



Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва



**Монографије научних скупова
Академије медицинских наука
Српског лекарског друштва**

Волумен 11, број 1, 2023.

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР ИЗДАВАЧКЕ ДЕЛАТНОСТИ АМН СЛД

Главни и одговорни уредник

Павле Миленковић

Заменик главног и одговорног уредника

Нада Димковић

Чланови

Милена Божић

Зоран Ваџић

Слободан Голубовић

Драгослава Ђерић

Видосава Ђорђевић

Обрад Зелић

Мирослава Јашовић Гашић

Марина Јовановић

Небојша Јовић

Зоран Латковић

Маријан Новаковић

Јован Поповић

Власник и издавач

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Председник

Светолик Аврамов

Секретар редакције

Сара Јањић

Уредништво и администрација

Џорџа Вашингтона 19, 11 000 Београд

Монографије научних скупова АМН СЛД
Волумен 11, број 1, 2023.

**ПРИСТУПНА ПРЕДАВАЊА
ЧЛАНОВА АКАДЕМИЈЕ МЕДИЦИНСКИХ
НАУКА СЛД ИЗАБРАНИХ 2022. ГОДИНЕ**

Уредник
Проф. др Љубица Ђукановић

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Београд, 2023.

Наслов књиге

Приступна предавања чланова Академије медицинских наука СЛД изабраних 2022. године

Издавач

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, Београд

За издавача

Проф. др Светолик Аврамов

Уредник

Проф. др Љубица Ђукановић

Рецензенти

Рецензију радова овог броја, поред чланова Уређиваког одбора, урадили су: проф. др Милена Божић, проф. др Милан Бреберина, проф. др Видосава Ђорђевић, проф. др Обрад Зелић, проф. др Слободан Илић, проф. др Мирослава Јашовић Гашић, проф. др Невена Калезић, проф. др Алекса Марковић, проф. др Вера Поповић Бркић, проф. др Слободан Савић, проф. др Драгослав Стаменковић, проф. др Небојша Станковић.

Лектор за српски језик

Александра Боковић

Лектори за енглески језик

Ана Миловановић

Мирко Рајић

Компјутерска припрема и дизајн

Александра Миловановић

Штампа

“Lapressing”, Лајковац

Тираж

300 примерака

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека Србије, Београд

61(082)

ПРИСТУПНА предавања чланова Академије медицинских наука СЛД изабраних 2022. године / уредник Љубица Ђукановић. - Београд : Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, 2023 (Лајковац : Lapressing). - 262 стр. : илустр. ; 25 cm. - (Монографије научних скупова АМН СЛД ; вол. 11, бр. 1, 2023)

Тираж 300. - Стр. 9: Предговор / Љубица Ђукановић. - Библиографија уз сваки рад. - Summaries.

ISBN 978-86-6061-159-0

а) Медицина -- Зборници

COBISS.SR-ID 133478153

Издавање монографије помогло је
Удружење дечјих и превентивних стоматолога Србије.

Уређивачки одбор им искрено захваљује на сарадњи и подршци.

Садржај

Предговор	9
<i>Зоран Алексић</i> РАНИ ГУБИТАК КОШТАНОГ ТКИВА И ОЧУВАЊЕ АЛВЕОЛАРНОГ ГРЕБЕНА	11
<i>Александра Бараћ</i> НОВИ ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИЈУМИ ЗА ГЉИВИЧНИ РИНОСИНУЗИТИС И НОВЕ МЕТОДЕ ЗА ОТКРИВАЊЕ ГЉИВА У СИНУСИМА.....	29
<i>Андреј Вељковић</i> НОВИ АСПЕКТИ УЛОГЕ КСАНТИН ОКСИДАЗЕ У КАНЦЕРОГЕНЕЗИ. ДА ЛИ СМО НА ПРАГУ НОВОГ ТЕРАНОСТИЧКОГ МАРКЕРА?	59
<i>Милан Милисављевић</i> МИКРОМОРФОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПЕРФОРАНТНИХ ГРАНА СРЕДЊЕ МОЖДАНЕ АРТЕРИЈЕ И ЊИХОВ КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ	79
<i>Синиша Мирковић</i> ПРОТОКОЛ СТАБИЛИЗАЦИЈЕ И РЕТЕНЦИЈЕ ДОЊЕ ТОТАЛНЕ ПРОТЕЗЕ МИНИ ДЕНТАЛНИМ ИМПЛАНТАТИМА	105
<i>Јасна Михаиловић</i> НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ ДИФЕРЕНТОВАНОГ КАРЦИНОМА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ.....	123
<i>Сандра Пекић Ђурђевић</i> НОВИНЕ У НЕУРОЕНДОКРИНОЛОГИЈИ У ПОСЛЕДЊИХ 25 ГОДИНА – ФОКУС НА ХИПОФИЗИ	153
<i>Наташа Петронијевић</i> БИОМАРКЕРИ У ПСИХИЈАТРИЈИ – ОД АНИМАЛНИХ МОДЕЛА ДО КЛИНИЧКИХ ИСТРАЖИВАЊА	175

<i>Зоран Радовановић, Александар Ђермановић</i> ЕКСТРАЛЕВАТОРНА АБДОМИНОПЕРИНЕАЛНА ЕКСЦИЗИЈА – МЕТОД ИЗБОРА У ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА СА НИСКИМ КАРЦИНОМОМ РЕКТУМА	195
<i>Александар П. Симић</i> САВРЕМЕНА ХИРУРГИЈА БЕНИГНИХ ОБОЉЕЊА ГОРЊЕГ ДИГЕСТИВНОГ СИСТЕМА.....	209
<i>Душица Симић</i> ПРОЦЕНА ПАРАМЕТАРА ЗА ОТКРИВАЊЕ ОТЕЖАНОГ ДИСАЈНОГ ПУТА КОД ДЕЦЕ УЗРАСТА ОД 3-6 ГОДИНА	233
<i>Сњежана Чолић</i> АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЈА ЗУБА КАО АЛТЕРНАТИВА АКТУЕЛНИМ ТЕРАПИЈСКИМ РЕШЕЊИМА РЕХАБИЛИТАЦИЈЕ ЗУБНОГ НИЗА	251

Предговор

У овом броју „Монографије научних скупова АМН СЛД“ објављују се приступна предавања ванредних чланова Академије медицинских наука Српског лекарског друштва изабраних 2022. године. Академија објављује приступна предавања својих чланова од избора 2004. године са циљем да се трајно забележе резултати научноистраживачког рада новоизабраних чланова и тимова са којима су та истраживања спроведена.

Аутори радова су одабрали да прикажу или резултате својих најновијих истраживања или преглед резултата истраживања посвећених теми којом су се највише бавили током последњих година. Новоизабрани чланови Академије су стручњаци из различитих области медицине и стоматологије па то објашњава широк спектар тема њихових приступних предавања. Похвале рецензената, истакнутих чланова Академије, као и наведени аутоцитати радова објављених у водећим националним и интернационалним часописима потврђују вредност резултата приказаних истраживања.

На позив новоизабраним члановима да доставе текстове својих приступних предавања, који им је упутило Председништво Академије и Уређивачки одбор „Монографије научних скупова АМН СЛД“, одазвало се дванаест ванредних чланова. Свима њима захваљујемо на труду и одговорности и верујемо да ће они, као и сви остали новоизабрани чланови, својим радом обогатити активности Академије.

Београд, 10. октобар 2023.

Проф. др Љубица Ђукановић

РАНИ ГУБИТАК КОШТАНОГ ТКИВА И ОЧУВАЊЕ АЛВЕОЛАРНОГ ГРЕБЕНА

Зоран Алексић

Универзитет у Београду, Стоматолошки факултет, Клиника за пародонтологију и оралну медицину, Београд

Сажетак

Постекстракциона рана у алвеоларном гребену представља посебан изазов у свакодневној клиничкој пракси. Описани су многобројни хируршки протоколи дизајнирани за очување нивоа коштаног алвеоларног гребена након екстракције зуба. Међутим, не постоје јасне научно доказане смернице или препоруке у погледу употребе одређене врсте биоматеријала или хируршке процедуре. Експериментална и клиничка истраживања показују да након губитка зуба долази до значајне редукције алвеоларног гребена и стварања неповољних услова за накнадну протетски вођену уградњу имплантата. Рани губитак коштаног ткива представља резултат физиолошке фазе моделовања кости током зарастања ране. Уградњом имплантата у истом акту са екстракцијом зуба није доказано спречавање раног губитка алвеоларне кости. Са друге стране, доказано је да употреба коштаног трансплантата и имплантата доприноси модулацији ткивних интеракција при контролисаном зарастању екстракционе ране и самим тим успорава контракцију гребена.

Основни задатак наших истраживања базира се на процени вредности и ефикасности примене коштаног ксеногених препарата у улози пунилаца са циљем очувања што повољнијих вертикалних и хоризонталних димензионих односа алвеоларног гребена након екстракције зуба. Рекапитулирајући претходно наведене ставове као и током клиничке примене терапијског концепта у виду презервације постекстракционих рана коштаном хетеротрансплантатом бовиног порекла долазимо до закључка да се употребом пуниоца остварује позитиван терапијски ефекат у циљу редукције коштане ресорпције резидуалног алвеоларног гребена. Ксеногени заменик бовиновог порекла служи као подлога за стварање коштаног ткива, али не убрзава физиолошки процес формирања нове кости. Димензија алвеоларног наставка као и контура гребена боље је очувана у пределу презервираних екстракционих рана у поређењу са непрезервираним ранама које су остављене да спонтано зарастају.

Кључне речи: презервација, постекстракциона рана, губитак коштаног ткива

Увод

Губитак коштаног ткива који настаје као последица зарастања екстракционих рана, представља важну тему истраживања, научне дискусије и посебан изазов у свакодневној клиничкој пракси. Пре него што је уградња имплантата постала доступна, физиологија и обрасци зарастања коштаних дефеката након вађења зуба често су били занемарени. Данас је јасно доказано да губитак зуба не представља само следствени недостатак зубног ткива, већ је праћен и алтеративним променама интегритета околних коштаних и меких ткива [1]. Сматра се да у првих годину дана долази до редукције ширине резидуалног алвеоларног гребена за око 50% [2]. Овај губитак коштаног волумена након екстракције, чини протетски вођену уградњу имплантата изазовнијом, утиче на осеоинтеграцију као и на функционални и естетски резултат крајњег протетског рада [3].

Сходно томе, превенција или минимизирање губитка алвеоларне кости олакшава све даље кораке стоматолошке терапије и један је од главних циљева савремене стоматологије [4, 5].

Анатомски и хистолошки аспект

Унутрашњи зид алвеоле сачињен је од танког слоја компактне кости и назива се права алвеоларна кост. Дебљине је од 0,2–0,4 мм и у њу су усидрена Шарпејева влакна, повезујући периодонтални лигамент са алвеоларном кости и цементом зуба. Стога, као и код цемента корена и периодонталног лигамента, ова ламеларна кост је структура која искључиво зависи од присуства зуба те се она постепено ресорбује након екстракције зуба [6].

Остали део алвеоларне кости (спонгиоза и спољашња компакта која облаже вилице на површинама према усној дупљи и вестибулуму) назива се потпорна алвеоларна кост.

Букална ламела алвеоларне кости је редовно тања од лингвалне/палатиналне ламеле и састоји се скоро у потпуности од праве алвеоларне кости. Катаболичке промене након екстракције зуба су инициране ресорпцијом праве алвеоларне кости тј. последица су престанка снабдевања крвљу од стране периодонталног лигамента, што следствено доводи до значајне активности остеокласта и смањења висине букалног коштаног зида у поређењу са лингвалним/палатиналним зидом [7]. Након вађења зуба ресорпција праве алвеоларне кости, која облаже постекстракциону рану, одвија се током првих 8 недеља зарастања [8, 9].

Истовремено, интензивна остеокластична активност на спољашњој површини фаџијалне и оралне кости изазива смањење хоризонталне димензије гребена [10].

Зарастање ране

Процес зарастања ране треба схватити као способност оштећеног ткива да се репарира сложеним биолошким процесом и може се поделити у три фазе: инфламаторна, пролиферативна и фаза моделовања тј. ремоделовања кости.

Инфламаторна фаза се карактерише процесом стварања крвног угрушка и миграцијом инфламаторних ћелија. Непосредно након вађења зуба долази до крварења и рана се пуни крвљу. Током прва 72 сата долази до формирања крвног угрушка, чиме се врши притисак на озлеђене крвне судове и зауставља крварење. Велики број инфламаторних ћелија мигрира у рану да би „очистио“ место пре него што почне да се формира ново ткиво. Комбинација инфламаторних ћелија, васкуларних капилара и незрелих фибробласта, формира гранулационо ткиво.

Како рана постаје стерилнија, гранулационо ткиво се постепено замењује провизорним матриксом везивног ткива који је богат колагеним влакнима, и почиње пролиферативна фаза процеса зарастања ране. Пролиферативна фаза се такође може поделити на два сегмента – формирање провизорног везивно-ткивног матрикса и формирање незреле влакнасте кости. Од треће недеље зарастања почиње стварање остеогеног незрелог ткива у рани. У провизорни матрикс продиру ћелије задужене за формирање коштаног ткива и крвни судови. Новоформирана влакнаста кост окружује крвни суд, формирајући примарни остеон. Овако слабо калцификовано, младо коштаног ткиво, не запажа се на рендгенском снимку. После шест до осам недеља од вађења зуба, на рендгенском снимку се виде знаци стварања коштаног ткива што одговара фази депоновања минералне компоненте.

Моделовање и ремоделовање кости је трећа и последња фаза процеса зарастања постекстракционе ране. Моделовање кости се дефинише као промена облика и архитектуре кости, док се ремоделовање кости дефинише као промена без следствене промене облика и архитектуре кости. Замена влакнасте кости ламеларном кости или коштаном сржи представља ремоделовање кости, док ресорпција кости која се одвија на зидовима алвеоле доводи до димензионалних промена алвеоларног гребена и представља резултат моделовања кости. Ремоделовање кости код људи може трајати неколико месеци и показује значајну варијабилност

Рани губитак коштаног ткива и очување алвеоларног гребена

међу појединцима, док се око две трећине процеса моделовања дешава у прва 3 месеца зарастања резултирајући квалитативним и квантитативним смањењем димензије гребена на месту безубог региона [2, 10].

Показало се да густина васкуларних структура и макрофага полако опада од 2. до 4. недеље после екстракције зуба, ниво остеокластичне активности се полако смањује током периода од 4 недеље, док активност остеобласта достиже врхунац између 6. и 8. недеље и остаје скоро стабилна у даљем процесу зарастања [9].

Класификација дефекта

Расположивост кости је главни предуслов за безбедну и предвидљиву уградњу имплантата [11]. Да би се донела одлука о одговарајућој хируршкој процедури, расположив коштани гребен мора бити пажљиво процењен како клиничким прегледом тако и уз помоћ тродимензионе радиографије кости.

Прву класификацију дефекта коштаног ткива дао је Сиберт [12]:

класа 1: губитак кости је превасходно у хоризонталној димензији

класа 2: губитак кости је предоминантно у вертикалној димензији

класа 3: комбиновани хоризонтални и вертикални губитак коштаног ткива

Једнофазна/симултана терапија је индикована код дефекта класе 1 када постоји довољна висина кости за уградњу имплантата са одговарајућом примарном стабилношћу, а регенеративне аугментационе процедуре намењене су за увећање хоризонталне димензије кости. Код дефеката класе 2 и 3, у зависности од количине потребног вертикалног увећања, обично се спроводи одложени двофазни приступ.

Процедуре увећања коштане масе такође се могу узети у обзир када се имплантати постављају имедијантно у постекстракционе ране. Хемерле и сар. [13] су класификовали дефекте екстракционих рана на:

I класа: екстракциона рана која има све очуване коштане зидове

II класа: екстракциона рана која поседује маргиналне дехисценције или фенестрације букалног коштаног зида

III класа: екстракциона рана која поседује изражене дехисценције букалног зида након екстракције зуба.

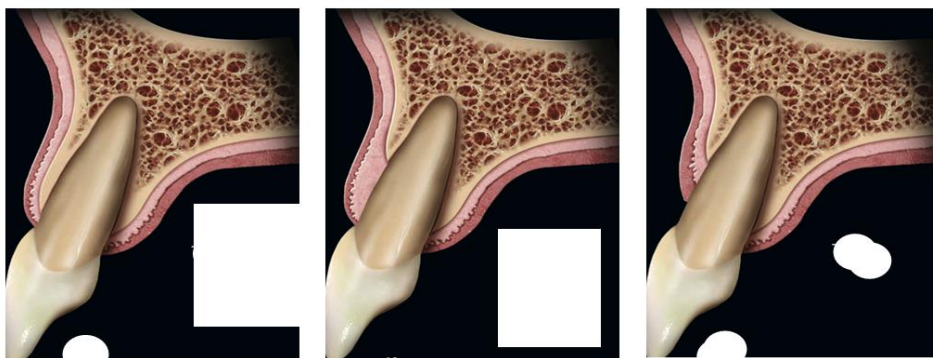
Једнофазна процедура је обично индикована за дефекте I и II класе, док је код великих дефеката III класе индикован одложен двофазни приступ.

Класификацију која укључује и стање меких ткива дају Елиан и сар. [14], наводећи да за сваки тип постоји присутан ризик од фацијалних рецесија након вађења зуба.

Тип 1 представља најидеалнији случај где је очувана целокупна димензија коштаног зида заједно са меком ткивом.

Тип 2 су мање идеалне екстракционе ране јер је присутна маргинална дентоалвеоларна дехисценција лабијалне коштане ламеле.

Тип 3 екстракционе ране дефинишу дефекти са израженим фацијалним рецесијама које указују на обострани губитак чврстог и меког ткива (Слика 1).



Тип 1

Тип 2

Тип 3

Слика 1. Класификација дефекта екстракционе ране

Фактори који утичу на степен димензионалних промена

Имедијантна уградња имплантата

Сматрало се да би имедијантна уградња имплантата у екстракциону рану могла да спречи промену моделовања ткива након губитка зуба. Међутим, експерименталне и клиничке студије нису могле да документују валидност ове хипотезе [15].

Присуство праве алвеоларне кости и периодонталног лигамента око зуба представља највероватније објашњење зашто зуби могу да подрже танке коштане зидове док имплантати то не успевају. Права алвеоларна кост је способна да опстане у тањим димензијама од алвеоларних или базалних костију јер периодонтални лигамент пружа функционални стимулус, као и нутритивни и ћелијски извор за њено одржавање [16].

Према класификацији предложеној на Трећој Консензус ИПИ конференцији, протоколи за имедијантно и рано постављање имплантата (тип 1 и 2) су назначени као најпогоднији терапијски поступци након екстракције зуба поштујући захтев да је букална ламела ширира од 1 мм како би се одржала стабилна висина кости [17]. Имплантати постављени у постекстракционе ране са мање од 1 мм букалне дебљине/размака између кости и имплантата имају већи ризик од настанка дехисценција, као и веће укупне хоризонталне и вертикалне ресорпције алвеоларног гребена [18].

Атрауматско вађење зуба

Процес вађења зуба се може описати као ампутација ткива која доводи до функционалних, психолошких, постуралних и локалних промена. Вађење зуба је трауматичан и инвазиван поступак и током његовог тока долази до оштећења меких ткива, оштећења или уништења васкуларних структура и пресецања главних влакана пародонталног лигамента [7, 19].

Хируршка траума изазвана вађењем зуба може бити ограничена минимално инвазивним хируршким захватима [20, 21]. Такви поступци имају за циљ да спрече ширење зидова алвеоле и самим тим њихову фрактуру. У ту сврху се не препоручује употреба кљешта за луксацију зуба применом силе према букалним - палатиналним/лингвалним зидовима алвеоле. Исто тако, пинцете не би требало да изводе ротационе покрете, пошто је облик попречног пресека корена ретко кружан. Тренутно је доступно неколико нових хируршких инструмената, који промовишу минимално инвазивно вађење зуба. Перियोноми и вертикални системи за вађење зуба су међу инструментима који се најчешће користе у ове сврхе.

Периотоми су инструменти дизајнирани да пресеку влакна пародонталног лигамента са мезијалне и дисталне стране зуба, како би се олакшала и побољшала ефикасност елеватора корена. Вертикални системи за вађење зуба су, с друге стране, дизајнирани да повлаче коренове у вертикалном смеру и на тај начин избегну било какво оштећење зидова алвеоле. У обе горе описане технике, не врши се притисак на букални коштани зид; међутим, такве технике су ефикасне само за конусне или праве коренове. Ако ове технике нису применљиве, препоручује се раздвајање дуж уздужне осе корена у оро-фацијалном правцу како би се смањио притисак на букални коштани зид и омогућило одвојено уклањање фрагмената корена [22].

Примарно затварање ране

Затварање ивица ране представља примарни фактор за регенерацију коштаног ткива јер обезбеђује несметано окружење за зарастање. Идеално затварање ивица ране треба да буде релативно пасивно и без напетости. На овај начин се смањује ризик од експонирања мембране, контракција ране, формирање и реорганизација колагених влакана, реепителизација и нелагодност код пацијената. Стога се зарастање примарном интенцијом препоручује код презервација постекстракционе ране са циљем одложене уградње имплантата (тип 3 и 4).

Да би се осигурало примарно затварање, пре операције треба проценити присуство адекватне димензије меког ткива. У случајевима када је присутна инсуфицијентна димензија, препоручено је задебљање меких ткива.

Технике очувања гребена - презервација/аугментација гребена

Резултати студија показују да се контракција гребена након вађења зуба може смањити када се комбинује са коштаним трансплантатима и/или употребом баријерних мембрана [23, 24]. Експерименталне студије на моделу паса су показале да постављање коштаних супституената у свежу екстракциону рану није инхибирало процесе моделовања и ремоделовања коштаног ткива након вађења зуба. Доказано је да графт подржава *de novo* формирање кости, посебно у кортикалном региону на месту екстракције, са чим у вези су димензија и профил алвеоларног гребена боље очувани [20, 23].

Средином 1980-их, принципи вођене ткивне регенерације су примењени у пародонталној хирургији, на основу раних студија Мелчера [25],

Рани губитак коштаног ткива и очување алвеоларног гребена

који је развио концепт употребе баријерних мембрана за „вођење“ биолошког процеса зарастања рана.

Ове ране експерименталне студије показују да искључивање инвазије меког ткива у шупљину коштаног дефекта уз употребу баријерних мембрана омогућава ћелијама са регенеративним потенцијалом да мигрирају тј. ћелијама порекла пародонталног лигамента или коштане сржи, како би подстакле пародонталну регенерацију.

Заснован на истом биолошком принципу, развија се концепт вођене коштане регенерације који представља механичко искључење меких ткива из попуњавања коштаног дефекта. На овај начин се стварају услови да ћелије са остеогеним потенцијалом колонизују рану. Кључни прогностички фактор за успешност терапије представља довољно простора испод баријерне мембране како би се омогућила регенерација коштаног ткива. У зависности од морфологије дефекта, овај простор се може аугментирати графтом у виду партикула или блока. Различити биоматеријали, природни и/или синтетички, развијени су, истражени и коришћени као трансплантати за процедуре одржавања постојећег нивоа и увећања коштане масе.

Регенеративни материјали

Баријерна мембрана помаже у стабилизацији крвног угрушка, једног од најважнијих фактора који утиче на зарастање ране, омогућавајући неопходан физички простор. Угрушак садржи мноштво цитокина, фактора раста и сигналних молекула који помажу у регрутовању ћелија за промовисање зарастања. Штавише, крвни угрушак је важан за формирање гранулационог ткива и касније формирање кости [26].

Мембране морају испунити специфичне критеријуме за промовисање регенерације кости безубог гребена, као што су биокомпатибилност, својства оклузије ћелија, интеграција са ткивом домаћина, капацитет одржавања простора, и као такве могу бити нересорптивне и ресорптивне. Експандиран политетрафуроетилен (е-ПТФЕ) је најчешће коришћени материјал за нересорптивне мембране у клиничким процедурама [27]. е-ПТФЕ мембране су флексибилне са спољашњом порозном структуром која омогућава интеграцију ткива и унутрашњим оклузивним слојем који обезбеђује механизам баријере. Састоје се од хемијски стабилног и биолошки инертног полимера који је отпоран на микробиолошку и ензимску деградацију и не изазива никакве имунолошке реакције. Да би се побољшао капацитет одржавања простора, између два слоја е-ПТФЕ се поставља тиганијумска подлога, која даје

крутост и ојачава структуру мембране. Ове неразградиве баријерне мембране захтевају другу хируршку интервенцију да би се уклониле. Овај недостатак, заједно са великом појавом послеоперативних компликација као што је експонирање мембране и следствена бактеријска контаминација, ограничио је њихову клиничку употребу и довео до развоја и шире употребе ресорптивних мембрана.

Биоресорптивне мембране морају бити изграђене тако да реакције ткива током процеса њихове ресорпције или биоразградње буду минималне, као и да не утичу на исход регенерације кости. На тржишту се могу наћи природне мембране од ксеногеног колагена тип I или III. Брзина ресорпције колагених мембрана је директно повезана са степеном умрежавања колагена. Васкуларизација и биодеградација хемијских и ензимски умрежених колагених мембрана су спорије. За разлику од умрежених, неумрежен свињски колаген типа I и III показује добру интеграцију ткива (без уочљивих реакција страног тела), брзу неоангиогенезу и скоро потпуну биоразградњу 4 недеље након имплантације.

Ресорптивне мембране могу бити и на бази синтетских полимера, укључујући полиуретан, полиглактин, полилактичну киселину, полигликолну киселину, полиортоестер, полиетилен гликол и различите комбинације полилактичне и полигликолне киселине.

Углавном због недостатка крутости и одрживог просторног капацитета, биоресорптивне мембране имају тенденцију да колебају и тиме смање простор доступан за регенерацију кости. Овај проблем се обично превазилази употребом коштаног графтова/заменика испод мембране који обезбеђују простор за раст ткива и касније формирање кости.

Стога, данас у стоматологији за очување алвеоларног коштаног гребена доминирају биоресорптивне баријерне мембране под условом да се користе са адекватним графтом који одржава простор, јер се релативно лако примењују током операције, имају низак ризик од компликација у случају дехисценције меких ткива и не захтевају другу хируршку процедуру за њихово уклањање.

Коштани графтови и коштани заменици

Велики избор биоматеријала је коришћен и тестиран, укључујући аутологну кост, коштане заменике (алотрансплантате, ксенографте и алопластичне материјале), аутологне производе добијене из крви и биоактивне агенсе [28]. Није могуће назначити који тип хируршке

Рани губитак коштаног ткива и очување алвеоларног гребена

процедуре или биоматеријала је најпогоднији за очување волумена постекстракционих рана, али свакако треба предложити употребу комбинације баријерним мембранама и кошганих графтова, као и хируршке процедуре са елевацијом режња и примарно затварање ране у случају одложене уградње имплантата.

Аутогени кошгани трансплантати су историјски били златни стандард у терапији регенерације коштаног ткива јер имају добро документована остеоиндуктивна, остеоиндуктивна и остеогена својства. У операцијама које за циљ имају очување алвеоларне кости, аутогена кост се користи у партикулама или у виду блок трансплантата. Партикуларни кошгани трансплантати се обично узимају са интраоралних донор места. Они немају чврсту и потпорну структуру и не пружају самостални капацитет одржавања простора. Монокортикални блок аутоген трансплантати, због одличног капацитета одржавања простора, индиковани су код великих дефеката гребена код којих постоји потреба за вертикалном аугментацијом кости. Уобичајена места интраоралног донора су мандибула у пределу браде или подручја узлазног рамуса, док су уобичајена места екстраоралног донора илијачни гребен или калота. Могу се користити у комбинацији са баријерним мембранама или сами, и захтевају фиксацију за место гребена примаоца помоћу мини шрафова како би се избегли микропокрети током зарастања. Главни недостаци аутогенних графтова су морбидитет повезан са њиховим узимањем и висока стопа ресорпције коју је могуће значајно успорити када се комбинују са мембраном или са ксенотрансплантатом.

Алогени графтови су кошгани трансплантати узети са кадавера и обрађени замрзавањем или деминерализацијом и замрзавањем. Деминерализовани лиофилизоване кошгани алографти (*DFDBA*) показали су остеоиндуктивна као и остеоиндуктивна својства услед ослобађања кошганих морфогенетских протеина (*BMP*). Ови алографти се обично користе у комбинацији са баријерним мембранама по принципима вођене кошгане регенерације.

Ксенографти су биоматеријали животињског порекла, углавном говећег или свињског. Ови материјали се депротеинизују да би се у потпуности уклонила органска компонента и на тај начин избегла било каква имуногена реакција. Овај хемијски процес чува оригиналну архитектуру кости и неоргански минерални састав, који обезбеђује остеоиндуктивна својства биоматеријала. Различите претклиничке и клиничке студије показују њихову безбедност и ефикасност као кошганих заменика за аугментационе процедуре [29].

Алопластични материјали су синтетичке замене за кост које укључују различите комбинације калцијум фосфата што даје другачије физичке особине и стопе ресорпције. Комбинација хидроксиапатита и бета-трикалцијум фосфата (бета-ТКФ) обезбеђује функцију подлоге (хидроксиапатит) као и остеокондуктивна својства (бета-ТКФ). Ови биоматеријали се углавном испоручују у облику гранула и увек их треба користити у комбинацији са заштитним мембранама.

Употреба аутогених коштаних партикула не успорава нити модификује физиолошки процес природне ремоделације кости који се јавља на коштаном зидовима након вађења зуба. Насупрот томе, употреба ксенотрансплантата са много споријом стопом ресорпције показала је значајно боље очување зидова постекстракционих рана у односу на места која нису презервирана. Стога, коштани заменици са ниском стопом ресорпције су веома популарни када се фаворизује стабилност запремине коштаних зидова. Хистолошки, ове грануле ксенотрансплантата су интегрисане и потпуно окружене новоформираном кости.

Радна хипотеза

Анализирајући податке из литературе као и на основу клиничког искуства везаног за проблеме постекстракционе ресорпције гребена и формирање различитих деформитета, намеће се хипотеза о могућим правцима истраживања.

У циљу добијања што јаснијих података о ефектима примене коштаног ксеногеног трансплантата бовиног порекла, а у циљу очувања што повољнијих димензионих односа алвеоларног гребена након екстракције зуба, формиран је методолошки концепт који обухвата клиничко истраживање на Клиници за пародонтологију и оралну медицину Стоматолошког факултета у Београду. Клиничка истраживања на хуманом материјалу подразумевају прецизну, клиничку верификацију димензионих промена коштаног ткива резидуалног гребена пре и после примењене процедуре.

У истраживање се укључују пацијенти код којих постоји индикација за екстракцијом два зуба са леве и десне стране горње вилице. Екстракција зуба врши се по принципима претходно објашњеног атрауматског вађења зуба. Графт који се састоји од партикула ксеногеног материјала бовиног порекла се поставља у једну постекстракциону рану. Контралатерални дефект остаје непрезервиран, омогућавајући крвном утрушку простор да испуни празну алвеолу. Букални и лингвални режањ се затим репозиционирају и обе ране зарастају примарном интенцијом. У

Рани губитак коштаног ткива и очување алвеоларног гребена

постоперативном периоду пацијентима се преписују антибиотици (Амоксицилин капс. 0.5, 4x1 или Еритромицин код пацијената алергичних на пеницилин) у трајању од 7 дана. За испирање уста пацијенти користе локални антисептик - 0.12% раствор хлорхексидина, два пута у току дана. Конци се уклањају седмог дана од операције.

Контролни прегледи екстракционих рана се врше другог, седмог и четрнаестог дана, као и првог, другог, трећег и четвртог месеца након операције.

Четири месеца након примарне хируршке интервенције приступа се секундарном хируршком захвату у оквиру којег се, након одизања мукопериосталног режња, грађуисаном пародонталном сондом верификују димензионе промене коштаног ткива алвеоларног наставка. Из региона третираних алвеола узима се биоптички материјал ради хистолошке анализе новоформираног коштаног ткива. Биопсија се изводи специјалним трепаном, по лонгитудиналној оси алвеоларног гребена, а непосредно након тога - у оквиру истог хируршког захвата се уграђују ендоосеални имплантати.

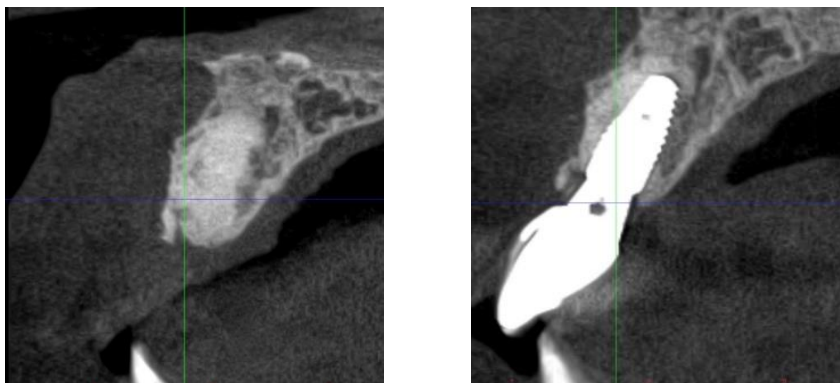
Радиографисање се обавља у следећим интервалима:

- непосредно након екстракције зуба (у циљу дефинисања димензија постекстракционог дефекта кости)
- четири недеље, 60 дана, 90 дана и 120 дана од екстракције ради процене и прецизног дефинисања димензионих промена алвеоларног гребена након екстракције зуба.

Дискусија

Моделовање кости након екстракције једног зуба резултира ресорпцијом букалног и палатиналног/лингвалног коштаног зида, док су проксималне области добро подржане пародонталним лигаментом суседних зуба и не показују губитак коштане масе [2]. Такав образац ресорпције кости резултира морфологијом дефекта са два зида код фенотипа са танким коштаном зидом, односно дефекта са три зида код букалног коштаног зида дебљине веће од 1 мм [30]. Као што је раније речено, студије показују да се почетна остеокластична активност смањује након 8 недеља, док остеобластична активност остаје висока што пружа повољне услове за регенеративне процедуре. Стога, код фенотипа танког коштаног зида треба сачекати почетну и физиолошку фазу моделовања

кости након екстракције, како би се олакшале регенеративне процедуре кости.



Слика 2. Са леве стране: *Cone-beam computed tomography (CBCT)* снимак три месеца након екстракције зуба и презервације постекстракционе ране. Са десне стране: *CBCT* снимак непосредно након уградње имплантата (четири месеца након екстракције зуба).

Овај протокол је усвојен за рано постављање имплантата, где се користи период зарастања од 4 до 16 недеља пре уградње имплантата, и препоручен је као терапија избора на местима која показују прогресиван образац ресорпције кости, као што је фенотип танког коштаног зида [17]. Протокол за имедијантну уградњу имплантата може се препоручити код дефеката са дељим коштаним и мекоткивним предњим зидом где се очекује да ће моделовање кости након екстракције бити минимално.

Није пронађена значајна корелација између дебљине меког ткива и дебљине коштаног зида. Код фенотипа са дељим коштаним зидовима, алвеола представља самостални коштани дефект, који фаворизује урастање прогениторних ћелија из зидова коштаног дефекта и околне коштане сржи. Стога, код дељих коштаног фенотипова, димензије меког ткива остају готово непромењене током зарастања [5, 24]. Ово је у супротности са фенотипом танког коштаног зида, код којег се димензије меког ткива могу увећати и до седам пута након зарастања, што је феномен познатији као “спонтано задебљање меког ткива”. Може се претпоставити да брзо ресорбујућа танка букална ламела фаворизује урастање меког ткива због његове високе стопе пролиферације. Ово спонтано задебљање меког ткива код фенотипа танког коштаног зида нуди неколико предности током уградње имплантата. Прво, спонтано мекоткивно зарастање обезбеђује повећану количину кератинизоване слузокоже, што олакшава примарно затварање режња и фаворизује регенерацију кости.

Друго, спонтано задебљани волумен меког ткива може смањити потребу за додатним пресађивањем меког ткива, ограничавајући морбидитет и трошкове лечења. Међутим, напоменуто спонтано задебљање ткива може да прикрије прави обим основног дефекта кости током клиничког прегледа и може касније да доведе клиничаре у заблуду о избору одговарајућег протокола лечења.

Закључак

Током протекле две деценије постало је очигледно да се промене димензија након екстракције зуба неизбежно јављају услед ресорпције праве алвеоларне кости као структуре зависне од присуства зуба и сродних фактора као што су недостатак функционалног стимулуса и недостатак васкуларног снабдевања крвљу због одсуства пародонталног лигамента и генетских информација [6]. Екстракцијом зуба покреће се хроничан, кумулативни патолошки процес који резултира обимним губитком коштаног ткива и редукцијом како вертикалне тако и хоризонталне димензије резидуалног алвеоларног гребена.

Уопштено говорећи, очување тј. презервација постекстракционих рана је индикована ако имедијантна или рана уградња имплантата није изводљива због индикација специфичних за пацијента или место. Специфичне индикације везане за пацијенте су да су премлади (старост < 20 година) или да је лечење одложено из медицинских, финансијских или социјалних разлога. Индикације специфичне за место су повезане са величином дефекта кости на месту екстракције. Екстензивни дефекти захтевају делимитично зарастање кости како би се касније постигла довољна примарна стабилност имплантата у исправном тродимензионалном положају. Примена тзв. пунилаца алвеоле доприноси модулацији ткивних интеракција при контролисаном зарастању екстракционе ране.

Литература

1. Araujo MG, da Silva JC, de Mendonca AF, Lindhe J. Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. Clin Oral Implants Res 2015; 26(4):407-12.
2. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. Int J Periodontics Restorative Dent 2003; 23:313-23.
3. Buser D, Wittneben J, Bornstein MM, Grutter L, Chappuis V, Belser UC. Stability of contour augmentation and esthetic outcomes of implant-supported single crowns in the esthetic zone: 3-year results of a prospective study with early implant placement postextraction. J Periodont 2011; 82:342-9.

4. Lang NP, Pun BL, Lau IKY, Li KY, Wong MM. A systematic review on survival and success rates of implants placed immediately into fresh extraction sockets after at least one year. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23(Suppl. 5):39-66.
5. Sanz I, Garcia-Gargallo M, Herrera D, Martin C, Figuero E, Sanz M. Surgical protocols for early implant placement in post-extraction sockets. A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23(Suppl. 5): 67-79.
6. Araujo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol* 2000 2015; -68:12-34.
7. Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 809-18.
8. Hammerle CH, Araujo MG, Simion M, Osteology Consensus G. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23 (Suppl. 5):80-2.
9. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol* 2008; 35:630-69.
10. Tan WL, Wong TWL, Wong MCM, Lang, NP. A systematic review of postextraction alveolar bone dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research* 2012; 23 (Suppl. 5):1-21.
11. Vignoletti F, Matesanz P, Rodrigo D, Figuero E, Martin C, Sanz M. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clinical Oral Implants Research* 2012; 23(Suppl. 5):22-38.
12. Seibert JS. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Part II. Prosthetic/periodontal interrelationships. *Compend Contin Educ Dent* 1983; 4:549-62.
13. Hämmerle CH, Jung RE, Yaman D, Lang NP. Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: A report of twelve consecutive cases. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19:19-25.
14. Elian N, Cho SC, Froum S, Smith RB, Tarnow DP. A simplified socket classification and repair technique. *Pract Proced Aesthet Dent* 2007; 19(2):99-104; quiz 106.
15. Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J. Hard tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *J Clin Periodontol* 2004; 31:820-8.
16. Hurzeler MB, Zuhr O, Schupbach P, Rebele SF, Emmanouilidis N, Fickl S. The socket-shield technique: a proof-of-principle report. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 855-62.
17. Hammerle CH, Chen ST, Wilson TG Jr. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19 Suppl:26-8.
18. Buser D, von Arx T, ten Bruggenkate C, Weingart D. Basic surgical principles with ITI implants. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11(Suppl):59-68.
19. Buser D, Chen ST, Weber HP, Belser UC. Early implant placement following single-tooth extraction in the esthetic zone: biologic rationale and surgical procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008; 28:441-51.
20. Araujo MG, Lindhe J. Ridge alterations following tooth extraction with and without flap elevation. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20:545-9.

21. Muska E, Walter C, Knight A, Taneja P, Bulsara Y, Hahn M, Desai M, Dietrich T. Atraumatic vertical tooth extraction: a proof of principle clinical study of a novel system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116: e303-e310.
22. Kher U, Tunkiwalla A. Surgical technique for socket shield procedure. *Clin Dent Rev* 2020; 4:13. <https://doi.org/10.1007/s41894-020-00080-0>
23. Araujo MG, Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss collagen: a 6-month study in the dog. *Clin Oral Impl Res* 2009; 20:433-44.
24. Kalsi AS, Kalsi JS, Bassi S. Alveolar ridge preservation: why, when and how. *Br Dent J* 2019; 227(4):264-74.
25. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 1976; 47:256-60.
26. Lekovic V, Camargo P, Klokkevold PR, Weinlander M, Kenney EB, Dimitrijevic B. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol* 1998; 69(9):1044-9.
27. Lekovic V, Kenney EB, Weinlander M, Dimitrijevic B. A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol* 1997; 68:563-70.
28. Steigmann L, Di Gianfilippo R, Steigmann M, Wang HL. Classification Based on Extraction Socket Buccal Bone Morphology and Related Treatment Decision Tree. *Materials (Basel)*. 2022; 15(3):733.
29. Di Stefano DA, Orlando F, Ottobelli M, Fiori D, Garagiola U. A comparison between anorganic bone and collagen-preserving bone xenografts for alveolar ridge preservation: systematic review and future perspectives. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2022; 44 (1):24.
30. Chen ST, Buser D. Clinical and esthetic outcomes of implants placed in postextraction sites. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24Suppl:186-217.

EARLY BONE LOSS AND RIDGE PRESERVATION FOLLOWING TOOTH EXTRACTION

Zoran Aleksić

University of Belgrade, School of Dental Medicine, Clinic of Periodontology and Oral Medicine, Belgrade, Serbia

A fresh extraction socket in the alveolar ridge represents a special challenge in everyday clinical practice. Numerous surgical protocols have been described in order to maintain the alveolar ridge level after the tooth extraction. However, there is no scientific evidence in regard to the use of a specific type of biomaterial or surgical procedure. Studies in humans and animals have shown that, following tooth loss, the alveolar

ridge becomes markedly reduced, which leaves unfavorable conditions for the subsequent prosthetically guided implant therapy. Early bone resorption is the result of the physiological phase of bone modeling during wound healing. Attempts made to counteract such ridge diminution by installing implants in the fresh extraction sockets have not prevented early alveolar bone loss. On the other hand, it has been demonstrated that bone grafting procedures can modulate tissue interactions during the process of wound healing and thus slows down ridge contraction.

