

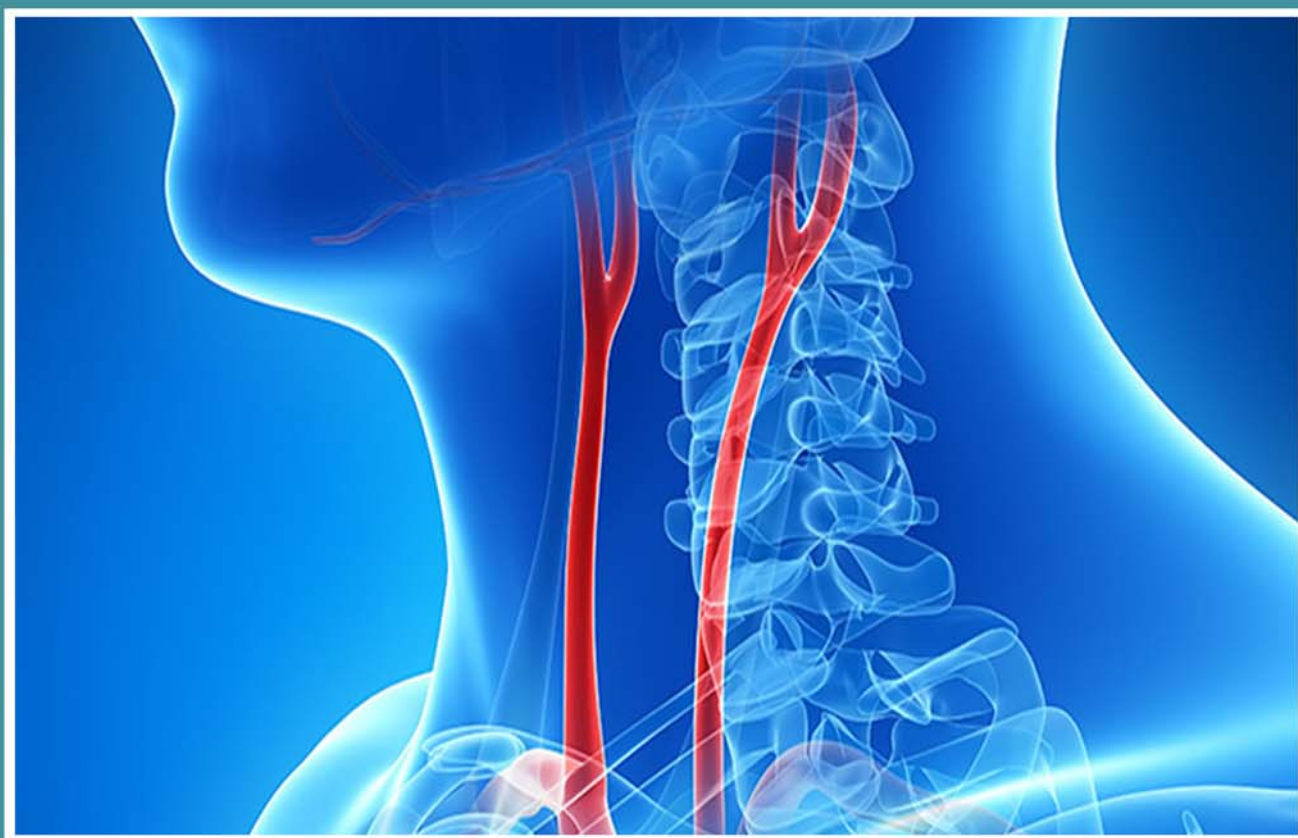
# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM



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

Vol 22, sveska 2, april-jun 2024.

ISSN 0352 - 4825





# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

## ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
HYGEAMQUE AC PANACEAM IUURO  
DEOSQUE OMNES ITEMQUE DEAS TESTES  
FACIO ME HOC IUSIURANDUM ET HANC  
CONTESTATIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO  
MEO INTEGRÉ SERVATURUM ESSE...



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

AMA

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

Glavni i odgovorni urednik:

Prim. dr Ninoslav Zlatanović

Predsednik Uređivačkog odbora:

Prim. dr sc. Saša Grgov

Uređivački odbor:

Dr sc. Zoran Anđelković,  
Dr Nebojša Dimitrijević,  
Prim. dr Zoran Todorović,  
Prim. dr Tomislav Tasić,  
Prim. dr Goran Tojaga,  
Dr Radomir Mitić,  
Dr Nenad Zdravković,  
Mr sc. dr Dragana Mitić Kocić,  
Prim. dr Zoran Cakić,  
Prim. mr sc. dr Suzana Milutinović,  
Prim. dr Miomir Prokopović,  
Prim. dr Irena Ignjatović,  
Dr Slobodan Gavrilović,  
Prim. dr Vanja Ilić,  
Dr Suzana B. Mitić,  
Dr Vesna Milosavljević,  
Dr Aleksandar Ivanović.

Redakcijski odbor:

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

Lektor:

Ninoslav Zlatanović

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Kategorizacija časopisa: M53

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

Izdavač časopisa:

Okružna podružnica SLD Leskovac

Za izdavača:

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

Štampa:

SVEN - Niš

Tiraž:

300 komada

Adresa uredništva:  
www.sld-leskovac.com

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

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

Naslovna strana: **Hirurgija karotidne arterije**

---

<https://pvasatx.com/treatment/carotid-artery-surgery/>

---

# SADRŽAJ

## CONTENTS

### ORIGINALNI RADOVI

#### ORIGINAL ARTICLES

**59. Procena incidencije i distribucije tihih moždanih infarkcija nastalih nakon procedure plasiranja endovaskularnog karotidnog stenta i evaluacija senzitivnosti mri u njihovoj detekciji**

Estimation of incidence and distribution of silent brain infarction caused by endovascular stenting procedure of carotid artery and evaluation of mri diagnostic sensitivity in their detection

*Aleksandar Šipka, A. Spasić, D. Škrbić, M. Neorčić, I. Lalić, M. Bojović*

**69. Komorbiditet kod dece sa selektivnim deficitom imunoglobulina A**

Comorbidity in children with selective immunoglobulin A deficiency

*Nina Vico Katanić, B. Milanović, F. Katanić, S. Kalember, A. Maletin, M. Lukić Šarkanović, G. Jovanović, T. Tubić, D. Milenković, M. Žeravica, T. Katanić, M. Neorčić, M. Bojović, I. Lalić*

### STRUČNI RADOVI

#### PROFESSIONAL ARTICLES

**77. Magnetno-rezonantna spektroskopija**

Magnetic resonance spectroscopy

*Rade R. Babić, G. Stanković-Babić, S. Babić, K. Babić, N. Babić, A. Jevremović*

**81. Dijagnostičke mogućnosti mamografije u strategiji za sprovođenje adekvatnih skrining programa i proceduralnih smernica za lečenje pacijenata sa rakom dojke**

Diagnostic possibilities of mammography in the strategy for implementing adequate screening programs and procedural guide lines for the treatment of patients with breast cancer

*Arta Kamberi, L. Kamberi, E. Antić*

**91. Uticaj SGLT2 inhibitora na bubrežnu funkciju kod pacijenata obolelih od dijabetesa tipa II**

The effect of SGLT2 inhibitors on renal function in patients with type II diabetes

*Milica Tikić, J. Petrović Kandić, E. Stanković, K. Antić*

**97. Radiološke metode pregleda kranijuma**

Radiological methods of cranium examination

*Rade R. Babić, G. Stanković-Babić, S. Babić, K. Babić, N. Babić, A. Jevremović*

### PRIKAZ SLUČAJA

#### CASE REPORT

**107. Evisceracija vijuga tankog creva kroz perforisani karcinom rektuma**

Evisceration of small bowel coils through perforated rectal carcinoma

*Dragan Vasić, V. Isaković, D. Ivanov, P. Radić, I. Lalić*

### EDUKACIONI RAD

#### EDUCATION WORK

**113. D-manoza i preparati brusnice kao sredstva u tretmanu nekomplikovanih urinarnih infekcija**

D-mannose and cranberry preparations as agents in the treatment of uncomplicated urinary infections

*Biljana Ilić Dimitrijević, J. Janković*

### Uputstvo autorima

#### Instructions to authors



## ORIGINALNI RADOVI

Primljeno: 13. VI 2024.  
Prihvaćeno: 14. VI 2024.

## PROCENA INCIDENCIJE I DISTRIBUCIJE TIH MOŽDANIH INFARKCIJA NASTALIH NAKON PROCEDURE PLASIRANJA ENDOVASKULARNOG KAROTIDNOG STENTA I EVALUACIJA SENZITIVNOSTI MRI U NJIHOVOJ DETEKCIJI

Aleksandar Šipka<sup>1,2</sup>, Aleksandar Spasić<sup>2,3</sup>, David Škrbić<sup>3</sup>,  
Martin Neorčić<sup>4</sup>, Ivica Lalić<sup>5</sup>, Marko Bojović<sup>1,2</sup>

1. Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija
2. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija
3. Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija
4. Opšta bolnica Subotica, Subotica, Srbija
5. Univerzitet privredna akademija u Novom Sadu, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Srbija

### SAŽETAK

Uvod: Tihе moždane infarkcije (SBI) su nekrotične lezije koje nastaju usled akutno smanjenog dotoka krvi. Iako ne uzrokuju akutni neurološki sindrom, mogu izazvati vaskularne demencije, kognitivne, psihijatrijske poremećaje, povišen rizik za obimni infarkt i smrtni ishod.

Cilj rada: Da se utvrdi i analizira senzitivnost MRI u dijagnostici SBI na osnovu njihove veličine i intenziteta signala korišćenjem T2/FLAIR, DWI i ADC modaliteta i da se utvrdi incidenca nastalih SBI nakon stentovanja i korelacija između njihove lokalizacije i mesta plasiranja stenta.

Materijal i metode: Retrospektivno istraživanje obuhvatalo je MRI endokranijuma 32 pacijenta kojima je plasiran endovaskularni stent u zajedničku karotidnu arteriju i/ili njenu unutrašnju granu. MRI su načinjeni neposredno posle intervencije i nakon 60 dana u grupi pacijenata kojima je prvim snimkom utvrđeno postojanje SBI. Analiza je vršena na DWI, T2/FLAIR i CUBE-FLAIR sekvencama u PACS softveru. Mereni su AP i LL-dijametri lezija, prosečan ADC koeficijent nakon intervencije i prosečan intenzitet signala regije lezija nakon 60 dana na CUBE-FLAIR sekvenci. Statističke analize su obavljene u SPSS Statistics 23.0.0.

Rezultati: Incidenca SBI nastalih kao posledica intervencije je 37,5%. Utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike između ADC koeficijenta, intenziteta signala u regiji lezija i veličine lezija.

Zaključak: Visoka učestalost nastanka SBI nakon stentovanja karotide govori u prilog defavorizacije ove opcije za lečenje aterosklerotske bolesti karotidne arterije. Zaključujemo da samo SBI veće od 5 mm imaju vrednosti ADC-a i intenziteta signala poput ishemijskih promena, te da se one mogu sa sigurnošću smatrati stvarnim SBI.

Ključne reči: SBI, stent karotida, MRI, DWI-ADC, FLAIR.

### SUMMARY

Introduction: Silent brain infarctions (SBI) are necrotic lesions caused by acute blood flow reduction. Although they don't cause acute neurological syndrome, consequences can be vascular dementia, cognitive and psychiatric disorders, increased risk of extensive infarct and fatal outcome.

Aim: To determine and analyze the sensitivity of MRI in SBI diagnostic, based on their size and signal intensity, using MRI made immediately after and 60 days after carotid stenting. Moreover, to determine SBI incidence after stenting and correlation between their localization and the stent placement site.

Material and methods: Retrospective study included endocranium MRI of 32 patients who underwent a carotid stenting. MRI were made immediately after procedure and after 60 days in the patient group in which we previously found SBIs. Image analysis was performed on ADC map, DWI, T2/FLAIR and CUBE-FLAIR using PACS software. AP and LL diameters, average ADC after intervention and average signal intensity after 60 days in the lesion region were measured on CUBE-FLAIR. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 23.0.0.

Results: The incidence of SBI caused by intervention is 37.5%. There was a statistically significant difference between ADC coefficient and the signal intensity of the lesion region and the size of lesions.

Conclusion: The high frequency of SBI after carotid stenting disfavours it, as an option for carotid artery atherosclerotic disease treatment. Only SBI larger than 5 mm have ADC values and signal intensity like ischemic changes, and only these can be considered as real SBIs.

Keywords: SBI, carotid stenting, MRI, DWI-ADC, FLAIR.

## Uvod

Infarkt mozga (moždani udar, šlog, cerebrovaskularni insult, CVI) predstavlja najteži oblik ishemijskog oštećenja parenhima mozga koji nastaje zbog akutno nastalog smanjenog priliva krvi. Prema patološkoj klasifikaciji, CVI se deli na dve grupe: ishemijski i hemoragijski. Ishemijski moždani udari su daleko češći, javljaju se sa učestalosti od 75-85% i nastaju kao rezultat okluzije cerebralnih krvnih sudova embolijskim materijalom ili razvojem tromboze in situ. Hemoragijski moždani udari se javljaju sa incidencom 15-20% svih moždanih udara, a najčešće su izazvani rupturom krvnog suda, aneurizme ili vaskularnih malformata [1, 2].

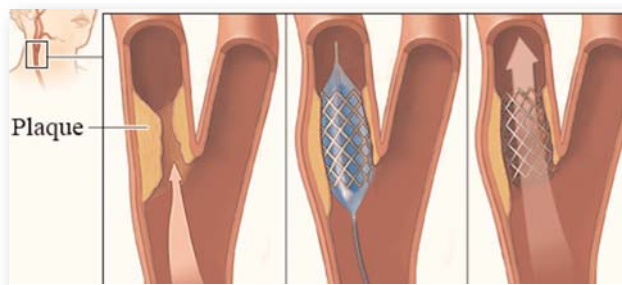
Glavna karakteristika infarkta mozga jeste njihova klinička manifestacija u vidu naglo nastalog neurološkog ispada, međutim, mikroinfarkcije nemaju ovu osobinu, te ih nazivamo klinički neme infarkcije.

Tihe (neme) moždane infarkcije, (silent brain infarctions-SBI) predstavljaju fokalne nekrotične lezije koje nisu praćene akutno nastalim neurološkim sindromom. Razvijaju se bez jasnih kliničkih manifestacija zbog toga što se dešavaju u tzv. „nemim” regijama mozga, zbog malih veličina lezija ili zbog toga što sami bolesnici, njihova okolina i medicinski radnici ne uočavaju novonastale diskretne simptome. SBI su čest slučajni nalaz na pretragama modernim imidžing metodama kao što su magnetno-rezonantni imidžing (MRI) ili kompjuterizovana tomografija (CT), u sklopu traganja za nekim drugim lezijama, pri kontrolnim pregledima ili u svrhe istraživanja. SBI se mogu detektovati savremenim imidžing metodama sa incidencijom čak i do 30% u populaciji pacijenata sa negativnom istorijom CVI. Međutim, studije koje su analizirale incidenciju SBI u populaciji klinički zdravih pacijenata ukazuju na učestalost lezija od 2-4% u subpopulaciji ispod 60 godina, 3-4% u subpopulaciji 60-80 godina i preko 6,5% u subpopulaciji iznad 80 godina [3]. Ovi podaci svakako ukazuju na veliki epidemiološki značaj SBI.

Faktori rizika za nastanak SBI su brojni, a najznačajniji su: hipertenzija, hronična bubrežna

insuficijencija, starost, ateroskleroza karotidne arterije, hiperlipoproteinemije, sleep apnea, koronarna bolest, migrena, hematološka oboljenja, endotelna disfunkcija itd.

Kao i mnogi drugi poremećaji, i ove lezije mogu biti izazvane jatrogeno, kao rezultat vaskularnih interventnih procedura na zajedničkoj karotidnoj arteriji (ACC) ili njenoj unutrašnjoj grani (ACI), od kojih je najčešće primenjivana perkutana transluminalna angioplastika (PTA) sa plasiranjem endovaskularnog metalnog stenta u cilju proširenja stenotičnih segmenata i prevencije komplikacija na vulnerabilnim aterosklerotskim plakovima. Pri ovoj intervenciji, samim prilaskom katetera orificijumu ACC iz luka aorte, ili račvi ACC može doći do odlublivanja malih trombotičnih masa koje mogu izazvati embolizaciju jednog ili više distalno lociranih intracerebralnih krvnih sudova, što može uzrokovati SBI (slika 1).



**Slika 1.** Procedura plasiranja endovaskularnog stenta u ACC-ACI u cilju tretmana vulnerabilnog aterosklerotskog plaka

Iako ranije potcenjivane, prema današnjim shvatanjima silent brain infarkcije nepravедno nose naziv „neme”, jer iako ne izazivaju jasnu akutnu kliničku sliku, one mogu izazvati niz signifikantnih posledica po pacijenta.

Posledice mogu biti neurokognitivni poremećaji, psihijatrijski poremećaji, vaskularne demencije, koje remete kvalitet života pacijenta i smanjuju radnu sposobnost i efikasnost, čije očuvanje i poboljšanje predstavlja jedan od osnovnih izazova za savremenu medicinu.

Svakako jedna od najtežih i dokazanih posledica jesu i povećan rizik od nastanka klinički manifestnih moždanih udara, sa svim njihovim posledicama i povećanje smrtnosti pacijenata.



Prema dokazima brojnih studija preko 90% SBI locirano je u subkortikalnoj beloj masi, dok se manje od 10% detektuje kortikalno. Distribucija jatrogeno nastalih lezija bi potencijalno mogla zavisiti od mesta erozije aterosklerotskog plaka izazvanog procedurom plasiranja stenta, čiju uzročnu posledičnu vezu nastojimo da utvrdimo [3, 4].

Prikaz infarkta uopšteno i tihih moždanih infarkcija moguć je primenom CT-a ili MRI, iako je MRI daleko senzitivnija i specifičnija metoda, a najsenzitivnije među njima su FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) i DWI (diffusion weighted imaging) sekvence uz rekonstrukciju ADC mape, te je danas MRI DWI metoda izbora u njihovoj dijagnostici prema preporučenim smernicama STRIVE (Standards for Reporting Vascular changes on Neuroimaging) internacionalne radne grupe COEN (Center of Excellence in Neurodegeneration), (Wardlaw et al. 2013). Međutim, magneti snage manje od 1,5 T, velike debljine tomograma i velikih razmaka između njih, nisu dovoljno senzitivni za preciznu analizu lezija. T2/FLAIR ili popularno samo FLAIR sekvenca, predstavlja sekvencu na kojoj je uklonjen signal porekla likvora (Cerebrospinal fluid-CSF) koja je korisna u detekciji suptilnih ishemijskih promena koje se prikazuju kao hiperintenzne lezije. DWI je najsenzitivnija sekvenca za neuroimidžing moždanih infarkcija, koja pokazuje senzitivnost za restrikciju Braunovog kretanja ekstracelularne tečnosti koje je uzrokovano citotoksičnim edemom. Uobičajeno molekuli vode imaju sposobnost da difunduju ekstracelularno i da dođe do gubitka signala, tako da se u slučaju akutno nastale infarkcije, usled restrikcije difuzije, one prikazuju kao hiperintenzne [5-8].

Infarkti se na različitim sekvencama MRI mogu različito prikazivati, što umnogome zavisi i od vremena nastanka snimka u odnosu na nastanak samih infarkcija. Tako se hiperakutno nastale infarkcije na FLAIR sekvenci prikazuju kao hiperintenzne lezije koje dugo perzistiraju, iako vremenom njihov intenzitet slabi. Na DWI sekvenci se akutno nastale infarkcije prikazuju izrazito hiperintenzno prvih nedelju dana, vre-

menom intenzitet signala opada, a posle 3 nedelje promena postaje izointenzna sa okolnim tkivom. ADC mapa prikazuje tihe moždane infarkte kao izrazit gubitak signala, čiji intenzitet od 7-30. dana raste, potpuno nasuprot signalu na DWI sekvenci [8-11].

Imajući u vidu deficitarnost istraživanja na temu jatrogenih posledica procedure stentovanja ACC/ACI, a posebno o jatrogeno uzrokovanim ishemijskih moždanih lezija, odlučili smo da to ispitamo na nama dostupnim podacima. Takođe smo uvideli potrebu da procenimo koje veličine ishemijskih promena zasigurno daju dijagnostički adekvatne vrednosti ADC koeficijenta i intenziteta signala na T2/FLAIR sekvenci.

### Ciljevi istraživanja

Cilj istraživanja je da se utvrdi i analizira senzitivnost MRI u dijagnostici tihih moždanih infarkcija na osnovu njihove veličine i intenziteta signala korišćenjem MRI T2/FLAIR, FLAIR-CUBE, DWI i ADC sekvenci koje su načinjene neposredno posle i nakon 60 dana od plasiranja endovaskularnog stenta u ACC-ACI. Takođe, cilj je da se utvrdi incidenca novonastalih SBI nakon stentiranja i statistička značajnost između njihove lokalizacije i mesta plasiranja endovaskularnog stenta.

### Hipoteze

Ishemijske promene radioloških karakteristika koje odgovaraju tihim moždanim infarkcijama se mogu vizuelizovati i verifikovati sa potpunom sigurnošću samo ukoliko su veličine preko 5 mm u svom najdužem dijametru.

Intervencija plasiranja endovaskularnog stenta u ACC-ACI nosi rizik za potencijalno odlublivanje trombotičnih masa i sledstvene embolizacije manjih intracerebralnih krvnih sudova što može usloviti nastanak SBI. Zbog anatomske konfiguracije luka aorte i njegovih grana, može se očekivati da pri ulasku katetera u levu ACC-ACI dođe do pojave SBI u levoj hemisferi. Pri napredovanju katetera u desnu ACC-ACI, usled anatomske blizine orificijuma leve ACC, SBI mogu nastati prevashodno u desnoj hemisferi

velikog mozga, ali takođe i/ili u levoj ili čak bilateralno.

### Materijal i metode

Sprovedeno je retrospektivno istraživanje pri čemu su korišćeni MRI snimci endokranijuma 32 pacijenta koji su bili podvrgnuti proceduri plasiranja endovaskularnog stenta u zajedničku karotidnu arteriju (ACC) i/ili njenu unutrašnju granu (ACI) u periodu od 1. 6. 2021-1. 12. 2023. godine u Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine (UKCV).

MRI snimci su načinjeni neposredno nakon procedure stentovanja, a snimanje je ponovljeno posle 60 dana kasnije na grupi pacijenata za koje je prethodnim snimkom utvrđeno da imaju postojeće SBI.

### Neuroimidžing

MRI je načinjen na skeneru MRI General Electrics SIGNA snage 1,5 T (Boston, Massachusetts, USA), korišćenjem 32-kanalne zavojnice za glavu. Pri snimanju je primenjen standardni protokol za skeniranje endokranijuma, koji je obuhvatao: T1W sagitalne, T2/FLAIR transverzalne, T2W koronalne, T2/FLAIR-CUBE i DWI tomograme.

Analiziranje snimaka vršeno je na DWI, T2/FLAIR i FLAIR-CUBE sekvencama.

DWI: TR 9000; TE 101,2;  $b=1000$  mm/s<sup>2</sup>; preseci u aksijalnoj ravni na 6,4 mm

T2 FLAIR: TR 8802; TE 144,2; preseci u aksijalnoj ravni na 5mm

T2 FLAIR CUBE: TR 6000; TE 125,3; preseci u sagitalnoj ravni na 0,8 mm

TR je vreme relaksacije.

TE je vreme ekscitacije.

TR i TE su karakteristike svake sekvence.

b je vrednost gradijenta magnetnog polja u difuzionom slikanju.

Snimci su korišćeni iz programa za pohranu podataka, Carestream Picture Archiving and Communication System (PACS) Centra za radiologiju UKCV.

### Imidžing interpretacija i analiza

Prvo je izvršeno dijagnostikovanje tihih moždanih udara na osnovu kriterijuma za dijagnostiku istih koje propisuje Američki kolegijum za radiologiju (ACN) i Američka asocijacija za neuroradiologiju (ASNR), ali i standarda neuroimidžinga za istraživanja bolesti malih krvnih sudova.

Prema tim kriterijumima akutno nastalim SBI smatramo promene koje su manje od 15 (20) mm u svom najvećem dijametru, (a veće od 3 mm) koje su povećanog intenziteta signala na DWI  $b=1000$  mm/s<sup>2</sup>, a korespondentno tome na ADC sniženog intenziteta signala i povišenog intenziteta signala na FLAIR sekvenci. Promene koje su bile hiperintenznog signala na DWI tomogramima, a pritom nisu imale hiperintenzan signal na FLAIR tomogramima, nisu zadovoljavale dijagnostičke kriterijume, te se nisu uzimale u obzir.

Sva merenja i analize slika su vršena u softveru CareStream PACS.

Upotrebom funkcije measure je vršeno merenje prednje-zadnjeg (AP) i latero-lateralnog (LL) dijametra ishemijskih promena na FLAIR sekvenci MRI snimaka načinjenih neposredno nakon intervencije. Merenje AP dijametra podrazumevalo je merenje najdužeg rastojanja od najprominentnije prednje tačke do najprominentnije zadnje tačke nekrotične promene u anteroposteriornom pravcu. Merenje LL dijametra podrazumevalo je merenje najdužeg rastojanja od najprominentnije lateralne tačke do suprotne u transverzalnog pravcu.

Nakon toga vršeno je merenje prosečnog intenziteta signala u regiji moždanih infarkcija i ADC (apparent diffusion coefficient) na ADC sekvencama MRI endokranijuma svih pacijenata načinjenih neposredno nakon plasiranja endovaskularnog stenta.

Kod pacijenata kojima su nakon intervencije na MRI dijagnostikovane SBI, urađeni su MRI posle 60 dana. Na ponovljenim MRI je meren prosečni intenzitet signala nekrotičnih promena koristeći FLAIR-CUBE sekvencu.

Utvrđena je incidenca novonastalih SBI kod pacijenata nakon stentiranja ACC-ACI.

Takođe, analizirana je i lokalizacija nastalih SBI u odnosu na to da li je endovaskularni stent plasiran u desnu ili u levu zajedničku karotidnu arteriju (ACC), odnosno levu ili desnu unutrašnju karotidnu arteriju (ACI).

### Statistička analiza

Poređenje srednjih vrednosti dobijenih rankova vršeno je uz pomoć neparametarskog Kruskal-Wallisovog testa. Vrednost  $p < 0,05$  se smatrala statistički značajnom, a rezultati su grafički i tabelarno prikazani.

Za svaku varijablu određena je homogenost, normalnost raspodele i linearnost, u cilju prove-re zadovoljavanja uslova za obradu podataka. Kako bi se ispitalo postojanje statistički značajne razlike između mesta nastale SBI i mesta plasiranja endovaskularnog stenta, i time potvrdila ispitivana hipoteza, podaci su razvrstani u dve varijable. Prvu varijablu je predstavljala lokalizacija SBI (leva hemisfera, desna hemisfera, bilateralno), a drugu lokalizacija plasiranog stenta (leva ili desna ACC-ACI). Potom su razlike između varijabli, radi ispitivanja hipoteze o distribuciji SBI u odnosu na mesto plasiranja stenta, analizirane primenom Hi-kvadrat testa. Navedene analize su izvršene u softveru IBM SPSS Statistics 23.0.0.

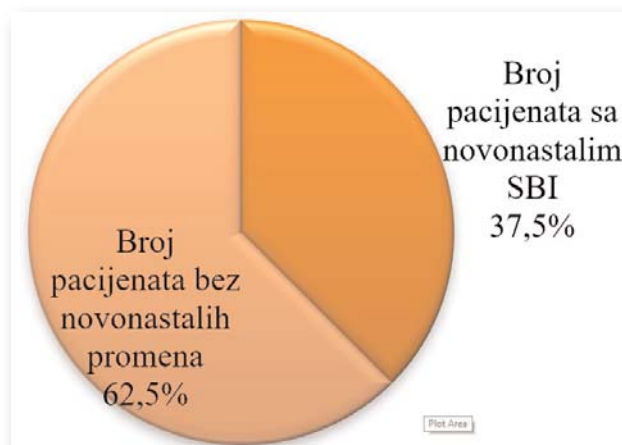
### Rezultati

Kod 32 pacijenta koji su podvrgnuti proceduri plasiranja endovaskularnog stenta u stablo zajedničke karotidne arterije i/ili njene unutrašnje grane (ACC-ACI), tihe moždane infarkcije su se pojavile kod 12 pacijenata, što odgovara procentualnoj zastupljenosti od 37,5%. (grafikon 1).

Od 12 pacijenata sa dijagnostikovanim SBI, na kontrolno MRI snimanje obavljeno posle više od 60 i više dana od intervencije, došlo je 10 pacijenata.

Kod tih 10 pacijenata sa promenama neposredno nakon intervencije je na MRI DWI, ADC i FLAIR sekvenci utvrđeno postojanje 29 SBI mozga. Na kontrolnim MRI nakon 60 dana, je

od ukupnih 29 lezija, na CUBE FLAIR verifikovano postojanje 16 lezija, a 13 je ostalo neprepoznato.



**Grafikon 1.** Incidencija novonastalih tihih moždanih infarkcija (SBI) kod pacijenata nakon plasiranja endovaskularnog stenta

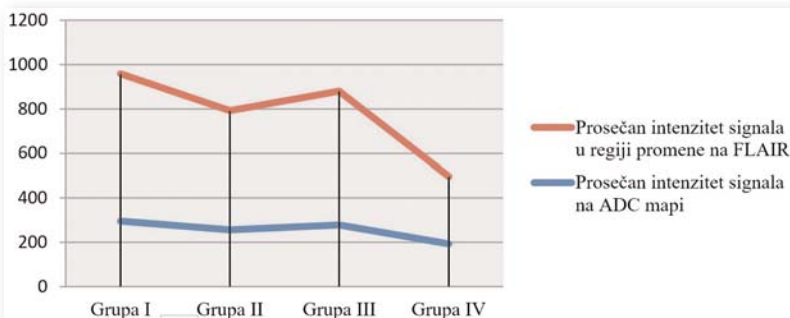
Sve promene su podeljene u 4 grupe prema veličini i detektabilnosti na kontrolnom MRI snimku:

- I grupa u koju spadaju promene najvećeg dijametra preko 10 mm koje su detektabilne kao SBI (4 promene),
- II grupa u koju spadaju promene najvećeg dijametra preko 5 mm, a manje od 10 mm, koje su detektabilne kao SBI (9 promena),
- III grupa u koju spadaju promene najvećeg dijametra ispod 5 mm, koje su detektabilne kao SBI (3 promene),
- IV grupa, u koju spadaju promene koje nisu detektabilne na kontrolnom MRI načinjenom 60 dana od procedure (13 promena).

Poređene su vrednosti veličine promena, prosečnog ADC koeficijenta u regiji tihe moždane infarkcije na ADC mapi MRI snimka neposredno nakon intervencije i prosečnog intenziteta signala na MRI snimku nakon 60 dana od intervencije. Uzete u obzir, ove 3 veličine koje karakterišu tihe moždane infarkcije, imaju ulogu u evaluaciji senzitivnosti MRI u njihovoj dijagnostici u odnosu na njihove veličine (grafikon 2).

Primenom statističkog neparametrijskog Kruskal-Wallisovog testa je dokazano da statistički značajne razlike između grupe prve, druge i treće grupe pojedinačno ne postoje ni u pogle-

du prosečnog ADC koeficijenta, ni intenziteta signala na FLAIR-CUBE. Utvrđeno je da statistički značajne razlike postoje između prve i četvrte grupe, druge i četvrte i treće i četvrte grupe (tabela 1 i 2).



