova aneurizma • Kongenitalne infekcije centralnog nervnog sistema • Kraniofacijalne anomalije 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumori i ciste (zadnja lobanska jama, treća komora, bočne komore, tumori horoidnog pleksusa...) • Inflamacije (meningitis, granulomatozna stanja, sarkoidoza) • Blokade na nivou apsorpcije (intrakranijalna krvarenja i dr.)

Podela, odnosno klasifikacija hidrocefala predstavlja drugi suštinski problem, izuzetno je kompleksna i aktuelno se vrši na osnovu različitih i ne potpuno doslednih i poklapajućih kriterijuma. Imajući u vidu da dilatacija moždanih komora može dovesti do ispoljavanja različitih neuroloških kliničkih simptoma, jedan od uobičajenih i klinički bitnih kriterijuma za postavljanje dijagnoze hidrocefala je i porast intrakranijalnog pritiska, koji iako je uglavnom prisutan, nije i opredeljujući kriterijum u postavljanju dijagnoze hidrocefala [14].

Utoliko se u odnosu na ispoljenu kliničku sliku hidrocefalus deli na:

- okultni, kod kojeg nema prezentacije znaka povišenog intrakranijalnog pritiska; i
- aktivni, u kojem postoji znaci povišenja intrakranijalnog pritiska [1].

U odnosu na način ispoljavanja, dužinu trajanja i efekte na centralni nervni sistem, hidrocefalus se može podeliti na:

- akutni hidrocefalus (većinski prouzrokovani intraventrikularnom opstrukcijom kretanja cerebrospinalne tečnosti, odnosno likvora); i

- hronični hidrocefalus (koji može imati i okultni početak u sklopu komunikantnog hidrocefalusa sa dugotrajnim efektom na moždane strukture, ali obuhvata i hronični opstruktivni hidrocefalus) [16].

Najvažnija podela hidrocefalusa ipak počiva na odnosu njegovog patofiziološkog mehanizma nastanka, te se, prema aktuelno prihvaćenoj Greitzovoj teoriji hidrodinamskog protoka, hidrocefalus deli na:

- opstruktivni, u kojem postoji prepreka kretanju likvora duž fizioloških likvorskih trasa unutar komornog sistema, i
- neopstruktivni, u kojem ne postoji prepreka kretanju likvora unutar fizioloških trasa komornog sistema, već nastaje usled hiperprodukcije likvora [16].

Iako je dugi niz godina prevladavalo mišljenje da se opstruktivni hidrocefalus dalje razdvaja na nekomunikantni, u kojem postoji stenoza ili opstrukcija kretanju likvora duž fizioloških likvorskih trasa unutar komornog sistema u vidu stenoze i/ili opstrukcije (najčešće na nivou cerebralnog akvedukta), i komunikantni hidrocefalus, u kojem ne postoji prepreka kretanju likvora unutar unutrašnjih fizioloških trasa komornog sistema, ali postoji opstrukcija resorpcije likvora, danas je prihvaćeno mišljenje da su nekomunikantni hidrocefalus i opstruktivni hidrocefalus, kao i komunikantni i neopstruktivni hidrocefalus verovatni sinonimi, imajući u vidu da je disbalans između povećane volumenske produkcije i smanjene resorpcije likvora najverovatnije međusobno uslovljen i zavistan, i ne dešava se samo na nivou horoidnog pleksusa, odnosno subaraknoidalnih cisterni i arahnoidalnih granulacija, već endotela kapilarnog sistema celovitog mozga [8].

Ipak, funkcionalna podela hidrocefalusa od izuzetnog je značaja sa aspekta kliničkog praćenja i odabira najadekvatnijeg i maksimalno individualizovanog terapijskog pristupa u bolesnika sa hidrocefalusom, i u kliničkoj praksi se najčešće svodi na uvećanje komornog sistema usled povećanja likvorskog volumena usled hiperprodukcije likvora (redak entitet), smanjene apsorpcije likvora ili opstrukcije likvorskog protoka kroz komorni sistem, pri čemu su komore najčešće neproporcionalno uvećane u komparaciji sa moždanim sulkusima [1, 16, 17].

Komunikantni hidrocefalus

Komunikantni hidrocefalus, koji se u skladu sa savremenim saznanjima u suštini više ne razlikuje od neopstruktivnog hidrocefalusa, manifestuje se globalnim uvećanjem komornog sistema u kojem ne postoji prepreka kretanju likvora unutar fizioloških likvorskih trasa komornog sistema,

ali postoji prepreka na nivou smanjenja/nemogućnosti ili disbalansa van komornog sistema u smislu povećane produkcije likvora i/ili smanjene apsorpcije likvora [14].

Iako je konstatovano da su u hidrocefalu načelno i najčešće moždane komore neproporcionalno uvećane u odnosu na moždane sulkuse, u komunikantnom hidrocefalu su često i moždane komore i moždani sulkusi uvećanog volumena usled izostanka povećanja intrakranijalnog pritiska, što je tipična slika atrofije mozga. Utoliko je razlikovanje atrofije sa ventrikulomegalijom od komunikantnog hidrocefala od izuzetnog kliničkog značaja [16,17].

Redak entitet predstavlja neopstruktivni, odnosno hipersekrecioni hidrocefalus za koji se smatra da nastaje usled pojačane sekrecije likvora u horoidnim pleksusima lateralnih komora, obično kao posledica prisustva papiloma horoidnog pleksusa. Danas se smatra da ovaj oblik hidrocefala nije samostalan entitet, s obzirom na to da hidrodinamski disbalans može uključiti hipersekreciju verovatno samo kao jednu od komponenti nastanka komunikantnog hidrocefala [14,19].

Stoga komunikantni hidrocefalus suštinski može biti uzrokovani intra-ventrikularnim i ekstraventrikularnim uzrocima. Pod intraventrikularnim uzrocima smatraju se problemi u reapsorpciji likvora, dok se pod ekstra-ventrikularnim uzrocima smatraju posledice hernijacije cerebelarnih tonzila kroz *foramen magnum* [20].

Poseban entitet koji pripada komunikantnom hidrocefalu je hidrocefalus normalnog pritiska (NPH; engl. *Normal Pressure Hydrocephalus*) koji se simptomatološki manifestuje Hakim/Adamsovim trijasom, koji obuhvata poremećaj hoda, inkontinenciju mokraće i progresivni razvoj demencije [16]. Kao i u komunikantnom hidrocefalu uopšte, i uzroci NPH mogu biti traume, infekcije, subarahnoidalna krvarenja, i drugo, ali se kod velikog broja bolesnika uzrok ne može otkriti. Pojedini autori smatraju da se u osnovi idiopatskog komunikantnog hidrocefala i NPH nalazi poremećaj u sastavu likvora, koji posledično usled povećanja proteinskog sadržaja dovodi do blokade likvorske apsorpcije, te se zbog toga ponekad nalazi i naziv ekstraventrikularni opstruktivni hidrocefalus koji dovodi do povećanja komornog sistema i inicijalnog povećanja intrakranijalnog pritiska sa sledstvenim hroničnim atrofijskim sekvelama i smanjenjem intrakranijalnog pritiska [15, 21].

Zbog nemogućnosti jasne kliničke diferencijacije atrofije i komunikantnog hidrocefala, pogovato NPH, čije se napredovanje može terapijski zbrinjavati neurohirurškim likvorskim preusmeravanjem plasiranjem

ventrikuloperitonealnih ili ventrikuloatrijalnih šantova sa uspešnošću u 50–60% slučajeva, rana i pouzdana dijagnoza koju omogućavaju MRI tehnike su od ključnog značaja [16].

Imajući u vidu da je aktuelno razumevanje intakranijalnog protoka likvora i praćenje uzroka i nastanka hidrodinamskih poremećaja likvorske cirkulacije ograničeno nedostatkom pouzdanih dijagnostičkih metoda i mogućnosti prikazivanja podataka na adekvatan, biofizički potpuno egzaktan način, a u svetu još uvek nedovoljnog poznavanja patologije i fiziologije sveobuhvatne uloge, nastanka, kretanja i apsorpcije moždane tečnosti, a polazeći od pretpostavke da bi se kvantifikacijom parametara likvorske hidrodinamike mogle ustanoviti vrednosti koje razdvajaju komunikantni hidrocefalus od normalnih parametara likvorskog protoka u zdravih volontera upotrebom odgovarajućeg softverskog paketa, za cilj ovog istraživanja postavljeno je uočavanje postojanja značajnih promena parametara likvorskog protoka na nivou cerebralnog akvedukta, koji obuhvataju ukupni protok likvora, prosečnog volumena protičućeg likvora i maksimalne brzine protoka likvora kroz cerebralni akvedukt upotrebom dinamičkih fazno-kontrastnih MRI studija u ispitanika sa komunikantnim hidrocefalusom.

MATERIJAL I METODE

Ispitanici

Istraživanje retrospektivnog karaktera obavljen je u Centru za imidžing dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici i obuhvatalo je eksperimentalnu grupu sačinjenu od 31 ispitanika, 16 muškog i 15 ženskog pola, prosečne starosti od $61,84 \pm 18,49$ godina (opseg od 18 do 84 godina, medijana = 47 godina), u kojih je izvršen MR pregled endokranijuma sa dinamičkim MR ispitivanjem cirkulacije likvora po utvrđenom i istovetnom protokolu zbog postojanja komunikantnog hidrocefalusa (KH). Kontrolna grupa obuhvatila je 20 zdravih volontera, 12 muškog i 8 ženskog pola, bez hidrodinamskih poremećaja likvorske cirkulacije (BHP), odgovarajuće dobne distribucije (engl. *age-matching*), prosečne starosti od $59,7 \pm 20,05$ (opseg od 19 do 83 godine, medijana = 51 godina)

Metode

Dinamičko MR ispitivanje cirkulacije likvora načinjeno je u Centru za imidžing dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj

Kamenici , na MR uređaju *Simens Trio Tim*, jačine magnetnog polja od 3 Tesla (Siemens, Erlangen. Nemačka) upotreboom cirkularno polarizovanog kalema za glavu. Pre svakog pojedinačnog dinamičkog MR ispitivanja cirkulacije likvora, načinjen je orientacioni pregled endokranijuma upotreboom rutinskog protokola koji sadrži sledeće sekvence:

- Gradient Recalled Echo (GRE) T1-weighted (w) u sagitalnoj ravni sa sledećim tehničkim parametrima : TR 270ms, TE 6ms, debljina preseka 5mm , FOV 250mm, matriks 192x256; Turbo Spin Echo (TSE) T2w/FLAIR u transverzalnoj ravni (TR 4000 msec, TE 93/19 msec , debljina preseka 5–6 mm, FOV 250mm, matriks 192x256);
- TSE T2w u koronalnoj ravni (TR 4000 msec, TE 93/19 msec, debljina preseka 3 mm, FOV 250mm, matriks 192x256) paralelno sa pravcem moždanog stabla, na koju se pozicioniraju RETRO FISP 2D sekvence u mediosagitalnoj ravni;
- TSE T2w u sagitalnoj ravni (TR 4000 msec, TE 93/19 msec, debljina preseka 3 mm, FOV 250mm, matriks 192x256), na koju se pozicioniraju RETRO FISP 2D sekvence pod uglom od 90° na cerebralni akvedukt; i
- opcionalno, TSE T2W SPACE i 3D CISS, kao i GRE T1W i/ili SE T1W sekvence u ravnima na posebnu regiju od interesa, sa ili bez upotrebe paramagnetnog kontrastnog sredstva (Gadolinium-DTPA).

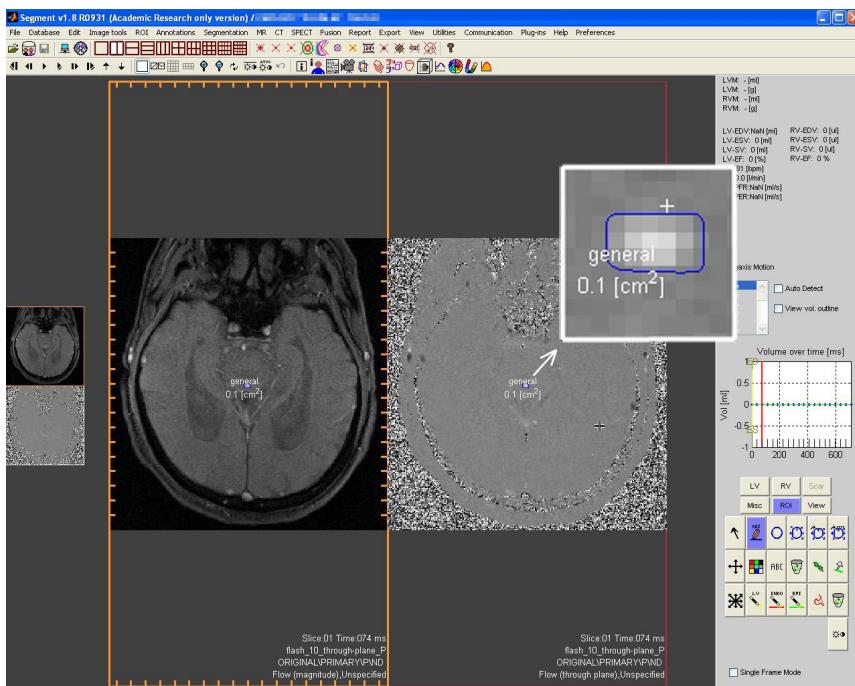
Dinamičko MR ispitivanje cirkulacije likvora obavljeno je tehnikom faznog kontrasta uz korišćenje sekvence na fiksiranim pozicijama preseka u mediosagitalnoj ravni i perpendikularno na ravan cerebralnog akvedukta sa sledećim karakteristikama:

- Retrospective ECG gated Fast Low-Angle Shot (FLASH) 10 in-plane, u sagitalnoj ravni: TR 38,6 msec, TE 11,6 msec, flip angle (FA) 10° , debljina preseka 4 mm, FOV 240, matriks 192x256, akvizicija 1;
- Retrospective ECG gated FLASH 10 through-plane, u paraaksijalnoj, odnosno perpendikularnoj ravni na cerebralni akvedukt: TR 36,2 msec , TE 10,4 msec, FA 10° , FOV 200, debljina preseka 4 mm, matriks 256x256, akvizicija 1.

Nakon interpretacije obema sekvencama, dobija se od 16 do 32 pojedinačne slike, koje se nakon kompjuterske rekonstrukcije prikazuju u kinematografskom (CINE) formatu zatvorene petlje (engl. *closed-loop*), pri čemu je FLASH 10 trough-plane sekvenca u perpendikularnoj ravni u

nivou cerebralnog akvedukta korišćena je za merenje ukupnog protoka i srednje brzine protoka likvora.

Dobijene slike su naknadno analizirane slobodno dostupnom softver-skom aplikacijom *Segment v1.8 R09311* (<http://segment.heiberg.se>), koja omogućava analizu MR slika kretanja fluida u kardiovaskularnom i drugim sistemima u skladu sa DICOM (engl. *Digital Imaging and Communication in Medicine*) formatom slike u automatski ili manuelno označenom regionu od interesa (ROI; engl. *region of interest*). Kako je smer kretanja krvi u arterijskim krvnim sudovima centrifugalan, odnosno suprotan od smera kretanja likvora kroz akvedukt, samim tim program kranio-kaudalni smer toka likvora registruje kao negativan, a kaudo-kranijalni smer kao pozitivan. Kao ROI zona manuelno je označeno područje cerebralnog akvedukta. (Slika br. 1)



Slika 1. Segment v.1.8 R0931 (ROI pozicioniran na cerebralni akvedukt)

Rezultati su predstavljeni kao srednje vrednosti \pm standardne devijacije ($\bar{x} \pm SD$), dok je statistička obrada dobijenih podataka obavljena Studentovim T-testom, pomoću softverskog paketa SPSS v.17. Statistička značajnost ustanovljena je na nivou $p < 0,05$.

REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 23 (45,1%) ispitanika ženskog i 28 (54,9%) ispitanika muškog pola, bez statistički značajne razlike u polnoj distribuciji ($p > 0,05$). Dobna distribucija ispitanika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi je odgovarajuća i poklapajuća , bez statistiki značajne razlike ($p > 0,05$).

Rezultati analize vrednosti protoka likvora u kranio-kaudalnom smeru, kaudo-kranijalnom smeru i ukupnog protoka likvora kroz cerebralni akvedukt u eksperimentalnoj (KH) i kontrolnoj grupi (BHP) prikazani su u tabeli br. 2.

Tabela 2. Srednje vrednosti protoka likvora (\pm standardna devijacija) u kranio-kaudalnom smeru, kaudo-kranijalnom smeru i ukupnog protoka likvora kroz cerebralni akvedukt u eksperimentalnoj (KH) i kontrolnoj grupi (BHP), izraženi u ml/s.

Protok likvora (ml/s)	Bez HD poremećaja (BHP)	Komunikantni hidrocefalus (KH)	Statistička značajnost (p)
Kranio-kaudalni smer	$-0,004 \pm 0,003$	$-0,007 \pm 0,006$	$p=0,016$
Kaudo-kranijalni smer	$+0,003 \pm 0,004$	$+0,009 \pm 0,005$	$p=0,010$
Ukupan protok	$-0,002 \pm 0,003$	$+0,006 \pm 0,015$	$p=0,017$

Statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe ustanovljena je u protoku likvora kranio-kaudalnog usmerenja ($p < 0,05$), kao i u protoku likvora u kaudo-kranijalnom smeru ($p < 0,05$), rezultujući u statistički značajnoj razlici i u vrednostima ukupnog protoka likvora kroz cerebralni akvedukt ($p < 0,05$).