The aim of our research study is to evaluate the efficacy of using bovine-derived xenograft as a filler in order to maintain vertical and horizontal dimensions of the alveolar ridge after tooth extraction. Summarizing the previously stated views, together with our clinical application of bovine bone minerals for the preservation of extraction sockets, we can conclude that the use of grafting procedures achieves a positive therapeutic effect in reducing bone resorption. The placement of bovine bone xenograft in the alveolar socket serves as a scaffold for tissue modeling but does not enhance new bone formation. In comparison with the non-grafted sides, the dimension of the alveolar process as well as the contour of the ridge is better preserved in grafted sites.

Keywords: alveolar socket, bone grafting, ridge preservation

Проф. Др Зоран Алексић
Клиника за пародонтологију и
оралну медицину
Улица др Суботића 4
11000 Београд
dr.zoran.aleksic@gmail.com

НОВИ ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИЈУМИ ЗА ГЉИВИЧНИ РИНОСИНУЗИТИС И НОВЕ МЕТОДЕ ЗА ОТКРИВАЊЕ ГЉИВА У СИНУСИМА

Александра Бараћ

Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за инфективне и тропске болести, Београд, Србија

Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд, Србија

Сажетак

Увод Инхалација спора гљива присутних у ваздуху може бити окидач за настанак алергија или инфекција респираторног тракта. Недостаци бриса слузнице носа као методе за детекцију гљива у синусима условили су развој нових метода. Циљ истраживања је развој нових и поузданих метода за индукцију, узорковање, и обраду синоназалног секрета добијеног лаважом (ИСНС_Л) и индукованог синоназалног секрета добијеног аспирацијом (ИСНС_А) из синуса код пацијената са хроничним риносинузитисом (ХРС) и сумњом на присуство гљивичног риносинузитиса (ГРС).

Методe Спроведена је хибридна студија, комбинација клиничког експеримента и студије серије случајева. Студијску групу са ХРС чинили су пацијенти: (1) код којих није извршен претретман (ПТ) и тоалета носног кавума пре узорковања (група ХРСПТ-) и (2) код којих је извршен ПТ и тоалета пре узорковања (група ХРСПТ+).

Резултати Извршена је класификација налаза гљива у синусима према клиничким и лабораторијским налазима на: физиолошки налаз (колонизација/микробиом синуса) и патолошки налаз. Као резултат студије дефинисан је ГРСиндекс уз помоћ којег је могуће интерпретирати позитиван налаз гљива на: 1) физиолошко стање (колонизација/микробиом) – један позитиван налаз гљива у синусима методом бриса; и 2) патолошко стање – један позитиван налаз гљива у синусима применом ИСНС_А или два узастопна позитивна налаза гљива у синусима применом ИСНС_Л.

Закључак Примарни корак ка лечењу ГРС је правилна дијагностика. За успостављање тачне и правовремене дијагнозе најважнија је примена новодизајнираних сензитивних метода за доказивање гљива у синусима, као и употреба формираних критеријума за интерпретацију њиховог налаза у физиолошким и патолошким стањима.

Кључне речи: гљиве, гљивични риносинузитис, хронични риносинузитис, методе, индукција синоназалног секрета, аспирација, лаважа

Увод

Гљиве су убиквитарни еукариотски микроорганизми који опстају и као сапрофити и као инвазивни микроорганизми [1]. Последњих деценија гљиве се сврставају у групу водећих узрочника инфективних болести код људи [2, 3]. С обзиром на присутност резервоара гљива у целокупном човековом животном простору, а посебно у ваздуху, оне су чести изазивачи обољења горњих и доњих делова респираторног тракта. Због специфичне грађе, као и неефикасног хуманог имунског одговора, за разлику од високе ефикасности код бактерија и вируса, гљиве често доводе до хроничних инфекција респираторног тракта, али и до алергијских стања [2, 4].

Најчешћи узрочници инфекција и алергијских стања респираторног тракта су гљиве које припадају родовима *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria* и *Fusarium*. Величина гљивичних спора варира у зависности од врсте. Од величине спора зависи примарно место колонизације респираторног тракта гљивама. Партикуле дијаметра до 10 μm пролазе горње партије респираторног тракта и заустављају се у горњим деловима плућа, најчешће у бронхијама. Најситније честице (5-10 μm) продиру до најнижих партија плућа, до бронхиола и алвеола [5]. У респираторном тракту владају тамни, влажни и топли услови, идеални за размножавање плесни у плућима. Један број мањих спора, али и спора димензија 10 до 100 μm бива заустављен у синусима, носном кавуму, фаринксу и ларинксу и ту стварају депозите [6-9].

Детекција гљива у респираторном тракту је кључна за правовремено започињање и позитиван исход лечења [10, 11].

Сигуран доказ за присуство гљива у респираторном тракту је детекција гљивичних елемената у бронхијалном аспирату (бронхоалвеоларном лавату, индукованом секрету синуса, или ткиву мукозе синуса и назалних полипа (НП) применом патохистолошких и/или миколошких метода) [12-13]. Иако се гљиве могу изоловати из назалног секрета здравих људи, њихово присуство у назалном секрету не представља увек дијагностички критеријум за дијагнозу гљивичних инфекција у горњим партијама респираторног тракта [14]. Стандардна микробиолошка анализа клиничких узорака горњих партија респираторног тракта у циљу детекције гљива и бактерија подразумева: (1) узимање бриса слузнице носа, односно, узорковање назалног секрета са слузокоже носа, (2) засејавање узетог материјала на хранљивим подлогама и (3) идентификацију изолованог микроорганизма [15]. Несензитивне и неспецифичне методе за детекцију гљива у синусима са ниском позитивном предиктивном вредношћу, као што је брис, представљају водећи проблем у дијагностици гљивичних инфекција синуса [16]. Узорци узети стандардним памучним

брисом (што је најчешћи метод узорковања) нису репрезентативни. Та врста бриса има могућност узорковања само садржаја са површине слузнице носног кавума, што је без дијагностичког значаја [17]. Низак проценат детекције гљива у брису слузнице носа у циљу дијагностике гљивичних инфекција синуса је у лошој корелацији са клиничким и радиолошким налазима код пацијената са сумњом на гљивични риносинуситис (ГРС) [15, 18]. Досадашња истраживања су потврдила низак проценат позитивних налаза гљива, те се сматра да број доказаних ГРС овом методом представља само врх леденог брега [17, 19].

Коришћење једноставних, јефтиних и репродуцибилних дијагностичких модела за детекцију гљива у доњим партијама респираторног тракта за формирање нових дијагностичких модела за узорковање клиничког материјала из горњих делова респираторног тракта и детекцију гљива може имати важне импликације на утврђивање значаја присуства гљива у синусима у физиолошким и патолошким условима, а тиме правовремену дијагнозу ГРС и спречавање развоја алергијских стања или инвазивне гљивичне инфекције (ИГИ) [20].

Идеја истраживања је да се у циљу ране и правовремене дијагностике гљивичних инфекција респираторног тракта развију нове и поуздане методе за индукцију, узорковање, и обраду индукованог синоназалног секрета добијеног лаважом (ИСНС_Л) и индукованог синоназалног секрета добијеног аспирацијом (ИСНС_А) из синуса код пацијената са хроничним риносинуситисом (ХРС) и са сумњом на присуство ГРС. Циљ студије је и да се интерпретира значај позитивног налаза на гљиве у физиолошким и патолошким стањима.

Методe

Спроведена је хибридна студија, комбинација (1) клиничког експеримента и (2) студије серије случајева. Студијску групу ХРС су чинили пацијенти: (1) код којих није извршен прегретман (ПП) и тоалета носног кавума пре примењених метода узорковања (група ХРСПП-); (2) код којих је извршен ПП и тоалета носног кавума пре примењених метода узорковања (група ХРСПП+). Студија је спроведена у четири установе: Клиника за ОРЛ и МФХ, Клинички центар Србије (КЦС), Клиника за алергологију КЦС, Центар за радиолошку дијагностику, Стоματοлошки факултет Универзитета у Београду и Институт за микробиологију, Медицински факултет Универзитета у Београду. У студији су учествовали пацијенти са ХРС дијагностиковани у складу са препорукама "ЕПОС 2012" [21].

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинуситис и нове методе

Критеријуми за укључивање у студију. За улазак у студију било је потребно да пацијенти испуњавају све мајор и најмање два минор критеријума.

Мајор инклузиони критеријуми: 1) пацијенти >16 год; 2) тегобе присутне ≥ 12 недеља; 3) позитиван налаз компјутерске томографије (ЦТ) синоназалних шупљина (задебљање мукозе синуса/ хиператенуација/промене у синусима); 4) дуготрајна терапијска употреба антибиотика/кортикостероида (≥ 12 недеља); 5) имунокомпетентност; 6) одсуство ИГИ, пацијенти који нису користили топикалну или системску антигљивичну или кортикостероидну терапију ≤ 4 недеље пре укључења у студију.

Минор инклузиони критеријуми: 1) бол/притисак у пределу синуса/главобоља; 2) назална конгестија; 3) фетор, или смањен/потпун изостанак мириса; 4) анамнестички податак о присуству назалног секрета (цурење из носа, или сливање низ задњи зид ждрела); 5) риноскопски/ендоскопски налаз (НП, инфламација/хипертрофија слузокоже, присуство муцина).

Студију је одобрио Етички комитет Клиничког центра Србије (5030/5) и Етички комитет Медицинског факултета Универзитета у Београду (29/ВИ-3). Сви пацијенти су потписали формулар информисаног пристанка за учествовање у студији.

Дизајн студије. Група ХРС је прошла кроз две фазе студије:

1. Клиничко-епидемиолошки део: Пацијенти су попуњавали клиничко-епидемиолошке упитнике: (а) визуелно аналогну скалу (ВАС); (б) „Sino-nasal-outcome test“ (SNOT-22); (ц) општи социодемографски упитник, затим је урађен (д) алерголошко-лабораторијски и (е) ринолошки преглед.
2. Радиолошко-миколошки део: Пацијентима је урађено ЦТ снимање параназалних синуса, узорковање, миколошка обрада и анализа ИСНС_Л и ИСНС_А и назални брис. Код болесника групе ХРСПТ- и ХРСПТ+ су примењиване исте методе узорковања, али под измењеним условима. Групи ХРСПТ- није рађен ПП и тоалета носног кавума пре узорковања, док је групи ХРСПТ+ рађен ПП. Урађено је узорковање клиничког материјала из синуса: (а) брис слузнице носа (стандардна метода) и применом ново-испитиваних метода за ИСНС, (б) лаважа/ИСНС_Л и (в) аспирација/ИСНС_А. Клинички материјали из синуса су обрађени модификованим протоколом за обраду ИСНС_А и

испитано присуство гљива стандардним микробиолошким методама (култивација).

Студијске групе

1. Група ХРСПТ-: Пацијенти са позитивним налазом гљива у ИСНС_А су чинили ХРСГ+/ПП- групу, а пацијенти са негативним налазом гљива ХРСГ-/ПП- групу.
2. Група ХРСПТ+: Пацијенти са позитивним налазом гљива у ИСНС_Л и/или ИСНС_А су чинили ХРСГ+/ПП+, а пацијенти са негативним налазом гљива ХРСГ-/ПП+ групу.

У циљу формирања дијагностичког протокола за ГРС извршена је корелација лабораторијског налаза БСН, ИСНС_А, ИСНС_Л и ИСНС_комб (примена и ИСНС_А и ИСНС_Л) са клиничким и епидемиолошким подацима, како би се дефинисали клинички дијагностички критеријуми за ГРС. На основу налаза гљива у ИСНС дефинисани су критеријуми: (1) физиолошки налаз (микробиом синуса) или (2) патолошки налаз (инфекција/алергија).

Раствори за инхалацију и индукцију синоназалног секрета. Коришћен је хипертонични физиолошки раствор (7% NaCl) (Апотека КБЦ Звездара, Београд, Србија) који представља муколитичко средство смањивањем вискозности непурulentног и пурулентног мукуса. Хипертонични NaCl повећава активност цилија горњих партија дисајних путева, брзину кретања мукуса у бронхијама и олакшава избацивање садржаја из синуса.

Такође је коришћен спугасол (диптиотреитол 1,4%), снажан муколитик који садржи сулфидрилне групе (СХ) и користи се за обраду вискозног муцина, добијеног аспирацијом из синуса пацијената (*Oxoid, Basingstoke, Hampshire, UK*).

Апаратура за узорковање и обраду узорка ИСНС. Коришћен јемукус екстрактор (*Ultramed, Египат*) који служи за стерилну колекцију аспирираног садржаја из синуса ради даље микробиолошке дијагностике. Састоји се од стерилне затворене посуде капацитета 25 мл и две мекане ПВД цеви лоциране на супротним крајевима посуде. Једна цев садржи наставка за прикључивањена аспиратор, а друга цев без наставка служи за узорковање ИСНС. Током екстракције мукуса (аспирације) пацијент је у лежећем положају, са главом нагнутом за 30 степени уназад. Цев се кроз ноздрву уводи мануелно у синусе под углом од 90 степени.

ПАРИ-СИНУС инхалатор (*PARIGmbH, Немачка*) је специјално дизајниран инхалатор за инхалацију синуса. Инхалација кроз сваку ноздрву појединачно траје пет минута и врши се са 5мл хипертоничног

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинузитис и нове методе физиолошког раствора (7% NaCl), док је пацијенту квадрипедалном положају. Квадрипедални положај олакшава дренажу садржаја из параназалних синуса.

За аспирацију садржаја из синуса је коришћен портабилни аспиратор (*Miniaspeed Portable Aspirator Plus, USA*) сукционе снаге 18 л/мин. На цев аспиратора је постављан мукус екстрактор у којем се вршила колекција садржаја из синуса.

Лабораторијске дијагностичке процедуре. Коришћене су следеће процедуре:

1. Кожне пробе на инхалаторне алергене (*skin prick test*) је коришћен у сврху дијагностике хиперсензитивности на инхалаторне алергене. Коришћен је сет од 15 алергена, са позитивном пробом (хистамин) и негативном пробом (физиолошки раствор) (*Alk-Abello, Данска*). Кожна преосетљивост је код свих испитаника тестирана методом убода.
2. Концентрација укупних имуноглобулин Е (ИгЕ) антитела (Ат) у серуму је мерена *ELISA* методом (*EuroimmunAG, Немачка*) из узорака серума пацијената, по упутству произвођача. Резултати за концентрацију су тумачени као: (1) негативан (<100 *iU/ml*), (2) ниско позитиван (100-500 *iU/ml*); (3) позитиван (500-1000 *iU/ml*) и (4) високо позитиван (>1000 *iU/ml*).
3. Концентрација специфичних анти-гљивичних ИгЕ Ат за смешу гљивичних алергена (*Aspregillusfumigatus, Cladosporium herbarum, Alternaria alternata, Penicillium notatum*) из узорака серума пацијената је одређивана *RIDA Allergy screen* тестом (*R-Biopharm, Darmstadt, Немачка*), по упутству произвођача. Резултат је тумачен као: (1) негативан (<0.35 *iU/ml*; класа 0); (2) умерено значајно повишене вредности (0.35 – 3.5 *iU/ml*; класа од 1 до 2) и (3) висок значајно повишене вредности (>3.5 *iU/ml*; класа од 3 до 6).

Клиничке дијагностичке процедуре. Пацијенте је прегледао специјалиста оториноларингологије предњом риноскопијом помоћу спекулума. Бележено је присуство следећих параметара: (1) едем, (2) инфламација/едем/крусте, (3) пре/постназални дрипи (4) присуство НП.

Компјутеризована томографија (ЦТ). Пацијентима је урађен ЦТ главе и параназалних шупљина. Визуелизовани су фронтални, максиларни, сфеноидни и етмоидни синуси. Бележени су подаци: (1) дензитет садржаја у

синусима изражену у ХУ, (2) испуњеност синуса (3) задебљањем слузоукоже синуса [18].

Методe узорковања клиничког материјала из максиларних синуса. Пацијентима су урађене микробиолошке анализе из клиничког материјала узоркованог на 4 начина: 1) брис слузнице носа, 2) ИСНС_Л, применом хипертоног физиолошког раствора и директним избацавањем садржаја на хранљиву миколошку подлогу, 3) ИСНС_А, инхалацијом хипертоног физиолошког раствора и аспирацијом садржаја из синуса.

Лаважа индукованог синоназалног секрета (ИСНС_Л). Пре ИСНС_Л пацијентима су брисом детаљно обрисани носни кавуми како би се смањила могућност контаминације и повећала вероватноћа узорковања садржаја директно из синуса. Затим је помоћу стерилисаног распршивача у сваку ноздрву распршиван хипертони раствор $NaCl$ по 3 пута. Након распршивања спреја пацијенти су снажним издувавањем кроз нос избацили садржај на миколошке подлоге, посебно за сваку ноздрву. ИСНС_Л је рађена два пута, у размаку од 7 дана, а позитивним налазом је сматран налаз истог изолата у оба поновљена узорка.

Аспирација индукованог синоназалног секрета (ИСНС_А). Након инхалације сваке ноздрве појединачно, муџин из синуса је узоркованаспирацијом, у лежећем положају, са главом забаченом уназад, под углом од 30° . ИСНС_А је стерилно узоркован помоћу мукус екстрактора. Аспирација је учињена посебно за леве и за десне максиларне синусе. Аспирација садржаја из синуса је сматрана исправном уколико је количина аспирираног садржаја 1 мл или више.

Статистичка анализа. Статистичка анализа података је учињенапомоћу статистичког пакета SPSS 17.0 (*Statistical Package for the Social Sciences version 17.0*). Коришћене су методе дескриптивне статистике. Атрибутивна обележја посматрања су приказана апсолутним и релативним бројевима (%). Примењене су следеће методе интерференцијалне статистике: Хи квадрат тест и *McNemar* тест, т-тест, АНОВА. За евалуацију и поређење дијагностичких метода узорковања микробиолошког материјала коришћена је ROC крива (*Receiver operating characteristic curve*). У ROC криви је права позитивна стопа (Сн) приказана у функцији лажно позитивних резултата (1-Сп). Свака тачка на ROC криви је представљена односом сензитивност/специфичност. За одређивање значаја клиничких параметара за дијагностику ГРС је коришћена мултиваријантна и линеарна регресија. Све вредности $p < 0.05$ узете су као статистички значајне.

Резултати

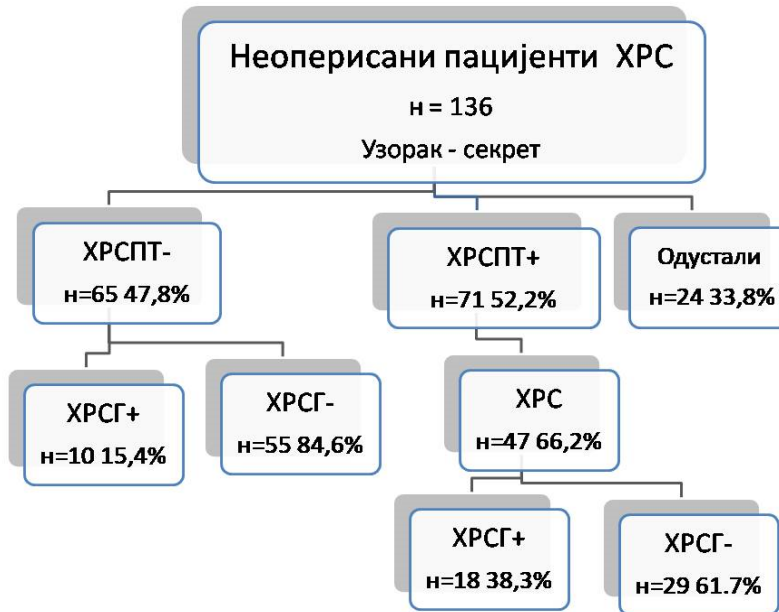
Социодемографске и клиничке карактеристике болесника са ХРС. У студији је испитано укупно 179 пацијената са ХРС. Заступљеност полова у групи неоперисаних пацијената је била скоро подједнака (М:Ж однос 1:1,1). Просечан узраст је 38,47 година, а просечна дужина ХРС 12,64 година. Најчешћи коморбидитет је била астма (41,9%) (Табела 1).

Табела 1. Социодемографске карактеристике неоперисаних пацијената

	Број (%)
Пол	
М	70 (51,5)
Ж	66 (48,5)
Узрасна група (год.)	
16-20	7 (5,2)
21-30	38 (28)
31-40	22 (16,2)
41-50	38 (27,9)
51-60	21 (15,4)
61-70	10 (7,3)
Године (<i>mean</i>±<i>SD</i>)	38,47±13,56
Занимање (контакт са алергенима)	
да	112 (82,4)
не	24 (17,6)
Место становања	
град	98 (72,1)
село	38 (27,9)
Коморбидитет	
Астма	57 (41,9)
Алергијска бронхопул-монална аспергилоза	1 (0,7)
Нема	78 (57,4)
Трајање болести, године	
<5	39 (28,7)
5-10	31 (22,8)
10-20	27 (19,8)
>20	39 (28,7)
Трајање болести, године (<i>mean</i>±<i>SD</i>)	12,64±10,22

* Хи-квадрат; **т-тест, статистички значајна разлика.

Карактеристике студијске групе и налаз гљива. У зависности од тога да ли је пре ИСНС примењен ПТ, ХРС група од 136 пацијената је подељена у подгрупе: ХРСПТ- (n=65) и ХРСПТ+ (n=71). Такође је формирана и група пацијената који су одустали од друге фазе испитивања (n=24). У групи ХРСПТ- је позитиван налаз на гљиве имало 10 пацијената (10/65, 15,4%), а у групи ХРСПТ+ је позитиван налаз имало 18 пацијената (18/47, 38,3%) (Графикон 1).



ХРС – хронични риносинуситис; ПТ - претретман

Графикон 1. Пацијенти укључени у студију груписани према налазу гљива и претретману

Повезаност социодемографских карактеристика пацијената са хроничним риносинуситисом и налази гљива. У циљу утврђивања повезаности социодемографских карактеристика ХРС пацијената и налаза гљива за групе ХРСПТ+, ХРСПТ- и пацијената који су одустали од друге фазе студије. Извршена је анализа: пола, старости, занимања, места становања, присутних коморбидитета и трајања болести. Групу ХРСГ+ је у највећем проценту ($\approx 40\%$) чинила млађа популација (од 21-30 год), а заступљеност полова је била скоро равномерна (М:Ж однос 1:1.2). Најчешћи коморбидитет у ХРСГ+ групи је била астма, код 46% пацијената. Трајање ХРС код пацијената са ХРСГ+ је било статистички значајно дуже у односу на ХРСГ- групу ($p=0,05$) (Табела 2).

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинузитис и нове методе

Табела 2. Повезаност социодемографских карактеристика неоперисаних пацијената групе ХРСПТ+и ХРСПТ- (n=112) и налаза гљива

	Група (n, %)			p
	ХРСПТ+ и ХРСПТ-	ХРСГ-	ХРСГ+	
Пол				0,29
М	56 (50)	37 (44)	19 (68)	
Ж	56 (50)	47 (56)	9 (32)	
Узрасна група (год.)				0,792
16-20	4 (3,6)	3 (3,5)	1 (3,6)	
21-30	32 (28,6)	21 (25)	11 (39,3)	
31-40	20 (17,9)	15 (17,8)	5 (17,7)	
41-50	31 (27,7)	25 (30)	6 (21,4)	
51-60	16 (14,2)	13 (15,4)	3 (10,8)	
61-70	9 (8)	7 (8,3)	2 (7,2)	
Године (mean±SD)				0,422
	38,37±13,32	38,95±13,35	36,61±13,29	
Занимање (контакт са алергенима)				0,766
да	38 (34)	14 (16,7)	24 (85,7)	
не	74 (66)	70 (83,3)	4 (14,3)	
Место становања				0,124
град	91 (81,3)	71 (84,5)	20 (71,4)	
село	21 (18,7)	13 (15,5)	8 (28,6)	
Коморбидитет				0,115
Астма	43 (38,5)	30 (35,7)	13 (46,4)	
Алергијска бронхопулмонална аспергилоза	1 (0,9)	0 (0)	1 (3,6)	
Нема	68 (60,6)	54 (64,3)	14 (50)	
Трајање болести, године				0,254
<5	30 (26,9)	26 (31)	4 (14,3)	
5-10	22 (19,6)	17 (20,2)	5 (17,9)	
10-20	22 (19,6)	14 (16,7)	8 (28,6)	
>20	38 (33,9)	27 (32,1)	11 (39,3)	
Трајање болести, године (mean±SD)				0,672
	13,77±10,67	12,99±10,69	16,11±10,47	

Социодемографске карактеристике пацијената који су одустали од даљег учешћа у студији. Групу која је одустала од друге фазе студије је чинило претежно сеоско становништво ($p=0,000$), са краћим трајањем ХРС ($p=0,005$) и блажим тегобама.

Приказ позитивних налаза гљива у ИСНС_А без претретмана (група ХРСПТ-/Г+; $n=130$). Метода ИСНС без ПП је примењена на укупно 130 синуса (65 пацијената). Узорковано је по 130: (1) брис слузнице носа, (2) ИСНС_Л и (3) ИСНС_А. Узорак ИСНС_А без ПП је сматран референтним, па су пацијенти са позитивним налазом гљива у ИСНС_А чинили „Г+“ групу, односно групу пацијената са позитивним налазом гљива. Пацијенти са позитивним налазом гљива у ИСНС_Л и брису слузнице носабез ПП

нису сматрани „групом пацијената са позитивним налазом гљива“, због нерелевантности налаза брисаи ИСНС_Л без претходног ПП.

Налаз гљива је био позитиван код 10/65 (15,4%) пацијената групе ХРСПП-, што представља 13/130 позитивних ИСНС_А (10%). Налаз гљива је обострано био позитиван код 3/10 пацијената (30%). Најчешће изолована врста по узорку је била *A. fumigatus*, идентификована у 3/13 (23,1%) ИСНС_А. Код свих 13/130 (10%) позитивних узорака ИСНС_А, налази ИСНС_Л и назални брис су такође били позитивни (Табела 3).

Приказ позитивних налаза гљива у ИСНС_А, ИСНС_Ли бриса слузнице носаса претретманом – група ХРСПП+/Г+ (n=94). Метода ИСНС са ПП је примењена на укупно 94 синуса (47 пацијената). Налаз гљива је био позитиван код 18/47 (38,3%) пацијената групе ХРСПП+, што представља 29/94 позитивних узорака ИСНС (30,9%) (Табела 4). Налаз гљива је обострано био позитиван код 11/47 (23,4%) пацијената групе ХРСПП+. Најчешће изолована врста по узорку је била *Penicillium*, изолована из 8/29 (27,6%) ИСНС и *A. fumigates* изолована из 6/29 (20,7%) ИСНС. Налаз бриса слузнице носа је био позитиван код 5/94 (5,3%) пацијената групе ХРСПП+ (Табела 4).

Приказ позитивног налаза гљива (Г) у синусима коришћењем метода ИСНС_А, ИСНС_Л, ИСНС_комб и бриса слузнице носаса и без ПП. У зависности од коришћења ПП доказана је различита процентуална заступљеност гљива коришћењем различитих метода. У групи у којој је примењен ПП (ХРСПП+) највећа позитивност је доказана код ИСНС_Л (24,5%), док је у групи без ПП (ХРСПП-) највећу позитивност доказала метода узорковања брисом (18,5%).

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинузитис и нове методе

Табела 3. Врсте гљива и бактерија из узорака синуса изоловане применом три различите методе узорковања секрета (без прегретмана) код 10/65 пацијената (13/130 синуса) означених као група ХРСПТ-/Г+

ХРСПТ-/Г+	Бр. синуса	Методе		
		ИСНС А	ИСНС Л	Брис носа
	1Л	/	/	/
1.	1Д	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Alternaria alternata</i>
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
2.	2Л	<i>A. alternata</i>	<i>A. alternata</i>	<i>A. alternata</i>
	2Д	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pyogenes</i>
3.	3Л	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. fumigatus</i>
	3Д	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
		<i>A. fumigatus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>A. fumigatus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>A. fumigatus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
		<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	
4.	4Л	<i>A. niger</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. niger</i>
	4Д	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
5.	5Л	/	/	/
	5Д	<i>Cladosporium sp.</i>	<i>Cladosporium sp.</i>	<i>Cladosporium sp.</i>
	6Л	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
6.	6Д	<i>Rhizopus sp.</i>	<i>Rhizopus sp.</i>	<i>Rhizopus sp.</i>
	7Л	<i>S.aureus</i>	<i>S.aureus</i>	<i>S.aureus</i>
		<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i>
7.	7Д	<i>A. fumigates</i>	<i>A. fumigates</i>	<i>A. fumigates</i>
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
8.	8Л	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Penicillium sp.</i>
	8Д	<i>S.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>
9.	9Л	<i>A. flavus</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. flavus</i>
		<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
		<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i>
	9Д	<i>P.aeruginosa</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>P.aeruginosa</i>
10.	10Л	/	/	/
	10Д	<i>A. niger</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. niger</i>
		<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>

* Скраћенице: Л, леви синус; Д, десни синус.

Табела 4. Врсте гљива и бактерија из узорка синуса изоловане применом 3 различите методе узорковања секрета (са ПТ) код 18/47 пацијената (29/94 синуса) означених као група ХРСПТ+/Г+

ХРСПТ+/Г+	Бр. синуса	Методе		
		ИСНС_А	ИСНС_Л	Брис носа
1.	1Л	/	/	/
	1Д	<i>S. aureus</i>	<i>A. alternata</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
2.	2Л	<i>P. chrysogenum</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
	2Д	<i>P. chrysogenum</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
3.	3Л	<i>A. fumigatus</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. cladosporioides</i> <i>S. aureus</i>
	3Д	<i>A. fumigatus</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. cladosporioides</i> <i>S. aureus</i>
4.	4Л	/	/	/
	4Д	<i>C. cladosporioides</i> <i>P. chrysogenum</i> <i>S. aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	<i>C. cladosporioides</i> <i>P. chrysogenum</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>
5.	5Л	<i>A. fumigatus</i> <i>C. cladosporioides</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>N. meningitides</i>	<i>A. fumigatus</i> , <i>C. cladosporioides</i> <i>B. cereus</i> <i>N. meningitides</i>	<i>B. cereus</i> <i>N. meningitides</i>
	5Д	<i>A. fumigatus</i> <i>C. cladosporioides</i> <i>B. cereus</i> <i>N. meningitides</i>	<i>A. fumigatus</i> <i>C. cladosporioides</i> <i>B. cereus</i> <i>N. meningitides</i>	<i>B. cereus</i> <i>N. meningitides</i>
6.	6Л	/	<i>R. oryzae</i>	/
	6Д	/	<i>R. oryzae</i>	/
7.	7Л	/	/	/
	7Д	<i>A. alternata</i>	/	<i>A. alternata</i>
8.	8Л	/	<i>A. fumigatus</i>	/
	8Д	/	/	/
9.	9Л	/	/	/
	9Д	<i>S. aureus</i>	<i>A. flavus</i> <i>P. chrysogenum</i>	<i>S. aureus</i>
10.	10Л	<i>P. chrysogenum</i>	<i>P. chrysogenum</i>	/
	10Д	<i>P. chrysogenum</i>	<i>P. chrysogenum</i>	/
11.	11Л	<i>S. aureus</i>	<i>R. oryzae</i> <i>F. oxysporum</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
	11Д	/	/	/
12.	12Л	<i>A. fumigatus</i> <i>P. notatum</i>	<i>P. notatum</i>	/
	12Д	<i>A. fumigatus</i> <i>P. notatum</i>	<i>P. notatum</i>	/
13.	13Л	<i>R. oryzae</i> <i>F. oxysporum</i> <i>S. aureus</i>	<i>R. oryzae</i> <i>F. oxysporum</i> <i>S. aureus</i>	<i>R. oryzae</i> <i>S. aureus</i>
	13Д	<i>R. oryzae</i>	<i>R. oryzae</i>	<i>R. oryzae</i>

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинузитис и нове методе

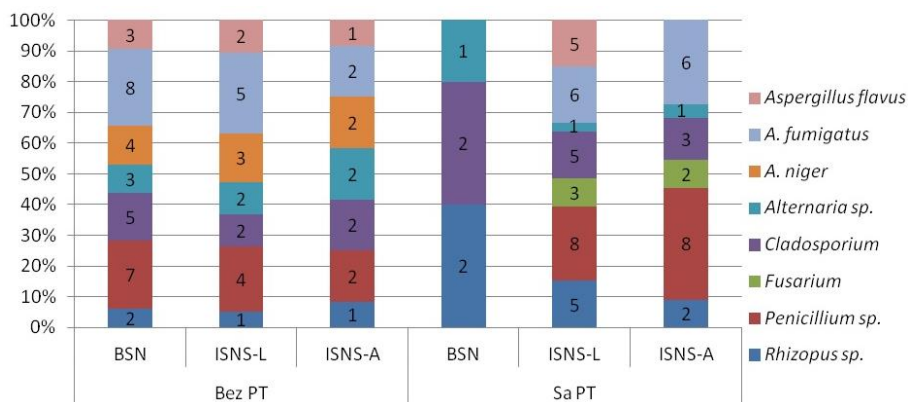
		<i>F. oxysporum</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>S. aureus</i>
		<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	
14.	14Л	/	<i>A. flavus</i>	/
	14Д	/	<i>A. flavus</i>	/
15.	15Л	<i>S. aureus</i>	<i>C. cladosporioides</i> <i>P. chrysogenum</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
	15Д	<i>S. aureus</i>	<i>C. cladosporioides</i> <i>P. chrysogenum</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
16.	16Л	/	<i>A. fumigatus</i>	/
	16Д	/	<i>A. fumigatus</i>	/
17.	17Л	<i>P. chrysogenum</i>	/	/
	17Д	/	/	/
18.	18Л	<i>S. aureus</i>	<i>A. flavus</i>	<i>S. aureus</i>
	18Д	<i>S. aureus</i>	<i>A. flavus</i>	<i>S. aureus</i>

Табела 5. Компарација резултата метода бриса носа, ИСНС_А, ИСНС_Л са и без претретмана (ПТ) у циљу доказивање гљива (Г)

Налаз	Метода		
	Брис носа (%)	ИСНС_А (%)	ИСНС_Л (%)
Г+ (без ПТ)	18.5%	10%	13.1%
Г+ (саПТ)	5.3%	16%	24.5%
Г- (безПТ)	81.5%	90%	86.9%
Г- (саПТ)	94.7%	84%	75.5%

Компарација резултата метода ИСНС_А, ИСНС_Л, ИСНС_комб и брисаса и без ПТ. Компарацијом резултата сваке од коришћених метода у зависности од присуства ПТ је доказано да је највећа разлика у позитивном налазу добијена између методе бриса са и без ПТ (5,3% вс. 18,5%, редом) и методе ИСНС_Л са и без ПТ (24,5% вс. 13,1%, редом) (Табела 5, Графикон 2).

Графикон 2. Дистрибуција гљива у односу на врсту узорака (по сваком испитаном синусу, процентуално приказано)



Дистрибуција гљива у синусима ($n=224$). Анализом дистрибуције гљива у синусима, коришћењем метода ИСНС са и без ПП, доказана је највећа заступљеност гљива рода *Aspergillus* (Графикон 2).

Повезаност клиничких карактеристика неоперисаних пацијената са ХРС и налаза гљива. У поређењу са ХРСГ- групом, ХРСГ+ пацијенти нису имали статистички значајно чешће побољшање симптома ХРС након тромесечне терапије топикалним кортикостероидима ($p=0,000$), нити чешће присуство НП ($p=0,000$) и више претходних операција синуса (реФЕСС) ($p=0,000$). Риноскопски скор, који је указивао на чешће присуство тешког облика ХРС, је статистички значајно био виши у групи ХРСГ+ ($p=0,000$), а ЦТ анализа промена у синусима је доказала “израженије” промене код ХРСГ+ пацијената ($p=0,000$) (Табела 6).

Табела 6. Повезаност клиничких карактеристика неоперисаних пацијената са ХРС ($n=112$) и налаза гљива

КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ	Група (н, %)			p
	ХРСГ+и ХРСГ- (112, 100%)	ХРСГ- (84, 75%)	ХРСГ+п (28, 25%)	
Ефекат топикалне локалне кортикостероидне терапије				*0.000
Значајан	62 (55.4)	56 (66.6)	6 (21.4)	
Умерен	19 (17)	13 (15.5)	6 (21.4)	
Одсутан	31 (27.6)	15 (17.9)	16 (57.2)	
НП				*0.000
Одсутни НП	79 (70.5)	65 (77.4)	14 (50)	
Присутни НП	33 (29.5)	19 (22.6)	14 (50)	
ФЕСС				*0.000
Одсутни ФЕСС	42 (37.5)	39 (46.4)	3 (10.7)	
Присутни ФЕСС	20 (17.9)	17 (20.3)	3 (10.7)	
Поновљени ФЕСС	50 (44.6)	28 (33.3)	22 (78.6)	
Риноскопски скор (0-3)				*0.000
Лак ХРС (0)	34 (30.4)	33 (39.3)	1 (3.6)	
Умерен ХРС (1-2)	20 (17.6)	18 (21.4)	2 (7.1)	
Тежак ХРС (3)	58 (52)	33 (39.3)	25 (89.3)	
ЦТ скор				*0.000
Без промена (0)	31 (29.5)	29 (38.1)	2 (3.6)	
Умерене промене (1/3)	40 (36.6)	37 (46.4)	3 (7.1)	
Изражене промене ($\geq 2/3$)	41 (33.9)	18 (15.5)	23 (89.3)	

* Хи-квадрат; **Т-тест, статистички значајна разлика

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинузитис и нове методе

Повезаност броја еозинофила, ИгЕ антитела и инхалаторних алергена неоперисаних пацијената са ХРС и налаза гљива. Повишене вредности еозинофила су статистички значајно чешће присутне код ХРСГ+ пацијената ($p=0,000$), као и налаз укупних ИгЕ Ат ($p=0,000$), односно специфичних анти-гљивичних ИгЕ Ат ($p=0,000$) (Табела 7). У поређењу са ХРСГ- групом ХРСГ+ пацијенти су статистички значајно чешће имали позитиван налаз на укупне инхалаторне алергене (*skin prick test*) ($p=0,000$), посебно на групе алергена: полена ($p=0,000$) и плесни ($p=0,000$). У групи ХРСГ+ статистички значајно чешће су биле позитивне врсте алергена из групе плесни *Alternaria* ($p=0,011$).

Табела 7. Повезаност Ео, ИгЕ Ат налаза и инхалаторних алергена, код неоперисаних ХРС пацијената (n=112) са налазом гљива

АЛЕРГОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ	Група (n, %)			p
	ХРСГТ+и ХРСГТ- (112, 100%)	ХРСГ- (84, 75%)	ХРСГ+ (28, 25%)	
Ео (мм³)				*0.000
Негативан	75 (67)	66 (78.6)	9 (32.1)	
Позитиван (>350)	12 (10.7)	10 (11.9)	2 (7.1)	
Високо позитиван (>500)	25 (22.3)	8 (9.5)	17 (60.8)	
Просечна вредност Ео (mean ±SD)	216.9±274.32	144.27±191.55	434.79±361.83	**0.000
Укупна ИгЕ антитела (iU/ml)				*0.000
Негативан	88 (78.6)	75 (89.3)	13 (46.4)	
Позитиван (>100)	16 (14.3)	9 (10.7)	7 (25)	
Високо позитиван (>1000)	8 (7.1)	0 (0)	8 (28.6)	
Просечна вредност укупних ИгЕ антитела (mean ±SD)	184.0±401.19	69.26±161.85	528.21±646.01	**0.000
Специфична анти-гљивична ИгЕ Ат (iU/ml)				*0.001
Негативно (0 до 0.35)*	78 (69.6)	63 (75)	15 (53.6)	
Умерено значајно (0.35 до 3.5)	19 (17)	16 (19)	3 (10.7)	
Високо значајно (3.5 до ≥100)	15 (13.4)	5 (6)	10 (35.7)	
Коже пробе				0.000
Негативан	46 (41)	45 (53.6)	1 (35.6)	
Позитиван 1-2	41 (36.6)	28 (33.3)	13 (46.4)	
Позитиван 3-15	25 (22.4)	11 (13.1)	14 (50)	
Коже пробе - гриње				0.124
Негативан	91 (81.3)	71 (84.5)	20 (71.4)	
Позитиван	21 (18.7)	13 (15.5)	8 (28.6)	
Коже пробе - полен				*0.000
Негативан	65 (58.1)	57 (67.9)	8 (28.6)	
Позитиван	47 (41.9)	27 (32.1)	20 (71.4)	
Коже пробе - плесни				*0.000
Негативан	96 (85.7)	78 (92.9)	18 (64.3)	
Позитиван	16 (14.3)	6 (7.1)	10 (35.7)	
Коже пробе - длака				0.099
Негативан	101 (90.2)	78 (92.9)	23 (82.1)	
Позитиван	11 (9.8)	6 (7.1)	5 (17.9)	

*Хи-квадрат; **Т-тест, статистички значајна разлика.

Мултиваријантна регресиона анализа клиничких и алерголошких критеријума за предикцију ГРС. У циљу развијања клиничких критеријума за предикцију ГРС је урађена регресиона анализа клиничких и алерголошких параметара поређењем добијених резултата за ХРСГ- и ХРСГ+ групе. Доказана је статистичка значајност за: *SNOT*-назалне симптоме, *SNOT*-орофарингелане симптоме, одсуство ефекта локалне кортикостероидне терапије у трајању ≥ 3 месеца, тежак ХРС оцењен риноскопским налазом, присуство НП, реФЕСС, позитиван *skin prick test* на више од два инхалаторна алергена, ЦТ синуса са израженим променама у $\geq 2/3$ (задебљање слузнице и/или испуњеност синуса), висок број Ео у крви, висок ниво укупних ИгЕ Ат и налаз анги-гљивичних специфичних ИгЕ Ат класе од 3 до 6.

Дефинисање критеријума, индекс система и алгоритма за клиничку предикцију ГРС. У циљу евалуације нове методе ИСНС за доказивање гљива у синусима формиран је алгоритам за клиничку предикцију ГРС. Због различитих нумеричких и/или описних вредности скорова извршено је увођење индекс система.