**Grafikon 2.** Prosečan ADC koeficijent i intenzitet signala u regiji promene na FLAIR-CUBE sekvenci među grupama

Ovi rezultati govore u prilog tome da se tihe moždane infarkcije mogu sa sigurnošću dijagnostikovati prema već utvrđenim kriterijumima, tek ukoliko su dijametra veličine 5 mm ili više.

**Tabela 1.** Razlike prosečnog ADC koeficijenta i intenziteta signala na FLAIR-CUBE sekvenci u regiji SBI među grupama

Grupa	I	II	III	IV
I				
II	0.330			
III	0.229	0.864		
IV	0.001	0.001	0.007	

**Tabela 2.** Razlike prosečnog intenziteta signala na FLAIR-CUBE sekvenci u regiji SBI među grupama

Grupa	I	II	III	IV
I				
II	0.330			
III	0.857	0.864		
IV	0.001	0.003	0.014	

Analizirajući distribuciju radiološki potvrđenih SBI u odnosu na lokalizaciju plasiranog endovaskularnog stenta, tj. u odnosu na to da li je stent plasiran u levu ili desnu ACC-ACI, izvrši-

li smo podelu na grupe:

I grupa: stent je plasiran u desnu ACC-ACI,

II. grupa: stent je plasiran u levu ACC-ACI.

Prvu grupu čini 5 pacijenata, kod kojih se se SBI nalaze u desnoj hemisferi velikog mozga kod 3 pacijenta, kod jednog pacijenta u levoj hemisferi i kod jednog pacijenta su SBI prisutne bilateralno. Drugu grupu čini takođe 5 pacijenata, od kojih se kod 4 pacijenta SBI nalaze u levoj hemisferi velikog mozga, dok su kod jednog pacijenta lezije prisutne bilateralno (tabela 3).

**Tabela 3.** Lokalizacija SBI među grupama

Lokalizacija SBI	Grupa I (n=5)	Grupa II (n=5)
Leva hemisfera	1	4
Desna hemisfera	3	0
Bilateralno	1	1

Radi utvrđivanja statističke značajnosti za distribuciju SBI na osnovu mesta plasiranja endovaskularnog stenta, korišćen je Hi-kvadrat test. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 4.

**Tabela 4.** Statistička značajnost između lokalizacije tihih moždanih infarkcija (SBI) i lokalizacije plasiranog endovaskularnog stenta, utvrđena Hi-kvadrat testom

Grupa	Lokalizacija SBI	Mesto plasiranja stenta
Hi-kvadrat	1.400	
p	0,497	1.000

- 3 ćelije (100%) imaju očekivane frekvencije manje od 5. Minimalna očekivana frekvencija ćelija je 3.3.
- 0 ćelija (0 %) ima očekivane frekvencije manje od 5. Minimalna očekivana frekvencija ćelija je 5.

### Diskusija

Silent brain infarkcije se u osnovi, patološki i patofiziološki ne razlikuju od akutno nastalih, klinički manifestnih, zapreminski većih moždanih udara. Razlike koje postoje među njima se

ogledaju u veličini, lokalizaciji, distribuciji i postojanju kliničke manifestacije u vidu naglo nastalog neurološkog sindroma. Naglo nastali neurološki sindrom prati masivnije infarkte mozga, dok se kod SBI on ne ispoljava, ili su simptomi toliko suptilni da se ne mogu ni registrovati. Stoga je razumljivo da se masivni moždani udari mogu pravovremeno dijagnostikovati, što omogućava i potencijalno pravovremenu primenu adekvatne terapije u sanaciji istih, odnosno prevenciji daljih oštećenja i pretećih posledica. To nije slučaj sa SBI, jer se one usled „neme“ kliničke slike u većini slučajeva ni ne dijagnostikuju pravovremeno. SBI se najčešće detektuju potpuno slučajno na CT snimcima, a mnogo češće na MRI i to najčešće pri traganju za masivnim moždanim infarktima, pri evaluaciji uspešnosti interventnih radioloških procedura ili njihovih potencijalnih komplikacija [2-4]. Prema nekim istraživanjima SBI smatraju se promenama koje su preko 3 mm, ali ne prelaze veličinu od 15 mm u svom najvećem dijametru [11]. Druga istraživanja govore u prilog tome da su SBI promene manje od 20 mm dijametra (uzimajući u obzir i kortikalne forme SBI) [1, 3, 12].

Diferencijalno dijagnostički prema radiološkim kriterijumima i kliničkoj „tišini“ u obzir se moraju uzeti i lakunarni infarkti i dilatirani perivaskularni prostori, poznati kao Virhof-Robinovi prostori (VRS). Lakunarni infarkti (small deep infarcts) predstavljaju lezije koje nastaju usled okluzije malih penetrantnih završnih arterija zahvaćenih fibrinoidnom nekrozom. Prema definiciji manji su od 20 mm u promeru i lokalizovani su u poljima koje ishranjuju duboki penetrantni krvni sudovi, kao što su lentikulostrijatne, talamoperforantne, pontine perforantne arterije, rekurentne Hojbnerove arterije [1, 6, 7, 13]. Prema nekim autorima, lakunarni infarkti su prediktivni faktor za kognitivno propadanje u cerebrovaskularnoj bolesti malih krvnih sudova [14].

Dilatirani perivaskularni prostori (VRS) su prošireni intersticijalni prostori oivičeni mekom moždanicom i ispunjeni intersticijalnom tečnošću, koja se razlikuje po sastavu od likvora. Oni okružuju perforantne krvne sudove, pa se najče-

šće javljaju u mezencefalonu i bazalnim jedrima. Nemaju direktnu komunikaciju sa subarahnoidalnim prostorom. Na aksijalnom imidžingu se prikazuju kao nejasno ograničene ciste ispunjene tečnošću. Promene su veličine manje od 5 mm u najdužem dijametru i na MRI FLAIR i DWI signal nije ugašen zbog veoma malih veličina ovih prostora. Prema jednoj studiji, VRS su promene do 3 mm [3, 13, 14].

SBI se prema nekim istraživanjima javljaju sa incidencom do 30% kod pacijenata sa negativnom istorijom moždanog udara. Međutim, studije koje su analizirale incidencu SBI kod klinički zdravih pacijenata ukazuju na učestalost lezija 2-4% do 60 godina, 3-4% u subpopulaciji 60-80 godina i preko 6,5% iznad 80 godina [3].

Nasuprot ovim, naša studija je ispitivala procentualnu zastupljenost i karakteristike SBI u populaciji pacijenata koji su bili podvrgnuti proceduri karotidnog stentiranja. Kao i svaka interventna radiološka procedura i plasiranje endovaskularnog stenta u ACC-ACI podrazumeva rizik za nastanak komplikacija. S obzirom na to, jasno je da se u ovoj studiji može očekivati viša incidenca SBI.

Incidencija SBI u ovoj studiji iznosila je 37,5%, što svakako može uticati na odabir metode sanacije vulnerabilnih aterosklerotskih plakova. Sistematski pregled sa 32 različite studije koje su ispitivale novonastale ishemijske lezije nakon plasiranja endovaskularnog stenta (CAS) i karotidne endarterektomije (CEA) se takođe bavila tim problemom. Ona je obuhvatila analizu MRI DWI snimaka 1363 pacijenta podvrgnutih proceduri CAS i 754 pacijenata podvrgnutih CEA proceduri. Rezultati te studije ukazuju da su lezije nastale u 37% slučajeva posle CAS i 10% slučajeva posle CEA [15], što korelira sa incidencom novonastalih SBI utvrđenoj u ovom istraživanju. Ovakvi rezultati bi mogli da diskriminuju buduću primenu CAS i favorizuju CEA.

Istraživanje koje se bavilo detekcijom, analizom karakteristika i zastupljenošću ishemijskih lezija u mozgu nakon CAS, za rezultat je imalo nastanak lezija sa zastupljenošću od 29%. Kod 20 pacijenata pronađeno je 59 ishemijskih promena, od čega su 42 promene (71%) bile manje

od 5 mm, 11 promena (18%) veličine 5-10 mm i 6 promena (10%) većih od 10 mm. Činjenica da su autori ovog istraživanja koristili MRI DWI snimke 24h pre i 24h posle same intervencije i da nisu uzeli u obzir imidžing za praćenje ponašanja lezija nakon najmanje 30 ili više dana, kao što je to slučaj u drugim, ali i ovoj studiji, može ukazivati na potencijalnu grešku u verodostojnosti novonastalih infarkcija [16]. Kako bismo prevazišli tu prepreku, vodeći se ANRA smernicama dijagnostike, nakon 60 dana od procedure smo na FLAIR sekvenci analizirali prethodno dokazane promene na DWI snimljenom nakon intervencije. Smatrajući da ćemo tako dobiti verodostojne podatke o incidenci novonastalih SBI, iz razloga tehničke prirode došlo je do smanjenja broja ispitanika, koji nisu došli na kontrolni MRI. Takođe, s obzirom na to da su kao SBI smatrane promene koje su pored verifikacije na DWI sekvenci načinjenoj nakon intervencije, bile verifikovane i na FLAIR-CUBE sekvenci nakon 60 dana, došlo je do dodatnog smanjenja uzorka jer neke od DWI promene nisu imale korelaciju sa FLAIR-CUBE.

Podela promena prema veličini je u ovoj studiji izvršena na identičan način kao i u prethodno navedenoj, tako smo dobili 4 promene (13,8%) do 5 mm, 9 promena (31%) 5-10 mm i 6 promena (10,17%) preko 10 mm u najvećem dijametru. Svakako, zbog razlike u metodologiji ne možemo sa značajnošću porediti rezultate ove dve studije.

Za nastanak SBI odgovorni su brojni činioci, a u najvećoj meri: hipertenzija, hronična bubrežna insuficijencija, starost, ateroskleroza karotidne arterije, sleep apnea, koronarna bolest, hiperlipoproteinemije, hematološka oboljenja, endotelna disfunkcija i jatrogeni uzroci. Takođe postoje i faktori koji utiču na prevenciju nastanka tihih moždanih infarkcija, pre svega su to adekvatna kontrola postojećih bolesti i prevencija nastanka komorbiditeta, ali i održavanje vrednosti lipida, arterijskog krvnog pritiska i stepena uhranjenosti u referentnim granicama. Svi ovi faktori predstavljaju faktore prevencije nastanka cerebrovaskularnih incidenata per se, ali i nastanka aterosklerotske bolesti kako karotidne,

tako i drugih arterija. U tom slučaju, usled niže incidencije aterosklerotske bolesti ACC, očekivao bi se i manji broj indikacija za proceduru plasiranja karotidnog stenta, a samim tim i manji broj jatrogeno izazvanih tihih moždanih infarkcija.

Prevenција gojaznosti i fizička aktivnost takođe imaju pozitivan uticaj na kardiovaskularni sistem uopšte, a samim tim i na prevenciju SBI. U prospektivnoj kohortnoj studiji Northern Manhattan Study (NOMAS) dokazana je korelacija između fizičke aktivnosti i SBI. Rezultati studije dobijeni iz uzorka 1238 pacijenata su pokazali da je povišen nivo fizičke aktivnosti povezan sa nižim rizikom od tihog moždanog udara [17].

Analizirajući rezultate drugih israživanja o prostornoj lokalizaciji SBI i anatomsku konfiguraciju luka aorte i njegovih bočnih grana, postavljena je radna hipoteza da plasirani kateter u desnu ACC-ACI prolazeći pored orificijuma leve ACC može izazvati odlublјivanje malih i mikro trombotičnih masa koje mogu izazvati SBI lokalizovane u desnoj hemisferi, u levoj hemisferi ili bilateralno. Dok prilikom plasiranja stenta u levu ACC možemo očekivati potencijalne SBI samo u levoj hemisferi velikog mozga jer izostaje kolizija sa desnom ACC.

Rezultati ove studije su potvrdili pretpostavljenu hipotezu, što bi, ukoliko se potvrdi studijama na većem uzorku, moglo biti od koristi za radiologa, koji bi mogao pretpostaviti da li su ishemijske promene u posmatranoj regiji mozga nastale kao posledica plasiranja stenta u ACC-ACI, ili trombne mase potiču iz vertebralnog sliva i nisu posledica intervencije.

SBI se smatraju klinički nemim lezijama zbog svoje veličine i lokalizacije, međutim postoji još jedan mehanizam koji objašnjava odsustvo akutnog neurološkog sindroma, a to je ishemijsko prekondicioniranje. Ishemijsko prekondicioniranje predstavlja adaptaciju nervnog tkiva na prethodnu subletalnu ishemiju. Neuron i glialne ćelije koji su već bili izloženi značajnoj ishemiji modifikuju svoj metabolizam što dovodi do nastanka manjeg stepena oštećenja i bržeg oporavka nakon svake sledeće ishemije. Zbog

toga pri sledećoj, letalnoj ishemiji nema vidljivog neurološkog ispada. Objašnjenje leži u hipoksiji kao induktoru transkripcije gena za faktore angiogeneze i enzime koji utiču na metabolizam [18]. Uprkos tome, proučavanjem SBI poslednjih godina uočeno je da one nose dugoročne posledice, kao što su neurokognitivno propadanje, psihijatrijski poremećaji, demencije, pad kvaliteta života pacijenta i povećanje smrtnosti. Najteža posledica koja se može javiti već u prvim mesecima nakon SBI je povećan rizik od nastanka klinički manifestnih moždanih udara, sa akutnim neurološkim sindromom i drugim posledicama. Dalje istraživanja SBI, njihove incidence, posledica, kao i načina njihove prevencije predstavlja novi izazov za medicinu.

### Zaključak

Tihе moždane infarkcije mogu nastati kao jatrogena komplikacija plasiranja endovaskularnog stenta u cilju tretmana aterosklerotske bolesti zajedničke karotidne arterije i/ili njene unutrašnje grane sa incidencom od 37,5% od svih pacijenata podvrgnutih intervenciji. Upotrebom standardnog MRI koji se koristi za dijagnostiku moždanih udara na aparatu snage 1.5 T, sa sigurnošću se može dokazati prisustvo tihih moždanih infarkcija koje su veće od 5 mm. Plasiranjem stenta u desnu ACC izazvane su SBI koje su lokalizovane u desnoj hemisferi, bilateralno ili u levoj hemisferi. Plasiranjem stenta u levu ACC izazvane su SBI lokalizovane samo u levoj hemisferi velikog mozga.

Na osnovu iznetih zaključaka može se tvrditi da procedura stentovanja karotidne arterije može imati ne samo akutne i fatalne posledice, već i hronične posledice uzrokovane tihim moždanim infarkcijama.

### Literatura

- Kostić SA, Apostolski S, Bulat P, Bumbaširević Lj, Carevac N, Dragašević N et al. Cerebrovaskularne bolesti. In: Kostić SA, editor. Neurologija za studente medicine. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu; 2007. p.241-42.
- Rohkamm R. Stroke: Pathogenesis of Infarction. In: Rohkamm R, editor. Color Atlas of Neurology. New York: Thieme; 2004.p.172.
- Fanning JP, Wesley AJ, Wong AA, Fraser JF. Emerging Spectra of Silent Brain Infarction. *Stroke*. 2014; 45:1361-71.
- Kovács KR, Czuriga D, Bereczki D, Bornstein NM, Csiba L. Silent brain infarction-a review of recent observations. *Int J Stroke*. 2013 Jul;8(5):334-47.
- Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke*. 2002;33:954-58.
- Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013. *Lancet Neurol*. 2023 Jul;22(7):602-18.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Standards for reporting vascular changes on neuroimaging (STRIVE). *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38.
- Allen LM, Hasso AN, Handwerker J et-al. Sequence-specific MR Imaging Findings That Are Useful in Dating Ischemic Stroke. *Radiographics*. 2012;32(5): 1285-97.
- Zhu Y.C., Dufouil C., Tzourio C., Chabriat H. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke*. 2011; p.42:1140-5.
- Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien WO, Ali JO, Crespigny AJ, Tong, DC, et al. Evolution of apparent diffusion Coefficient, Diffusion-weighted and T2-weighted Signal Intensity of Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology*. 2001;22(4):637-44.
- Vermee SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7):611-9.
- Baradaran H, Gialdini G, Mtui E, Askin G, Kamel H, Gupta A. Silent Brain Infarction in Patients With Asymptomatic Carotid Artery Atherosclerotic Disease. *Stroke*. 2016 May;47(5):1368-70.
- Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol*. 2018 Oct 1;75(10):1273-81.
- Benjamin P, Trippier S, Lawrence AJ, Lambert C, Zeestraten E, Williams OA, Patel B, Morris RG, Barrick TR, MacKinnon AD, Markus HS. Lacunar Infarcts, but Not Perivascular Spaces, Are Predictors of Cognitive Decline in Cerebral Small-Vessel Disease. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):586-93.
- Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2008 Jun;39(6):1911-9.
- Jaeger HJ, Mathias KD, Hauth E, Drescher R, Gissler HM, Hennigs S, Christmann A. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after stent implantation in the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Feb;23(2):200-7.
- Willey J, Moon Y, Paik M, Yoshita M, DeCarli C, Sacco R, et al. Lower prevalence of silent brain infarcts in the physically active - The Northern Manhattan Study. *Neurolog*. 2011;76(24):2112-18.

18. Liu Y, Zhu S, Wang Y, Hu J, Xu L, Ding L, Liu G. Neuroprotective effect of ischemic preconditioning in focal cerebral infarction: relationship with upregulation of vascular endothelial growth factor. *Neural Regen Res.* 2014; 9(11):1117–21.



Primljeno: 8. V 2024.  
Prihvaćeno: 6. VI 2024.

## KOMORBIDITET KOD DECE SA SELEKTIVNIM DEFICITOM IMUNOGLOBULINA A

**Nina Vico Katanić<sup>1,2</sup>, Borko Milanović<sup>1,5</sup>, Filip Katanić<sup>1,3</sup>, Sandro Kalember<sup>1,3</sup>, Anita Maletin<sup>1,4</sup>,  
Mirka Lukić Šarkanović<sup>1,2</sup>, Gordana Jovanović<sup>1,2</sup>, Teodora Tubić<sup>1,2</sup>, Danijela Milenković<sup>1,2</sup>, Milica  
Žeravica<sup>1,6</sup>, Teodora Katanić<sup>1</sup>, Martin Neorčić<sup>7</sup>, Marko Bojović<sup>1,8</sup>, Ivica Lalić<sup>9</sup>**

- <sup>1</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija
- <sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, Novi Sad, Srbija
- <sup>3</sup> Specijalna ginekološka bolnica „Feron“, Novi Sad, Srbija
- <sup>4</sup> Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Centar za radiologiju, Novi Sad, Srbija
- <sup>5</sup> Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine, Novi Sad, Srbija
- <sup>6</sup> Poliklinika Novakov i sar, Novi Sad
- <sup>7</sup> Opšta bolnica Subotica, Subotica, Srbija
- <sup>8</sup> Institut za onkologiju Vojvodine, Novi Sad, Srbija
- <sup>9</sup> Univerzitet privredna akademija u Novom Sadu, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

### SAŽETAK

Uvod: Selektivni deficit imunoglobulina A (SDIgA) predstavlja snižen nivo IgA uz normalne vrednosti drugih klasa imunoglobulina. Postoje dva tipa: kompletan oblik i parcijalni oblik SDIgA.

Cilj rada: Utvrđivanje oblika SDIgA kao i uzrasta pri postavljanju dijagnoze. Utvrđivanje vrste i učestalosti alergijskih i autoimunskih bolesti kod dece sa dijagnozom kompletnog i parcijalnog SDIgA. Poređenje učestalosti alergijskih i autoimunskih bolesti kod dece sa kompletnim SDIgA u odnosu na parcijalni SDIgA.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 91 ispitanika koja su lečena u periodu od 2009. do 2018. godine na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, pod dijagnozom SDIgA. Svi ispitanici su podeljeni u dve grupe (kompletan i parcijalni oblik SDIgA). Posebno su notirane i analizirane prateće alergijske i autoimunske bolesti kod ove dve grupe bolesnika.

Rezultati: Od 91 ispitanika, 35 (38,46%) pripada grupi sa kompletnim SDIgA, 56 (61,54%) grupi sa parcijalnim SDIgA. Od ukupnog broja pacijenata uključenih u studiju kod 59 (64,84%) je bila prisutna neka od atopijskih bolesti dok je kod 13 (14,29%) bila dijagnostikovana autoimunska bolest. Nije uočena statistička značajnost u učestalosti javljanja atopijskih bolesti između ispitivanih grupa.

Zaključak: Dijagnoza kompletnog SDIgA se postavlja u ranijem uzrastu u odnosu na pacijente sa parcijalnim SDIgA. Nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti atopijskih bolesti kod pacijenata sa kompletnim SDIgA u odnosu na pacijente sa parcijalnim oblikom bolesti dok je za preciziranje vrste i učestalosti autoimunskih bolesti potrebno ispitivanje na većem broju ispitanika.

Ključne reči: selektivni deficit imunoglobulina A, alergija, astma, atopijski dermatitis

### SUMMARY

Introduction: Selective deficiency of IgA (SIgAD) is defined as a decreased serum level of IgA in the presence of normal levels of other immunoglobulin isotypes. There are two types: Complete and partial SIgAD.

The Aim: Was to assess the type of comorbidity and its occurrence in children with SIgAD and compare it with the prevalence in the general population. Assessment of the type of comorbidities and the average age at diagnosis in patients with complete and partial SIgAD.

Material and Methods: The study included 91 consecutively treated patients from 2009-2018 at the Institute for Children and Youth Health Care of Vojvodina, diagnosed with SIgAD, divided into two groups (complete and partial SIgAD).

Results: Of 91 patients, 35 were in the group with complete SIgAD, 56 with partial SIgAD. Out of all patients involved in the study, 59 (64.84%) had some of the atopic diseases, while 13 (14.29%) were diagnosed with certain autoimmune diseases. No statistical significance was found in the incidence of diseases between the group with complete SIgAD and the group with partial SIgAD.

Conclusion: The prevalence of atopic and allergic diseases is higher in the group of patients with SIgAD. For the group with complete SIgAD, diagnosis is set at an earlier age than in the group with partial SIgAD. There was no statistical significance in the occurrence of diseases between complete and partial SIgAD.

Keywords: selective IgA deficiency; allergy; asthma; atopic dermatitis

## Uvod

Selektivni deficit IgA je najčešća primarna imunodeficijencija (PID). Termin selektivni se odnosi na snižene vrednosti IgA u odnosu na druge klase imunoglobulina (IgG, IgM) čije su vrednosti normalne. Razlikuju se dva tipa SDIgA: kompletan (nedetektabilni) oblik čiji je nivo IgA manji od 5-7 mg/dl i parcijalni (detektabilni) oblik nedostatka IgA čije su vrednosti IgA više od 5-7 mg/dl, ali manje u odnosu na normalan opseg vrednosti IgA za određeni uzrast [1].

Godine 1960. Tomasi Tomas je otkrio IgA sekretorno antitelo, dok su 1966. godine prvi put opisane dve potklase IgA1 i IgA2, ali do danas nisu u potpunosti objašnjene razlike u njihovoj funkcionalnoj aktivnosti, kao ni fiziološki značaj tih razlika [2, 3]. Velike površine gastrointestinalnog, respiratornog i genitourinarnog sistema predstavljaju glavna ulazna mesta potencijalnih mikroorganizama. IgA predstavlja glavno antitelo sintetisano od strane epitelnih ćelija koje je prisutno u suzama, mleku, pljuvački i mukusu digestivnog sistema, i ono predstavlja prvu liniju odbrane od mikroorganizama. IgA je takođe značajan serumski imunoglobulin, koji je posrednik u različitim zaštitinim funkcijama poput interakcije sa specifičnim receptorima ili medijatorima imunskog sistema [4]. Ovo antitelo ne vezuje komplement i ne ponaša se kao opsonin. Međutim, ono je veoma značajno u sprečavanju ulaska mikroorganizama i makromolekula u organizam [5]. Subklasa IgA1 je monomer koji se najviše nalazi u krvi, dok je subklasa IgA2 dimer koji je dominantno prisutan u mukoznoj sekreciji [6]. IgA1 potklasa čini oko 85% ukupnog serumskog IgA i produkuje se kao odgovor na proteinske antigene. Iako je prisutan u sekretima, molekul IgA1 nije dovoljno efikasan u odbrani od inkapsuliranih bakterija, a pokazuje i veliku osetljivost na dejstvo bakterijskih proteolitičkih enzima [7]. Molekul IgA2 se u cirkulaciji nalazi u niskoj koncentraciji. U obliku dimera predstavlja osnovni imunoglobulin sekreta. S obzirom na to da je otporan na dejstvo proteaza i efikasan u vezivanju polisaharidnih i lipopolisaharidnih antigena,

IgA2 ima osnovnu funkciju u odbrani od inkapsuliranih bakterija. Pretpostavlja se da je potklasa IgA2 funkcionalno aktivnija od potklase IgA1, s obzirom na veću efikasnost u odbrani sluznica, a kraći poluživot. Molekul IgA2 je jedino do sada opisano antitelo koje aktivira alternativni put sistema komplementa [8]. Na genetskom nivou deficit IgA je vezan za deleciju gena za IgA1 ili IgA2 na hromozomu 14, ili gena glavnog histokompatibilnog kompleksa na hromozomu 6 ili u retkim slučajevima sa delecijom na hromozomu 18 (18-q sindrom) [9].

Frekvencija SDIgA se kreće od 1:600 do 1:1000 [10]. SDIgA je najčešća primarna imunodeficijencija definisano od strane Evropskog udruženja za imunodeficijencije (ESID; engl. to European Society for Immunodeficiency ) i Međunarodnog imunološkog udruženja (IUIS; engl. The International Union of Immunological Societies ) [6]. Prevalencija SDIgA varira u različitim etničkim grupama, sa nižom frekvenzijom javljanja u Aziji do najviše učestalosti kod stanovnika bele rase i zapadnih zemalja [11]. U državama sa velikim brojem konsangvinitetnih brakova, postoji veća učestalost SDIgA [12].

SDIgA je najučestalija deficijencija sa smanjenom sintezom antitela i najčešće nije praćena kliničkim simptomima [13]. Većina pacijenata nemaju simptome, međutim kod pojedinih se mogu javljati različite kliničke manifestacije. Vodeći problem kod SDIgA su učestale i/ili prolongirane respiratorne i gastrointestinalne infekcije [14]. SDIgA je povezana sa češćom pojavom autoimunih bolesti uključujući reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, celijačnu bolest, diabetes tip 1 i Grejvsovu bolest [15-17].

Prema kliničkim manifestacijama razlikuju se tri grupe SDIgA:

- 1) IgA deficit udružen sa IgG2 deficitom praćen učestalim infekcijama;
- 2) smanjena sinteza ili potpuno odsustvo sinteze IgA takođe praćeno težim oblicima infekcije, ali i inflamatornim i autoimunskim poremećajima; i
- 3) asimptomatski deficit IgA [18].

Tačno postavljena dijagnoza i kliničko praćenje poboljšava kvalitet života ovih pacijenata [2]. Pravovremena dijagnoza SDIgA je veoma važna iako je više od 80% pacijenata asptomatsko [12, 19].

### Cilj rada

- Utvrđivanje oblika SDIgA kao i uzrasta pri postavljanju dijagnoze.
- Utvrđivanje vrste i učestalosti alergijskih i autoimunih bolesti kod dece sa dijagnozom kompletnog i parcijalnog SDIgA.
- Poređenje učestalosti alergijskih i autoimunih bolesti kod dece sa kompletnim SDIgA u odnosu na parcijalni SDIgA.

Ispitivanje učestalosti deficita potklasa IgA u odnosu na pol. Razlika u učestalosti deficita potklasa IgA u odnosu na uzrast .

### Materijal i metode

Istraživanje je retrospektivnog karaktera, sprovedeno na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine Novom Sadu u periodu od decembra 2018. do februara 2019. god. Ispitivanje je obuhvatilo 91 ispitanika (46 muškog pola i 45 ženskog pola) koji su lečeni u periodu od 2009. do 2018. godine. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa etičkim načelima uz saglasnost Etičke komisije Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. Svi ispitanici su imali ranije postavljenu dijagnozu SDIgA. Koncentracija ukupnog IgA u serumu je određena imunonefelometrijom korišćenjem Behringwerke (Marburg, Germany) nefelometra i Behringwerke antiseruma. Rezultati ukupnog IgA tumačeni su uz pomoć tabela normalnih vrednosti za decu. Kod svih ispitanika sa SDIgA je određen uzrast pri postavljanju dijagnoze, notirana je polna pripadnost.

Svi ispitanici sa dijagnozom SDIgA su podeljeni u dve grupe :

- Grupa ispitanika sa kompletnim (nedetektabilnim) oblikom SDIgA čiji je serumski nivo IgA manji od 7 mg/dl.
- Grupa ispitanika sa parcijalnim (detektabilnim) oblikom SDIgA čije su vrednosti IgA u

serumu više od 7 mg/dl, ali manje u odnosu na normalan opseg vrednosti IgA za određeni uzrast.

Kod svih ispitanika sa SDIgA su prikupljeni podaci o vrsti komorbiditeta, odnosno notirane su alergijske (alergijski rinitis, alergijska astma, atopijski dermatitis) i autoimunske bolesti (juvenilni idiopatski artritis, sistemski eritemski lupus, celijakija, idiopatska trombocitopenična purpura, Kronova bolest) koje su bile udruženo prisutne kod ovih ispitanika.

Analizirana je vrsta komorbiditetnih stanja i urađeno je poređenje njihove učestalosti između grupe ispitanika sa kompletnim u odnosu na grupu ispitanika sa parcijalnim SDIgA.

Statistička obrada dobijenih podataka obavljena je pomoću softverskog paketa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.17. korišćeni su X<sup>2</sup> i t test. Statistička značajnost ustanovljena je na nivou  $p < 0,05$ .

### Rezultati

Od ukupno 91 pacijenta, 35 (38,46%) pripada grupi sa kompletnim SDIgA, dok 56 (61,54%) čine pacijenti sa parcijalnim SDIgA.

Kod pacijenata sa kompletnim SDIgA prosečan uzrast prilikom postavljanja dijagnoze SDIgA je 5 godina i 2 meseca dok je kod grupe sa parcijalnim SDIgA prosečan uzrast pri postavljanju dijagnoze iznosio 7 godina i 3 meseca. Razlika u uzrastu prilikom postavljanja dijagnoze SDIgA između grupe ispitanika sa kompletnim i grupe sa parcijalnim oblikom deficita (t test,  $t = 2,187$ ;  $p = 0,02$ ) je statistički značajna ( $p < 0,05$ ).

Polna distribucija uzorka je takva da uzorak čini 46 (50,55%) osoba muškog pola i 45 (49,45%) osoba ženskog pola. Primenom Hi kvadrat testa razlika u polnoj strukturi između grupe pacijenata sa kompletnim i grupe pacijenata sa parcijalnim SDIgA nije statistički značajna ( $p > 0,05$ ).

Od ukupnog broja pacijenata uključenih u studiju 59 (64,83%) ima prisutnu jednu ili više atopijsku bolest (alergijska astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis). Kod 30 (32,97%) pa-

cijenata je bila prisutna samo jedna bolest, kod 28 (30,77%) su se ispoljile 2, dok su se sva tri atopijska komorbiditeta javila samo kod jednog (1,1%) pacijenta.