Rezultati analize vrednosti volumena protičućeg likvora kroz cerebralni

Tabela 3. Srednje vrednosti volumena protičućeg likvora kroz cerebralni akvedukt (\pm standardna devijacija) u kranio-kaudalnom smeru, kaudo-kranijalnom smeru i ukupnog volumena likvora u eksperimentalnoj (KH) i kontrolnoj grupi (BHP), izraženi u l/min.

Volumen protičućeg likvora (l/min)	Bez HD poremećaja (BHP)	Komunikantni hidrocefalus (KH)	Statistička značajnost (p)
Kranio-kaudalni volumen	-0,062 \pm 0,065	-0,088 \pm 0,060	p=0,023
Kaudo-kranijalni volumen	+0,056 \pm 0,052	+0,097 \pm 0,065	p=0,015
Ukupan volumen	-0,021 \pm 0,032	+0,041 \pm 0,036	p=0,048

akvedukt u kranio-kaudalnom smeru, kaudo-kranijalnom smeru i ukupnog volumena likvora u eksperimentalnoj (KH) i kontrolnoj grupi (BHP) prikazani su u tabeli br. 3.

Statistički značajna razlika u vrednostima volumena protičućeg likvora između eksperimentalne i kontrolne grupe utvrđena je za kako za ukupni volumen protičućeg likvora kroz cerebralni akvedukt ($p<0,05$), tako i za vrednosti volumena protičućeg likvora u kranio-kaudalnom smeru ($p<0,05$), te za vrednosti volumena protičućeg likvora u kaudo-kranijalnom smeru ($p<0,05$).

Rezultati analize vrednosti maksimalne brzine protoka likvora kroz cerebralni akvedukt u kranio-kaudalnom smeru i kaudo-kranijalnom smeru u eksperimentalnoj (KH) i kontrolnoj grupi (BHP) prikazani su u tabeli br. 4.

Iako su apsolutne vrednosti evidentno veće, nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u maksimalnoj brzini protoka likvora u kranio-kaudalnom smeru kroz cerebralni akvedukt između eksperimentalne i kontrolne grupe ($p>0,05$), ali je u kaudo-kranijalnom smeru ustanovljeno postojanje statistički značajne razlike u maksimalnoj brzini protoka likvora kroz cerebralni akvedukt ($p<0,05$).

Tabela 4. Vrednosti maksimalne brzine protoka likvora kroz cerebralni akvedukt u kranio-kaudalnom smeru i kaudo-kranijalnom smeru (\pm standardna devijacija) u eksperimentalnoj (KH) i kontrolnoj grupi (BHP), izražene u cm/s.

Maksimalna brzina protoka likvora (cm/s)	Bez HD poremećaja (BHP)	Komunikantni hidrocefalus (KH)	Statistička značajnost (p)
Kranio-kaudalni smer	-7.170 ± 2.351	-8.009 ± 2.775	$p=0,072$
Kaudo-kranijalni smer	$+6.576 \pm 2.459$	$+8.270 \pm 2.519$	$p=0,031$

DISKUSIJA

Iako je u poslednje dve decenije došlo do značajnog unapređenja saznanja o stvaranju, cirkulaciji i apsorpciji likvora, i dalje postoje velike praznine u našem razumevanju bazične fiziologije i patoloških varijacija likvorske cirkulacije sa, posledično, krucijalnim manjkavostima u pouzdanosti danas dostupne dijagnostike i adekvatnosti terapijskog pristupa bolesnicima sa poremećajima likvorske hidrodinamike [1, 22].

Fazno-kontrastni dinamički magnetno rezonantni imidžing danas se koristi ne samo za praćenje protoka krvi, već je prihvaćen i uspešno korišćen u proceni protoka cerebrospinalne tečnosti, odnosno likvora u hidrodiamskim poremećajima različitih uzroka [1, 9], uključujući i komunikantni hidrocefalus [23].

Imajući u vidu da ukupni protok likvora predstavlja rezultantu kaudalnog i kranijalnog protoka, dok njegovo usmerenje zavisi od dominantnog usmerenja likvorskog toka, održana prolaznost cerebralnog akvedukta u obe grupe prepostavlja da veći deo likvora odlazi kroz izlazne otvore u subarahnoidalne prostore, gde likvor biva resorbovan, dok se mali deo враћa ka trećoj komori, te je ukupni protok u zdravim volonterima očekivano prevlađujuće kranio-kaudalnog usmerenja [24–26].

Na osnovu naših rezultata, razlike u prevlađujućem usmerenju toka likvora su evidentne i statistički značajne, i ovaj protok je većinski fizio-loškog kranio-kaudalnog usmerenja u kontrolnoj grupi, odnosno u ispitanika bez hidrodiamskih poremećaja, dok je u eksperimentalnoj grupi,

odnosno grupi obolelih od komunikantnog hidrocefalusa, paradoksalno, većinski suprotnog, kaudo-kranijalnog, odnosno ascedentnog usmerenja. Postojanje razlika i u vrednostima ukupnog, rezultirajućeg protoka između eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanika, koji je utemeljen na održanoj prohodnosti cerebralnog akvedukta i u eksperimentalnoj i u kontrolnoj grupi, govore u prilog različite hidrodinamike likvora u zdravih osoba bez hidrodinamskog poremećaja i ispitanika sa komunikantnim hidrocefalusom. Naime, u ispitanika bez hidrodinamskog poremećaja, ekspanzija intrakranijalnih arterija zbog priliva krvi tokom sistolne faze srčanog ciklusa dovodi do postepenog porasta protoka u kaudalnom smeru, koji svoj maksimum dostiže na kraju sistole. Sa početkom dijastole protok likvora počinje da opada, i dostižeći minimum, likvor počinje da se kreće u suprotnom smeru, te na kraju dijastole dostiže svoj maksimum protoka u kranijalnom smeru [8, 27, 28]. U eksperimentalnoj grupi, odnosno grupi ispitanika sa komunikantnim hidrocefalusom, naizmenični kaudo-kranijalni i kranio-kaudalni protok likvora izgledno nije potpuno zavisan od sistolne i dijastolne faze srčanog ciklusa. Naizmenična izmena smera kretanja likvora u grupi ispitanika sa komunikantnim hidrocefalusom, verovatno je posledica karakterističnih patofizioloških promena u komunikantog hidrocefalusa, u pravcu povećanih pulsacija tokom sistole i eventualnog nastajanja turbulentnog toka [24–26, 28]. Povećanje pulsatilne aktivnosti likvorskog toka u načelu uslovljava porast intrakranijalnog pritiska u uslovima relativno očuvane elastičnosti moždanog tkiva, tj. moždane elastance [27–29]. Kako se, vremenom, usled dugotrajno povišenog pritiska moždana elastanca smanjuje, te moždano tkivo usled kompresije podleže atrofiji, tako i pulsatilna aktivnost likvorskog toka u akveduktu opada, iako se, kao mogući uzroci uočene razlike ne mogu isključiti ni uticaji drugih faktora na dinamiku likvora, poput disanja, protoka venske krvi ili komplijanse okružujućeg nervnog tkiva [30]. Konačno, dosadašnja istraživanja su pokazala da je likvorski tok u subarahnoidalnim prostorima pri bazi lobanje sinhron arterijskom toku krvi, ali da protok likvora kroz cerebralni akvedukt kasni za oko 15% u odnosu na fazu srčanog ciklusa [27, 30], što bi takođe moglo usloviti deo uočenih različitosti u protoku likvora između posmatranih grupa.

Statistički signifikantno veće srednje vrednosti volumena protoka likvora kroz cerebralni akvedukt u oba smera, i u kranio-kaudalnom i u kaudo-kranijalnom smeru, kao i ukupne vrednosti u eksperimentalnoj grupi ispitanika sa komunikantnim hidrocefalusom u odnosu na kontrolnu grupu bez hidrodinamskih poremećaja mogu se objasniti verovatnim pove-

ćanjem volumena cerebralnog akvedukta u ispitanika sa komunikantnim hidrocefalusom, ali isto tako ukazuju na povećano volumensko opterećenje supratentorijalnih kompartmana komornog sistema, imajući u vidu da je utvrđena srednja vrednost volumena protoka u ascedentnom, kranio-kaudalnom smeru veće absolutne vrednosti u odnosu na srednju vrednost volumena protoka u descedentnom, kaudo-kranijalnom smeru, što nije slučaj u kontrolnoj grupi. Naime, statistički značajna razlika između srednjih vrednosti ukupnog volumena protičućeg likvora u grupi ispitanika sa komunikantnim hidrocefalusom nije uočena samo u značajno povećanom volumenu u odnosu na vrednosti u kontrolnoj grupi, već i u ukupnom volumenu u odnosu na smer likvorskog toka, koji je u eksperimentalnoj grupi većinski ascedentnog, kaudo-kranijalnog usmerenja, što bi moglo biti od značaja za nastanak volumskog uvećanja bočnih komora i treće moždane komore u komunikantnom hidrocefalu.

Iako su absolutne vrednosti maksimalne brzine u kontrolnoj grupi evidentno manje, naši rezultati ne ukazuju na postojanje statistički značajne razlike u maksimalnoj brzini protoka likvora kroz cerebralni akvedukt u descedentnom, odnosno kranio-kaudalnom smeru između ispitivanih grupa, ali smo uočili da postoji statistički značajna razlika u maksimalnoj brzini intraakveduktalnog likvorskog toka u smislu povećane brzine ascedentnog, odnosno kaudo-kranijalnog usmerenja u grupi ispitanika sa komunikantim hidrocefalusom u odnosu na kontrolnu grupu, što je očekivano u odnosu na druga istraživanja, i eventualno bi se moglo pokušati objasniti povećanjem otpora sistolnim pulsacijama likvora na nivou cerebralnog akvedukta sa intenzivnijim oscilacijama u prirastu brzine i većim maksimalno dostignutim brzinama u ispitanika sa komunikantnim hidrocefalusom [31].

Evidentno je da veliki broj različitih patoloških stanja koja u svom razvoju dovode do poremećaja hidrodinamike likvora, uzrokujući značajne individualne varijacije u produkciji i apsorpciji likvora, u uslovima još uvek nesavršene dijagnostike, značajno otežava razumevanje fizioloških i patoloških aspekata hidrodinamike likvora. Usavršene metode morfometrijske, ali još uvek hidrostatički zasnovane vizuelizacije likvorskih prostora predstavljaju dobru osnovu za razvoj metoda za dalje funkcionalno ispitivanje ovog sistema. S obzirom na to da se postojeće metode ispitivanja dinamike cerebrospinalne tečnosti uglavnom oslanjaju na subjektivnu procenu i iskustvo radiologa, mišljenja smo da primena odgovarajućeg softvera u cilju kvantifikacije parametara likvorske dinamike i realne objektivizacije nalaza u svakog pojedinačnog ispitanika, može stvoriti

uslove za prepoznavanje hidrodinamskih poremećaja likvora u ranijim fazama nastanka, što bi i potencijalne terapijske procedure učinilo pravovremenijim i moguće uspešnijim [32, 33].

ZAKLJUČAK

1. Kvantifikacija ispitivanih parametara likvorskog protoka unutar cerebralnog akvedukta dobijenih fazno-kontrastnim dinamičkim magnetno rezonantnim ispitivanjem cirkulacije likvora pomoću FLASH 10 through-plane sekvence i analizom u *Segment v.1.8.R0931* softverskom paketu omogućava razlikovanje ispitivanih grupa i dijagnostikovanje komunikantnog hidrocefala.
2. Srednje vrednosti protoka likvora u kranio-kaudalnom i kaudo-kranijalnom smeru, kao i srednje vrednosti ukupnog protoka likvora kroz cerebralni akvedukt, ukazuju da je protok u komunikantnom hidrocefalu većinski ascedentnog, odnosno kaudo-kranijalnog usmerenja, za razliku od kontrolne grupe, gde je protok izraženiji u ascedentnom, odnosno kranio-kaudalnom smeru.
3. Srednje vrednosti volumena protičućeg likvora kroz cerebralni akvedukt ukazuju da postoji volumenska disproporcija između ispitivanih grupa u smislu većeg likvorskog volumena ascedentnog, kaudo-kranijalnog usmerenja, koji se vraća u supratentorijalne odeljke komornog sistema u ispitanika sa komunikantnim hidrocefalom, u odnosu na kontrolnu grupu, u kojoj veći volumen likvora odlazi iz supratentorijalnog komornog sistema i prevlađujuće je descedentnog, odnosno kranio-kaudalnog usmerenja.
4. Maksimalne brzine protoka likvora kroz cerebralni akvedukt ukazuju da je u ispitanika sa komunikantnim hidrocefalom brzina protoka likvora u ascedentnom, odnosno kaudo-kranijalnom smeru, značajno veća u odnosu na brzinu protoka likvora u kontrolnoj grupi.
5. Utvrđene vrednosti parametara likvorskog toka kroz cerebralni akvedukt impliciraju da povećane vrednosti ukupnog protoka, većeg volumena protičućeg likvora i veće maksimalne brzine u kaudo-kranijalnom smeru potencijalno mogu reprezentovati deo faktora nastanka volumskog proširenja komornog sistema u komunikantnom hidrocefalu.

LITERATURA

1. Lučić MA, Koprivšek K, Lučić S, Kozarski D. Radiološko ispitivanje hidrodinamike pulsatilnog likvorskog toka. RAS Radiološki arhiv Srbije. 2009;15(2):5–14.
2. Johnston I, Teo C. Disorders of CSF hydrodynamics. Child’s Nerv Syst. 2000;16(10-11):776–99.
3. McCormack EJ, Ergor MR, Wagshul ME. Improved cerebrospinal fluid measurements using phase contrast balanced steady-state free precession. Magn Reson Imaging. 2007;25(2):172–82.
4. Tumani H, Huss A, Bachhuber F. The cerebrospinal fluid and barriers - anatomic and physiologic considerations. Handb Clin Neurol 2017;146(10):21–32.
5. Guyton CA, Hall EJ (eds.). Textbook of medical physiology (10th ed). WB Saunders Co., Philadelphia. 2003:709-15.
6. Lee HJ, Lee HK, Kim KJ, Kim HJ, Park KJ, Choi CG. CSF Flow Quantification of the Cerebral Aqueduct in Normal Volunteers Using Phase Contrast Cine MR Imaging. Korean J Radiol 2004;5(2):81–6.
7. Greitz D. The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis. Neurosurg Rev. 2004;27(4):299–300.
8. Johanson CE, Duncan JA III, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. Cerebrospinal Fluid Res. 2008; 5(10):1–32.
9. Johnston I, Teo C. Disorders of CSF hydrodynamics. Child’s Nerv Syst. 2000;16(10-11):776–99.
10. Greitz D, Franck A, Nordell B. On the pulsatile nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging. Radiology 1993;34(4):1–8.
11. Linninger AA, Tsakiris C, Zhu CD, Xenos M, Roycewicz P, Danziger Z, Penn R. Pulsatile Cerebrospinal Fluid Dynamics in the Human Brain. IEEE Transactions of biomedical engineering 2005;52(4):557–65.
12. Ribarić I. Hydrocephalus congenitus. In: Gerzić Z, Dragović B. (eds.) Osnovi hirurgije. Medicinska knjiga, Beograd. 1994:497–500.
13. Orešković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. Brain Research Reviews. 2010;64(2):241–62.
14. Shizuo Oi. Classification of hydrocephalus: critical analysis of classification categories and advantages of “Multi-categorical Hydrocephalus Classification” (Mc HC). Child’s Nerv Syst. 2011;27(10):1523–33.