Индекс систем за критеријуме за клиничку предикцију ГРС. За нумеричко униформисање критеријума оформљен је ГРСиндекс: 0, 1 и 2. Десет критеријума, који су се издвојили као значајни анамнестички и клинички параметри за предикцију ГРС приказано је у Табели 8.

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинузитис и нове методе

Табела 8. Дефинисање индекса гљивичног риносинузитиса (ГРС индекс) за издвојене скорове

SNOT-22 (0-110)		Ефекат локалне кортикостероидне терапије (≥3 месеца)	
Скор	Индекс	Скор	Индекс
лак (0-35)	0	Значајан (0)	0
умерен (36-75)	1	Умерен (1)	1
тежак (76-110)	2	Без ефекта (2)	2
Риноскопски налаз		НП	
Скор	Индекс	Скор	Индекс
лак (0-1)	0	Одсуство НП (0)	0
умерен (2)	1	Присуство НП (1)	1
тежак (3)	2	Рекалцитрантна НП (2)	2
ФЕСС		Инхалаторни алергени (кожне пробе) (15 алергена)	
Скор	Индекс	Скор	Индекс
Одсуство ФЕСС (0)	0	Негативни сви (0)	0
Присуство ФЕСС (1)	1	Позитиван 1 до 2 алергена (1)	1
Више од 1 претходни ФЕСС (2)	2	Позитиван 3 до 15 алергена (2)	2
ЦТ скор за процену испуњености максиларних синуса		Број Ео у крви	
Скор	Индекс	Скор	Индекс
Без промена (0)	0	Негативан (0)	0
Промене 0-66% (1)	1	Позитиван (1)	1
Промене 66-100% (2)	2	Високо позитиван (2)	2
Укупна ИгЕ антитела		Специфична анти-гљивична ИгЕ антитела	
Скор	Индекс	Скор	Индекс
Негативан (0)	0	Негативан (0)	0
Позитиван (1)	1	Умерена преосетљивост (1)	1
Високо позитиван (2)	2	Изражена преосетљивост (2)	2

Табела 9. Алгоритам за клиничку предикцију гљивичног риносинуситиса

КРИТЕРИЈУМ	СКОР	ИНДЕКС
1. SNOT-22 (макс. 110)		
ХРСлак (0-35)	лак (0-35)	0
ХРСумерен (36-75)	умерен (36-75)	1
ХРСтежак (76-110)	тежак (76-110)	2
2. Ефекат локалне кортикостероидне терапије ≥ 3 месец		
Значајно смањење симптома (0)	Значајан ефекат (0)	0
Умерено смањење симптома (1)	Умерен ефекат (1)	1
Без смањења симптома (2)	Без ефекта (2)	2
3. Риноскопски клинички налаз		
ХРСлак (0)	лак (0-1)	0
ХРСумерен (1-2)	умерен (2)	1
ХРСтежак (3)	тежак (3)	2
4. Присуство НП		
Одсутни НП (0)	НП- (0)	0
Присутни НП (1)	НП+ (1)	1
Рекалцитрантна НП (2)	реНП (2)	2
5. Присуство ФЕСС		
Одсуство ФЕСС (0)	ФЕСС- (0)	0
Присуство ФЕСС (1)	ФЕСС+ (1)	1
Више од 1 претходни ФЕСС (2)	реФЕСС (2)	2
6. Кожене пробе (инхалаторни алергени)		
Негативнисви (0)	Негативнисви (0)	0
Позитивна до 2 алергена (1)	Позитиван 1-2 (1)	1
Позитивна 3-15 алергена (2)	Позитиван >2 (2)	2
7. ЦТ скор за процену испуњености максиларних синуса		
Без садржаја и задебљања слузнице у синусима (0)	Без промена (0)	0
Задебљање слузнице/испуњеност синуса 0-66% (1)	Умерене промене (1)	1
Задебљање слузнице 66-100%/испуњеност 66-100% (2)	Изражене промене (2)	2
8. Ео у крви		
Нормални (0-349 мм ³) (0)	Негативан (0)	0
Високи (>350 мм ³) (1)	Позитиван (1)	1
Јако високи (>500 мм ³) (2)	Високо позитиван (2)	2
9. Укупна ИгЕ антитела		
Негативна (0)	Негативан (0)	0
Позитивна (>100 iU/ml) (1)	Позитиван (1)	1
Високопозитивна (>1000 iU/ml) (2)	Високо позитиван (2)	2
10. Специфична анти-гљивична ИгЕ антитела		
Негативно (<0.35 iU/ml) (0)	Негативан (0)	0
Умерено значајно (класа 1-2) (0.35 – 3.5 iU/ml) (1)	Умерена преосетљивост (1)	1
Високо значајно (класа 3-6) (>3.5 iU/ml) (2)	Изражена преосетљивост (2)	2

Дефинисање алгоритма за клиничку предикцију ГРС. На основу добијених резултата и података из литературе предложен је алгоритам за

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинуситис и нове методе
 клиничку предикцију ГРС (Табела 9). У групи ХРС пацијената, код којих је испитано свих 10 ГРС критеријума, ГРС је клинички високо суспектан код пацијената са ГРСиндекс2 (скор 2 на ≥ 5 критеријума). У циљу евалуације нове методе (сензитивност/Сн, специфичност/Сп, позитивна предиктивна вредност/ППВ и негативна предиктивна вредност/НПВ) алгоритам ГРСиндекс2 је примењен на све ХРС пацијенте код којих су извршена миколошка испитивања у циљу детекције гљива у синусима и постављања лабораторијске дијагнозе ГРС. Применом рутинске методе за детекцију гљива (брис слузнице носа), новоформираних метода (ИСНС_Л, ИСНС_А и једноћелијска суспензија НП) и алгоритма за клиничку предикцију ГРС могуће је правилно интерпретирати налаз гљива у физиолошким и патолошким стањима (Табела 10).

Табела 10. Интерпретација налаза гљива (Г) у физиолошким и патолошким стањима

ФИЗИОЛОШКО СТАЊЕ	
Колонозација (микобиом)	Г+ у брису, негативан ИСНС_Л и ИСНС_А <5 позитивних клиничких критеријума за предикцију ГРС
ПАТОЛОШКО СТАЊЕ	
ГРС - алергија	2х позитиван ИСНС_Л, негативан ИСНС_А ↑Ео у крви и/или ↑специфична анти-гљивична ИгЕ антитела и/или ↑укупна ИгЕ антитела и/иликожне пробе+ на инхалаторне алергене <5 позитивних клиничких критеријума за предикцију ГРС
ГРС - инфекција	Позитиван само ИСНС_А или 2х позитиван ИСНС_Л или ИСНС_комб Позитиван налаз у једноћелијској суспензији НП ≥ 5 позитивних клиничких критеријума за предикцију ГРС

Сензитивност (Сн) и специфичност (Сп) метода ИСНС за детекцију гљива у односу на клиничку дијагнозу ГРС. Поређењем Сн и Сп метода ИСНС за детекцију гљива у односу на клиничку дијагнозу ГРС (златни стандард) доказана је најбоља кумулативна Сн (89%) и Сп (96%) за ИСНС_комб, уз примену претходног ПТ слузнице носа (Табела 11).

У циљу визуелизације добијених резултата Сн и Сп урађен је графички приказ применом ROC криве. Добијене су следеће АУС вредности: (1) брис слузнице носа без ПТ 0,790, (2) брис слузнице носа са ПТ 0,154, (3) ИСНС_Л без ПТ 0,782, (4) ИСНС_Л са ПТ 0,803, (5) ИСНС_А без ПТ 0,820, (6) ИСНС_А са ПТ 0,492, (7) ИСНС_комб без ПТ 0,801 и (8) ИСНС_комб са ПТ 0,932. Добијене АУС вредности показују да највећу површину изнад криве заузима ИСНС_комб (0,932) уз примену претходног ПТ.

Табела 11. Сензитивност (Сн) и специфичност (Сп) метода ИСНС за детекцију гљива у односу на клиничку дијагнозу гљивичног риносинуситиса

Метода	ХРС _{ПТ-} (n=65)		ХРС _{ПТ+} (n=47)	
	Сн (%)	Сп (%)	Сн (%)	Сп (%)
	СI%	СI%	СI%	СI%
Брис слузнице носа	80 (44-96)	76 (62-86)	10 (2-34)	100 (84-100)
ИСНС_Л	80 (44-96)	96 (86-99)	78 (53-93)	96 (79-99)
ИСНС_А	80 (44-96)	96 (86-99)	73 (56-86)	100 (62-100)
ИСНС_комбиновано (позитиван лават и аспират)	80 (44-96)	87 (74-94)	89 (65-98)	96 (79-99)

Позитивна (ППВ) и негативна предиктивна вредност (НПВ) метода ИСНС за детекцију гљива у односу на клиничку дијагнозу гљивичног риносинуситиса. Поређењем ППВ и НПВ метода ИСНС за детекцију гљива у односу на клиничку дијагнозу ГРС (златни стандард) доказана је најбоља кумулативна ППВ (94%) и НПВ (93%) за ИСНС_комб, уз примену претходног ПТ слузнице носа.

Табела 12. Поређење сензитивности и специфичности клиничке и лабораторијских метода за дијагнозу гљивичног риносинуситиса

Метода	ХРС _{ПТ-} (n=65)				ХРС _{ПТ+} (n=47)			
	Брис	ИСНС_Л	ИСНС_А	ИСНС_комб	Брис	ИСНС_Л	ИСНС_А	ИСНС_комб
Лабораторијска метода								
Клиничка дијагноза ГРС	*0.007	0.1	0.9	0.1	*0.000	0.375	*0.02	1

* Статистички значајна разлика (п вредности; МекНемар тест) која указује да се дијагноза успостављена лабораторијском методом и дијагноза успостављена клиничким критеријумима статистички значајно разликују

Поређење сензитивности и специфичности метода ИСНС за детекцију гљива и клиничке дијагнозе гљивичног риносинуситиса. Поређењем разлика Сн и Сп клиничке и лабораторијских метода за дијагнозу ГРС доказано је да статистички значајна разлика постоји између клиничке дијагнозе ГРС и: (1) брис слузнице носа без ПТ ($p=0,007$), (2) брис слузнице носа са ПТ ($p=0,000$) и (3) ИСНС_А са ПТ ($p=0,02$), што указује на ниску ППВ ових метода. Најмања статистички значајна разлика у дијагностици ГРС је доказана између клиничке дијагнозе ГРС и ИСНС_комб са ПТ (Табела 12).

Дискусија

ХРС је данас једно од најчешћих хроничних обољења и представља инфламацију синоназалне мукозе мултифакторијалне етиологије. Доказано је да општа преваленција ХРС износи око 15% [24], док је за Европу нижа и износи 10,9% [21-25]. Аутори из Канаде су објавили епидемиолошке резултате преваленције ХРС у овој земљи која износи 9,1% [26]. У Бразилу преваленција ХРС износи 5,5% [27], у Кини 7% [28]. У студији од 985 пацијената лечених током шест месеци на Клиници за алергологију и имунологију КЦС испитано је 136 консекутивних пацијената са дијагнозом ХРС, дијагностикованом по ЕПОС критеријумима [21]. Показана је преваленција, 14% за ХРС у Београдској општини, што представља нешто вишу просечну вредност у односу на друге европске земље [25].

Бројни аутори су испитивали проценат хиперсензитивности на гљиве код пацијената са ХРС и доказали да се она креће од 18% до 46% [13, 29]. У нашој студији је укупно 33,3% пацијената испољило хиперсензитивну реакцију на гљивичне алергене, испитивано кожным тестовима. Укупно 33,3% пацијената је испољило хиперсензитивну реакцију на *A. fumigatus* али није доказана статистички значајна разлика за овај податак између ХРСГ+ и ХРСГ- група. Укупно 27,8% пацијената је испољило хиперсензитивну кожную реакцију на *S. herbarum*, што је статистички значајно чешће присутно код пацијената из ХРСГ+ групе у односу на ХРСГ- групу. Није било статистички значајне разлике између група када је у питању хиперсензитивност пацијената на остале гљивичне алергене. Поједини аутори су доказали да не постоји разлика у процентуалној заступљености хиперсензитивности на гљивичне алергене између ГРС пацијената и здравих контрола [13], док су други доказали статистички значајно чешће виши ниво специфичних анти-гљивичних ИгЕ Ат+ код пацијената са ХРС и еозинофилним муцином са и без гљива, у поређењу са здравим контролама [30]. Иако је ниво специфичних ИгЕ Ат био виши код ХРС пацијената, потребно је напоменути да није доказана значајна разлика у нивоу специфичних ИгЕ Ат између ХРС пацијената са и без доказане хиперсензитивности на гљиве кожным пробама [30]. У нашој студији, ХРСГ+ пацијенти су статистички значајно чешће имали позитивна укупна ИгЕ Ат, као и двоструко вишу просечну вредност укупних ИгЕ Ат (320 *iU/ml*) у односу на ХРСГ- групу (око 160 *iU/ml*). Такође, средња вредност специфичних ИгЕ Ат је била дупло већа у ХРСГ+ групи и износила око 210 *iU/ml*, у односу на 130 *iU/ml* у ХРСГ- групи. Позитиван налаз *skin prick test* на гљивичне алергене није увек корелирао са позитивним налазом

специфичних ИгЕ Ат. Познато је да за поједина обољења, изазвана хиперсензитивношћу на гљиве, као што је алергијска бронхопулмонална аспергилоза, умерено позитиван *skin prick test* није индикатор овог обољења и да рефлектује само присуство специфичних ИгЕ Ат (као што све особе са атопијом могу имати хиперсензитивност на алергене гљиве *A. fumigatus*). Нема доказа о паренхиматозним променама, које су неопходне за дефинитивну дијагнозу овог обољења [31]. Може се закључити да присуство специфичних ИгЕ Ат не може бити водећи дијагностички критеријум за присуство ГРС код пацијената са ХРС.

С обзиром на то да је астма као коморбидитет била чешће присутна у групи ХРСГ+ у односу на ХРСГ- групу, могуће су две различите претпоставке о значају те корелације. Прва је да хроничитет ХРС, уз константну инфламацију слузнице и хроничну сензибилизацију слузнице присуством инхалаторних алергена, као и секрецију муцина у орофаринкс, доводи до покретања имунопатолошког одговора на слузници доњих партија дисајних путева, што након више година резултује појавом астме. Насупрот томе, друга претпоставка се заснива на чињеницама да је имунопатолошки одговор код ХРС идентичан оном код астме и да је аналоган астми и представља само манифестацију ове имунопатолошке реакције у горњим партијама дисајних путева. Наредне студије би требало да разјасне значај повезаности астме, ХРС и ГРС и да ли је астма везана за настанак овог обољења, или је последица његовог хроничитета. Због доказане значајне повезаности, може се закључити да присуство астме може представљати важан прогностички и дијагностички параметер за ГРС.

У другој фази наше студије је у миколошким испитивањима ИСНС, доказано присуство гљива у ИСНС_А/ИСНС_Л/брис (ХРСГ+) код 18 пацијената од 47 испитаника (38,3%). Најчешће заступљене врсте су биле *A. fumigatus*, *C. cladosporioides*, *F. oxysporum* и *P. chrysogenum*. Коришћењем нове методе за узорковање и детекцију гљива, Поникау и сарадници [13] су доказали да је 2,7-3,2 различитих врста добијено из једног узорка ХРС пацијента и 2,3-3,1 из узорка здраве контроле [13, 32], са родовима *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Candida* и *Alternaria*, као најпревалентнијим [28, 32]. На основу претходно наведених студија може се закључити да се назална лаважа показала као супериорна метода за узорковање муцина из синуса, у односу на брис слузнице носа [13].

Брис као материјал за детекцију гљива у синусима, а уједно "златни стандард", је водећи проблем у дијагностици и терапији ГРС. Детекција гљива овом методом у циљу дијагностике ГРС је показала лошу корелацију са клиничким и радиолошким налазима и низак проценат изолованих

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинузитис и нове методе
сојева гљива [15]. Брисомсе узоркује само садржај са површине слузнице носног кавума, што је без дијагностичког значаја. Ово су потврдили и резултати наше студије. С обзиром на то да је бриснерелевантна метода за детекцију гљива у горњим партијама респираторног тракта, као и да су патохистолошки препарати често лошег квалитета због лошег узорковања, а риноскопски и ЦТ знаци неспецифични, од посебног клиничког значаја је развијање нових метода за детекцију гљива у синусима. Новина је уведена у публикацији истраживања Поникау и сарадника [13] који је применио методу „испирања“ синуса и колекцију испирка за миколошку анализу. Резултати ове студије су дискутабилни, с обзиром на то да је утврђен позитиван налаз гљива код 96% пацијената са ХРС и чак 100% здравих контрола [13]. Такав налаз код здравих контрола без ХРС би могао да укаже на пропусте ове дијагностике, јер се испирањем слузнице синуса „покупе“ гљиве колонизоване у носу и синусима, те је њихов клинички значај дискутабилан. Присуство гљива у оваквом испирку носа и синуса указује на присуство „удахнутих“ спора гљива из ваздуха које су трепљасте ћелије задржале. Са друге стране, ово хронично присуство гљива у носу/синусима може бити фактор ризика за развој патолошког стања - ХРС и ГРС [16]. Ипак, то је и даље на нивоу претпоставке и потребне су додатне студије, с обзиром на то да присуство гљива у испирку не указује да је њиховим присуством покренут имунопатолошки процес. Штавише, налаз може да укаже на споре гљива удахнуте из ваздуха и задржане на трепљастом епителу носа/синуса. Претходна „припрема“ кавума носа за лаважу, као и понављање поступка лаваже, смањује могућност добијања лажно позитивних резултата и доношења погрешних закључака. Стога је у нашој студији испитан значај коришћења ПТ и тоалете носа пре бриса, ИСНС_Л и ИСНС_А. Осим тога, ИСНС_Л је сматран позитивним уколико је на два пута узастопно поновљеном налазу, у размаку од 7 дана изолован исти узрочник. Такође, евалуиран је и ИСНС_комб, који представља истовремену примену ИСНС_А и ИСНС_Л. Сматран је позитивним само ако је изолован исти сој из оба поменута узорка.

Поређењем Сн и Сп метода ИСНС за детекцију гљива у односу на клиничку дијагнозу ГРС (златни стандард) доказана је најбоља кумулативна Сн (89%) и Сп (96%) за ИСНС_комб, уз примену претходног ПТ слузнице носа (табела 11). Добијене АУС вредности показују да највећу површину изнад криве заузима ИСНС_комб уз примену претходног ПТ. Поређењем метода ИСНС за детекцију гљива у односу на клиничку дијагнозу ГРС (златни стандард) доказана је највиша кумулативна ППВ (94%) и НПВ (93%) за ИСНС_комб, уз примену претходног ПТ слузнице носа. Поређењем разлика Сн и Сп клиничких и лабораторијских метода за

дијагнозу ГРС доказано је да статистички значајна разлика постоји између клиничке дијагнозе ГРС и (1) брисбез ПП ($p=0,007$), (2) брисса ПП ($p=0,000$) и (3) ИСНС_А са ПП ($p=0,02$). То указује на ниску ППВ ових метода. Најмања статистички значајна разлика у дијагностици ГРС је доказана између клиничке дијагнозе ГРС и ИСНС_комб са ПП (Табела 12).

Може се рећи да техника култивације гљива на хранљивим миколошким подлогама има највећу вероватноћу детекције контаминаната, што је можда објашњење за 100% позитивних налаза гљива у појединим студијама [13]. Лакнер и сарадници су доказали да се гљиве могу детектовати у назалном мукусу неонатуса у 20% случајева. Након 4 месеца од рођења је код истих пацијената култивацијом доказано присуство гљива у мукусу неонатуса код 94% беба (17/18) [11]. Чињеница је да је мукус синуса код 80% новорођенчади био негативан на присуство гљива по рођењу, а скоро 100% након 4 месеца од рођења. Коришћењем истих метода у истој популацији оповргава се тврдња да је лабораторијска контаминација објашњење за висок проценат позитивних налаза појединих студија. Свакако, потребно је обратити пажњу на свеprisутност гљивичних спора у ваздуху приликом узорковања и могућност контаминације [33].

Применом и евалуацијом клиничких и алерголошко-ринолошких критеријума у нашој студији извршена је селекција ХРС пацијената и одређена је тежина ХРС. На основу критеријума доказане гљиве у синусима и извршене регресионе анализе издвојено је 10 критеријума који врше предикцију ГРС (ГРСиндекс2): 1) тежак ХРС према *SNOT-22* тесту (области: орофарингеални симптоми и назални симптоми), 2) тежак ХРС према риноскопско-клиничком налазу, 3) дуготрајан ХРС (≥ 5 година), 4) одсуство повољног ефекта локалне кортикостероидне терапије примењене ≥ 3 месеца, 5) рекалцитрантна назална полипоза, 6)

изражене ЦГ промене у синусима ($\geq 2/3$ задебљања слузнице, испуњеност синуса), 7) позитивна реакција на стандардне ИА (*skin prick test*+ за најмање 3 ИА, од тога за један гљивични ИА), 8) високо позитивна специфична анти-гљивична ИгЕ Ат класе 3-6 (> 3.5 *iU/ml*), 9) високо позитивна укупна ИгЕ Ат (>1000 *iU/ml*) и 10) високо позитивна број Ео у крви (>500 mm^3). За сваки критеријум је оформљен систем бодовања (индекс 0; индекс 1; индекс 2) за дефинисање „мајор“ (ГРСиндекс 2) и „минор“ критеријума (ГРСиндекс 1). Број дефинисаних „мајор“ и „минор“ ГРСиндекс критеријума потребних за предикцију ГРС је неопходно утврдити кроз наредне студије. Налаз гљива у горњем респираторном тракту код ХРС пацијената захтева правилну интерпретацију, зависно од примењених метода за детекцију гљива и од клиничких и

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинуситис и нове методе
епидемиолошких података. Применом рутинске методе за детекцију гљива (брис), новоформираних метода (ИСНС_Л, ИСНС_А и једноћелијска суспензија НП) и алгорита за клиничку предикцију ГРС могуће је правилно интерпретирати налаз гљива у физиолошким и патолошким стањима (Табела 10).

Извршена је класификација налаза гљива у синусима на физиолошки налаз (колонизација/микробиом синуса) и патолошки налаз. Основ су (1) позитивни налази гљива у синусима применом метода брис, ИСНС_Л, ИСНС_А и/или ИСНС_комб и (2) дефинисани ГРСиндекс 2: 1 физиолошко стање (колонизација/микробиом) - један позитиван налаз гљива у синусима БСН методе и 2) патолошко стање - један позитиван налаз гљива у синусима применом методе обраде НП до једноћелијске суспензије или ИСНС_А или ИСНС_комб или два узастопна позитивна налаза гљива у синусима ИСНС_Л методом.

Закључак

Примарни корак ка лечењу ГРС је правилна дијагностика. За успостављање тачне и правовремене дијагнозе најважније је увођење, примена и евалуација нових, поузданих, сензитивних и репродукцибилних метода за доказивање гљива у синусима, као и формирање критеријума за интерпретацију њиховог налаза у физиолошким и патолошким стањима код пацијената са ХРС. Од великог значаја су и формирано клинички алгоритми, лабораторијски протоколи и утврђивање фактора ризика за ГРС, чиме је омогућено дизајнирање нових истраживања, а пре свега оних која прате клинички ток ГРС и примену/ефикасност анти-гљивичне локалне терапије.

Литература

31. Cho DY, Hunter RC, Ramakrishnan VR. The Microbiome and Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020; 40:251-63.
32. Shin SH, Ye MK, Lee DW, Geum SY. Immunopathologic Role of Fungi in Chronic Rhinosinusitis. *Int J Mol Sci* 2023; 24:2366.
33. Ahmad JG, Marino MJ, Luong AU. Unified Airway Disease: Future Directions. *Otolaryngol Clin North Am* 2023; 56:181-95.
34. Challapalli SD, McKee S, Luong AU. The role of fungus in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 30:58-62.
35. Cai L, Gao P, Wang Z, Dai C, Ning Y, Ilkit M, et al. Lung and gut microbiomes in pulmonary aspergillosis: Exploring adjunctive therapies to combat the disease. *Front Immunol* 2022; 13:988708.

36. Warris A, Armstrong-James D. Antifungal therapy for chronic pulmonary aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2022; 22:924-6.
37. Tyler MA, Lam K, Marino MJ, Yao WC, Schmale I, Citardi MJ, et al. Revisiting the controversy: The role of fungi in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11:1577-87.
38. Goyal SS, Doering M, Kendall PL, Farrell N, Schneider JS, Roland LT. Progression of noninvasive fungal sinusitis to invasive fungal sinusitis: A systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023; 13:1024-33.
39. Kurokawa M, Kurokawa R, Baba A, Kim J, Tournade C, Mchugh J, et al. Deadly Fungi: Invasive Fungal Rhinosinusitis in the Head and Neck. *Radiographics* 2022; 42:2075-94.
40. Alonso M, Escribano P, Guinea J, Recio S, Simon A, Peláez T, et al. Rapid detection and identification of *Aspergillus* from lower respiratory tract specimens by use of a combined probe-high-resolution melting analysis. *J Clin Microbiol* 2012; 50:3238-43.
41. Lackner A, Stammberger H, Buzina W, Freudenschuss K, Panzitt T, Schosteritsch S, Braun H. Fungi: a normal content of human nasal mucus. *Am J Rhinol* 2005; 19:125-9.
42. Barac A, Ong DSY, Jovancevic L, Peric A, Surda P, Tomic Spiric V, et al. Fungi-Induced Upper and Lower Respiratory Tract Allergic Diseases: One Entity. *Front Microbiol* 2018; 9:583.
43. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H. The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007; 20:177-84.
44. Barac A, Stevanovic G, Pekmezovic M, Rakocevic Z, Stosovic R, Erovic B, et al. Study toward resolving the controversy over the definition of allergic fungal rhinosinusitis. *Med Mycol* 2018; 56:162-71.
45. Zhao YC, Bassiouni A, Tanjararak K, Vreugde S, Wormald PJ, Psaltis AJ. Role of fungi in chronic rhinosinusitis through ITS sequencing. *Laryngoscope* 2018; 128:16-22.
46. Barac A, Pekmezović M, Tomić Spirić V, Trivić A, Marinković J, Pekić S, et al. Chronic rhinosinusitis: association of recalcitrant nasal polyposis and fungal finding in polyp's single-cell suspension. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2015; 272: 3727-34.
47. Chovanec Z, Veverkova L, Votava M, Svoboda J, Jedlicka V, Capov I. Comparison of two non-invasive methods of microbial analysis in surgery practice: incision swabbing and the indirect imprint technique. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15:786-93.
48. Singh V. Fungal Rhinosinusitis: Unravelling the Disease Spectrum. *J Maxillofac Oral Surg* 2019; 18:164-79.
49. Soler ZM, Mace J, Smith TL. Symptom-based presentation of chronic rhinosinusitis and symptom-specific outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2008; 22:297-301.

50. Hsin CH, Chen TH, Su MC, Jiang RS, Liu CM. Aspiration technique improves reliability of endoscopically directed middle meatal cultures in pediatric rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24:205-9.
51. FokkensWJ, LundVJ, HopkinsC, HellingsPW, KernR, ReitsmaS, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58:1-464.
52. Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA Jr. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127:367-76.
53. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Early versus Delayed Endoscopic Sinus Surgery in Patients with Chronic Rhinosinusitis: Impact on Health Care Utilization. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152:546-52.
54. Pleis JR, Ward BW, Lucas JW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2009. *Vital Health Stat* 2010; 249:1-207.
55. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA(2) LEN study. *Allergy* 2011; 66:1216-23.
56. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope* 2003; 113:1199-205.
57. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology* 2012; 50:129-38.
58. Kim YS, Kim NH, Seong SY, Kim KR, Lee GB, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25:117-21.
59. Taylor MJ, Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Gaffey TA, Kephart G, et al. Detection of fungal organisms in eosinophilic mucin using a fluorescein-labeled chitin-specific binding protein. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127:377-83.
60. Sun H, Damania A, Mair ML, Otukoya E, Li YD, Polsky K, et al. STAT6 Blockade Abrogates Aspergillus-Induced Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis and Asthma, A Model of Unified Airway Disease. *Front Immunol* 2022; 13:818017.
61. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansoategui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73:765-98.
62. Shin SH, Ye MK, Park J, Geum SY. Immunopathologic Role of Eosinophils in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Int J Mol Sci* 2022; 23:13313.
63. Meng Y, Zhang L, Piao Y, Lou H, Wang K, Wang C. The use of magnetic resonance imaging in differential diagnosis of allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis. *J Thorac Dis* 2019; 11(8):3569-77.

NEW DIAGNOSTIC CRITERIA FOR FUNGAL RHINOSINUSITIS AND NEW METHODS FOR DETECTION FUNGI IN SINUSES

Aleksandra Barać

University Clinical Center of Serbia, Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Belgrade, Serbia

University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

Introduction Inhalation of fungal spores present in the air can be a trigger for an allergy or respiratory tract infection. The disadvantages of nasal swabs as a method for detecting fungi in the sinuses has led to the new methods' development. The aim of the research is the development of new and reliable methods for the induction, sampling, and processing of induced sinonasal secretions obtained by lavage (ISNS_L) and aspiration (ISNS_A) from sinuses in patients with chronic rhinosinusitis (CRS) and suspected fungal rhinosinusitis (FRS).

Methods A hybrid study was conducted, combining a clinical experiment and a case series study. The study group with CRS consisted of patients: (1) in whom no pretreatment (PT) was performed before sampling (group CRSPT-) and (2) patients in whom PT was performed before sampling (group CRSPT+).

Results The classification of fungal findings in the sinuses according to clinical and laboratory findings into physiological findings (sinus colonization/microbiome) and pathological findings was performed. As a result of the study, the GRSindex was defined, which helps to interpret a positive finding of fungi on: 1) physiological state (colonization/mycobiome) - one positive finding of fungi in the sinuses by the swab method; and 2) pathological condition - one positive finding of fungi in the sinuses using ISNS_A or two consecutive positive findings of fungi in the sinuses using ISNS_L.

Conclusion The primary step towards treating FRS is proper diagnosis. To establish an accurate and timely diagnosis, the most important thing is the application of newly designed sensitive

Нови дијагностички критеријуми за гљивични риносинузитис и нове методе
methods for detecting fungi in the sinuses, as well as the use of
established criteria for the interpretation of their findings in
physiological and pathological conditions.

Keywords: fungi, fungal rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis,
methods, induction of sinonasal secretions, aspiration, lavage

Асистент др Александра Бараћ, Dr sc med.
Клиника за инфективне и тропске болести, УКЦС
Бул. ослобођења 16, Београд 11000
aleksandrabarac85@gmail.com

НОВИ АСПЕКТИ УЛОГЕ КСАНТИН ОКСИДАЗЕ У КАНЦЕРОГЕНЕЗИ. ДА ЛИ СМО НА ПРАГУ НОВОГ ТЕРАНОСТИЧКОГ МАРКЕРА?

Андреј Вељковић

Универзитет у Нишу, Медицински факултет, Ниш

Сажетак

Колоректални карцином (КРК) и карцином простате (КП) су међу најчешће дијагностикованим карциномима и узроцима морталитета међу туморским обољењима. Још увек нису довољно јасни механизми развоја карцинома, укључујући и утицај активности ксантин оксидазе (КО) на прогресивност и инвазију карцинома и њену дијагностичку вредност. Стога је у овој студији истраживана улога активности КО, у корелацији са оксидативним стресом, у прогресији и инвазији КРК и КП. Анализирана ткива су подељена у три групе: туморско ткиво, ткиво које окружује тумор и здраво контролно ткиво. Активност КО у туморском ткиву и ткиву поред тумора била је значајно већа у поређењу са здравим ткивом дебелог црева и простате. Такође, концентрација маркера оксидативног стреса (ОС) је била значајно већа у туморском ткиву и ткиву поред тумора у поређењу са истом у узорцима контролног здравог ткива. Ови резултати сугеришу да би један од могућих узрока оксидативног стреса у КРК и КП могла бити висока активност КО. Такође је уочена позитивна корелација активности КО и нивоа специфичног антигена простате у КП, сугеришући да би активност овог ензима могла бити обећавајући дијагностички алат. Инхибитори КО су обећавајућа терапија за ова два карцинома.

Ксантин оксидаза може бити укључена у малигну трансформацију, прогресију и инвазију хуманих карцинома. Она би могла, такође, представљати тераностички биомаркер, док би употреба инхибитора КО, као што је алопуринол, могла бити обећавајућа адјувантна терапија.

Кључне речи: колоректални карцином, рак простате, ксантин оксидаза, оксидативни стрес, инхибитори ксантин оксидазе

Увод

Колоректални карцином (КРК) и карцином простате (КП), су међу најчешћим туморима са високом стопом морталитета [1, 2]. Напредак медицине је допринео могућности ране дијагнозе и нових стратегија лечења ових обољења. Упркос томе петогодишње преживљавање болесника је и даље велики изазов, углавном због рецидива и појава метастаза, што се може довести у везу са касном дијагностиком, лошом проценом биологије самог тумора и неадекватном терапијом. Такође, прецизни механизми који доводе до настанка и развоја карцинома су још увек нејасни или недовољно објашњени.

Велики је број доказа да је оксидативни стрес (ОС) укључен у патогенезу и прогресију карцинома колоне и простате. Реактивне врсте кисеоника (РВК) могу бити укључене у све фазе туморског раста, а нарочито у процес иницијације и прогресије туморске болести [3].

Постоје ендогени и екзогени извори РВК који су високо реактивни молекули произведени у живим организмима као резултат нормалног ћелијског метаболизма и фактора животне средине. Они могу оштетити нуклеинске киселине, липиде и протеине, чиме мењају њихове функције [4]. У физиолошким условима, РВК у нижим концентрацијама имају позитивну улогу у организму тако што делују као сигнални молекули у ћелији контролишући циклус раста, миграције и диференцијације ћелија [5]. Међутим када концентрације оксиданаса достигну критични ниво, доводе до апоптозе али и процеса канцерогенезе, јер могу изазвати иницијацију, промоцију, активацију протоонкогена, али и инактивацију тумор-супресорских гена [6].

Три су главна извора ОС у ћелији. Најчешће је то транспортни ланац електрона у митохондријама, *NADPH* оксидаза и пероксизоми. Почетна РВК је увек супероксид анјон радикал ($O^{\cdot -}$) који настаје редукцијом кисеоника [7]. Пошто имају ксантин оксидазну активност, пероксизомалне РВК се састоје претежно од супероксид анјон радикала [8]. Ксантин оксидаза (КО) је ензим који може бити одговоран за оксидативна оштећења код карцинома. Њена функција је катализација терминалне деградације пуринских база које стварају мокраћну киселину, као последњи производ катаболизма пурина [9]. Међутим, споредни продукт активности овог ензима су и слободни радикали. Сам ензим је хомодимерни металофлавопротеин са молекулском масом од приближно 300 *kDa*. Свака субјединица укључује молибдоптерин кофактор који садржи молибден, два неидентична редокс гвожђе-сумпор центра, и један кофактор флавин аденин динуклеотида (ФАД) [10]. Мала активност КО је

присутна у скоро свим ткивима сисара са највишим нивоима у јетри, цревима, бубрезима, млечним жлездама у лактацији и васкуларним ендотелним ћелијама [11].

Структура КО је строго регулисана на транскрипционом и посттранслационом нивоу. Активност самог ензима повећавају различити хормони, фактори раста, инфламаторни цитокини, иригитивни стимуланси и низак парцијални притисак кисеоника. Посттранслациона модулација КО састоји се од квантитативних и квалитативних промена у њеној активности, када настају интерконвертибилни демобилдо- и/или десулфо-облици. Активност КО такође може бити контролисана преко конверзије облика ксантин оксидаза дехидрогеназе (КОД) у оксидазни. До такве конверзије може доћи у различитим патолошким околностима, укључујући оштећење ткива физичким агенсима, тровање ендогеним или егзогеним токсичним супстанцама и различита хипоксична/исхемична стања [12].

Ензим КО присутан је у два интерконвертибилна облика: дехидрогеназни и оксидазни. Резултати неколико претходних студија су показали да у ткиву карцинома оксидацијом сулфхидрилних група или ограниченом протеолизом, активност КОД се претвара у облик оксидазе, која може произвести O^{-2} и водоник пероксид [13]. Дакле, истовремено са катаболизмом пурина, активност КО ослобађа водоник-пероксид и O^{-2} који су једни од главних окидача ОС. Оштећење ДНК изазвано ОС игра суштинску улогу у канцерогеној трансформацији ћелије [14]. Док умерено повећање нивоа ОС може промовисати ћелијску пролиферацију и диференцијацију, већа акумулација слободних радикала доводи до оксидативног оштећења липида, протеина. Слободни радикали могу и директно напасти ДНК формирајући мутагене лезије [15]. Оксидациони производи активности КО, мокраћна киселина и РВК су укључени како у процес онкогенезе, тако и у превенцију настанка карцинома [16]. Одређивање нивоа оксиданаса или параметара антиоксидативне одбране, нарочито ензима, има велики дијагностички потенцијал у онкологији тумора. Постоје студије које показују да је низак антиоксидативни статус и повећан ниво ОС детектован код болесника са карциномима [17]. Доказано је да нормалне ћелије у поређењу са ћелијама тумора показују већи ниво осетљивости на промене редокс статуса [18].

Ксантин оксидаза је присутна и у ткиву бешике. Оксидазни облик овог ензима би могао катализовати метаболичку активацију канцерогена мокраћне бешике, подржавајући хипотезу да би до такве активације могло доћи *in vivo* [19]. Такође, значајно је да је канцерогенеза дебелог црева код

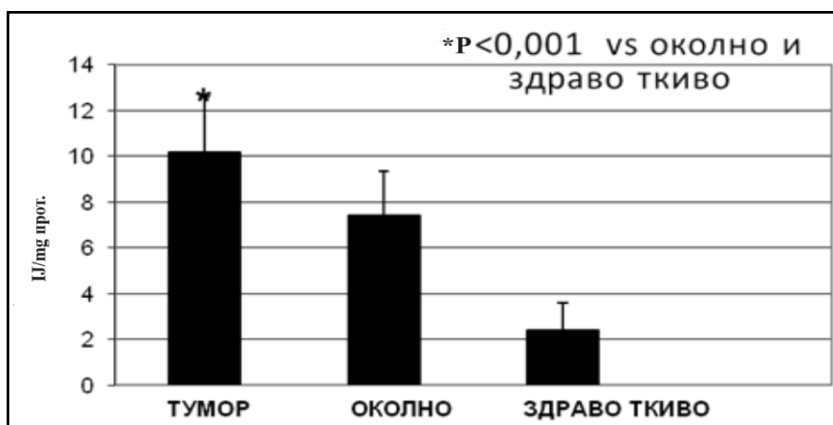
пацова, индукована храњењем азо-бојом, спречена оралном применом инхибитора КО [20].

Постоје многа патолошка стања током којих је повећана активност КО у плазми, као што су исхемијско-реперфузиона повреда, холециститис, шок, акутне вирусне инфекције, респираторни дистрес синдром одраслих, итд [21]. Још увек није разјашњено да ли се активност КО повећава или смањује код КРК и КП. Пошто још увек постоји ограничен број података укључујући утицај КО у прогресивности и инвазији КРК и КП, у овом ревијалном раду су приказани резултати истраживања улоге активности КО у односу на оксидативни стрес и прогресију карцинома. Такође, увек се траже бољи и специфичнији биомаркери, посебно они који могу помоћи не само у дијагностиковању већ и у предвиђању раста тумора и степена малигнитета. Финални циљ је пронаћи маркер који може бити и могућа терапијска мета.

Активност ксантин оксидазе у колоректалном карциному

Истраживања су спроведена на 50 болесника оболелих од КРК, који су лечени и оперисани у Клиничком центру у Нишу. Информисани пристанак за учешће у студији добијен је од свих учесника у студији. Узорци ткива коришћени за ову студију су узимани током операције, и то непосредно након ресекције карцинома. Код свих болесника патохистолошки је потврђено присуство аденокарцинома, док су болесници са другим типовима тумора искључени из студије. Поред ткива карцинома, као контрола, узимана је иста количина узорака из макроскопски непромењених, здравих региона дебелог црева који су најудаљенији од тумора. У испитивање је укључено и ткиво које непосредно окружује тумор без макроскопских или патолошких манифестација карцинома [22]. Специфична активност КО је одређивана спектрофотометријски, коришћењем ксантина као супстрата где је формирање мокраћне киселине мерено на 293 nm. Активност КО је изражена у ИЈ/мг протеина [23].

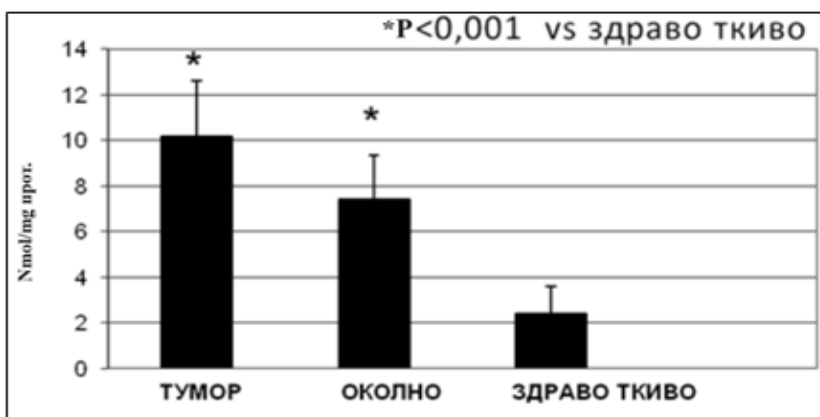
Активност ксантин оксидазе у хомогенату туморског ткива била је статистички значајно виша ($p < 0,001$) у односу на активност у здравом ткиву колона, као и у односу на ткиво које окружује тумор ($p < 0,001$) (Графикон 1).



Графикон 1. Активности ксантин оксидазе у туморском ткиву, ткиву које окружује тумор и контролном здравом ткиву колона [22]

Мерена је и концентрација реагујућих супстанци тиобарбитурне киселине (*TBARS*), у циљу испитивања тезе да је ксантин оксидазна активност узрочник ОС. Концентрација *TBARS* у хомогенату одређена је делимично модификованом методом Nabavi и сар.[24]. Количина *TBARS* мерена је на 532 nm у односу на слепи узорак. Концентрација је изражена у нмол/мг протеина.