Alergijska astma je bila prisutna kod 31 (34,1%) pacijenta. U grupi sa kompletnim SDIgA, 8 (25,86%) pacijenata je imalo dijagnozu alergijske astme. U grupi sa parcijalnim SDIgA 23 (41,1%) pacijenta su imali dijagnostikovano alergijsku astmu. Primenom Hi-kvadrat testa nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti alergijske astme između grupe sa kompletnim SDIgA i parcijalnim SDIgA ( $p > 0,05$ ).

Alergijski rinitis kao komorbiditet se javio kod 40 (43,96%) pacijenata sa dijagnozom SDIgA. U grupi sa kompletnim SDIgA 17 (48,57%) pacijenata je imalo postavljenu dijagnozu alergijskog rinitisa. U grupi sa parcijalnim SDIgA 23 pacijenta (41,07%) je imalo dijagnozu alergijskog rinitisa. Statistički značajna razlika u učestalosti alergijskog rinitisa između grupe sa kompletnim SDIgA i parcijalnim SDIgA primenom Hi-kvadrat testa nije dokazana ( $p > 0,05$ ).

Atopijski dermatitis je bio prisutan kod 2 (24,18%) pacijenata. Kod pacijenata sa kompletnim SDIgA, 9 (25,71%) je imalo postavljenu dijagnozu atopijskog dermatitisa. U grupi sa parcijalnim SDIgA, 13 pacijenata (23,21%) je imalo dijagnozu atopijskog dermatitisa. Upotrebom Hi kvadrat testa nije doakazana statistički značajna razlika u učestalosti atopijskog dermatitisa između grupe sa kompletnim i grupe sa parcijalnim SDIgA ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 1.** Prisustvo atopijskih bolest kod pacijenata sa kompletnim i parcijalnim selektivnim deficitom imunoglobulina A (SDIgA)

Komorbiditet	Grupa	Prisutna bolest	Odsutna bolest	Statistička značajnost
Astma	Pacijenti sa kompletnim SDIgA	8 (25,86%)	27 (74,14%)	$p = 0,074$
	Pacijenti sa parcijalnim SDIgA	23 (41,07%)	33 (58,93%)	$p > 0,05$
Alergijski rinitis	Pacijenti sa kompletnim SDIgA	17 (48,57%)	18 (51,43%)	$p = 0,483$
	Pacijenti sa parcijalnim SDIgA	23 (41,07%)	33 (58,93%)	$p > 0,05$
Atopijski dermatitis	Pacijenti sa kompletnim SDIgA	9 (25,71%)	26 (74,29%)	$p = 0,786$
	Pacijenti sa parcijalnim SDIgA	13 (23,21%)	43 (76,79%)	$p > 0,05$

Od ukupnog broja pacijenata uključenih u studiju, 13 pacijenata (14,29%) je imalo dijagnostikovanu neku od autoimunskih bolesti.

U grupi pacijenata sa kompletnim SDIgA, 2 osobe imaju i dijagnozu sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa, jedna poliartikularni oblik juvenilnog idiopatskog artritisa, dve celijakiju, 2 idiopatsku trombocitopeničnu purpuru i jedna Kronovu bolest.

U grupi pacijenata sa parcijalnim SDIgA, dve osobe imaju dijagnostikovan sistemski eritemski lupus, jedna osoba ima dijagnostikovan sistemski juvenilni idiopatski artritis i jedna poliartikularni oblik juvenilnog idiopatskog artritisa.

**Tabela 2.** Zastupljenost autoimunskih bolesti kod grupe pacijenata sa kompletnim i parcijalnim selektivnim deficitom IgA (SDIgA)

Autoimunska bolest	Svi pacijenti sa SDIgA (91 pacijent)	Grupa pacijenata sa kompletnim SDIgA (35 pacijenata)	Grupa pacijenata sa parcijalnim SDIgA (56 pacijenata)
Sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa	3 (3,3%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)
Poliartikularni oblik juvenilnog idiopatskog artritisa	2 (2,2%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Celijakija	2 (2,2%)	2 (2,2%)	0 (0%)
Sistemski eritemski lupus	2 (2,2%)	0 (0%)	2 (2,2%)
Idiopatska trombocitopenična purpura	2 (2,2%)	2 (2,2%)	0 (0%)
Kronova bolest	1 (1,1%)	1 (1,1%)	0 (0%)

## Diskusija

SDIgA je često dijagnostikovano stanje kod dece u svakodnevnoj medicinskoj praksi. Važna je pravilna interpretacija rezultata radi dalje dijagnostike i evaluacije pacijenata da bi se procenio klinički značaj ovih rezultata [20]. Kod dece mlađe od 14 godine uvek treba razmišljati o prolazno sniženoj vrednosti imunoglobulina A. Kod dece sa sniženim vrednostima IgA mogu se javiti različite bolesti koje mogu biti pravovremeno prepoznate odgovarajućim dijagnostičkim metodama. Naši rezultati pokazuju da nema razlike u polnoj strukturi između pacijenata sa kompletnim u odnosu na pacijenate sa parcijalnim SDIgA, odnosno zastupljenost polova kod IgA

deficitarnih osoba je približno isti unutar ove dve grupe, što je očekivano s obzirom da se deficit vezuje za mutaciju na somatskim hromozomima (hromozomi 6, 14, 18) [22].

U našoj studiji prosečan uzrast pri postavljanju dijagnoze u grupi pacijenata sa kompletnim SDIgA je bio 5 godina i 2 meseca, dok je u grupi sa parcijalnim SDIgA dijagnoza postavljena u proseku sa 7 godina i 3 meseca što je slično sa drugim literaturnim podacima [2]. U našoj seriji od 91 pacijenta sa SDIgA njih 59 (64,84%) je imalo atopijsku bolest dok ih je 13 (14,29%) imalo autoimunsku bolest. Veća zastupljenost atopijskih bolesti kao i nešto niža zastupljenost autoimunskih bolesti u našoj seriji pacijenata u odnosu na rezultate drugih studija se mogu objasniti većim brojem ispitinaka koji je bio obuhvaćen [20,21].

Islandska studija koja je obuhvatila 179 dece uzrasta 18-23 meseca pokazala je značajno veću učestalost alergijske astme kod dece sa sniženim vrednostima IgA [23, 24]. Celani i saradnici su u studiji koja je obuhvatila 27 pacijenata pedijatrijskog uzrasta sa dijagnozom SDIgA pokazali da je učestalost alergijske astme iznosila 25,9% što je značajno više u odnosu na učestalost alergijske astme u zdravoj populaciji koja je iznosila 7.9 % u istraživanju Tozzija i saradnika. [25,26]. Zastupljenost alergijske astme u našoj seriji ispitanika iznosi 34.1% što je nešto više u odnosu na zastupljenost u Celanijevoj studiji. Prethodno navedeni rezultati potvrđuju vladajući stav da se alergijska astma češće javlja kod osoba sa SDIgA u odnosu na opštu populaciju.

Siriaksorn i saradnici su takođe u svom istraživanju kod dece sa dijagnostikovanim SDIgA dokazali da 45% njih ima alergijski rinitis dok je atopijski dermatitis bio prisutan kod 21% ovih pacijenata [27]. Slično, u našoj seriji ispitanika njih 44,4% je imalo dijagnozu alergijskog rinitisa dok je 24,2% imalo dijagnostikovan atopijski dermatitis.

Veliki broj radova navodi povećanu učestalost javljanja autoimunskih oboljenja (juvenil-

nog oblika idiopatskog artritisa, sistemski eritemski lupus, celijakija, inflamatorna bolest creva posebno Khronova bolesti, hipotireoze i hipertireoze) kod pacijenata sa SDIgA [30, 31].

Juvenilni oblik idiopatskog artritisa (JIA) je dijagnostikovano kod 5 (5.49%) pacijenata. Broj dece koja su imala sistemski oblik JIA je 3, dok je dvoje dece imalo poliartikularni oblik. Literaturni podaci poput studije Wanga su pokazali veću učestalost juvenilnog idiopatskog artritisa kod osoba sa SDIgA. U opštoj populaciji u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) učestalost JIA iznosi 0,004-0,014% [31].

Zastupljenost Kronove bolesti u opštoj pedijatrijskoj populaciji iznosi 0,15%. U našem uzorku zastupljenost Kronove bolesti je bila 1,1% što ukazuje na to da je Kronova bolest više zastupljena u populaciji osoba sa SDIgA. Veća zastupljenost Kronove bolesti kod pacijenata sa SDIgA u odnosu na opštu populaciju je dokumentovana i u drugim istraživanjima [30].

Prevalencija celijačne bolesti u opštoj populaciji odraslih i dece iznosi oko 1%. U našem uzorku 2,2% pacijenata sa SDIgA ima i dijagnostikovanu celijakiju što je u skladu sa činjenicom veće učestalosti ove bolesti kod IgA deficitarnih osoba [22, 31].

Učestalost javljanja sistemskog eritemskog lupusa iznosi 0,005% u opštoj populaciji pedijatrijskog uzrasta [22]. U našem uzorku ona iznosi 2,197% što jasno ukazuje na veću zastupljenost sistemskog eritemskog lupusa kod pacijenata sa SDIgA.

U našoj seriji pacijenata, kod kompletnog oblika SDIgA je bio prisutan veći broj obolelih od sistemskog oblika JIA, celijačne bolesti, idiopatske trombocitopeniče purure i Kronove bolesti. Broj pacijenta sa sistemskim eritemskim lupusom je bio veći u grupi pacijenata sa parcijalnim SDIgA, dok je poliartikularni oblik JIA bio jednako zastupljen u obe ispitivane grupe. Potrebna je veća serija pacijenata da bi se jasno pokazala statistička značajnost eventualnih razlika u učestalosti autoimunskih bolesti između pacijenata sa kompletnim i parcijalnim SDIgA.

## Zaključak

Dijagnoza kompletnog SDIgA se postavlja u ranijem uzrastu u odnosu na pacijente sa parcijalnim SDIgA. Nema razlike u polnoj strukturi između pacijenata sa kompletnim u odnosu na pacijente sa parcijalnim SDIgA. Nije dokazana značajna razlika u učestalosti atopijskih bolesti (alergijske astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa) kod pacijenata sa kompletnim SDIgA u odnosu na pacijente sa parcijalnim oblikom bolesti. Naši rezultati sugeriraju na postojanje razlike u pogledu učestalosti autoimunskih bolesti (juvenilni idiopatski artritis, sistemski eritemski lupus, Kronova bolest, celijačna bolest) kod pacijenata sa kompletnim u odnosu na pacijente sa parcijalnim SDIgA za čiju jasnu potvrdu je potrebno sprovesti istraživanje na većem broju ispitanika.

## Literatura

- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;136(5):1186-205.
- Fernández C, Roxo-Junior P, Marina SC, Juan CAB, Felipe MB, Deysi LA. Phenotypic IgA Deficit (SIgAD) or Probably (PIgAD) and Related Diseases Associations during 4 years of Research in Latin-American Kids. *J Clin Immunol.* 2018;1(1):2-4.
- Schauer U, Stemberg F, Rieger CHL, et al. Establishment of age-dependent reference values for IgA subclasses. *Clin Chim Acta* 2003;328(3):129-33.
- Sousa-Pereira, Woof JM. IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies.* 2019;8(4):57.
- Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal L, Casanova JL, et al. The 2015 iuis phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2015;132(8):727-38.
- Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-16.
- Cinicola BL, Pulvirenti F, Capponi M, Bonneti M, Brindisi G, Gori A et al. Selective IgA Deficiency and Allergy: a Fresh Look to an Old Story. 2022;58(1):129.
- Rivat-Peran L, Buriot D, Sailer JP. et al. Immunoglobulins in ataxia-telangiectasia: evidence for IgG4 and IgA2 subclasses deficiencies. *Clin Immunol Immunopathol.* 1981; 20(1):99-110.
- Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck A, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):883-96.
- Odieal DD, Gershwin ME. The epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in selective IgA deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(1):107-33.
- Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Noratangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol Res.* 2014;60(1):132-44.
- Živković J, Lipej M, Banić I, Bulat Lokas S, Nogalo B, Lulić Jurjević R, et al. Respiratory and allergic disorders in children with severe and partial immunoglobulin a immunodeficiency. *Scand J Immunol.* 2019;90(6):e12828.
- Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol.* 2017;85(1):3-12.
- Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(2):131-9.
- Wang W, Yao T, Zhang T, Quan M, Wang C, Wang C, et al. Selective immunoglobulin A deficiency (SIgAD) primarily leads to recurrent infections and autoimmune diseases: a retrospective study of chinese patients in the past 40 years. *Genes & Diseases.* 2020;7(1):115-21.
- Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol.* 2017;85(1):3-12.
- Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarstrom L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2014;34(3):444-51.
- Delavari S, Shariati S, Salami F, Rasouli S. Allergy in patients with selective IgA Deficiency. *Immunol Genet J.* 2020:54-63.
- Yazdani R, Latif A, Tabassomi F, Abolhassani H, Azizi G, Razaeei N, et al. Clinical phenotype classification for selective immunoglobulin a deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(11):1245-54.
- Nurkic J, Numanovic F, Arnautalic L, Tihic N, Halilovic DZ, Jahic M. Diagnostic Significance of Reduced IgA in Children. *Med Arch.* 2014;68(6):381-83.
- Pallav K, Xu H, Leffler D, Kabbani T, Kelly CP. Immunoglobulin a deficiency in celiac disease in the united states. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(1):133-8.
- Ning Wand, Timothy J Vyes, Nan Shen, Vidya Anand. Selective IgA Deficiency in Autoimmune Disease. *Molecular Medicine.* 2011;17(11-12):1383-96.
- Ludviksson BR, Eiriksson TH, Ardal B, Sigfusson A, Valdimarsson H. Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants. *J Pediatr.* 1992;121(1):23-7.
- Gupta R, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J et al. The Prevalence, Severity and Distribution of Childhood Food Allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011;128(1):9-17.

25. Dzidic M, Abrahamsson Tr, Atracho A, Bjorksten B, Collado MC, Mira A. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):1017-25.
26. Tozzi AE, Armenio L, Bernardini R, Boner A, Calvani M, Cardinale F et al. Pediatric allergy and immunology in Italy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(3):267-76.
27. Celani C, Zicari AM, Lollobrigida V, Marcelli AC, Carbone MP, De Vittori V, et al. Selective IgA deficiency and the risk of asthma. *European Respiratory Journal* 2013;42(3):3146-7.
28. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):444-51.
29. Michael J. Rosen, Ashish Dhawan, Shehzad A. Saeed. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053–60.
30. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F., Tang W., I Benchimol E., Panaccione R., Ghosh S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390:2769–2778.
31. Medza A, Szlagatys-Sidokiewicz A. Nutritional status and Metabolism in Celiac Disease: Narrative Review. *J Clin Med.* 2023;12(25):5107.





**STRUČNI RADOVI**

Primljeno: 11. I 2024.

Prihvaćeno: 16. V 2024.

**MAGNETNO-REZONANTNA SPEKTROSKOPIJA****Rade R. Babić<sup>1,2</sup>, Gordana Stanković-Babić<sup>3</sup>, Strahinja Babić<sup>4</sup>,  
Katarina Babić<sup>5</sup>, Nevena Babić<sup>1</sup>, Aleksandar Jevremović<sup>1</sup>**<sup>1.</sup> Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija<sup>2.</sup> Fakultet zdravstvenih nauka, Niš, Srbija<sup>3.</sup> Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija<sup>4.</sup> Ergosana, Beograd, Srbija<sup>5.</sup> Foot Clinic M&S, Beograd, Srbija**SAŽETAK**

Magnetna rezonantna spektroskopija predstavlja poseban vid imidžing MR dijagnostike, kojom se određuje hemijska karakteristika tkiva. Retko se koristi, mada je ponegde rutinska metoda pregleda. Najrasprostranjeniju kliničku primenu MRS je našla u dijagnostici centralnog nervnog sistema. Cilj rada je da prikaže dijagnostične mogućnosti magnetne rezonance u magnetnorezonantnoj spektroskopiji. Ilustracijama su prikazani grafikoni MRS kod otoka, bakterijskog apscesa i tumora moždanog tkiva. Autori zaključuju: MRS sa dobrom tehnikom i u kombinaciji sa kliničkim informacijama i slikama standardne magnetne rezonance je od relevantnog značaja u rendgeno-loško-kliničkoj dijagnostici.

Ključne reči: magnetno rezonantna spektroskopija

**SUMMARY**

Magnetic resonance spectroscopy is a special type of imaging MR diagnostics, which determines the chemical characteristics of tissues. It is rarely used, although it is a routine screening method in some places. MRS has found its most widespread clinical application in the diagnostics of the central nervous system. The aim is to show the diagnostic possibilities of magnetic resonance in magnetic resonance spectroscopy. Illustrations show graphs of MRS in swelling, bacterial abscess and brain tissue tumor. The authors conclude: MRS with good technique and in combination with clinical information and standard magnetic resonance images is of relevant importance in radiological-clinical diagnostics.

Keywords: Magnetic resonance spectroscopy

**Uvod**

Magnetna rezonanca (MR, Magnetno-rezonantna tomografija - MRT, Nuklearna magnetna rezonanca - NMR, engleski: Magnetic Resonance Imaging – MRI) je nejonizujuća, neinvazivna radiološka metoda pregleda, kojom se vizuelizuju i dijagnostikuju anatomski, morfološki i funkcionalni stanja organa ljudskog tela [1-12].

Američko udruženje radiologa je 1983. godine predložilo da se iz naziva nuklearna magnetna rezonanca, izostavi naziv nuklearna, a da se zadrži naziv magnetna rezonanca. To je učinjeno da bi se otklonile negativne predrasude prema jonizujućem zračenju i strah od radijacije tokom radiološkog pregleda.

Rad MR se zasniva na primeni jakog homogenog magnetnog polja do 4 T (Tesla) i savremene računarske tehnike za obradu virtuelne MR slike u digitalnu. Signali (radio frekventni talasi) iz jezgra atoma vodonika (<sup>1</sup>H1), kojeg u ljudskom telu ima u izobilju se registruju, snimaju, analiziraju i uz pomoć računara prevode iz virtuelne u realnu digitalnu MR sliku (tomogram, presek ili sken). Dobijena MR slika prikazuju se na TV monitoru i zapisuje laserom na film i/ili na CD u vidu elektronskog zapisa (e – zapis).

U većini slučajeva pregled MR zahteva primenu magnetno rezonantnog kontrastnog sredstva, koje sadrži gadolinijum (<sup>64</sup>Gd157). Štetnog dejstva tokom MR pregleda nema. Ipak, jedan deo energije tokom MR pregleda biva ap-

Adresa autora: Prof. dr sc. Rade R. Babić, radiolog, Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija. E-mail: gordanasb@mts.rs

sorbovana u ljudskom telu, a manifestuje se osećajem toplote, svetlucanjem u očima, glavoboljom i drugim simptomima. Kontraindikacije za MR pregled su metalna strana tela u telu npr. veštački kuk i dr. [1-3].

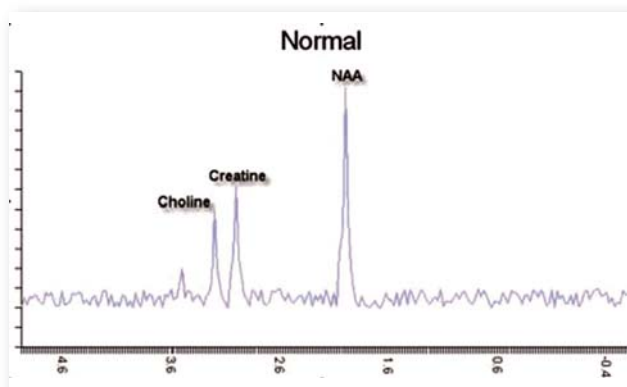
Jedna od opcija MR pregleda je magnetno-rezonantna spektroskopija (MRS, engleski: Magnetic Resonance Spectroscopy) [1-3].

Magnetno-ezonantna spektroskopija (MRS) predstavlja poseban vid imidžing MR dijagnostike, koji dopunjuje standardni magnetno-rezonantni pregled. Ona predstavlja neinvazivnu metodu pregleda kojom se određuje hemijska karakteristika tkiva. Retko se koristi, mada je ponegde rutinska metoda pregleda. Najrasprostranjeniju kliničku primenu MRS je našla u dijagnostici centralnog nervnog sistema.

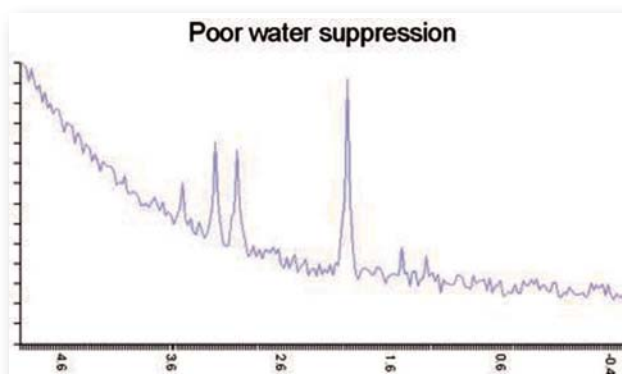
MRS predstavlja metodu pregleda tokom koje se iz određenih delova tela iz patoloških promena tkiva dobijaju signali pomoću kojih se može kao i kod standardne spektroskopije odrediti molekularna struktura tkiva, samo sada u vidu magnetnorezonantne slike i u vidu grafikona.

Dok standardna MR koristi signale vodoničkih protona da formira anatomsku sliku npr. mozga, dotle MRS koristi ove signale za dobijanje informacija odabranih moždanih metabolita, kao što su N-acetyl aspartat (NAA), holin (Cho), kreatin (Cr) i sl.

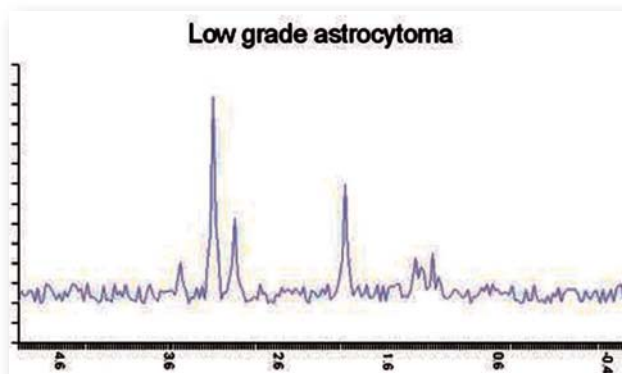
Na slikama 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 i 8 date su ilustracije fragmenata grafikona dobijenih MRS.



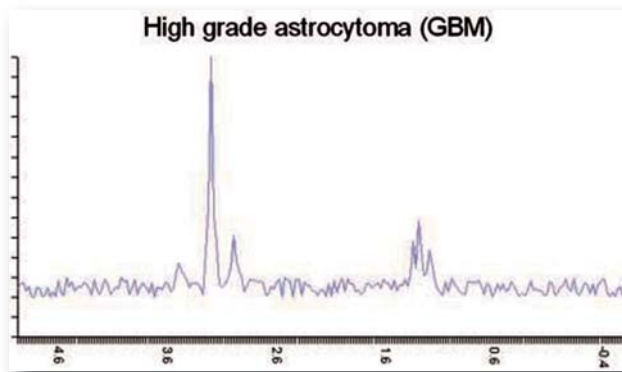
**Slika 1.** Magnetno-rezonantna spektroskopija mozga. Grafikon MRS je uredne prezentacije, sa normalnim vrednostima holina, kretaina i NAA



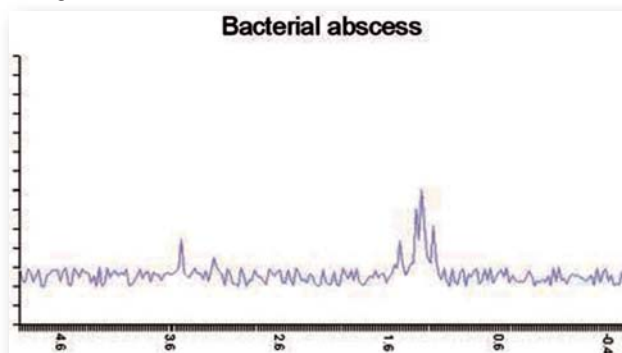
**Slika 2.** Magnetno-rezonantna spektroskopija mozga. Grafikon MRS sa viškom vode u moždanom tkivu, što ukazuje na otok moždanog parenhima kao posledica dijagnostikovane traume



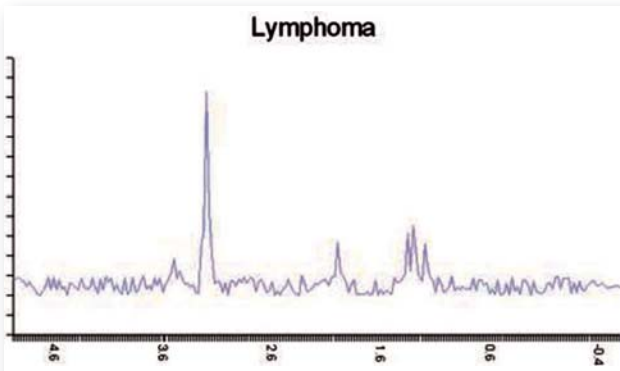
**Slika 3.** Magnetno-rezonantna spektroskopija mozga. Grafikon MRS sa detekcijom tumora mozga – astroцитom



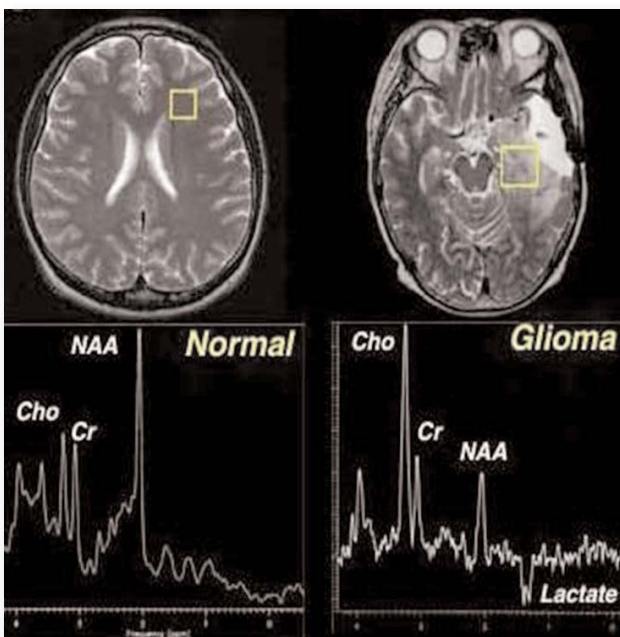
**Slika 4.** Magnetno-rezonantna spektroskopija mozga. Grafikon MRS sa detekcijom visokog stepena tumora mozga – astroцитom



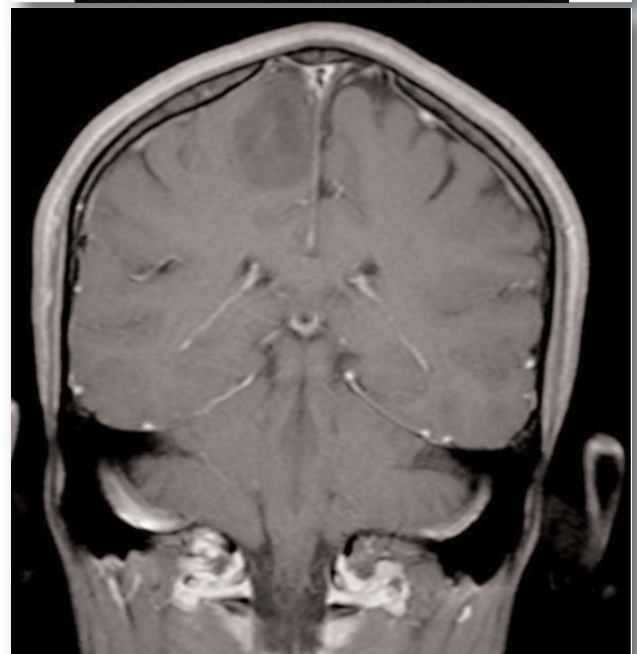
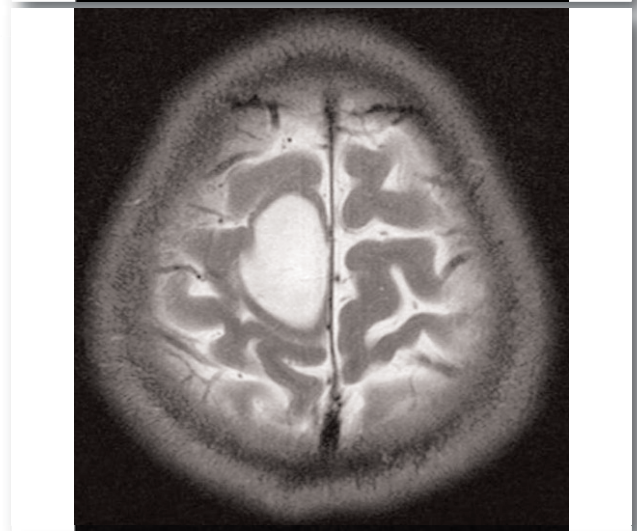
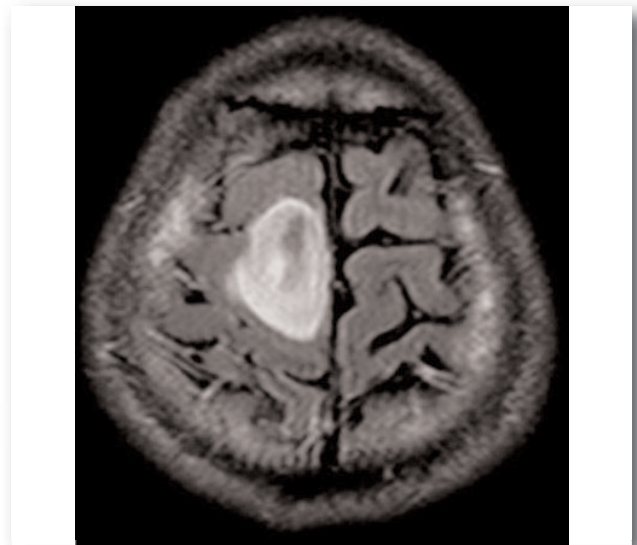
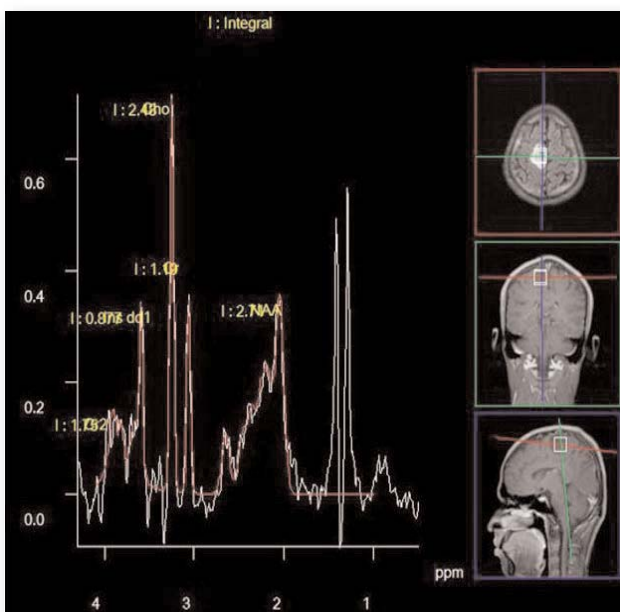
**Slika 5.** Magnetno-rezonantna spektroskopija mozga. Grafikon MRS sa detekcijom bakterijskog apscesa.