15. Pople IK. Hydrocephalus and shunts: What the neurologist should know. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(1):17–22.
16. Gulbiz M, Algin O. Evaluation of hydrocephalus and other cerebrospinal fluid disorders with MRI: An update. *Insights Imaging*. 2014;5(4):531–41.
17. Rekate LH. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008;5(22):2–5.
18. Abderrahmane H, Mahmoudreza A, Seddik SA, Brahim A, Edouardo P. Theoretical considerations on the patophysiology of normal pressure hydrocephalus (NPH) and NPH-related dementia. *Medical Hypotheses*. 2006;67(1):115–23.
19. Oliviero WC, Rekate HL, Chizek JH, Ko W, McCormick JM. Relationship between intracranial and sagittal sinus pressure in normal and hydrocephalic dogs. *Pediatr Neurosci*. 1988;14(4):196–201.
20. Damjanov I, Jukić S, Nola M (eds.). *Patologija* (1. srpsko izdanje). Medicinska naklada, Zagreb, 2009:729-32.
21. Mandir SA, Hilkiferi J, Thomas G, Minahan ER, Thomas OC, Williams AM, et al. Extrapyramidal signs in normal pressure hydrocephalus: an objective assessment. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2007;4(1):5–7.
22. Apostolski S, Bulat P, Bumbaširević Lj, Carevac N, Dragašević N, Jančić J. (eds.) *Neurologija za studente medicine*. Medicinski fakultet, Beograd. 2007:127–8.
23. Pollay M. The function and structure of cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2010;7(1):9.
24. Flexner LB, Clark JH, Weed LH. The elasticity of the dural sac and its contents. *Am J Physiol*. 1932;101(3):292–303.
25. Marmarou A, Shulman K, Lamorgese J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J Neurosurg*. 1975;43(5):523–34.
26. Abderrahmane H, Mahmoudreza A, Seddik SA, Brahim A, Edouardo P. Theoretical considerations on the patophysiology of normal pressure hydrocephalus (NPH) and NPH-related dementia. *Medical Hypotheses*. 2006;67(1):115–23.
27. Lenfeldt N, Andersson N, Agren-Wilsson A, Bergenheim T, Koskinen LOD, Eklund A, et al. Cerebrospinal fluid pulse pressure method: a possible substitute for the examination of B waves. *J Neurosurg*. 2004;101(6):944–50.
28. White DN, Wilson KC, Curry GR, Stevenson RJ. The limitation of

- pulsatile flow through the aqueduct of Sylvius as a cause of hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 1979;42(1):11–51.
- 29. Dixon GR, Friedman JA, Luetmer PH, Quast LM, McClelland RL, Petersen RC, et al. Use of cerebrospinal fluid flow rates measured by phase-contrast MR to predict outcome of ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(6):509–14.
 - 30. Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR, The pulsating brain: A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids Barriers CNS.* 2011;8(1):5–7.
 - 31. Jeong Hyun Lee, Ho Kyu Lee, Jae Kyun Kim, Hyun Jeong Kim, Ji Kang Park, Choong Gon Choi. CSF Flow Quantification of the Cerebral Aqueduct in Normal Volunteers Using Phase Contrast Cine MR Imaging . *Korean J Radiol.* 2004;5(2):81–6.
 - 32. Wagshul ME, Chen JJ, Egnor MR, McCormack EJ, Roche PE. Amplitude and phase of cerebrospinal fluid pulsations: experimental studies and review of the literature. *J Neurosurg.* 2006;104(5):810–9.
 - 33. Baledent O, Gondry-Jouet C, Meyer ME, De Marco G, Le Gars D, Henry-Feugeas MC, Idy-Peretti I. Relationship between cerebrospinal fluid and blood dynamics in healthy volunteers and patients with communicating hydrocephalus. *Invest Radiol.* 2004;39(1):45–55.

QUANTITATIVE DYNAMIC PHASE-CONTRAST MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN COMMUNICATING HYDROCEPHALUS

Nina Vico

nina.vico@gmail.com

Mentor: Full Prof. Miloš Lučić

Department of Radiology

Faculty of Medicine

University of Novi Sad

Abstract

Introduction: Visualization of anatomical and pathological endocranial fluid spaces is greatly improved by using the magnetic resonance imaging (MRI) in diagnostic procedures. The application of technically different, first of all phase-contrast sequences, made a semi-quantitative and quantitative analysis of the liquor flow possible.

Aim: To establish the presupposed differences in the average values of cerebrospinal fluid (CSF) flow and CSF net flow, average CSF volume and maximum CSF velocities within the cerebral aqueduct in the patients with communicating hydrocephalus (CH) in comparison to the group of healthy volunteers without the hydrodynamic disorder (WHD).

Methods and Materials: Thirty-one patient with CH and 20 age-matching patients without the hydrodynamic disorder (WHD) underwent a brain MRI examination on 3T imager by use of ECG gated phase-contrast FLASH 10 through-plane sequence positioned perpendicularly to the cerebral aqueduct. To quantify the CSF flow parameters, images were analyzed by “Segment” (v.1.8R0931), a comprehensive, freely available software package for medical/cardiovascular image analysis.

Results: Bidirectional CSF flow was significantly higher in the CH group in comparison to the WHD group ($p<0.05$) with the CSF net flow values significantly higher in the CH than in the WHD group ($p<0.05$). In the CH group we noted that the net CSF flow was predominantly of caudo-cranial, and in the WHD group dominantly of cranio-caudal direction. Average CSF volumes were significantly higher in the CH group in comparison to the WHD group ($p<0.05$ in both cranio-caudal and caudo-cranial direction). Maximum CSF velocities in caudo-cranial direction were significantly higher in the CH group compared to the WHD group ($p<0.05$).

Conclusion: Phase-contrast dynamic MRI CSF flow quantification within cerebral aqueduct enables the differentiation of CH and establishment of the accurate diagnosis of communicating hydrocephalus.

Keywords: MRI; phase-contrast MRI; communicating hydrocephalus; CSF flow

ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK MIOMA MATERICE

Milana Živković

bojanalazic269@gmail.com

Mentor: asis. dr Jelena Dotlić

Medicinski fakultet

Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Uvod: Miomi materice su najčešći benigni tumori ženskog genitalnog trakta. Faktori rizika za pojavu i rast mioma, a naročito njihovu rekurentnu ili multiplu pojavu se još uvek ispituju.

Cilj: Cilj ovog rada je ispitivanje faktora rizika za nastanak mioma materice u uzorku pacijentkinja sa Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije.

Materijal i metode: Analizirane su sve pacijentkinje reproduktivnog perioda operisane zbog mioma tokom 12 meseci. Koristeći podatke iz istorije bolesti analizirali smo starost, telesnu visinu i težinu, indeks telesne mase, paritet, komorbiditete i simptome pacijentkinja, vreme praćenja, tok rasta i razvoja mioma kao i njihovo rekurentno javljanje. Na ultrazvučnom pregledu, analizirali smo broj, promjer, tip, lokalizaciju i degenerativne promene mioma.

Rezultati: U studiju je uključeno 196 pacijentkinja koje su u proseku imale 41,57 +/- 6,56 godina života i 1,64 +/- 1,76 prethodnih trudnoća. Najčešća indikacija za operaciju je bilo iregularno krvarenje (kod 46,94% žena), a 12% pacijentkinja je operisalo miome u sklopu terapije infertiliteta. Većina mioma su bili intramuralni ili subserozni (po oko 30%), dok su se samo 4 analizirana mioma nalazila u istmičnom regionu uterusa. Multipli miomi su registrovani kod 43,4% pacijentkinja, dok je samo 7,7% pacijentkinja imalo rekurentne miome. Starije životno doba pacijentkinja je bilo povezano sa češćim iregularnostima ciklusa ($p=0,042$) kao i pojavom multiplih mioma ($p=0,045$). Veći paritet je korelirao sa češćim i dužim iregularnim krvarenjem ($p=0,001$) kao i većim promerom mioma ($p=0,001$). Gojazne pacijentkinje su često imale multiple miome ($p=0,036$). Istovremeno postojanje i drugih ginekoloških oboljenja je bilo povezano sa većim promerom mioma ($p=0,008$) ali redim iregularnim krvarenjem ($p=0,003$).

Zaključak: Rezultati naše studije ukazuju na to da različite karakteristike pacijentkinja kao što su starije životno doba, veći paritet i gojaznost mogu uticati na razvoj i rast mioma materice.

Ključne reči: Miom; faktori rizika; pojava; rast; rekurenca

Uvod

Miomu materice su najčešći benigni tumori ženskog genitalnog trakta (1). Kod 40% pacijentkinja, simptomi koji nastaju zbog prisustva mioma remete svakodnevne aktivnosti i negativno utiču na kvalitet života (2). Oni se najčešće manifestuju kao iregularno menstrualno krvarenje (*menorrhagia* ili *metrorrhagia*), bolne menstruacije (*dismenorhoea*) i hronični pelvični bol. Kao dodatni simptomi, mogu se pojaviti opstipacija i retencija urina. Takođe, prisustvo mioma može da ometa začeće i povećava rizik od spontanog pobačaja. Sa druge strane, kod određenog broja pacijentkinja, razvoj mioma protiče asimptomatski i bivaju otkriveni tek na ultrazvučnom pregledu (1–3).

Prema nekim studijama, u populaciji pacijentkinja starosti između 15 i 54 godine, miomi čine 29% ukupnog broja hospitalizacija na ginekološkim odeljenjima. Takođe, navodi se da su oni razlog za 40–60% histerektomija, od toga oko 30% u populaciji žena starosti 18–44 godine (3).

Prema podacima iz literature, potencijalni faktori rizika za pojavu i rast mioma uključuju starost pacijentkinje u vreme dijagnoze, indeks telesne mase (Body Mass Index – BMI), rasu pacijentkinje i genetsku predispoziciju, postojanje dijabetes melitusa tip 2 i prethodni paritet (1, 2). Na pojavu mioma može uticati i način života. Primećeno je da fizička aktivnost ima protektivno dejstvo, dok konzumacija alkohola i crvenog mesa mogu povećati rizik (3). Međutim, još uvek nije dovoljno jasno koje bi karakteristike pacijentkinja i komorbiditeti mogli uticati na razvoj pojedinačnih nasuprot multiplih mioma, malih naspram velikih degenerativno izmenjenih mioma, ili koji su parametri u korelaciji sa simptomima mioma i njihovom rekurzentnom pojavom. Zato je cilj ovog rada bio ispitivanje faktora rizika za nastanak mioma materice u uzorku iz našeg tercijernog centra.

Materijal i metode

Analizirane su sve pacijentkinje u reproduktivnom periodu koje su operisane zbog postojanja mioma materice tokom 12 meseci (01.10.2017 – 30.09.2018.) na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije (KGA KCS). U studiju su uključene pacijentkinje kojima je urađena miomektomija ili histerektomija otvorenim (laparotomija) ili laparoskopskim pristupom.

Preoperativno svim pacijentkinjama je uzeta detaljna anamneza sa podacima o godinama života, telesnoj visini i težini, paritetu (broj porođaja

i pobačaja), komorbiditetima (hronična internistička i druga oboljenja, kao i druga ginekološka oboljenja) i simptomima i tegobama na koje se žale i zbog kojih su se javile lekaru (poremećaj menstrualnog ciklusa bolovi, poremećaj stolice i mokrenja, itd). Krvarenja su kategorisana kao obilno i produženo menstrualno krvarenje (*menorrhagia*), iregularno krvarenje van ciklusa (*metrorrhagia*) ili oba, a zabeleženo je i vreme trajanja tegoba. Na osnovu visine i težine, izračunat je BMI (Body Mass Index = kg / m²). Registrovano je vreme od kada je prvi put dijagnostikovan miom i od kada se prati njegova evolucija, kao i da li je pacijentkinja ranije imala i operisala miome materice. Posebno je analizirana indikacija za operativno lečenje (simptomi, rast i promene strukture mioma, infertilitet, itd.).

Pored toga, urađen je transvaginalni i abdominalni ultrazvučni pregled tokom koga je određeno da li postoji jedan ili multipli miomi (*polymyomata*), najveći promer mioma, tip mioma (intramuralni, submukozni, subserozni, kombinovano zahvatljivo više delova zida uterusa), lokalizacija (prednji zid, zadnji zid, istmično, bočni zidovi, fundus, kombinovano na više mesta), impresija na kavum, kao i postojanje degenerativnih promena u miomu.

Statistička analiza

Dobijeni podaci su analizirani metodama deskriptivne (minimum, maksimum, aritmetička sredina, standardna devijacija, učestalost tj. broj i procenat) i analitičke statistike. Povezanosti ispitivanih potencijalnih faktora rizika i parametara razvoja i rasta mioma testirane su Spearmanovom korelacijom. Za obradu podataka, korišćen je SPSS 20 statistički paket.

Rezultati

U studiju je bilo uključeno 196 pacijentkinja operisanih na KGA KCS zbog mioma materice. Od tog broja, otvorena operacija (laparotomija) je urađena kod 128 (65,3%), a laparoskopija kod 68 (34,7%) pacijentkinja ($\chi^2=18,367$; $p=,001$). Kod značajno više pacijentkinja je urađena miomektomija (160; 81,63%), dok je histerktomija bila indikovana i urađena kod samo 36 (18,37%) pacijentkinja ($\chi^2=19,726$; $p=,001$).

Na tabeli 1 su prikazani deskriptivni parametri pacijentkinja i mioma, dok su na tabeli 2 prikazane učestalosti ispitivanih parametara kao i značajnost njihovih razlika.

Pacijentkinje su u proseku imale 41,57 +/- 6,56 godina života i 1,64

+/- 1,76 prethodnih trudnoća. Oko 12% pacijentkinja je operisalo miome u sklopu terapije infertilite, dok je čak 50% (n=98) pacijentkinja imalo različite simptome i tegobe zbog postojanja mioma. Pacijentkinje u većini slučajeva nisu imale druga ginekološka oboljenja kao ni hronične bolesti. Kao što se moglo i očekivati, poremećaj ciklusa je bio najčešći simptom postojanja mioma materice prisutan kod 92 (46,94%) pacijentkinje.

Od ispitivanih mioma, najmanje je bilo submukoznih kao i onih koji su bili lokalizovani u istmičnom regionu uterusa (samo 4). Većina (85,25%) mioma nije bila ni u kakvom kontaktu sa kavumom uterusa. Multipli miomi su registrovani kod 43,4% pacijentkinja, dok je samo 7,7% pacijentkinja i ranije operisalo miome materice koji su se sada ponovo pojavili.

Starije životno doba pacijentkinja je bilo povezano sa češćim iregularnostima ciklusa, pojavom multiplih mioma na više mesta na materici (tabela 3). Veći paritet je korelirao sa češćim i dužim iregularnim krvarenjem kao i većim promerom mioma. Pacijentkinje sa višim BMI (gojazne) su često imale multiple miome, dok su miomi pacijentkinja sa drugim hroničnim oboljenjima često zahvatili kavum uterusa. Istovremeno postojanje i drugih ginekoloških oboljenja je bilo povezano sa većim promerom mioma koji zahvataju više zidova uterusa, ali su pojedinačni, kao i sa redim iregularnim krvarenjem (tabela 3). U našoj studiji, rekurentno javljanje mioma, pojava degenerativnih promena u njima kao ni sam tip mioma nisu korelirali sa ispitivanim karakteristikama pacijentkinja.

Diskusija

Starost predstavlja značajan faktor rizika za pojavu mioma. Prema podacima iz literature, učestalost se povećava sa godinama i maksimum dostiže između 46 i 50 godina (6). Nije zapažena pojava pre puberteta, dok se učestalost u menopauzi smanjuje (2). Miomi se najčešće dijagnostikuju u periodu perimenopauze, a kao jedan od mogućih razloga navodi se dugotrajna izloženost polnim hormonima, što omogućava kontinuiran rast i pojavu prvih simptoma u tom periodu (5). Takođe, primećeno je da ranija pojava menarhe predstavlja jedan od faktora rizika (3). Prosečna starost naših pacijentkinja iznosila je $41,57 \pm 6,56$ godina života, što je u skladu sa podacima iz drugih studija.

Prema našim rezultatima, starije životno doba pacijentkinja je povezano sa češćim iregularnostima ciklusa i pojavom multiplih mioma na više mesta na materici. Kod 92 (46,94%) pacijentkinje, registrovan je poremećaj ciklusa u vidu produženog menstrualnog krvarenja i/ili intermenstrualnog

krvarenja. Učestalost u drugim studijama varirala je od 46.7% do 59.8% (1,6). Uprkos povećanju prevalence ovog simptoma u starijoj populaciji, nije u potpunosti objašnjeno zbog čega se to dešava.

Literatura ukazuje da su pacijentkinje sa povišenim BMI, povišenim procentom masnog tkiva (30%) i većim odnosom obima struka i kukova pod rizikom za pojavu mioma kao i jače izraženu simptomatologiju vezanu za miome po tipu iregularnih krvarenja (1, 3, 4). Takođe, studije pokazuju da je smanjen rizik za njihovu pojavu kada je $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$. Smatra se da gojaznost doprinosi razvoju mioma preko hormonskih i inflamatornih mehanizama (3). Veći udeo masnog tkiva omogućava da se u njemu vrši povećana konverzija adrenalnih androgena u estrogen koji pokazuje pojačanu uterotropnu aktivnost. Sa druge strane, na nivou jetre smanjena je proizvodnja globulina za koji se vezuju polni hormoni (*sex hormone binding globulin – SHBG*), što povećava nivo slobodne frakcije polnih hormona u krvi (7, 8). S obzirom na to da je pokazano da ćelije mioma imaju veću ekspresiju i osetljivost receptora za estrogene, kod gojaznih pacijentkinja, visoke koncentracije estrogena zajedno sa ostalim polnim hormonima podstiču rast i razvoj mioma (1, 9, 10). Centralni tip gojaznosti povećava rizik za pojavu insulinske rezistencije i razvoj hiperinsulinemije, što dodatno doprinosi proliferaciji glatkih mišićnih ćelija (3). U našoj studiji, prosečan BMI je iznosio $24,28 +/- 4,02$ (minimalna vrednost bila je 17,90 a maksimalna 37,30). Pacijentkinje sa višim BMI (gojazne) su često imale multiple miome.

Prema dostupnoj literaturi, nulipare imaju veći rizik za pojavu mioma u odnosu na multipare (3, 4, 5). Smatra se da povećan paritet smanjuje rizik za pojavu mioma zbog promena u hormonskoj sekreciji tokom graviditeta. Primećeno je da osim što se smanjuje incidenca za nastanak, smanjuje se i veličina postojećih mioma (2, 3). Bez obzira na protektivno dejstvo trudnoće na miome, primećeno je da žene sa miomima imaju smanjenu sposobnost fertilizacije. Iz svega toga proizilazi potreba za novim ispitivanjima, kako bismo došli do zaključka da li je povećan paritet povezan sa smanjenjem prevalence mioma ili nuliparitet povećava rizik (11). Pacijentkinje u našoj studiji su u proseku imale $1,64 +/- 1,76$ prethodnih trudnoća. Od ukupnog broja, njih 24 (12%) je operisalo miome u sklopu terapije infertilitea. Za razliku od drugih studija, kod naših pacijentkinja je paritet korelirao sa češćim i dužim iregularnim krvarenjem kao i većim promerom mioma.