Концентрација *TBARS* у хомогенату туморског ткива статистички је значајно виша ($p < 0,001$) у односу на вредност у здравом ткиву колона. Ткиво које окружује тумор имало је значајно већи ниво *TBARS* ($p < 0,001$) у односу на здраво ткиво колона. Ткиво које окружује тумор је имало мању концентрацију *TBARS* у односу на туморско ткиво али та разлика није статистички значајна (Графикон 2).



Графикон 2. Концентрација реагујућих супстанци тиобарбитурне киселине у туморском ткиву, ткиву које окружује тумор и контролном здравом ткиву колона [25]

И у нашим претходним истраживањима је доказано да ткиво тумора дебелог црева има значајно већу концентрацију параметара оксидативног стреса као што су *TBARS* и узнапредовали оксидациони производи протеина у поређењу са здравим ткивом дебелог црева које је представљало контролу. Ткиво које окружује тумор такође је имало већу концентрацију ових оксидационих производа у односу на контролу. Тај податак може да говори у прилог чињеници да је оксидативни стрес укључен у процес развоја тумора и локалну инвазију. Такође, доказана је нижа активност антиоксидативних ензима у тумору у поређењу са здравим ткивом колона [25].

Резултати наших студија показују највећу концентрацију *TBARS* у Т3 и посебно Т4 стадијуму болести. Та чињеница нам говори у прилог тези да карцином продукује оксидативни стрес. Да ли је томе узрок повећана активација ензима који продукују радикале или смањен ниво антиоксидативне заштите не може се са сигурношћу тврдити. С обзиром на то да је један од могућих извора ОС и ензим КО, метаболички поремећаји у туморским болестима који подижу концентрацију ксантина као супстрата за активност овог ензима могу допринети повећању активности КО. Такође, повећана активност аденозин дезаминазе у туморима која подиже ниво ксантина могла би допринети повећању активности КО.

Висока активност КО може се објаснити високим нивоима ксантина присутним у ткиву тумора. То је кључни ензим који повезује метаболизам пурина и слободних радикала са оксидативним стресом.

Резултати наших истраживања су показали значајно повећање активности КО у ткивима карцинома у поређењу са контролном групом здравог ткива, али и у односу на ткиво које окружује тумор. Међутим, ткиво које окружује тумор имало је нижу активност у поређењу са туморским ткивом, тако да КО није главни и једини разлог пролиферације тумора.

У неким од претходних студија је доказана нижа активност КО код карцинома, а сугерисано је да би смањени катаболизам пурина и повећана активност ензима алтернативног пута метаболизма могли фаворизовати раст туморских ћелија [26]. Такође, објављене су студије које су оповргле тезу да је активност КО значајан извор оксидативног стреса [27]. Могуће је да смањена активност КО примећена у високо агресивним туморским ћелијама, има необјашњиве ефекте на диференцијацију тумора и доводи до раста тумора и настанка метастаза.

Повећана активност КО у туморском ткиву може се довести у везу и са конверзијом дехидрогеназног облика КО у оксидазни облик. До тога

долази због реверзибилне оксидације тиолних група или иреверзибилног протеолитичког дејства изазваног повишеним нивоима пероксинитрита. Резултати наших истраживања показују највећу активност КО у стадијуму Т3 и Т4 [22], што је у корелацији са концентрацијом TBARS у вишим стадијумима болести. Ткиво које окружује тумор такође има повећану концентрацију оксиданаса [28]. Даље, РВК индуковане активношћу КО могу повећати експресију фактора 1 α изазваног хипоксијом, и активирати *NF-kB*, чиме доприносе инфламаторној сигнализацији која доводи до раста и прогресије тумора, и то активирањем ангиогенезе, миграције ћелија и инвазивности [29]. У недавно објављеном чланку је доказано да инхибиција КО може супримирати миграцију ћелија и спречити настанак метастаза карцинома дојке [30]. *Janoni* и сар. [31] су показали да је интензитет процеса пероксидације липида у корелацији са развојем колоректалног карцинома. Нарочито висок ниво оксидативног стреса у стадијуму 4 карцинома у нашем истраживању [22] указује на његову улогу у развоју болести, јер висок ниво оксидативног стреса доводи до инфламације. Реактивне врсте кисеоника такође могу деловати као секундарни гласник активирањем интрацелуларних сигналних путева, као што је *NF-kB*, главни модулартор канцерогенезе. Оксидативна активација стимулише експресију многих проинфламаторних цитокина у епителним ћелијама црева, као што су *TNF- α* , *IL-1*, *IL-8*, *COXS-2*, и доводи до инфламације и карциногенезе [32].

Повећана активност КО код болесника са колоректалним карциномом у нашој студији сугерише да ниво оксидативног стреса може бити повећан у канцерозним променама и да може утицати и на сам ток болести. Стимулисано стварање РВК потенцијално је одговорно за поремећај ћелијске мембране и пероксидацију липида што доводи до оштећења ткива и/или органа. То повећање нивоа ОС можемо довести у везу са значајнијом активношћу КО, тако да би употреба инхибитора КО код ових пацијената могла имати повољан терапијски ефекат.

Активност ксантин оксидазе у карциному простате

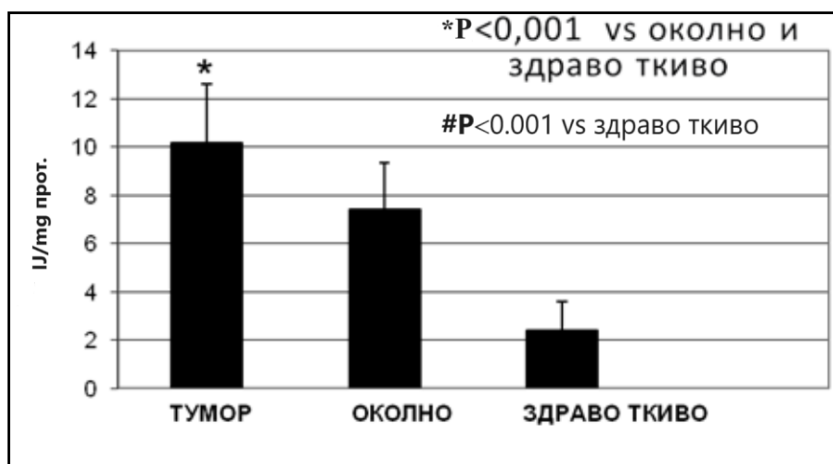
Истраживање је спроведено у Клиничком центру у Нишу, од марта 2018. до фебруара 2020. Шездесет мушкараца са новодијагностикованим карциномом простате, који нису били подвргнути претходном лечењу, је укључено у ову студију. Болесници са гихтом, који су узимали алопуринол, су искључени из студије. Ткива која су коришћена за ову студију су узоркована од стране патолога, убрзо након ресекције карцинома радикалном простатектомијом. Поред тога, као контрола, прикупљена је иста количина узорака из макроскопски непромењеног региона простате

Нови аспекти улоге ксантин оксидазе у канцерогенези

који је најудаљенији од тумора. Такође, као узорак је издвојено суседно ткиво, које је окруживало тумор без макроскопских или патолохистолошких манифестација [33].

У овим узорцима је одређивана активност КО, али и ксантин дехидрогеназе (КОД). Активност ових ензима у хомогенату ткива одређивана је количином мокраћне киселине произведене коришћењем ксантина као супстрата, у присуству *NADH* (за КОД) или у одсуству *NADH* (за КО) када је само молекуларни кисеоник акцептор електрона за фиксни временски интервал [34]. Активност КСДХ је израчуната одузимањем активности КО од КОД.

Активност ксантин оксидазе у хомогенату туморског ткива простате статистички је значајно виша ($p < 0,001$) у односу на активност у здравом ткиву простате, као и у односу на ткиво које окружује тумор ($p < 0,001$). Ткиво које окружује тумор је такође имало статистички значајно вишу активност у односу на здраво ткиво простате ($p < 0,001$). (Графикон 3).



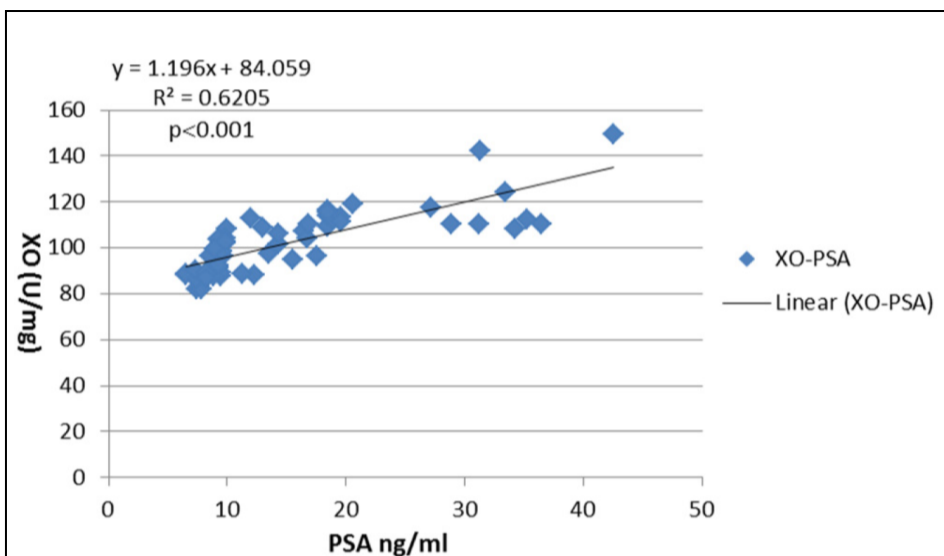
Графикон 3. Концентрација ксантин оксидазе у туморском ткиву простате, ткиву које окружује тумор и контролном здравом ткиву [33]

У овој студији је испитивана могућност употребе редокс биомаркера за разумевање механизма који су укључени у канцерогенезу, са циљем да се идентификују биомаркери који могу предвидети инвазивност тумора и уједно бити циљ за ефикасно лечење узнапредовалог КП у виду адјувантне терапије. Промене у активности ензима КП га јасно разликују од нормалног ткива простате. Да бисмо боље разумели индукторе ОС у КП, више пажње је посвећено истраживању међуодноса између активности КО као произвођача слободних радикала и параметара ОС у процесу липидне пероксидације. Промена у експресији гена, ћелијском метаболизму и

ћелијској хомеостази узроковано прекомерном производњом РВК и поремећајима антиоксидативних механизма може довести до канцерогенезе [35]. Документовано је да ОС изазива генетске промене које могу довести до КП [36]. Нарочито простата, која је са годинама изложена андрогеним, инфламаторним и нутритивним агенсима, често има недовољан капацитет за неутрализацију ОС [37]. Циљ је био да се процени значај КО као продуцера РВК. Резултатима наше студије је показана више него двоструко већа активност КО у поређењу са контролним ткивом и ткивом које окружује тумор у поређењу са контролним здравим ткивом. Друго важно питање тиче се механизма укљученог у регулацију активности КО. Испитивали смо активност КОД да бисмо одредили проценат конверзије КОД у КО. Активност КОД је стриктно регулисана на транскрипционом и пост-транслационом нивоу. Поред протеолитичких и цистеин дисулфидних модификација, фосфорилација КОД/КО протеина или чак ограничена протеолиза је такође могући разлог конверзије [38]. Повећану активност КО могли бисмо повезати са конверзијом дехидрогеназног облика у облик оксидазе, реверзибилном оксидацијом тиолних група или иреверзибилном протеолизом изазваном повишеним нивоима пероксинитрита [39]. Међутим, резултати наше студије сугеришу да је само 8,91% активности КО резултат ове конверзије у туморском ткиву [33]. Експресију КО протеина повећавају различити хормони, фактори раста, инфламаторни цитокини, стимуланси иригације и низак притисак кисеоника [39]. Експресија и активност КО су смањени у туморима који потичу из ткива са високом експресијом КО због ниске диференцијације малигне ћелије, као што су карцином јетре, дојке и јајника. Насупрот томе, експресија КО је значајно повећана у туморима насталим из ткива са малом експресијом КО, што би могло бити последица повећане потражње за метаболизмом пурина и активацијом инфламаторног одговора [39, 40]. Измењена експресија и активност КО у ткивима тумора обично је повезана са лошијом прогнозом болести [41-43]. Раније објављеним студијама је доказано да су експресија КО и њена активност значајно веће код карцинома простате [33], ларинкса и добро диферентованих карцинома сквамозних ћелија [44], као и тумора бешике [45] у поређењу са одговарајућим суседним нормалним ткивима. Активност КО је такође проучавана код карцинома плућа и тумора мозга. Експресија КО је ниска у нормалном плућном ткиву, док је повећан ниво КО доказан у канцерозном ткиву. [46, 47]. Нивои ксантина, мокраћне киселине и других метаболита катаболизма пурина су такође повишени код аденокарцинома плућа, што указује на повећање регулације метаболизам пурина код овог тумора [47].

Нови аспекти улоге ксантин оксидазе у канцерогенези

Очигледно, код КП постоје генетске промене које доводе до високе активности КО. Висока активност КО у туморском ткиву може бити објашњена високим нивоом ксантина, супстрата за њену активност. Неки извештаји су показали да је експресија КОД и активност овог протеина много нижа у туморским ткивима у поређењу са нормалним ткивима гастроинтестиналног тракта, дојке, плућа, бешике и јајника, у којима су нивои КО протеина експримирани на вишем нивоу [39]. Нижи нивои КОД су повезани са лошом прогнозом преживљавања код неколико типова карцинома [48, 49]. Међутим, у складу са нашим истраживањем, код тумора јетре у поређењу са неканцерозним људским ткивима јетре активност дехидрогеназног облика КО се смањила, али је њен оксидазни облик повећао активност [50]. Значајно виши нивои КО су такође примећени код менингиома и астроцитома у поређењу са нормалним можданим ткивом [51]. Повећана активност КО је такође доказана код добро диферентованог сквамозног карцинома ларинкса у поређењу са одговарајућим суседним ткивима без тумора или нормалним ткивом ларинкса [52]. Повећана активност КО код пацијената са КП у нашој студији указује на улогу овог параметра као маркера еволуције болести и сугерише да он може утицати и на сам ток болести. Чак је активност КО у јакој корелацији са вредностима *PSA* из серума болесника (Графикон 4). Та чињеница препоручује КО као потенцијалног маркера у дијагностици болести.



Графикон 4. Корелација активности ксантин оксидазе у туморском ткиву и концентрације специфичног антигена простате (psa) [33]

Такође је доказано да КО регулише и стимулише раст тумора модулацијом микроокружења тумора. Висока активност КО се доводи у везу са повећањем броја регулаторних Т ћелија у туморском ткиву као резултат високог нивоа произведених РВК [53]. Штавише, РВК настале активношћу КО у макрофагима посредују у активацији инфламасома и ослобађања IL-1 β [54], што може погоршати инфламаторни одговор и промовисати канцерогенезу.

Досадашња испитивања употребе инхибитора ксантин оксидазе код оболелих од карцинома

Ефикасан третман болесника оболелих од карцинома се сматра великим неиспуњеним медицинским циљем, и потрага за новим видовима адјувантне терапије је континуирана задатак. Једна од могућих терапијских мета јесте и ензим КО. Доказано је да КО има онкогену или супресивну улогу код многих врста карцинома, а потенцијал инхибиције КО у терапији тумора све више добија на значају последњих година.

Инхибитори КО, укључујући алопуринол, фебуксостат и топироксостат, се рутински користе за лечење гихта и стања повезаних са хиперурикемијом [55]. Алопуринол је први установљени инхибитор КО и користи се широм света од 1966. године. Алопуринол и његов активни метаболит оксипуринол су структурни аналози пурина који инхибишу ензимску активност по типу компетитивне инхибиције [56]. Фебуксостат је селективни инхибитор КО одобрен 2009. године за лечење хиперурикемије са побољшаном подношљивошћу у поређењу са алопуринолом. Фебуксостат неконкурентно блокира активност оба облика КО везивањем за њихов активни центар [57].

У досадашњим испитивањима доказан је значај инхибиције КО у спречавању кахексије. Туморска кахексија је мултифакторски метаболички синдром који карактерише: губитак тежине, анорексија, губитак мишићне масе и системска инфламација [58]. Кахексија не само да нарушава квалитет живота оболелих од карцинома већ и смањује ефикасност, а повећава токсичност хемиотерапије [59]. Туморска кахексија је повезана са губитком мишића и атрофијом, док РВК играју кључну улогу у развоју атрофије мишића као одговор на инфламацију повезану са кахексијом [60]. Фактори који доводе до атрофије могу активирати КО и довести до појачаног стварања РВК који даље стимулишу атрофију скелетних мишића што коначно доводи до кахексије [61]. С тим у вези, КО је потенцијална мета за терапију кахексије тумора. Повећани нивои мокраћне киселине и вишеструко увећање нивоа РВК произведених

активношћу КО су доказани у моделу кахексије код хепатома [62]. Инхибиција КО алопуринолом или оксипуринолом побољшала је преживљавање и смањила губитак телесне масе [62]. У поређењу са алопуринолом, фебуксостат је такође показао значајну ефикасност са мање нежељених реакција, што указује на потенцијал ових инхибитора за туморско лечење кахексије [63].

Са све већим разумевањем улоге КО у канцерогенези, инхибиција КО је истраживана као могућа директна циљна терапија карцинома. Утврђено је да алопуринол значајно индукује апоптозу код карцинома простате отпорног на хормонску терапију, тако што делује у комбинацији са лигандом који индукује апоптозу (*TRAIL*) који је повезан са фактором туморске некрозе алфа [64]. Штавише, сам алопуринол је био у стању да покрене апоптозу у *NSCLC* ћелијама осетљивим на алопуринол, док је алопуринол у комбинацији са *JAK2* инхибитором *CEP-33779* индуковао ћелијску смрт у резистентним ћелијама [65]. Неколико студија је показало да је фебуксостат испољио антиканцерогено дејство. Фебуксостат је показао цитотоксичне ефекте у ћелијама *NSCLC A549* изазивањем апоптозе посредовано каспазом 3 [66]. Формулација фебуксостата у облику емулзома снажно је појачала цитотоксичну активност код хуманих ћелија колоректалног карцинома побољшавајући његову пенетрацију у ћелију [67]. Инхибиција КО од стране фебуксостата ублажила је миграције туморских ћелија дојке и плућне метастазе у хиперлипидемијским условима, што је доведено у везу са смањеном генерацијом РВК и фосфорилацијом *MAPK* [68]. Ове студије су указале на потенцијал инхибитора КО у директној циљаној терапији карцинома [69]. Међутим, примену инхибитора КО треба избегавати у лечењу канцера који потичу из ткива са високом експресијом овог ензима због двоструке улоге КО у туморигенези. Као пример, фармаколошка инхибиција КО доводи до стимулације раста тумора код мишјег *ErbB2* модела рака дојке [70].

Карцином простате је такође био предмет истраживања употребе инхибитора КО. Веома је значајан податак да је дугорочна употреба алопуринола смањила ризик од тумора простате код пацијената са гихтом [71]. Алопуринол или неки потентнији инхибитори КО би могли имати обећавајући ефекат у терапији карцинома. Подједнако је битна и рана и права дијагностика КП. Упркос доступним дијагностичким методама за детекцију КП и предвиђање његове прогресивности и метастатског потенцијала, идеалан неинвазивни биомаркер још увек није откривен. Најчешћи лабораторијски индикатор КП је специфични антиген простате (*PSA*), откривен пре више од 50 година. Сада се примењује као најбољи серумски маркер за дијагнозу и праћење КП. Међутим, он има одређена

ограничења специфичности и осетљивости [72]. Иако ниво *PSA* у серуму корелира са стадијумом карцинома и величином тумора, широка употреба овог биомаркера довела је до открића бројних индолентних карцинома, што је довело до проблема прекомерне дијагнозе и прекомерног лечења [73]. Неопходан је даљи развој дијагностичких метода и евалуација тераностичких маркера. То би омогућило боље постоперативно стадирање и шири избор најпогоднијих терапијских метода, као и праћење након третмана за сваког болесника понаособ. С обзиром да је ОС укључен у патогенезу многих болести људи, редокс биомаркери су чешћи у клиничкој пракси. Један од њих би могла бити и КО. Међутим, потребна су даља истраживања на већем броју болесника са КП, да бисмо могли предложити коришћење КО у овим ткивима као сурогат маркера за индивидуализацију превенције и терапије карцинома. Даља истраживања би требало фокусирати на то да ли се КО као биомаркер може користити као диференцијално дијагностички и прогностички алат у КП и бенигној хиперплазији простате. Они би могли да помогну да се побољша осетљивост и специфичност постојећих дијагностичких метода. Одабир одговарајућег лечења у виду адјувантне терапије би могао да побољша стопу преживљавања болесника са КП јер би употреба алопуринола као помоћне терапије код КП могла бити обећавајући третман.

Закључак

Приказани резултати сугеришу да би ензим ксантин оксидаза могао бити укључен у патогенезу колоректалног карцинома и карцинома простате директно у малигној трансформацији епитела дебелог црева и простате али и као један од могућих узрока оксидативног стреса у овим карциномима. Такође, резултати показују да овај ензим може бити укључен и у прогресију и инвазију тумора. Све то га препоручује као дијагностичког маркера болести а може бити од значаја и за процену тока болести. Једноставност мерења активности потврђује корисност овог ензима код неких болесника, код којих цитопатолошки налази не могу довести до јасног закључка и дијагнозе. Овај ензим би могао да се користи као тераностички биомаркер, док би употреба инхибитора ксантин оксидазе, као што је алопуринол, могла бити обећавајућа адјувантна терапија.

Захвалност

Овај рад је финансиран од стране Фонда за науку Републике Србије (ИДЕЈЕ), број пројекта: 7750154 (НПАТПЕТТМПЦБ). Захвални смо и пројекту Српске академије наука и уметности, огранак у Нишу, број пројекта: 0-28-22.

Литература

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. 2018. Cancer statistics 2018; *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7-30.
3. Gleib M, Latunde-Dada GO, Klinder A, Becker TW, Hermann U, Voigt K, Pool-Zobe BL. Iron-overload induces oxidative DNA damage in the human colon carcinoma cell line HT29 clone 19A. *Mut Res* 2002; 519:151-61.
4. Sullivan LB, Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer Metab* 2014; 2:17.
5. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Org J* 2012; 5:9-19.
6. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Path* 2010; 38:96-109.
7. Guichard C, Moreau R, Pessayre D, Epperson TK, Krause KH. NOX family NADPH oxidases in liver and in pancreatic islets: a role in the metabolic syndrome and diabetes? *Biochem Soc Trans* 2008; 36(Part 5):920-9.
8. Bonekamp NA, Volkl A, Fahimi HD, Schrader M. Reactive oxygen species and peroxisomes: struggling for balance. *Biofactors* 2009; 35:346-55.
9. Kimoloi S. Modulation of the de novo purine nucleotide pathway as a therapeutic strategy in mitochondrial myopathy. *Pharmacol Res* 2018; 138:37-42.
10. Hille, R, and T. Nishino. Flavoprotein structure and mechanism. 4. Xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase. *FASEB J* 1995; 9:995-1003.
11. Chung Y, B. Baek, S Song, M S Kim, Huh, K Shim, et al. Xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase and oxidative stress. *Age (Omaha)* 1997; 20:127-140.
12. Battelli G, Bolognesi A, and Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842:1502-7.
13. Chen C, Lü J-M, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: An overview. *Med Sci Monit* 2016; 22:2501-12.
14. Solomon H, Brosh R, Baganim Y, Rotter V. Inactivation of the p53 tumor suppressor gene and activation of the Ras oncogene: cooperative events in tumorigenesis. *Discov Med* 2010; 9(48):448-54.
15. Assi M. The differential role of reactive oxygen species in early and late stages of cancer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 13(6):646-53.
16. Battelli G, Polito L, Bortolotti M, and Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase-derived reactive species: physiological and pathological effects. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016:3527579.
17. Sharma A, Rajappa M, Saxena A, Sharma M. Antioxidant status in advanced cervical cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Br J Biomed Sci* 2007; 64:23-7.

18. Ivanova D, Bakalova R, Lazarova D, Gadjeva V, Zhelev Z. The impact of reactive oxygen species on anticancer therapeutic strategies. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22:899-908.
19. Swaminathan S, and Hatcher J. Xanthine oxidase-mediated mutagenicity of the bladder carcinogen 4-nitrobiphenyl. *Mutation Res* 1986; 172:37-45.
20. Tanaka T, Kawabata K, Kakumoto M, Makita H, Matsunaga K, Mori H, et al. Chemoprevention of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by a xanthine oxidase inhibitor, 1'-acetoxychavicol acetate. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88:821-30.
21. Nath KA, Fischerder M, Hostetter TH. The role of oxidants in progressive renal injury. *Kidney Int Suppl* 1994; 45:S111-S115.
22. Veljković A, Hadži-Đokić J, Stanojević G, Branković B, Skakić A, Damjanović I, Kocić G. Značaj aktivnosti enzima koji učestvuju u nastanku urata i njihova veza sa oksidativnim stresom u progresiji i invaziji kolorektalnog karcinoma. *Acta Medica Medianae* 2021; 60(2):5-14.
23. Smelcerovic Z, Veljkovic A, Kocic G, Yancheva D, Petronijevic Z, Anderluh M, Smelcerovic A. Xanthine oxidase inhibitory properties and anti-inflammatory activity of 2-amino-5-alkylidene-thiazol-4-ones. *Chem Biol Interact* 2015; 229:73-81.
24. Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami S, Moghaddam AH. In vivo protective effects of quercetin against sodium fluoride-induced oxidative stress in the hepatic tissue. *Food Chem* 2012; 132:931-5.
25. Veljković A, Stanojević G, Branković B, Pavlović D, Stojanovic I, Tatjana C, et al. Parameters of oxidative stress in colon cancer tissue. *Acta Medica Medianae* 2016; 55:32-37.
26. Ikegami T, Natsumeda Y, Weber G. Decreased concentration of xanthine dehydrogenase (EC 1.1.1.204) in rat hepatomas. *Cancer Res* 1986; 46(8):3838-41.
27. Veljkovic A, Hadzi-Djokic J, Sokolovic D, Cukuranovic R, Cukuranovic-Kokoris J, Basic D, et al. Local and Systemic Oxidative Stress in Balkan Endemic Nephropathy Is Not Associated with Xanthine Oxidase Activity. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 8209727
28. Branković B, Stanojević G, Veljković A, Kocić G, Nestorović M, Đinđić B, Bašić J, Stojanović I. Altered arginine metabolism in colon cancer: a sign of increased proliferative potential of tumor-adjacent tissue. *Arch Biol Sci* 2022; 74(3):243-50.
29. Balamurugan K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer. *Int J Cancer* 2016; 138:1058-66.
30. Se-Hyun O, Soon-Youn C, Hyo-Jung C, Hye-Myung R, You-Jin K, Hee-Yeon J, Jang-Hee C, et al. The emerging role of xanthine oxidase inhibition for suppression of breast cancer cell migration and metastasis associated with hypercholesterolemia. *FASEB J* 2019; 33(6):7301-14.
31. Janion K, Szczepańska E, Nowakowska-Zajdel E, Strzelczyk J, Copija A. Selected Oxidative Stress Markers in Colorectal Cancer Patients in Relation to Primary Tumor Location – A Preliminary Research. *Medicina* 2020; 56:47.
32. Cummins E, Doherty G, Taylor C. Hydroxylases as therapeutic targets in inflammatory bowel disease. *Lab Invest* 2013; 93(4):378-83.

33. Veljković A, Hadži-Dokić J, Sokolović D, Bašić D, Veličković-Janković L, Stojanović M, Popović D, Kocić G. Xanthine Oxidase/Dehydrogenase Activity as a Source of Oxidative Stress in Prostate Cancer Tissue. *Diagnostics* 2020; 10:668.
34. Sahreen S, Khan M, Khan R, Hepatoprotective effects of methanol extract of *Carissa opaca* leaves on CCl₄ -induced damage in rat. *BMC Complement. Altern Med* 2011; 11:48.
35. Maciejczyk M, Zebrowska E, Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? *Int J Mol Sci* 2019; 20:874.
36. Wu J, Lin D, Page S, Lundgren A, True L, Plymate S. Oxidative DNA damage in the prostate may predispose men to a higher risk of prostate cancer. *Transl Oncol* 2009; 2:39-45.
37. Kocić G, Hadzi-Djokić J, Veljković A, Roumeliotis S, Janković-Veličković L, Šmelcerović A. Template-Independent Poly(A)-Tail Decay and RNASEL as Potential Cellular Biomarkers for Prostate Cancer Development. *Cancers* 2022; 14(9):2239
38. Battelli M, Bolognesi A, Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842:1502-17.
39. Battelli M, Polito L, Bortolotti M, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in cancer: More than a differentiation marker. *Cancer Med* 2016; 5:546-57.
40. You L, Fan Y, Liu X, Shao S, Guo L, Noreldeen HAA, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry-based tissue metabolic profiling reveals major metabolic pathway alterations and potential biomarkers of lung cancer. *J Proteome Res* 2020; 19:3750-60.
41. Linder N, Haglund C, Lundin M, Nordling S, Ristimäki A, Kokkola A, et al. Decreased xanthine oxidoreductase is a predictor of poor prognosis in early stage gastric cancer. *J Clin Path* 2006; 59:965-71.
42. Linder N, Martelin E, Lundin M, Louhimo J, Nordling S, Haglund C, et al. Xanthine oxidoreductase - clinical significance in colorectal cancer and in vitro expression of the protein in human colon cancer cells. *Eur J Cancer*. 2009; 45:648-55.
43. Nina L, Jorma I, Mikael L, Kari O. Raivio, Heikki J. Down-regulated xanthine oxidoreductase is a feature of aggressive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:4372-81.
44. Durak İ, Işık CÜ, Canbolat O, Akyol Ö, Kavutçu M. Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in cancerous and noncancerous human laryngeal tissues. *Free Radic Biol Med* 1993; 15:681-4.
45. Kocić G, Hadzi-Djokić J, Cukuranović-Kokoris J, Gajić M, Veljković A, Cukuranović R, Bašić D, Jovanović I, Šmelcerović A. Predictive Markers for Malignant Urothelial Transformation in Balkan Endemic Nephropathy: A Case-Control Study. *Cancers* 2020; 12(10):2945.
46. Kaynar H, Meral M, Turhan H, Keles M, Celik G, Akcay F. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes

- of patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 2005; 227:133-9.
47. Tsao SM, Yin MC, Liu WH. Oxidant stress and B vitamins status in patients with non-small cell lung cancer. *Nutritional Cancer*. 2007; 59:8-13.
 48. Linder N, Butzow R, Lassus, H.; Lundin, M.; Lundin, J. Decreased xanthine oxidoreductase (XOR) is associated with a worse prognosis in patients with serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012; 124:311-18.
 49. Linder N, Martelin E, Lundin M, Louhimo J, Nordling S, Haglund C, Lundin J. Xanthine oxidoreductase—clinical significance in colorectal cancer and in vitro expression of the protein in human colon cancer cells. *Eur J Cancer* 2009; 45:648-55.
 50. Durak I, Karaayvaz, M.; Ozturk, H.S.; Kacmaz, M.; Akgul, H. Activities of DNA turn-over and free radical-metabolizing enzymes and levels of peroxidation indexes in human hepatic cancer tissues. *Cancer Res. Ther Control* 1998; 5:195-201.
 51. Kokoglu, E.; Belce, A.; Ozyurt, E.; Tepeler, Z. Xanthine oxidase levels in human brain tumors. *Cancer Lett* 1990; 50:179-181.
 52. Durak I, Canbolat O, Akyol O, Kavutcu M. Adenosine deaminase, 5 nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in cancerous and noncancerous human laryngeal tissues. *Free Radical Biol Med* 1993; 15:681-84.
 53. Kusano T, Ehrichtiou D, Matsumura T, Chobaz V, Nasi S, Castelblanco M, et al. Targeted knock-in mice expressing the oxidase-fixed form of xanthine oxidoreductase favor tumor growth. *Nature Commun* 2019; 10:4904.
 54. Ives A, Nomura J, Martinon F, Roger T, LeRoy D, Miner JN, et al. Xanthine oxidoreductase regulates macrophage IL1beta secretion upon NLRP3 inflammasome activation. *Nature Commun* 2015; 6:6555.
 55. Vickneson K, George J. Xanthine oxidoreductase inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2021; 264:205-28.
 56. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharm Rev* 2006; 58:87-114.
 57. Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31:152-8.
 58. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Prim* 2018; 4:17105.
 59. Schmidt SF, Rohm M, Herzig S, Berriel, Diaz M. Cancer cachexia: more than skeletal muscle wasting. *Trends Cancer* 2018; 4:849-60.
 60. Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 2014; 14:754-62.
 61. Abrigo J, Elorza AA, Riedel CA, Vilos C, Simon F, Cabrera D, et al. Role of oxidative stress as key regulator of muscle wasting during cachexia. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018:2063179.
 62. Springer J, Tschirner A, Hartman K, Palus S, Wirth EK, Ruis SB, et al. Inhibition of xanthine oxidase reduces wasting and improves outcome in a rat model of cancer cachexia. *Int J Cancer* 2012; 131:2187-96.

63. Konishi M, Pelgrim L, Tschirner A, Baumgarten A, von Haehling S, Palus S, et al. Febuxostat improves outcome in a rat model of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015; 6:174-80.
64. Yasuda T, Yoshida T, Goda AE, Horinaka M, Yano K, Shiraishi T, et al. Anti-gout agent allopurinol exerts cytotoxicity to human hormone-refractory prostate cancer cells in combination with tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand. *Mol Cancer Res* 2008; 6:1852-60.
65. Tavassoly I, Hu Y, Zhao S, Mariottini C, Boran A, Chen Y, et al. Genomic signatures defining responsiveness to allopurinol and combination therapy for lung cancer identified by systems therapeutics analyses. *Mol Oncol* 2019; 13:1725-43.
66. Alfaifi MY, Shati AA, Elbehairi SEI, Fahmy UA, Alhakamy NA, Md S. Anti-tumor effect of PEG-coated PLGA nanoparticles of febuxostat on A549 non-small cell lung cancer cells. *3 Biotech* 2020; 10:133.
67. Fahmy UA, Aldawsari HM, Badr-Eldin SM, Ahmed OAA, Alhakamy NA, Alsulimani HH, et al. The encapsulation of febuxostat into emulsomes strongly enhances the cytotoxic potential of the drug on HCT 116 colon cancer cells. *Pharmaceutics* 2020; 12:956.
68. Oh SH, Choi SY, Choi HJ, Ryu HM, Kim YJ, Jung HY, et al. The emerging role of xanthine oxidase inhibition for suppression of breast cancer cell migration and metastasis associated with hypercholesterolemia. *FASEB J* 2019; 33:7301-14.
69. Chen MM, Menh LH. The double faced role of xanthine oxidoreductase in cancer. *Acta Pharmacol Sin* 2022; 43:1623-32
70. Shi Y, Mucsi AD, Ng G. Monosodium urate crystals in inflammation and immunity. *Immunol Rev* 2010; 233:203-17.
71. Shih HJ, Kao MC, Tsai PS, Fan YC, Huang CJ. Long-term allopurinol use decreases the risk of prostate cancer in patients with gout: a population-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20:328-33.
72. Thompson I, Ankerst D, Chi C, Lucia M, Goodman P, Crowley J, Parnes, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/mL or lower. *JAMA* 2005; 294:66-70.
73. Alford A, Brito J, Yadav K, Yadav S, Tewari A, Renzulli J. The Use of Biomarkers in Prostate Cancer Screening and Treatment. *Rev Urol* 2017; 19: 221-34.

NEW ASPECTS OF THE XANTHINE OXIDASE IN CARCINOGENESIS. ARE WE ON THE THRESHOLD OF A NEW THERANOSTIC MARKER?

Andrej Veljković

University of Niš, Faculty of Medicine, Niš

Colorectal cancer (CRC) and prostate cancer (PC) are the most often diagnosed cancers and the main reason for mortality connected to tumor diseases. There is still a shortage of examination of mechanisms including the influence of xanthine oxidase (XO) activity in the progressiveness and invasion of the cancers and their diagnostic value. Therefore, present study investigated the role of XO activity, in correlation to oxidative stress in progression and invasion of human CRC and PC. Tissues were divided into three groups: cancer tissue, tissue surrounding the tumor and healthy control tissue group. The activity of XO in tumor tissue and tissue adjacent to the tumor was significantly higher compared to the values of healthy tissue in both CRC and PC. Also markers of oxidative stress (OS) showed higher concentration when compared to control healthy tissue, suggesting that XO may be the source of OS in tumors. Since there was a positive correlation between XO activity and prostate specific antigen (PSA) levels in PC, the activity of this enzyme could be promising diagnostic tool. On the other side, inhibitors of this enzyme are a promising therapy of those two cancers. Results suggest that one of the possible causes of oxidative stress in CRC and PC could be high XO activity. XO may be involved in the malignant transformation, in the progression as well as invasion of human CRC and PC. XO could represent a theranostic biomarker, whereas using XO inhibitors, such as allopurinol, could be a promising adjuvant therapy.

Keywords: colorectal cancer, prostate cancer, xanthine oxidase, oxidative stress, xanthine oxidase inhibitors

Проф. др Андреј Вељковић
Медицински факултет Универзитета у Нишу,
Булевар Зорана Ћинђића 81
18 000 Ниш
veljkovicandrej@yahoo.com

МИКРОМОРФОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПЕРФОРАНТНИХ ГРАНА СРЕДЊЕ МОЖДАНЕ АРТЕРИЈЕ И ЊИХОВ КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ

Милан Милисављевић

Универзитет у Београду, Медицински факултет, Институт за анатомију, Лабораторија за васкуларну анатомију, Београд
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, Београд

Сажетак

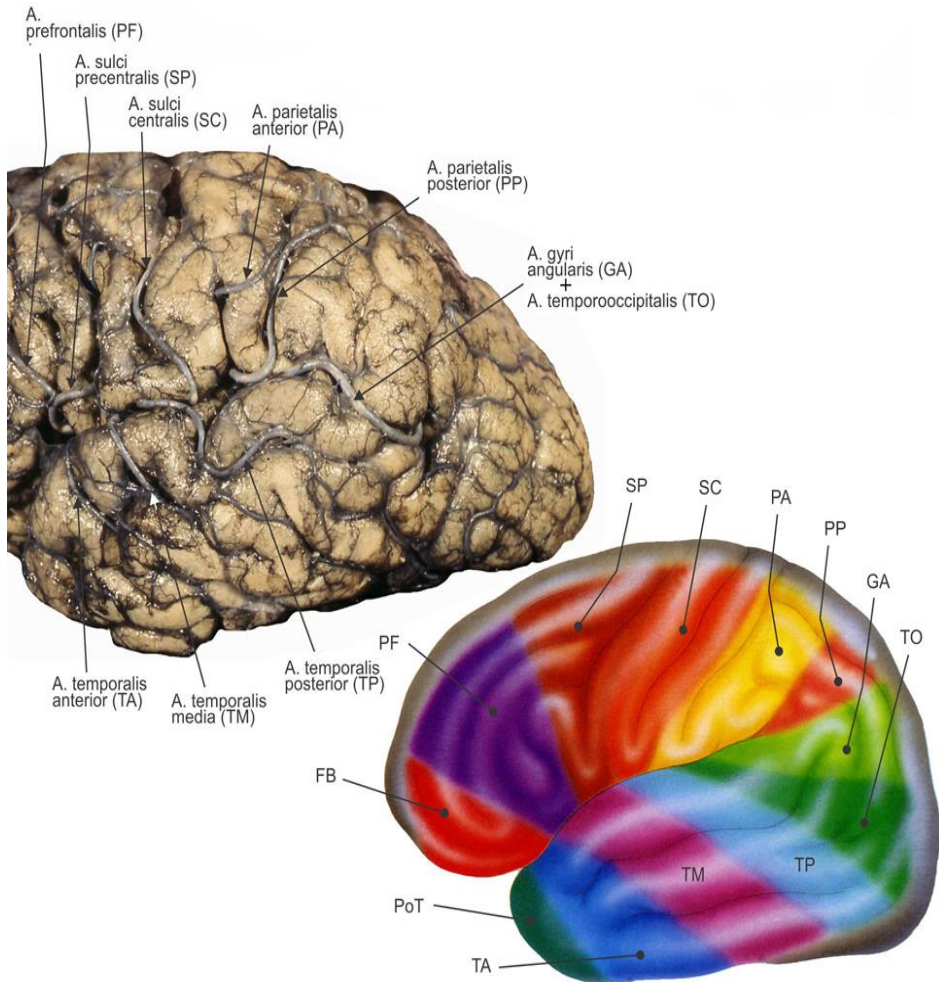
Arteriae lenticulostriatæ (АЛ), познате и као *arteriae centrales anterolaterales*, представљају једну од највећих група перфорантних судова мозга. У овом кратком приказу, уз коришћење података сопственог истраживања и одабране литературе, сажели смо податке о основним микроморфолошким карактеристикама АЛ и њиховом клиничком значају. АЛ су полазиле од *arteriae cerebri mediae* (АЦМ), најчешће од њеног проксималног (М1) сегмента. Увек су настајале као независне гране, или заједничким стаблима (62%). Полазиле су од главног стабла или завршних стабала АЦМ, места завршне поделе и/или кортикалних грана АЦМ. АЛ су подељене на медијалну, средишњу и латералну групу. Артерије медијалне групе су се одвајале директно од М1 сегмента стабла АЦМ у близини каротидне бифуркације. Артерије средишње групе полазиле су од средишњег дела стабла АЦМ, док су се артерије латералне групе одвајале од дисталног дела М1 сегмента, терминалних стабала и кортикалних грана. Циљеви ове студије били су: добијање нумеричких података који се односе на АЛ, посебно њихових пречника и растојања до важних тачака (нпр. до тачке каротидне бифуркације и тачке завршне поделе АЦМ); одређивање порекла АЛ, положаја, начина гранања и варијација. Варијације у подручју васкуларизације перфоратора су анализирани на пресецима ињекцираних анатомских препарата. АЛ су васкуларизовале највећи део базалних једара и капсуле интерне, горње делове нуклеус каудатуса и капсуле интерне, као и највеће делове путамена и глобус палидуса. Закључили смо да лакунарни инфаркти мозга обично следе оклузију завршних или бочних грана, или главних стабала АЛ. АЛ су терминалне артерије без анастомоза, њихово повређивање мора се избећи током операција анеуризми на АЦМ. Добијени анатомски подаци могу да помогну у радиолошком одређивању перфоратора укључених у дијагностиковане исхемије, као и бољем разумевању неуролошких дефицита истих пацијената.