Slika 6. Magnetno-rezonantna spektroskopija. Grafikon MRS sa detekcijom limfoma



Slika 7. Magnetna rezonanca i magnetno-rezonantna spektroskopija mozga. Data je komparacija urednog i patološkog nalaza kod glioma mozga



Slika 8. Magnetna rezonanca (FLAIR, T1,T2) i magnetno-rezonantna spektroskopija mozga. U desnoj velikomoždanoj hemisferi, parietalno, tumorska formacija koja odgovara astrocitomu

**Zaključak:**

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

**Literatura:**

1. Babić R, Babić S, Marjanović A: Osnovi magnetne resonance. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2014; 12 (1):45-51
2. Babić R, Babić S, Marjanović A, Pavlović D, Pavlović M, Stanković-Babić G: Magnetna rezonanca. MATERIA MEDICA 2014;30 (2):1121-1130.
3. Babić R, Babić S, Marjanović A: Sekvence magnetne resonance. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2013; 11 (4):33-41
4. Babić RR, Stanković-Babić G: Radiološke metode pregleda u dijagnostici patoloških stanja oboljenja oka. Acta Ophthalmologica 2007; 33 (1-2): 12-16.
5. Babić RR, Stanković-Babić G: Rendgenološko-oftalmološka slika bolesnog oka. Acta Ophthalmologica 2007; 33 (1-2): 17-22.
6. Babić RR, Stanković-Babić G, Zlatanović G, Živić M, Višnjić Z, Djordjević-Jocić J, Tomašević B, Dinić Z, Dinić S: Dijagnostičke mogućnosti radioloških metoda pregleda u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja oka. Acta Medica Medianae 2006; 4: 46-49.
7. Babić S, Ivanković N: Tehnike snimanja u magnetnoj rezonanci. Seminarski rad. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. 2014.
8. Babić S: Zdravstveni informacioni sistem. Seminarski rad. Medicinski fakultet Niš. 2012.
9. Stanković-Babić G, Oros A, Cekić S, Vujanović M, Babić RR: Unilateral optic nerve aplasia associated with microphthalmos. Vojnosanitetski Pregled 2012; 69 (3): 286-290.
10. Cekić S, Risimić D, Stanković-Babić G, Babić R, Jovanović I, Djordjević-Jocić J: Papilaedema as a diagnostic challenge – report of three cases. Cent Eur J Med 2012; 7 (1):100-107.
11. Stanković-Babić G, Babić RR: Oftalmološko-rendgenološka slika sindroma Crouzon – prikaz bolesnika. Acta Medica Medianae 2009; 48 (2): 37-40.
12. Kanski JJ: Clinical ophthalmology. Butterworth Heinemann. Edinburg, London, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. 2003.

Primljeno: 12. II 2024.  
Prihvaćeno: 6. VI 2024.

## DIJAGNOSTIČKE MOGUĆNOSTI MAMOGRAFIJE U STRATEGIJI ZA SPROVOĐENJE ADEKVATNIH SKRINING PROGRAMA I PROCEDURALNIH SMERNICA ZA LEČENJE PACIJENATA SA RAKOM DOJKE

Arta Kamberi<sup>1</sup>, Lendita Kamberi<sup>2</sup>, Eržika Antić<sup>3</sup>

- <sup>1</sup>. Univerziteti klinički centar Priština, Centar za radiologiju, Priština, KiM, Srbija  
<sup>2</sup>. American Hospital-Priština, Priština, KiM, Srbija  
<sup>3</sup>. Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, Federacija Bosna i Hercegovina

### SAŽETAK

Rak dojke je najčešći malignitet ne-kožnog tipa i drugi vodeći uzrok smrtnosti od raka kod žena. Najčešće nastaje u unutrašnjem sloju mlečnih kanala (duktalni karcinom) ili, ređe, u lobusu koji snabdevaju mlekom te kanale (lobularni karcinom).

Cilj istraživanja su dijagnostičke mogućnosti mamografije u strategiji za sprovođenje adekvatnih skrining programa i proceduralnih smernica za lečenje pacijenata sa rakom dojke.

Metodologija istraživanja: Ova retrospektivna studija je pratila 150 pacijenata koji su bili podvrgnuti skrining mamografiji od januara do jula 2023. godine; 39 od 150 pregleda je klasifikovano kao BIRADS kategorija 0. Nakon eliminacije, 24 pacijent je dobio naknadni sonogram. Ultrazvuk se smatrao dijagnostičkim kada je kategorija BIRADS promenjena na 2, 4 ili 5, a smatran je neodređenom (BIRADS 3) kada su rezultati ukazivali da se pacijenti vrate na mamografsko praćenje. Rezultati ovih pacijenata su procenjeni da bi se procenio dijagnostički efekat ultrazvuka.

Rezultati: Sve lezije ili sumnjivi nalazi na mamogramima u ovoj studiji bili su nepalpabilni, a distribucija prema BIRADS leksikonu je sledeća: 25,7% okrugle ili ovalne lezije; 33,6% okrugle lezije, ali sa nejasnim ivicama; 8,8% asimetrije slične masi; 15,7% fokalne asimetrije; 3,9% slučajeva imalo je višestruke okrugle, ograničene lezije; i mešovite nalaze 11,3%. Među BIRADS mamografima kategorije 77,2% zahtevalo je dodatne preglede pre nego što je napravljena konačna klasifikacija.

Zaključak: Cilj mamografskog skrining programa je otkrivanje malih (<1cm) tumora, obično preko identifikacije karakterističnih masa i/ili mikrokalcifikacija. Mamografski skrining se generalno preporučuje asimptomatskoj ženi od 40 do 45 godina u intervalima od 2 godine. Uspešan mamografski skrining dovodi do otkrivanja raka u prosečno ranijoj fazi i sa manjom veličinom lezije koje zauzvrat smanjuju smrtnost od raka dojke. Neke sumnjive lezije otkrivene na MR snimanju će predstavljati invazivne duktalne ili lobularne karcinome, ali kod mnogih se može dokazati da je intraduktalnu bolest moguće otkriti UZ-om.

Ključne reči: mamografski skrining, rak dojke, strategije, procedure

### SUMMARY

Breast cancer is the most common non-cutaneous malignancy and the second leading cause of cancer mortality in women. Most often, it arises in the inner layer of the milk ducts (ductal carcinoma) or, more rarely, in the lobes that supply milk to those ducts (lobular carcinoma). The aim of the research is the diagnostic possibilities of mammography in the strategy for implementing adequate screening programs and procedural guidelines for the treatment of patients with breast cancer. Research methodology: This retrospective study followed 150 patients who underwent screening mammography from January to July 2023; 39 of 150 examinations were classified as BIRADS category 0. After elimination, 24 patients received a follow-up sonogram. Ultrasound was considered diagnostic when the BIRADS category changed to 2, 4, or 5, and was considered indeterminate (BIRADS 3) when the results indicated that patients should return for mammographic follow-up. The results of these patients were evaluated to evaluate the diagnostic effect of ultrasound. Results: All lesions or suspicious findings on mammograms in this study were non-palpable, and the distribution according to the BIRADS lexicon is as follows: 25.7% round or oval lesions; 33.6% round lesion, but with unclear edges; 8.8% mass-like asymmetry; 15.7% focal asymmetry; 3.9% of cases had multiple round, circumscribed lesions; and mixed findings 11.3%. Among BIRADS category mammograms, 77.2% required additional examinations before a final classification was made. Conclusion: The goal of a mammographic screening program is to detect small (<1cm) tumors, usually through the identification of characteristic masses and/or microcalcifications. Mammography screening is generally recommended for asymptomatic women aged 40 to 45 at 2-year intervals. Successful mammographic screening leads to the detection of cancer at an average earlier stage and with a smaller lesion size, which in turn reduces breast cancer mortality. Some suspicious lesions detected on MR imaging will represent invasive ductal or lobular carcinomas, but many may prove to have intraductal disease detectable by UZ.

Key words: mammographic screening, breast cancer, strategies, procedures

### Uvod

Rak dojke je najčešći malignitet ne-kožnog tipa i drugi vodeći uzrok smrtnosti od raka kod žena, kao i najčešći ženski rak u zemljama u raz-

voju i razvijenim zemljama. Najčešće nastaje u unutrašnjem sloju mlečnih kanala (duktalni karcinom) ili, ređe, u lobusu koji snabdevaju mlekom te kanale (lobularni karcinom).

Iako se učestalost raka dojke, smrtnost i stope preživljavanja razlikuju čak četiri puta u različ-

Adresa autora: Dr Arta Kamberi, radiolog, Univerziteti klinički centar Priština, Centar za radiologiju, Priština  
E-mail: arta.kamberi.2021@gmail.com

tim geografskim regionima sveta, njegova incidencija se povećava u svetu u celini.

Ipak, starosno standardizovana stopa (ASR) i dalje ostaje skoro tri puta viša u razvijenim zemljama nego u oblastima u razvoju (više od 80 naspram manje od 30 novih slučajeva na 100.000 godišnje). S druge strane, mortalitet raste posebno u onim regionima sveta bez ranog programa otkrivanja, tako da obrazac mortaliteta u različitim zemljama nije prava slika incidence [1].

Zanimljivo je da su viši socioekonomski uslovi povezani sa povećanjem rizika od smrtnosti od raka dojke. U stvari, longitudinalni podaci o mortalitetu od raka dojke prema nivou obrazovanja i bračnom statusu dobijenim iz različitih evropskih zemalja (Austrija, Belgija, Danska, Engleska, Vels, Finska, Francuska, Norveška, Švajcarska) ili iz pojedinih gradova (Barselona, Madrid, Torino), pokazala je pozitivnu povezanost u svim populacijama, osim u Finskoj i Francuskoj (i za Barselonu među gradovima). Kao važno i uopšteno zapažanje je da su žene sa višim obrazovanjem u Evropi 1990-ih, imale približno 15% veći rizik od umiranja od raka dojke od onih sa nižim obrazovanjem, što je zajednička karakteristika i za žene u braku kao i za neudate žene [2].

Snimanje ima ključnu ulogu u skriningu raka dojke, za klasifikaciju i uzorkovanje neopipljivih abnormalnosti dojke, kao i za određivanje obima tumora dojke, kako lokalno, tako i loko-regionalno, i na udaljenim mestima. Procena odgovora na terapiju predstavlja dodatnu važnu ulogu imidžinga.

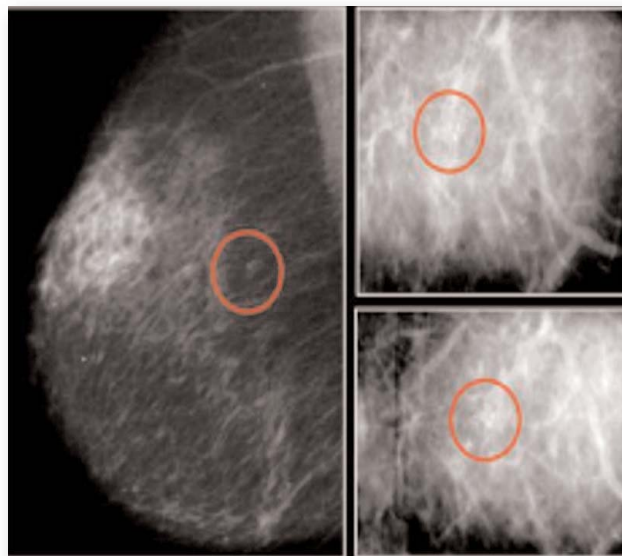
Stoga, snimanje različitim modalitetima predstavlja suštinsku, doživotnu komponentu za pacijente sa rakom dojke, od inicijalne dijagnoze pa sve tokom evolucije bolesti.

Većina karcinoma dojke se otkriva fizičkim pregledom ili mamografijom u okviru skrining programa.

### Rendgenska mamografija

Mamografija koristi niskoenergetske rendgenske zrake (obično oko 30 kVp) za pregled dojke i primarni je modalitet imidžinga za skri-

ning, otkrivanje i dijagnozu raka dojke. Cilj mamografskog skrining programa je otkrivanje malih (<1cm) tumora, obično preko identifikacije karakterističnih masa i/ili mikrokalcifikacija (slika 1).



**Slika 1.** Primer ranog, in situ raka dojke otkrivenog skrining mamografijom kod 52-godišnje žene. Sumnja na rak se javlja otkrivanjem područja sa mikrokalcifikacijama (označeno crvenim krugovima) u dojka; slike na desnim panelima predstavljaju uvećane detalje iste oblasti u dve različite projekcije

Mamografski skrining se generalno preporučuje asimptomatskoj ženi od 40 do 45 godina u intervalima od 2 godine, dok Američko društvo za rak i Koledž za radiologiju u Americi, preporučuju godišnje mamografije počevši od 40. godine. U slučaju normalnog mamografskog rezultata, žena se poziva na sledeći krug skrininga. Uspešan mamografski skrining dovodi do otkrivanja raka u prosečno ranijoj fazi i sa manjom veličinom lezije koje zauzvrat smanjuju smrtnost od raka dojke [3].

Ekscizionna biopsija se već neko vreme uobičajeno koristila za utvrđivanje histološke prirode sumnjivih lezija otkrivenih tokom mamografije. Ova praksa je sada u velikoj meri zamenjena biopsijom stereotaktičkom iglom.

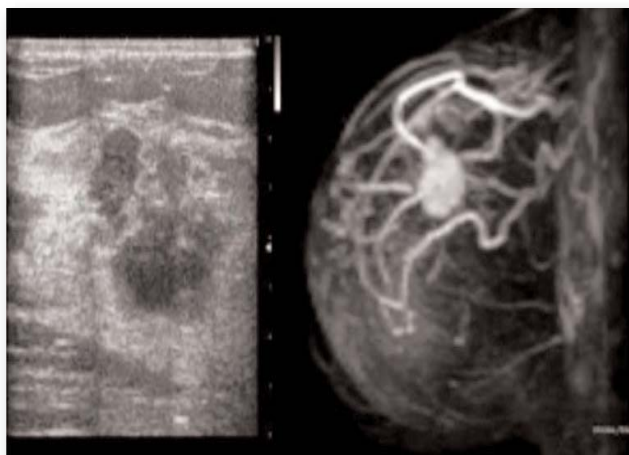
Mamografija se takođe koristi i za vođenje i postavljanje igala sa kukastim žicama za intraoperativnu lokalizaciju nepalpabilnih tumora (npr. rak dojke otkriven iz uočene mikrokalcifikacije); ipak, ovaj postupak se sada sve više zamenjuje postupkom nazvanim „radio vođena lo-

kalizacija okultne lezije “(ili ROLL) zasnovana na intralezijskoj injekciji radioaktivno obeležene čestice (99mTc-makroagregati humanog albumina, ili 99mTc-MAA) koje ne migriraju sa mesta intersticijske primene i na naknadnu upotrebu ručne gama sonde za intraoperativno vođenje. Štaviše, mamografija se koristi za definisanje stepena maligniteta pre definitivne odluke o veličini operacije kao i za praćenje dojke nakon operacije i radioterapije.

I ultrazvučni pregled i magnetna rezonanca (MRI) su važni komplementarni modaliteti rendgenske mamografije za dijagnozu, karakterizaciju i određivanje obima raka dojke (slika 2); dok se ultrazvuk već rutinski koristi za ovu namenu, rutinska upotreba MRI je još uvek ograničena lokalnim logističkim ograničenjima i ograničenjima dostupnosti [3].

### Magnetna rezonanca

Magnetna rezonanca (MRI) pokazuje velike mogućnosti za rano otkrivanje karcinoma dojke i za određivanje obima maligne bolesti (slika 2). Mamografski navođene igle radi pomoći i olakšanja određivanja lokalizacije kao i igle za različite tehnike biopsije jezgra, razvijene su kako bi dopunile i unapredile korišćenje MRI za bolje određivanje stadijum raka dojke. MRI se takođe pokazao veoma važnim u skriningu žena sa visokim rizikom od raka dojke, i stoga je nedavno uključen u Preporuke Američkog društva za skrining raka dojke [4].

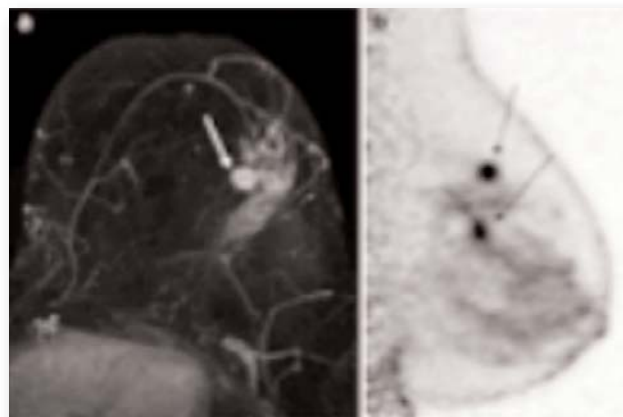


**Slika 2.** Rezultati snimanja dobijeni kod 40-godišnje žene uključene u redovni skrining program za mamografiju pokazuje masu sa nepravilnim ivicama u gornjem unutrašnjem kvadrantu leve dojke (maksimalni prečnik 25 mm)

Levi panel: UZ snimak potvrđuje nehomogenu masu sa nepravilnim ivicama u levoj dojci. Desni panel: MRI sa gadolinijumskim kontrastom, pokazuje da masa ima duktalni tip, što ukazuje na rak dojke.

### Pozitronska emisiona mamografija

Snimanje raka pomoću pozitronske emisiona tomografije (PET) sa [18F] fluoro-2-deoksi-D-glukozom [18F] FDG) se zasniva na povećanom unosu [18F] FDG u tkiva sa povećanom metaboličkom aspiracijom u odnosu na njihovo normalno tkivo. Difuzija velikih razmera [18F] FDG PET snimanjem celog tela u proceni većine tumora, podigla je interesovanje za njegovu primenu zbog svojih prednosti i koristi se za dijagnozu primarnog raka dojke. Primarna dijagnoza raka dojke najbolje se postiže korišćenjem namenskih uređaja za pozitronsku emisionu mamografiju (PEM). S tim u vezi, iako snimanje celog tela PET sa [18F] FDG ima određenu dijagnostičku tačnost za otkrivanje malignih lezija dojke, osetljivost je niža nego kod drugih standardnih dijagnostičkih tehnika snimanja (slika 3) [5].



**Slika 3.** 61-godišnja žena sa područjem grupisanih pleomorfni mikrokalifikacija u gornjem delu spoljnog kvadranta leve dojke za koji se pokazalo da je duktalni karcinom in-situ nakon stereotaktičke biopsije. UZ je dodatno identifikovao čvor od 7 mm u istom kvadrantu. Uzorkovanje jezgra je otkrilo da je ovaj nodulus invazivni duktalni karcinom. MRI je identifikovao nepravilnu povećanu masu od 1,2 cm (prikazano strelicom) sa mogućom satelitskom lezijom (slika sa leve strane). PEM je potvrdio masu od 1,1 x 1,0 x 2,2 cm sa drugom inferiornom masom od 0,7x0,7x2,5 cm sa konačnom patologijom koja potvrđuje dve lezije raka (slika sa desne strane), kao što je prikazano strelicama [reprodukovano iz Schilling, K., et al., Positron emission mamografija u prehirurškom planiranju: poređenja sa magnetnom rezonancom. Eur J Nucl Med Mol Imaging. (2011)

Namenski PEM uređaji imaju nekoliko prednosti u poređenju sa PET-om za celo telo, kao što je veća geometrijska osetljivost i prostorna rezolucija, kraće vreme snimanja, smanjeno slabljenje, kompresiona sposobnost i mali fizički otisak (koji omogućava korelaciju sa rendgenskom mamografijom i dozvoljava PEM vođenu biopsiju). Iako rane studije potvrđuju visoku dijagnostičku tačnost PEM-a, klinički podaci su još uvek ograničeni, posebno u poređenju sa velikom količinom podataka koji podržavaju postojeće metode snimanja dojki [6].

### Radio vođena lokalizacija okultnih lezija (ROLL)

Široko rasprostranjenom dostupnošću programa za skrining raka dojke, rak dojke se sve češće otkriva u ranijoj fazi, a neke od lezija možda nisu ni opipljive. Razvijeno je nekoliko tehnika koje pomažu hirurgu da tačno locira ova mala žarišta raka kako bi olakšale eksciziju tokom operacije, kao što je perkutano uvođenje markera (igle ili žice) tokom stereotaktičke ili biopsije vođene UZ. Nedavno je razvijena i u velikoj meri potvrđena, radio vođena tehnika zasnovana na direktnoj intralezijskoj injekciji radiofarmaceutikom sačinjenim od relativno velikih čestica koje se ne pomeraju značajno sa mesta intersticijske injekcije (kao što su  $9mTc$ -makroagregati albumina, sa rasponom veličine od 10–150  $\mu m$ ). U operacionoj sali, tačna lokacija tumora se identifikuje uz pomoć gama sonde, koja se uvodi kroz hirurški rez i tako pomaže da se lako lokalizuje fokalna depozicija radiofarmaceutika (i tumora). Ova tehnika se sada sve više primenjuje kod nepalpabilnih lezija dojke, a u nekoliko centara širom sveta sada se smatra rutinskom standardnom procedurom za takvo kliničko stanje [7, 8, 9].

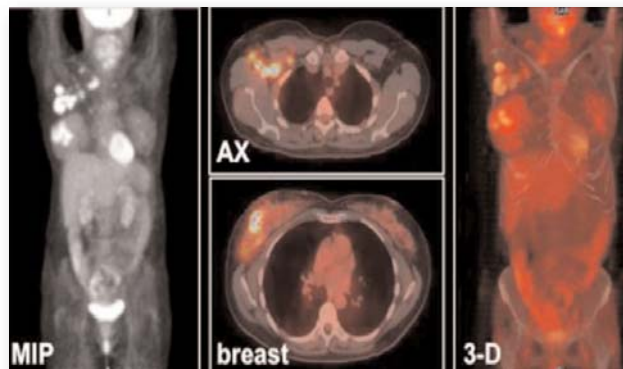
### FDG PET/CT kod pacijenata sa rakom dojke

#### Celokupna inscenacija

Uvođenje i širenje naprednog snimanja raka sa hibridnom PET/CT opremom ima sve veći uticaj na kliničko lečenje pacijenata sa rakom

dojke (kao i kod pacijenata sa raznim drugim malignitetima). U stvari, ova tehnika daje ključne informacije o lokoregionalnom i opterećenju celog tela metabolički aktivnom bolešću [5], i stoga dovodi do strategije lečenja prilagođene individualnim uslovima pacijenta, od faze inicijalnog stadijuma posle dijagnoze do faze procene odgovora na antitumorsku terapiju [10].

Pored upotrebe za početno postavljanje aksile,  $[18F]$  FGD PET/CT se sada preporučuje i za sistemske stadijume kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom dojke, ili primarnim tumorom većim od 5 cm, i/ili tumorskom zahvaćenošću kože ili zida grudnog koša, fiksni aksilarnim čvorovima, pozitivnim supraklavikularnim / infraklavikularnim i/ili unutrašnjim limfnim čvorovima mlečnog lanca, i inflamatornim kancerom. Trenutno, standardni kurativni pristup kod ovih pacijenata se sastoji od neoadjuvantne hemoterapije praćene operacijom sa disekcijom aksilarnog čvora i eksternom terapijom zračenjem.



Slika 4. Primer  $[18F]$  FDG PET/CT kod 58-godišnjeg pacijenta sa lokalno uznapredovalim karcinomom desne dojke

Slika projekcije maksimalnog intenziteta na levom panelu (MIP) i 3-D prikazi na desnom panelu (3-D) pokazuju ukupnu zahvaćenost tumora kao područja sa izrazito povećanim upijanjem  $[18F]$  FDG u dojke i limfne čvorove aksile, ali se takođe širi do infraklavikularnih čvorova (i možda do čvorova unutrašnjeg mlečnog lanca). Odabrani spojeni transaksijalni PET/CT preseki na različitim nivoima (grudi u donjem, aksila u gornjim srednjim panelima) pokazuju detaljnije anatomo-topografske korelacije primarnog tumora i njegovih metastaza u limfnim čvorovi-



ma. Međutim, neki od ovih pacijenata mogu imati skrivene udaljene metastaze, a samim tim, agresivne terapije sa kurativnom namerom, možda neće biti indikovane. Prisustvo udaljenih metastaza je takođe važan prognostički faktor kod pacijenata sa novodijagnostikovanim ranim karcinomom dojke i kako obim metastaza utiče na terapijske opcije. Prema dostupnim izveštajima, [18F] FDG PET/CT je veoma osetljiv i specifičan za otkrivanje dodatnih mesta loko-regionalnog širenja limfnih čvorova i/ili udaljenih metastaza koje nisu otkrivene standardnim imidžingom, čime se menja stadijum kod 25% slučajeva. Sa druge strane, MRI je metoda izbora za otkrivanje metastaza u mozgu. Stoga, [18F] FDG PET/CT treba da dopunjuje konvencionalne procedure inscenacije i ne treba da se posmatra kao totalna zamena za scintigrafiju kosti ili dijagnostiku CT-om [6].

### Procena efikasnosti antitumorske terapije

[18F] FDG PET/CT se pokazao posebno korisnim za ponovno ocenjivanje raka dojke i kod pacijenata sa porastom tumorskih markera i negativnim/dvosmislenim nalazima na konvencionalnom snimanju, i za evaluaciju odgovora na terapiju [11]. U stvari, sve je više kliničkih dokaza za rak dojke i drugih tumora za koje je post-tretman [18F] FDG PET/CT najtačnija procedura za procenu odgovora na terapiju, kako u neoadjuvantnom okruženju, tako i u slučaju recidiva tumora nakon primarnog tretmana. Koncept upotrebe [18F] FDG PET/CT za predviđanje terapijskog odgovora zasniva se na ranom smanjenju metabolizma glukoze (umesto promena u veličini, koje se obično dešavaju kasnije kada je procenjeno drugim konvencionalnim modalitetima snimanja); takvo smanjenje potrošnje glukoze je blisko u korelaciji sa efikasnošću terapije. Posebno se pokazalo da je [18F] FDG PET/CT sposoban za razlikovanje pacijenata kao onih koji su odgovorili od onih koji nisu odgovorili pre nego što je to bilo moguće sa CT i/ili MRI [12].

Tokom svoje bolesti, oko 30% do 85% pacijenata sa rekurentnim i/ili metastatskim karcinomom dojke, razvija metastaze u kostima, uglav-

nom na kičmi i karlici, a zatim na rebrima, lobanji i femuru. Iako je skeniranje kostiju sa  $^{99m}\text{Tc}$  obeleženim fosfonatima najčešće korišćena metoda za dijagnostifikovanje metastaza u kostima, visoka osetljivost ove tehnike je u suprotnosti sa niskom specifičnošću, jer lažno pozitivni nalazi mogu biti posledica traume, degenerativnih promena i drugih benignih uslova; s druge strane, lažno negativni mogu nastati u prisustvu metastaza sa pretežno osteolitičkim obrascima i niskim koštanim prometom. Dostupnost PET-a koji traži kostni agens kao što je  $^{18}\text{F}$ -fluorid (koji se akumulira hemio-adsorpcijom na mestima povećanog obrta kostiju) povećao je potencijalnu kliničku primenu PET/CT imidžinga i za procenu zahvaćenosti kostiju (metastazama). Ova tehnika snimanja je mnogo osetljivija (i specifičnija) nego konvencionalna scintigrafija kostiju sa  $^{99m}\text{Tc}$ -obeleženim agensima za kosti. Ipak, mora se adekvatno rešiti nekoliko pitanja troškova i dostupnosti pre nego što se ova tehnika snimanja može primeniti kao preporučena pacijentima sa karcinomom dojke, posebno imajući u vidu da metastaze u kostima od ovog tumora imaju tendenciju da budu osteolitičke ili intramedularane i stoga je verovatno da će ih bolje otkriti [18F] FDG PET/CT nego što bi osteoplastične lezije [13, 14].

### Izazovi i mogući odgovori

Sve gore navedene dijagnostičke i terapijske strategije pretpostavljaju dostupnost najsavremenijoj dijagnostičkoj opremi za snimanje i sprovođenje adekvatnih skrining programa i proceduralnih smernica za lečenje pacijenata sa rakom dojke, bilo da se radi o jednom ili višestrukom modalitetu modalitetne terapije. Međutim, to najčešće nije slučaj. Posebno, u razvijenim zemljama sa visokim standardima nege trenutna ekonomska ograničenja pokreću pitanja koja se tiču optimizacije procedura i resursa, u zemljama u razvoju se češće javljaju osnovnija pitanja, kao što su dostupnost adekvatne opreme, logistike, dostupnost obučanih ljudskih resursa, postojanje nacionalne zdravstvene službe i pristup zdravstvenim ustanovama. Na primer, smanjena dostupnost PET/CT (radno in-

tenzivne opreme koja je relativno skupa u smislu nabavke, podešavanja, svakodnevnog rada i dobro obučenog tehničkog i medicinskog osoblja) ograničava uticaj ove procedure koja je potencijalno ušteda ako se koristi sistematski prema dobro utvrđenim kliničkim smernicama.

Paradigmu ove situacije predstavljaju radiovođene biopsije sentinel limfnih čvorova, čija je upotreba najkorisnija za pacijentkinje sa ranim, a ne uznapredovalim rakom dojke.

Razne determinante (od socioekonomskih i geografskih u pogledu pristupačnosti medicinskim centrima sa onkološkim uslugama, do kulturnih sa pacijentima koji pribegavaju tradicionalnim isceliteljima) rezultiraju većim brojem žena sa uznapredovalim rakom dojke u zemljama u razvoju nego u razvijenim zemljama.

Stoga biopsija sentinel limfnog čvora postaje standardna u zemljama u razvoju nego u razvijenim zemljama [15] i zapravo podrazumeva opsežniji program, od sprovođenja nacionalnog programa za rak dojke do optimizacije pristupa specijalizovanim onkološkim uslugama. Sa druge strane, ove perspektive treba da stimulišu sprovođenje prateće programe obuke, osiguranje kvaliteta i programe validacije koji bi na kraju rezultirali u ukupnom poboljšanju opšteg kvaliteta zdravstvene zaštite.

### **Cilj istraživanja**

Dijagnostičke mogućnosti mamografije u strategiji za sprovođenje adekvatnih skrining programa i proceduralnih smernica za lečenje pacijenata sa rakom dojke.

### **Metodologija istraživanja**

Ova retrospektivna studija je pratila 150 pacijenata koji su bili podvrgnuti skrining mamografiji od januara 2023. do jula 2023. godine; 39 od 150 pregleda je klasifikovano kao BIRADS kategorija 0. Nakon eliminacije, 24 pacijent je dobio naknadni sonogram. Ultrazvuk se smatrao dijagnostičkim kada je kategorija BIRADS promenjena na 2, 4 ili 5, a smatran je neodređenom (BIRADS 3) kada su rezultati ukazivali da se pacijenti vrte na mamografsko praćenje.

Rezultati ovih pacijenata su procenjeni da bi se procenio dijagnostički efekat ultrazvuka.