Zaključak

Rezultati naše studije ukazuju na to da različite karakteristike pacijentinja kao što su starije životno doba, veći paritet i BMI mogu uticati na razvoj i rast mioma materice. I pored toga, potrebne su dodatne studije da bi ispitao veći broj parametara koji bi pomogao lekarima u predikciji evolucije mioma ili čak i potencijalnoj prevenciji rekurence ovog stanja.

Literatura:

1. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Women's Health* 2012;12:6
2. Monleón J, Cañete ML, Caballero V et al. Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 226:59–65.
3. Pavone D, Clemente S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 46:3–11.
4. Bray MJ, Torstenson ES, Jones SH, Edwards TL, Velez Edwards DR. Evaluating risk factors for differences in fibroid size and number using a large electronic health record population. *Maturitas* 2018; 10.1016.
5. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Semin Reprod Med* 2017; 35:181–189.
6. Foth D, Röhl FW, Friedrich C et al. Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany. *Arch Gynecol Obstet* 2017. 295:415–426.
7. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, Harlow BL, Stewart EA, Adams-Campbell LL; Rosenberg L. Influence of Body Size and Body Fat Distribution on Risk of Uterine Leiomyomata in U.S. Black Women. *Epidemiology* 2005; 16:346–354.
8. Yang Y, He Y, Zeng Q, Li S. Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women. *J Womens Health* 2014; 23:619–626.
9. Dandolu V, Singh R, Lidicker J, Harmanli O. BMI and uterine size: is there any relationship? *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29:568–571.

10. Moore AB, Flake GP, Swartz CD, Heartwell G, Cousins D, Haseman JK, Kissling GE, Sidawy MK, Dixon D. Association of race, age and body mass index with gross pathology of uterine fibroids. *J Reprod Med* 2008; 53:90–96.
11. Tian YC, Wu JH, Wang HM, Dai YM. Improved Fertility Following Enucleation of Intramural Myomas in Infertile Women. *Chin Med J* 2017; 130:1648–1653.

Prilog I

Tabela 1. Deskriptivni parametri pacijentkinja i mioma

	Minimum	Maximum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Godine života	26,00	68,00	41,57	6,56
Paritet pacijentkinja	0,00	10,00	1,64	1,76
Body mass index (BMI)	17,90	37,30	24,28	4,02
Postojanje mioma (meseci)	1,00	240,00	37,53	45,87
Iregularan ciklus (meseci)	0,00	96,00	5,98	10,18
Najveći promer mioma (cm)	1,15	20,00	5,75	3,13

Prilog II

Tabela 2. Učestalosti ispitivanih parametara i značajnost njihovih razlika

Parametri		Broj	%	χ^2	p
Hronična oboljenja	ne	108	55,1	249,714	0,001
	hipertenzija	2	1,0		
	dijabetes melitus	8	4,1		
	tireoze (hipo/ hiper)	6	3,1		
	drugo	26	13,3		
	kombinovano	46	23,5		
Druga ginekološka oboljenja	ne	101	51,5	127,622	0,001
	cista	12	6,1		
	polip	26	13,3		
	infertilitet	24	12,2		
	drugo	33	16,8		
Iregularno krvarenje	ne - uredan ciklus	104	53,1	86,408	0,001
	metrorrhagia	30	15,3		
	menorrhagia	41	20,9		
	kombinovano	21	10,7		
Drugi simptomi	ne	185	94,4	503,551	0,001
	bolovi	6	3,1		
	stolica i mokrenje	4	2,0		
	drugo	1	0,5		
Tip mioma	intramuralni	64	32,7	18,041	0,001
	submukozni	28	14,3		
	subserozni	62	31,6		
	kombinovano	42	21,4		
Lokalizacija mioma	prednji zid	59	30,1	83,796	0,001
	zadnji zid	63	32,1		
	istmično	4	2,0		
	bočni zidovi	19	9,7		
	fundus	23	11,7		
	više mesta	28	14,3		
Kavum	ne menja	167	85,2	237,378	0,001
	izbočuje	16	8,2		
	u kavumu je	13	6,6		

Multipli miomi	ne	111	56,6	3,449	0,063
	da	85	43,4		
Degen- erativne promene	ne	179	91,3	133,898	0,001
	da	17	8,7		
Rekurentno javljanje	ne	181	92,3	140,592	0,001
	da	15	7,7		

Prilog III

Tabela 3. Korelacije potencijalnih faktora rizika i parametara razvoja i rasta

mioma

Parametri		Godiste	Paritet	BMI	Hronična obojenja	Druga oboljenja ginekološka
Postojanje mioma (meseci)	ro	-0,038	0,103	-0,028	0,061	0,004
	p	0,620	0,180	0,719	0,430	0,957
Najveći promer mioma (cm)	ro	-0,042	0,328	-0,099	-0,020	0,190
	p	0,559	0,001	0,169	0,780	0,008
Iregularno krvarenje	ro	0,146	0,302	0,083	0,103	-0,213
	p	0,042	0,001	0,250	0,152	0,003
Iregularan ciklus (meseci)	ro	0,131	0,285	0,127	0,112	-0,130
	p	0,067	0,001	0,077	0,118	0,069
Drugi simptomi	ro	0,001	-0,045	-0,030	-0,020	-0,019
	p	0,989	0,532	0,676	0,784	0,797
Tip mioma	ro	-0,034	-0,127	0,062	-0,123	-0,057
	p	0,636	0,075	0,388	0,085	0,424
Lokalizacija mioma	ro	0,159	-0,086	0,021	-0,049	0,152
	p	0,026	0,228	0,768	0,498	0,034
Kavum	ro	0,011	0,053	-0,037	0,167	0,043
	p	0,879	0,459	0,610	0,019	0,545
Multipli miomi	ro	0,143	0,112	0,150	-0,063	-0,160
	p	0,045	0,117	0,036	0,379	0,025
Degenerativne promene	ro	0,064	0,105	-0,051	0,118	-0,059
	p	0,376	0,145	0,474	0,098	0,415
Rekurentno javljanje	ro	0,086	0,009	-0,125	-0,062	0,047
	p	0,233	0,895	0,080	0,389	0,516

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR UTERINE MYOMA

Milana Živković

bojanalazic269@gmail.com

Mentor: TA Jelena Dotlić, PhD

Faculty of Medicine

University of Belgrade

Abstract

Introduction: Uterine myomas are the most frequent benign tumors of the female genital tract. Risk factors for myoma appearance and progression and especially their repeated and multiple occurrence are still being researched.

Aim: The aim of the study was to examine risk factors for uterine myomas in a sample of patients from the Clinic for Obstetrics and Gynecology at the Clinical Centre of Serbia.

Material and Methods: We analyzed all patients in the reproductive phase that were operated due to myomas during a 12-month period. Based on the medical history data we analyzed age, body height and weight, body mass index, parity, comorbidities and symptoms of patients, myoma monitoring time, evolution of myoma growth and development and its repeated occurrence. During an ultrasound examination we analyzed the number, diameter, type, localization and presence of degenerative changes in myomas.

Results: The study involved 196 patients with an average age of 41.57 ± 6.56 years and 1.64 ± 1.76 previous pregnancies. The most common indication for surgery was irregular bleeding (in 46.94% of women), while 12% of patients operated myomas as part of infertility treatment. Most myomas were intramural or subserous (about 30% each), while only 4 myomas analyzed were found in the isthmic uterine region. Multiple myomas were registered in 43.4% of patients, while only 7.7% of patients had recurrent myomas. Patients' older age was associated with more frequent cycle irregularities ($p=0.042$) and the occurrence of multiple myomas ($p=0.045$). A higher parity correlated with more frequent and prolonged irregular bleeding ($p=0.001$) as well as a larger myoma diameter ($p=0.001$). Obese patients often had multiple myomas ($p=0.036$). Concurrent existence of other gynecological diseases was associated with a larger myoma diameter ($p=0.008$), and with less frequent irregular bleeding ($p=0.003$).

Conclusion: The results of our study suggest that different characteristics of patients such as older age, higher parity and obesity could have an impact on the development and progression of uterine myomas.

Keywords: myoma; risk factors; occurrence; progression; recurrence

SAŽECI

OSEĆAJ MIRISA KOD ŽENA U REPRODUKTIVNOM PERIODU I POSTMENOPAUZI

Aleksandra Matković

akica.matkovic@gmail.com

Mentor: asist. dr Maja Bogdan

Katedra za fiziologiju

Medicinski fakultet

Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Uvod: Kako je poznato da steroidni hormoni mogu imati uticaj na mirisnu funkciju, ispitivanje iste u reproduktivnom periodu i postmenopauzi može da ima veliki značaj.

Cilj rada: Utvrditi sposobnost identifikacije mirisa u menstrualnom ciklusu i postmenopauzi i njenu povezanost sa uzrastom.

Materijal i metode: U ovu prospективnu studiju je bilo uključeno 50 ispitanica u reproduktivnom periodu i 50 ispitanica u postmenopauzi. Istraživanje je sprovedeno na Zavodu za fiziologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. Za ispitivanje mirisne identifikacije korišćen je standardizovani test mirisnih olovaka (Sniffin' Sticks tests, Germany).

Rezultati: Ukupan skor testa mirisne identifikacije je bio statistički značajno najveći u progesteronskoj fazi u odnosu na fazu ovulacije i postmenopauzu ($p=0,001$; $p<0,05$), dok su u fazi ovulacije zabeležene značajno veće vrednosti u odnosu na postmenopauzu ($p=0,001$; $p<0,05$).

Zaključak: Većina naučnih radova koja se bavila poređenjem sposobnosti mirisne funkcije u različitim fazama menstrualnog ciklusa zabeležila je bolje rezultate u fazi ovulacije u odnosu na progesteronsku fazu, što nije u saglasnosti sa našim rezultatima. Kao glavno obrazloženje za njihove rezultate, navodi se činjenica da feromoni imaju veći uticaj na funkciju mirisa tokom faze ovulacije u cilju reprodukcije sisara. Objasnjenje naših rezultata zasniva se na uticaju hormona estrogena na nazalnu sluznicu u fazi ovulacije koji dovodi do njenog zadebljanja i do povećanja ukupnog nazalnog otpora koji uzrokuje slabiju mirisnu funkciju. Oslabljena mirisna identifikacija u postmenopauzi može biti posledica fiziološkog gubitka mirisnih receptora, kao i atrofije nazalne sluznice. Procena mirisne funkcije zdrave ženske populacije može pomoći u ranom otkrivanju drugih endokrinih bolesti, u razumevanju efekata kontraceptivnih tableta na mirisnu funkciju, kao i u poboljšanju kvaliteta života žena u postmenopauzi uz pomoć hormonske terapije.

Ključne reči: Mirisna identifikacija; menstrualni ciklus; postmenopauza

CHANGES IN ODOR PERCEPTION DURING MENSTRUAL CYCLE AND POSTMENOPAUSE

Aleksandra Matković

akica.matkovic@gmail.com

Mentor: TA Maja Bogdan, PhD

Department of Physiology

Faculty of Medicine

University of Novi Sad

Abstract

Introduction: Considering the impact that steroid hormones have on odor identification, it is of great value to examine the odor detection in the reproductive phase and postmenopause.

Aim: The aim of this study was to determine the ability of odor identification during the menstrual cycle and postmenopause, as well as its correlation with age.

Material and Methods: This prospective study included 50 examinees in the reproductive phase and 50 examinees in postmenopause. The research was carried out at the Department of Physiology of the Faculty of Medicine, the University of Novi Sad. We used standardised olfactory pens for testing olfaction (Sniffin' Sticks tests, Germany).

Results: The odor identification results in the luteal phase of the menstrual cycle were significantly higher compared to the ovulatory phase and the ones in postmenopause ($p=0.001$; $p<0.05$). The results of odor identification in ovulatory phase were significantly higher compared to the ones in postmenopause ($p=0.001$; $p<0.05$).

Conclusion: Many researchers noted better odor identification test scores in the ovulatory phase compared to the luteal phase, which is opposite to our study. Their results are based on the fact that pheromones can have greater influence on the olfaction in the ovulatory phase of the menstrual cycle in order to help the reproduction of mammals. The explanation for our results may be that estrogen probably increases the volume of the nasal mucosa and the total nasal airflow resistance, which decreases the olfactory function. Reduced odor identification in postmenopausal women can be a consequence of physiological loss of the olfactory nerves by ageing and atrophy of the nasal mucosa. The evaluation of the olfactory function in healthy population of women could: disclose some other endocrine diseases, help with understanding of the effect of contraceptive pills on odor detection and improve lives of postmenopausal women by using hormone therapy.

Keywords: odor identification; menstrual cycle; postmenopause

KLINIČKA SLIKA I TERAPIJA BOLESNIKA SA IMUNOLOŠKOM TROMBOCITOPENIJOM REZISTENTNOM NA SPLENEKTOMIJI

Aleksandar Kara-Jovanović
aleksandar.karajovanovic@gmail.com

Mentor: dr Nada Suvajdžić
*Medicinski fakultet
Univerzitet u Beogradu*

Sažetak

Uvod: Splenektomijom se postiže dobar terapijski odgovor kod 60–80% bolesnika sa imunološkom trombocitpenijom (ITP). Iako postoji saglasnost u pogledu kratkoročne efikasnosti splenektomije, podaci o njenoj dugoročnoj efikasnosti, neželjenim efektima, kliničkoj slici i terapiji refraktarnih bolesnika su kontroverzni.

Cilj rada: Učestalost rezistencije i relapsa posle splenektomije, učestalost krvarenja, infekcija i tromboznih događaja u toku praćenja, kao i načina lečenja i efikasnost terapije.

Materijali i metode: Retrospektivno smo analizirali 138 bolesnika koji su lečeni i splenektomisani u periodu od 1987. do 2018. godine.

Rezultati: Refraktarno na splenektomiju bilo je 20,3%; 11,6% je relapsiralo, a 8,7% primarno rezistentno. Prosečno praćenje posle splenektomije iznosilo je 117 meseci (opseg 3–474). Prosečno praćenje bolesnika rezistentnih na splenektomiju iznosilo je 147 meseci (opseg 23–474). Studija je pokazala da je 67% bolesnika refraktarnih na splenektomiju postiglo dobar terapijski odgovor sa 48% KR i 18,5% PR. Stabilan odgovor najčešće je bio postignut sa sledećim terapijskim modalitetima: romiprostim 100%, eltrombopag 75%, ciklosporin 66,67%, mikofenolat mofetil 50%, danazol 50%, kortikosteroidi 40,9%. Hemoragijski sindrom se razvio kod 78,6% bolesnika, a nehemoragijske komplikacije su se javile kod 28,6% bolesnika.

Zaključak: Splenektomija predstavlja vrlo efikasan terapijski modalitet za lečenje bolesnika sa ITP, a bolesnici rezistentni na splenektomiju u visokom procentu postignu remisiju (67%). Najveći uspeh do sada u lečenju bolesnika sa refraktarnom formom ITP pokazali su agonisti trombopoetinskih receptora.

Ključne reči: Imunološka trombocitopenija; ITP; terapija; refraktarna; splenektomija

CLINICAL PRESENTATION AND THERAPY OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA RESISTANT TO SPLENECTOMY

Aleksandar Kara-Jovanović

aleksandar.karajovanovic@gmail.com

Mentor: Nada Suvajdžić, PhD

Faculty of Medicine

University of Belgrade

Abstract

Introduction: A satisfactory therapeutic response is achieved with splenectomy in 60-80% of patients diagnosed with immune thrombocytopenia (ITP). There is an ongoing consensus on the short-term efficacy of splenectomy. However, its long-term efficacy along with its side effects, clinical presentation and therapy still remain controversial.

Aim: Our goal was to investigate the resistance and relapse frequency after splenectomy, occurrence of bleeding, infections and thrombotic events, therapeutic possibilities and drug efficacy.

Material and Methods: In a retrospective study, 138 patients that underwent a drug treatment and splenectomy were analysed from 1987 to 2018.

Results: It was shown that 20.3% of patients were refractory to splenectomy, 11.6% relapsed and 8.7% were primarily resistant. The average post-splenectomy follow-up period was 117 months (range 3-474). The average follow-up period of patients that were resistant to splenectomy was 147 months (range 23-474). The study found that 67% of cases refractory to splenectomy showed a good therapeutic response, with 48% of them with complete remission and 18.5% with partial remission. The response was usually achieved using the following therapeutics: romiplostim (100%), eltrombopag (75%), cyclosporine (66.67%), mycophenolate mofetil (50%), danazol (50%), corticosteroids (40.9%). Hemorrhagic syndrome developed in 78.6% of patients, while non-hemorrhagic complications occurred in 28.6% of patients.

Conclusion: Splenectomy remains a very efficient therapeutic modality for the treatment of patients with ITP, with a high percentage of patients resistant to splenectomy achieving remission (67%). Thrombopoietin receptor agonists have shown exceptional results so far in the treatment of ITP patients with a refractory form.