Кључне речи: *arteriae lenticulostriatæ*, *arteria cerebri media*, морфометрија, подручје васкуларизације

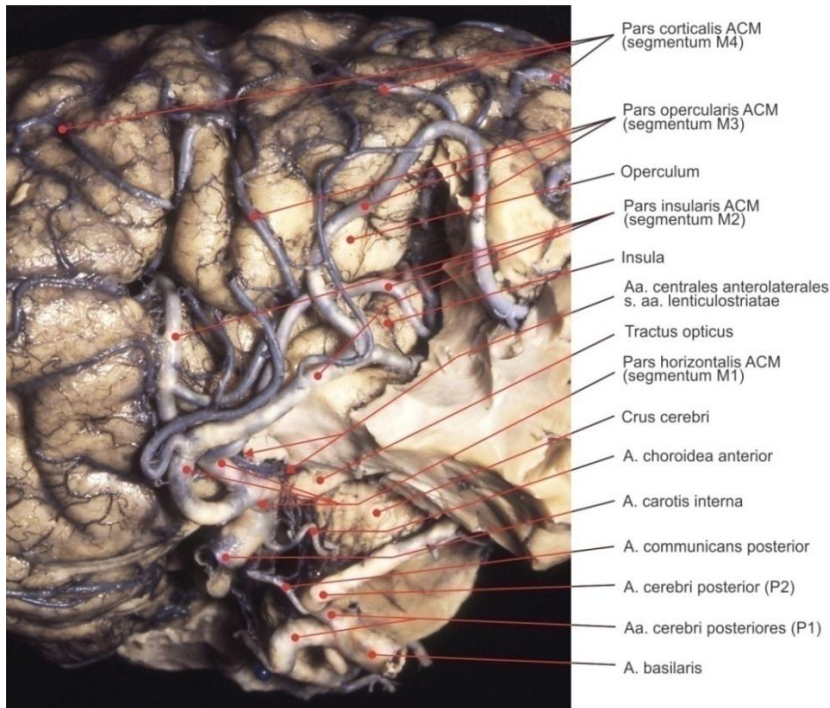
Средња моздана артерија - *arteria cerebri media*

Средња моздана артерија, *arteria cerebri media* (АЦМ), је поред предње моздане артерије, *a. cerebri anterior* (АЦА), већа, латерална грана унутрашње каротидне артерије, *a. carotis interna* (АЦИ) [1]. Одваја се на споју цистерне каротидне артерије (*cisterna carotica*) и Силвијеве цистерне латералног жлеба великог мозга (*cisterna fossae lateralis cerebri*). У даљем току пружа се дубином спољашње јаме великог мозга (*fossa lateralis cerebri*), између темпоралног и фронталног режња теленцефалона [2]. На површини инсуле, где се АЦМ налази, дели се на два, три или више примарних завршних стабала, која се даље деле на секундарна, а од њих ће настати кортикалне (лептоменингеалне) гране. По изласку из оперкуло инсуларног предела, кроз Силвијев жлеб, кортикалне гране се по суперолатералној страни хемисфере лепезасто усмеравају ка свом подручју васкуларизације [3]. Уобичајено се описују следеће кортикалне гране које добијају имена зависно од морфолошког поља које васкуларизују: *a. frontobasalis*, *a. prefrontalis*, *a. sulci precentralis*, *a. sulci centralis*, *a. parietalis anterior*, *a. parietalis posterior*, *a. gyri angularis*, *a. temporooccipitalis*, *a. temporalis posterior*, *a. temporalis media*, *a. temporalis anterior* и *a. polaris temporalis* [4] (Слике 1, 2). Кортикалне гране васкуларизују примарна соматомоторна и соматосензорна поља свих делова тела, Брокину и Верникеову зону, укључујући аудитивни и инсуларни кортекс.

Прихваћена је подела АЦМ на четири сегмента: проксимални, *pars sphenoidalis s. horizontalis (segmentum M1)*, инсуларни, *pars insularis (segmentum M2)*, оперкуларни (*segmentum M3*) и кортикални (*segmentum M4*) [4]. Почетни, проксимални, (M1) сегмент се пружа од тачке бифуркације АЦИ на АЦА и АЦМ, па до прага инсуле (*limen insulae*). M1 сегмент АЦМ је усмерен латерално од *chiasma opticum*, рострално од *tractus opticus* а каудално од *trigonum olfactorium*, усмерена латерално, дорзално и рострално. Дорзално од M1 сегмента налази се спољашњи део *substantia perforata anterior*, док се рострално од артерије налази задња ивица малих крила сфеноидне кости (*ala minor ossis sphenoidalis*). У нивоу лимена инсуле M1 сегмент нагло скреће дорзално и каудално и формира колено АЦМ. Рана подела M1 сегмента на завршна стабла је могућа у било којој тачки пре лимена инсуле. Описује се у 2,5 до 21% случајева [4-6] (Слика 2).



Слика 1. Кортикалне гране *arteriae cerebri mediae* (суперолатерална страна леве хемисфере)



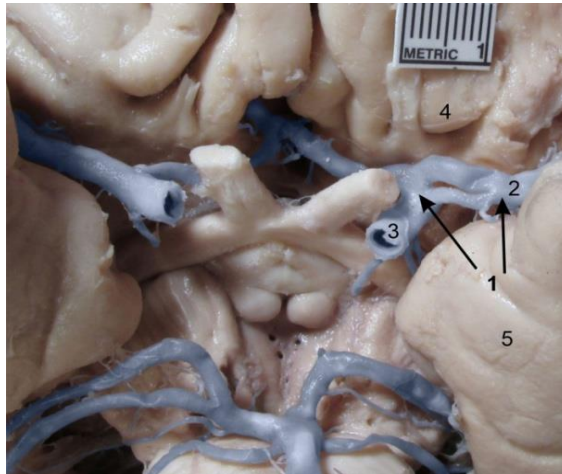
Слика 2. Пут и гранање леве *arteriae cerebri mediae* по уклањању левог слепоочног режња

Проксимални сегмент *arteriae cerebri mediae*

На ињицираних 50 хемисфера, које смо проучавали, М1 сегмент АЦМ био је лучног облика, 32 (64%), на много мање препарата је показивало облик слова S, 12 (24%), а најмање артеријских стабала је било право, 6 (12%) (Слика 2). Наша мерења су приказала да су просечне вредности дужине и пречника М1 сегмента облика слова S била највећа. Укупно, дужина М1 сегмента је износила од 11,8-28,2 мм, просечно $19,6 \pm 4,16$ мм. Дужине М1 сегмената се униформно распоређују без обзира на посматрани облик стабла јер међу њиховим аритметичким срединама нема статистички значајне разлике. Укупно, пречници М1 сегмента су били од 1,8-3,6 мм, просечно $2,6 \pm 0,47$ мм. Пречници М1 сегмената се униформно распоређују без обзира на посматрани облик стабла јер међу њиховим аритметичким срединама нема статистички значајне разлике.

Хипоплазија М1 сегмента се ретко описује и постоји у 0,3% хемисфера [3]. Фенестрација М1 се ретко јавља, такође у 0,3% случајева [3] (Слика 3). Дупликација М1 сегмента је интересантан феномен

карактеристичан за ову артерију. Присутна је у 0,3-3% хемисфера [7, 8]. Тада постоје два стабла, вентрално и дорзално: вентрално, тање које настаје ближе почетку *a. choroidea anterior* и дорзално, израженије које одговара типичном М1 сегменту. Од оба стабла се одвајају перфорантне гране и оба стабла настављају ка кортексу, с тим што вентрално стабло даје темпоралне кортикалне артерије а дорзално све остале. Помоћна средња моздана артерија (*a. cerebri media accessoria*) је описана у 0,3-3% случајева [4]. Порекло ове артерије је проксимални, А1 сегмент АЦА, или сам почетак А2 сегмента. Затим се враћа каудално и латерално и придружује типичном М1 сегменту и нормално доприноси његовом централном и периферном гранању [7, 8].



Слика 3. Фенестрација (1) (означена стрелицама) дела левог проксималног сегмента (2), који полази од *arteriae carotis internae* (3). *Gyri orbitales* (4), *lobus temporalis* (5), поглед на доњу страну мозга.

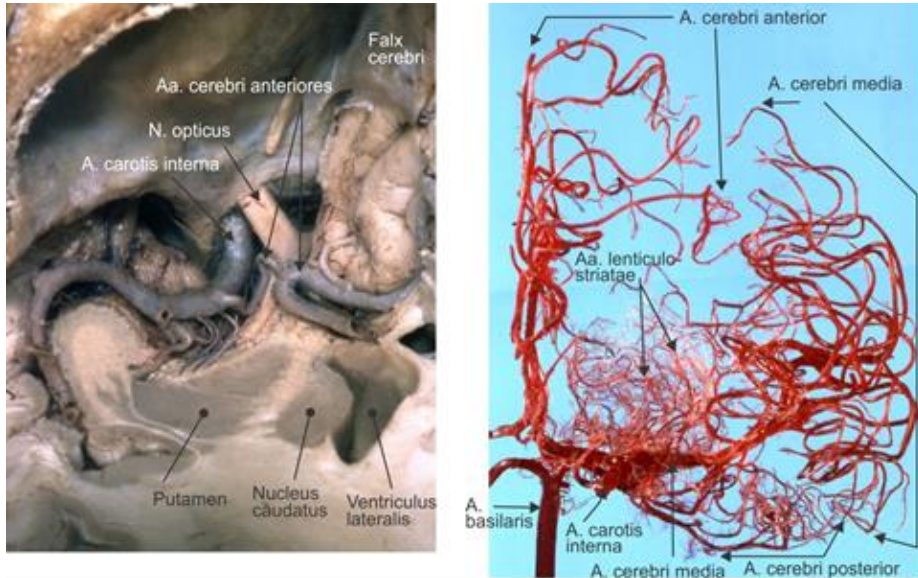
М1 сегмент АЦМ су најчешће место настанка анеуризми. Наводи се да уколико је горње завршно стабло доминантно, има и већи ризик од формирања анеуризме. Васкуларни хирурзи са добрим познавањем микроанатомских карактеристика и варијација АЦМ одлучују о најбољој интервенцији: каротидној ендартеректомији, емболизацији стентом или хируршком затварању анеуризме, као и коришћењу интракранијалних реконструктивних техника повезивања артерија. Оклузија АЦМ резултује исхемичним шлогом и означава се као АЦМ синдром. Манифестује се контралатералним губитком сензибилитета ногу, руку и доње две трећине лица, који настаје због некрозе ткива примарног соматосензорног кортекса. Са друге стране, контралатерална парализа руку, ногу и лица настаје због некрозе примарног моторног кортекса, која се клинички манифестује као мишићна слабост, спастичитет, хиперрефлексија и отпор покрету (знак горњег моторног неурона). Ипсилатерална девијација ока постоји због

исхемије Бродмановог поља 8, фронталног кортекса. Доминантни, најчешће шлог на левој хемисфери, резултује Брока афазијом уколико је погођено горње стабло АЦМ. Супротно Верникеова кондуктивна афазија се виђа код опструкције доњег стабла АЦМ. Недоминантни, најчешће шлог десне стране мозга резултује хеминеглектинг синдромом са анозогнозијом, апраксијом и хемиспацијалним неглектом [9-12].

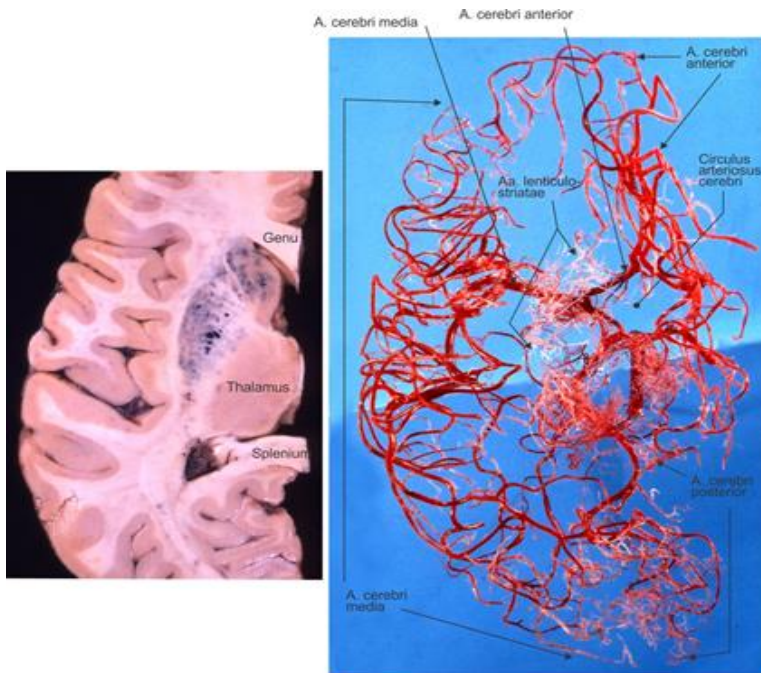
Перфорантне гране *arteriae cerebri mediae*

Перфорантни судови, чији је пречник најчешће мањи од једног милиметра, су мале гране већих можданих артерија које васкуларизују мождано стабло, дијенцефалон и централне делове хемисфера. Са развојем микронеурохирургије и неурорадиологије, у првој половини 20. века расте интерес за њихове микроанатомске карактеристике и одређивања њиховог подручја васкуларизације. Велики допринос овој области дају француски истраживачи, [13, 14], затим немачки анатоми и швајцарски неурохирурзи, [15-17], амерички неурохирурзи, [18-20], јапански неурохирурзи и неурорадиолози, [21, 22], укључујући и наше ауторе [5, 7, 23-26].

Перфорантне гране имају субарахноидне или екстрацеребралне, и интрацеребралне сегменте. Екстрацеребрални судови се тако завршавају у централним деловима хемисфера мозга. Субарахноидни сегменти налазе се у субарахноидном простору, где су утопљени у ликвор (*liquor cerebrospinalis*) и повезани у мрежи арахноидних трабекула. Они леже у одговарајућим цистернама које чине овај простор [3, 27]. Ту су у односу са артеријама од којих се одвајају, са одговарајућим венама, а у неким цистернама и са одређеним кранијалним нервима [3, 14, 23, 24]. Интрацеребрални сегменти перфорантних артерија пониру у мождани паренхим најчешће у пределу одговарајуће *substantiae perforatae* [3, 14]. Ови сегменти имају примарна и секундарна стабла артерија, као и њихове бочне и завршне огранке [5, 6, 14]. Терминална рамификација ових артерија много је богатија од бочног гранања. Терминални огранци на многим местима пружају се до зидова можданих комора (*ventriculus lateralis, tertius* и *quartus*) или до Силвијевог канала мезенцефалона (*aqueductus mesencephali s. cerebri Sylvii*) (Слике 4, 5).



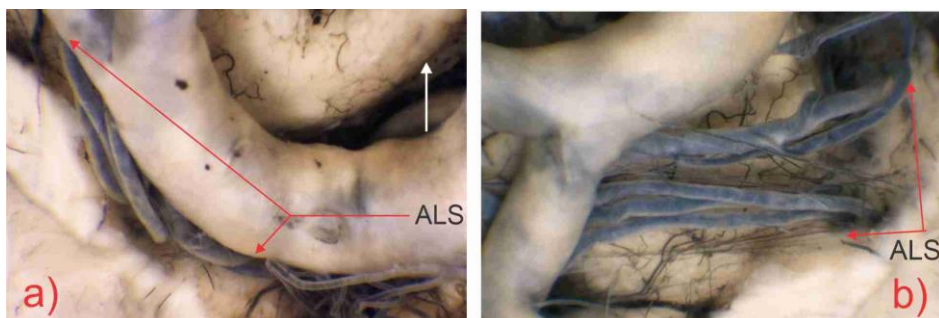
Слика 4. Субарахноидни сегменти перфорантних грана *arteriae cerebri mediae* (лево - дисекциони препарат, поглед одозго). Препарат артерија мозга са централним перфорантним артеријама (десно - корозиони препарат, поглед спреда)



Слика 5. Препарат пресека хемисфере мозга са ињидираним црним тушем и желатином у *arteriae lenticulo-striatae* (трансферзални пресек хемисфере). Препарат артерија мозга са централним перфорантним артеријама (корозиони препарат, поглед одозго).

Микроморфолошке карактеристике перфорантних грана

Перфорантне артерије које се одвајају од АЦМ најчешће полазе од њеног М1 сегмента. Означавају се као *arteriae centrales anterolaterales*, а још се називају и *aa. lenticulostriatae* (АЛ). То су мањи судови од кортикалних грана, пречника најчешће испод 1 мм. Перфорантни судови се пружају најчешће дорзално, до нивоа *substantiae perforatae anterior*, где пониру у мождано ткиво. (Слика 6). Навешћемо резултате мерења њихових морфометријских карактеристика: број, пречници, начин одвајања (индивидуално или заједничким стаблом) и место одвајања, растојања почетака артерија од тачке завршне рачве АЦИ и тачке завршног рачвања М1 сегмента, дужине њихових екстрацеребралних сегмената, као и њихове анастомозе.



Слика 6. Стабло десне *arteriae cerebri mediae* (М1 сегмент) пре (а) и по одизању (б) (поглед одоздо)

Број перфорантних артерија *arteriae cerebri mediae*

На проучаваним препаратима, на 50 хемисфера постојало је 465 АЛ, најмање 4 суда а највише 16 по хемисфери, док је просечна вредност њиховог броја износила $9,32 \pm 3,85$ (Слика 7) (Табела 1). На проучаваном материјалу АЦМ најчешће даје приближно 9 перфорантних грана. Број перфорантних судова је индивидуалан и повезан је с њиховим пречницима. На неким препаратима запажен је мали број перфорантних грана које су биле великог калибра, док је на другим постојао већи број грана мањих калибара. Број перфорантних артерија је зависио и од броја судова пореклом из предње мождане артерије (АЦА), нарочито Хеубнер-ове артерије, које су се прикључивале овим гранама.

Описали смо три групе ових перфорантних артерија АЦМ, зависно пре свега од њиховог положаја, односно нивоа одвајања од дисталне, средишње или проксималне трећине АЦМ и њихових микроанатомских карактеристика: латерална, средишња и медијална група.

1. Латерална група АЛ (*arteriae lenticulostriatae laterales*, АЛЛ) полазила је од дисталне трећине АЦМ и постојала је на свих 50 хемисфера (100%).

Најчешће су је чиниле АЛ већег калибра, на 36 (72%) АЦМ, укључујући и њихова заједничка стабла. У 15 (30%) случајева постојала су заједничка стабла од којих су се одвајале индивидуалне артерије. У овој групи је било укупно 275 АЛЛ, од 2 до 10 артерија по хемисфери, просечно $5,5 \pm 1,88$ артерија (Слика 7) (Табела 1). Оне су се увек одвајале од дисталне трећине М1 сегмента АЦМ, једна или више артерија, али и од завршне рачве и почетних сегмената завршних артеријских стабала.

2. Средишња група АЛ (*arteriae lenticulostratae intermediae*, АЛИ) је била присутна на већини хемисфера, 42 (84%), укупно 105 АЛИ, од 1 до 5 артерија, просечно $2,5 \pm 1,17$ које полазе од средишње трећине М1 сегмента (Слика 7) (Табела 1). Најчешће су биле артерије малог до средњег, а ређе великог пречника. У око трећини случајева одвајају се заједничким стаблом које даје посебне перфорантне гране.

3. Медијална група АЛ (*arteriae lenticulostratae mediales*, АЛМ), постоји у 39 (78%) случајева. Било је 85 АЛМ, 1-4 артерије, просечно $2,17 \pm 0,94$, које се одвајају од почетне трећине М1 сегмента, непосредно дистално од завршне рачве АЦИ и уз АЦХА (Слика 7) (Табела 1). Ово су биле обично мале до средње, а ретко артерије већег калибра. Настајале су најчешће као посебне артерије, а много ређе су полазиле од заједничких стабала.

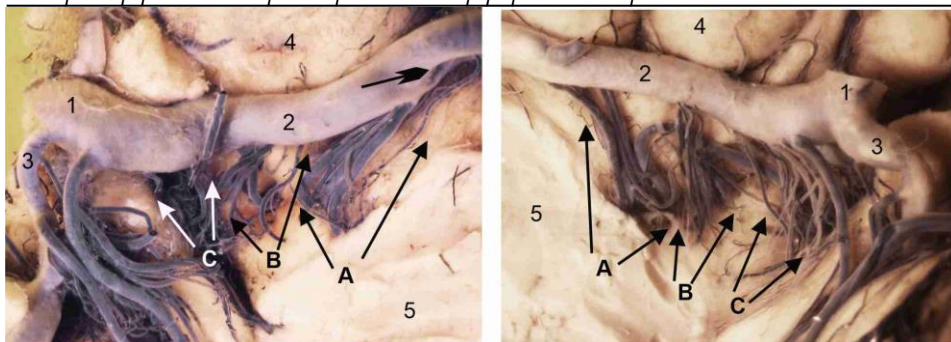
Табела 1. Групе и број перфорантних грана *arteriae cerebri mediae*

Група перфорантних артерија, Фреквенца, хемисфере (%)	Број АЛ: распон ($m \pm SD$)	Укупан број АЛ
1. Латерална, АЛЛ: 50 (100%)	2-10 ($5,5 \pm 1,88$)	275
2. Средишња, АЛИ: 42 (84%)	1-5 ($2,5 \pm 1,17$)	105
3. Медијална, АЛМ: 39 (78%)	1-4 ($2,17 \pm 0,94$)	85
Σ - сви перфоратори АЦМ, 50 (100%)	4-16 ($9,32 \pm 3,85$)	465

АЛ - *arteriae lenticulostratae*; АЛЛ - *arteriae lenticulostratae laterales*; АЛИ - *arteriae lenticulostratae intermediae*; АЛМ - *arteriae lenticulostratae mediales*; АЦМ - *arteriae cerebri mediae*

Тестирање значајности разлике аритметичких средина (*mean*, енгл.) броја перфорантних артерија на основу анализе варијансе (АНОВА) поређењем три групе (АЛЛ, АЛИ, АЛМ): 1. групе латералних лентикулостријатних артерија, 2. групе средишњих лентикулостријатних артерија и 3. групе медијалних лентикулостријатних артерија, показало је да постоји статистички значајна разлика у броју артерија, $p < 0,05$, односно постоји статистички значајна разлика броја латералних лентикулостријатних артерија у односу на број средишњих и медијалних. Између броја средишњих и медијалних лентикулостријатних артерија нема статистички значајне разлике, $p > 0,05$.

Микроморфолошке карактеристике перфорантних грана



Слика 7. *A. carotis interna* (1) даје М1 сегмент *a. cerebri mediae* (2), и *a. communicans posterior* (3). *Gyri orbitales* (4), *lobus temporalis* (уклоњен) (5), *aa. lenticulostriatae laterales* (А), *aa. lenticulostriatae intermediae* (В), *aa. lenticulostriatae mediales* АЛМ (С), поглед на доњу страну леве и десне хемисфере (артерије ињициране тушем и желатином).

Пречници перфорантних артерија

Разлике у калибру АЛ су очигледне. Најмањи перфорантни суд био је печника од само 0,12 мм, а дијаметар највећег суда износио је 1,14 мм (Табела 2). Вредност калибра делимично зависи и од места одвајања перфорантних грана. У целини, мањи судови одвајају се од М1 сегмента медијално, тј. у близини каротидне рачве, а већи судови од дисталног дела овог сегмента, ближе лимену инсулае. И ове разлике пречника и места одвајања понекад јесу, а понекад нису у вези с бројем судова. Наша мерења пречника АЛ обухватају три групе ових перфорантних артерија АЦМ, како смо већ описали зависно пре свега од њиховог положаја, односно нивоа одвајања од дисталне, средишње или проксималне трећине АЦМ и њихових микроанатомских карактеристика: латерална, средишња и медијална група АЛ.

Табела 2. Пречници перфорантних грана *arteriae cerebri mediae*

Група перфорантних артерија, Фреквенца, хемисфере (%)	Број АЛ:	Пречник АЛ (мм): мин-макс (М±СД)
1. Латерална, АЛЛ: 50 (100%)	275	0,12-1,14 (0,53±0,21)
2. Средишња, АЛИ: 42 (84%)	105	0,14-1,1 (0,45±0,23)
3. Медијална, АЛМ: 39 (78%)	85	0,14-1,05 (0,44±0,23)
Σ - сви перфоратори АЦМ, 50 (100%)	465	0,12-1,14 (0,49±0,22)

АЛ - *arteriae lenticulostriatae*; АЛЛ - *arteriae lenticulostriatae laterales*; АЛИ - *arteriae lenticulostriatae intermediae*; АЛМ - *arteriae lenticulostriatae mediales*; АЦМ - *arteriae cerebri mediae*

У оквиру сваке од три групе АЛ издвојили смо бројније индивидуалне АЛ, као и већа заједничка стабла више АЛ. Такође смо индивидуалне АЛ класификовали у три групе зависно од њиховог

пречника: мале артерије, пречника од 0,1-0,29 мм; средње од 0,3-0,59 и велике АЛ, калибра од 0,6-0,9 мм (Табеле 3-5).

Табела 3. Пречници латералних перфорантних грана (АЛЛ) *arteriae cerebri mediae*

Група латералних перфорантних артерија	Број АЛЛ	Пречник АЛЛ (мм): мин-макс (М±СД)
Индивидуалне АЛЛ		
1. Мале: 0,1-0,29 мм	58 (21,1%)	0,12-0,29 (0,23±0,04)
2. Средње: 0,3-0,59 мм	110 (40%)	0,32-0,59 (0,48±0,07)
3. Велике: 0,6-0,9 мм	92 (33,46%)	0,61-0,89 (0,74±0,09)
4. Заједничка стабла АЛЛ	15	0,44-1,14 (0,81±0,2)
Σ - све АЛЛ	275 (100%)	0,12-1,14 (0,53±0,22)

АЛЛ - *arteriae lenticulostriatae laterales*

Табела 4. Пречници средишњих перфорантних грана (АЛИ) *arteriae cerebri mediae*

Група средишњих перфорантних артерија	Број АЛИ	Пречник АЛИ (мм): мин-макс (М±СД)
Индивидуалне АЛИ		
1. Мале: 0,1-0,29 мм	42 (40%)	0,14-0,29 (0,21±0,05)
2. Средње: 0,3-0,59 мм	37 (35,24%)	0,32-0,59 (0,49±0,07)
3. Велике: 0,6-0,9 мм	16 (15,24%)	0,65-0,87 (0,76±0,21)
4. Заједничка стабла АЛИ	10	0,44-1,10 (0,76±0,22)
Σ - све АЛИ	105 (100%)	0,14-1,10 (0,45±0,23)

АЛИ - *arteriae lenticulostriatae intermediae*

Табела 5. Пречници медијалних перфорантних грана (АЛМ) *arteriae cerebri mediae*

Група медијалних перфорантних артерија	Број АЛМ	Пречник АЛМ (мм): мин-макс (М±СД)
Индивидуалне АЛМ		
1. Мале: 0,1-0,29 мм	36 (42,35%)	0,14-0,29 (0,22±0,007)
2. Средње: 0,3-0,59 мм	32 (37,65%)	0,32-0,59 (0,49±0,07)
3. Велике: 0,6-0,9 мм	11 (12,94%)	0,65-0,87 (0,76±0,08)
4. Заједничка стабла АЛМ	6	0,64-1,05 (0,83±0,15)
Σ - све АЛМ	85 (100%)	0,14-1,05 (0,44±0,22)

АЛМ - *arteriae lenticulostriatae mediales*

Тестирање значајности разлике аритметичких средина пречника перфорантних артерија на основу анализе варијансе (АНОВА) поређењем три групе (АЛЛ, АЛИ, АЛМ): 1. групе латералних лентикулостријатних артерија, 2. групе средишњих лентикулостријатних артерија и 3. групе медијалних лентикулостријатних артерија, показало је да постоји статистички значајна разлика у пречницима артерија, $p < 0,05$, односно постоји статистички значајна разлика пречника латералних лентикулостријатних артерија у односу на пречнике средишњих и

медијалних. Између пречника средишњих и медијалних лентикулостријатних артерија нема статистички значајне разлике, $p > 0,05$.

Начини одвајања перфорантних артерија

Перфорантне артерије АЦМ настају индивидуално или помоћу својих заједничких стабала (Слика 8). Добијени подаци о индивидуалним артеријама и заједничким стаблима приказани су табеларно (Табела 6).

Индивидуалне перфорантне артерије постојале су на свим хемисферама као директне гране М1 сегмента. Било их је просечно 9,3 артерија по хемисфери, док је просечна вредност њиховог пречника била $M=0,47$ мм (Слика 8) (Табела 6). Много ређе, на 6 хемисфера (12%), уочене су по две артерије које су настајале из исте тачке М1 сегмента.

Табела 6. Начин одвајања перфорантних грана *arteriae cerebri mediae*

Група перфорантних артерија, Фреквенца, хемисфере (%) Број АЛ, распон ($M \pm SD$)	Број АЛ (%), Пречник АЛ (мм): мин-макс ($M \pm SD$)	
	индивидуалне	заједничка стабла
1. Латерална, АЛЛ: 50 (100%) 2-10 ($5,5 \pm 1,88$)	260 0,12-0,89 ($0,52 \pm 0,20$)	15 0,44-1,14 ($0,81 \pm 0,20$)
2. Средишња, АЛИ: 42 (84%) 1-5 ($2,5 \pm 1,17$)	95 0,14-0,87 ($0,41 \pm 0,21$)	10 0,44-1,10 ($0,76 \pm 0,21$)
3. Медијална, АЛМ: 39 (78%) 1-4 ($2,17 \pm 0,94$)	79 0,14-0,87 ($0,40 \pm 0,20$)	6 0,64-1,05 ($0,83 \pm 0,15$)
Σ - сви перфоратори АЦМ, 50 (100%) 4-16 ($9,32 \pm 3,85$)	434 0,12-0,89 ($0,47 \pm 0,21$)	31 0,44-1,14 ($0,80 \pm 0,19$)

АЛ - *arteriae lenticulostriae*; АЛЛ - *arteriae lenticulostratae laterales*; АЛИ - *arteriae lenticulostratae intermediae*; АЛМ - *arteriae lenticulostratae mediales*; АЦМ - *arteriae cerebri mediae*

Заједничка стабла су постојала увек једно по препарату, постојала су у 62% случајева, и то уз једну или више индивидуалних перфорантних артерија. Просечан пречник стабла износио је 0,8 мм, што је двоструко више него у првој групи артерија (Слика 8) (Табела 6). На неким препаратима готово све перфорантне артерије настајале су помоћу једног циновског заједничког стабла. Заједничка стабла деле се, раније или касније, на 2-6 индивидуалних артерија, просечно 3,4 по заједничком стаблу. Ове артерије, заједно са индивидуалним артеријама које се одвајају директно од М1 сегмента, имале су пречник од 0,12 мм до 0,9 мм ($M=0,42$ мм). Обе групе индивидуалних артерија, директних грана М1 сегмента и

грана заједничких стабала, улазиле су у узан простор између М1 сегмента и *substantiae perforatae anterior* и улазиле у централни део хемисфере.

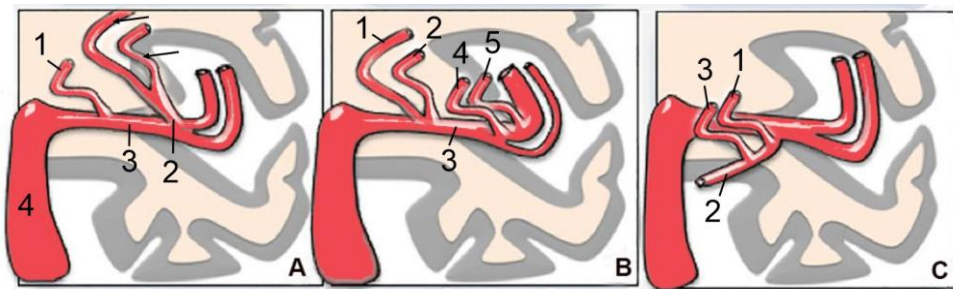
Место одвајања перфорантних артерија

АЛ могу да настају од М1 или М2 сегмента, од завршних стабала АЦМ, од заједничког стабла кортикалних грана, од бочних кортикалних грана АЦМ, од помоћне средње моздане артерије и од сегмената удвојене АЦМ (Слика 8). АЛ најчешће полазе од горње-задње стране стабла М1 сегмента. Мерењем смо утврдили да АЛ полазе од стабла М1 сегмента АЦМ дужином од 2,4 мм до 18,2 мм ($M=12,6$ мм) од његовог почетка.

АЛ су врло ретко полазиле од М2 сегмента. Регистровали смо по један перфорантни суд који се одвајао само на 2 препарата (4%). Због дисталног настајања ове АЛ су имале дужи субарахноидни део од других перфорантних грана (Слика 8). У случајевима са раном рачвом М1 сегмента, увек су се одвајали један или више перфорантних судова у близини завршне рачве, на 6 (12%) хемисфера. Они су полазили или од саме тачке бифуркације или од терминалних стабала, најчешће од горњег (Слика 8). У овим случајевима настајали су близу тачке бифуркације, на 18 (36%) хемисфера, на просечном одстојању од 1,38 мм.

На хемисферама када је постојало заједничко стабло кортикалних грана и одвајало се од М1 сегмента АЦМ, 9 (18%) случајева, један перфорантни суд се одвајао директно од тачке бифуркације. Истовремено, суд који је био најближи овој тачки полазио је на просечном растојању од 2,06 мм у 7 (14%) случајева. Уколико је заједничко стабло било постављено испод нивоа М1 сегмента, његови перфорантни судови имали су дуг усходни ток, при чему су пролазили непосредно иза или испред М1 сегмента, да би затим наставили уобичајеним путем.

Значајан број перфорантних артерија одвајао се, поред М1 сегмента, од његових појединачних кортикалних грана, и то на 20 (40%) препарата. ПА су се одвајале од саме тачке настанка ових грана или од њихових почетних делова на просечном растојању 1,23 мм од ове тачке настанка (Слика 8).



Слика 8. Шематски приказ порекла перфорантних артерија: А - као индивидуални артеријски суд (1) или као гране заједничког стабла (2) од кога се одваја више артерија (стрелице), М1 сегмент (3), *arteria carotis interna* (4); Б - као индивидуални артеријски судови (1, 2) који полазе у истој тачки од М1 сегмента (3) или од тачке завршне рачве (4) или од завршног заједничког стабла кортикалних грана (5); В - као индивидуални артеријски суд (1) који полази у тачки одвајања кортикалне гране (2) од М1 сегмента или (3) од стабла кортикалне гране (2).

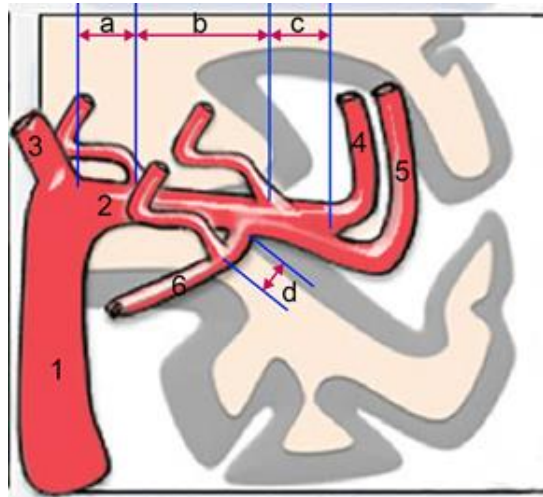
Растојања почетака перфорантних артерија

Мерили смо растојање места одвајања прве перфорантне артерије од завршне рачве унутрашње каротидне артерије. Најмедијалније ПА биле су удаљене од ове рачве просечно 4,38 мм. Одстојање последње АЛ до тачке завршне рачве М1 сегмента било је мање, просечно 1,2 мм. У исто време мерили смо и одстојање ове најдисталније АЛ од рачве АЦИ. Износило је просечно 16,2 мм. У случајевима постојања кортикалних грана које полазе од М1 сегмента и дају АЛ, оне су полазиле просечно на 0,8 мм од места одвајања кортикалне артерије (Слика 9) (Табела 7).

Табела 7. Мерна растојања перфорантних артерија.

Растојање:	Вредност (мм): мин-макс	просечно (М)
Прве АЛ од рачве АЦИ	2,4-7,9	4,38
Последње АЛ од рачве М1	0,1-2,2	1,51
Последње АЛ од рачве АЦИ	11,4-21,5	16,2
АЛ од места одвајања веће кортикалне гране	0,3-1,1	0,8

АЛ - *arteriae lenticulostriae*; АЦИ - *arteria carotis interna*



Слика 9. Шематски приказ растојања која су мерена: а – дистанца од тачке завршне рачве *arteriae carotis internae* (1) до места одвајања прве перфорантне артерије од М1 сегмента *arteriae cerebri mediae* (2); *arteria cerebri anterior* (3); б – дистанца између места одвајања прве и последње перфорантне артерије; ц – дистанца између места одвајања последње перфорантне артерије и завршне рачве М1 сегмента на горње (4) и доње (5) заједничко стабло кортикалних грана; д – дистанца од места одвајања перфорантне артерије до тачке одвајања веће кортикалне гране (6) која полази од М1 сегмента.

Екстрацеребрални сегменти перфорантних грана *arteriae cerebri mediae*

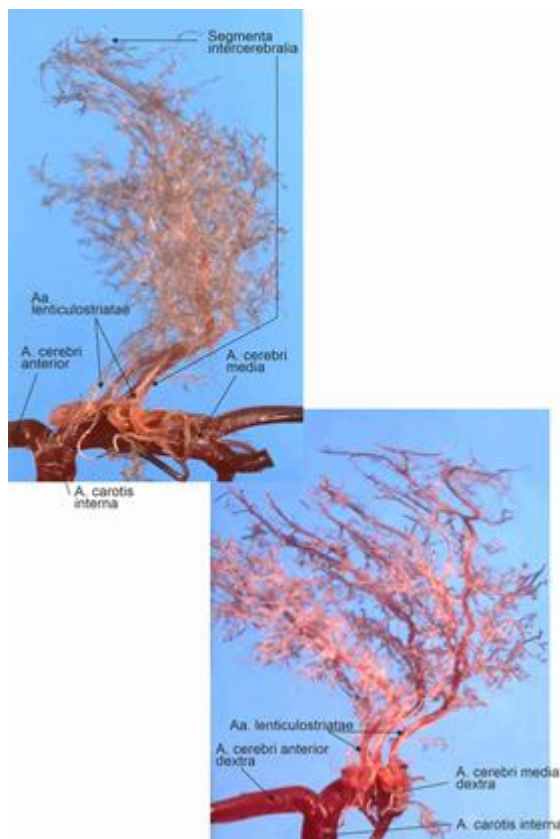
Субарахноидни екстрацеребрални сегменти перфорантних артерија се налазе у почетном делу Силвијеве цистерне, најчешће између М1 сегмента и *substantiae perforatae anterior*. Сегменти формирају оштре кривине. Оштра, проксимална кривина, налази се на самом почетном делу суда, непосредно након одвајања од М1 сегмента. После ове кривине, АЛ се пружа паралелно или благо косо у односу на М1 сегмент, у смеру према према каротидној бифуркацији. Суд се налази у непосредној близини стабла АЦМ, или је у контакту са њим (Слика 10). Што је дисталнији почетак перфорантног суда, то је дужи његов контакт са стаблом артеријом. Судови латералне па затим средње групе имају много већу дужину контакта него они из медијалне групе.

После овог повратног тока према медијално, ПА скреће дорзално, према бази мозга, правећи другу, оштру кривину (Слика 10). Ова кривина може да лежи у трансверзалној, косој или сагиталној равни. Кривине медијалних перфорантних судова релативно често се налазе непосредно уполје од каротидне бифуркације.

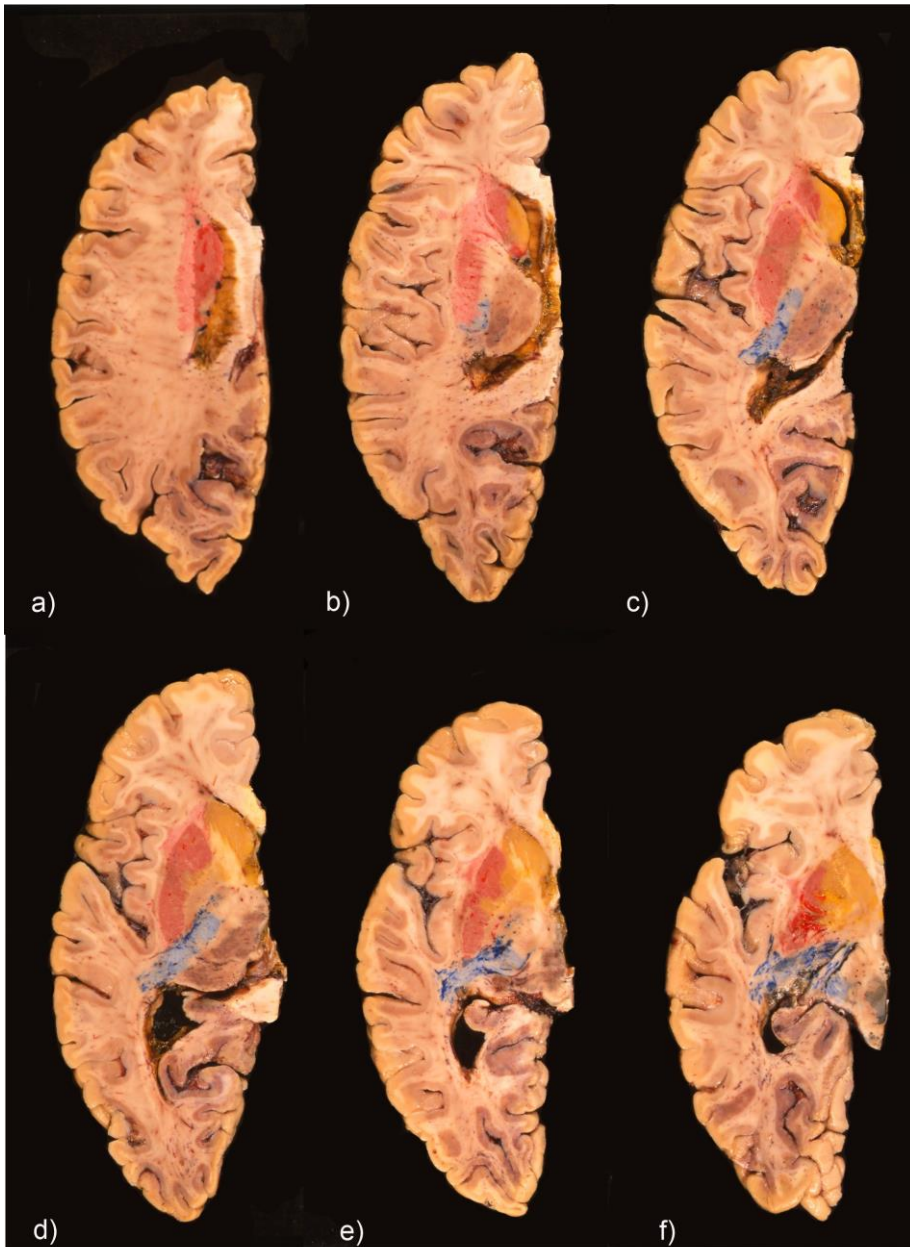
Микроморфолошке карактеристике перфорантних грана

После формирања оштрих кривина АЛ мењају правац и настављају дорзално и латерално и пониру у спољашњи део *substantiae perforatae anterior*. Артерије се распоређују тако да латералне и средишње улазе у спољашњи део, а медијалне у медијални део ове зоне. У овом пределу такође могу да пониру и ПА *a. cerebri anterior* (АЦА), као и *a. carotis interna* (АЦИ) (Слика 10).