Mamografi koji su klasifikovani kao BIRADS kategorija 0 su ekstrahovani za dalju procenu. Za svakog pacijenta evidentirana je primenjena metoda, dobijeni rezultati i pristup koji je usvojen nakon dodatnog snimanja. Pregledana je medicinska dokumentacija kako bi se utvrdio konačni ishod pacijenata. Kriterijumi za uključivanje u ovu studiju bili su sledeći:

- pacijenti sa BIRADS mamografima kategorije 0 koji su dalje procenjivani na UZ
- pacijenti bez uzorkovanja tkiva koji su imali histopatološke dijagnoze i/ili dvogodišnje praćenje.

Odabran je dvogodišnji interval praćenja jer je to vremenski period koji se uobičajeno koristi u literaturi za definisanje stabilnih lezija [3].

Kriterijumi za isključenje su bili sledeći:

- pacijenti sa palpabilnim lezijama,
- pacijenti čiji su mamografi klasifikovani kao BIRADS kategorija 0 (tj. dalja evaluacija) jer prethodni pregled nije bio dostupan,
- pacijenti koji su ranije imali dijagnozu raka dojke, i
- pacijentkinje koje su učestvovala u naknadnim studijama za lezije koje su dokazano benigna.

### **Tehnike snimanja**

Svi mamografi su urađeni korišćenjem DMR mamografskog sistema kompanije GE Medical Systems, Milwaukee, SAD. Naš protokol se sastojao od rutinskih kraniokaudalnih i kosih mediolateralnih pogleda za obe dojke. Dodatni testovi, kao što su uvećanje, kompresija, aksilarni i drugi pogledi, izvedeni su po potrebi. Svi ultrazvučni pregledi su obavljani sa dinamičkom opremom u realnom vremenu (Acuson Aspen, Acuson-Siemens, Mountain View, Kalifornija, SAD), koja je imala transduktor sa faznim nizom visoke rezolucije i frekvenciju koja se kretala od 7,0 do 12,0 MHz. Kolor i Power Doppler su takođe bili dostupni.

Mamografe su procenjivala 2 radiologa sa dovoljno godina iskustva u čitanju mamografa. Za sve pacijente, mamografski nalazi su opisani korišćenjem BIRADS leksikona. Na kraju eksperimenta, prijavljena je konačna kategorija BIRADS. Pored dodeljene kategorije BIRADS, procenjena je gustina parenhima dojke prema BIRADS sistematizaciji. Kategorizovan je na sledeći način: Američki koledž radiologije gustine 1 (ACR D1) je kategorisan kao skoro potpuna masnoća (manje od 24% fibroglandularnog tkiva); ACR D2 je kategorisan kao rasute fibroglandularne gustine (približno 24% do 51% fibroglandularne); ACR D3 je kategorisan kao heterogeno gust (otprilike 52% do 76% fibroglandularan); a ACR D4 je kategorisan kao gust (više od 76% fibroglandularnog).

Mamografi su klasifikovani kao BIRADS kategorija 0 kada su ispunjeni sledeći kriterijumi:

- prethodni pregledi nisu bili dostupni za poređenje;
- prisutne su okrugle ili ovalne lezije koje su imale ili obrubljene ili delimično zaklonjene ivice;
- fokalna asimetrija je primećena na dve ortogonalne incidencije i prisutne nakon dodatnih pregleda.

Kada je indicirano, uzorci tkiva su dobijeni aspiracijom finom iglom, biopsijom jezgra ili nakon otvorene ekscizije žicom u skladu sa odlukom Odeljenja za mastologiju. Uzorke su analizirala dva iskusna patologa koji su se bavili proučavanjem bolesti dojke i imali su najmanje šest godina iskustva u ovoj oblasti.

### Statistička analiza

Statistička analiza je uključivala deskriptivne podatke i procenu stepena rezolucije UZ. Ukupni učinak UZ je procenjen prema obrascu sastava dojke (D1 do D4, prema BIRADS klasifikaciji), a prema morfologiji lezije opisan je na mamografiji korišćenjem BIRADS leksikona. Statistički značaj i intervali poverenja su izračunati korišćenjem kompjuterizovanog statističkog softvera (SPSS, verzija 12; SPSS, Čikago, Illinois, SAD). P-vrednost manja od 0,05 ukazu-

je na statističku značajnost. Dijagnostička efikasnost UZ je procenjena korišćenjem intervala poverenja od 95%.

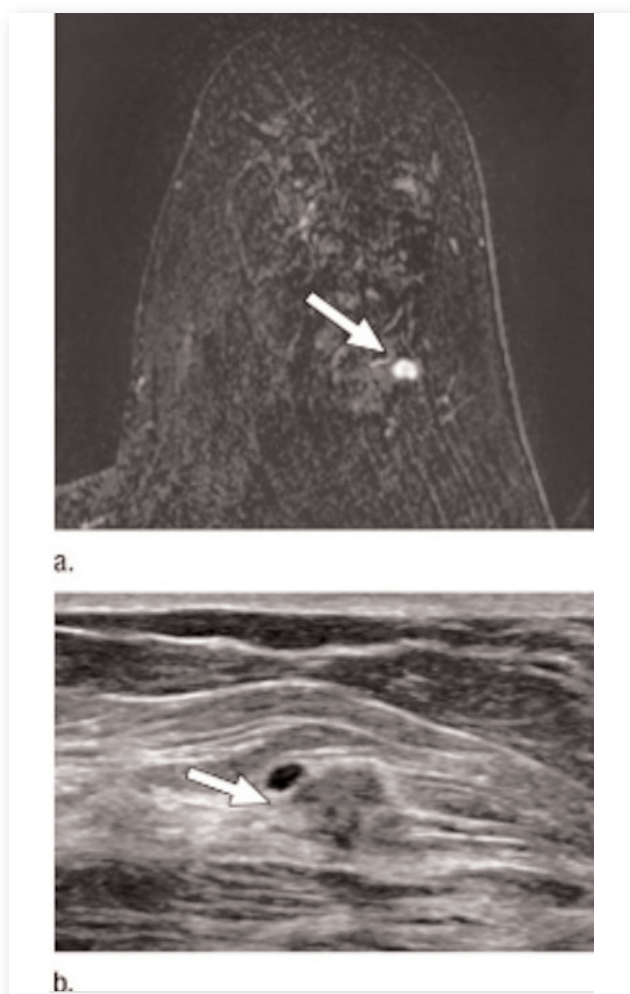
### Rezultati

Od 150 pacijenata sa mamografskim snimkom, prosečna starost pacijenata bila je 53,3 godine (u rasponu od 35 do 81). Sve lezije ili sumnjivi nalazi na mamogramima u ovoj studiji bili su nepalpabilni, a distribucija prema BIRADS leksikonu bila je sledeća: (25,7%) bile su okrugle ili ovalne lezije; (33,6%) su bile okrugle lezije, ali sa nejasnim ivicama; (8,8%) su bile asimetrije slične masi; (15,7%) bile su fokalne asimetrije; (3,9%) slučajeva imalo je višestruke okrugle, ograničene lezije; i mešovite nalaze (11,3%). Među BIRADS mamografima kategorije (77,2%) zahtevalo je dodatne preglede pre nego što je napravljena konačna klasifikacija.

Što se tiče pacijenata sa BIRADS kategorije 4, što je ultrasonografski utvrđeno, (71,4%) pacijenata je imalo benigne nalaze nakon uzorkovanja tkiva. Međutim, rak je pronađen kod (28,6%) iz ove grupe: 5 sa invazivnim duktalnim karcinomom, 2 sa duktalnim karcinomom in situ, 1 sa invazivnim lobularnim karcinomom, 1 sa malignim filodesovim tumorom i 1 sa nediiferenciranim karcinomom prema imunohistochemiji koji je verovatno bio povezan sa grlicem materice. Masovne lezije su bile dominantne u našoj studiji. Okrugle ili ovalne lezije, bilo sa ograničenim ili nejasnim ivicama, predstavljale su 62,5% ukupnih lezija. Tokom perioda praćenja, nije otkrivena nijedna lezija koju je UZ definisao kao benignu.

### Upotreba UZ za MR snimanje – prikazanih abnormalnosti

MR snimanje dojke je sada sastavni deo snimanja dojki, koji se najčešće izvodi radi skrininga žena visokog rizika i da dalje procene stanje kod pacijenata sa novodijagnostikovanim karcinom dojke. Dok MR ima veću osetljivost od mamografije za otkrivanje raka dojke, specifičnost je relativno niska [16]. Lezije otkrivene na MR su često mamografski okultne, ali mnoge se mogu otkriti i ciljano na UZ.



**Slika 5.** (a) Petnaest sekundi T1-ponderisan postkontrastni MR dojke sa suzbijanjem masti pokazuje povećanu mamografski okultnu masu leve dojke od 7 mm (strelica) kod 50-godišnje asimptomatske žene koja je bila u veoma visokom riziku od raka dojke.

(b) Ciljana slika UZ pokazuje odgovarajuću nepravilnu hipoehoičnu masu sa ugaonim marginama (strelica) pored male ciste (cista se takođe vidi na kratkoj T1 inverziji MR slike koje nisu prikazane). CNB pod UZ vođstvom je pokazao infiltrirajući duktalni karcinom.

Osim daljih UZ karakterizacija MR snimanja – otkrivena lezija, UZ se može koristiti kao vodič intervencija za prvobitno otkrivene lezije na MR snimanju. Biopsije pod vođstvom UZ su znatno jeftinije, troše manje vremena i udobnije su za pacijenta nego MR snimanje – vođene biopsije.

Neke sumnjive lezije otkrivene na MR snimanju će predstavljati invazivne duktalne ili lobularne karcinome, ali kod mnogih se može dokazati da je intraduktalnu bolest moguće otkriti UZ-om. Potrebna je pažljiva tehnika skeniranja na UZ pregledu usmerena MR, sa poznavanjem

suptilnih sonografskih znakova i bliskom korelacijom sa nalazima i lokacijom sa MR snimanja.

Prekontrastne T1 slike su korisne za olakšavanje lokalizacije lezija u odnosu na fibroglandularno tkivo [17]. Jer abnormalnosti MR snimanja obično su vaskularne, povećana vaskularnost takođe može pomoći u otkrivanju suptilnim ultrazvukom sa kojim korelira [18]. Pošto su lezije često veoma suptilne na MR pregledu i zbog razlika u položaju pacijenata tokom dva pregleda, pažljivo snimanje – neophodna je histološka korelacija kada se radi biopsija otkrivenih abnormalnosti MR snimanjem pod kontrolom US. Za lezije uzorkovane uređajem potpomognutim vakuumom i UZ navođenjem, Sakamoto i saradnici [19] su pronašli veću stopu lažno negativnih rezultata biopsije za lezije otkrivene MR snimanjem nego za lezije koje su otkrivene UZ-om, što sugerise da se precizna korelacija UZ-MR snimanja možda nije sprovedena. Meissnitzer et al [20] su pokazali da iako je 91% lezija otkrivenih MR snimanjem imale tačnu UZ korelaciju, 9% je utvrđeno da je netačno. Sa sve boljim tehnikama i iskustvom u snimanju dojke UZ-om, UZ vizualizacija MR detektovane abnormalnosti će verovatno nastaviti da se poboljšava. Ipak, ako se sumnjiva lezija ne identifikuje sonografski, snimanjem MR – vođena biopsija i dalje treba da bude urađena, jer stopa maligniteta ultrazvučno otkrivenih lezija okultim MR snimanjem se kreće od 14% do 22% (91,95).

Pokazalo se da je MR dojke osetljiviji od UZ u otkrivanju dodatnih žarišta mamografski okultne bolesti kod žena sa novodijagnostikovanim rakom dojke [21]. Ipak, kada je identifikovana masa veoma sumnjiva i na mamografiji i UZ, neposredna UZ procena ostatka ipsilateralne dojke, kontralateralne dojke i aksile treba biti razmotrena. Ako se identifikuju dodatne lezije, može se izbeći preoperativno postavljanje MR snimanja tako da biopsija pod kontrolom UZ može biti odmah izvršena, štedeći time pacijentu dragoceno vreme i trošak [22]. U studiji Moon i saradnici, od 201 pacijenta sa novodijagnostikovanim rakom dojke, stadijum određen UZ su mamografski okultna multifokalna ili

multicentrična bolest kod 28 pacijenata (14%) i kontralateralni karcinom dojke kod osam pacijenata (4%), što je rezultiralo promenom terapije za 32 pacijenata (16%).

### Zaključak

Cilj mamografskog skrining programa je otkrivanje malih (<1cm) tumora, obično preko identifikacije karakterističnih masa i/ili mikrokalcifikacija

Mamografski skrining se generalno preporučuje asimptomatskoj ženi od 40 do 45 godina u intervalima od 2 godine

Uspešan mamografski skrining dovodi do otkrivanja raka u prosečno ranijoj fazi i sa manjom veličinom lezije koje zauzvrat smanjuju smrtnost od raka dojke.

Mamografija se koristi za definisanje stepena maligniteta pre definitivne odluke o veličini operacije kao i za praćenje dojke nakon operacije i radioterapije

Primarna dijagnoza raka dojke najbolje se postiže korišćenjem namenskih uređaja za pozitrionsku emisiju mamografiju (PEM).

MR snimanje dojke je sada sastavni deo snimanja dojki, koji se najčešće izvodi radi skrininga žena visokog rizika i da dalje procene stanje kod pacijenata sa novodijagnostikovanim karcinom dojke.

Neke sumnjive lezije otkrivene na MR snimanju će predstavljati invazivne duktalne ili lobularne karcinome, ali kod mnogih se može dokazati da je intraduktalnu bolest moguće otkriti UZ-om.

### Literatura

- Jemal, A., SIEGEL, R., WARD, E., MURRAY, T., XU, J., THUN, M.J., Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* (2007) 57:43–66.
- Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Borgen PI, King TA. The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3369–3377.
- Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3): 716–722.
- Elmore, J.G., ARMSTRONG, K., LEHMAN, C.D., FLETCHER, S.W., Screening for breast cancer. *JAMA.* (2005) 293:1245–1256.
- Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2011;378(9805):1804–1811.
- Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Borgen PI, King TA. The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3369–3377.
- Dua, S.M., GRAY, R.J., KESHTGAR, M. Strategies for localisation of impalpable breast lesions. *Breast* 20 (2011) 246–253.
- Lovrics, P.J., CORNACCHI, S.D., VORA, R., GOLDSMITH, C.H., KAHNAMOU, K. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 37 (2011) 388–397.
- Orsini, F., RUBELLO, D., GIULIANO, A.E., MARIANI, G., Radioguided surgery. In: Strauss H.W., Mariani G., Volterrani D., Larson S.M., eds. *Nuclear Oncology: Pathophysiology and Clinical Applications.* New York, NY: Springer (in press)
- Aebi, S., DAVIDSON, T., GRUBER, G., CARDOSO, F., ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 22 (2011) 12–24. 14
- Lee, J.H., ROSEN, E.L., MANKOFF, D.A., The role of radiotracer imaging in the diagnosis and management of patients with breast cancer: Part 2 - Response to therapy, other indications, and future directions. *J Nucl Med* 50 (2009) 738–748.
- Keam, B., et al. Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer.* 20 (2011) 452
- Doot, R.K., MUZI, M., PETERSON, L.M., SCHUBERT, E.K., GRALOW, J.R., SPECHT, J.M., MANKOFF, D.A., Kinetic analysis of 18F-fluoride PET images of breast cancer bone metastases. *J Nucl Med.* 51 (2010) 521–527.
- Keshtgar, M., et al., Implementing sentinel lymph node biopsy programs in developing countries: challenges and opportunities. *World J Surg.* 35 (2011) 1155–1168.
- Saslow, D., et al., American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* (2007) 57:75–89.
- Schilling, K., et al., Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 38 (2011) 23–36.
- Hashimoto BE, Morgan GN, Kramer DJ, Lee M. Systematic approach to difficult problems in breast sonography. *Ultrasound Q* 2008;24(1):31–38.
- Abe H, Schmidt RA, Shah RN, et al. MRdirected (“second-look”) ultrasound examination for breast lesions detected initially on MRI: MR and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(2):370–377.
- Sakamoto N, Tozaki M, Higa K, Abe S, Ozaki S, Fukuma E. False-negative ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy of the breast: difference with US-de-

- tected and MRIdetected lesions. *Breast Cancer* 2010;17(2): 110–117.
20. Meissnitzer M, Dershaw DD, Lee CH, Morris EA. Targeted ultrasound of the breast in women with abnormal MRI findings for whom biopsy has been recommended. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(4):1025–1029.
21. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Training the ACRIN 6666 Investigators and effects of feedback on breast ultrasound interpretive performance and agreement in BI-RADS ultrasound feature analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(1):224–235.
22. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Training the ACRIN 6666 Investigators and effects of feedback on breast ultrasound interpretive performance and agreement in BI-RADS ultrasound feature analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(1):224–235.
21. Schilling, K., et al., Positron emission mamografija u prehirurškom planiranju: poređenja sa magnetnom rezonancom. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. (2011)

Primljeno: 11. IV 2024.

Prihvaćeno: 6. VI 2024.

## UTICAJ SGLT2 INHIBITORA NA BUBREŽNU FUNKCIJU KOD PACIJENATA OBOLELIH OD DIJABETESA TIPA II

Milica Tikić<sup>1</sup>, Jelena Petrović Kandić<sup>1</sup>, Emilija Stanković<sup>1</sup>, Katarina Antić<sup>2</sup><sup>1</sup>. Dom zdravlja Merošina, Merošina, Srbija<sup>2</sup>. Dom zdravlja Despotovac, Despotovac, Srbija

### SAŽETAK

Uvod: Pacijente sa dijabetesom i oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je lečiti multidisciplinarno kako bi se što efikasnije postigla kontrola bolesti i sprečilo javljanje komplikacija. Ono što je osnova lečenja jeste korekcija ishrane gde se preporučuje hrana sa što više vlakana i manjim glikemijskim indeksom, ali i medikamentna terapija koja po poslednjim KDIGO preporukama podrazumeva primenu SGLT2 inhibitora kao prvu liniju lekova. Pri praćenju pacijenata sa dijabetesom nakon uvođenja leka iz grupe SGLT2 uočeno je njihovo renoprotektivno i kardio-protektivno dejstvo.

Cilj: Istražiti efekat SGLT2 inhibitora na bubrežnu funkciju kod pacijenata obolelih od dijabetesa tipa II.

Materijal i metode: Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 49 pacijenata, podaci su uzeti iz kartona pacijenata i parametri koje smo koristili za istraživanje jesu: pol, godine, indeks telesne mase (BMI), vrednosti kreatinina, arterijskog pritiska, jačina glomerularne filtracije, glikemija, vrednost HbA1c.

Rezultati: Nakon obrade podataka statističkim testovima dobili smo rezultate gde kod pacijenata godinu dana nakon korišćenja SGLT2 inhibitora postoji statistički značajna razlika u vrednostima glikemije, HbA1c, kreatina i jačine glomerularne filtracije, dok za vrednosti BMI i arterijskog krvnog pritiska ne postoji statistički značajna razlika.

Zaključak: SGLT2 lekovi imaju pozitivan uticaj na bubrežnu funkciju potrebno je pratiti poslednje KDIGO preporuke i pacijentima savetovati najbolji vid lečenja i ove lekove uvesti pri pojavi prvih znakova bubrežnog oštećenja.

Ključne reči: SGLT2 lekovi, dijabetes, bubrežna funkcija

### SUMMARY

Introduction: Patients with diabetes and damaged renal function should be treated multidisciplinary in order to achieve disease control as efficiently as possible and prevent complications. The basis of the treatment is the correction of the diet, where food with as much fiber as possible and a lower glycemic index is recommended, but also drug therapy, which, according to the latest KDIGO recommendations, implies the use of SGLT2 inhibitors as the first line of drugs. During the follow-up of patients with diabetes after the introduction of the SGLT2 flu drug, their renoprotective and cardioprotective effects were observed.

Objective: To investigate the effect of SGLT2 inhibitors on renal function in patients with type II diabetes.

Material and methods: The retrospective study included 49 patients, the data were taken from the patient records and the parameters we used for the research were: gender, age, body mass index (BMI), creatinine values, arterial pressure, glomerular filtration rate, glycemia, value HbA1c.

Results: After processing the data with statistical tests, we got the results where we can see that the patients one year after using SGLT2 inhibitors, there is a statistically significant difference in the values of glycemia, HbA1c, creatine and glomerular filtration rate, while there is no statistically significant difference in the values of BMI and arterial blood pressure.

Conclusion: SGLT2 drugs have a positive effect on renal function, it is necessary to follow the latest KDIGO recommendations and to advise patients on the best type of treatment and to introduce these drugs at the appearance of the first signs of kidney damage.

Key words: SGLT2 drugs, diabetes, renal function

### Uvod

Diabetes mellitus ili šećerna bolest predstavlja poremećaj metabolizma glukoze u krvi koji nastaje zbog nedovoljnog lučenja insulina ili neadekvatnog odgovora organizma na izlučeni in-

sulin. Uzimajući u obzir i druga endokrinološka oboljenja dijabetes je najčešće oboljenje ovog sistema sa prevalencom koja je stalno u porastu. Naime, prema dostupnim statističkim podacima svakih 10 sekundi dve osobe saznaju da imaju šećernu bolest, a jedna umre zbog dijabetesa. Koji je tačan uzrok povećanja broja obolelih nije moguće jasno definisati ali se smatra da je naj-

Adresa autora: Dr. Milica Tikić, lekar, Dom zdravlja Merošina, Merošina, Srbija

Email: milicatikic1993@gmail.com

verovatnije posledica modernog načina života sa sve većim povećanjem broja gojaznih ljudi. Faktori koji povećavaju verovatnoću za razvoj ove bolesti jesu pre svega genetika, uzimanje nekih lekova, stres, fizička neaktivnost, način ishrane i drugo. Šećerna bolest se u odnosu na uzrok nastanka deli u četiri grupe:

- Diabetes mellitus tip I
- Diabetes melitus tip II
- Gestacijski dijabetes i
- Drugi oblici dijabetesa.

Ova bolest prolazi kroz nekoliko stadijuma koji se karakterišu određenim simptomima. U prvoj fazi dijabetesa, koji se naziva i preddijabetes, dolazi do pojave inicijalnog poremećaja metabolizma koji može da se manifestuje nespecifičnim simptomima poput umora, gubitkom telesne težine, suvoćom kože, gubitkom kose. Ukoliko se ovo stanje otkrije na vreme i deluje se pravovremeno adekvatnom korekcijom ishrane i uvođenjem adekvatnih lekova (metformin i statini radi regulacije holestorola ukoliko je potrebno) organizam se može vratiti unazad i odložiti ili potpuno sprečiti razvoj manifestne bolesti dijabetesa koji sa sobom nosi ozbiljne sistemske komplikacije. Ukoliko do toga ne dođe dolazi do trajnog povećanja nivoa šećera u krvi i kada ta vrednost pređe 7 mmol/l našte odnosno 11 mmol/l postprandijalno onda se razvija dijabetes koji se manifestuje klasičnim simptomima poliurije, polidipsije i polifagije. Nažalost, kod mnogih pacijenata već pri postavljanju dijagnoze postoje neke od komplikacija dijabetesa kao što su periferna vaskularna bolest, oštećenje bubrežne funkcije, oštećenje očnog dna i brojne kardiovaskularne komplikacije [1].

Hronična bubrežna bolest je sindrom koji nastaje zbog postepenog, ali progresivnog gubitka bubrežne funkcije. U odnosu na jačinu glomerularne filtracije deli se u 5 stadijuma (tabela 1) [2].

Dijabetesna nefropatija je jedna od komplikacija ima progresivni tok i javlja se kod 20-40% obolelih od dijabetesa. Ova bolest prolazi

kroz 5 faza koje se dele u donosu na jačinu glomerularne filtracije (eGFR). U prvoj fazi dolazi do glomerulske hiperfiltracije dok se druga faza karakteriše normoalbuminurijom. Sa kliničke tačke gledišta ranim stadijumom dijabetesne nefropatije se smatra incipijenta nefropatija u kojoj se javlja mikroalbuminurija. Mikroalbuminurija predstavlja izlučivanje albumina u koncentraciji od 30 do 300 mg/24h. Kako bi se detektovala ova promena u radu bubrega koristi se nekoliko metoda kao što su npr. RIA metoda ili semi-kvantitativne metode u kojima se koriste tsst trake ili tablet. U četvrtoj fazi imamo manifestnu nefropatiju i peti stadijum predstavlja bubrežna insuficijencija. Ono čemu težimo u kliničkoj praksi jeste otkrivanje poremećaja na nivou mikroalbuminurije kako bismo adekvatnim medicamentnim tretmanima sprečili dalje oštećenje glomerula. Zbog toga se preporučuje da se u određenom vremenskom intervalu vrši provera bubrežne funkcije test trakama za detekciju mikroalbumina pa se u odnosu na dijagnozu dijabetesa preporučuje testiranje pet godina nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa tipa I odnosno odmah nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa tipa II. Osim kod dijabetesa preporučuje se testiranje i kod pacijenata koji boluju od hipertenzije deset godina i više. Ukoliko je jedan test pozitivan na mikroalbuminuriju sledeći test se radi nakon 3 meseca, ukoliko i drugi test bude pozitivan smatramo da je došlo do oštećenja glomerula [2].

**Tabela 1.** Stadijumi hronične bubrežne bolesti

Stad.	Opis	JGF (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Promene u metabolizmu
I	Normalna vrednosti JGF	>90	
II	Blaga HBI	60-89	PTH počinje da raste
III	Umerena HBI	30-59	Pad apsorpcije kalcijuma, malnutricija, početna hipertrofija leve komore
IV	Teška HBI	15-29	Početni porast triglicerida, početna anemija, metabolička acidoza, hiperfosfatemija, moguća hiperkalijemija
V	Otkazivanje funkcije bubrega	<15	dijaliza

Poslednjih nekoliko decenija u toku istraživanja i praćenja dijabetesne nefropatije uočeno je da pored pacijenata sa klasičnom kliničkom



slikom javljaju se i atipične forme koje su u odnosu na fenotipsku varijaciju podeljene u četiri grupe:

- Klasični fenotip DBB u kome se javlja visoka albuminurija i nakon toga progresivno smanjenje glomerularne filtracije do petog stadijuma hronične bubrežne insuficijence (javlja se uglavnom kod ljudi sa lošom regulacijom glikemije)
- Regresija albuminurije kod kojih je još uvek nejasno da li će doći do razvoja terminalne faze bubrežne insuficijence,
- Pacijenti sa rapidnim smanjenjem glomerularne filtracije za više od 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> godišnje uglavnom brzo razviju terminalnu fazu oštećenja bubrega i
- Pacijenti sa smanjenom jačinom glomerularne filtracije ali bez albuminurije ili proteinurije koji imaju sporiji gubitak bubrežne funkcije u odnosu na prethodnu grupu. [3]

Prevenција i terapija dijabetesne nefropatije počinje dijagnostikovanjem treće faze odnosno incipijentne nefropatije. Sve te mere imaju za cilj sprečavanje nastanka kliničke nefropatije. Pre svega neophodna je stroga regulacija glikemije i postizanje ciljnih vrednosti u terapiji dijabetesa a to je pre svega vrednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c- prosečna vrednost glikemije u poslednja 3 meseca) ispod 6 % i glukoze u krvi našte ispod 6,1 mmol/L. Pored toga preporučuje se i dostizanje ciljnih vrednosti krvnog pritiska koji po najnovijim preporukama ne bi trebalo da bude iznad 120/80 mmHg. U kliničkoj nefropatiji pored ovih vrednosti potrebno je korigovati i lipidni status ukoliko je došlo do odstupanja kao i lečenje anemije, sprečiti pojavu i adekvatno lečenje urinarnih infekcija dok u stadijumu bubrežne insuficijence neophodno je pored svega korigovati i unos proteina i elektrolita. U najnovijim preporukama za lečenje hronične bubrežne funkcije (KDIGO) pored ranijih preporučenih lekova ACE inhibitora i blokatora angiotenzin receptora u prvoj liniji terapije preporučuju se SGLT2 inhibitori. Inhibitori natrijum- glukoznog kotransportera 2 (SGLT2 inhibitori) su pre svega preporučeni u terapiji dijabetesa radi regulacije glikemije. Međutim, u

brojnim studijama dokazano je pozitivno dejstvo i na nivou srca i bubrega [3, 4].

Pacijente sa dijabetesom i oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je lečiti multidisciplinarno kako bi se što efikasnije postigla kontrola bolesti i sprečilo javljanje komplikacija. Ono što je osnova lečenja jeste korekcija ishrane gde se preporučuje hrana sa što više vlakana i manjim glikemijskim indeksom. Pored adekvatne ishrane podjednaku ulogu ima i fizička aktivnost gde se preporučuje svima oko 150 minuta fizičke aktivnosti nedeljno odnosno do granica koliko dozvoljava kardiovaskularni sistem pacijenta. Prema poslednjim KDIGO preporukama navodi se da kao inicijalni lek u terapiji arterijske hipertenzije treba da bude inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) ili blokator angiotenzin II receptora (ARB). Nakon uvođenja ovih lekova potrebno je praćenje vrednosti kreatinina u serumu u naredne četiri nedelje, jer ukoliko dođe do porasta kreatinina za više od 30% od početne vrednosti potrebno je prekinuti terapiju lekovima iz ove grupe. Osim ove vrednosti prati se i vrednost kalijuma, ukoliko dođe do porasta nivoa kalijuma potrebno je korigovati ishranu ili dodati lek koji će podstaknuti izlučivanje kalijuma. Efekat ovih lekova na bubreg je dvostruki. Naime, na nivou bubrega svoj efekat ostvaruju tako što dovode do smanjenja intraglomerulskog pritiska čime se sprečava dalje oštećenje glomerula i produžava njihov životni vek [5].

Pored regulacije arterijskog pritiska potrebna je regulacija i glikemije koja se postiže pored upotrebe adekvatnih lekova i strogom pridržavanju adekvatnom načinu ishrane i svakodnevna fizička aktivnost. Prva linija lekova jeste metformin gde ukoliko se ne postiže adekvatna glikoregulacija potrebno je dodati i lekove iz grupe SGLT2 inhibitora.

Pri praćenju pacijenata sa dijabetesom nakon uvođenja leka iz grupe SGLT2 uočeno je njihovo renoprotektivno i kardioprotektivno dejstvo. Naime, nekoliko nedelja nakon uvođenja ovih lekova može doći do prolaznog pogoršanja bubrežne funkcije. Ovi lekovi svoje protektivno dejstvo na bubreg ispoljavaju nezavisno od

vrednosti glukoze u krvi. U proksimalnim tubulima nefrona pod dejstvom ovih lekova dolazi do blokade kotransportera čime se smanjuje resorpcija natrijuma koja je inače povećana kod pacijenata sa dijabetesom zbog tubularnog opterećenja glukozom. Ovo izlučivanje natrijuma posledično dovodi do smanjenja intravaskularnog volumena i krvnog pritiska. Posledično nakon toga zbog povećanja koncentracije natrijuma u urinu dolazi do normalizacije povratne sprege na nivou makule dense i kao posledica toga javlja se vazokonstrikcija aferentne arteriole i do smanjenja priliva krvi u glomerul čime se smanjuje pojačana filtracija i dalje oštećenje glomerula. Granica do koje mogu da se uvedu ovi lekovi u odnosu na jačinu glomerularne filtracije jeste 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Ovi lekovi se mogu kombinovati sa RAAS inhibitorima, ali ne bi trebalo kombinovati sa diureticima i kod osoba koje su u riziku ili već imaju amputaciju ekstremiteta treba primenjivati sa oprezom [6].