Keywords: immune thrombocytopenia; ITP; persistent; splenectomy; therapy

ПОРЕЂЕЊЕ РАЗЛИЧИТИХ ПРЕПАРАТА И МЕТОДА У ТЕРАПИЈИ ХИПЕРОСЕТЉИВОСТИ ДЕНТИНА

Андреа Јовић

andrea.jovic.96@gmail.com

Ментор: Истр. приправник др Сузана Живановић

Катедра за стоматологију

Факултет медицинских наука

Универзитет у Крагујевцу

Сажетак

Увод: Преосетљивост дентина је први пут дефинисана 1983. године и карактерише је кратак, оштар бол „оголјеног“ дентина као одговор на стимулусе који су термички, тактилни, осмотски или хемијски и који се не могу приписати било ком другом облику зубног дефекта или патологије. Најприхваћенија теорија настанка хиперосетљивости дентина је хидродинамска теорија која се заснива на присуству и кретању течности унутар дентинских тубула. Терапија хиперосетљивости дентина фокусира се на спречавање продора и дејства спољашњих стимулуса који изазивају покрећање течности у дентинским тубулима.

Циљ рада: Циљ студије је да се процене и упореде различити препарати у терапији хиперосетљивости дентина. **Материјал и методе:** У студији је укључено укупно 58 испитника старости од 21 до 65 година, пацијента ОЈ Завод за стоматологију, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, којима је постављена дијагноза хиперосетљивог дентина. Испитаници су били подељени у три групе. Група I била је третирана препарatom на бази казеин-фосфопептида и аморфног калцијум-фосфата, група II препарatom који представља комбинацију воденог раствором 5% глутаралдехида и 35% хидроксиетил-метакрилата, док је група III користила пасту за зube чији је активни саставак амино киселина аргинин и апликована је у кућним условима два пута дневно. Процена осетљивости је извршена применом Schiff Cold Air Sensitivity скале пре третмана, након једне, две и четири недеље. Прикупљени подаци анализирани су у програму за статистичку обраду података SPSS v20.0.

Резултати: Статистички значајни резултати постигнути су након сваке контроле и у свакој појединачној групи тестираних зuba. Најбоље резултате након прве контроле остварио је препарат на бази казеин-фосфопептида и аморфног калцијум-фосфата. Већ после друге контроле, 100% зuba није било осетљиво на ваздушни стимулус у групи третираних воденим раствором глутаралдехида и хидроксиетил-метакрилата. Након треће контроле, у првој групи било је 75% зuba који нису реаговали на ваздушни стимулус, у другој 100% и у трећој групи 71% зuba ваздушни стимулус није доживљавао болним.

Закључак: Резултати истраживања указују на смањење хиперосетљивости дентина код свих третираних група, али најбољи резултати након четири недеље су показани у групи која је третирана препарatom који представља комбинацију воденог раствора 5% глутаралдехида и 35% хидроксиетил-метакрилата.

Кључне речи: Хиперосетљивост дентина; терапија хиперосетљивости дентина; аргинин; казеин фосфопептид и аморфни калцијум-фосфат; глутаралдехид и хидроксиетил-метакрилат

COMPARISON OF DIFFERENT METHODS AND PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DENTIN HYPERSENSITIVITY

Andrea Jović

andrea.jovic.96@gmail.com

Mentor: Suzana Živanović, PhD

Department of Dentistry

Faculty of Medical Sciences

University of Kragujevac

Abstract

Introduction: Dentin hypersensitivity was first defined in 1983 as a short, acute pain of the “exposed” dentin in response to stimulants, such as thermal, tactile, osmotic or chemical stimulants, which cannot be connected with any other dentin defect or pathology. The most acceptable theory of dentin hypersensitivity is the hydrodynamic theory, which is based on the presence and movement of fluids within the dentin tubules. Dentin hypersensitivity therapy focuses on preventing the breakthrough and effects of external stimulants that provoke fluid flow in the dentin tubules.

Aim: The aim of the study is to evaluate and compare different products in the treatment of dentin hypersensitivity.

Material and Methods: The study included 58 respondents, aged 21 to 65, all patients from the Institute of Dentistry, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, who were diagnosed with dentine hypersensitivity. Group I was treated with a preparation based on casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, group II was treated with a preparation which is a combination of an aqueous solution of 5% glutaraldehyde and 35% hydroxyethyl methacrylate, group III used a toothpaste whose active ingredient is the amino acid arginine and applied it at home twice a day. The assessment of dentin hypersensitivity was carried out using the Schiff Cold Air Sensitivity scale, before the treatment, after one, two and four weeks. The collected data was analyzed in the statistical data processing program „SPSS v 20.0”.

Results: Statistically significant results were obtained after each check-up and in each group of the teeth tested. The best results after the first check-up were obtained with a preparation of casein phosphopeptide and amorphous calcium phosphate. Already after the second check-up, 100% of the teeth were not sensitive to the air stimulus in the group treated with aqueous solution of glutaraldehyde and hydroxyethyl methacrylate. After the third check-up, 75% of the teeth did not respond to the air stimulus in the first group, 100% in the second group and 71% of the teeth in the third group.

Conclusion: The results of the study indicate a reduction in dentin hypersensitivity in all the treated groups, but the best results after four weeks were shown in the group treated with the preparation which is a combination of an aqueous solution of 5% glutaraldehyde and 35% hydroxyethyl methacrylate.

Keywords: dentin hypersensitivity; dentine hypersensitivity therapy; arginine; casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate; glutaraldehyde and hydroxyethyl methacrylate

ПОВРЕДЕ КОСТИЈУ ТРУПА И УДОВА ОСОБА СМРТНО СТРАДАЛИХ У ВОЗИЛIMA У ДРУМСКОМ САОБРАЋАЈУ

Аница Гогић, Александра Вучинић

gogic.anica3991@gmail.com

Ментор: доц. др Мирослав Б. Милошевић

Институт за судску медицину

Медицински факултет

Универзитет у Приштини (Косовска Митровица)

Сажетак

Увод: Саобраћајни трауматизам представља значајан проблем савременог живота.
Циљ рада: Утврђивање учсталости повреда костију трупа и удова код особа из возила смртно страдалих у саобраћају, издвајање специфичних повреда за одређени вид учешћа у саобраћају и заступљеност навике употребе средстава заштите.

Материјал и методе: Анализа је урађена на 69 обдукционих записника Института за судску медицину „Милован Миловановић“ у Београду. За оцену значајности разлике учсталости података коришћен је Хи квадрат и Фишеров тест. Критеријум статистичке значајности је $p<0.05$.

Резултати: Смртно страдале особе из возила су у 67% возачи, 19% сувозачи и 14% путници. Возачи су најчешће мушких пола ($p<0.05$). Половина свих испитаника је имала навику конзумирања дувана и алкохола, док је употреба психоактивних супстанци била ретко заступљена. Прелом десне надлактице је учсталости код сувозача, а леве код возача. Учсталост билатералних прелома подлактице је већа код сувозача. Учсталост прелома натколенице показује равномерну заступљеност а прелом десне потколенице је учсталости код путника ($p<0.05$). Прелом грудног дела кичменог стуба ($p<0.05$) и прелом sternuma су најзаступљенији код сувозача. Повреде десног хемиторакса су доминантније код возача.

Закључак: Међу смртно страдалим особама из возила најзаступљенији су возачи мушки. Највећи број свих смртно страдалих није имао навику коришћења појаса. Најучсталије повреде код свих особа из возила су: повреде грудне кости, кичменог стуба и оба хемиторакса. Специфичне повреде смртно страдалих сувозача су повреде грудног дела кичменог стуба, а у групи путника – прелом десне потколенице.

Кључне речи: Саобраћајни трауматизам; повреде; труп.

THE INJURIES OF TRUNK AND LIMB BONES IN PERSONS KILLED IN VEHICLES IN TRAFFIC

Anica Gogić, Aleksandra Vučinić

gogic.anica3991@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Miroslav B. Milošević

Institute for Forensic Medicine

Faculty of Medicine

University of Pristina (Kosovska Mitrovica)

Abstract

Introduction: Traffic trauma represents a significant modern life problem.

Aim: Determining the frequency of trunk and limb bone injuries in persons killed in vehicles in traffic, the separation of specific injuries for a particular type of traffic and the habit of using means of protection.

Material and Methods: The analysis was done on 69 autopsy reports of the Institute for Forensic Medicine "Milovan Milovanovic" in Belgrade. The H2 test and the Fisher's test were used to evaluate the significance of the data frequency difference. The criterion of statistical significance is $p<0.05$.

Results: People killed in vehicles are 67% drivers, 19% are front passengers and 14% passengers. The most frequent drivers are males ($p<0.05$). A half of all subjects had the habit of tobacco and alcohol consumption, while the usage of psychoactive substances was rarely represented. The right upper arm fracture is more frequent in front passengers and left in drivers. The incidence of bilateral forearm fractures is higher in front passengers. The incidence of thigh fracture shows an even distribution, and the fracture of the right thigh is more frequent in passengers ($p<0.05$). The fracture of the chest part of the spinal cord ($p<0.05$) and the fracture of the sternum are most represented in front passengers. Injuries of the right hemithorax are more dominant in drivers.

Conclusion: Among the people killed in vehicles, the most frequent drivers are men. The highest number of all people killed did not have the habit of using the seatbelt. The most common injuries in all persons from vehicles are: injuries of the chest bone, spinal cord and both hemithoraces. Specific injuries of the front passengers killed are injuries of the chest part of the spinal cord, and in the passenger group – the fracture of the right lower leg.

Keywords: traffic trauma; injuries; trunk

UTICAJ MULTIMODALNOG TRETMANA PACIJENATA SA HRONIČNOM LUMBOIŠIJALGIJOM NA STEPEN IZRAŽENOSTI SIMPTOMA CENTRALNE SENZITIZACIJE

Jana Vasin, Magdalena Pantić

janavasin@gmail.com

Mentor: doc. dr Aleksandar Knežević

Klinika za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog centra Vojvodine

Medicinski fakultet

Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Uvod: Lumboišijalgija predstavlja bol koji se iz donjeg dela leđa širi u jedan ili oba donja ekstremiteta.

Cilj: Cilj ovog rada je da se ispita razlika stepena izraženosti simptoma centralne senzitizacije na početku i na kraju stacionarnog multimodalnog tretmana pacijenata sa hroničnom lumboišijaglijom.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 51 ispitanika prosečne starosti $54,55 \pm 14,74$ godina. Sprovedeno je na Klinici za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog centra Vojvodine. Pored socijaldemografskih podataka, prikupljene su vrednosti intenziteta bola prema numeričkoj skali (engl. Numerical Rating Scale – NRS), vrednosti Osvestrijevog indeksa onesposobljenosti (engl. The Oswestry Disability Index – ODI), vrednosti Skale centralne senzitizacije (engl. Central Sensitization Inventory – CSI) i vrednosti Skale izbegavanja aktivnosti usled straha (engl. Fear Avoidance Component Scale – FACS). Podaci su skupljeni na početku i na kraju tretmana. Multimodalni tretman sastoјao se od medikamentozne terapije i fizikalnog tretmana, kojeg sačinjavaju terapeutske vežbe, terapeutski modaliteti (interferentne struje, magnetoterapija, laseroterapija, sonoforeza i dr.), hidroterapija, kao i ergonomска edukacija pacijenata.

Rezultati: Većinu ispitanika su činile žene, njih 34 (66,7%). Dužina trajanja stacionarnog multimodalnog tretmana hroničnog bola bila je $20,48 \pm 5,89$ dana. Intenzitet bola na NRS značajno je smanjen nakon tretmana ($6,49 \pm 2,22$ vs $5,00 \pm 2,22$, $t=5,629$, $p<0,001$). Prosečna vrednost ODI ($48,75 \pm 15,16$ vs $42,24 \pm 14,13$ ($t=4,246$, $p<0,001$), kao i prosečna vrednost FACS ($66,80 \pm 14,13$ vs $62,47 \pm 16,49$, $t=2,086$, $p=0,042$) značajno je poboljšana nakon tretmana. Skor CSI nije pokazao značajno poboljšanje nakon multimodalnog tretmana ($38,39 \pm 11,97$ vs $35,84 \pm 15,05$, $t=1,446$, $p=0,155$).

Zaključak: Stepen izraženosti simptoma centralne senzitizacije utvrđen na osnovu CSI skora nije pokazao značajno poboljšanje nakon multimodalnog tretmana. Funkcionalni status pacijenata utvrđen na osnovu ODI pokazao je značajno poboljšanje nakon multimodalnog tretmana. Stepen izbegavanja aktivnosti usled straha utvrđen na osnovu FACS-Serb značajno se smanjio nakon multimodalnog tretmana. Intenzitet bola značajno se smanjio nakon multimodalnog tretmana.

Ključne reči: Lumboišijalgija; onesposobljenost; bol; multimodalni tretman

THE EFFECT OF MULTIMODAL TREATMENT OF CHRONIC SCIATICA PATIENTS ON CENTRAL SENSITIZATION SYMPTOMS SEVERITY

Jana Vasin, Magdalena Pantić

janavasin@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Aleksandar Knežević

Clinic for Medical Rehabilitation, Clinical Center of Vojvodina

Faculty of Medicine

University of Novi Sad

Sažetak

Introduction: Chronic sciatica is pain spreading from the lower back to one or both extremities, continuing to below the knees.

Aim: The aim of this study is to determine the difference in the degree of expression of central sensitization symptoms at the beginning and at the end of the stationary multimodal treatment in patients with chronic sciatica.

Material and methods: The research was designed as a retrospective study. It was conducted in the Clinic for Medical Rehabilitation, Clinical Center of Vojvodina. Next to the demographic data and information about pain characteristics, we also gathered results from the Numerical Rating Scale, the Oswestry Disability Index, Central Sensitization Inventory and Fear Avoidance Component Scale. Results were obtained at the beginning and at the end of the treatment. Multimodal treatment consisted of drug therapy and physical therapy, which include therapeutic exercises, therapeutic modalities (interference currents, magnetotherapy, laser therapy, sonophoresis etc.), hydrotherapy, as well as ergonomic education of patients.

Results: The majority of the patients were women (34 (66.7%)). The duration of the stationary multimodal treatment of chronic pain was 20.48 ± 5.89 days. The pain intensity measured by NRS had lowered significantly after the treatment (6.49 ± 2.22 vs. 5.00 ± 2.22 , $t=5.629$, $p<0.001$). The average ODI score (48.75 ± 15.16 vs. 42.24 ± 14.13 ($t=4.246$, $p<0.001$), as well as the FACS score (66.80 ± 14.13 vs. 62.47 ± 16.49 , $t=2.086$, $p=0.042$) had significant improvement after the treatment. CSI results had not shown any significant improvement after the multimodal treatment (38.39 ± 11.97 vs. 35.84 ± 15.05 , $t=1.446$, $p=0.155$).

Conclusion: The level of central sensitization severity, which was established by CSI-Serb did not significantly change after the multimodal treatment. The functional status that was determined by the ODI did change for the better. The level of fear avoidance measured by the FACS-Serb lowered after the treatment, and so did the average score of present pain intensity.

Keywords: Sciatica; disability; chronic pain; multimodal treatment

FAKTORI KOJI UTIČU NA KVALITET ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA HRONIČNIM BOLNIM STANJIMA

Magdalena Pantić, Jana Vasin
paniticmagdalena22@gmail.com

Mentor: doc. dr Aleksandar Knežević

*Klinika za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog centra Vojvodine
Medicinski fakultet
Univerzitet u Novom Sadu*

Sažetak

Uvod: Pod kvalitetom života obično se podrazumevaju fizički i psihički činioci koji utiču na način života i obavljanje svakodnevnih aktivnosti čoveka. Prisustvo bola, demografske karakteristike i socijalna podrška, značajni su činioci kvaliteta života.

Cilj: Utvrditi da li aspekti bola, demografske karakteristike, socijalna podrška i izbegavanje aktivnosti zbog straha predviđaju fizičku i mentalnu komponentu kvaliteta života pacijenata sa hroničnim bolnim stanjima.

Materijal i metode: U istraživanje je uključen 131 pacijent (prosečna starost: $56,23 \pm 12,56$) na Klinici za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog Centra Vojvodine. Mentalna i fizička komponenta kvaliteta života su određene pomoću upitnika za kvalitet života SF-36 (engl. Short form 36 – SF-36). Pacijenti su odredili prosečan i trenutni intenzitet bola i popunili upitnike: Skala centralne senzitizacije (engl. Central Senzitisation Inventory – CSI-Serb), Skala izbegavanja aktivnosti usled straha (engl. Fear Avoidance Components Scale – FACS-Serb), Upitnik za detekciju bola (engl. PainDETECT – PD) i Multidimenzionalna skala percipirane socijalne podrške (engl. Multidimensional Scale of Perceived Social Support – MSPSS).

Rezultati: Sprovedene su dve multiregresione analize i jedanaest prediktora objašnjavaju 33,9% mentalnog kvaliteta života ($R^2=0,339$, $p<0,01$). Simptomi centralne senzitizacije ($\beta=-0,47$, $p<0,001$) i izbegavanje aktivnosti usled straha ($\beta=-0,19$, $p<0,05$) značajno i negativno predviđaju kriterijum. Objasnjeno je 38,8% varijanse fizičkog kvaliteta života ($R^2=0,388$, $p<0,01$). Žene imaju bolji fizički kvalitet života ($\beta=0,18$, $p<0,05$), a negativni prediktori su izbegavanje aktivnosti usled straha ($\beta=-0,45$, $p<0,01$) i socijalna podrška ($\beta=-0,17$, $p<0,05$), gde je dobiten supresorski efekat.