Селективним ињцирањем ПА желагином и тушевима разних боја, а затим прављењем серијских пресека, добили смо материјал за испитивање подручја васкуларизације перфорантних грана АЦМ, али и ПА суседних можданих артерија (Слике 11, 12).

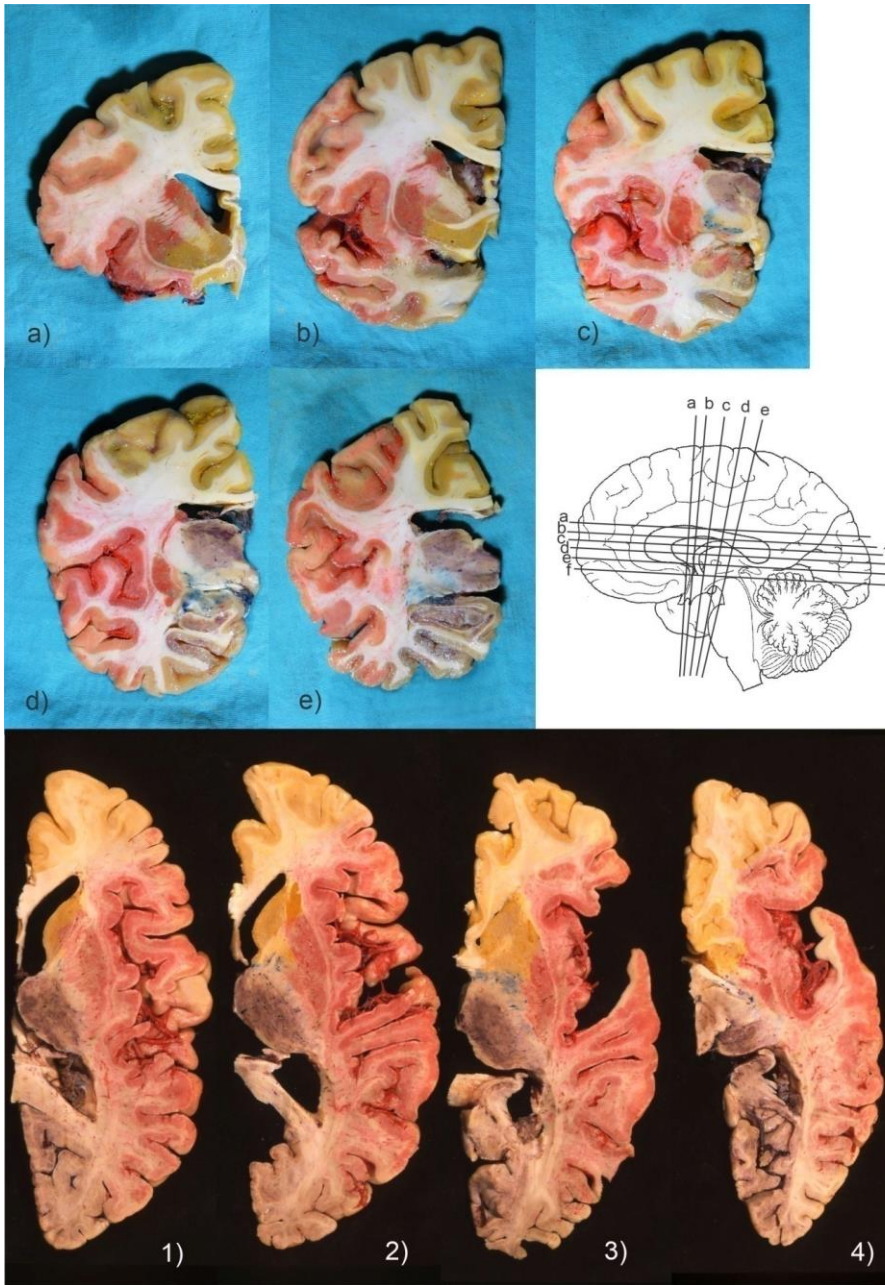


Слика 10. Корозиони препарат *arteriae lenticulostratae*, поглед отпозади (горња слика), поглед са медијалне стране (доња слика).



- | | | | |
|---|---------------------|---|-----------------------|
|  | A. cerebri media |  | A. cerebri posterior |
|  | A. cerebri anterior |  | A. choroidea anterior |

Слика 11. Селективно ињидиране перфорантне артерије са разним бојама туша и желатином, трансверзални пресеци хемисфере (нивои пресека су означени словима на следећој слици).



Слика 12. Селективно ињидиране артерије мозга са разним бојама туша и желатином (види претходну слику за боје артерија), фронтални и трансверзални пресеци хемисфера (нивои пресека су означени словима и бројевима).

Интрацеребрални сегменти перфорантних грана *arteriae cerebri mediae*

Интрацеребрални сегменти ПА пружају се од нивоа *substantiae perforatae anterior* до *caput nuclei caudati* и оближњег дела *coronae radiatae*. Интрацеребрални сегменти се међусобно раздвајају у сагиталној равни, неке ПА се пружају постепено рострално, а друге каудално па заузимају облик лепезе. Такође показују и лагано размицање у фронталној равни.

Уочавају се две главне кривине ових судова, базална и дорзална. Базална кривина налази се у доњем делу базалних ганглија, путамена и глобус палидуса, када интрацеребрални сегменти мењају свој дорзолатерални ток у дорзомедијални правац. Дорзална кривина обухвата терминалне делове ових судова у нуклеус каудатусу када завршни огранци ПА скрећу у оближњи део короне радијате (Слика 10).

Мало је аутора који су испитивали ове сегменте, било микроанатомском дисекцијом [28] или радиолошки [22, 29-31].

Подручје васкуларизације перфорантних артерија

Базална једра, најзначајније супкортикалне сиве масе, добијају васкуларизацију од АЛ, грана АЦМ: дорзални део нуклеус каудатуса, као и највећи део путамена, глобус палидуса и клауструма. Вентрални део каудатуса исхрањују ПА из АЦА, међу којима је највећа Хојбнерова артерија. ПА, гране АЦА васкуларизују такође и предње делове путамена и глобус палидуса, као и његов медијални део заједно са гранама АКИ. ПА пореклом из АЦхА васкуларизују задње делове путамена и глобус палидуса.

Капсула интерна је велики лепезасти сноп нервних влакана инферомедијалног дела хемисфере великог мозга састављена од нисходних и усходних нервних путева. Дорзални део капсуле васкуларизују латералне перфорантне гране АЦМ. Средишњи део предњег крака и колена снабдевају медијални перфоратори АЦМ у предњем делу, а перфоратори АЦхА у задњем делу. Вентрални део предњег крака снабдевају перфоратори АЦА. Вентрални део гену је углавном васкуларизован АЦИ и проксималним АЦхА перфораторима. Вентрални део задњег крака васкуларизују перфоратори АЦхА. Ретролентиформни и сублентиформни делови капсуле интерне су углавном васкуларизовани перфораторима АЦхА (Слике 11, 12).

Наши налази као и подаци из литературе показују да делови капсуле интерне и базалних једара васкуларизују перфорантне гране из различитих артерија мозга [5, 7, 32]. Такође, ПА из једне церебралне

артерије могу да исхрањују различите делове наведених структура. Ови подаци имају и посебан клинички значај.

Клиничке апликације

Поремећаји малих крвних судова мозга означавају се као болести малих крвних судова мозга (*cerebral small vessel disease* – ЦСВД), често обољење код старијих особа. Може се сматрати за обољење целог мозга. Због увећања артеријског зида и сужења лумена може доћи до прекида у снабдевању ћелија кисеоником, односно до исхемије у подручју њихове васкуларизације и до настанка лакунарног или стријатно-капсуларног инфаркта. Такође, ослабљени зид суда може да узрокује настанак микроанеуризме и руптуре, са следственом интрацеребралном хеморагијом [33-36].

Лакунарни инфаркти су чест налаз на ЦТ снимку као последица оклузија бочних или завршних грана ПА или њихових главних стабала. Лакунарни инфаркти најчешће настају у области васкуларизације перфорантних грана АЦМ и обично су величине 1,5 до 2 мм. Осим споменутих ЦСВД, узрок може да буде и зачепљење улазних отвора више ПА због атерома стабла АЦМ, или само једне ПА када је атером акутно оклудира, као и емболус из срца или каротидних артерија. Могу да буду локализовани у базалним ганглијама, нарочито у путамену, или у разним деловима капсуле интерне. Од њихове локализације и величине зависи и симптоматологија. Лезије су најчешће локализоване у близини моторних или сензорних путева, а код тихих лезија најчешће у базалних једрима и семиовалном центру [37, 38].

Анеуризме које се јављају на АЛ су ретко васкуларно обољење. Обично се дијагностикују случајно током тражења узрока компресивних симптома које изазивају. Као што је познато, анеуризме сакуларног типа најчешће се развијају на месту рачвања одговарајућих артерија [3, 29, 38, 39]. Исти је случај и са средњом можданом артеријом, где анеуризме настају у тачки бифуркације и представљају око трећину свих анеуризми. Према нашим налазима неке ПА одвајају се управо на месту рачвања или у непосредној близини, што може имати утицај на њихов развој. Улаз у анеуризму може да урасте у улазни отвор суседне ПА. Само тело анеуризме може да притиска на суседну ПА и да доведе до исхемије у њеном подручју васкуларизацију. Такође стабло суседне ПА може да урасте у адвентицијални покривач анеуризме. Емболуси из тромбозираних анеуризме могу да се покрену и запуше једну или више суседних ПА [39]. Фактори ризика, пушење, хипертензија и старост, повећавају вероватноћу руптуре анеуризме и појаве интрацеребралне хеморагије. Хируршка

ресекција и ендоваскуларна емболизација се често користе у третману сакуларних анеуризми код високо ризичних пацијената [39, 40]. Руптура анеуризме се клинички манифестује као интрацеребрална хеморагија (ИЦХ), интравентрикуларна хеморагија (ИВХ) или као субарахноидна хеморагија (САХ). Узрок настајања анеуризми је још увек непознат, али се могу повезати са другим васкуларним поремећајима као што су артериовенске малформације, болест Мојамоја или системска стања, где спада лупус или системска хипертензија [41]. Клинички прикази показују да анеуризме на АЛ, без обзира на величину, треба посматрати другачије од других анеуризми, као лезије „високог ризика“, где је тромболиза контраиндикована [42, 43].

Литература

1. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinicaly oriented anatomy. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 781-2.
2. Crossman AR. Neuroanatomy. In: Standring S, editor. Gray's anatomy. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008.
3. Yasargil MG. Operative anatomy. In: Yasargil MG, editor. Microneurosurgery I. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1984. p. 5-168.
4. Umansky F, Huarez SM, Dujovny M, Ausman JI, Diaz FG. Microsurgical anatomy of the proximal segments of the middle cerebral artery. J Neurosurg 1984; 61:458-67.
5. Marinković S, Gibo H, Milisavljević M, Četković M. Anatomic and clinical correlations of the lenticulostriate arteries. Clin Anat 2001; 14:190-5.
6. Takahashi S, Mugikura S. Intracranial arterial system: the main trunks and major arteries of the cerebrum. In: Takahashi S, editor. Neurovascular imaging. MRI & microangiography. London: Springer-Verlag; 2010.
7. Đulejić V, Marinković S, Maliković A, Jovanović I, Đorđević D, Četković M, Todorović V, Milisavljević M. Morphometric analysis, region of supply and microanatomy of the lenticulostriate arteries and their clinical significance. J Clin Neurosci 2012; 19(10):1416-21.
8. Rosner SS, Rhoton AL, Ono M, Barry M. Microsurgical anatomy of the anterior perforating arteries. J Neurosurg 1983; 61:468-85.
9. Brzegowy P, Polak J, Wnuk J, Łasocha B, Walocha J, Popiela TJ. Middle cerebral artery anatomical variations and aneurysms: a retrospective study based on computed tomography angiography findings. Folia Morphol (Warsz) 2018; 77(3):434-40.
10. Hans SS, Acho RJ, Catanescu I. Timing of carotid endarterectomy after recent minor to moderate stroke. Surgery 2018; 164(4):820-4.
11. Song Z, Qiu HC, Wang K, Liu AF, Zhou J, Chen XL, Zhao YL, Jiang WJ. Analysis of the therapeutic effect of stent-assisted embolization and surgical clipping for

- the treatment of middle cerebral artery bifurcation aneurysms. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018; 98(31):2505-8.
12. Yoon S, Burkhardt JK, Lawton MT. Long-term patency in cerebral revascularization surgery: an analysis of a consecutive series of 430 bypasses. *J Neurosurg* 2018; 131(1):80-7.
 13. Lazorthes G, Gouaze A, Salamon G. *Vascularisation et circulation de l'encéphale*. Paris: Masson; 1976.
 14. Duvernoy HM: *Human brainstem vessels*. Berlin: Springer-Verlag; 1978.
 15. Lang J, Brunner FX: *Über die Rami centrales der Aa. cerebri anterior und media*. *Gegenbaurs morph Jahrb* 1978; 124:364-74.
 16. Yasargil MG. *Microneurosurgery I*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1984. p. 5-168
 17. Yasargil MG. *Microneurosurgery II*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1984. p. 5-168
 18. Berman SA, Hayman AL, Hinck VC. Correlation of CT cerebral vascular territories with function: 3. middle cerebral artery. *Am J Radiol* 1984; 142:1035-40.
 19. Pedroza A, Dujovny M, Cabezudo-Artero J, Umansky F, Berman SK et al. Microanatomy of the preamillary artery. *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 86:50-5.
 20. Rhoton AL. The supratentorial cranial space: microsurgical anatomy and surgical approaches. *Neurosurgery* 2002; 51:S1-S410.
 21. Gibo H, Carver CC, Rhoton AL, Lenkey C et al. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 1981; 54:151-69.
 22. Takahashi S, Mugikura S. Intracranial arterial system: the main trunks and major arteries of the cerebrum. In: Takahashi S: editor. *Neurovascular imaging. MRI & microangiography*. London: Springer-Verlag; 2010.
 23. Milisavljević M, Marinković S, Lolić-Daganić V, Djordjević L. Anastomoses in the posterior cerebral arteries territory. *Acta anat* 1986; 142:21-6.
 24. Milisavljević M, Marinković S, Lolić-Draganić V, Kovačević M. Oculomotor, trochlear, and abducens nerves penetrated by cerebral vessels. *Arch Neurol* 1986; 43:58-61.
 25. Milisavljević M, Marinković S, Marinković Z, Malobabić S. Anatomic basis for surgical approach to the distal segment of the posterior cerebral artery. *Surg Radiol Anat* 1988; 10:259-66.
 26. Milisavljević M, Marinković S, Gibo H, Puškaš L. The thalamogeniculate perforators of the posterior cerebral artery: the microsurgical anatomy. *Neurosurgery* 1991; 28:523-30.
 27. Matsuno H, Rhoton AI, Peace D. Microsurgical anatomy of the posterior fossa cisterns. *Neurosurgery* 1988; 34:58-80.
 28. Schlesinger B. *The upper brainstem in the human*. Berlin: Springer; 1976.
 29. Wei N, Jing J, Zhuo Y and Zhang Z. Morphological characteristics of lenticulostriate arteries in a large age-span population: Results from 7T TOF-MRA. *Front Neurol* 2022; 13:944863.

30. Ma SJ, Sarabi MS, Yan L, Shao X, Chen Y, Yang Q, et al. Characterization of lenticulostriate arteries with high resolution black-blood T1-weighted turbo spin echo with variable flip angles at 3 and 7Tesla. *Neuroimage* 2019; 199:184–93.
31. Mattern H, Sciarra A, Godenschweger F, Stucht D, Lusebrink F, Rose G, et al.. Prospective motion correction enables highest resolution time-of-flight angiography at 7T. *Magn Reson Med* 2018; 80:248–58
32. Ghika JA, Bogousslavsky J, Regli F. Deep perforators from the carotid system. Template of the vascular territories. *Arch Neurol* 1990; 47:1097–100.
33. Van Norden A, De Laat K, Gons R, Van Uden I et al. Causes and consequences of cerebral small vessel disease, The RUN DMC study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol. *BMC Neurol* 2011; 11:29.
34. Kong Q, Zhang Z, Yang Q, Fan Z, Wang B, An J, et al.. 7T TOF-MRA shows modulated orifices of lenticulostriate arteries associated with atherosclerotic plaques in patients with lacunar infarcts. *Eur J Radiol* 2019; 118:271–6.
35. Xu X, Wu X, Zhu C, Zhang R, Jiaerken Y, Wang S, Hong H, Yu W, Li K, Zeng Q, Luo X, Yu X, Sun J, Zhang M and Huang P. Characterization of Lenticulostriate Arteries and Its Associations With Vascular Risk Factors in Community-Dwelling Elderly. *Front Aging Neurosci* 2021; 13:685571.
36. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol* 2016; 1:e000035.
37. Decavel P, Vuillier F, Moulin T. Lenticulostriate infarction. *Front Neurol Neurosci* 2012; 30:115–9.
38. Kang CK, Park CW, Han JY, Kim SH, Park CA, Kim KN, et al.. Imaging and analysis of lenticulostriate arteries using 70-Tesla magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med* 2009; 61:136–44.
39. Song Z, Qiu HC, Wang K, Liu AF, Zhou J, Chen XL, Zhao YL, Jiang WJ. Analysis of the therapeutic effect of stent-assisted embolization and surgical clipping for the treatment of middle cerebral artery bifurcation aneurysms. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2018; 98(31):2505-8.
40. Yoon S, Burkhardt JK, Lawton MT. Long-term patency in cerebral revascularization surgery: an analysis of a consecutive series of 430 bypasses. *J Neurosurg* 2018; 131(1):80-7.
41. Hinojosa-Gonzalez DE, Ferrigno AS, Martinez HR, Farias JS, Caro-Ororio E, Figueroa-Sanchez JA. Aneurysms of the Lenticulostriate Artery: A Systematic Review. *World Neurosurg* 2021; 145:471-9.e10.
42. Haiyuan Shi, Chee Keong Wee, Sindhu John, Post-thrombolysis rupture of small lenticulostriate aneurysms: A report of 2 consecutive cases, *J Clin Neurosci* 2019; 60:148-50.
43. Beneš V, Jurák L, Jedlička J, Dienelt J, Suchomel P. Fatal intracranial aneurysm rupture after thrombolytic treatment for ischemic stroke: a case report and literature review. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; 161(7):1337-41.

MICROMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PERFORATING BRANCHES OF MIDDLE CEREBAL ARTERY AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

Milan Milisavljević

*University of Belgrade, Faculty of Medicine, Institute of Anatomy, Laboratory for Vascular Anatomy, Belgrade, Serbia
Academy of Medical Sciences, Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia*

The lenticulostriate arteries (LSA), known as the central anterolateral arteries, represent one of the largest groups of perforating vessels in the brain. In this short review the basic micromorphological characteristics of LSA and their clinical significance were summarized using the data from our personal research and the selected literature. The LSA originates from the middle cerebral artery (MCA), most often from its proximal (M1) segment. They always originate as individual branches, or from common trunks (62%). LSA originates from the main trunk, terminal trunks, bifurcation site, and/or cortical branches of the MCA. The LSA are divided into medial, middle, and lateral groups. Those in the medial group arise directly from the M1 part of the main trunk close to the carotid bifurcation. The vessels in the middle group originate from the middle part of MCA trunk, but arteries from the lateral group also originate from the distal M1 segment, terminal and cortical branches. The goals of the present study were to determine numerical data regarding the LSA, particularly their diameter and distances to important points (for instance, to the MCA division and the carotid bifurcation), and to investigate the LSA origin, course, branching patterns, and variations. The variations of the supplying region of the perforators were noted in sections of injected anatomic specimens. LSA supplies most of the basal nuclei and internal capsule; the superior parts of the caudate nucleus and the internal capsule, as well as the main portions of the putamen and globus pallidus. We concluded that the lacunar infarcts usually follow occlusion of a terminal or a side branch, or the main stem of a lenticulostriate arteries. The LSA are terminal arteries with no anastomoses, injury to them must be avoided during

operations for MCA aneurysms. The obtained anatomical data may help radiologic determination of perforators involved in ischemic events, as well as a better understanding of the patients' neurological deficits.

Keywords: lenticulostriate arteries, middle cerebral artery, morphometry, field of supply

Проф. др Милан Милисављевић
Лабораторија за васкуларну анатомију
Институт за анатомију, Медицински факултет
Београд, др Суботића 4/2
milestrbacc@gmail.com

ПРОТОКОЛ СТАБИЛИЗАЦИЈЕ И РЕТЕНЦИЈЕ ДОЊЕ ТОТАЛНЕ ПРОТЕЗЕ МИНИ ДЕНТАЛНИМ ИМПЛАНТАТИМА

Синиша Мирковић

*Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Нови Сад
Клиника за стоматологију Војводине, Нови Сад*

Сажетак

Доња тотална протеза не надокнађује само изгубљене зубе, она мора да надокнади и масу потпорних ткива која су нестала услед процеса ресорпције, да реконструише изворне односе у пределу виличног комплекса, да подупре околна мека ткива која су изгубила своју природну потпору и поврх свега да буде ненаметљива, дискретна надокнада изгубљених функција. У новије време, као једно од могућих решења у циљу превазилажења неповољних анатомских услова, са веома dobrим резултатима стабилизације и ретенције доње тоталне протезе, показала се примена титанијумских ендоосеалних миниимплантага.

Добром дијагнозом, планом терапије, стручном уградњом, односно адекватним и квалитетним протетским решењем данас је могуће надокнадити недостајуће зубе уз максимално очување архитектонике околних мекокоштаних структура. Такође, код беззубих особа, нарочито старијег животног доба, употребом миниимплантих система могуће је додатно стабилизovati мобилне протетске радове, превасходно доњу тоталну протезу, чинећи живот неупоредиво лакшим и комфорнијим.

Кључне речи: тотална беззубост, минидентални импланти, стабилизација, ретенција

Увод

Доња тотална протеза не надокнађује само изгубљене зубе. Она мора да надокнади и масу потпорних ткива која су нестала услед процеса ресорпције, да реконструише изворне односе у пределу виличног комплекса, да подупре околна мека ткива која су изгубила своју природну потпору и поврх свега да буде ненаметљива, дискретна надокнада изгубљених функција [1, 2].

Један од најважнијих услова који доња тотална протеза мора испуњавати је адекватна стабилизација и ретенција. На доњу тоталну протезу у устима, у мировању и у функцији, делују силе различитог порекла: једне у смеру задржавања протезе у њеном лежишту, а друге у смеру њеног померања. Фактори који учествују у ретенцији и стабилизацији протезе могу се поделити на физичке и физиолошке [1, 2].

Физиолошки фактори који доприносе мирном стајању протеза у њиховим лежиштима су углавном мишићне силе образа, усана и језика. Њихово се деловање нарочито испољава у функцији жвакања и говора, као и у парафункцијама. Физиолошким фактором се може сматрати и облик безубих гребена [1, 2].

У појединим случајевима нарочито код особа старијег животног доба ресорптивне промене после вађења зуба утичу на смањење висине и ширине алвеоларног гребена. С обзиром да је попрерна површина смањена доводи се у питање смањење ретенције и стабилизације доње тоталне протезе. Када је алвеоларни гребен ресорбован, припоји мишића се налазе близу или на врху резидуалног гребена. Резидуална мукозна мембрана се смањује, као и лабиобукални и лингвални сулкус, чиме се мења однос покретне и непокретне слузокоже. Алвеоларни наставак се прогресивно смањује, па су говор, жвакање и удобност пацијента при ношењу протезе нарушени. Посебно је угрожен доњи безуби гребен, и то више у предњем него у задњем делу (Слика 1).



Слика 1. Изражена ресорпција доњег алвеоларног гребена

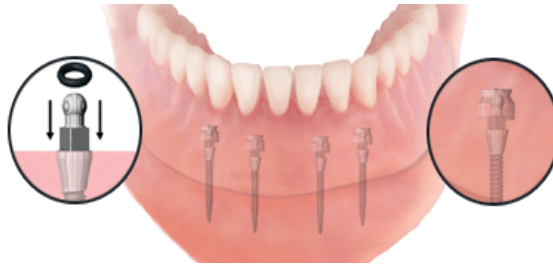
У случајевима описаних неповољних анатомских услова на располагању је велики број орално-хируршких препротетских оперативних захвата како на меким тако и на коштаном ткивима (вестибулопластика, аугментација алвеоларног гребена...), који омогућавају какву такву коректну израду доње тоталне протезе. С обзиром да су најчешће у питању особе старијег животног доба, од којих велики број њих

има и хронична обољења типа дијабетес мелитуса, кардиоваскуларних болести, системских обољења и др, овакве захвате треба избегавати, због опсежности интервенције, могућих системских компликација и дуготрајности терапије [1-3].

У новије време, као једно од могућих решења у циљу превазилажења неповољних анатомских услова, са веома добрим резултатима стабилизације и ретенције доње тоталне протезе, показала се примена титанијумских ендоосеалних мини имплантата [4].

Употреба мини-имплантних система

Мини дентални имплантати (МДИ) спадају у групу ендоосеалних, титанијумских, самонарезујућих, једнофазних имплантата. Слични су конвенционалним имплантатима, с тим што су мањих димензија, направљени од титанијумске легуре (није чист комерцијални титанијум) и користе се у највећем броју случајева за стабилизацију и ретенцију мобилних протетских конструкција (Слика 2) [5].



Слика 2. Систем мини денталних имплантата

Примарна предност уградње МДИ система огледа се у минимално инвазивној хируршкој процедури, након које се јављају незнатне постоперативне тегобе. Минимална хируршка процедура подразумева флаплестехнику (без реза), директно прављење лежишта имплантата кроз гингиву и кост, уз минимална оштећења меких ткива алвеоларног гребена. Секундарна предност мини имплантних система огледа се у томе што могу бити имедијатно оптерећени тј. непосредно након њихове уградње у коштану ткиво доње вилице, што практично значи да пацијент у једној посети терапеуту добија и имплантате и имплантатно ретинирану доњу тоталну протезу [6, 7].

Данашњи МДИ су једноделни имплантати израђени од легуре титана тип 4-6 (легура титан-алуминијум-ванадијум), који процентуално има 62,5% већу затезну чврстоћу од комерцијалног чистог титанијума типа 4. Висока

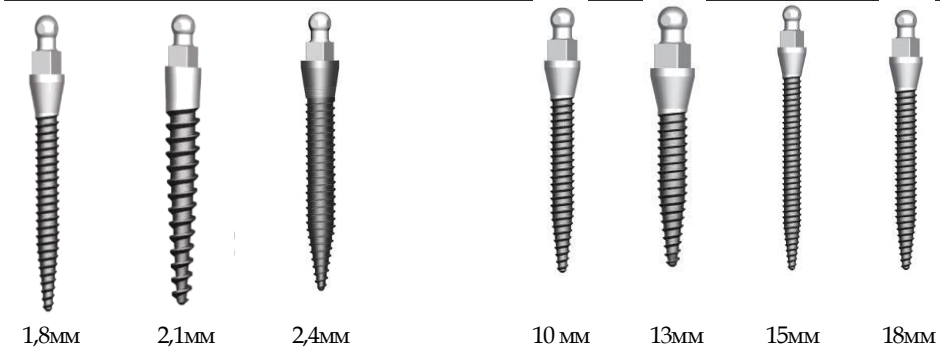
Протокол стабилизације и ретенције доње тоталне протезе мини имплантатима

вредност затезне чврстоће материјала омогућава уградњу имплантата без претходне препарације кости. Тело МДИ је у навојима који су облика слова "В". Дизајн у облику оваквих навоја је коришћен у циљу повећања иницијалних контаката са кости, побољшања примарне стабилности, повећавања контактне површине са кости и повољног расипања сила у току имплантације. Део имплантата који одговара супраструктури код дводелних конвенционалних имплантата је у облику кугле. Она на имплантату служи за прихватање матрице која је смештена у протези, а која се састоји из металног кућишта и гуменог прстена. Веза између протезе и имплантата је дизајнирана тако да гумени прстен делује као "стресбрејкер", јер заправо чини везу између протезе и имплантата и спречава директан контакт, а самим тим и директно деловање оклузалних и латералних сила на тело имплантата. С обзиром на то да мини имплантати нису у директном контакту са протезом, омогућено је да се оклузалне силе преносе директно на потпорна ткива, односно на резидуални алвеоларни гребен [8-11].

На тржишту постоје МДИ у различитим димензијама али најчешће коришћени су они дијаметра 1,8; 2,1 и 2,4 мм и 10, 13, 15 мм дужине (Слика 3, 4). На сваком имплантату дужина представља део са навојима. У току макродизајнирања имплантата, узиман је у обзир биотип меких ткива. За биотип дебеле гингиве (>3 мм), израђују се имплантати са полираном крагном која је ширине 2,5 мм у циљу боље адаптације меких ткива на имплантате. За биотип танке гингиве (<3 мм), израђује се имплантат без крагне, чија су два последња навоја исполирана, због подешавања дубине уштрафљивања имплантата [8-11].

Метална кућишта, односно матрице, постоје у две димензије. Прва димензија је стандардна и кућиште је дијаметра 4,75 мм, а висине 3,6 мм, и омогућава вертикалну покретљивост самог кућишта и протезе од 0,7 мм; док је друга врста, тзв. микрокућиште дијаметра 4,3 мм, висине 3,3 мм и дозвољава вертикалну покретљивост 0,4 мм. Сврха вертикалне покретљивости је избегавање директног оклузалног контакта и амортизација резилијенце гингиве која је присутна приликом дејства оклузалних сила (Слика 5) [8-11].

Површина дела мини денгалних имплантата која је предвиђена за остеоинтеграцију је хрпава. Микрохрапавост је око 150 микрона, док је нанохрапавост 20-30 нанометара. Микро и нанохрапавост су постигнути поступком пескарења и нагризања киселином [8-11].



Слика 3. Попречни дијаметар имплантата

Слика 4. Приказ различитих дужина имплантата



Слика 5. Приказ металних капица за ретенцију протезе

С обзиром да уградња МДИ ипак представља један вид хируршке интервенције, мора се водити рачуна како о индикацијама, тако и контраиндикацијама, како не би угрозили здравље пацијената [12-16].

Индикације за уградњу мини имплантата:

1. Тотална безубост горње вилице (неповољни анатомски услови)
2. Безубе особе старијег животног доба (флаплес техника омогућава мању трауму пацијента и лакши постоперативни ток)
3. Особе које не пристају на обимније аутментационе процедуре
4. Пацијенти који не желе да чекају неколико месеци након уградње конвенционалних имплантата
5. Финансијске препреке (пацијенти не могу себи да приуште конвенционалне имплантате)

Контраиндикације за уградњу мини имплантата

а) Опште контраиндикације:

1. Свеж инфаркт миокарда
2. Вештачке валвуле
3. Радиотерапија
4. Тежи бубрежни поремећаји.....
5. ХИВ и друге серопозитивне инфекције
6. Дуготрајна кортикостероидна терапија
7. малигни тумори усне дупље
8. психозе.....

б) Локалне контраиндикације:

1. лоша орална хигијена
2. присуство парафункција (бруксизам, бруксоманија)
3. неповољни међувилнични односи
4. екстремна атрофија алвеоларног гребена
5. макроглосија
6. дерматозе са оралним манифестацијама у акутној фази болести
7. ограничено отварање уста.....

Протокол рада са мини денталним имплантатима

Употреба мини денталних имплантата у циљу стабилизације и ретенције доње тоталне протезе мора бити у складу са тачно дефинисаним хируршким и протетским протоколима [11-16].

Хируршке фазе протокола

Флаплестехника

1. Упознавање пацијента са имплантним системом представља први корак у протетско-имплантолошкој рехабилитацији безубог пацијента. Пацијента треба информисати у потпуности о терапији, предностима, манама, компликацијама, времену трајања саме терапије и наравно о укупним финансијским издацима које таква терапија изискује.

2. Писмена сагласност пацијента за оперативни захват добија се након детаљног информисања о мини имплантним системима и самој терапији, а неопходна је због евентуалне могућности настајања судско-медицинских компликација.
3. Анамнеза, клинички преглед и РТГ дијагностика представљају врло значајне фазе терапије. С обзиром да су обично у питању особе старијег животног доба детаљно узета анамнеза може превенирати евентуално настајање озбиљних здравствених компликација код ових пацијената. Треба се информисати о ранијим болестима, садашњим тегобама, постојању евентуалних хроничних и инфективних болести, лошим навикама и да ли се пацијенти налазе на некој дуготрајној медикаментозној терапији преписаној од стране специјалиста медицинских наука. Клинички преглед подразумева детаљну инспекцију меко-коштаних структура резидуалног алвеоларног гребена доње вилице, палпирање дебљине алвеоларног гребена у оријентационе сврхе и одређивање дебљине гингиве градуисаном пародонгалном сондом а све у циљу одабира најадекватнијих имплантата. Преимплантолошко планирање обухвата израду ортопантомографског снимка или ЦБЦГ снимка, на коме је потребно измерити висину алвеоларног гребена, као и међусобно растојање форамена ментале са леве и десне стране (Слика 6).



Слика 6. Преоперативни ортопантомографски снимак

4. Постављање индикација, одабир адекватних имплантата, одређивање тачне локације - за добру ретенцију доње тоталне протезе неопходно је уградити четири мини денгална имплантата у интерфораминални регион доње вилице. Дистално постављени мини имплантати би требало да буду што ближе форамену ментале ради што боље стабилизације и ретенције протезе. С обзиром да су мини денгални имплантати бикортикални, минимална висина

Протокол стабилизације и ретенције доње тоталне протезе мини имплантатима

алвеоларног гребена би требало да износи 13 мм, а његова ширина у вестибуло-оралном смеру 3 мм. Приликом одабира имплантата увек предност имају дужи и шири имплантати, наравно водећи рачуна да се не угрозе околне коштане и меко-ткивне структуре (Слика 7).



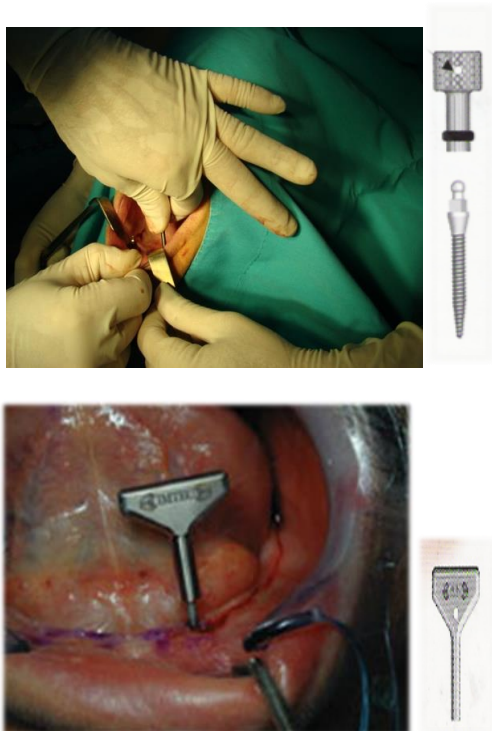
Слика 7. Интраорални налаз

5. Локална анестезија – с обзиром на билатералну мандибуларну интервенцију, треба избегавати давање обостране спроводне анестезије за *n. alveolaris inferior* због могућности западања пацијентовог језика орално и евентуалног гушења. Задовољавајући анестетички ефекат се може постићи давањем плексус анестезија на месту предвиђеном за пласирање имплантата или применом обостране спроводне анестезије за *n. mentalis*.
6. Прављење лежишта за имплантат – пилот борером се директно кроз гингиву и кост учини препарација до једне половине дужине имплантата (користи се физиодиспензер при брзини борера од око 1000 обртаја у минути). Препарација треба да је што пажљивија, са минималном трауматизацијом кости уз обилно поливање стерилним физиолошким раствором. У доњој вилици се уграђују четири мини имплантата, и то на местима доњих латералних секутића и доњих првих премолара (Слика 8).



Слика 8. Прављење лежишта имплантата пилот борером

7. Вађење мини имплантата из стерилног фабричког паковања и лагано ручно увртање – преко стерилне пластичне капице која је фабрички навучена на главу имплантата, имплантат се постави на место иницијалног отвора и започне лагано увртање (самонарезајући) од неколико навоја. Наставак увртања обавља се помоћу посебног сета који у себи садржи три кључа, и сваки од њих производи све јачу силу увртања. У случају јачег отпора, потребно је направити паузу од око двадесетак секунди и евентуално одвити имплантат за један до два навоја (због хоризонталних сила на коштане трабекуле), да не би била компромитована коштана циркулација, а затим полако наставити. Клинички гледано, за инсерцију самоурезујућих имплантата малог дијаметра, веома је важна спора и пажљива препарација кроз кост, а наравно и сама инсерција имплантата, у циљу избегавања фрактуре имплантата или некрозе кости. Имплантат се уврће док полирани део не дође до нивоа алвеоларног гребена (Слика 9, 10, 11).



Слика 9. Ручно увртање самонарезајућег мини имплантата

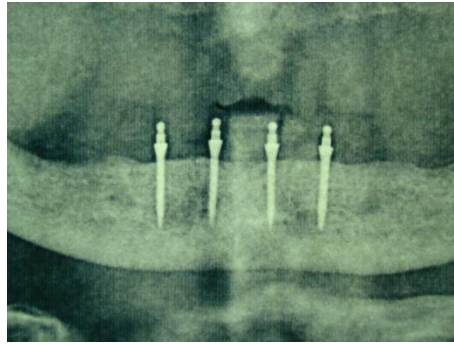


Слика 10. Гедора кључ



Слика 11. Постављени имплантати

8. Постоперативне процедуре - након завршеног хируршког поступка, обавезно урадити контролни ортопантомографски снимак ради провере позиција постављених имплантата, њихове паралелности, односа према доњем мандибуларном кортексу и менталним фораменима. Пацијенту ординирати антибиотике, аналгетике по потреби, хладне облоге споља и указати му на значај редовне и правилне оралне хигијене. Уколико је постигнута примарна стабилост мини денталних имплантата од 35 Нцм која је неопходна за могућност имедијатног оптерећења, пацијент се шаље на протетику ради следеће фазе рехабилитације.



Слика 12. Контролни ортопантомографски снимак

Инцизиона техника

У неким случајевима, као што су коштане егзостозе, неравномерна ресорпција алвеоларног гребена, гребен као оштрица ножа и сл. мора се радити отворена техника тј. учинити хируршку инцизију са одизањем мукопериосталног режња. Разликује се од флаплес технике само по томе што се након давања локалне анестезије хируршким скалпелом учини инцизија средином алвеоларног гребена, одигне мукопериостални режањ и експонира коштану ткиво. Отворена тј. инцизиона техника је комфорнија за хирурга јер обезбеђује бољу прегледност оперативног поља и лакшу оријентацију правца имплантације, али је већи стрес за пацијента, израженије постоперативне тегобе и треба је избегавати код особа старијег животног доба.

Након уградње мини имплантата, мукопериостални режањ се враћа на своје место и шије појединачним хируршким шавовима. Најбоље је користити синтетске монофиламентне шавне материјале са промером конца 4-0 или 5-0 с обзиром да изазивају минималну ткивну реакцију, акумулацију меких наслага и не декубитирају околна мека ткива. Конци се скидају седмог постоперативног дана (Слика 13).



Слика 13. Приказинцизионе технике

Протетске фазе протокола

Директна метода

1. Након завршетка имплантације и постизања примарне стабилности од 35Нцм, на врат уграђених имплантата навуку се силиконски блокови који спречавају продор самовезујућег акрилата испод главе самог имплантата (Слика14).
2. Друга фаза протетске рехабилитације представља постављање металних капица које заједно са гуменим прстеном смештеним у капицу представљају матрицу у систему мини имплантата (Слика.15).



Слика 14. Постављене металне капице блокер



Слика 15. Постављени силиконски

3. Прављење лежишта у телу протезе, које одговарају металним капицама, мора се учинити врло пажљиво. У току адаптације протезе води се рачуна о томе да начињена лежишта омогуће потпуно пасивно налагање протезе на металне капице које су постављене на мини денгалне имплантате и то у полагају централне релације (Слика 16).



Слика 16. Лежишта у телу протезе

- Пре мешања самовезујућег акрилата и његовог наливања у направљене дефекте на телу протезе, потребно је протезу изоловати розе воском или вазелином да се акрилат не би залепио за крила протезе или ушао у интерденталне просторе акрилатних зуба (Слика 17).



Слика 17. Наливање акрилата у протезу

- Следи постављање протезе са течним самовезујућим акрилатом преко металних капица и уграђених имплантата, након чега се пацијентове вилице доводе у положај централне оклузије и у том положају остају до потпуног стврдњавања акрилата.
- Након стврдњавања самовезујућег акрилата, приступа се скидању протезе са имплантата при чему капице и гумени прстенови остају у телу протезе. Уклањање вишка акрилата и обрада протезе врши се употребом скалпела, фрезама и брусним каменчићима. Завршну фазу представља фино полирање површина протезе и предаја исте пацијенту уз детаљно информисање о значају радовне и правилне оралне хигијене (Слика 18, 19, 20).