### Cilj rada

Istražiti efekat SGLT2 inhibitora na bubrežnu funkciju kod pacijenata obolelih od dijabetesa tipa II.

### Materijal i metode

Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 49 pacijenata koji boluju od dijabetesa i imaju oštećenje bubrežne funkcije. Pacijenti su dolazili na kontrolne preglede u periodu od godinu dana (2021-2023). Podaci su uzeti iz kartona pacijenata i parametri koje smo koristili za istraživanje jesu: pol, godine, indeks telesne mase (BMI), vrednosti kreatinina, arterijskog pritiska, jačina glomerularne filtracije, glikemija, vrednost HbA1c. Redovni pregled su podrazumevali merenje arterijsko krvnog pritiska, telesne težine i visine kao i analiza laboratorijskih rezultata. Pacijenti su u terapiji imali metformin, gliklazid i lek iz grupe SGLT2 inhibitora. Pored toga uzimali su antihipertenzivnu terapiju. Vrednost jačine glomerularne filtracije dobijena je korišćenjem Cockroft-Gault skale gde su od

parametara korišćeni; godine, telesna težina, vrednost kreatinina i pol. Za statističku obradu podataka korišćen je Studentov T-test.

### Rezultati

Grupa ispitanika se sastojala od 49 pacijenata obolelih od dijabetesa tipa II, hipertenzije i imali su oštećenje bubrežne funkcije, 57% ispitanika je bilo ženskog pola, dok su ostali bili muškog pola. Najmlađi ispitanik je imao 48 godina, dok je najstariji imao 83, a prosečna starost grupe bila je 71 godina. Prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska pre uvođenja SGLT2 inhibitora bila je 131,86 mmHg i dijastolnog 80,58 mmHg. Vrednost kreatinina u grupi bila je 79,91 mmol/l, glikemije 11,68 mmol/l a vrednost HbA1c 11,91%. Najmanja vrednost jačine glomerularne filtracije bila je 32 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, najveća je bila 83 ml/min/1,73m<sup>2</sup> dok je prosečna vrednost bila 58,34 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Najmanja vrednost BMI bila je 23,7 dok je najveća bila 41,64. Zbog loše regulacije vrednosti šećera u krvi i prisutnog oštećenja bubrežne funkcije pacijentima je pored standardne terapije koju su uzimali uveden i lek iz grupe SGLT2 inhibitora i nakon godinu dana na kontrolnom pregledu imali smo sledeće rezultate: prosečna vrednost arterijskog pritiska bila 129,68/79,78 mmHg, nivo kreatinina u serumu 69,55 mmol/l a vrednost jačine glomerularne filtracije 70,56 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Prosečna vrednost BMI nije se značajno promenila u odnosu na godinu dana pre toga dok je postignuta bolja regulacija glikemija, ali ne zadovoljavajuća (prosečna vrednost glikemije 8,73 mmol/l i HbA1c 8,22%).

**Tabela 2.** Vrednosti ispitivanih parametara pre i posle

Ispitivani parametric	Vrednosti na prvom pregledu	Vrednosti na kontrolnom pregledu (nakon SGLT2 inhibitora)
BMI	30,28	29,31
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	131,86	129,68
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	80,58	79,78
Kreatinin (mmol/l)	79,91	69,55
Glikemija (mmol/l)	11,68	8,73
HbA1c (%)	11,91	8,22
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	58,34	70,56

uvođenja SGLT2 inhibitora

Uzimajući u obzir dobijene rezultate vidimo da kod pacijenata godinu dana nakon korišćenja SGLT2 inhibitora postoji statistički značajna razlika u vrednostima glikemije, HbA1c, kreatina i jačine glomerularne filtracije, dok za vrednosti BMI i arterijskog krvnog pritiska ne postoji statistički značajna razlika (tabela 2).

### Diskusija

U ovoj retrospektivnoj studiji praćen je efekat lekova iz grupe SGLT2 inhibitora na bubrežnu funkciju određivanjem jačine glomerularne filtracije. Statističkom obradom podataka utvrđeno je da i kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije pod dejstvom SGLT2 inhibitora može doći do promene funkcije u smislu poboljšanja rada. Primećen je pad vrednosti kreatinina i samim tim povećanje jačine glomerularne filtracije. Osim toga pacijenti su postigli bolju glikoregulaciju dok na indeks telesne mase ovaj lek nije imao nikakav efekat, a vrednost arterijskog krvnog pritiska je bez signifikantne razlike u odnosu na merenje pre uvođenja. U DECLARE studiji sprovedenoj u nekoliko zemalja, dvostruko slepa studija sa placebo grupom dokazano je poboljšanje jačine glomerularne filtracije i ovaj efekat je bio vidljiv počev od 4. Meseca i bio je održiv do kraja trajanja studije. Takođe, došlo je do statistički značajnog smanjenja vrednosti glikemije i HbA1c. Sekundarni cilj ove studije pokazao je i da lek usporava progresiju bubrežnih oštećenja kod pacijenata koji boluju od dijabetesa. Ono što je potrebno naglasiti jeste da su se poboljšanja evidentirala u svim grupama bez obira da li postoji kardiovaskularno oboljenje i faktori rizika za nastanak oboljenja [6].

Efikasnost i bezbednost SGLT2 inhibitora ispitivana je i u studiji koju su radili Ferrannini i saradnici gde se dokazala klinička efikasnost SGLT2 leka. U ovoj studiji je grupa ispitanika u odnosu na placebo grupu pokazala značajan pad HbA1c u odnosu na grupu sa placebo lekom. U periodu od 24 nedelje koliko je trajala ova studija primećen je pad glikemije našte za vrednost od 1,11 mmol/l do 1,39 mmol/l u zavisnosti od

jačine SGLT2 leka [7].

Lambers i saradnici su istraživali efekat SGLT2 leka na glomerularnu filtraciju. Pacijente su podelili u tri grupe od kojih je jedna bila placebo a ostale dve su primale različite doze SGLT2 inhibitora i rađeno je ispitivanje grupa na četiri nedelje. Primećeno je značajno smanjenje mikroalbuminurije obe grupe u odnosu na placebo i to za čak 33,2%. Tačnije nakon 12 nedelje lečenja 30% bolesnika je imalo redukciju mikroalbuminurije [8].

DAPA-CKD studija je istraživala efekat SGLT2 leka kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjem i kardiovaskularnom bolešću sa ili bez dijabetesa. Ovo je međunarodna studija sprovedena u 21. zemlji sa 4245 pacijenat. Pacijenti su imali bubrežno oštećenje od drugog do četvrtog stadijuma i proteinuriju. Oni su nasumično podeljeni u grupe pri čemu je jedna grupa primala placebo lek. Rezultati ove studije pokazuju da SGLT2 lek ima statistički značajan uticaj na poboljšanje bubrežne funkcije u odnosu na placebo grupu id a značajno smanjuje pogoršanje bubrežne funkcije [9].

### Zaključak

Uticaj SGLT2 inhibitora kod pacijenata oboljenih od dijabetesa je statistički značajan. Kod pacijenata se osim bolje regulacije glikemije našte i nivo HbA1c smanjuje, osim toga prisutno je značajno poboljšanje jačine glomerularne filtracije i sprečavanje rapidog oštećenja glomerula. Rezultati naših pacijenata nisu pokazali statistički značajnu razliku u smanjenju BMI a takođe, nije došlo ni do pogoršanja nivoa arterijskog krvnog pritiska. Kako SGLT2 lekovi imaju pozitivan uticaj na bubrežnu funkciju potrebno je pratiti poslednje KDIGO preporuke i pacijentima savetovati najbolji vid lečenja i ove lekove uvesti pri pojavi prvih znakova bubrežnog oštećenja.

### Literatura

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium; 2015; available at: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Stevan Ilić. Interna medicina, Medicinski fakultet Niš

- i „Prosveta” Niš, 2008.str.592-599
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17–28.
  4. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(11):740–50.
  5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395(10225):709–33.
  6. DCCT/EDIC Research Group; de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365(25):2366–76.
  7. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2217–2224.
  8. Lambers Heerspink HJ et al. Poster presented at: American Diabetes Association /5th Scientific Session ; June 5-9 2015 Boston, Ma Poster 1176-P.
  9. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274–282.

Primljeno: 14. V 2024.  
Prihvaćeno: 6. VI 2024.

## RADIOLOŠKE METODE PREGLEDA KRANIJUMA

Rade R. Babić<sup>1,2</sup>, Gordana Stanković-Babić<sup>3</sup>, Strahinja Babić<sup>4</sup>,  
Katarina Babić<sup>5</sup>, Nevena Babić<sup>1</sup>, Aleksandar Jevremović<sup>1</sup>

1. Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija
2. Fakultet zdravstvenih nauka, Niš, Srbija
3. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija
4. Ergosana, Beograd, Srbija
5. Foot Clinic M&S, Beograd, Srbija

### SAŽETAK

Radiološke metode pregleda kranijuma su od relevantnog značaja su u dijagnostici anatomije, morfologije, traume, patoloških stanja i dr. One su brojne i raznovrsne, pa svaka od njih nema iste mogućnosti i prednosti u rendgenološkoj dijagnostici kranijuma. U primeni su analogne, digitalne i kompjuterizovane radiološke metode pregleda, a to su: kraniografija, redngenografija sedlaste jamice, paranazalnih šupljina, orbita, optičkih kanala, nosnih kostiju, mastoida i piramida, multislajsna kompjuterizovana tomografija (MSCT) kranijuma, endokranijuma, orbita, paranazalnih šupljina i sedlaste jamice, magnetna rezonanca (MR) kranijuma, endokranijuma, orbita, paranazalnih šupljina i sedlaste jamice, ultrazvuk (UZ) endokranijuma, kolor dopler magistralnih krvnih sudova vrata, ortopantomografija, cerebralna angiografija. Rad ima za cilj da prikaže osnove redngenografisanja kranijuma i da prikaže njihove dijagostičke mogućnosti, dok materijal rada čine naše profesionalno višedecenijsko iskustvo stečeno radom u struci i literaturna saopštenja. Rezultati rada prikazani su ilustracijama najčešće primenjenih tehnika redngenografisanja kranijuma, onih sa kojima smo se najčešće sretali u našem profesionalnom radu.

Autori zaključuju da su radiološke metode pregleda kranijuma brojne i raznovrsne, i da kao takve svaka od njih nema iste mogućnosti i prednosti u rendgenološkoj dijagnostici kranijuma, a da je su relevantnog značaja znanje i iskustvo radiologa i radiološkog tehničara, a to je aksiom sveukupne radiološke dijagnostike.

Ključne reči: radiologija, kranijuma, radiolog, rendgen tehničar

### SUMMARY

Radiological methods of examining the cranium are of relevant importance in the diagnosis of anatomy, morphology, trauma, pathological conditions, etc. They are numerous and of different types, so each of them does not have the same possibilities and advantages in X-ray diagnosis of the cranium. Analogue, digital and computerized radiological examination methods are used, namely: craniography, redngenography of the saddle fossa, paranasal cavities, orbits, optic canals, nasal bones, mastoids and pyramids, multislice computerized tomography (MSCT) of the cranium, endocranium, orbits, paranasal cavity and saddle fossa, magnetic resonance (MR) of the cranium, endocranium, orbits, paranasal cavities and saddle fossa, ultrasound (UZ) of the endocranium, color doppler of the main blood vessels of the neck, orthopantomography, cerebral angiography. The aim of the paper is to show the basics of radiography of the cranium and to show their diagnostic possibilities, while the material of the paper consists of our professional experience gained from working in the profession for many decades and literal reports. The results of the work are presented with illustrations of the most commonly applied cranial X-ray techniques, those that we have encountered most often in our professional work.

The authors conclude that the radiological methods of examining the cranium are numerous and of different types, and that as such each of them does not have the same opportunities and advantages in radiological diagnosis of the cranium, and that the knowledge and experience of the radiologist and radiological technician are of relevant importance, which is an axiom of overall radiological diagnosis.

Key words: radiology, cranium, radiologist, X-ray technician

### Uvod

Lobanja se sastoji od mnoštva kostiju, koje su komplikovane građe i na različite načine povezane, dok je podjezična kost jedina kost lobanje koja se nezglobljava ni sa jednom drugom kosti lobanje, već je smeštena u mišićima vrata.

Adresa autora: Prof. dr sc. Rade R. Babić, radiolog, Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija. E-mail: radebabic23@gmail.com

Ova okolnost čini da su rendgenološke metode pregleda kranijuma složene i komplikovane, kao i same tehnike pregleda, dok su rendgenske slike (digitalne ili analogne) kranijuma mnogo složenije i zamršenije nego slike ostalih delova ljudskog skeleta. Sama rendgenska anatomija lobanje traži brižni pristup studiji, veliko znanje i lično iskustvo radiologa i rendgen-tehničara. Ovo poslednje čini aksiom sveukupne rendgenološke dijagnostike uopšte, pa i kranijuma.

Razumljivo je, da pronalaženje i prepoznavanje patoloških procesa na kranijumu je daleko teže nego na drugim kostima ljudskog skeleta. Za tačnu rendgenološku prezentaciju lobanje i njenih pojedinosti potrebni su brojni rendgenogrami, koje ćemo u našem radu prezentovati.

Sa razvojem osnova rendgenografisanja i radiološke tehnike, prvenstveno uvođenjem kompjutera i savremenih digitalnih radioloških aparata, kao i način dobijanja digitalne rendgenološke slike kranijuma, pojedine radiološke metode rendgenografisanja kranijuma su pojednostavljene i potisnute, mada su mnoge od njih zadržale vodeću poziciju i neprikosновенost, kao što su: kraniografija, redngenografija sedlaste jamicice (sella turcica), paranazalnih šupljina, orbita, nosnih kostiju mastoida i piramida. Sa razvojem kompjuterizovane tomografije, naročito multislajsne tehnike, na radiološku scenu pojavile su se nove metode redngenološkog pregleda kranijuma, a to su: multislajsna kompjuterizovana tomografija (MSCT), magnetna rezonanca (MR) i ultrazvuk (UZ) kranijuma (naglašavamo, UZ je u primeni samo kod dece, dok su fontanele slobodne, onog trenutka kada fontanele srastu ova metoda pregleda je neupotrebljiva), kolor dopler krvnih sudova vrata. Ovde svakako treba spomenuti ortopantomografiju koja omogućava vizuelizaciju gornje i donje vilice i zuba u jednoj ravni (x ravni). Od relevantnog značaja je cerebralna angiografija. Primena magnetno-rezonnog kontrastnog sredstva i jednog kontrastnog sredstva (JKS) u cerebralnoj angiografiji i kontrastnoj CT kranijuma zahteva posedovanje adekvatnog znanja o kontrastnim sredstvima, kao i poznavanje neželjenih reakcija na intravaskularno aplikovanje JKS i adekvatnu primenu antišok terapije [1-8].

Rad ima za cilj da prikaže osnove rendgenografisanja kranijuma i da prikaže njihove dijagnostičke mogućnosti, dok materijal rada čini naše profesionalno iskustvo stečeno radom u struci i literaturna saopštenja.

U rezultatima rada prikazane su tehnike radiološkog pregleda kranijuma ilustrativno.

## **Standardna rendgenografija kranijuma**

Sinonimi: kraniografija, X grafija kranijuma

Standardna rendgenografija kranijuma je najčešće primenjivana radiološka metoda pregleda u dijagnostici kranijuma. (slika 1). Koristi se za vizuelizaciju i evaluaciju kostiju lobanje i lobanjskog skeleta. Od relevantnog značaja je u dijagnostici anomalije, trauma i drugih stanja.

Obuhvata grafisanje kostiju krova lobanje i kostiju lica.

U zavisnosti od toga koju rendgen-aparaturu posedujemo može biti analogna i digitalna kraniografija.

Uvek se čine dve projekcije - jedna je anteroposteriorna (AP), a druga profilna projekcija. Mogu se činiti i posteroanteriorna (PA) i profilna projekcija.

Na dobijenim kraniogramima obavezno treba da stoji oznaka projekcije, oznaka za stranu - desna strana se označava sa velikim latiničnim slovom R (engleski: right) ili slovom D, dok se leva strana označava sa velikim latiničnim slovom L (engleski: left), ime i prezime bolesnika (može datum rođenja ili jedinstveni matični broj), datum pregleda (datum, mesec i godina) i vreme pregleda.

Priprema bolesnika: skinuti šnale iz kose bolesnika, minđuše i drugi nakit sa glave bolesnika.

Obavezna je radiološka zaštita bolesnika i medicinskog osoblja.

Fokus film distanca: 100 cm.

Centralni zrak:

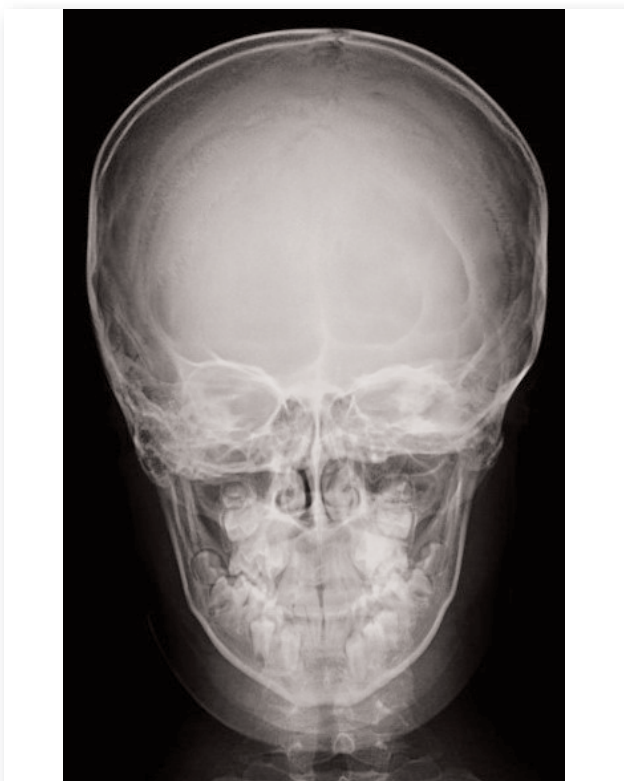
- kod PA projekcije centralni zrak pada 2 cm iznad protubrancije okcipitalne kosti;
- kod AP projekcije centralni zrak pada na koren nosa;
- kod profilne projekcije centralni zrak pada 2 cm iznad baze lobanje i prolazi kroz sedlastu jamicu.

Stav bolesnika: ležeći, na leđa kod AP projekcije, potrbuške kod PA projekcije i kod profilne projekcije potrbuške, dok je lateralna strana glave bolesnika paralelna sa ravni filma.

Format filma: 18x24 cm ili 24x30 cm.

Latentna rendgenska slika kranijuma prebacuje se na kompakt disk (CD).

Ocena rendgenograma: treba da se prikaže lobanja u celosti: čeona kost, šavovi, orbite, piramide, gornja i donja vilica, nosni septum sa hodnicima.



**Slika 1a.** Standardni digitalni kranioigram. Projekcija: AP. Rendgenološki nalaz je uredan



**Slika 1b.** Standardni digitalni kranioigram. Projekcija: levi profil. Rendgenološki nalaz je uredan

### Profilna redngenografija sedslaste jamice

Rendgenografija sedslaste jamice (sella turcica) čini se u profilnoj projekciji (slika 2) kao samostalna tehnika ili u sklopu digitalne tehnike standardne rendgenografije kranijuma. Sve što važi za standardnu rendgenografiju kranijuma važi i ovde. Ocena rendgenograma: treba da se prikaže sedlasta jamica.



**Slika 2.** Digitalni rendgenogram sedslaste jamice u profilnoj projekciji. Rendgenološki nalaz je uredan

### Profilna redngenografija piramida po Stenversu

Najčešća primenjivana tehnika rendgenografisanja mastoida i piramida je profilna redngenografija mastoida i piramida po Stenversu (slika 3). U primeni su modifikacije: aksijalni snimak piramida po Mayeru, rendgenografisanje piramida po Arceliniju, komparativna rendgenografija piramida po Hassu, komparativna rendgenografija piramida po Grasheyu, komparativna rendgenografija piramida u submentovertikalnoj projekciji i komparativna rendgenografija piramida u submentovertikalnoj projekciji.

Pri izvođenju profilne rendgenografije mastoida i piramida po Stenversu najpre se rendgenografiše jedna, a potom druga strana.

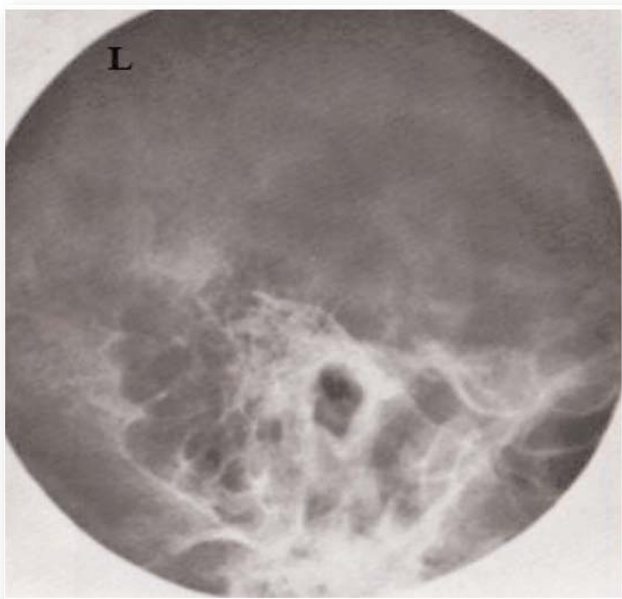
Bolesnik je u ležećem stavu, potrbuške. Ruke su flektirane u laktovima, pored glave bolesnika, dlanom oslonjene o sto. Medijalna ravan glave bolesnika i ravan filma grade ugao od 45°, tako da je glava gornjim rubom orbite, nosom i zigomatičnom kosti oslonjena o sto, dok je brada privučena prsima.

Centralni zrak: usmeren je kaudalno za 12°, sa upadnom tačkom na sredini između protuberancije okcipitalis eksterne i spoljašnjeg slušnog otvora nesnimane strane, a izlazi malo iznad linije baze.

Obavezna je oznaka na filmu: R ili D za desnu stranu i L za levu stranu.

Rendgenska slika se beleži na rendgenskom filmu i kompaktnom disku (CD) .

Ocena rendgenograma: vizuelizuju se piramida u profilnoj projekciji, mastoidne celule, antrum mastoida, područje kavum timpani i porus akustikus internus.



**Slika 3.** Analogni rendgenogram piramida po Stenversu. Rendgenološki nalaz je uredne prezentacije

### Standardna rendgenografija nosnih kostiju

Standardna rendgenografija nosnih kostiju uglavnom se primenjuje kod traumatizovanih bolesnika (slika 4). U primeni su analogna ili digitalna tehnika. Sve više je u primeni digitalna tehnika, koja uz pomoć alata skraćuje vreme pregleda traumatizovanog bolesnika pa samim tim smanjuje se i efekat štetnog jonizujućeg zračenja po bolesniku u medicinskog osoblja.

Izvodi se kao samostalna tehnika ili u sklopu digitalne tehnike standardne rendgenografije kranijuma.

Bolesnik je u ležećem ili sedećem stavu, dok je lateralna strana glave bolesnika paralelna sa ravni filma.

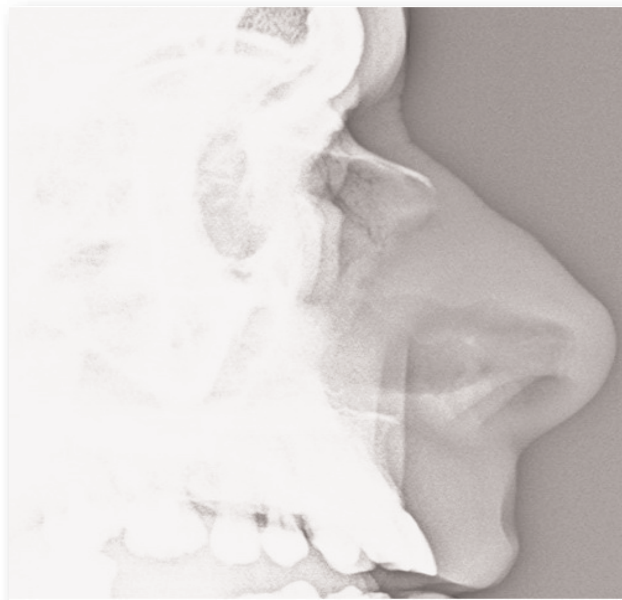
Fokus film distanca: 100 cm.

Centralni zrak: sredina nosa.

Rendgenska slika se beleži na rendgenskom filmu i/ili CD-u.

Ocena rendgenograma: treba da se prikaže koštanu i hrskavičavu strukturu nosa.

Nedostatak: bolesnik i medicinsko osoblje se izlažu jonizujućem zračenju.



**Slika 4.** Digitalni profilni rendgenogram nosnih kostiju. Rendgenološki nalaz je uredne prezentacije

Frontalna rendgenografija paranazalnih šupljina

Frontalna rendgenografija paranazalnih šupljina (slika 5a) je po pravilu prvi radiološki dijagnostički postupak u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja paranazalnih šupljina. Standardna rendgenografija paranazalnih šupljina je najjednostavnija, najjeftinija, najkraće traje, najčešće primenjivana metoda pregleda bolesti sinusa.

Izvodi se uz pomoć rešetke.

Fokus - film distanca: 100 cm.

Priprema bolesnika: sa glave bolesnika skidaju se svi predmeti kako njihove senke ne bi smetale pri interpretiranju rendgenograma.

Stav bolesnika: ležeći, stojeći ili sedeći. Najčešći je ležeći, dok se stojeći ili sedeći stav primenjuje kod bolesnika kod kojih treba prikazati tačan sadržaj u paranazalnim šupljinama. Lice bolesnika je prema rendgenskoj kaseti. Ruke su flektirane u laktovima i njima se bolesnik pridržavao za stativ. Usta su maksimalno otvorena. Glava bolesnika je vrhom nosa i brade oslanjana na kasetu. U toku ekspozicije bolesnik



ne sme da guta ili da diše. Medijalna ravan glave bolesnika ortogonalna je na rendgenski film.

Projekcija paranazalnih šupljina: postero-anteriorna (PA).

Centralni zrak: pada ortogonalno na rendgenski film ili je zakošen kaudalno za 15°. Centralni zrak ulazi na oko 1-1,5 cm iznad protuberancije okcipitalis eksterne, a izlazi na vrh nosa.

Rendgenska slika se zapisuje na rendgenskom filmu i/ili CD-u.

Obavezno se stavlja oznaka L ili D za stranu bolesnika.

Zaštita bolesnika: tokom pregleda bolesnik nosi olovnu kecelju.

Nedostatak: bolesnik i medicinsko osoblje se izlažu jonizujućem zračenju.

Ocena rendgenograma: vizuelizuju se krila sfenoidne kosti, orbite, zigomatične kosti, septum nazi, frontalni sinus, maksilarni sinus, etmoidni sinus, sfenoidni sinus, mandibula.



**Slika 5a.** Digitalni frontalna rendgenografija paranazalnih šupljina. Rendgenološki nalaz je uredne prezentacije

U sklopu frontalnog rendgenograma paranazalnih šupljina pravi se profilni rendgenogram paranazalnih šupljina (slika 5b). To je pregledni rendgenogram sinusa. Na njemu se vizuelizuju sve paranazalne šupljine. Dakle, to je dopunska metoda pregleda.

Priprema bolesnika: uobičajena.

Stav bolesnika: stojeći, sedeći ili ležeći.

Centralni zrak: ortogonalno na rendgenski film. Ulazno mesto je oko 2,5 cm oksipitalno od spoljašnjeg očnog ugla.

Rendgenska slika se zapisuje na rendgenskom filmu i/ili CD-u.

Obavezna je oznaka L ili D.

Vizuelizuje se: frontalni sinus, maksilarni sinus, etmoidni sinus, sfenoidni sinus u profilnoj projekciji i to sinusi bliži filmu.

Nedostatak: bolesnik i medicinsko osoblje se izlažu jonizujućem zračenju.

Modifikacije: Ciljani rendgenogrami i tomogrami frontalnog, maksilarnog, etmoidnog i sfenoidnog sinusa izvode se kao dopunske metode pregleda.



**Slika 5b.** Digitalni profilni rendgenogram paranazalnih šupljina. Rendgenološki nalaz je uredne prezentacije

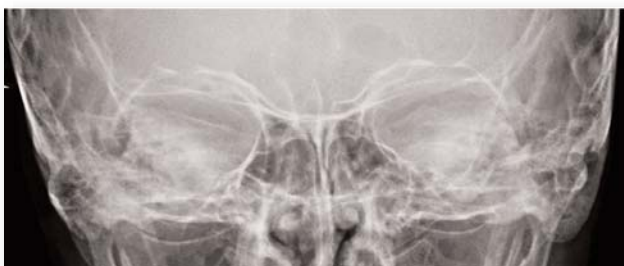
### Frontalna rendgenografija orbita

Frontalna rendgenografija orbita (slika 6) je najčešće primenjivana metoda pregleda u rendgenološko-oftalmološkoj dijagnostici. Ona je

samostalna i najčešće dovoljna metoda pregleda. To je po pravilu prvi rendgenološki dijagnostički postupak u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja oka. Predstavlja najjednostavniju i najjeftiniju metodu pregleda. U odnosu na ostale radiološke metode pregleda ova metoda najkraće traje. Indikacija: tumor orbite, fraktura orbite, strano telo oka i dr. Njome se vizuelizuju: simetrične orbite, dok se senke obeju piramida projektuju ispod donjih koštanih rubova orbita. Nedostatak: bolesnik se izlaže jonizujućem zračenju, nemoguća je vizuelizacija optičkog kanala i dr. U toku standardne rendgenografije orbita, a naročito kod prisustva stranog tela, treba činiti frontalnu rendgenografiju orbita uz pokretanje očnih bulbusa. Prilikom izvođenja ove tehnike stav bolesnika je ležeći ili sedeći, licem okrenut prema kaseti, brada i nos na kasetu. Usta su zatvorena. Centralni zrak pada 2 cm inad protuberancije okcipitalne kosti. U primeni su analogna i digitalna tehnika. U poslednje vreme je sve više u upotrebi digitalna tehnika. Fokus film distance je 100 cm. Rendgenska slika se zapisuje na rendgenskom filmu i/ili CD-u. Obavezno je obeležiti stranu bolesnika.

**Modifikacija tehnike:** Kao dopunska metoda pregleda je frontalna rendgenografija orbita u posteroanteriornoj (PA) projekciji uz pokretanje očnih bulbusa prema gore, dole, levo i desno.

**Ocena rendgenograma:** vizuelizuje se rub obe orbite.



**Slika 6.** Digitalni frontalni rendgenogram orbita. Rendgenološki nalaz je uredan

Profilna rendgenografija orbita ređe se izvodi, a ako se čini, onda je to u sklopu frontalne, a najčešće se primenjuje kod stranog tela.

Kako se na frontalnom rendgenogramu orbita ne vizuelizuju optički kanali, jer su smešteni na posteromedijalnim stranama orbita, čine se

dopunske metode pregleda: rendgenografija optičkih kanala po Rheseu, modifikovana rendgenografija optičkih kanala po Rheseu ili rendgenografija optičkih kanala po Jankeru.

Rendgenografija optičkih kanala po Rheseu je dopunska metoda pregleda. Pruža vizuelizaciju optičkog kanala kao ovalnu, prstenastu, oštro delineiranu senku, intenziteta kalcijuma, dijametra do 5 mm, smeštenog uz lateralan donji rub orbite, transparentnog središta (slika 7).