Zaključak: Predikcija skora mentalne i fizičke komponentne kvaliteta života moguća je uz umeren stepen determinacije na osnovu: starosti, pola, stepena obrazovanja, trajanja bola, trenutnog i prosečnog intenziteta bola, PD, CSI, FACS i MSPSS skora.

Ključne reči: Kvalitet života; hronični bol; socijalna podrška; mentalno zdravlje; fizičko zdravlje

FACTORS AFFECTING QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC PAIN CONDITIONS

Magdalena Pantić, Jana Vasin

panticmagdalena22@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Aleksandar Knežević

Clinic for Medical Rehabilitation, Clinical Center of Vojvodina

Faculty of Medicine

University of Novi Sad

Abstract

Introduction: Quality of life (QOF) includes physical and psychological factors which affect people's lives and everyday activities. Presence of pain, demographic characteristics, and socio-psychological factors are significant factors of QOF.

Aim: To examine whether different aspects of pain, demographic characteristics, fear-avoidance beliefs and social support predict the physical and mental component of the QOF in patients with chronic pain conditions.

Material and Methods: 131 patient of the Medical Rehabilitation Clinic of the Clinical Center of Vojvodina (average age: 56.23 ± 12.56 years) was included. Patients filled in a QOF questionnaire (Short form 36 – SF-36) based on which mental and physical QOF was determined. Patients defined average and temporary pain intensity and filled in the following questionnaires: the Central Sensitisation Inventory (CSI-Serb), the Fear Avoidance Components Scale (FACS-Serb), the PainDETECT questionnaire (PD) and the Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS).

Results: Two multiple regression analyses were conducted and 11 predictors explained 33.9% of the mental QOF ($R^2=0.339$, $p<0.01$). The CSI symptoms ($\beta=-0.47$, $p<0.001$) and FACS ($\beta=-0.19$, $p<0.05$) predict the criteria significantly and negatively. 38.8% ($R^2=0.388$, $p<0.01$) of the physical QOF variance was explained. Women have better score ($\beta=0.18$, $p<0.05$). Negative predictors are FACS ($\beta=-0.45$, $p<0.01$) and MSPSS ($\beta=-0.17$, $p<0.05$), where the suppressive effect was obtained.

Conclusion: Prediction of the scores of the mental and physical component of QOF is possible with a moderate level of determination based on: age, gender, level of education, pain duration, temporary and average intensity of pain, PD, CSI, FACS and MSPSS score.

Keywords: quality of life; chronic pain; social support; mental health; physical health

HISTOMORFOLOŠKE PROMENE KOŽE NAKON HIRURŠKE INTERVENCIJE

Martin Neorčić

martinneorcic97@gmail.com

Mentor: doc. dr Aleksandra Fejsa Levakov

Centar za patologiju i histologiju Kliničkog centra Vojvodine

Medicinski fakultet

Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Uvod: Najjasniji primer zarastanja rane može se uočiti prilikom zarastanja neinficirane hirurške rane. Proces zarastanja rane obeležen je stvaranjem granulacionog tkiva, odnosno migracijom i proliferacijom fibroblasta, angiogenezom i stvaranjem ekstracelularnog matriksa. Granulaciono tkivo se zatim postupno zamenjuje vezivnim tkivom ožiljka i najčešće se taj proces okončava u roku od 3 do 4 nedelje od nastanka rane. Ovaj proces se završava u toku 6. nedelje i novostvorenog tkivo ima približno 90% čvrstoće kao okolna koža.

Cilj: Ispitivanje histomorfoloških promena kože u procesu zarastanja rane koja je nastala per primam intentionem.

Materijal i metode: Formirano je šest grupa na osnovu starosti rane. U svakoj grupi su praćene promene na epidermisu, kolagenim vlaknima, fibroblastima, kapilarima, inflamatornom infiltratu i hipodermisu. Preparati su bojeni hematoksilin-eozinom, trihromom po Malloryu, impregnacijom srebrom po Gomoryu i imunohistohemijskim metodama: CD31, kolagen IV i H caldesmon.

Rezultati: Posmatrajući kože u različitim stadijumima zarastanja rane, uočene su histomorfološke promene koje mogu biti opisane hronološki. U svakoj vremenskoj grupaciji su izabrani najreprezentativniji preparati sa jasno uočljivim rezom i jasnim histomorfološkim promenama za taj period.

Zaključak: Nakon hirurške intervencije, dolazi do zarastanja kože i stvaranja ožiljka, koji se razlikuje od okolne zdrave kože. Ožiljak je jasno uočljiv pod mikroskopom sa primetnim razlikama u arhitektonici kolagenih vlakana, u gubitku kožnih adneksa, te u zadebljalom epidermisu.

Ključne riječi: Koža; histomorfološke promene; zarastanje rane; per primam intentionem

HISTOMORPHOLOGICAL SKIN CHANGES AFTER SURGICAL INTERVENTION

Martin Neorčić

martinneorcic97@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Aleksandra Fejsa Levakov

Center for Pathology and Histology, Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad

Faculty of Medicine

Univerzitet u Novi Sad

Abstract

Introduction: The common model of wound healing is the process of skin repair after a sterile surgical incision. This process is represented by forming a granulation tissue, followed with the migration and proliferation of fibroblasts, neoangiogenesis and forming the extracellular matrix. Granulation tissue is further replaced by a scar consisting of the connecting tissue and in most cases the process is ended in 3 or 4 weeks. The whole process takes about 6 weeks and a newly formed scar has approximately 90% of hardness of the surrounding skin.

Aim: Analyzing histomorphologic skin changes in the per primam intentionem wound healing process.

Material and Methods: Six groups are formed based on the age of the wounds. In each group we searched for changes in epidermis, collagen fibrils, fibroblasts, capillaries, inflammatory infiltrate and hypodermis. Tissue biopsies are stained with H&E, Mallory trichrome, silver impregnation and immunohistochemistry staining methods for CD31, collagen IV and h-caldesmon.

Results: By observing the wounds in different healing stages we spotted histomorphological changes that can be described chronologically. In each group we chose the most representative biopsy with a clear surgical cut and common histological changes of the repairing process for that period.

Conclusion: After a surgical incision, the process of skin repair takes place to form a new scar made of tissue somewhat different from the surrounding intact skin. The scar is visible and shows irregular architecture of collagen fibers, deprivation of skin appendages in dermis and thicker epidermis.

Keywords: skin; histomorphological changes; wound healing; per primam intentionem

УТИЦАЈ НАЧИНА ПРИМЕНЕ ЦЕФТАЗИДИМА НА ЊЕГОВЕ ФАРМАКОКИНЕТСКЕ ПАРАМЕТРЕ КОД УРЕМИЧНИХ БОЛЕСНИКА КОЈИ СЕ ЛЕЧЕ КОНТИНУИРАНОМ ПЕРИТОНЕАЛНОМ ДИЈАЛИЗОМ (CAPD)

Милица Маркагић, Душанка Маркагић
micamarkagić@gmail.com

Ментор: проф. др Снежана Јанићијевић Худомал

Институт за фармакологију са токсикологијом

Медицински факултет

Универзитет у Приштини (Косовска Митровица)

Сажетак

Увод: Оштећење бубрега смањује њихову способност да регулишу састав телесних течности. То доводи до општег поремећеног стања организма – уремија. Уремични болесници су специфична група болесника, која користи велики број лекова. Због честих бактеријских инфекција, користе антибиотике.

Циљ рада: Испитати утицај различитог начина примене антибиотика цефтазидима на његове фармакокинетске параметре код уремичних болесника који се лече континуираном перитонеалном дијализом (CAPD).

Материјал и методе: У испитивање је укључено 7 уремичних болесника који се лече континуираном перитонеалном дијализом, без знакова инфекције и који нису примили ниједан антибиотик задњих 7 дана. Имали су две групе испитаника. Прва група је примала 1,0 g цефтазидима интравенски. Друга група примала је 1,0 g цафтазидима интраперитонеално. Биохемијске и хематолошке анализе одређене су из крви периферне вене и перитонеалног испљувка из перитонеалне вреће. Фармакокинетски параметри одређивани су стандардним формулама.

Резултати: Интравенски примењен цефтазидим довео је до индивидуалних варијација у промени концентрације лека у плазми, али није утицао на значајно продирање лека у перитонеалну течност. Интрапериотонеална примена лека мења концентрације лека у плазми брзином која је карактеристична за двоодељни фармакокинетски модел са спољном применом. После измене дијализне кесе, лек нестаје из плазме, али после одређеног периода, опет се појављује.

Закључак: Интравенском применом лека није се могло доказати значајно продирање лека у перитонеални ефлутент. Интрапериотонеална примена лека постепено повећава концентрације лека у серуму. Концентрације лека у плазми мењају се брзином карактеристичном за двоодељни фармакокинетски модел са спољашњом применом. Лек брже нестаје из перитонеалне течности него што се појављује у крви, што намеће размишљање да се лек задржава негде у ткивима перитонеума.

Кључне речи: Уремија; антибиотик; цефтазидим

INFLUENCE OF APPLICATION OF CEFTAZIDIME ON ITS PHARMACOKINETIC PARAMETERS IN UREMIC PATIENTS TREATED WITH CONTINUOUS PERITONEAL DIALYSIS (CAPD)

Milica Markagić, Dušanka Markagić
micamarkagic@gmail.com

Mentor: Prof. Snežana Janićijević Hudomal

Institute of Pharmacology and Toxicology

Faculty of Medicine,

University of Priština (Kosovska Mitrovica)

Abstract

Introduction: Renal impairment reduces the ability of kidneys to regulate the composition of body fluids. This leads to a disturbed general condition of the body-uremia. Uremic patients are a specific group of patients, which uses a large number of drugs. They use antibiotics due to frequent bacterial infections.

Aim: To examine the impact of different modes of administration of the antibiotic ceftazidime on its pharmacokinetic parameters in uremic patients on continuous peritoneal dialysis (CAPD).

Material and Methods: The study included 7 uraemic patients on continuous peritoneal dialysis, with no signs of infection. None of the patients received any antibiotics the last 7 days. We had two groups. The first group received 1.0 g of ceftazidime, which was administered intravenously. The other group received 1.0 g of ceftazidime intraperitoneally. Blood chemistry and hematology were determined from the blood of a peripheral vein and the peritoneal sputum from the peritoneal bags. The pharmacokinetic parameters were determined using the standard formulas.

Results: Intravenous ceftazidime led to the individual variations in the concentrations of the drug in the plasma, but did not significantly affect the penetration of the drug in the peritoneal fluid. Intraperitoneal application of the drug changes the drug concentration in the plasma at a rate that is characteristic of the two compartments, a pharmacokinetic model with an external administration. After changing dialysis bags the drug disappears from the plasma, but after a certain period it appears again.

Conclusion: By intravenous administration of the drug it was not possible to prove a significant penetration of the drug into the peritoneal effluent. Intraperitoneal administration of the drug is gradually increasing the concentration of the drug in the serum. Drug concentration in the plasma changes at the speed characteristic of the two-section pharmacokinetic model with an external administration. The drug disappears from the peritoneal fluid faster than it appears in the blood, which imposes the idea that the drug retains somewhere in the peritoneum tissues.

Keywords: uremia; antibiotic; ceftazidime

STANJE POTPORNIH ZONA ZUBNIH LUKOVA TOKOM DRUGE FAZE SMENE ZUBA

Nevena Pecikozić, Jelena Trajkovski
nevenabuu@gmail.com

Mentor: doc. dr Stojan Ivić

*Klinika za stomatologiju Vojvodine, Odeljenje za ortopediju vilica
Katedra za stomatologiju, Medicinski fakultet
Univerzitet u Novom Sadu*

Sažetak

Uvod: Potporna zona je ortodontski termin koji definiše prostor od distoaproksimalne površine lateralnog stalnog sekutića do mezioaproksimalne površine prvog stalnog molara. Ovaj prostor u periodu mlečne i mešovite denticije čine mlečni očnjak, prvi i drugi mlečni molar, te primatne dijasteme, a bivaju zamenjeni stalnim očnjakom, prvim i drugim premolarom.

Cilj: Utvrditi raspoloživi postor potpornih zona za smeštanje stalnih zuba zamenika kod pacijenata Odeljenja ortopedija vilica Klinike za stomatologiju Vojvodine dobi devet, deset i jedanaest godina, kako bi se uvidelo da li postoje uslovi za odvijanje druge faze smene zuba.

Materijal i metode: U istraživanju su korišćeni studijski modeli pacijenata Odeljenja za ortopediju vilica Klinike za stomatologiju Vojvodine. Analizirana su 42 modela pacijenata u dobi od devet, deset i jedanaest godina, muškog i ženskog pola, jednakе zastupljenosti. Korišćenjem programa Onyx CephTM, Moyersovom analizom, izračunat je potreban prostor u potpornim zonama, raspoloživi prostor i eventualna razlika ovih vrednosti. Dobijene vrednosti su poređene u odnosu na pol, starosnu dobu i kvadrant vilica.

Rezultati: Potporna zona u maksili u 64,3% slučaja pokazuje zadovoljavajuću veličinu prostora za odvijanje druge faze smene zuba, a u mandibuli u 54,8%. Kod preostalih 35,7% ispitanika u maksili, a 45,2% u mandibuli izračunat je nedostatak prostora. Poredajući dobijene vrednosti sa pragom značajnosti 0,05, može se smatrati da ne postoji statistički značajna razlika u zavisnosti od pola, godina starosti i strane vilice. Značajna razlika postoji kada poređimo maksilu i mandibulu.

Zaključak: Stanje potpornih zona zubnih lukova je zadovoljavajuće, moguće je adekvatno odvijanje druge faze smene zuba kod više od polovine ispitanika.

Ključne reči: Potporna zona; mešovita denticija; Moyersova analiza

STATE OF DENTAL ARCH SUPPORTING ZONES DURING THE LATE MIXED DENTITION

Nevena Pecikozić, Jelena Trajkovski

nevenabuu@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Stojan Ivić

Dentistry Clinic of Vojvodina, Department of Orthodontics

Department of Dental Medicine, Faculty of Medicine

University of Novi Sad

Abstract

Introduction: The supporting zone in orthodontics defines the space between the disto-proximal surface of the lateral permanent incisor and the mesial surface of the first permanent molar. In deciduous and mixed dentition periods this space consists of deciduous canine, first and second deciduous molar, which are later replaced by permanent canine, first and second premolar.

Aim: To determine the available space of the supporting zones and permanent teeth placement in patients of the Department of Orthodontics, Dental Clinical Center of Vojvodina aged nine, ten and eleven and to assess the conditions for the second phase of the tooth eruption period.

Material and Methods: In this research, study casts from patients of the Department of Orthodontics, Dental Clinical Center of Vojvodina were used. Forty-two study cast models from patients who were at the age of nine, ten and eleven, male and female were analyzed. By using the Moyer's analysis, the required space for supporting zones was calculated as well as the available space and differences between these values. The obtained values were compared according to patients' age, sex and quadrant of the jaw.

Results: The supporting zone shows that there is enough space for the tooth eruption period in 64.3% of cases in the maxilla and in 54.8% of cases in the mandible. By comparing these obtained values, it is assessed that there are no statistically significant differences according to age, sex or side of the jaw, while it can be concluded that a significant difference in comparing the maxilla and the mandible is present.

Conclusion: The state of supporting zones of the dental arches is satisfactory, there is enough space for tooth eruption at the second phase of the teeth shift in more than half of the subjects.

Keywords: Supporting zone; mixed dentition; Moyer's analysis

POREĐENJE EFIKASNOSTI APLIKACIJE LOKALNOG ANESTETIKA SA VESTIBULARNE STRANE I TEHNIKE PLEKSUS ANESTEZIJE

Nikolina Popadić

popadicnikolina60@gmail.com

Mentor: prof. dr Slavoljub Tomić

Katedra za oralnu hirurgiju

Medicinski fakultet Foča

Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Sažetak

Uvod: Vestibularna tehnika predstavlja aplikaciju lokalnog anestetika isključivo sa vestibularne strane, dok standardna tehnika podrazumijeva aplikaciju lokalnog anestetika i sa vestibularne i sa palatalne strane.

Cilj: Cilj studija je poređenje efikasnosti aplikacije lokalnog anestetika sa vestibularne strane sa standardnom tehnikom pleksus anestezije u gornjoj vilici.

Materijal i metode: MM-ispitivanje je uključilo grupu od 20 pacijenata prosječnih godina od 20 do 40, koji su se javili zbog ekstrakcije zuba na Katedru za oralnu hirurgiju Medicinskog fakulteta Foča. Podijeljeni su u dvije grupe od po 20 pacijenata. U prvoj grupi su bili oni koji su primili anesteziju samo sa vestibularne strane, a u drugoj, ispitanici su primili standardnu anesteziju. Kod prve grupe, efekat uspješnosti je mjerен „pinprick“ metodom sa palatalne strane i negativan odgovor pacijenta je značio uspjeh, nakon čega se pristupilo vađenju zuba. U obje grupe, pacijenti su ispunili upitnik (VAS-kod aplikacije anestezije i kod vađenja). U studiji je korištena metoda standardne devijacije i standardne greške.