Слика 18. Уграђене капице у протезу



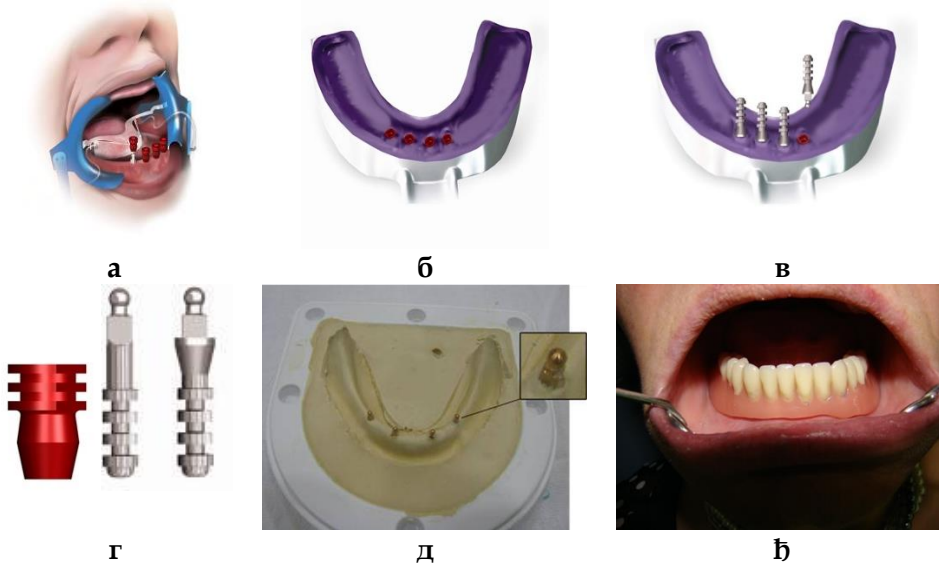
Слика 19. Протеза спремна за предају



Слика 20. Предата протеза пацијенту

Индијектна метода

Индијектна метода се разликује од директне по томе што се прво у резидуални алвеоларни гребен уграде мини денгални имплантаги, а након тога на индијектан начин израђује доња тотална протеза. Предност ове методе огледа се у много прецизнијој изради тоталне протезе, све фазе се раде у зубно-техничкој лабораторији, нема корекције и прилагођавања старе доње тоталне протезе и самим тим проценат успешности терапије је много виши (Слика 21 а-г).



Слика 21 а-г. Приказ фаза индијектне методе

Компликације

Интраоперативне компликације:

1. Крварење
2. Повреде околних меко-ткивних структура
3. Повреда н.менталиса
4. Губитак имплантата (испадање из руке или носача на нестерилне површине)
5. Инсерција имплантата перимандибуларно (субпериостално, субмукозно)
6. Диспаралелитет постављених имплантата
7. Прелом имплантата (услед употребе неадекватне силе увртања)

Постоперативне компликације:

1. Бол
2. Оток
3. Инфекција
4. Перимплантит
5. Поремећај сензибилитета (парестезије, дизестезије, анестезије)

Предности и недостаци

Предности

1. Једноставна оперативна техника – трансмукозна имплантација
2. Немедијатно оптерећење
3. Успешна остеоинтеграција
4. Финансијска прихватљивост
5. Лака адаптабилност већ постојеће протезе
6. Једноставна репаратура гуменог прстена
7. Брза и једноставна замена целе протезе

Недостаци

1. Немогућност адаптације сваке већ постојеће протезе
2. Могућност појаве перимплантита
3. Тешко подлагање протезе са металним капицама

Закључак

Већина најпознатијих мини имплантатних система је присутна и на нашем тржишту. Добром дијагнозом, планом терапије, стручном уградњом, односно адекватним и квалитетним протетским решењем, данас је могуће надокнадити недостајуће зубе уз максимално очување околних меко-ткивних структура. Такође, код безубих особа, нарочито старијег животног доба, могуће је додатно стабилизovati мобилне протетске радове, чинећи живот неупоредиво лакшим и комфорнијим. Данас савремена имплантологија више не поставља питање „да ли се може“, већ своја даља истраживања усмерава у проналажењу одговора на питање „како што пре“.

Литература

1. Gibbs CH, Messerman T, Reswick JB, Derda HJ. Functional movements of the mandibulae. *J Prosth Dent* 1971; 26:604-10.
2. Krstić M, Petrović A, Stanišić-Sinobad D, Stošić Z. Stomatološka protetika-totalna proteza. Beograd: Dečje novine; 1991.
3. Džambas LjD, Selaković S, Hrvacanin SO, Džambas B, Mirković S. Kvalitet života ispitanika saniranih parcijalnim i totalnim zubnim protezama. *Gerontologija* 2003; 1:57-62.
4. Jurišić M, Stamenković D, Marković A, Todorović A, Leković V, Dimitrijević B, Konstantinović V, Vukadinović V. Oralna implantologija. Beograd: Naučna knjiga; 2008
5. McCracken M. Dental implant materials; commercially pure titanium and titanium alloys. *J Prosthodont* 1999; 1:40-3.
6. Singh RD, Ram SM, Ramashanker, Mishra NK, Tripathi S. Mini dental implants:A flapless implant surgery for atrophic mandibular riges. *J Interdiscip Dentistry* 2011; 1:129-31.
7. Lerner H. Minimal invasive implantology with small diameter implants. *Implant practice* 2009; 1:30-4.
8. Singh RF, Ramashanker, Chand P. Management of atrophic mandibular ridge with mini dental implant system. *Natl J Maxillofac Surg* 2010; 1(2);176-8.
9. Shatkin TE, Shatkin S, Oppenheimer BD, Oppenheimer AJ. Mini dental implants for long-term fixed and removable prosthesis: A retrospective analysis og 2514 implants placed over a five-year period. *Compend Cont Educ Dent* 2007; 28(2):92-9.
10. Awad AM, Lund JP, Dufrense E, Feine JS. Comparing the efficacy of mandibular implant-retained overdentures and conventional dentures among middle-age edentulous patients:satisfaction and functional assestment. *Int J Prosthodont* 2003; 6:117-22.

11. Bulard RA, Vance JB. Multi-clinic evaluation using mini-dental implants for long-term denture stabilization: A preliminary biometric evaluation. *Compend Cont Educ Dent* 2005; 26(12):892-7.
12. Mirković S, Đurđević-Mirković T, Marković D, Selaković S. Investigation of life quality in patients with implant-retained total lower denture. *HealthMED* 2012; 6(7):2513-17.
13. Mirković S, Puskar T, Petronijević B, Tadić A, Šarčef I, Bajkin B, Đurđević-Mirković T, Blagojević D. Retention of total lower prosthesis using mini dental implants in elderly patients (report of two cases). *HealthMED* 2012; 6(4):1444-8.
14. Tadić A, Mirković S, Petronijević B, Knežević M. Stabilizacija donje totalne proteze upotrebom mini dentalnih implantata. *Med Pregl* 2012; LXV(9-10):405-8.
15. Mirković S, Mirković-Đurđević T. Uticaj hirurškog šavnog materijala na mehanička oštećenja sluzokože usne duplje. *Med Pregl* 2011; LXIV (3-4):157-60.
16. Mirković S, Džambas LJ, Selaković S. Uticaj različitih materijala za šivenje na intenzitet tkivne reakcije usne šupljine. *Zbornik Matice srpske za prirodne nauke/Proc NatSci Matica Srpska Novi Sad* 2008; 115:91-9.

PROTOCOL FOR STABILIZATION AND RETENTION OF LOWER TOTAL PROSTHESES WITH MINI DENTAL IMPLANTS

Siniša Mirković

*University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia
Clinic for Dentistry of Vojvodina, Novi Sad, Serbia*

A toothless patient faces serious handicap. He has difficulties chewing (thus his diet is poor), he often suffers impaired digestion, has problems speaking clearly, his visual appearance is compromised, as well as his position in the society. Total lower denture does not only replace the missing teeth, it has to provide substitute for a range of supporting tissues diminished due to the resorption process, to re-establish the original relations in the region of jaw complex, to support the surrounding soft tissue that has lost its natural support, and, moreover, to be an unobtrusive and discrete substitution of lost functions. Most recently, the application of titanium endosteal mini-implants proved highly applicable in overcoming the unfavorable anatomical conditions, revealing very good results in the stabilization and retention of total lower dentures.

An accurate diagnosis, adequate therapy plan, proper and precise placement, i.e., adequate, and appropriate prosthetic solution, enable the replacement of missing teeth with maximal preservation of the anatomical structure and architecture of the surrounding soft tissues and bone structures. In toothless persons, especially in the elderly, the application of mini-implant systems provides an additional stability of mobile dentures, particularly the total lower ones, thus making their lives much more comfortable.

Keywords: total toothlessness, mini dental implants, stabilization, retention

Проф. др Синиша Мирковић
Кирилова 1а
21000 Нови Сад
sinisa.mirkovic021@gmail.com

НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ ДИФЕРЕНТОВАНОГ КАРЦИНОМА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

Јасна Михаиловић

*Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Нови Сад
Институт за онкологију Војводине, Центар за нуклеарну медицину,
Сремска Каменица*

Сажетак

Циљеве терапијске примене радиоактивног јода J-131 заснивају се на следећим дефиницијама: аблација тироидних остатака са циљем да се елиминишу остаци нормалног тироидног ткива код болесника ниског ризика и на тај начин омогући недетектабилни или минимално детектабилни ниво тиреоглобулина у серуму (у одсуству неопластичног ткива) и тиме обезбеди праћење болесника; адјувантна терапија са улогом да уништи суспектна али недоказана места неопластичних ћелија код ниско ризичних пацијената и пацијената интермедијарне групе ризика одређене помоћу хистопатолошких карактеристика и да на тај начин смањи ризик од рецидива болести; терапија знане болести са улогом да лечи перзистентну или рекурентну болест код болесника са доказаном метастатском болешћу.

Контраиндикације за давање радиојодне терапије су: трудноћа, лактација, малигне болести гастроинтестиналног тракта, хематолошка обољења, акутна кардиоваскуларна и респираторна обољења, болесници код којих се не очекује дуже преживљавање од 6 недеља и непокретни болесници који захтевају туђу негу. Терапија радиоактивним јодом се најчешће примењује помоћу емпиријске методе, а за метастатску болест се препоручује дозиметријски метод максималне толерантне дозе применом великих активности J-131 уз избегавање мијелотоксичног ефекта радијације. СНММИ/ЕАНМ водич препоручује постоперативни дијагностички J-131 WBS у интермедијарним и високоризичним случајевима диферентованог тироидног карцинома (ДТК) на СПЕКТ/ЦТ машини. Пре терапије јодом обавезна је стимулација тиреостимулантног хормона и спровођење јодне дијете. Радиојодна терапија се апликује амбулантно или у болничким условима што зависи од законских регулатива у различитим деловима света. Динамичка стратификација ризика се ради након 1-2 године од иницијалне терапије, а критеријуми су: одличан одговор на терапију, непотпун биохемијски одговор на терапију, непотпун структурни одговор на терапију и неодређен одговор на

терапију. Радиојодна терапија се добро подноси уз пролазне ране компликације. Касне компликације у виду слућне фиброзе и поремећаја плодности мушкараца нису честе, а веома ретко настају други примарни малигнитети. Праћење ДТК болесника је доживотно са циљем одржавања адекватне супресивно-супституционе терапије, раног откривања и лечења рекурентне/перзистентне болести. Третман ДТК деце и адолесцената се битно не разликује од третмана одраслих. Лечење ДТК се спроводи све док постоји јодавидна болест и док нема токсичних појава. Диферентовани тумори који су изгубили способност концентрисања јода се карактеришу негативним *I-131 WBS (whole body scintigraphy)* и позитивним тиреоглобулином, они се више не могу лечити радиојодом и имају лошу прогнозу.

Кључне речи: диферентивани карцином штитасте жлезде, радиоактивни јод, лечење

Епидемиологија и хистолошка подела тироидног карцинома

Карцином штитасте жлезде представља један од најчешћих малигнитета ендокриног система. Према анализи података о 36 карцинома из статистике добијене из 185 држава у 2020. години је процењен број од 586.202 новооткривених карцинома штитасте жлезде (или 3% од свих новооткривених карцинома) и смртни исход код 43.646 болесника са тироидним карциномом што, износи 0,4% укупне смртности од свих карцинома [1]. Годишња инциденца тироидног карцинома већ више деценија показује конинуирани пораст. Тако је у Америци за 2022. годину процењено 43.800 нових случајева тироидног карцинома, што чини 2,3% од нових случајева свих неоплазми, док је смртни исход процењен код 2230 ових болесника и представља 0,4% од укупне смртности свих неоплазми [2]. Према подацима Института за јавно здравље Србије „Милан Јовановић Батут“, у Србији су у 2020. години регистрована 323 новооткривена случаја тироидних карцинома, што чини 0,8% од свих новооткривених карцинома у тој години. Од карцинома штитасте жлезде у 2020. години умрла су 72 болесника, што чини 0,3% укупног морталитета од свих новооткривених карцинома у тој години [3].

Карциноми штитасте жлезде могу бити добро диферентовани и лоше диферентовани. Према најновијој патолошкој класификацији малигних тумора диферентовани тироидни карциноми (ДТК) се деле на диферентоване папиларне, фоликуларне карциноме, онкоцитне (Хиртл) карциноме, мешане - медуларне карциноме са карциномима фоликуларног епитела, медуларне карциноме, и недиферентоване, лоше диферентоване карциноме укључујући инзуларне карциноме и анапластичне карциноме. Папиларни и фоликуларни тироидни карциноми су добро диферентовани карциноми и чине преко 90%

свих малигних тумора шпитасте жлезде. То су спорорастући тумори који имају добру прогнозу уколико се на време дијагностикују и адекватно лече [4].

Лечење диферентованог тироидног карцинома

Стандардни начин лечења ДТК укључује хируршки третман, постоперативну примену радиоактивног јода ($I-131$) и терапију тироидним хормонима. Хирургија је примарни вид лечења болесника са ДТК и подразумева оперативни третман шпитасте жлезде и метастатских лимфних чворова. Обим хируршког захвата зависи од величине тумора и од степена проширености болести тј. од присуства регионалних и удаљених метастаза [5, 6].

Прогностички фактори и ризичне групе болесника

Након завршетка иницијалног хируршког захвата код болесника са ДТК, важно је одредити прогностичке факторе и сврстати болеснике у ризичне групе. Постоји неколико система који процењују ризик од смртности услед основне болести и омогућују разликовање ниско-ризичних од високо-ризичних болесника. За класификацију по стадијумима (стадирање болести) важан је оперативни извештај хирурга и извештај патолога. Данас постоји неколико прогностичких система за стадирање тироидног карцинома (*AMES, AGES, MACIS, TNM*, и други), од којих се *TNM* систем највише примењује. Овај систем је основан од стране Америчког комитета за рак и Међународне уније против рака (*AJCC/UICC*) и заснива се на три карактеристике: проширеност примарног тумора (T), присуство (N1) или одсуство (N0) метастаза у лимфним чворовима и присуство (M1) или одсуство (M0) удаљених метастаза. До сада је *TNM* систем неколико пута ревидиран, а данас се примењује његова осма верзија [7] и овај систем је приказан на табели 1 и 2. Пошто *TNM* систем предвиђа смртност од основне болести која не корелира увек са ризиком од релапса, овај систем није погодан и за предвиђање ризика од рецидива/перзистентне болести.

Табела 1. Осма верзија TNM класификације тироидног карцинома

T категорија	
Tx	Примарни тумор се не може проценити
T0	Нема знакова примарног тумора
T1	Тумор ≤ 2 cm у највећој димензији ограничен на штитасту жлезду
T1a	Тумор ≤ 1 cm у највећој димензији ограничен на штитасту жлезду
T1b	Тумор >1cm а ≤ 2cm у највећој димензији ограничен на штитасту жлезду
T2	Тумор >2cm а ≤ 4cm у највећој димензији ограничен на штитасту жлезду
T3	Тумор >4cm ограничен на штитасту жлезду, или велико екстратироидно ширење уз инвазију само страп мишића
T3a	Тумор >4cm ограничен на штитасту жлезду
T3b	Велико екстратироидно ширење уз инвазију само страп мишића (стернохиоидни, стернотироидни, тирохиоидни или омохиоидни мишићи) од тумора било које величине
T4	Велико екстратироидно ширење у главне структуре врата
T4a	Велико екстратироидно ширење уз инвазију субкутаног меког ткива, ларинкса, трахеје, езофагуса, или рекурентног лариенгеалног нерва од тумора било које величине
T4b	Велико екстратироидно ширење уз инвазију превертебралне фасције или каротидне артерије или медијастиналних крвних судова од тумора било које величине
Примедба: Све категорије могу бити подељене: (s) солитарни тумор, (m) мултифокални тумор а највећи тумор одређује класификацију	
N категорија	
Nx	Регионални лимфни чворови се не могу проценити
N0	Нема метастаза у регионалним лимфним чворовима
N0a	Један или више цитолошки или хистолошки потврђен бенигни лимфни чвор
N0b	Нема радиолошких ни клиничких доказа о метастазама у регионалне лимфне чворове
N1	Метастазе у регионалне лимфне чворове
N1a	Метастазе нивоа VI-VII (претрахеални, паратрахеални, преларингеални/Делфи лимфни чворови или лимфни чворови горњег медијастинума). Могу бити унилатерални и билатерални
N1b	Метастазе у унилатералне, билатералне, контралатералне лимфне чворове врата (ниво I, II, III, IV или V) или ретрофарингеалне лимфне чворове
M категорија	
M0	Нема удаљених метастаза
M1	Постоје удаљене метастазе

Табела 2. Групе по стадијумима болести

Диферентовани тироидни карцином				
Године	T	N	M	Стадијум
<55 година	Било који	Било који	M0	I
	Било који	Било који	M1	II
≥55 година	T1	N0/Nx	M0	I
	T1	N1	M0	II
	T2	N0/Nx	M0	I
	T2	N1	M0	II
	T3a/T3b	Било који N	M0	II
	T4a	Било који N	M0	III
	T4b	Било који N	M0	IVa
	Било који T	Било који N	M1I	IVb
Анапластични тироидни карцином				
	T	N	M	Стадијум
	T1-T3a	N0/Nx	M0	IV A
	T1-T3a	N1	M0	IVB
	T3b	Било који N	M0	IVB
	T4	Било који N	M0	IVB
	Било који T	Било који N	M1	IVC

У циљу адекватне постоперативне стратификације ризика од релапса и перзистентне болести Америчка тироидна асоцијација је предложила поделу болесника на три групе, и то 1) група ниског ризика, 2) група интермедијерног ризика, и 3) група високог ризика од појаве рецидива/перзистентне болести. На табели 3 приказан је модификован систем стратификације на три групе ризика Америчког удружења за штитасту жлезду (*American Thyroid Association-ATA*). Овај систем укључује још три прогностичке варијабле: захваћеност лимфних чворова, статус мутација и степен васкуларне инвазије код фоликуларних тироидних карцинома [8].

Табела 3. Модификован АТА систем стратификације на групе ризика од рецидива

Групе ризика од рецидива	Карактеристике	Степен ризика (%)
Група ниског ризика Опсежна екстратироидна екстензија, Некомплетна ресекција тумора, удаљене метастазе, Или лимфни чворови >3 цм	пН1, сви лимфни чворови < 0.2 цм пН1, ≤ 5 ЛН захваћено Интрагироидни ПТК, 2-4 цм Мултифокални ПМК Минималноинвазивни ФТК Интрагироидни, < 4 цм, BRAF wild type* Интрагироидни унифокални ПМК, BRAF мутације* Интрагироидни, инкапсулисани, ФВ-ПТК Унифокални ПМК	(≈5%) (≈5%) (≈ 5%) (≈ 4-6%) (≈ 2-3%) (≈ 1-2%) (≈ 1-2%) (≈ 1-2%) (≈ 1-2%)
Група интермедијарног ризика Агресивна хистологија , мала екстратироидна екстензија, васкуларна инвазија, или > 5 захваћених лимфних чворова (0.2-3 цм)	ПТК, васкуларна инвазија Клинички Н1 пН1, > 5 ЛН захваћено Интрагироидни ПТК, < 4 цм, BRAF мутације* пТ3 мала ЕТЕ	(≈ 15-30%) (≈20%) (≈20%) (≈10%) (≈ 3-8%)
Група високог ризика Опсежна екстратироидна екстензија, Некомплетна ресекција тумора, удаљене метастазе, Или лимфни чворови >3 цм	ФТК, екстензивна васкуларна инвазија пТ4а опсежна ЕТЕ пН1 са екстранодалном екстензијом, >3 ЛН захваћено ПТК, > 1 цм, ТЕРТ мутације ± BRAF мутације* пН1, било који ЛН > 3 цм ПТК, екстратироидна, BRAF мутације*	(≈ 30-55%) (≈ 30-40%) (≈ 40%) (>40%) (≈ 30%) (≈ 10-40%)

* TERT статуса се не препоручују за рутинску примену у иницијалној стратификацији ризика, оне су укључене да помогну клиничарима у тачној стратификацији ризика када су ове информације доступне
ПТК- папиларни тироидни карцином,
ПМК- папиларни микрокарцином
ФВ-ПТК - фоликуларна варијанта папиларног тироидног карцинома
ФТК- фоликуларни тироидни карцином
ЕТЕ- екстратироидна екстензија

Водичи за лечење болесника са диферентованим тироидним карциномом

Данас већина клиничара прати упутства из публикованих водича који дају препоруке за најбољи алгоритам у третману болесника са ДТК. Водичи не представљају стандард лечења и не гарантују специфични исход болести, а одлуке о лечењу морају бити базиране на независној процени лекара у односу на сваког пацијента појединачно. У свету је током

више година написано неколико водича који дају препоруке за лечење ДТК болесника а који се међусобно разликују. Британско удружење за штитасту жлезду је публиковало 2014. године водич за третман карцинома штитасте жлезде [9], а 2016. године је објављен и Британски национални мултидисциплинарни водич о третману тироидног карцинома [10]. Европска асоцијација за нуклеарну медицину (*European Association of Nuclear Medicine – EANM*) је публиковала водич о третману ДТК 2008. године [11]. Национални водич за диференгован тироидни карцином од стране Министарства здравља Републике Србије публикован је 2013. године [12]. Водич за третман болесника са тироидним нодусима и ДТК публиковало је АТА 2015. године, након две претходне верзије објављене 2006. и 2009. године [8]. Након публикације последње ревизије АТА водича 2015. године АТА је послала допис *EANM* са молбом за усвајање њиховог водича. Тироидни комитет *EANM* је ову молбу одбио са образложењем да је у водичу значајно редукована улога нуклеарне медицине и примена радиојода у лечењу ДТК. Ово образложење је публиковано у виду едиторијала 2016. године [13]. Након публикације АТА водича 2015. године дошло је до негодовања и бројних негативних коментара и критика на његов садржај међу експертима у свету. Из тог разлога је почетком ове године публикован консензус од стране Европског удружења за штитасту жлезду (*European Thyroid Association – ETA*) под насловом „Које су индикације за постхируршку радиојодну терапију ДТК“ [14]. Немачка публикација на тему третмана ДТК је објављена као реакција на *ETA* водич са потпуно другачијом перспективом [15]. Слично томе, недавно је објављен и дуго најављиван заједнички водич Америчког и Европског удружења нуклеарне медицине (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging-SNMMI/EANM*) [16].

Водичи о ДТК, међутим, још увек имају неколико нерешених питања која су везана за примену радиоактивног јода-131 (J-131). Дебата која још увек траје разматра контроверзну улогу дијагностичког претерапијског скинтиграма целог тела са J-131 (*whole body scintigraphy, I-131 WBS*), радиојодне аблације код ниско-ризичних болесника и болесника интермедијарне групе ризика, величину активности радиоактивног јода и метод апликације. Међутим, главна мана постојећих водича је недостатак рандомизираних клиничких студија примењених на великом броју болесника са дугогодишњим праћењем.

Радиоактивни јод у лечењу диферентованог тироидног карцинома

Историјат и значај примене J-131 у лечењу диферентованог тироидног карцинома

Лечење ДТК са ^{131}J је почело у Америци, у Њујорку. Прво су *Keston* и *Frantz* са Колумбијског презбитеријанског медицинског центра (*Columbia-Presbyterian Medical Center*) открили појачано накупљање ^{131}J у коштаног метастази код болесника са тироидним карциномом након субтоталне тироидектомије. Потом је 1943. године, *Sam Seidlin* у болници Монтефјоре у Бронксу, Њујорку (*Montefiore Hospital - Bronx*), лечио секундарни хипертиреоидизам настао услед опсежних функционалних метастаза код болесника са тироидним карциномом након тироидектомије. Након неколико година рада са овим болесницима, 1948. године *Seidlin* је дошао до закључка да је елиминација нормалних тироидних остатака неопходна за оптимално накупљање туморских метастаза. Убрзо потом, аблација постоперативних остатака радиојодом је постала рутинска процедура у третману болесника са ДТК [17, 18].

Полемика о улози аблације остатака код болесника са ДТК траје деценијама. Тако је *Mazzaferrri* [19] још 1994. године известио да аблација остатака смањује ниво рецидива и смртности код болесника старијих од 40 година са туморима већим од 1,5 цм код којих су присутни следећи фактори ризика: мултифокалност, локална инвазија или регионалне метастазе. Исти аутор је 1997. године утврдио да радиоаблативна терапија нема позитиван ефекат код болесника са солитарним туморима мањим од 1,5 цм, без метастаза у лимфне чворове и инвазије тироидне капсуле. Он је такође указао на то да аблација остатака смањује рецидив код ДТК болесника свих старосних група и смањује ризик од смртности услед основне болести код болесника старијих од 40 година у време постављања дијагнозе [20]. *Hay* и сарадници [21] су нашли мали ефекат радиојодне аблације код ниско-ризичних болесника (младе жене, они са тумором величине од 1,5 цм, без метастаза у лимфне чворове, без проширености изван капсуле штитасте жлезде, без мултифокалности), и смањену појаву рецидива код болесника са нодалним метастазама. У другој студији, аблација остатака је приказана као независна варијабла која значајно смањује појаву рецидива, ниво смртности и појаву удаљених метастаза [22]. *Shattuck* и сарадници [23] су показали ефикасност радиоаблативне терапије у уништењу постоперативно заосталих туморских мултифокуса независног клонског порекла и самим тим и у спречавању настанка секундарних примарних тумора. Публиковани подаци показују да код

ниско ризичних болесника нема користи од радиојодне аблације у односу на морталитет или преживљавање [24, 25]. Међутим, радиојодна аблација (РАИА) значајно смањује ризик од удаљених метастаза [26]. И поред публикованих водича још увек се у свету води дебата око постоперативне примене радиоактивног јода код болесника са ДТК [27]. Недавна публикација разматра одлуку о даљем лечењу након операције код ДТК и наводи различите ставове у државама Европе по питању постоперативне примене радиоактивног јода, као и одређивању активности јода за терапију [28].

Према најновијем заједничком водичу Америчког и Европског удружења за нуклеарну медицину (SNMMI/EANM водич) циљеви терапијске примене радиоактивног јода J-131 су: 1) аблација тироидних остатака са циљем да се елиминише нормално тироидно ткиво код болесника ниског ризика и на тај начин омогући недетектабилни или минимално детектабилни ниво тиреоглобулина у серуму (у одсуству неопластичног ткива) и тиме обезбеди праћење болесника, 2) адјувантна терапија са циљем да уништи суспектна али недоказана места неопластичних ћелија код ниско ризичних пацијената и пацијената интермедијарне групе ризика одређене помоћу хистопатолошких карактеристика и да на тај начин смањи ризик од рецидива болести, 3) терапија знане болести са циљем да лечи перзистентну или рекурентну болест код болесника са доказаном метастатском болешћу. Циљ аблативне радиојодне терапије је иницијално стадирање болести, а ова терапија има улогу да олакша постоперативно праћење болесника уз одређивање серумског тиреоглобулина и антитиреоглобулинских антитела. Адјувантна терапија, поред ове две улоге коју има аблативна терапија, има и куративну улогу да продужи преживљавање од основне болести и смањи настанак рецидива, док су улоге терапије знане болести следеће: иницијално стадирање болести, лакше постоперативно праћење болесника, продужавање преживљавања од основне болести, куративна и палијативна улога [16].

Истакнута је улога радиоактивног јода у виду индивидуализованог третмана што максимално повећава бенефит терапије, а смањује ризик од рецидива. Предлажу се два приступа лечења: први, на основу стратификације ризика који се препоручује за аблативну и адјувантну терапију, и други приступ, заснован на функционалном имидингу који се предлаже за лечење локорегионалне и метастатске болести. Међутим, препоруке за избор приступа лечења се не могу дати јер још увек нема компаративних студија за упоређивање њихове ефикасности [16].

Диферентовани тироидни карцином – болесници са микрокарциномом

Посебан ентитет ДТК чине пацијенти са микрокарциномима, тј. малим интра tiroидним туморима ≤ 1 цм без регионалних и удаљених метастаза код којих према најновијим препорукама РАИА није индигована [16]. Међутим, податак о 12-50% нодалних метастаза указује на чињеницу да радиоактивни јод код нискоризичних болесника и болесника са пТ1а, поред аблативне има и адјувантну улогу [9]. Рецидив код болесника са микрокарциномима од 10,8% забележен је у студији коју су радили Михаиловић и сарадници [29]. Према локализацији, најчесталији рецидив је био у регионалним лимфним чворовима (у 6,9%); удаљене метастазе су се јавиле код 2,3% болесника, а рецидив у тироидној ложи је детектован у 1,5% случајева. Ови аутори су нашли значајно смањену вероватноћу појаве рецидива код болесника лечених радиојодом у односу на оне који нису примили постоперативну радиојодну аблацију. Они су утврдили и прогностичке факторе који доводе до настанка рецидива: иницијалне регионалне метастазе ($p=0,0002$), уколико пацијенти постоперативно нису примили радиојод ($p=0,005$) и неадекватан иницијални третман тј. третман који не укључује тоталну тиреоидектомију са радиојодном аблацијом ($p=0,003$) [29].

Методe радиојодне терапије

Емпиријски метод

Према заједничком водичу Америчког и Европског удружења за нуклеарну медицину, одлука за давање радиојодне терапије и одређивање активности терапије зависи од циља терапије и одређује се на основу процењеног ризика за перзистентну/рекурентну болест. Постоје два приступа у лечењу ДТК: емпиријски метод, који се препоручује за аблативну и адјувантну терапију и дозиметријски метод, који се предлаже за лечење локорегионалне и метастатске болести [16].

У емпиријском приступу, за аблацију постоперативних остатака у групи болесника са ниским ризиком предлаже се ниска активност од 1,11-1,85 GBq J-131. За адјувантну терапију се предлаже активност од 1,85-3,7 GBq J-131. У терапији знане болести, за лечење локорегионалне болести малог волумена, препоручена је активност 3,7-5,6 GBq J-131; за лечење узнапредовале локорегионалне болести и/или удаљених метастаза малог волумена, активност од 5,6-7,4 GBq J-131; а за лечење дифузних удаљених метастаза, активност од преко 7,4 GBq J-131 уз дозиметријска мерења [16].

Дозиметријски метод

Постоје две методе за индивидуализовану радиојодну терапију на бази дозиметријских мерења: 1) метод на бази дозиметрије коштане сржи (тј. *blood* - крв), са примарним циљем заштите, и 2) метод на бази дозиметрије туморских лезија, са примарним циљем ефикасности.

У пракси је први метод предложен од стране *Vetina* и сарадника [30] заступљенији и више се користи. Овај метод омогућава израчунавање максималне толерантне активности (МТА) тј. највеће сигурне дозе која се може апликовати пацијенту без токсичних ефеката на коштану срж као критичног органа. Ово гледиште је засновано на клиничком ставу да штетних ефеката на коштану срж нема ако болесник годишње прими мање од 200 *cGy*. Приликом давања активности већих од 7,4 *GBq* ретенција у целом телу 48 сати након апликације мора бити мања од 4,44 *GBq* да се избегне мијелосупресија, а мања од 2,96 *GBq* у присуству дифузних плућних метастаза да се избегне плућна фиброза. На овај начин је могућа примена активности већих од 5,5 *GBq*, па чак и примена активности 12,95-18,5 *GBq*, али и одређивање оних болесника код којих није сигурно давање чак ни активности од 5,55 *GBq* [30]. Комитет за дозиметрију *EANM* је објавио стандардне процедуре за претерапијску дозиметрију [31].

Други метод - дозиметрија туморских лезија, одређује апсорбовану радијациону дозу у жељеном органу па је тако могуће одредити радијациону апсорбовану дозу у тироидним остацима, нодалним метастазама или у удаљеним метастазама (плућа, кости или друге локације)[32].

Претерапијски сцинтиграм целог тела са I-131

Данас је примена дијагностичког претерапијског сцинтиграма целог тела са радиоактивним јодом (*Dx I-131 WBS*) након примарне операције још увек контроверзна. Ово снимање са малом активношћу јода 74-370 *MBq* обично се примењује у циљу одређивања величине постоперативних остатака тироидног ткива, а понекад се могу открити и незнани метастазе. Последњих година у многим установама, *Dx I-131 WBS* се више не примењује, са једне стране због феномена "ошамућености" („*stunning phenomenon*"), а са друге стране јер се податак о проширености болести добија на посттерапијском снимку (*Rx I-131 WBS*). Феномен ошамућености настаје када дијагностичка доза радиојода утиче на акумулацију јода или механизам његове органификације и тако онемогућава пун ефекат терапијске дозе [33]. Пошто је доказано да мале активности *I-131* не узрокују овај феномен, за извођење *Dx I-131 WBS* предлаже се активност од 74-185

MBq [34]. Као алтернатива се препоручује примена радиоактивног јода ^{123}I (^{123}I) јер он не доводи до феномена “ошамућености”, али у поређењу са ^{131}I има мању сензитивност и већу цену коштања [11].

Заједнички водич Америчког и Европског удружења за нуклеарну медицину у своје препоруке укључује *Dx I-131 WBS* за који наводи да је користан и важан за планирање радиојодне терапије за интермедијарну и високоризичну групу ДТК болесника, са напоменом да се кад год је могуће ова дијагностика ради применом интегрисаног мултимодалног имиџинга, применом СПЕКТ/ЦТ снимања [16].

Припрема болесника за терапију

Постоји неколико препорука за прекид уноса повећаног садржаја јода путем хране и лекова јер присуство јода може довести до смањене ефикасности радиојодне терапије. Унос јода путем хране треба избегавати 1-2 недеље пре радиојодне аблације. Дневни унос јода до $50\ \mu\text{g}$ минимализује интерференцију са накупљањем јода и доводи до ефективније аблације. Јодирану со, млечне производе, јаја и морске плодове, треба избегавати као и контрастна средства која садрже јод. Лекове који садрже јод, као на пример амиодарон, требало би избегавати према упутству лекара. ЦТ и ПЕГ/ЦТ снимање пре радиојодне терапије требало би примењивати без јодираних контрастних средстава [35].

Ефикасност радиојодне аблације зависи од нивоа тиреостимулантног хормона (ТСХ) код болесника. ТСХ служи за повећање експресије натријум јодидног симпортера (НИС) који омогућава накупљање радиоактивног јода у метастатским лезијама и у резидуалном тироидном ткиву, што повећава дијагностичку сензитивност *I-131 WBS* и апсорбоване радијационе дозе у циљаним лезијама. Најбоље је да се болеснику одмах након 4-6 недеља од тоталне тироидектомије апликује РАИА без започињања супституционе терапије левотироксином (ЛТ4). Међутим, ако је болесник већ на терапији ЛТ4, мора се довести у хипотиреоидно стање стимулацијом ТСХ. Хипотиреоидно стање прате симптоми који значајно утичу на смањење квалитета живота пацијената и смањење радне способности, те је потребно дати детаљно објашњење о начину живота током тог периода. Постоје два главна приступа за стимулацију ТСХ: ендогена и екзогена стимулација. *Ендогена стимулација ТСХ* се постиже на два начина од којих се најчешће примењује прекид супституционе терапије са ЛТ4 у трајању од четири недеље. Сматра се да оптимални ниво стимулисаног ТСХ износи $>30\ \text{mIU/L}$ у метастаској ДТК болести док се ниже вредности стимулисаног ТСХ сматрају прихватљивим у групи нискоризичних болесника. Други начин ендогене стимулације је терапија

левотријодтиронином (ЛТЗ) која помаже болеснику да скрати време трајања хипотиреозе. Овај препарат се узима по прекиду узимања ЛТ4 у току две недеље, а прекида се две недеље пре аблације. Овај начин стимулације ТСХ се добро подноси и узрокује минималне симптоме хипотиреозе код пацијената. *Егзогена стимулација ТСХ* се препоручује код болесника неспособних да продукују ТСХ и у следећим стањима: срчаним обољењима, у постспарталном периоду, у хипопитуитаризму, у психичким обољењима и код болесника који нису способни да толеришу продужено стање хипотиреозе. Она подразумева примену рекомбинантног хуманог ТСХ (*rhTSH-Thyrogen, Genzyme*). Пацијенти настављају са применом супституционе терапије левотироксином, а апликују се две интрамускуларне инјекције од 0,9 mg рекомбинантног хуманог ТСХ, у размаку од 24 сата. ТСХ стимулација која се постиже применом *rhTSH* једнако је ефикасна као и прекидом тироидних хормона. Забележена је незнатна разлика у постизању радиојодне аблације између групе болесника припремљених са *rhTSH* и након престанка узимања тироидних хормона. Овај начин стимулације ТСХ је регистрован за радиојодну аблацију постоперативних остатака и за пацијенте са регионалним метастазама. За болеснике код којих је потребна адјувантна терапија радиојодом још увек нема јасне препоруке, а предлаже се да се избор између стимулације прекидом ЛТ4 терапије и примене *rhTSH* одреди на основу индивидуалног приступа сваком пацијенту. За већину земаља у развоју Тироген представља скуп препарат, али значајно побољшава квалитет живота болесника [16].

Радиоактивни јод се апликује у виду натријум јодида, а може се применити у облику раствора или капсуле. Чешће се примењује у виду капсуле, јер је овај начин једноставан и сигуран за руковање. Пре аблације болесници гладују око 8-12 сати, а препорука је и да се гладовање настави још 2 сата после давања радиојода у циљу избегавања могућег утицаја хране на апсорпцију јода [16].

Законске регулативе

У зависности од локалних и државних регулатива, радиојодна терапија треба да се апликује у болничким условима, у одељењу посебно изграђеном за ову намену које се зове „терапијски блок“. На овом одељењу се налазе једнокреветне собе са зидовима обложеним оловом да се спречи ефекат гама зрака. Купатила су одвојена, постоји посебан мокри чвор, одвојен од других делова болничке установе. Постављени су мерни уређаји за контролисање апсорбоване дозе зрачења у току боравка болесника а постоје и интерфони уз видео надзор за комуникацију пацијента и

медицинског особља. Након апликације радиојодне терапије болесници остају у болници под надзором особља квалификованог за рад у зони зрачења. Трајање боравка болесника у болници зависи од активности давог радиојода и разликује се од државе до државе. Писана и усмена упутства се дају болесницима пре почетка лечења. Болесници се отпуштају из болнице када укупна радиоактивност организма опадне испод дозвољеног нивоа. У Србији, граница за отпуштање болесника износи $0,4 \text{ GBq}$ укупне радиоактивности организма [36]. У неким земљама, као на пример у Америци, радиојодна терапија се примењује и у амбулантним условима, а болесници се отпуштају из болнице одмах након апликације радиојода. Овај начин давања радиојодне терапије показао се као веома економичан [6].

Предострожности и компликације лечења

Контраиндикације за давање радиојодне терапије су: трудноћа, лактација, хематолошка обољења, малигна обољења гастроинтестиналног тракта, акутна кардиоваскуларна и пулмолошка стања, болесници код којих се не очекује дуже преживљавање од 6 недеља и непокретни пацијенти који захтевају туђу негу. Пре давања радиојодне терапије трудноћа код жена мора бити искључена, уз прилагање негативног теста на трудноћу 48-72 сата пре терапије. Неопходна је и писмена сагласност пацијента за терапију.

У току планирања терапије радиојодом, надлежни лекар треба да буде обазрив уколико болесници имају бубрежно обољење које може довести до поремећаја укупног радиојодног клиренса. Ово резултира активношћу радиојода који у организму остаје дуже времена. Код ових болесника требало би спровести дијализу у прва 24 сата након примене радиојода [11, 16].

Радиојодна аблација представља сигуран вид лечења, добро се подноси, а компликације се ретко јављају. Ране компликације су обично благе и пролазне.

Акутна упала пљувачних жлезда настаје унутар 48 сати од дате радиојодне терапије код 13-50% болесника и карактерише се болом и отоком. Ризик од поремећаја функције пљувачних жлезда је повећан при давању већих активности радиоактивног јода (преко $3,7 \text{ GBq}$ - ризик од ксеростомије и преко $5,55 \text{ GBq}$ - ризик од сијалоаденитиса). Учесталост појаве упале пљувачних жлезда се може смањити на 1-5% дужом стимулацијом пљувачних жлезда дуготрајним испирањем уста водом у трајању од неколико дана. Превентивне мере за смањење ефекта упале се састоје у давању довољно течности тј. хидрацији болесника и употреби горких бомбона као и масажом пљувачних жлезда ради стимулације пљувачке и смањења апсорбоване радијационе дозе (тврде бомбоне

од лимуна за сисање или жвакање жваке). Међутим, због податка да сок од лимуна апликован одмах након апликације радиојода повећава апсорбовану дозу у плувачним жлездама, примена стимулатора плувачних жлезда (сијалолога) је још увек контроверзна. Подаци у новом заједничком водичу Америчког и Европског удружења за нуклеарну медицину ипак показују да континуирана примена сијалолога након дате терапије у трајању од неколико дана значајно смањује радијациону апсорбовану дозу у плувачним жлездама [16].

Радијациони тироидитис настаје код болесника са великим постоперативним тироидним остацима и карактерише се јаким боловима и отоком врата, а ретко долази до парализе повратног ларингеалног нерва (*n. recurrens*). У циљу смањења симптома дају се аналгетици, а у тежим случајевима и кортикостероиди.

Радијациони гастритис и ентеритис се јављају код око 30% болесника и настају због радијационог оштећења слuzнице горњег гастроинтестиналног тракта. Манифестују се муком, повраћањем, могу настати 2-8 сати након примене јода, а обично нестају након 1-3 дана. Проблем повраћања може се решити превентивним давањем оралних антиеметика. Поред тога, кортикостероиди могу бити корисни уколико су апликоване велике активности радиојода.