Modifikovana rendgenografija optičkih kanala po Rheseu i rendgenografija optičkih kanala po Jankeru su dopunske metode pregleda. Ređe se primenjuju.



**Slika 7.** Analogni rendgenogrami optičkih kanala po Rheseu. Rendgenološki nalaz je uredan

### Ortopantomografija

Ortopantomografija je tehnika rendgenografisanja kojom se u jednoj ravni prikazuju gornja i donja vilica sa zubima i oba temporomandibularna zglobova (slika 8). Smatra se jednom od osnovnih dijagnostičkih metoda u stomatologiji i jednom od relevantnih metoda sa od značaja za pravovremeno otkrivanje bolesti zuba i okolnih struktura. Obavezna je pri planiranju protetske terapije, u ortodontiji, oralnoj hirurgiji, kod planiranja postavljanja implantata ili vađenja neizniklih zubi. Jednom rečju, ortopantomografija pruža optimalnu geometriju grafisanja i omogućuje precizan i neiskrivljen prikaz zuba gornje i donje vilice. U primeni je digitalna ortopantomografija. Latentna rendgenska slika se zapisuje na rendgenskom filmu ili CD-u. Modifikacija ortopantomografije je poluortopantomografija kojom se vizuelizuje leva ili desna strana vilica.



**Slika 10.** Analogni ortopantomogram gornje i donje vilice. Vizuelizuju se prekid kontinuiteta mandibule desno. Fraktura pukotina prolazi i zahvata koren zuba

### Kompjuterizovana tomografija kranijuma

Kompjuterizovana tomografija (CT) kranijuma predstavlja jonizujuću tehniku rendgenografisanja kranijuma koja je od 1971. godine do našeg doba. Zahvaljujući razvoju kompjutera, evoluisala je od bazične kompjuterizovane tomografije do multislajsne kompjuterizovane tomografije (MSCT). MSCT je metod rada koji podrazumeva primenu rendgenskih (X) zraka i tomografiju, uz primenu kompjutera i programskih paketa koji matematičkom procedurom obrade latentnu rendgensku sliku i prevode je u realnu sliku. Zatim, kompjuter uz metod digitalne geometrijske obrade obradi rendgensku sliku u trodimenzionalnu sliku, prikazavši je u tri projekcije koronarnu, sagitalnu i parasagitalnu, koje skupa čine veliku seriju rendgenskih snimaka snimljenih u toku jedne rotacije reagenske cevi oko svoje ose i ose bolesnika integrišući ih u trodimenzionalnu (3D) sliku.

Princip rada MSCT zasniva se po određenom protokolu (slika 11).

Primenjuje se u dijagnostici:

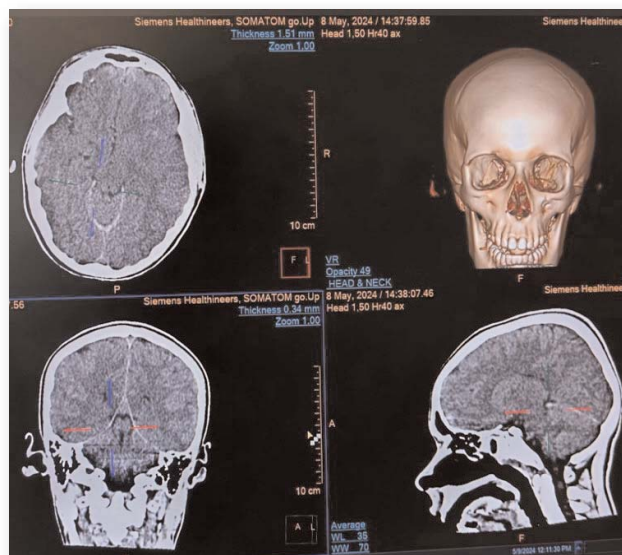
- kranijuma - koštane strukture kranijuma, sedlasta jamica, orbite, mastoidni nastavci, nosne kosi, paranazalne šupljine,
- endokranijuma – mozak, moždanice, moždane komore i cisterne, hipofiza, i
- magistralnih krvnih sudova endokranijuma uz primenu posebnog programa (CT angiografija).

U primeni je nativna i kontrastna MSCT kranijuma.

Kontrastna MSCT zahteva primenu jednog kontrastnog sredstva.

Dobijena rendgenska slika kranijuma zapisuje se na rendgenskom filmu i CD.

Nedostatak: velika doza zračenja.



**Slika 11.** MSCT kranijuma. Rendgenološki nalaz je u granicama normale

### Magnetna rezonanca kranijuma

Magnetna rezonanca (MR) kranijuma predstavlja neinvazivnu nejonizujuću metodu pregleda kranijuma (slika 12a, b, c).

Princip rada MR zasniva se po određenom protokolu.

Primenjuje se u dijagnostici:

- kranijuma - koštane strukture kranijuma, sedlasta jamica, orbite, mastoidni nastavci, nosne kosi, paranazalne šupljine,
- endokranijuma – mozak, moždanice, moždane komore i cisterne, hipofiza, i
- magistralnih krvnih sudova endokranijuma uz primenu posebnog programa (CT angiografija).

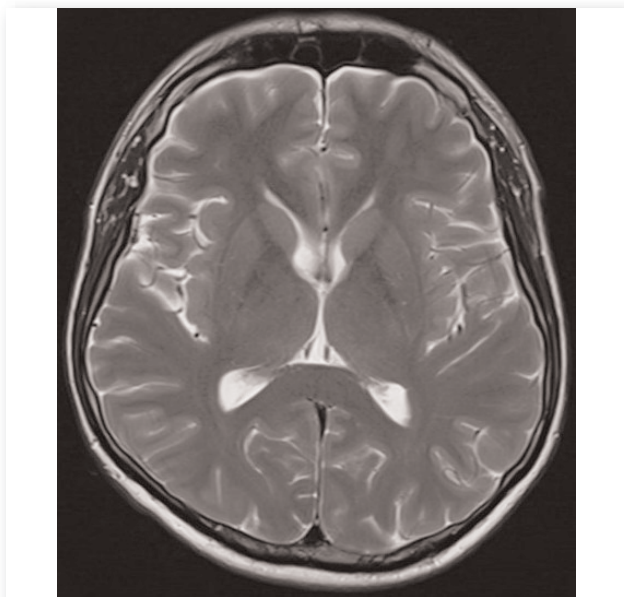
Modifikacija: za precizniju analizu neophodni su ciljani MR pregledi.

U primeni je nativna i kontrastna MR kranijuma.

Kontrastna MR zahteva primenu magnetnog kontrastnog sredstva.

Dobijena rendgenska slika kranijuma zapisuje se na rendgenskom filmu i CD.

Prednost: metoda pregleda je nejonizujuća.



Slika 12 a. MR kranijuma. Radiološki nalaz je u granicama normale



Slika 12 b. MR kranijuma. Radiološki nalaz je u granicama normale



Slika 12 c. MR kranijuma. Radiološki nalaz magistralnih krvnih sudova je u granicama normale

## Zaključak

Radiološke metode kranijuma su suverene, dominantne i bez premca. Od relevantnog značaja su u dijagnostici anatomije, morfologije, traume, patoloških stanja i dr. Radiološke metode pregleda su brojne i raznovrsne. Svaka od njih nema iste mogućnosti i prednosti u rendgenološkoj dijagnostici kranijuma. U svakodnevnoj rutinskoj primeni su analogne, digitalne i kompjuterizovane radiološke metode pregleda, a to su: kraniografija, redngenografija sedlaste jamice, paranazalnih šupljina, orbita, optičkih kanala, nosnih kostiju, mastoida i piramida, ortopantomografija, multislajsna kompjuterizovana tomografija (MSCT) kranijuma, endokranijuma, orbita, paranazalnih šupljina i sedlaste jamice, magnetna rezonanca (MR) kranijuma, endokranijuma, orbita, paranazalnih šupljina i sedlaste jamice, ultrazvuk (UZ) endokranijuma, kolor dopler magistralnih krvnih sudova vrata, cerebralna angiografija.

Primena jednog kontrastnog sredstva (JKS) u rendgenološkoj dijagnostici kranijuma zahteva odlično poznavanje premedikacije, neželjenih reakcija na intravaskularno aplikovano JKS i antišok terapiju.

Magnetna rezoinanca zahteva primenu magnetno-rezonantnog kontrastnog sredstva.

Za ispravnu i adekvatnu rendgenološku dijagnostiku kranijuma neophodno je adekvatno znanje i iskustvo radiologa i radiološkog tehničara, a to je aksiom sveukupne radiološke dijagnostike, pa i kranijuma.

## Literatura:

1. Babić RR, Živić M, Stanković-Babić G, Koutsonanos D, Krstić M: Osnovi redngenografiranja poramide temporalne kosti. *Acta Medica Medianae* 2007;46 (3):38-39.
2. Babić RR. Neželjene pojave od kontrastnih sredstava pri urografiji sa predlogom mera za smanjenje rizika. *Doktorska disertacija. Univerzitet. Beograd; 1998.*
3. Babić RR, Stanković-Babić G, Zlatanović G, Živić M, Višnjić Z, Djordjević-Jocić J, Tomašević B, Dinić Z, Dinić S: Dijagnostičke mogućnosti radioloških meto-

- da pregleda u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja oka. *Acta medica Medianae* 2006;45(4):46-49.
4. Bešenski N, Škero N. Radiografska tehnika. Zagreb; Školska knjiga: 1987.
  5. Fekix R, Hosten N, Heshiki A, Lemke AJ, Hricak H, Chang KH: *Magnevist*. Blackwell Science Berlin. Viena 2001.
  6. Freidman JN, Kaiser KP. *Essentials of ophthalmology*. London: Saunders/Elsevier, 2007.
  7. Kanski JJ. *Clinical ophthalmology*. Edinburgh London-New York-Philadelphia-St Louis-Sydney Toronto: Butterworth/Heinemann, 2003.
  8. Smokvina M. *Kosti i zglobovi - klinička rendgenologija*. Jugoslovenska akademija znanosti i umjetnosti: Zagreb; 1959.



## PRIKAZ SLUČAJA

Primljeno: 8. V 2024.  
Prihvaćeno: 6. VI 2024.

EVISCERACIJA VIJUGA TANKOG CREVA KROZ PERFORISANI  
KARCINOM REKTUMA

Dragan Vasić<sup>1,2</sup>, Valentina Isaković<sup>1,2</sup>, Dejan Ivanov<sup>1,2</sup>, Predrag Radić<sup>1</sup>, Ivica Lalić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Univerziteti klinički centar Vojvodine, Klinika za abdominalnu i endokrinu hirurgiju, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitet privredna akademija u Novom Sadu, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

## SAŽETAK

Uvod: Transanalna evisceracija tankog creva je izuzetno retko stanje u kome tanko crevo nakon proboja kroz kolon ili rektum prolazi kroz analni kanal. Ovo stanje najčešće nastaje spontano ili prilikom povrede karlice prilikom traumatizma. Karcinom rektuma, udružen sa uterovaginalnim prolapsom, kao uzrok perforacije na mestu tumora i posledičnom evisceracijom tankih creva, predstavlja izuzetno redak entitet, koji još do sada nije objavljen u našoj literaturi.

Prikaz slučaja: Bolesnica starosti 80 godina javila se u Urgentni centar Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine zbog tegoba u vidu bolova u donjem delu stomaka, mučnine i povraćanja. Inicijalno prilikom kliničkog pregleda uočen prolaps približno 50 cm vijuga tankog creva vidljive peristaltike kroz analni otvor. Bolesnica ranije nije imala rektalni prolaps. Na osnovu inicijalnog nalaza donosi se odluka o hitnom operativnom lečenju. U predelu rektosigmoidalnog prelaza uočen defekt kroz koje su prolapsirale vijuge tankog creva. Na osnovu intraoperativnog nalaza donesena je odluka za resekciju sigmoidnog kolona i gornjeg rektuma po Hartmannu sa formiranjem terminalne kolostome.

Zaključak: Iz navedenih radova i studija, vidi se jasna povezanost između dugogodišnjeg prolapsa pelvičnih organa i tumora pre svega rektuma. Zbog slične kliničke slike ovi tumori u inicijalnom momentu ostaju neprepoznati. Iako se radi o starijim pacijentima sa udruženim komorbiditetima, moguće je da bi pravovremeno lečenje prolapsa rektuma/materice dovelo do manjeg stepena javljanja karcinoma, kao i smanjenja ukupnog mortaliteta ovih pacijenata.

Ključne reči: evisceracija tankih creva, karcinom rektuma, perforacija rektuma, uterovaginalni prolaps

## SUMMARY

Introduction: Trans-anal evisceration of the small intestine is an extremely rare condition in which the small intestine passes through the anal canal after the perforation the colon or rectum. This condition most often occurs spontaneously or when the pelvis is injured during trauma. Rectal cancer, associated with uterovaginal prolapse, as the cause of perforation at the site of the tumor and consequent evisceration of the small intestines, is an extremely rare entity, which has not yet been published in our literature.

Case report: An 80-year-old patient presented to the Emergency Center of the Clinical Center of Vojvodina due to complaints in the form of pain in the lower abdomen, nausea and vomiting. Initially, during the clinical examination, a prolapse of approximately 50 cm of the small intestine was visible, with peristalsis through the anal opening. The patient did not have rectal prolapse. Based on the initial findings, a decision is made on urgent operative treatment. In the region of the rectosigmoid transition, a defect was observed through which the small intestinal coils prolapsed. Based on the intraoperative findings, a decision was made to resect the sigmoid colon and upper rectum according to Hartmann with the formation of a terminal colostomy.

Conclusion: From the listed papers and studies, a clear connection can be seen between long-term prolapse of the pelvic organs and tumors, primarily of the rectum. Due to the similar clinical picture, these tumors initially remain unrecognized. Although these are elderly patients with associated comorbidities, it is possible that timely treatment of rectal/uterine prolapse would lead to a lower incidence of cancer, as well as reducing the overall mortality of these patients.

Keywords: evisceration of the small intestine, rectal cancer, rectal perforation, uterovaginal prolapse

## Uvod

Transanalna evisceracija tankog creva je izuzetno retko stanje u kome tanko crevo nakon

proboja kroz kolon ili rektum prolazi kroz analni kanal. Prvi slučaj opisao je 1827. godine ser Bendžamin Brodi [1]. Ovo stanje najčešće nastaje spontano ili prilikom povrede karlice [2]. Kod mlađih osoba, ovakvo stanje je najčešće uzrokovano tupom traumom prilikom padova,

Adresa autora: Dr Dragan Vasić, abdominalni hirurg, Univerziteti klinički centar Vojvodine, Klinika za abdominalnu i endokrinu hirurgiju, Novi Sad, Vojvodina, Srbija.

E-mail: drvasic09@gmail.com

penetracijom stranim telom kroz anus ili prilikom dijagnostičkih procedura (endoskopija), te nastanku rascepa u rektumu ili distalnom kolonu i evisceracije visceralnog sadržaja kroz isti. Kod mlađih žena moguće su povrede rektuma prilikom vaginalnog porođaja koje inicijalno nisu primećene i adekvatno zbrinute [3]. Do sada je u literaturi opisano oko 70 slučajeva spontane evisceracije tankih creva kroz rektum gde se kao najčešći uzrok navodi perforacija prolapsa rektuma udružena sa povišenim intraabdominalnim pritiskom. Ostali navedeni uzroci spontane perforacije rektuma ili kolona u literaturi su volvulus sigme, divertikulitis, kolitis i druge promene koje dovode do istanjenja zida creva i njegove rupture [4]. Karcinom rektuma kao uzrok evisceracije opisan je u nekoliko radova, ali ne samostalno već kao entitet udružen sa rektalnim prolapsom. Karcinom rektuma udružen sa utero-vaginalnim prolapsom, kao uzrok perforacije na mestu tumora i posledičnom evisceracijom tankih creva, bez razvoja pneumoperitoneuma, lokalizovanog peritonitisa ili kliničke slike akutnog abdomena, predstavlja izuzetno redak entitet, koji još do sada nije objavljen u našoj literaturi.

Evisceracija tankih creva kroz perforaciju rektuma predstavlja izuzetno retku komplikaciju primarnog oboljenja koja značajno povećava morbiditet i mortalitet. Ukoliko se ne leči, smrtnost je 100% [5].

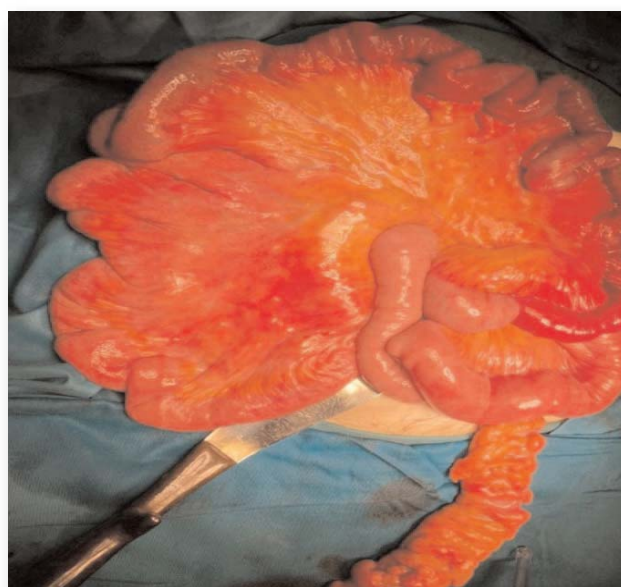
### Prikaz slučaja

Bolesnica starosti 80 godina javlja se u Urgentni centar Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine zbog tegoba u vidu bolova u donjem delu stomaka, mučnine i povraćanja. U anamnezi, bolesnica navodi da je to jutro nakon defekacije uočila sadržaj koji je izašao na anus. Od komorbiditeta bolesnica navodi da leči povišeni krvni pritisak. Unazad par godina ima prolaps materice kroz vaginu, ali se zbog godina odustalo od operativnog lečenja. Negirala je tegobe sa defekacijom u ranijem periodu i opstipaciju, povremeno je primećivala krv u stolici, ali nije išla lekaru zbog toga.

Inicijalno, prilikom kliničkog pregleda, uočen je prolaps približno 50 cm vijuga tankog creva vidljive peristaltike kroz analni otvor. Pored tankih creva uočena je i veća cistokela. Bolesnica nije imala prolaps rektuma kroz analni otvor (slika 1). Inicijalno, u laboratorijskim analizama postoje povišene vrednosti CRP – 118 i leukocita - 13, i blaga anemija. Na osnovu početnog nalaza donosi se odluka o hitnom operativnom lečenju. Nakon urgentne preoperativne pripreme načinjena je eksplotarivna srednja laparotomija. U trbuhu nije nađena slobodna tečnost. U predelu rektosigmoidnog prelaza uočen defekt kroz koje su prolabile tanko crevne vijuge. Nakon reponovanja kroz otvor, tanko crevne vijuge (distalni jejunum i proksimalni ileum) očuvane peristaltike i bez znakova ishemije te se odustaje od njihove resekcije (slika 2).



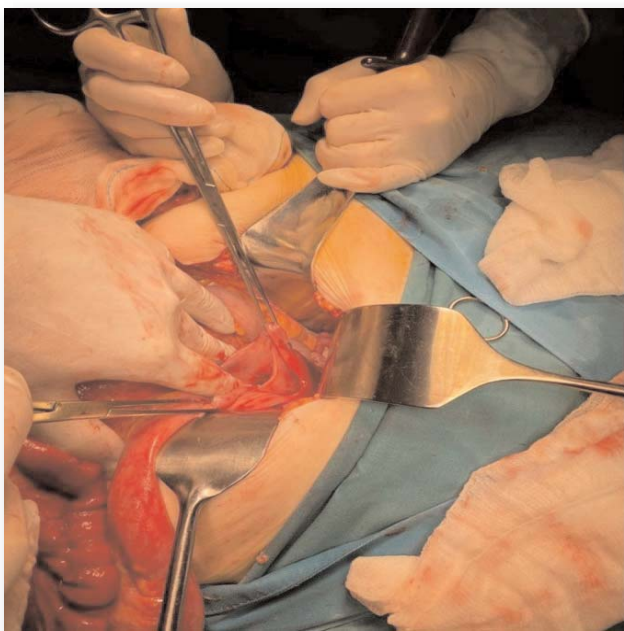
Slika 1. Nalaz prilikom inicijalnog pregleda



Slika 2. Izgled prolabiranih tanko crevnih vijuga nakon reponovanja kroz otvor



Defekt na sigmorektalnom prelazu je istanjenog zida, sa znacima inflamacije/maligne alteracije (slika 3). Na osnovu intraoperativnog nalaza donesena je odluka za resekciju sigmoidnog kolona i gornjeg rektuma po Hartmannu sa formiranjem terminalne kolostome (slika 4).



Slika 3. Mesto otvora na rektosigmoidnom prelazu



Slika 4. Stanje nakon resekcije rektosigmoidnog dela

Intraoperativno je načinjena i peksija uterusa čime je reše prolaps kao mogući etiološki uzrok perforacije udružen zajedno sa tumorom rektuma (slika 5).

Postoperativno bolesnica premeštena na odeljenje Klinike za abdominalnu i endokrinu hirurgiju. Prvog postoperativnog dana započet je per os unos koji je bolesnica dobro tolerisala. Tokom hospitalizacije terminalna kolostoma bila je

funkcionalna. Šestog postoperativnog dana bolesnica je otpuštena na dalje kućno lečenje. U patohistološkoj analizi u poslatom preparatu na sluznici debelog creva nađen je pretežno vilozni adenom sa epitelom sa znacima low and high grade displazije i sa poljima transformacije u dobro do srednje diferentovani adenokarcinom koji pokazuje odlike infiltrativnog tipa rasta pTisN0. Bolesnici je na kontroli 3 nedelje od otpusta predloženo dalje onkološko praćenje koja ona odbija. Na kontroli 3 meseca nakon operativnog lečenja bolesnica je dobila na težini, subjektivno se dobro osećala, negirala je tegobe povezane sa operativnim lečenjem. Zbog godina bolesnice kao i odbijanja onkološkog praćenja odustalo se od uspostavljanja crevne kontinencije-fermenture kolostome.



Slika 5. a) stanje pre i b) posle peksije uterusa

## Diskusija

Kolorektalni karcinom je jedan od najčešćih maligniteta širom sveta [6]. Većina pacijenata sa ovim karcinomom ima simptome kao što su krvarenje iz rektuma, gubitak težine, promene u peristaltici creva, a pojedini pacijenti mogu da imaju i malignu opstrukciju creva [7]. Slične tegobe imaju pacijenti koji imaju prisutan prolaps rektuma/uterusa zbog slabosti mišića poda karlice. Obično se žale na opstipaciju, prisustvo sveže krvi nakon defekacije, tenezme. Pošto se radi o pacijentima starije životne dobi, ovi simptomi se uglavnom povezuju se prolapsom i ovi pacijenti se retko upućuju na dalju dijagnostiku. Retko se prijavljuje povezanost između prolapsa organa karlice i kolorektalnog karcinoma. U retrospektivnoj studiji Rashida i ostalih, praćeno je 70 pacijenata sa rektalnim prolapsom. U toj studiji pacijenti sa rektalnim prolapsom imali su 4,2 puta veći rizik od raka debelog creva (5,7%) u poređenju sa kontrolnom grupom [8]. Udružena sa rektalnim prolapsom, evisceracija vijuga tankog creva kroz rektum je veoma retko hirurško urgentno stanje sa stopom smrtnosti od 42.3% [3].

U istraživanju Wroblekog i saradnika, prijavljen je rektalni prolaps u 22 od 30 slučajeva spontane evisceracije [9]. U radu Morrisa, spontana evisceracija tankog creva kroz rektum se češće javlja kod starijih žena, od kojih neke imaju istovremeno i istoriju prolapsa rektuma i materice [10]. Postoji svega nekoliko objavljenih slučajeva kolorektalnih karcinoma koji su udruženi sa prolapsom rektuma ili materice, a prvi datira iz 2004. godine. Moguće je da je stanje nedovoljno dokumentovano, jer je poslednjih godina bio veći broj izveštaja o ovom konkretnom pitanju.

U studiji Jurića i drugih, između ostalog, bavili su se pretraživanjem objavljene literature sa ključnim rečima "rektalni prolaps" i "rektalni adenokarcinom ili rak". Postoji 75 objavljenih članaka, a detaljnijom analizom ovih članaka i njihovih referenci, uočeno je samo devet relevantnih slučajeva tumora rektuma sa rektalnim prolapsom, a prijavljena su i dva prolapsa sigmoidnog karcinoma. Postojeća literatura o rek-

talnom prolapsu je fokusirana na dijagnozu, tretman i faktore rizika, gde je vrlo malo pažnje posvećeno povezanosti rektalnog prolapsa sa kolorektalnim karcinomom [11].

Iz svega navedenog dolazi se do zaključka da slabost poda karlice i prolapse pelvičnih organa mogu vremenom dovesti do istanjenja zida kolona i rektuma kao i do njegove maligne alteracije sa sledstvenom perforacijom na mestu najvećeg pritiska. Zbog slične kliničke slike kao što je gore navedeno, ova stanja obično ostaju neprepoznata i nelečena u pravom momentu te dolazi do pojave komplikacija sa velikim procentom smrtnosti, kao što je slučaj i kod evisceracije tankog creva [12].

Rezultati lečenja zavise od vremenskog intervala nastanka evisceracije i operativnog lečenja, kao i od samog izbora lečenja. U malom broju opisanih radova, smrtnost pacijenata je 100% ukoliko se ne leči pravovremeno. Ukoliko se leči neoperativno tj. ukoliko se eviscerirani deo creva gurne nazad bez rekonstrukcije defekta na crevo, neposredna postoperativna smrtnost smanjuje se na 46%. Ukoliko se crevo ponovo pravilno pozicionira i defekt na rektumu zbrine, uz dodatak prekrivajuće stome, smanjuje se smrtnost na 23%. Smrtnost kod bolesnika kod kojih je urađena Hartmannova procedura nije zabeležena i koji su pravovremeno zbrinuti nije opisana [3].

## Zaključak

Ovaj prikaz slučaja, kao dodatak postojećoj literaturi ističe važnost ranog prepoznavanja i odgovarajućeg lečenja evisceracije tankog creva. Rana dijagnoza i blagovremeno operativno lečenje u velikoj meri poboljšavaju ishode pacijenata. Takođe, iz navedenih radova i studija, vidi se jasna povezanost između dugogodišnjeg prolapsa pelvičnih organa i tumora pre svega rektuma. Zbog slične kliničke slike ovi tumori u inicijalnom momentu ostaju neprepoznati. Iako se radi o starijim pacijentima sa udruženim komorbiditetima, moguće je da bi pravovremeno lečenje prolapsa rektuma/materice dovelo do manjeg stepena javljanja karcinoma, kao i perforacije sa posledičnom evisceracijom

tankih creva kao komplikacijom sa upečatljivom kliničkom slikom koja predstavlja traumu kako za pacijenta tako i za okolinu. Ovo stanje zahteva urgentno hirurško zbrinjavanje, bez vremena za stabilizaciju bolesnika te je tako i povezano sa visokim mortalitetom.

### Literatura

1. Kunin, N., Le Roy, M.-L., Ollivier, F., Morin-Chouarbi, V. and Verbrackel, L. (2005) Prolapsus rectal avec éviscération transanale aigue du colon sigmoide. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 29, 478-79.
2. Li JZ, Kittmer T, Forbes S, et al. Case report: sigmoid strangulation from evisceration through a perforated rectal prolapse ulcer – an unusual complication of rectal prolapse. 2015; 10: 238-40
3. Farda W, Omar Shaban M, Salem Sadeq M, Mangal H, Hail M, Barakzai S. Evisceration of small bowel through spontaneous perforation of rectum: Casa report and review of literature. *International Journal of Surgery Case Reports* 2021;80
4. M. Kornaropoulos, M.C. Makris, E. Yettimis, A. Zevlas. Transanal evisceration of the small bowel a rare complication of rectal prolapse. *Int. J. Surg. Case Rep.*,19 (2016), pp. 38-40
5. Vincenzi R, Cruz RJ Jr. Transanal small bowel evisceration: an unusual presentation of rectal impalement. *Trauma Emerg Surg* 2008; 34(6): 606
6. 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*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313.
7. Jaffe T, Thompson WM. Large-bowel obstruction in adult: classic radiographic and CT findings, etiology and mimics. *Radiology*, 275(3):651-63
8. Rashid Z, Basson MD. Association of rectal prolapse with colorectal cancer. *Surgery*. 119(1):51-5.
9. Wroblewski DE, Dailey TH. Spontaneous rupture of the distal colon with evisceration of small intestine through the anus: report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 1979 Nov-Dec;22(8):569-72.
10. A.M. Morris, S.P. Setty, B.A. Standage, P.D. Hansen. Acute transanal evisceration of the small bowel: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 46 (2003) pp. 280-1283.
11. Jurić O, Lisica Šikić N, Žufić V, Matak L, Karlo R, Mihanović J. Rectal prolapse as the initial presentation of rectal cancer-A case report. *Front Surg*. 2023 Apr 11;10:1176726. doi: 10.3389/fsurg.2023.1176726.
12. Jeong J, Park JS, Byun CG, et al. Rupture of the rectosigmoid colon with evisceration of small bowel through anus. *Yonsei Med J*. 2000;2013:289-92.



## EDUKACIONI RADOVI

Primljeno: 31. V 2024.  
Prihvaćeno: 6. VI 2024.

## D-MANOZA I PREPARATI BRUSNICE KAO SREDSTVA U TRETMANU NEKOMPLIKOVANIH URINARNIH INFEKCIJA

Biljana Ilić Dimitrijević<sup>1</sup>, Julija Janković<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dom zdravlja Bojnik, Srbija,

<sup>2</sup> Zdravstveni centar Negotin, Srbija

### SAŽETAK

Urinarne infekcije su jedan od najčešćih razloga javljanja izabranom lekaru. Najčešće su uzrokovane bakterijama, te predstavljaju i jedan od najčešćih razloga propisivanja antibiotika. Smatra se da E. coli izaziva preko 80% ovih infekcija. Javljaju se u svim starosnim grupama, češće kod osoba ženskog pola, u odnosu na muški pol. Mogu biti komplikovane i nekomplikovane i mogu zahvatiti različite delove urinarnog trakta. S obzirom na sve veću rezistenciju mikroorganizama, pojavila se potreba za alternativnim terapijskim opcijama u tretmanu nekomplikovanih urinarnih infekcija. Postoji veliki broj dostupnih preparata u širokoj upotrebi, a mi smo se u ovom radu fokusirali na D-manozu i preparate brusnice. Cilj je bio pregled savremeno dostupne literature o efikasnosti ovih preparata. Na osnovu pregleda dostupne literature, zaključili smo da postoje dokazi koji ukazuju na njihovu efikasnost, ali da oni za sada nisu dovoljni da bi se ovi preparati uveli u zvanične preporuke, te ostaje potreba za daljim i detaljnijim istraživanjima.

Ključne reči: urinarne infekcije; prevencija; antimikrobna rezistencija; d-manoza; brusnica.