Rezultati: Rezultati pokazuju da kod polne zastupljenosti nema statistički značajne razlike ($p=0,310$) i da rezultati takođe pokazuju da nema statistički značajne razlike bilo da su u pitanju prednji ili bočni zubi ($p=0,842$). U nastavku istraživanja, kod ispitivanja na osnovu starosti ispitanika, utvrdili smo da nema značajne statističke razlike između muškaraca i žena ($p=0,105$). Bol pri aplikaciji i bol pri vađenju zuba standardnom i vestibularnom tehnikom nema značajnu statističku razliku u istraživanju ($p=0,138$, $p=0,60$).

Zaključak: Na osnovu ovog istraživanja, dà se zaključiti da nema značajne statističke razlike između posmatranih tehnika te se obje ove tehnike mogu ravnopravno koristiti u praksi.

Ključne riječi: Anestezija; ekstrakcija; bol

COMPARISON OF EFFICIENCY OF LOCAL ANESTHETIC APPLICATION FROM VESTIBULAR SIDE AND PLEXUS ANESTHESIA TECHNIQUE

Nikolina Popadić

popadicnikolina60@gmail.com

Mentor: Prof. Slavoljub Tomić

Department of Oral Surgery

Faculty of Medicine Foča

University of East Sarajevo

Abstract

Introduction: Vestibular technique means the application of a local anesthetic from the vestibular side while the standard technique implies the application of a local anesthetic both from vestibular and palatal side.

Aim: The aim of this research is a comparison of efficiency of the local anesthetic application from vestibular side and the standard plexus anesthesia technique in the upper jaw.

Material and Methods: The MM-examination included a group of 20 patients of average age from twenty to forty who applied for teeth extraction at the Department of Oral Surgery at the Medical Faculty Foca. Divided in two groups, twenty patients received an anesthetic only from the vestibular side, while the other group received the standard anesthetic. In the first group, the effect of success was measured by the “pin prick” method from the palatal side and a patient’s negative answer meant success, after which the teeth extraction started. Patients from both groups completed a survey (VAS application of anesthetic and extraction). The standard deviation method and standard error method were used in the study.

Results: The results showed that there is no meaningful statistical difference about gender representation ($p=0.310$), between front or side teeth ($p=0.842$), or between men and women ($p=0.105$). In the research there is no meaningful statistical difference in pain during application or teeth extraction with standard or vestibular technique ($p=0.138$, $p=0.60$).

Conclusion: The study showed that there is no meaningful statistical difference between these two techniques and that both of them can be used in practice.

Keywords: anesthetic; extraction; pain

POVEZANOST OVISNOSTI O KUPOVINI SA NEGATIVnim EMOCIONALnim STANJIMA I OPŠTIM ZADOVOLJSTVOM ZDRAVLJEM I ŽIVOTNIM STILOM

Nina Eraković, Šemsudin Porčić

ninaerakovic@gmail.com

Mentor: prof. dr Mira Spremo

Medicinski fakultet

Univerzitet u Banjoj Luci

Sažetak

Uvod: Mnoga istraživanja pokazuju da je kompulzivna kupovina problem današnjice kroz koju veliki broj ljudi, naročito žena, kanališe svoje probleme u svakodnevnom životu i funkcionisanju.

Cilj: Cilj je istražiti da li postoji povezanost između kompulzivne kupovine i negativnih emocionalnih stanja, stresa i opštег zadovoljstva zdravljem i životnim stilom.

Materijal i metode: Istraživanje je vršeno među ženskom populacijom između 25 i 63 godina. Učestvovalo je ukupno 100, uglavnom zaposlenih, ispitanica. Za domen kupovine korišten je skrining test za kompulzivnu kupovinu (<http://www.treatment4addiction.com/addiction-tests/shopping/>), za negativna emocionalna stanja DASS test (depresija, anksioznost i stres). I treći domen koji obuhvata tjelesno i psihičko zdravlje, socijalne odnose i okolinu, raden je po upitniku Svjetske zdravstvene organizacije: WHOQOL-BREF.

Rezultati: Studija je pokazala statistički značajne korelacije između kompulzivne kupovine i anksioznosti ($r=.236$, $p<0,01$), kompulzivne kupovine i depresije ($r=.360$, $p<0,01$), kao i kompulzivne kupovine i stresa ($r=.378$, $p<0,01$). Rezultati po domenima WHOQOL-BREF testa su sljedeći: domen 1 (tjelesno zdravlje) pokazuje negativnu korelaciju ($r=-.253$, $p<0,05$); domen 2 (psihičko zdravlje, a tu se podrazumijevaju slika o tijelu i izgled, samopoštovanje, religija, lična uvjerenja, razmišljanje, učenje, memorija i koncentracija) ne pokazuje značajnu korelaciju sa kompulzivnom kupovinom; domen 3 (socijalni odnosi) pokazuje značajnu negativnu korelaciju ($r=-.355$, $p<0,01$) i domen 4 (društvena sredina tj. okolina) pokazuje takođe značajnu negativnu korelaciju ($r=-.430$, $p<0,01$).

Zaključak: Žene koje su sklonije kompulzivnoj kupovini češće razvijaju negativna osjećanja tipa anksioznosti i depresije. Češće su pod stresom, manje se osjećaju zdravim, njihovi socijalni odnosi, kao i funkcioniranje u društvenoj sredini, znatno su narušeniji u odnosu na osobe koje manje kupuju.

Ključne riječi: Kompulzivna kupovina; anksioznost; depresija; zdravlje; stres.

CORRELATION BETWEEN SHOPPING ADDICTION AND NEGATIVE EMOTIONS, GENERAL SATISFACTION WITH HEALTH AND LIFESTYLE

Nina Eraković, Šemsudin Porčić

ninaerakovic@gmail.com

Mentor: Prof. Mira Spremo

Faculty of Medicine

University of Banja Luka

Abstract

Introduction: According to many studies, compulsive buying is nowadays a problem through which a large number of people, especially women, channel their problems in their daily lives and functioning.

Aim: The aim is to investigate whether there is a correlation between shopping addiction and negative emotions, stress, and general satisfaction with health and lifestyle.

Material and Methods: The study included a hundred, mostly employed women between the ages of 25 and 63. The following tests were used: the screening test for compulsive buying (<http://www.treatment4addiction.com/addiction-tests/shopping/>), the DASS test (depression, anxiety and stress) and the World Health Organization questionnaire - WHOQOL-BREF which includes physical and mental health, social relations and the environment.

Results: The study showed statistically significant correlations between: compulsive buying and anxiety ($r=-.236$, $p<0.01$), compulsive buying and depression ($r=.360$, $p<0.01$), as well as compulsive buying and stress ($r=.378$, $p<0.01$). The WHOQOL-BREF test results are as follows: domain 1 (physical health) shows a negative correlation ($r=-.253$, $p<0.05$); domain 2 (mental health, which includes body image and appearance, self-esteem, religion, personal beliefs, thinking, learning, memory and concentration) did not show a significant correlation with compulsive buying; domain 3 (social relationship) shows a significant negative correlation ($r=-.355$, $p<0.01$) and domain 4 (environment) also shows negative correlation ($r=-.430$, $p<0.01$).

Conclusion: Women who are more prone to compulsive buying tend to develop negative feelings, such as anxiety and depression more often. They are more often stressed, they are feeling less healthy, their social relations, as well as their functioning in the social environment are much more damaged compared to women who buy less.

Keywords: compulsive buying; anxiety; depression; health; stress

STUDIJA KVANTITATIVNOG ODNOSA IZMEĐU STRUKTURE I DEJSTVA INHIBITORA DPP-4 ENZIMA KAO LIJEKOVA U TERAPIJI DIJABETES MELITUSA TIP 2

Sanja Rogić, Miljana Nukić

sanja.rogic@hotmail.com

Mentor: doc. dr Žarko Gagić

Katedra za farmaceutsku hemiju

Medicinski fakultet

Univerzitet u Banjoj Luci

Sažetak

Uvod: Dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) je multifunkcionalni protein koji osim katalitičke uloge funkcioniše kao vezujući protein i ligand za mnoge ekstracelularne molekule. Jedna od značajnijih uloga DPP-4 enzima je uticaj na homeostazu glukoze u krvi, djelujući na inkretine glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1) i glukozno zavisni insulotropni polipeptid (GIP). GLP-1 i GIP su hormoni koji se luče u gastrointestinalnom traktu pri povišenoj koncentraciji glukoze u krvi, tako da stimulišu sintezu insulina, a smanjuju sintezu glukagona u pankreasu. Ovaj mehanizam omogućava održavanje koncentracije glukoze u okviru referentnih vrijednosti. S obzirom na to da je ovaj proces od velikog značaja za pacijente koji boluju od dijabetes melitusa tip 2, sintetisani su inhibitori DPP-4 enzima koji se zajedničkim imenom nazivaju GLIPTINI. Kao predstavnik ove grupe inhibitora je izabran sitagliptin, na osnovu čije strukture je formirana serija struktorno sličnih molekula.

Cilj: Na formiranoj seriji molekula, čiji su podaci o inhibitornom djelovanju prikupljeni iz literature, sprovedene su 3D-studije kvantitativnog odnosa između strukture i dejstva (3D-QSAR). Cilj studije je pronaći 3D-QSAR model na osnovu kojeg se može predvidati aktivnost struktorno sličnih DPP-4 inhibitora.

Materijal i metode: Iz ChEMBL baze podataka izvršena je selekcija molekula sa 85% sličnosti sitagliptinu, sve molekulske strukture su prethodno optimizovane upotrebojem se-miempirijske PM3 metode, a modelovanje je izvršeno primjenom PLS regresione analize najmanjih kvadrata.

Rezultati: Na osnovu datih podataka, izračunati su parametri interne validacije: **R₂=0,80;** **Q₂=0,64.**

Zaključak: Formirani model se može koristiti za predviđanje DPP-4 inhibitorne aktivnosti struktorno srodnih jedinjenja. Analizom varijabli, kao što su prisustvo donora i akceptora vodoničnih veza, hidrofobnih centara i grupa sa sternim efektom, moguće je vršiti ciljane strukturne modifikacije za dizajniranje novih DPP-4 inhibitora sa visokom aktivnošću.

Ključne riječi: DPP-4; inhibitor; 3D-QSAR; gliptini; dijabetes

QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP STUDY OF DPP-4 INHIBITORS AS MEDICATION IN THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Sanja Rogić, Miljana Nukić

sanja.rogic@hotmail.com

Mentor: Assist. Prof. Žarko Gagić

Department of Pharmaceutical Chemistry

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Abstract

Introduction: Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) is a multi-functional protein which, besides its catalytic activity, also functions as a binding protein and a ligand for a variety of extracellular molecules. One of the most important roles of the DPP-4 enzyme is its impact on glucose homeostasis through regulation of biological activities of two incretins, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). GLP-1 and GIP are intestinal hormones with insulinotropic and glucagonostatic activity that are excreted as a response to a high glucose concentration in blood. This mechanism plays a significant role in maintaining glucose levels within an optimal range. Considering that this process is of great value for diabetes mellitus type 2 patients, DPP-4 enzyme inhibitors are synthesized and named GLIPTINS. Sitagliptin was chosen as a representative of this group and its structure was used as a base in the search for a set of molecules similar to it.

Aim: Having collected the inhibitory activity references of the previously mentioned molecules, a 3D quantitative structure-activity relationship study was implemented on the formed set of molecules. The aim of this study is to find a 3D-QSAR model that can be used for predicting the activity of similar DPP-4 inhibitors.

Material and Methods: ChemBL reference basis was used to search for a set of molecules with an 85% similarity to sitagliptin. A semi-empirical PM3 method was used to optimize molecular structures and PLS regressive analysis to make a model structure.

Results: Using the collected data, the calculated internal validation parameters are: **R₂=0.80; Q₂=0.64**.

Conclusion: By analyzing the variables, such as the presence of donors and acceptors of hydrogen bonds, hydrophobic centers and groups with steric effects, it is possible to make structural modifications to design new DPP-4 inhibitors with high activity.

Keywords: DPP-4; inhibitor; 3D-QSAR; gliptins; diabetes

TULAREMIJA

Siniša Karakaš

karakas.sinisa@gmail.com

Mentor: prof. dr sci Antonija Verhaz

Medicinski fakultet

Univerzitet u Banjoj Luci

Sažetak

Uvod: Tularemija spada u zoonoze, koja se sreće širom svijeta u vidu animalnih ili humanih formi. Bolest se odlikuje toksičnim manifestacijama i pojavom zapaljenja limfnih čvorova u okolini ulaznog mjesta infekcije. Tularemija se prenosi sa oboljelih životinja na čovjeka kontaktnim putem, transmisijom, alimentarnim i respiratornim putem. Kliničke forme mogu biti raznovrsne: ulceroglandularni, okuloglandularni, glandularni, anginozni, crijevni, plućni i generalizovani. Bolest počinje naglo osećajem hladnoće, groznicom, povišenom temperaturom (39–40°C), gušoboljom, glavoboljom, čestom pojавom epistakse, povraćanjem, kao i poremećajem svijesti. Često se po koži oboljelih zapaža ospa, kod nekih je prisutan suv kašalj, adenopatija, tahikardija, labilan puls i pad krvnog pritiska. Jetra i slezina su uvećane. Promjene u krvnoj slici su leukocitoza, neutrofilija i eozinofilija sa povišenom sedimentacijom.

Cilj: Prikazati slučaj rijetke zoonoze.

Materijal i metodi rada: Anamnistički podaci, radiološki nalazi, klinički pregledi mak-silofacialnog hirurga i infektologa i podaci iz otpusnog pisma.

Rezultati: Pacijent starosti 67 godina se javio u ambulantu maksilofacialne hirurgije zbog uvećanog čvora na vratu desno, tog dana se učini FNA (fine needle aspiration), koja pokaže elemente krvi. Potom dolazi do uvećanja limfnog čvora, te se preporuči biopsija čvora u uslovima opšte anaestezije – PH nalaz (INFLAMMATIO SUPPURATIVA TEXTI ADIPOFIBROSI). Učini se i CT vrata –mekotkivna promjena parafaringealno desno vel. 43x49x36 mm, nejasno ograničena, sa lokalnom limfadenopatijom. Potom se pacijent uputi infektologu, gdje se preporuči QFT test i anti HIV – nalazi uredni, te se uključi parenteralni terapija Ceftriaxon 2 gr i.v., unatoč primjenjenoj terapiji, dolazi do pogoršanja lokalnog statusa, te se u terapiju uvede Klindamicin tbl 600 mg 3x1, Gentamycin 160 mg i.v. te se preporuči serologija na tularemiju – pozitivan nalaz.

Zaključak: Radi se o jednostranoj limfadenopatiji na koju se rijetko misli, pa je i samo postavljanje dijagnoze imalo dug tok.

Ključne reči: Tularemija; zooniza; limfadenopatija

TULAREMIA

Siniša Karakaš

karakas.sinisa@gmail.com

Mentor: Prof. Antonija Verhaz

Faculty of Medicine

University of Banja Luka

Abstract

Introduction: Tularemia belongs to zoonoses, which are found worldwide in animal or humane forms. The disease is characterized by toxic manifestations and the appearance of lymphadenopathy around the infection entry point. Tularemia is transmitted from ill animals to humans through contact, transmission, alimentary and respiratory routes. There are several clinical forms: ulceroglandular, oculoglandular, glandular, anginous, intestinal, pulmonal and generalized. The disease starts suddenly with a cold, fever (39-40°C), sore throat, headache, epistaxis, vomiting, consciousness disorders. Often, there is a rash, cough, adenopathy, tachycardia, weak pulse and low blood pressure. The liver and spleen are enlarged. The changes in the blood picture are: leucitosis, neutrophilia, and eosinophilia with elevated sedimentation.

Aim: To show a case of rare zoonosis.

Material and Methods: Medical history, radiological findings, clinical examination by a maxillofacial surgeon and an infectious disease specialist, and a discharge letter.

Results: A 67 year-old patient came to a maxillofacial surgery due to an enlarged knot on the right side of his neck and that day the FNA (fine needle aspiration) showed the elements of blood. The increase in the lymph node followed, and the biopsy of the knot was recommended in the conditions of general anaesthesia (PH results: inflammatio suppurativa texti adipofibrosi). Also, the CT of the neck showed changes in the parapharyngeal right - size 43x49x36mm, vaguely limited, with local lymphadenopathy. Then the patient was sent to an infectious disease specialist, where the QFT test and an anti-HIV test were done, and then the parenteral therapy Ceftriaxon 2 gr IV was included. Despite the applied therapy, the local status of the patient deteriorated, so the infectious disease specialist included Clindamycin 600 mg 3x1, Gentamycin 160 mg IV in the therapy, and recommended serology for tularemia (positive results).

Conclusion: It is a one-sided lymphadenopathy that is very rare, so it took a long time to diagnose.

Keywords: tularemia; zoonosis; lymphadenopathy

ISPITIVANJE OSJETLJIVOSTI RAZLIČITIH SOJEVA PROBIOTSKIH BAKTERIJA NA ANTIMIKROBNE LIJEKOVE

Šemsudin Porčić, Nina Eraković, Dajana Duka

semsudin.porcic@gmail.com

Mentor: doc. dr Maja Travar

Medicinski fakultet

Univerzitet u Banjoj Luci

Sažetak

Uvod: Probiotici su živi organizmi koji, kada se primijene u odgovarajućim količinama, imaju korisne zdravstvene efekte na domaćina. U liječenju infektivnih bolesti uz antibiotsku terapiju, česta je primjena probiotskih bakterija u cilju prevencije dijareje.

Cilj: Cilj rada je bio ispitati osjetljivost različitih sojeva probiotika na antibiotike, te utvrditi efekat istovremene primjene probiotika sa antimikrobnim lijekovima.

Metode: U anaerobnim uslovima kultivisana su 2 probiotika različitog sastava. Za standardizaciju gustine inkubacionog korišten je komercijalni McFarland standard od 0,5. Ispitanje osjetljivosti probiotika je rađeno disk difuzionom metodom na Mueller-Hintonovoj podlozi. Testirana je osjetljivost probiotika na 12 najčešće korištenih antibiotika u kliničkoj praksi.

Rezultati: Studija je pokazala statistički značajnu razliku ($p<0,05$) rezistencije na antibiotik, između probiotika različitog sastava. Probiotik sastava Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium animalis ssp. lactis, Enterococcus faecium je bio rezistentan na ampicilin, ceftriaxon, cefaklor, trimetoprim/sulfometoksazol, amoksicilin/klavulanska kiselina, meropenem, amikacin, gentamicin, eritromicin, piperacilin/tazobaktam, a osjetljiv na ciprofloksacin i vankomicin. Probiotik sastava Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium longum je bio osjetljiv na sve ispitane antibiotike, osim na trimetoprim/sulfometoksazol.

Zaključak: Probiotik sastava Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium animalis ssp. lactis, Enterococcus faecium je bio rezistentan na većinu antibiotika. Probiotik sastava Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium longum je bio osjetljiv na većinu ispitanih antibiotika, te se ne treba koristiti istovremeno sa ovim antibioticima. Da bi ostvarili optimalan efekat, preporuke su da bi se probiotici trebali davati nakon završene antibiotske terapije.

Ključne riječi: Lactobacillus; Bifidobacterium; probiotici; antibiotska rezistencija

ASSESSMENT OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF DIFFERENT PROBIOTIC STRAINS

Šemsudin Porčić, Nina Eraković, Dajana Duka

semsudin.porcic@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Maja Travar

Faculty of Medicine

University of Banja Luka

Abstract

Introduction: Probiotics are live microorganisms which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host. In the treatment of infectious diseases with antibiotic therapy, probiotic bacteria are commonly used in the prevention of diarrhea.

Aim: The aim of the study is to assess antibiotic susceptibility of different probiotic strains, and to determine the effect of simultaneous use of probiotics and antimicrobial drugs.

Material and Methods: Under anaerobic conditions, two probiotics of different composition were cultivated. The turbidity of a 0.5 McFarland standard was used for standardization of inoculum density. Antibiotic susceptibility of probiotics was performed by the disk diffusion method on the Mueller-Hinton agar. Susceptibility was tested to 12 most commonly used antibiotics in clinical practice.

Results: Our study showed a statistically significant difference ($p<0,05$) of antibiotic susceptibility between different probiotic strains. The probiotic containing *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, *Enterococcus faecium* was resistant to ampicillin, ceftriaxone, cefaclor, trimethoprim/sulfamethoxazole, amoxicillin/clavulanic acid, meropenem, amikacin, gentamicin, erythromycin, piperacillin/tazobactam, and susceptible to ciprofloxacin and vancomycin. The probiotic containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* was susceptible to all the antibiotics tested, except for trimethoprim/sulfamethoxazole.

Conclusion: The probiotic containing *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, *Enterococcus faecium* was resistant to most antibiotics. The probiotic containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* was susceptible to most antibiotics that were tested, and should not be used simultaneously with these antibiotics. To achieve the optimum effect, it is recommended to administer probiotics after the completion of antibiotic therapy.

Keywords: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, probiotics, antibiotic resistance

NAJČEŠĆI KOMORBIDITETI KOD BOLESNIKA SA PLUĆNOM TROMBOEMBOLIJOM I NJIHOV UTICAJ NA MORTALITET

Tijana Stanojković, Stefan Spasić
stanojkovicjana96@hotmail.com

Mentor: prof. dr Slobodan Obradović
Klinika za urgentnu internu medicinu
Medicinski fakultet VMA
Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Uvod: Plućne tromboembolije (PTE) su veoma često udružene sa raznim komorbiditetima i one u različitom stepenu doprinose nastanku PTE i mogu značajno uticati na ishod.

Cilj rada: Utvrditi koji komorbiditeti prate plućnu tromboemboliju i kako oni utiču na mortalitet pacijenata sa njom.

Metode i materijali: U studiju je uključeno 356 pacijenata sa plućnom tromboembolijom, koji su primljeni na Kliniku za urgentnu medicinu u periodu od septembra 2011. godine do septembra 2017.godine, prosečne starosti 64 ± 11 godina, od kojih je bilo više žena (51%). Oni su podeljeni u šest grupa na osnovu svojih komorbiditeta (simptomatska vaskularna bolest, operacije/traume, psihoneurološke bolesti, maligne bolesti, infekcije, hronične inflamatorne bolesti). Dobijeni podaci su analizirani metdama deskriptivne statistike, a statistički su obrađeni Hi-kvadrat testom.

Rezultati: Najviše pacijenata je bilo svrstano u grupu operacija/trauma (29,88%), dok je najmanje njih imalo infekciju (11,24%). Najviši mortalitet je bio u grupi sa malignom bolešću (23,49%), ali se to nije pokazalo statistički značajno ($p=0,90$). Takođe, nije bilo statistički značajne razlike u mortalitetu između zdravih i onih sa jednim komorbiditetom ($p=0,72$), dok je značajna razlika bila kod onih sa jednim i sa dva komorbiditeta ($p=0,00017$), kao i između zdravih i onih sa dva komorbiditeta ($p=0,0004$).

Zaključak: Veliki broj komorbiditeta prati ili uzrokuje plućnu tromboemboliju, a takođe i pogoršavaju preživljavanje tih pacijenata. Zbog toga je bitno обратити pažnju на njenu preventiju kod svih onih kod kojih postoji ispunjen bar jedan kriterijum Virhovljeve trijade.

Ključne reči: Plućna tromboembolija; faktori rizika; komorbiditeti; mortalitet

MOST COMMON COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISMS AND POSSIBLE IMPACT ON MORTALITY

Tijana Stanojković, Stefan Spasić

stanojkovictijana96@hotmail.com

Mentor: Prof. Slobodan Obradović

Emergency Internal Medicine Clinic MMA

Medical Faculty of the Military Medical Academy

University of Belgrade

Abstract

Introduction: Pulmonary thromboembolism is very often associated with various comorbidities, it contributes to the PTE development with varying degrees and can significantly affect the outcome.

Aim: To determine which comorbidities accompany pulmonary thromboembolism and how they affect the mortality of patients diagnosed with it.

Material and Methods: The study included 356 patients with pulmonary thromboembolism who were admitted to the Emergency Medicine Clinic from September 2011 to September 2017, with an average age of 64 + -11 years. There were more women (51%). They were divided into six groups based on their comorbidities (symptomatic vascular disease, surgery/trauma, psychoneurological diseases, malignancies, infections, chronic inflammatory diseases). The obtained data was analyzed using descriptive statistics methods and a chi-squared test.

Results: Most patients were classified into surgery/trauma group (29.88%), while the smallest number of them had an infection (11.24%). The highest mortality was in the group with a malignant disease (23.49%), but this was not statistically significant ($p=0.90$). Also, there was no statistically significant difference in mortality between the healthy patients and those with one comorbidity ($p=0.72$), while there was a significant difference between those with one and two comorbidities ($p=0.00017$), as well as between the healthy ones and those with two comorbidities ($p=0.0004$).

Conclusion: A large number of comorbidities accompany or cause pulmonary thromboembolism and also decrease the survival rate of the patients. Therefore, it is important to pay attention to the pulmonary thromboembolism prevention in all the patients who fulfill at least one criterion of the Virchow's triad.

Keywords: pulmonary thromboembolism; risk factor; comorbiditie; mortality

ANTROPOMETRIJSKA ANALIZA MEĐUKAPAČNE PUKOTINE STUDENATA MEDICINE UNIVERZITETA U NOVOM SADU

Vladimir Išaretović

vladimir.isaretovic@gmail.com

Mentor: asist. dr Nikola Knezi

Katedra za anatomiju

Medicinski fakultet

Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Uvod: Antropometrijske karakteristike međukapačne pukotine zavise od rase, pola, starosti i zdravstvenog stanja pojedinca. Prosečna vrednost pukotine je važna za dijagnostiku bolesti kao što su tumori u orbiti ili bolesti štitne žlezde i tako ona ima važnu ulogu u atraktivnosti lica i proceni stanja zdravlja.

Cilj: Izvršiti antropometrijsku analizu međukapačne pukotine i utvrditi postojanje razlike u odnosu na pol i stranu ispitanika.

Materijal i metode: Nakon dozvole Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, studija je sprovedena na 40 studenata (20 ženskog i 20 muškog pola) prve godine istog fakulteta. Međukapačni otvor studenata su fotografisani fotoaparatom marke Nikon D3400, nakon čega je izvršeno merenje softverskim programom ImageJ 1.48v. Statistička obrada podataka je izvršena u softverskom programu Microsoft Excel. Poređenje prosečnih vrednosti za dve grupe ispitanika je urađeno Studentovim t-testom, a statistička značajnost odredena na nivou $p<0,05$.

Rezultati: Prosečna vrednost visine međukapačnog otvora sa desne strane u ispitivanoj populaciji je iznosila $9,96 \pm 1,47$ mm, dok je visina međukapačnog otvora sa leve strane u ispitivanoj populaciji iznosila $10,0 \pm 1,48$ mm. Prosečna vrednost unutrašnjeg ugla međukapačne pukotine sa desne strane iznosi $9,84 \pm 1,26^\circ$, sa leve strane $9,23 \pm 1,18^\circ$, dok spoljašnji ugao sa desne strane iznosi $8,13 \pm 1,20^\circ$, a sa leve strane iznosi $8,15 \pm 1,09^\circ$.

Zaključak: Međukapačna pukotina je pokazala antropometrijske razlike u odnosu na stranu i pol ispitanika.

Ključne reči: Antropometrija; lice; orbitalni region; međukapačni otvor

ANTHROPOMETRIC ANALYSIS OF PALPEBRAL FISSURE IN MEDICAL STUDENTS OF UNIVERSITY OF NOVI SAD

Vladimir Išaretović
vladimir.isaretovic@gmail.com
Mentor: TA Nikola Knezi, PhD
Department of Anatomy
Faculty of Medicine
University of Novi Sad

Abstract

Introduction: Anthropometric characteristics of palpebral fissure depend on race, sex, age and health status of an individual. The average value of the fissure is important for diagnosing diseases such as orbital tumors or thyroid diseases, and also it has an important role in the face attractiveness and in the health status assessment.

Aim: To perform anthropometric analysis of palpebral fissure and determine the existence of differences between genders and sides of participants.

Materials and Methods: With the permission of the Ethics Committee of the Medical Faculty in Novi Sad, the study was conducted on 40 students (20 female and 20 male) in the first year of the same Faculty. Palpebral fissures of the students were photographed with a Nikon D3400 camera, after which the measurement was performed in the ImageJ 1.48v software program. Statistical analysis was completed in the Microsoft Excel program. The comparison of average values for the two groups was conducted using the Student's t-test, and statistical significance was determined at $p<0.05$.

Results: The average value of the palpebral fissure height on the right side in the studied population was 9.96 ± 1.47 mm, while the palpebral fissure height on the left side in the studied population was 10.0 ± 1.48 mm. The average value of the inner corner of the palpebral fissure on the right side was $9.84\pm1.26^\circ$, while on the left side it was $9.23\pm1.18^\circ$, whereas the outer corner on the right side was $8.13\pm1.20^\circ$, while on the left side it was $8.15\pm1.09^\circ$.

Conclusion: The palpebral fissure showed anthropometric differences between sides and genders of the respondents.

Keywords: anthropometry; face; orbital region; palpebral fissure

PROCJENA DEBLJINE BUKALNE LAMELE FRONTALNIH ZUBA GORNJE I DONJE VILICE POMOĆU CBCT-A: RETROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE

Vladimir Šavija, Helena Vidović

saw.ladimir1@gmail.com

Mentor: asist. Saša Marin

Katedra za oralnu hirurgiju

Medicinski fakultet

Univerzitet u Banjoj Luci

Sažetak

Uvod: Bukalna lamela predstavlja koštani bukalni kortex gornje i donje vilice. Njena debljina je od velike važnosti prilikom izbora implantološke terapije, te predstavlja osnovu u kliničkom planiranju ugradnje implantata naročito zbog toga što izgled mekog tkiva koji je prekriva zavisi od njene prisutnosti. Bez koštane potpore, dolazi do povlačenja gingive, zbog čega je potrebna minimalna debljina lamele od 2 mm kako bi se spriječile ovakve komplikacije prilikom implantološke terapije.

Cilj: Ispitivanje prosječne debljine bukalne lamele u frontalnoj regiji gornje i donje vilice, uz pomoć CBCT-a (Cone Beam Computed Tomography) u tačno određenim tačkama mjerjenja.

Materijal i metode: Ukupno je obrađeno 245 CBCT snimaka. Mjerena je debljina bukalne lamele frontalnih zuba gornje i donje vilice. Za analizu snimaka i mjerjenje, korišten je program Planmeca Romexis Viewer v5.2.0.R. Mjerjenje je vršeno na pet tačaka korijena (M1–M5), sa početkom na gledno-cementnoj ganici (GCG), te razmakom od 2 mm za svaku sljedeću tačku ka vrhu korijena. Obrada prikupljenih podataka vršena je u programu za statističku analizu SPSS Statistics.

Rezultati: Od ukupno analiziranih 7740 zuba, u gornjoj vilici, 82,2% centralnih sjekutića, 80,6% lateralnih sjekutića i 83,1% očnjaka ima potpuno odsustvo ili debljinu bukalne lamele manju od 1 mm, dok za donju vilicu to važi za 91,2% centralnih sjekutića, 93,2% lateralnih sjekutića i 94,2% očnjaka.

Zaključak: Izuzetno visoka incidencija debljine bukalne lamele ispod 1 mm ukazuje na nepovoljne uslove za implantološku terapiju u frontalnoj regiji gornje i donje vilice kod većine pacijenata, te potrebu za pažljivom procjenom i planiranjem terapije uz korištenje regenerativnih postupaka u cilju nadoknade koštane bukalne lamele.

Ključne riječi: Bukalna lamela; koštana resorpcija; CBCT

CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY (CBCT) ASSESSMENT OF BUCCAL BONE THICKNESS IN UPPER AND LOWER JAW TEETH: RETROSPECTIVE STUDY

Vladimir Šavija, Helena Vidović

saw.ladimir1@gmail.com

Mentor: TA Saša Marin

Department of Oral Surgery

Faculty of Medicine

University of Banja Luka

Abstract

Introduction: The buccal plate represents the bony buccal cortex in the upper and lower jaw. The thickness of the buccal bone has clinical importance for implant therapy planning. The soft tissue that covers the buccal plate is dependent on its presence. Buccal plate loss leads to gingival recession. In order to avoid that kind of complication, minimum thickness of buccal bone should be at least 2 mm.

Aim: The aim of this study was the assessment of the average thickness of the buccal plate in the anterior region of the upper and lower jaw using CBCT (Cone Beam Computed Tomography) at precisely defined measurement points.

Material and Methods: A total of 245 CBCT recordings were analyzed. The thickness of the buccal plate of the front teeth in the upper and lower jaw was measured. “Planmeca Romexis Viewer v5.2.0.R” program was used for CBCT analysis. The measurements were at five root points (M1-M5), starting at the cementoenamel junction (CEJ), with a distance of 2 mm for each subsequent point towards the root tip. The collected data was processed in the statistical analysis program “SPSS Statistics”.

Results: A total of the 7740 teeth were analyzed in this study. Regarding the upper jaw, 82.2% of central incisors, 80.6% of lateral incisors and 83.1% of canines had a complete absence of the buccal plate or the buccal plate less than 1 mm thick, while in the lower jaw these percentages were 91.2% for central incisors, 93.2% for lateral incisors and 94.2% for canines.

Conclusion: The extremely high incidence of buccal bone thickness below 1 mm indicates adverse conditions for treatment planning for implants in the frontal regions. Therefore, a precise evaluation and treatment planning are recommended with the use of regenerative procedures to compensate the buccal plate defects.

Keywords: buccal plate; bone resorption; CBCT

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна и универзитетска библиотека
Републике Српске, Бања Лука

61(082)

НАУЧНО-стручна конференција Студенти у сусрет науци (12 ; 2019
; Бања Лука)

Zdravstvene nauke. Istraživanja u medicini : zbornik radova / 12.
Naučno-stručna konferencija Studenti u susret nauci - StES 2019, Banja
Luka 2019. = Medical and Health Sciences. Research in medicine :
proceedings / 12th scientific conference Students encountering science -
StES 2019 ; [urednici Dajana Duka, Angelina Dulić, Sonja Trbojević]. -
Banja Luka : Univerzitet u Banjoj Luci : Studentski parlament
Univerziteta u Banjoj Luci, 2019 (Banja Luka : Mikro print). - 164 str. :
илустр. ; 21 cm. - (Zdravstvene nauke, ISSN 2637-1952)

Текст лат. и ћир. - Тираж 60. - Библиографија уз сваки рад. -
Abstracts.

ISBN 978-99976-764-8-1

COBISS.RS-ID 8485400