### SUMMARY

The most common reason to doctor visits are urinary tract infections. Urinary tract infections are mostly caused by bacteria, and they represent one of the main reasons for prescribing antibiotics. The data shows that E. Coli is the causative agent in more than 80% cases. Urinary tract infections can be found in all age groups, but women are more affected than men. Urinary tract infections are often classified into complicated and uncomplicated UTIs and lower or upper and depending on the area of infection. Given the raising antimicrobial resistance, there is a need for alternative therapeutic solutions for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. There are a lot of available alternative preparations in use, but in this paper, we have focused on D-manosis and cranberry. The aim of this work was to review the available scientific literature on the effects of these preparations. Based on available literature we concluded that there are positive results, but that it is not enough for including them in official recommendations, so there is still a need for further and more detailed research.

Key words: urinary tract infections; prevention; antimicrobial resistance; D-manosis, cranberry.

### Uvod

Urinarne infekcije su česte bakterijske infekcije koje se javljaju u svim starosnim grupama, i kod muškaraca i kod žena, a obuhvataju upalu različitih delova urinarnog trakta. Povezane su sa malim morbiditetom, izuzev u specifičnim subpopulacijama. Ove infekcije mogu imati različitu težinu kliničke slike, od nekomplikovanog cistitisa do životno ugrožavajuće urosepse. Urinarne infekcije predstavljaju jedan od najčešćih razloga javljanja izabranom lekaru, kao i jedan od najčešćih razloga propisivanja antibiotika.

Urinarnim infekcijama se bave različite specijalnosti, opšta praksa, internisti, infektolozi, ginekolozi i urolozi. Predstavljaju veliki javno zdravstveni problem širom sveta. Adekvatna dijagnoza zavisi od prisustva simptoma i nalaza urinokulture, ali se u najvećem broju slučajeva dijagnoza postavlja anamnestički i terapija se ordinira empirijski.

Procenjeno je da se javlja oko 150 miliona slučajeva urinarnih infekcija širom sveta [1]. Oko 80% urinarnih infekcija se javlja kod žena [2]. Skoro 1 u 3 žene će imati epizodu urinarne infekcije koja će zahtevati antibiotsku terapiju do 24. godine života, a 40-50% žena će jednom u životu imati jednu epizodu [3]. Infekcije kod

Adresa autora: Dr Biljana Ilić Dimitrijević, lekar, Dom zdravlja Bojnik, Bojnik, Srbija.  
E-mail: bilja.ilic75@gmail.com

muške dece su retke ukoliko nema anatomskih i funkcionalnih anomalija u ranim godinama života, kao i kod devojčica od 2. do 13. godine života [3]. Najčešće se javljaju u populaciji žena 15-29 godina, a do 60. godine starosti su češće kod žena [4]. Rekurentne infekcije takođe doprinose incidenciji i morbiditetu urinarnih infekcija, procenjeno je da će 30% žena iskusiti ponovnu infekciju u roku od 12 meseci od prethodne epizode, iako je tretman bio uspešan [5]. Iako su svi podložni urinarnim infekcijama, povećan rizik za nastanak istih javlja se u populaciji novorođenčadi, trudnica, populaciji starijih, osoba sa povredama kičmene moždine i/ili prisustvom urinarnog katetera, pacijentima sa stečenom imunodeficijencijom (HIV) i sa urološkim abnormalnostima, pacijentima koji boluju od dijabetesa, multiple skleroze [3].

Uretra predstavlja otvor u spoljašnju sredinu za izbacivanje urina, ali takođe može poslužiti mikroorganizmima za ulazak u telo. Bakterije kolonizuju periuretralnu mukozu i kod muškaraca i kod žena, te je kolonizacija uretre i urina česta, ali se ove bakterije u normalnim uslovima speru tokom uriniranja. Kod žena je procenat kolonizacije veći, što se može objasniti anatomskim razlikama. Analni otvor i vagina su blizu otvora uretre, i ova regija je vlažnija kod žena, te je pogodnija za rast bakterija. Ženska uretra je kraća, te je i kolonizacija bešike olakšana, što može objasniti češće javljanje infekcija u ovoj populaciji pacijenata.

Najčešći uzročnik urinarnih infekcija je gram-negativna, fakultativno anaerobna, uropatogena *Escherichia coli* (*E. coli*). Procenjuje se da je ova bakterija uzročnik preko 80% svih urinarnih infekcija [2, 4, 6], a da ostatak izazivaju bakterije vrste *Enterobacteriaceae*, *Proteus* i *Klebsiella*-treći najčešći uzročnik [7]. Među gram-pozitivnim bakterijama, najčešće se sreće *Staphylococcus saprophyticus* [2].

Dijagnoza se u ambulantnim uslovima, primarno postavlja na osnovu dobro uzete anamneze i osnovne laboratorijske analize urina. Dizurija i učestalo mokrenje, sa isključenjem genitalne infekcije, imaju senzitivnost od 80% za tačno postavljanje dijagnoze [8]. Pregledom

urina pozitivni nitriti ili leukocitna esteraza pokazuju verovatnoću postojanja urinarne infekcije, kao i preko 5 leukocita i prisustvo bakterija na mikroskopskom nalazu [8]. Prema našem Nacionalnom vodiču, urinokultura se preporučuje kod rekurentnih infekcija, posebnih populacija i sumnje na komplikovanu infekciju urotrakta. Obrazloženje za ovakav pristup može biti u uskom i predvidivom spektru mikroorganizama koji mogu da izazovu urinarne infekcije, kao i sposobnost pacijenta i lekara da na osnovu simptoma prepoznaju infekciju, zatim postojanje dobrog odgovora na kratkotrajnu antibiotsku terapiju i predvidiva osetljivost na antibiotike izbora kod prvih epizoda urinarnih infekcija.

U svetu je zlatni standard za postavljanje dijagnoze urinarnih infekcija nalaz urinokulture [2]. Veliki nedostatak ove metode je vreme potrebno za dobijanje rezultata, te se terapija uglavnom uvodi empirijski. Prednost ove metode je što se prilikom izrade, radi i antibiogram te se može videti osetljivost uzročnika na antibiotike i ordinirati odgovarajuća terapija, s obzirom na porast antimikrobne rezistencije i veliku verovatnoću rekurentne infekcije i pored dobro ordinirane terapije.

Urinarne infekcije mogu biti infekcije gornjeg ili donjeg urotrakta, kao i komplikovane i nekomplikovane, u zavisnosti od zahvaćene regije i stanja pacijenta. Termin nekomplikovani cistitis se odnosi na izolovanu infekciju bešike i donjeg dela urinarnog trakta, bez simptoma i znakova infekcije gornjeg dela urotrakta i opštih simptoma. Akutni cistitis koji se javlja kod premenopausalnih žena, koje nisu gravidne i nemaju funkcionalne i anatomske anomalije se klasifikuje kao nekomplikovan. Komplikovani cistitis se javlja kod trudnica, imunokompromitovanih pacijenata, pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega, plasiranim urinarnim kateterom i pacijenata sa transplantiranim bubregom. Nelečenje može da dovede do migracije mikroorganizama u više delove urinarnog trakta i infekcije bubrega, odnosno pojave pijelonefritisa, odakle dalje bakterije mogu preći u krv i izazvati septikemiju [5].

Infekcija može biti asimptomatska i simptomatska. Asimptomatska bakteriurija se definiše kao prisustvo  $>10^5$  bakterija/ml urina, sa ili bez piurije, u dve uzastopne urinokulture, bez ispoljavanja simptoma infekcije [2]. Tretman asimptomatske bakteriurije dovodi do pojave simptomatskih urinarnih infekcija, kao i rezistencije na antibiotike, te se ne preporučuje, osim kod trudnica. Zbog izmenjene fiziologije, trudnice su podložnije nastanku pijelonefritisa [6]. Pijelonefritis se smatra jednim od najčešćih uzročnika smrti novorođenčeta širom sveta, a postoji i značajna povezanost sa smanjenom telesnom težinom na rođenju, prevremenim porođajem, carskim rezom i preeklampsijom [2]. Skринing i tretman asimptomatske bakteriurije tokom trudnoće može smanjiti rizik čak do 77% [9]. Faktori rizika za asimptomatsku bakteriuriju su dijabetes kod žena, prethodna urinarna infekcija, niži socioekonomski status, a prevalenca u opštoj populaciji je oko 3.5% [4]. Najčešći simptomi nekomplikovanog cistitisa jesu učestalo mokrenje, urgencija i dizurične tegobe. Kod dece i starijih mogu se javiti inkontinencija, promenjen miris urina kao i nokturija (tabela 1). Ukoliko se jave simptomi poput groznice, povišene telesne temperature, bolova u leđima, mučnine i povraćanja, najverovatnije je došlo do razvoja pijelonefritisa [6].

**Tabela 1.** Simptomi nekomplikovanih urinarnih infekcija

Simptomi	Objašnjenje
<b>Urgencija</b>	Iznenadna i neodloživa potreba za mokrenjem, nastala nadražajem mišića zida mokraćne bešike
<b>Dizurija</b>	Osećaj nelagode, peckanja ili bola prilikom mokrenja
<b>Polakiurija</b>	Često mokrenje, u kratkim intervalima, mala količina urina
<b>Nokturija</b>	Učestalo noćno mokrenje
<b>Inkontinencija</b>	Nemogućnost zadržavanja urina prilikom kašljanja, kihanja ili smeha, zbog gubitka kontrole nad sfinkterom

Rekurentne urinarne infekcije su čest problem kod žena. Predstavljaju dve ili više epizoda simptomatske urinarne infekcije u poslednjih

šest meseci, ili tri i više u poslednjih dvanaest meseci [10].

Diferencijalno dijagnostički u obzir treba uzeti i genitalne infekcije (vaginitis, hlamidija i gonoreja), pogotovo kod seksualno aktivnih žena, s obzirom na to da gorenavedeni simptomi nisu usko specifični za urinarne infekcije [6, 8].

Faktori rizika za nastanak urinarnih infekcija su ženski pol, prethodne infekcije, seksualna aktivnost, korišćenje kontraceptivnih sredstava, vaginalne infekcije, trauma, dijabetes, gojaznost i genetička podložnost, odnosno anatomske abnormalnosti, trudnoća [2, 6]. S obzirom na to da uropatogeni mogu da se nađu u crevima, periretralnoj regiji i vaginalnoj šupljini, bilo koja manipulacija u ovoj regiji može da dovede do premeštanja patogena i nastanka infekcije. Kod žena lakše dolazi do infekcije, zbog gore pomenutih anatomske razlika, odnosno kraće uretre. Učestalost seksualnih odnosa se povezuje sa nastankom urinarnih infekcija, s obzirom na to da je uočeno da se prva epizoda javlja u vreme prvih seksualnih aktivnosti, te je to jedan od glavnih faktora rizika za populaciju žena starosti između 18 i 29 godina [4]. Postkoitalno ponašanje takođe može da doprinese nastanku infekcija, s obzirom na to da postoje saznanja da dijafragma, prezervativi i spermicidi povećavaju rizik, jer remete vaginalnu floru [2]. Žene u postmenopauzi takođe imaju povećan rizik, s obzirom na to da estrogen ima protektivno dejstvo. Niže koncentracije ovog hormona dovode do promene vaginalnog pH i promene vaginalne flore, što olakšava rast i razmnožavanje uropatogena [2]. Prisustvo urinarnog katetera takođe povećava rizik za razvoj nozokomijalnih infekcija urotraktu, pogotovo tokom duže hospitalizacije [2]. Istraživanja pokazuju da kod ženskih osoba obolelih od dijabetesa postoji povećan rizik, što ne važi i za muški pol. Infekcije kod osoba sa dijabetesom se smatraju komplikovanim, jer su ovi pacijenti u povećanom riziku za nastanak potencijalnih teških komplikacija kao što su emfizematozni cistitis i emfizematozni pijelonefritis [3].

S obzirom na sve veći problem antibiotske rezistencije, postoji urgentna potreba za razvoje-

mo novih terapijskih sredstava, u cilju prekida začaranog kruga urinarnih infekcija, rezistentnih mikroorganizama i potencijalne urosepse.

Cilj ovog rada bio je pregled savremeno dostupne literature o ne-antibiotskim tretmanima, D-manozi i brusnici, za koje se pretpostavlja da mogu biti od koristi u prevenciji i lečenju urinarnih infekcija.

### Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno elektronskom pretragom naučnih radova u PubMed bazi podataka (uključujući MEDLINE). Elementarne fraze na engleskom jeziku korišćene za pretragu su sledeće: nekomplikovane infekcije urinarnog trakta, lečenje urinarnih infekcija u ambulantnim uslovima, nekomplikovani cistitis, prevencija urinarnih infekcija, ne-antibiotski preparati i lečenje urinarnih infekcija, antimikrobna rezistencija, D-manoza i urinarne infekcije, brusnica i urinarne infekcije.

Izbor naučnih radova vršen je na osnovu sledećih kriterijuma: da je rad objavljen na srpskom ili engleskom jeziku, da razmatra informacije o lečenju urinarnih infekcija, učestalosti, težini i faktorima rizika za nastanak urinarnih infekcija, da sadrži podatke o najčešćim uzrocima i načinima prevencije urinarnih infekcija, podatke o antimikrobnoj rezistenciji i značaju ne-antibiotskih tretmana urinarnih infekcija, zatim ulogu D-manoze i brusnice u tretmanu i prevenciji urinarnih infekcija.

### NEANTIBIOTSKI TRETMANI

Preterana upotreba antibiotika može da dovede do promena u gastrointestinalnoj i vaginalnoj flori, a mogu imati i toksično dejstvo na jetru i bubrege. Idealno, alternativne terapije bi mogle doprineti borbi protiv antimikrobne rezistencije, ali i povećanju delotvornosti antibiotika. Ovi terapeutici bi trebalo da smanje mogućnost uropatogenih mikroorganizama da izazovu bolest, ciljano delujući na specifične procese u patogenezi nastanka urinarnih infekcija, a bez izazivanja neželjenih efekata.

### D-manoza

D-manoza je monosaharid koji se nalazi u različitim biljkama i bobičastom voću, a u organizmu se sintetiše iz glukoze i ima ulogu u izgradnji glikoproteina. Skoro 90% unete manoze se apsorbira u gornjem delu tankog creva. Ovaj monosaharid se ne metaboliše u organizmu, te se ne skladišti u jetri i drugim organima, već se nepromenjen izlučuje putem bubrega. Oko 60 minuta nakon unosa, nepromenjen stiže u urinarni trakt [11].

Pretpostavlja se da D-manoza sprečava vezivanje uropatogena za uroepitelne ćelije. Postoji velika količina naučnih dokaza koja ukazuje da je tip 1 fimbrija E. coli kritičan faktor virulencije za nastanak urinarnih infekcija [12]. Kada se subjedinična fimbrija tipa 1- FimH zakači za receptore na površini uroepitelne ćelije, dolazi do nastanka inflamatornog odgovora i pojave simptoma [12]. Istraživanja pokazuju da D-manoza može da saturira FimH strukturu i spreči vezivanje E. coli za epitelne ćelije urinarnog trakta [13]. In vitro analize su pokazale da D-manoza ne utiče na metabolizam bakterija i njihov rast, niti da ima uticaj na antibiotsku aktivnost [13]. Do saznanja o mehanizmu delovanja D-manoze, došlo se uglavnom prilikom in vitro istraživanja i istraživanja na animalnim modelima, a s obzirom na to da je uropatogeni soj E. coli najčešći izazivač, ispitivanja su uglavnom fokusirana na ovaj soj. Međutim, novija istraživanja su pokazala da se tip 1 fimbrija može naći i na drugim bakterijama iz familije Enterobacteriaceae, kao što je na primer Klebsiella pneumoniae [13].

Pilot studija sprovedena nad 43 ispitanica sa akutnim nekomplikovanim cistitisom, koje su koristile oralni preparat D-manoze, pokazala je potencijalnu efikasnost u lečenju akutnog cistitisa. Samo dve pacijentkinje nisu imale povlačenje simptoma i bilo je potrebno ordinirati antibiotsku terapiju, dok je kod ostalih zabeleženo značajno smanjenje većine simptoma [14].

Druga pilot studija [15], koja je obuhvatila 60 ispitanica starijih od 18 godina sa rekurentnom urinarnom infekcijom, pokazala je da pored terapijskog, D-manoza može imati i preventivni učinak. Tokom 24 nedelja trajanja tretmana,



80% učesnica bilo je bez urinarne infekcije. Pacijentkinje koje su tretirane antibiotikom, ponovnu infekciju su imale nakon 52,7 dana u proseku, dok je kod pacijentkinja koje su bile na režimu oralne D-manoze, period između dve epizode bio u proseku 200 dana [15].

Još jedno istraživanje koje je obuhvatilo žene sa istorijom rekurentnih urinarnih infekcija, podeljenih u 3 grupe: grupa koja je koristila oralno D-manozu, grupa koja je koristila Nitrofurantoin i grupa bez tretmana, pokazalo je statistički značajno manji broj rekurentnih epizoda kod pacijentkinja koje su koristile oralne preparate, u poređenju sa grupom bez tretmana [16]. Pacijenti iz dve tretirane grupe su imali statistički značajno manji rizik za nastanak rekurentne infekcije tokom trajanja profilaktičkog tretmana u odnosu na grupu bez tretmana. Poređenjem grupe pacijentkinja koje su bile na D-manozi i grupe koja je koristila Nitrofurantoin, nije pronađena statistički značajna razlika. U poređenju dve tretirane grupe, grupa koja je koristila D-manozu imala je manji rizik za nastanak neželjenih događaja u odnosu na grupu koja je koristila Nitrofurantoin [16]. U ovom istraživanju je na nalazima urinokulture najčešće bila izolovana *E. coli*, zatim *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* i *C. freundii*, ali nije bilo razlike između grupa izolovanih mikroorganizama [16].

Istraživanje koje je obuhvatalo pacijente obbolele od multiple skleroze, i muškog i ženskog pola, koji su bili podeljeni u dve grupe, sa i bez katetera, ukazalo je na smanjenje broja urinarnih infekcija prilikom oralne suplementacije D-manozom, tokom perioda od 16 nedelja [17]. Pored smanjenja broja epizoda infekcija, primećena je smanjena učestalost propisivanja antibiotika [17].

Pretpostavlja se da D-manoza u kombinaciji sa ekstraktom brusnice može potencijalno pojačati dejstvo antibiotika. Pilot studija koja je obuhvatala dve grupe ispitanika, onu koja je koristila trimetoprim-sulfometoksazol samostalno i grupa koja je koristila trimetoprim-sulfometoksazol u kombinaciji sa preparatom koji sadrži D-manozu i ekstrakt brusnice, pokazala je značajno smanjenje simptoma kod pacijenata koji

su imali infekciju sojem *E. Coli* koja je rezistentna na trimetoprim-sulfometoksazol [18]. Između grupa, kod pacijenata bez rezistencije, nije bilo razlike [18].

Preliminarna istaživanja pokazuju da D-manoza u kombinaciji sa drugim biljnim preparatima, takođe efikasno smanjuje incidencu rekurentnih epizoda urinarnih infekcija kod žena [19]. Podaci iz meta analize sprovedene 2020. godine pokazuju da D-manoza verovatno može štititi od rekurentnih urinarnih infekcija sa sličnom delotvornošću kao i antibiotici [20]. Post hoc analiza jedne nemačke studije iz 2020. godine, takođe govori u prilog efikasnosti D-manoze kao monoterapije u lečenju nekomplikovanog akutnog cistitisa [21].

Cochrane sistematski pregled literature naglašava da su dokazi o efikasnosti D-manoze u tretmanu i prevenciji akutnih urinarnih infekcija nesigurni i nedovoljni [22].

### **Brusnica (*Vaccinium macrocarpon*)**

Sok od brusnice se tradicionalno koristi za prevenciju urinarnih infekcija. Brusnice se klasifikuju kao funkcionalna hrana zbog prirodno visokog sadržaja jedinjenja kao što su polifenoli, za koje se veruje da imaju antioksidativna svojstva, a samim tim i svojstva koja promovišu zdravlje. Pretpostavka je da ekstrakt brusnice može biti potencijalna alternativa antibioticima u tretmanu nekomplikovanih urinarnih infekcija. Smatra se da sadrži nekoliko grupa flavonoida, konkretno proantocijanidin, antocijanidin i flavonole, zajedno sa fenolnom kiselinom i benzoatima [23]. Za proantocijanidin se veruje da je aktivni sastojak iz brusnice koji sprečava veživanje *E. coli* za uroepitelijum [24], a smatra se da ovakvu ulogu ima i fruktoza [25].

Brusnice se retko konzumiraju sveže, uglavnom se unosi njihov sok, ili sušen plod. Prilikom obrade dolazi do određenog gubitka fitohemikalija, a pripremanjem sokova sa drugim crvenim voćem, njihova koncentracija se dodatno smanjuje. Procenjuje se da se najviše gube antocijanidi i to preko 50% [26].

Jedna pilot studija, pokazala je da konzumiranje ploda brusnice ispoljava anti-adhezivnu

aktivnos protiv *E. coli*, koja traje i do 12 sati [27]. Istraživanje istih autora dalo je slične rezultate nakon konzumiranja ekstrakta i soka brusnice, ali je aktivnost trajala do 9 sati [28].

Duplo slepa, randomizovana studija koja je obuhvatila 359 žena koje su imale elektivnu ginekološku intervenciju sa plasiranjem urinarnog katetera, pokazala je da je konzumiranje kapsula sa ekstraktom brusnice smanjilo učestalost urinarnih infekcija za polovinu [29]. Još jedna duplo slepa, randomizovana studija sprovedena nad grupom žena koja je imala istoriju skorašnje urinarne infekcije, pokazala je da konzumiranje soka od brusnice smanjuje broj epizoda urinarne infekcija [30]. Istraživanje sprovedeno nad 319 studentkinja, je dalo negativne rezultate, odnosno, nije došlo do smanjenja šestomesečne incidence urinarnih infekcija u poređenju sa placebom [31].

Rezultati metaanalize iz 2017. godine sugerišu da bi brusnica mogla da bude dobar, ne-antibiotski pristup prevenciji urinarnih infekcija u populaciji zdravih žena, sa 26% manjim rizikom za ponovno javljanje urinarne infekcije [32].

U kombinaciji sa probioticima, dobijen je pozitivan efekat u prevenciji rekurentnih infekcija, infekcije su trajale kraće, manje subjekata je zahtevalo primenu antibiotika, a srednje vreme trajanja antibiotske terapije je bilo kraće u poređenju sa placebom [33].

U Cochrane sistematskom pregledu literature navodi se da postoje radovi koji ukazuju da postoje dokazi da sok od brusnice smanjuje broj simptomatskih urinarnih infekcija u periodu od 12 meseci, ali takođe ukazuje na postojanje suprotnih dokaza, odnosno da su efekti slabiji nego što se prethodno mislilo [25].

## Zaključak

Na osnovu pregledane literature, zaključili smo da postoje pozitivni rezultati u pogledu efikasnosti D-manoze i brusnice u prevenciji rekurentnih urinarnih infekcija. Ove rezultate treba tumačiti u svetlu relativno malog broja studija sa malim brojem ispitanika. Ne postoje dovoljno čvrsti dokazi o efikasnosti ovih neantibiotskih

tretmana da bi bili uvrstani u rutinske terapijske opcije, kao alternativa antibioticima. Smatramo da su potrebna nova i detaljnija istraživanja sa jasno definisanim dozama i oblicima terapeutskih sredstava, kao i više studija koje će upoređivati efikasnost preparata međusobno i u odnosu na antibiotike, a ne samo u poređenju sa placebom. Potencijalna prednost ovih preparata bila bi ta što je u ovim studijama prijavljivano vrlo malo neželjenih događaja, uglavnom vezanih za gastrointestinalni trakt, a u pojedinim studijama nije zabeležen ni jedan.

U pregledanim istraživanjima postoji velika varijabilnost u koncentracijama suplemenata i njihovih oblika (praškovi, kaspule, tablete, ekstrakti, sokovi), te načinima doziranja. Smatramo da su dalja istraživanja neophodna da bi se došlo do standardizacije doza. Takođe bi trebalo ispitati razlike u bioraspoloživosti u odnosu na formulaciju preparata, da bi se utvrdilo da li to utiče na efikasnost.

U većini istraživanja izolovan je uropatogeni soj *E. coli*, te bi bilo od koristi ispitati efikasnost i na drugim, manje čestim izazivačima urinarnih infekcija, s obzirom da nismo pronašli veliki broj istraživanja koja se bave tom problematikom.

Uprkos tome što se preparati D-manoze i brusnice široko koriste u praksi, sami ili u kombinaciji sa drugim dodacima ishrani, za prevenciju ili tretman rekurentnih urinarnih infekcija, ne postoje zvanične preporuke za njihovu upotrebu od strane evropskih vodiča.

## Literatura

1. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* [Internet]. 2001;183 Suppl 1(s1):S1-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/318850>
2. Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J* [Internet]. 2021;97(1154):803-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139090>
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* [Internet]. 2002;113(1):5-13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01054-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01054-9)

4. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2010;7(12):653–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2010.190n>
5. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020;18(4):211–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-0324-0>
6. Foxman B. Urinary tract infection syndromes. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014;28(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>
7. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000–2009). *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013;13(1):19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-19>
8. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti: Infekcije urinarnog trakta. Ministarstvo zdravlja republike Srbije, Medicinski fakultet univerziteta u Beogradu; 2004.
9. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Libr* [Internet]. 2019;2019(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000490.pub4>
10. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, Graves B, Paterson DL, Harris PNA, et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int* [Internet]. 2022;130(S3):11–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bju.15756>
11. Parazzini F, Ricci E, Fedele F, Chiaffarino F, Esposito G, Cipriani S. Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review). *Biomed Rep* [Internet]. 2022;17(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/br.2022.1552>
12. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, Gong Z, Li Y, Jin Y, et al. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of infection and treatment options. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(13):10537. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241310537>
13. Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections - a narrative review. *Nutr J* [Internet]. 2022;21(1):18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-022-00769-x>
14. Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920–5.
15. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Di Franco C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *J Clin Urol* [Internet]. 2014;7(3):208–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2051415813518332>
16. Kranjčec B, Papeš D, Altarc S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol* [Internet]. 2014;32(1):79–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>
17. Phé V, Pakzad M, Haslam C, Gonzales G, Curtis C, Porter B, et al. Open label feasibility study evaluating D-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn* [Internet]. 2017;36(7):1770–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/nau.23173>
18. Rădulescu D, David C, Turcu F, Spătaru D, Popescu P, Văcăroiu I. Combination of cranberry extract and D-mannose possible enhancer of uropathogen sensitivity to antibiotics in acute therapy of urinary tract infections: Results of a pilot study. *Exp Ther Med* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2020.8970>
19. Genovese C, Davinelli S, Mangano K, Tempera G, Nicolosi D, Corsello S, et al. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *J Chemother* [Internet]. 2018;30(2):107–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/1120009X.2017.1393587>
20. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;223(2):265.e1–265.e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.048>
21. Wagenlehner F, Lorenz H, Ewald O, Gerke P. Why d-mannose may be as efficient as antibiotics in the treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infections—preliminary considerations and conclusions from a non-interventional study. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2022;11(3):314. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11030314>
22. Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Libr* [Internet]. 2022;2022(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013608.pub2>
23. González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry polyphenols and prevention against urinary tract infections: Relevant considerations. *Molecules* [Internet]. 2020;25(15):3523. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25153523>
24. Gbinigie OA, Spencer EA, Heneghan CJ, Lee JJ, Butler CC. Cranberry extract for symptoms of acute, uncomplicated urinary tract infection: A systematic review. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2020;10(1):12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10010012>
25. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Libr* [Internet]. 2012;2014(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001321.pub5>
26. Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A, Kris-Etherton P, Howell A, Manach C, et al. Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Adv Nutr* [Internet]. 2013;4(6):618–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.3945/an.113.004473>

27. Liu H, Howell AB, Zhang DJ, Khoo C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess bacterial anti-adhesive activity in human urine following consumption of a cranberry supplement. *Food Funct* [Internet]. 2019;10(12):7645–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/c9fo01198f>
28. Kaspar KL, Howell AB, Khoo C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the bacterial anti-adhesion effects of cranberry extract beverages. *Food Funct* [Internet]. 2015;6(4):1212–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/c4fo01018c>
29. Foxman B, Cronenwett AEW, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(2):194.e1-194.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.003>
30. Maki KC, Kaspar KL, Khoo C, Derrig LH, Schild AL, Gupta K. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016;103(6):1434–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.116.130542>
31. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011;52(1):23–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq073>
32. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr* [Internet]. 2017;147(12):2282–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3945/jn.117.254961>
33. Koradia P, Kapadia S, Trivedi Y, Chanchu G, Harper A. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2019;17(9):733–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2019.1664287>

# UPUTSTVO AUTORIMA

## Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Okružne podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, pregledne radove po pozivu, prethodna saopštenja, aktuelne teme, stručne radove, prikaze slučajeva, edukacione radove, radove iz istorije medicine i zdravstva, bioetike i sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i apstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao suplementum.

## Priprema rada

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

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

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

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

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

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

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u obliku zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr.  $^{99}\text{Tc}$ , IL-6, O<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, CD<sub>8</sub>).

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

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na imejl Okružne podružnice SLD-a Leskovac: podrucnica.sldle@gmail.com

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

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

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu. U složenim organizacijama navodi se ukupna hijerarhija (npr. Univerziteti klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija; Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona i imejl adresu autora zaduženog za korespondenciju.

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

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

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

**Prevod sažetka na engleski jezik.** Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, pu-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Literatura.** Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

#### **Primeri citiranja:**

Standardni članak iz časopisa:

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

Organizacija kao autor:

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

Nijedan autor nije dat:

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

Volumen sa suplementom:

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

Knjiga:

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

Poglavlje u knjizi:

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

Disertacija:

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

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

Početna stranica/web site:

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

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

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

**Tabele.** Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Wordu. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnoj listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

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

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

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

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

**Obim rukopisa.** Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3000 reči.

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

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

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

Radove slati na adresu:

Okružna podružnica SLD Leskovac  
Glavni i odgovorni urednik  
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
Imejl: [podruznica.sldle@gmail.com](mailto:podruznica.sldle@gmail.com)  
16000 Leskovac, Rade Končara 9

## LISTA ZA PROVERU

### OPŠTA UPUTSTVA

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

### PRVA STRANICA

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

### SAŽETAK (100-250 reči)

#### Originalan rad:

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

#### Prikaz bolesnika:

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

### Summary (100-250 words)

#### Original article:

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

#### Case report:

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

### TEKST RADA

#### Originalan rad (do 5.000 reči):

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

#### Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
  - Prikaz bolesnika
  - Diskusija
  - Literatura (Vankuverski stil)
- Saopštenje ili rad iz istorije medicine  
(do 5.000 reči)

### PRILOZI

#### Tabele (Word):

- Tabela 1.

#### Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

#### Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

#### Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

### SLANJE RADA

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

### AUTORSKA IZJAVA

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



Okružna podružnica SLD Leskovac

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

16000 Leskovac

Rade Končara 9

### IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI RADA

Autor:

Koautor/i:

Naziv rada:

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

Potpis i adresa autora:

CIP - Каталогизacija u publikaciji  
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.11)

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

Dostupno i na: <http://www.sld-leskovac.com/publikacije.html>.

Tromesečno. - Je nastavak: Zbornik radova - Podružnica Srpskog  
lekarskog društva u Leskovcu = ISSN 0351-6512

ISSN 0352-4825 = Apollinem medicum et Aesculapium

COBISS.SR-ID 8421890





[www.sld-leskovac.com](http://www.sld-leskovac.com)  
E-mail: [podruznica.sldle@gmail.com](mailto:podruznica.sldle@gmail.com)