Пролазне хематолошке промене у једној или све три крвне лозе су реверзибилне и долази до нормализације крвне слике после 3 месеца. *Парализа гласних жица* је ретка компликација и захтева трахеостомију. Код болесника са метастатском болешћу може се ретко јавити *тироидна олуја*, код болесника са секундарном хипертиреозом услед присуства великих функционалних метастаза. Код ових болесника примена тиреостатика и бета блокатора се препоручује пре апликације J-131. Код метастатске болести се могу јавити и *локални ефекти* као последица радијационе инфламације, а испољавају се следећим симптомима: бол, крварење и едем који може настати на месту метастаза. Бол настаје услед присуства функционалних метастаза у костима, а крварење и едем мозга услед метастатске болести мозга [16].

Касне или хроничне компликације радиојодне терапије се могу јавити недељама, месецима или годинама након радиојодне терапије. Граница за настанак трајног стерилитета код људи је 3,5 Gy за тестисе и 2,5 Gy за јајнике. Фертилност младих жена није угрожена, али *фертилност мушкараца* може бити озбиљно смањена због високе радиосензитивности сперматозоида услед радијације од стране мокраћне бешике, нарочито приликом давања активности од 3,7-5,6 GBq. Давање више циклуса радиојодне терапије повећава ризик од *олигоспермије*, а број нормално покретних сперматозоида показује конзистентно смањење. Зато се пре апликовања терапије мушкараца код којих се дају активности од 7,4 GBq и веће, препоручује похрана сперме у банку сперме. Препоручује се унос

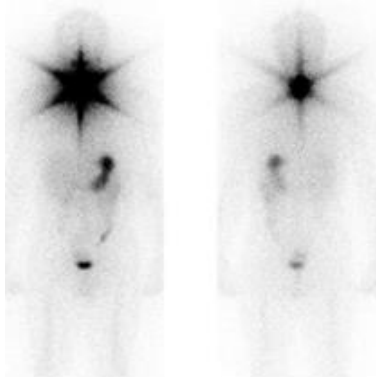
велике количине течности-хидрирање болесника са преко четири литре дневног уноса у циљу разблажења радиоактивног јода и повећања елиминације урина што доводи до смањења радијације од стране мокраћне бешике на гонаде. Хронична ксеростомија и хронични болни сијалоаденитис се јављају код око 10% болесника. Акумулација радиоактивног јода у сузним жлездама након терапијске дозе ретко доводи до деструкције сузног ткива и ксерофталмије. Услед оштећења сузног система и локалне фиброзе секундарно долази до епифоре, услед накупљања и ретенције радиоактивног јода у сузним каналима и излучивања радиоактивних суза у нос након апликације активности већих од 5,6 GBq. Интраназална акумулација радиоактивног јода може довести и до опструкције назолакрималног канала. Апликовање високих активности радиоактивног јода код болесника са плућним метастазама носи ризик од радијационог пнеумонитиса и плућне фиброзе због повећане акумулације радиоактивног јода у плућима. Прогресивна плућна фиброза је регистрована код око 7% деце са плућним метастазама након понављаних терапијских циклуса. У овим случајевима се препоручују дозиметријска мерења у циљу спречавања токсичних ефеката. Пролазно оштећење коштане сржи настаје без озбиљнијих последица у виду панцитопеније код болесника лечених већим активностима J-131 од 5,6-7,4 GBq. Дозиметрија је препоручени метод избора код старијих пацијената са проширеним метастатским ДТК који се лече већим активностима у циљу превенције озбиљнијих оштећења коштане сржи. Пошто се радиоактивни јод акумулира у грудима за време лактације, дојење треба прекинути пре радиојодне терапије. Апликација радиоактивног јода се мора одложити неколико месеци после периода лактације да би се омогућила инволуција ткива након лактације [16].

Појава других примарних малигнитета као последица радиојодне терапије је тема бројних контроверзи. Минимално праћење болесника за детекцију радијационог узрока малигнитета је најмање 10 година. Други примарни тумори који се јаве у току прве четири године након радиојодне терапије требало би да се сматрају коинцидентним јер нису повезани са дејством радиоактивног јода. Већина аутора није нашла повезаност радиојодне терапије са настанком других малигнитета код ДТК болесника. Публиковани подаци показују да радиојодна терапија не повећава ризик од настанка карцинома дојке код болесника лечених радиојодном терапијом) [37]. Насупрот њима, други аутори су регистровали мали пораст инциденце леукемије и карцинома плувачних жлезда [38, 39]. Анализа појаве других примарних солидних тумора не даје униформне податке – регистрован је мали пораст већег броја солидних тумора, пораст само карцинома колоне,

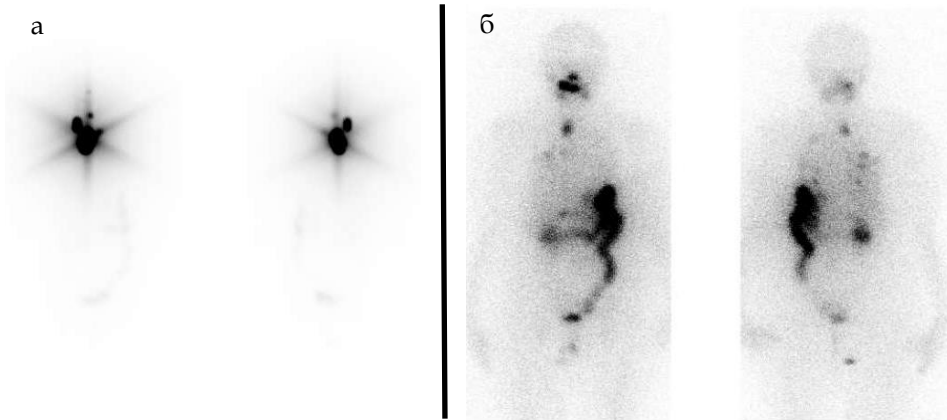
или само радиорезистентних тумора (тумори мозга и ткивни тумори) [16].

Праћење болесника и исход болести

Посттерапијски (Rx I-131 WBS) сцинтиграм целог тела се изводи 3-7 дана након апликације радиојодне аблације. На овај начин, осим тироидних остатака се могу открити и метастазе које раније нису биле детектоване. Наиме, у случају великих постоперативних остатака тироидног ткива, након радиојодне аблације се на посттерапијском сцинтиграму целог тела приказује интензивно накупљање радиофармака у врату у виду звезде тзв. „ефекат звезде“ (“*star effect*”) што је приказано на слици 1. Међутим, овај ефекат звезде на постаблативном сцинтиграму целог тела може превидети присуство метастаза у плућима. Ове метастазе у плућима ће се приказати услед следећег циклуса терапије радиојодом након аблације постоперативних остатака (Слика 2а и 2б). На тај начин 20% болесника буде стадирано у већи стадијум (“*upstaging*”) болести у поређењу са стадијумом који је одређен на основу претерапијског J-131 WBS. Данас је повећана специфичност J-131 WBS применом нове хибридне машине, једнофотонске компјутеризоване томографије фузионисане са компјутерском томографијом (СПЕЦТ/ЦТ). Пре отпуштања болесника из болнице укључује се доживотна супресивно-супституциона терапија хормонима штитасте жлезде (ЛТ4) [16].



Слика 1. КД, стар 40 година Т2Н16М0/1 Посттерапијски сцинтиграм (антеропостериорна и постероантериорна пројекција) – а добијеним сцинтиграмима се у врату детектује већи фокус патолошке хиперфиксације радиоактивног јода (ефекат звезде) што одговара нормалним постоперативним тироидним остацима. У осталим деловима тела се запажа само физиолошко накупљање радио јода.



Слика 2а. П, стара 72 године Т2бН0М0/Ш. Посттерапијски скинтиграм (антеропостериорна и постероантериорна пројекција) – на добијеним скинтиграмима се приказује већи фокус патолошке акумулације у пределу југулума (стар ефекат) као и три мања фокуса у пројекцији врата. У осталим деловима тела се запажа физиолошка акумулација. Налаз указује на велике постоперативне тироидне остатке (стар ефекат) док мањи фокуси у околини могу бити одраз метастатских лимфних чворова.

Слика 2б. Посттерапијски скинтиграм (антеропостериорна и постероантериорна пројекција) истог пацијента након наредне радиојодне терапије – на добијеним скинтиграмима се приказује један фокус ниско у врату (у висини југулума) и неколико фокуса локализован у плућима обострано (више десно) уз физиолошко накупљање у гастроинтестиналном тракту и мокраћној бешици. Овакав налаз указује на метастасе лимфних чворова у пределу југулума и метастазе у оба плућна крила.

Праћење болесника има за циљ одржавање адекватне терапије са ЛТ4 и рано откривање рекурентне или перзистентне болести. Динамичка стратификација ризика садржи поновну анализу ризика од рецидива која се базира на одговору пацијента на иницијални третман и служи као предиктор дуготрајног исхода болести. Ово се ради након 1-2 године након иницијалне терапије (тоталне тиреоидектомије и радиојодне терапије), а састоји се у одређивању тиреоглобулина (Тг) (базалног и стимулисаног), ултразвучном прегледу и контролном дијагностичком *J-131 WBS*. Критеријуми за динамску стратификацију ризика су: 1) *одличан одговор на терапију* који се манифестује без клиничких, биохемијских или структурних промена (доказа о болести), негативним имидингом и супримираним $Tg < 0,2 \text{ ng/mL}$ или стимулисаним $Tg < 1 \text{ ng/mL}$; 2) *непотпун биохемијски одговор на терапију* који се манифестује абнормалним Тг (супримираним $Tg > 1 \text{ ng/mL}$ или стимулисаним $Tg > 10 \text{ ng/mL}$) или растућим анти-Тг антителима у одсуству локализоване болести (негативни имидинг); 3) *непотпун структурни одговор на терапију* који се манифестује перзистентном или новооткривеном локорегионалном болешћу или

удаљеним метастазама (уз било коју вредност Тг); и 4) *неодређен одговор на терапију* који се манифестује неспецифичним налазима: биохемијским (супримирани Тг=0,2-1 ng/mL или стимулирани Тг=1-10 ng/mL или стабилни/опадајући ниво анти-Тг антитела) или неспецифичним структурним налазима који не могу поуздано извршити диференцијацију између бенигног и малигног [16].

Могућа интерференција антителима представља најважније ограничење у праћењу Тг. Анти-Тг антитела се јављају код 25% болесника са ДТК, а код 10% укупне популације. Важно је да се одређивање анти-Тг антитела врши у истом узорку серума у коме се одређује и Тг. Тест опоравка ("*recovery*" тест) требало би применити у свим узорцима са позитивним титром антитела. Овај тест указује на евентуални степен интерференције. Сигурна интерференција постоји ако су вредности теста <70%. Поред тога, са клиничког аспекта, антитела би требало одређивати РИА (Радиоимуноесеј) методом због чињенице да ИЦМА метод даје лажно мање вредности Тг. Публиковани подаци указују да постоји корелација растућих вредности антитела са присуством рецидива, а нестанак анти-Тг антитела указује на ремисију болести [16].

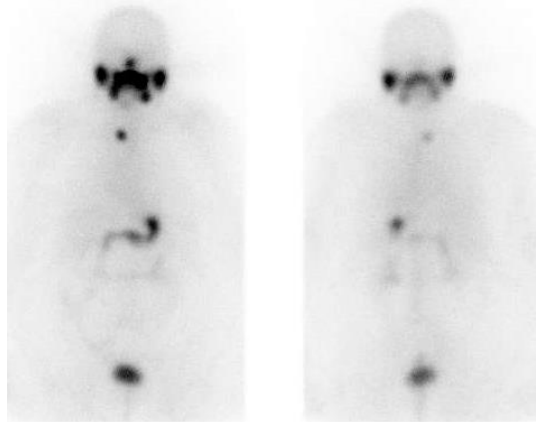
Јувенилни диферентовани тироидни карцином

Појава ДТК у дечјем и адолесцентном добу је ретка и чини 0,5-3% свих малигнома дечјег узраста. Јувенилни ДТК често има агресивну клиничку слику на почетку болести; метастазе у лимфним чворовима врата су учестале, а у великом броју случајева удружене са удаљеним метастазама. Општа прогноза болести је добра и поред учесталих рецидива. Михаиловић и сарадници [40] су регистровали рецидив код 22% болесника, са вероватноћом појаве рецидива од 16.7 % након 5 година, 22.3% након 10 година и 33.3% након 23 године од иницијалног третмана. Они су забележили преживљавање од 98% након 30 година. Третман ДТК код деце и адолесцената се не разликује од третмана одраслих, и подразумева исти приступ - хируршки третман, радиојодну аблацију, укључивање ЛТ4 терапије и доживотно праћење болесника. Радиојодно лечење болесника са јувенилним ДТК сигуран је метод без штетних ефеката ове терапије на фертилност и трудноћу. Више аутора је известило да радиојодна терапија смањује ризик и од локорегионалног и од удаљеног рецидива [6].

У неким институцијама активност радиоактивног јода се одређује према телесној тежини болесника (37-56 MBq/kg) или према старости болесника (1/3 активности одраслих се даје болесницима старим 5 година; 1/2 активности одраслих се даје болесницима старим 10 година; 5/6

активности одраслих се даје болесницима старим 15 година) или према површини тела болесника. Такође, активност јода се може одредити и на основу 24-сатног накупљања радиојода и према телесној тежини болесника: 50 MBq/kg се даје ако је накупљање <5%; 25 MBq/kg се даје ако је накупљање радиојода од 5-10%; 15 MBq/kg се даје ако је накупљање 10-20% [6].

Према водичу АТА дате су нове смернице за лечење ДТК у децјем узрасту и адолесценцији. У вези са тим предлаже се да јуvenilни период обухвата узраст ≤ 18 година старости. За стимулацију ТСХ, предлажу прекид ЛТ4 терапије, а код болесника који не толеришу дубоку хипотиреозу препорука је да се апликује Тироген. Радиојодна терапија је према овом водичу предложена за лечење јод-авидне перзистентне локорегионалне болести са захваћеним лимфним чворовима у случајевима када је ресекција немогућа, као и у случајевима где су присутне удаљене метастазе. Дозиметријски метод радиојодне терапије се препоручује код болесника са дифузним метастазама у плућима, као прва линија лечења, као и код мале деце и болесника са ограниченом резервом коштане сржи. У АТА водичу се наводи да активност радиојода код јуvenilних пацијената одређују специјалисти са искуством у тој области [41].



Слика 3. ПС, стара 59 година, T2N1M0/I. Посттерапијски скен целог тела (антеропостериорна и постероантериорна пројекција) – на добијеним скинтиграмима је присутно патолошко накупљање радиофармака у једном фокусу у медијастинуму што одговара метастатском лимфном чвору. У осталим деловима тела присутно је само уобичајено накупљање у гастроинтестиналном тракту и мокраћној бешици.

Лечење метастатске/рекурентне болести

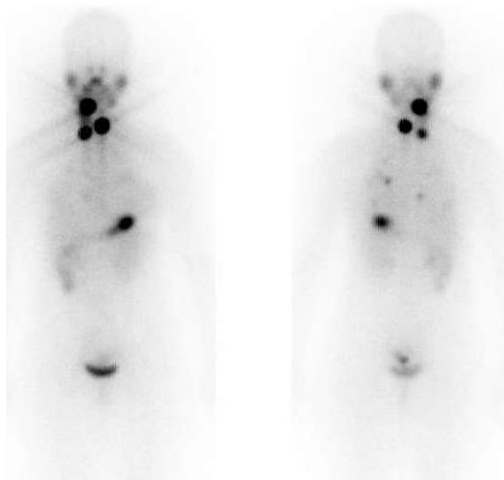
Током праћења, 5-20% болесника са ДТК развије метастатску болест. Папиларни тироидни карциноми се обично шире лимфним путем у лимфне чворове, док се фоликуларни карцином крвним путем шири у плућа и кости. Метастазе у медијастиналним лимфним чворовима су често удружене са плућним метастазама [6, 42]. Пример метастазе у медијастиналним лимфним чворовима приказан је на слици 3. Удружене метастазе у лимфним чворовима и у плућима приказане су на сликама 4 и 5.

Метастатска болест се може открити на неколико начина: клиничким прегледом, палпацијом врата и тироидне ложе, лабораторијским тестовима - детекцијом повишених вредности Тг и анти-Тг антитела, цитолошким прегледом аспирата након пункције лимфног чвора и имидинг дијагностиком: ултрасонографијом, сцинтиграфијом целог тела -I-131 WBS, ЦТ, МР и Ф-18 ФДГ-ПЕТ/ЦТ [6].

Михаиловић и сарадници [43] су у својој студији компарирали дијагностичку вредност МР и I-131 WBS у детекцији регионалних метастаза, и известили да I-131 WBS има већу специфичност од МР дијагностике.



Слика 4. РЛ, стара 49 година Т46Н1М0/1. Посттерапијски скен целог тела (антеропостериорна и постероантериорна пројекција) – на добијеним сцинтиграмима је присутно патолошко накупљање радиофармака у неколико фокуса у медијастинуму и дифузно у плућима обострано. У осталим деловима тела присутна је физиолошка акумулација. Налаз указује на присутне метастазе у лимфним чворовима медијастинума и обострано у паренхиму плућа.



Слика 5. НИ, стара 26 година T4aN1aM1/II Посттерапијски сцинтиграм (антеропостериорна и постероантериорна пројекција) – на добијеним сцинтиграмима у врату видљива три већа фокуса накупљања радиојода који одговарају остацима штитасте жлезде али и метастатским лимфним чворовима. У пројекцији плућног паренхиме обострано видљиви фокуси накупљања радиојода. У осталом делу тела видљиво је само уобичајено накупљање у гастроинтестиналном тракту и мокраћној бешици. Налаз указује на метастазе у лимфним чворовима врата и обострано у плућном паренхиму.

Познато је да Тг није детектабилан код 20% болесника са изолованим нодалним метастазама који су на терапији са ЛТ4, а стимулисани Тг остаје недетектабилан код 5% болесника. Поред тога, *I-131 WBS* ће детектовати накупљање код 60-80% болесника са клинички евидентним метастазама у лимфним чворовима. Хирургија је главни начин лечења локалних и регионалних рецидива [6, 11]. Радиојодна терапија је корисна у ерадикацији малих туморских фокуса <1 цм. Радиоактивни јод, међутим не може уништити велике туморе. Поновљене терапије радиојода са активношћу од радиојода са појединачним дозама од 3,7–10,1 GBq са интервалима од 6 месеци између две терапије се такође препоручују у лечењу рецидива [6].

Удаљене метастазе настају код 10-21% ДТК болесника [6, 44]. Стефановић и сарадници [45, 46] су утврдили да појава удаљених метастаза скраћује преживљавање болесника са ДТК. Они су детектовали вероватноћу преживљавања од основне болести након 5 година од 63% и 49% након 10 година. Иста група аутора је регистровала преживљавање од основне болести од само 38% након 20 година праћења болесника [47]. Удаљене метастазе (M1) на почетку болести присутне су код 9% болесника док се касније у току болести јављају код 7% болесника. Повећање инциденце иницијалних M1 присутна је код папиларних карцинома, док

су касне M1 чешће у фоликуларним карциномима. Али, време појаве удаљених местатаза не утиче значајно на преживљавање болесника са ДТК. Ризик од смртности код болесника са иницијалним удаљеним местастазама расте код болесника старијих од 45 година [44]. Најчешће се удаљене метастазе детектују у плућима – у 66%, костима – у 11%, у другим локацијама – у 2,6% и комбиновано у два или више органа истовремено – у 19% случајева [48].

Не постоји максимални лимит током живота за кумулативну активност радиојода која може бити дата код болесника са перзистентним јодавидним обољењем. Обично се ремисија болести постиже кумулативним активностима $< 22 \text{ GBq } I-131$. Уколико је давање радиојода потребно и после достигања ове кумулативне активности, потребно је извршити процену за сваког пацијента појединачно [11].

Болесници са удаљеним мултиплим метастазама на различитим локацијама имају лошу прогнозу, а након 10 година нема регистрованих података о преживелима. Прогноза ДТК болесника са удаљеним местастазама условљена је са неколико прогностичких фактора: локација и број метастаза (мозак, кости, плућа), величина тумора и старост болесника [6]. Михаиловић и сарадници [47] су детектовали петогодишње и десетогодишње преживљавање од основне болести (ДСС) од 86% код болесника млађих од 45 година. Насупрот томе, ДСС од 44% након 5 година и ДСС од 25% након 10 година забележен је код болесника који су били ≥ 45 година старости. Преживљавање је значајније продужено код болесника са папиларним, него код оних са фоликуларним карциномом ($p = 0,012$).

Дедиферентовани тумори

Основне карактеристике диферентованих тироидних карцинома које су заслужне за велику сензитивност ових тумора за радиојодну терапију су очуваност функције специфичног НИС механизма у ћелији малигног тумора и способност синтезе Тг. Око 80% ДТК болесника има способност накупљања или концентрисања јода. Ако болесници са ДТК изгубе способност концентрисања јода, долази до смањене експресије НИС. НИС је гликопротеин плазме који транспортује јодид у фоликуларне ћелије штитасте жлезде. Дедиференцијација тумора удружена је са агресивним растом тумора и ширењем метастаза и ови болесници имају лошу прогнозу. Код болесника са јод-не-авидним туморима радиојодне терапије немају ефекта [6]. Дедиферентовани ДТК тумори или јод-не-авидни тумори дају негативни $I-131 \text{ WBS}$ поред повећаних вредности Тг, што отежава локализацију туморског ткива. Метастатско ткиво се у овим

туморима приказује применом савременог метаболичког имицинга, применом ^{18}F ФДГ-ПЕТ/ЦТ дијагностике. Ова дијагностика се заснива на повећаној утилизацији ФДГ (који је радиоаналог глукозе) у туморском ткиву [49, 50].

Јод-авидне метастазе утичу на дужину преживљавања од основне болести код болесника са ДТК [8, 16, 49]. Код болесника са јод-авидним удаљеним метастазама Михаиловић и сарадници [48] су детектовали петогодишње преживљавање од основне болести код 55% болесника након 10 година, и након 20 година код 45% болесника. Насупрот томе, пацијенти са јод-не-авидним удаљеним метастазама су имали преживљавање од само 18% након 10 година.

Пошто се дедиферентовани тумори не могу лечити радиојодом јер су развили радиорезистенцију, савремен начин лечења подразумева примену инхибитора тирозин киназе и аналога соматостатинских рецептора (код болесника који имају изражену експресију соматостатинских рецептора). Примена хемиотерапије не даје задовољавајуће ефекте, као ни зрачна терапија која има уске индикације примене [16].

Литература

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin* 2021; 71:209-49.
2. Surveillance, Epidemiology, and results Program. Cancer stat facts: Thyroid Cancer. Bethesda, MD. National Cancer Institute; 2021. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. Accessed on September 30, 2022.
3. Zdravstveni-statistički godišnjak Republike Srbije 2020. Beograd: Institut za javno zdravlje „Dr Milan Batut Jovanović“; 2021. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2020.pdf> Accessed on September 30, 2022.
4. Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification. *Endocrinol Metab* 2020; 35(4):696–715.
5. Untch BR, Kamani D, Randolph GW. Thyroid cancer surgery. In: Luster M, Duntas LH, Wartofsky L, eds. *The thyroid and its disease: A Comprehensive Guide for the Clinician*. Cham: Springer International Publishing AG; 2019. Pp. 583-94.
6. Mihailovic J, Stanley J Goldsmith. Radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma. In: Luster M, Duntas LH, Wartofsky L, editors. *The*

- thyroid and its disease. Cham: Springer International Publishing AG; 2019. P. 611-32.
7. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Chichester, West Sussex, UK: Wiley Blackwell; 2017.
 8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133.
 9. Perros P, Boealert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard bag, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81(Suppl 1):1-122.
 10. Mitchell A, Gandhi A, Scott-Coomber D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The J Laryngol Otol* 2016; 130(2):150-60.
 11. Luster M, Clarke SE, Dietlin M, Lassman M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1941-59.
 12. Трбојевић Б, Жарковић М, Ђирић Ј, Белеслин Б, Маџут Ђ, Ђирић С, Џодић Р, Диклић А, Пауновић И, Михаиловић Ј, и сар. Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење тироидних нодуса и диференгованог тироидног карцинома. Београд: Министарство здравља Републике Србије; 2013.
 13. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, Iakovou I, Mihailovic J, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(6):1001-5.
 14. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: what are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J* 2022; 11(1):e210046.
 15. Schmidt M, Bartenstein P, Bucerius J, Dietlein M, Drzezga A, Herrmann K, et al. Individualized treatment of differentiated thyroid cancer: the value of surgery in combination with radioiodine imaging and therapy-A German position paper from surgery and nuclear medicine. *Nuklearmedizin* 2022; 61(2):87-96.
 16. Avram AM, Giovanella L, Greespan B, Lawson SA, Luster M, van Nostrand D, et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer: abbreviated version. *JNM* 2022; 63(6):15N-35N.

17. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: The beginning. *Semin Nucl Med* 1996; 26:155-64.
18. Siegel E. The beginnings of radioiodine therapy of metastatic thyroid carcinoma: a memoir of Samuel M. Seidlin, MD (1895-1955) and his celebrated patient. *Cancer Biother Radiopharm* 1999; 14:71-9.
19. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-28.
20. Mazzaferri EL. Thyroid remanant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7:265-71.
21. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26:879-85.
22. Reiners C. Radioiodine therapy in patients with pulmonary metastases of thyroid cancer: when to treat, when not to treat? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:939-42.
23. Shattuk TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 352:2406-12.
24. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, mciver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008; 144:980-7.
25. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16:1229-42.
26. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3668-76.
27. Dizdarevic S, Tulchinsky M, mcready VR, Mihailovic J, Vinjamuri S, Buscombe JR, et al. On behalf of the WARMTH Thyroid Group. The World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy position statement on the initial radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *World J Nucl Med* 2019; 18:123-6.
28. Forrer F, Fischer G, Maas O, Giovanella L, Hoffmann M, Iakovou I, Luster M, Mihailovic J, et al. Variations in Radioiodine Therapy in Europe - Decision-Making after Total Thyroidectomy. *Oncology.* 2021 Nov 17. Doi: 10.1159/000520938.
29. Mihailovic J, Stefanovic Lj, Stankovic R. Influence of initial treatment on the survival and recurrence in patients with differentiated thyroid microcarcinoma. *Clin Nucl Med* 2013; 38(5):332-38.

30. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962; 87:171-82.
31. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(7):1405-12.
32. Maxon HR III, Englaro WW, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer—a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992; 33:1132-6.
33. Park H. Stunned thyroid after high-dose ¹³¹I imaging. *Clin Nucl Med* 1992; 17:501-2.
34. Dam HQ, Kim SM, Lin HC, Intenzo CM. ¹³¹I therapeutic efficacy is not influenced by stunning after diagnostic whole-body scanning. *Radiology* 2004; 232:527-33.
35. Thyca: Thyroid Cancer Survivors' Association. Low-Iodine Cookbook. 9th ed. Olney, MD: thyca: Thyroid Cancer Survivors' Association; 2020. Available from: <https://www.thyca.org/download/document/231/Cookbook>. Accessed on October 5, 2022.
36. Pravilnik o primeni izvora jonizujućih zračenja u medicine. Službeni glasnik Republike Srbije br. 1/2012, član 43.
37. Reiners C, Schneider R, Platonova T, Fridman M, Malzahn U, Mäder U, et al. Breast Cancer After Treatment of Differentiated Thyroid Cancer With Radioiodine in Young Females: What We Know and How to Investigate Open Questions. Review of the Literature and Results of a Multi-Registry Survey. *Fronti Endocrinol* 2020 Jul 10;11:381. Doi: 10.3389/fendo.2020.00381. Ecollection 2020.
38. Verburg FA, Giovanella L, Iakovou I, Konijnenberg MW, Langsteger W, Lassmann M, Mihailovic J, Luster M. I-131 as adjuvant treatment for differentiated thyroid carcinoma may cause an increase in the incidence of secondary haematological malignancies: an "inconvenient" truth? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(13):2247-9.
39. Verburg FA, Hoffmann M, Iakovou I, Konijnenberg MW, Mihailovic J, Gabina PM, et al. Errare humanum est, sed in errare perseverare diabolicum: methodological errors in the assessment of the relationship between I-131 therapy and possible increases in the incidence of malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 47(3):519-22.
40. Mihailovic J, Nikoletic K, Srbovan D. Recurrent Disease in Juvenile Differentiated Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors, Treatment and Outcome. *J Nucl Med* 2014; 55:701-17.

41. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015; 25(7):716-59.
42. Mihailovic J, Trifunovic J. Radionuclide treatment of metastatic disease in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Vojnosanit pregl* 2012; 69(10):899-903.
43. Mihailovic J, Prvulovic M, Ivkovic M, Markoski B, Martinov D. Magnetic resonance imaging versus 131-I whole-body scintigraphy for the detection of lymph node recurrences in differentiated thyroid carcinoma. *Am J Roentg* 2010; 195:1197-1203.
44. Mihailovic J, Stefanovic Lj, Malesevic M, Erak M, Tesanovic D. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: Clinical management and outcome of disease in patient with initial and late distant metastases. *Nucl Med Commun* 2009; 30:558-64.
45. Stefanović Lj, Vojičić J, Malešević M, Mihailović J, Srbovan D. Uticaj udaljenih metastaza na preživljavanje pacijenata sa diferenciranim karcinomom štitaste žlezde. In: Spužić I, ed. *Monografija: Drugi naučni skup o štitastoj žlezdi – Zlatibor 2000*. Srpska Akademija nauka i umetnosti, Medicinski fakultet Beograd, 2001;173-8.
46. Stefanovic Lj, Vojcic J, Malesevic M, Mihailovic J, Srbovan D. Treatment outcome in patients with differentiated thyroid carcinoma and distant metastases. *J Balkan Un Oncol* 2001; 6:263-9.
47. Mihailovic J, Stefanovic Lj, Malesevic M. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: probability of survival and its predicting factors. *Cancer Biotherapy & Radioph* 2007; 22:250-55.
48. Mihailović J, Stefanovic Lj, Malesevic M, Markoski B. The importance of age over radioiodine avidity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma with distant metastases. *Thyroid* 2009; 19(3):227-32.
49. Mihailovic J, Goldsmith SJ, Killeen R. *FDG PET/CT in Clinical Oncology. Case Based Approach with Teaching Points*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2012.
50. Mihailovic J, Killeen RP, Duignan JA. PET/CT variants and pitfalls in head and neck cancers including thyroid cancer. *Sem Nucl Med* 2021; 51(5):419-40.

NUCLEAR MEDICINE IN THE TREATMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Jasna Mihailović

*University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia
Oncology Institute of Vojvodina, Department of Nuclear Medicine, Sremska
Kamenica, Serbia*

Postoperative treatment with radioactive iodine (I-131) in differentiated thyroid carcinoma (DTC) is administered for the following reasons: to eliminate normal thyroid tissue remnants in low-risk patients ensuring undetectable or minimal serum thyroglobulin levels (in the absence of neoplastic tissue), which facilitates follow-up (remnant ablation); to irradiate suspected but unproven sites of neoplastic cells in low-to-intermediate and intermediate-risk patients reducing the risk of disease recurrence (adjuvant treatment); and to treat persistent or recurrent disease in patients with demonstrated metastatic disease (treatment of known disease). Contraindications for radioiodine therapy include pregnancy, lactation, gastrointestinal neoplasms, hematology diseases, acute cardiovascular and respiratory diseases, patients with less than six weeks of survival, and immobile patients. Usually, the radioiodine treatment is performed by adjusting the empiric activity of I-131. However, distant metastatic disease should be treated by dosimetric studies and the maximum tolerated therapeutic I-131 activity should be determined with the aim of avoiding the myelotoxic radiation effect. SNMMI/EANM guidelines recommend postoperative Dx radioiodine (I-123, I-131, or I-124) scan in intermediate- and high-risk thyroid cancer for planning radioiodine therapy using SPECT/CT. Thyroid-stimulating hormone stimulation and low-iodine diet are recommended prior to radioiodine treatment. Pregnancy must be excluded and lactation should be stopped before treatment with I-131. Dynamic risk re-stratification is performed during the first two years of follow-up after initial therapy. The risk re-stratification criteria are as follows: excellent response to therapy, biochemical incomplete response, biochemical indeterminate response, and structural incomplete response. Radioiodine therapy is well tolerated with temporary early complications. Chronic adverse effects such as pulmonary fibrosis and reduced male fertility in cases of high radioactive activity are not common, while the incidence of second primary malignancies is small but real. Monitoring of DTC patients is life-long to maintain adequate suppressive/substitutive therapy, early detection, and

treatment of recurrent/persistent disease. Treatment of children and adolescents does not differ from the adult treatment. DTC should be treated until there is iodine-avid disease and until there are no toxic effects. Dedifferentiated tumors are those which lose the ability to concentrate iodine and show positive thyroglobulin and negative I-131 diagnostic whole-body scan, have no possibility of further radioiodine therapy, and have poor prognosis.

Keywords: differentiated thyroid carcinoma, radioactive iodine, treatment

Проф. др Јасна Михаиловић
Хајдук Вељкова 3
21000 Нови Сад
jasna.mihailovic@mf.uns.ac.rs

НОВИНЕ У НЕУРОЕНДОКРИНОЛОГИЈИ У ПОСЛЕДЊИХ 25 ГОДИНА – ФОКУС НА ХИПОФИЗИ

Сандра Пекић Ђурђевић

Универзитетски Клинички центар Србије, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Одељење за неуроендокринологију
Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд

Сажетак

Хипопитуитаризам представља недостатак једног или више хипофизних хормона. Последњих година описани су бројни нови узроци и нови патогенетски механизми развоја хипопитуитаризма. Недостатак хормона раста (ХР) је први и најчешћи поремећај који се том приликом јавља код одраслих као последица бројних урођених и стечених обољења. Ови болесници имају многе неспецифичне тегобе: недостатак енергије, брзо замарање, измену телесног састава (нагомилавање масног ткива у пределу трбуха), мању коштану густину, депресију. Дијагностика недостатка ХР се заснива на примени стимулаторних тестова. Још 80-тих година прошлог века синтетисани су први ослобађајући пептиди ХР. Касније је идентификован рецептор на соматотрофним ћелијама преко којих ти стимулуси делују, а 1999. године је идентификован и природни молекул, грелин, пореклом из желуца, који снажно ослобађа ХР. Тестирани су синтетски грелински миметици, раније *GHRP-6* (*Growth Hormone Releasing Peptide 6*), а у данашње време орални миметик, мациморелин. Крајем 2017. године *Food and Drug Administration, USA* је одобрила примену мациморелина у дијагностици недостатка ХР код одраслих.

Последњих деценија сведоци смо појаве нових узрока хипопитуитаризма. Трауматска повреда мозга за последицу може имати неуроендокрину дисфункцију, чак и после благих, понављаних траума мозга. Ови болесници могу имати значајне неурокогнитивне, неуропсихолошке, неуробихевијоралне и психијатријске последице. Кранијална радиотерапија може довести до хипопитуитаризма, зависно од примењене технике радиотерапије, дозе зрачења и дужине праћења болесника. Селарна локализација хематолошких малигнитета и метастаза може значајно да отежа дијагностику и лечење тумора хипофизе и хипопитуитаризма, посебно јер се симптоми ових обољења преклапају. Хипофизитис представља хетерогено инфламаторно обољење хипофизе и хипофизног сталка узроковано аутоимунским механизмима, али и као последица инфламаторних (саркоидоза, грануломатоза, хистиоцитоза) или инфективних обољења (туберкулоза, бактеријски апсцес, вирусни хипофизитис и фунгални алергијски или инвазивни хипофизитис).

Кључне речи: неуроендокринологија, хипофиза, хормон раста, хипопитуитаризам, трауматска повреда мозга, кранијална радиотерапија, хипофизитис

Хипопитуитаризам

Хипопитуитаризам се дефинише као недостатак најмање једног хипофизног хормона. Углавном је хормон раста први који недостаје, после чега следе недостаци и других хипофизних хормона (изузетак може бити хипофизитис). Најчешћи разлог недостатка хипофизних хормона представљају експанзивне промене у селарној регији, а код више од половине пацијената ради се о тумору хипофизе и његовом лечењу. У селарној регији се могу јавити и други, нехипофизни тумори, као што су краниофарингеом, гермином, менингеом, или метастазе солидних карцинома и хематолошки малигнитети. Различита општења централног нервног система, било као последица трауматске повреде мозга, субарахноидалне хеморагије или након кранијалне радиотерапије других тумора мозга ван хипоталамо-хипофизне регије, такође могу довести до хипопитуитаризма [1-3]. Значајни су и конгенитални узроци хипопитуитаризма (мутације гена ПРОП1, Пит1...) [2]. У остале ређе узроке хипопитуитаризма спадају још различити васкуларни, инфламаторни, инфилтративни и инфективни разлози [1-3].

Недостатак хормона раста код одраслих

Недостатак хормона раста код одраслих представља ретко обољење. Може се јавити као последица урођених или стечених поремећаја, и може се јавити у детињству или у одраслом добу. Права инциденца недостатка хормона раста код одраслих није позната, а у две опсервационе студије процењена је на 1-2 пацијента на 100.000 становника годишње [4, 5]. Важно је дијагностиковати недостатак хормона раста и у одраслој популацији јер ови пацијенти имају већи морталитет у односу на општу популацију (посебно жене) [6, 7]. Такође, ови пацијенти имају много неспецифичних тегоба: депресију, недостатак енергије, брзо замарање, нагомиланање масног ткива у пределу трбуха [8]. Пацијенти са недостатком хормона раста имају поред лошег квалитета живота и поремећај кардиоваскуларне функције (смањење масе леве коморе, смањење фракције скраћења миоцита, смањење радног капацитета), смањење минералне густине кости и пораст ризика за фрактуре [8]. Примена хормона раста у стандардним супституционим протоколима значајно смањује морталитет тих

пацијената и нормализује га у односу на општу популацију [6, 7]. Прецизно су дефинисани критеријуми за недостатак хормона раста код одраслих. Дијагностика овог поремећаја може представљати изазов, и то из два разлога: 1) неспецифична клиничка слика недостатка хормона раста код одраслих, и 2) недовољна поузданост серолошких маркера којима располажемо (концентрација хормона раста, инсулину сличног фактора раста 1 – *IGF-1*). Зато се дијагностика овог поремећаја заснива на стимулационим тестовима [5, 9]. Са повећањем броја хипоталамо-хипофизних осовина које недостају, повећава се и вероватноћа недостатка хормона раста до скоро 100% код пацијената са потпуним хипопитуитаризмом. У овој ситуацији, када недостају сви хипофизни хормони, уз низак *IGF-1*, или кад постоји генетски доказани хипопитуитаризам, није потребно радити стимулациони тест. У свим другим ситуацијама када се планира лечење хормоном раста, потребно је стимулационим тестом доказати недостатак тог хормона. Код пацијената са парцијалним хипопитуитаризмом ради се један стимулациони тест, а када се сумња на изоловани недостатак хормона раста и код младих особа које су у детињству имале изоловани идиопатски недостатак хормона раста, раде се два стимулациона теста [10].

Идеални стимулациони тест има неке своје карактеристике: 1) велика специфичност и сензитивност, 2) репродуцибилност, 3) сигурност, без нежељених ефеката, 4) једноставно извођење, погодан за амбулантни рад, 5) на резултате теста не утичу различити параметри (пол, узраст, индекс телесне масе, дијабетес, унос хране...) [11]. Посебан проблем за многе стимулационе тестове представља утицај гојазности на интерпретацију резултата тестова, јер је гојазност сама по себи стање релативног хипосоматотропизма.

Тест инсулинске хипогликемије (*Insulin Tolerance Test, ИТТ*) представља златни стандард у дијагностици недостатка хормона раста. Овај тест не сме да се ради код пацијената са епилепсијом, кризама свести, коронарном болешћу и код старијих испитаника. Особље мора имати искуства у извођењу овог теста, ЕКГ мора бити уредан, као и базне концентрације хормона *FT4* и кортизола. Овај тест се одликује великом сензитивношћу и специфичношћу, али малом репродуцибилношћу. Сматра се да је при вредностима хормона раста током *ИТТ-а* преко $5 \mu\text{g/l}$, нормална резерва хормона раста, а да вредности хормона раста испод $3 \mu\text{g/l}$, указују на његов недостатак [10, 11].

С обзиром на ограничења која има тест инсулинске хипогликемије, дуго је постојала потреба за још неким стимулационим тестом. Још 80-тих година прошлог века синтетисани су први ослобађајући пептиди хормона

раста. Касније је идентификован рецептор на соматотрофним ћелијама преко којих ти стимулуси делују, а 1999. године је идентификован и природни молекул, грелин, који се за те рецепторе у хипофизи везује и снажно ослобађа хормон раста [12, 13]. Грелин се синтетише у желуцу и поред регулације секреције хормона раста, укључен је и у регулацију апетита и енергетске хомеостазе [12].

Један од тих синтетских грелинских миметика, *GHRP-6 (Growth Hormone Releasing Peptide 6)*, када се примени интравенски заједно са *GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone)*, синергистички делује и снажно ослобађа хормон раста [13, 14]. То је веома специфичан, сензитиван и репродуцибилан тест, који јасно раздваја пацијенте са недостатком хормона раста у односу на здраве испитанике [14]. На резултате комбинованог *GHRH+GHRP-6* теста не утичу физичка активност, унос хране, хипокортицизам и потом примена кортикостероида, касније животно доба [15, 16]. Тест је одличне репродуцибилности и погоднији је од *GHRH + аргининског* теста [17, 18].

Данас постоји велики број миметика грелина који се тестирају као дијагностичка и терапијска средства [19]. Један од њих је и мациморелин.

Мациморелин је трипептид које се може орално применити у дози од 0.5 мг/кг телесне тежине, нагаште, у воденом раствору који се попије током 30 секунди и потом се мери концентрација хормона раста током 1,5 сата [19]. Мациморелин се добро подноси, ретко када прави мучнину. То је снажан тест за секрецију хормона раста који се може упоредити са тестом инсулинске хипогликемије. Постоји јасна корелација одговора хормона раста током теста инсулинске хипогликемије и мациморелинског теста [19]. Мациморелински тест је нешто снажнији од теста инсулинске хипогликемије. Крајем 2017. године ФДА је одобрила примену мациморелина у дијагностици недостатка хормона раста код одраслих, са вредностима прага од $2.8\mu\text{g/l}$, што је нешто ниже у поређењу са тестом инсулинске хипогликемије. Сензитивност теста је 92%, специфичност 96%, а репродуцибилност је процењена на 97%. Показано је да резултати мациморелинског теста не зависе од пола, узраста, ниги индекса телесне масе [19]. Потребно је знаги да, као и у случају раније примене *GHRP6* миметика, може да се очекује извесно непоклапање резултата мациморелина и теста инсулинске хипогликемије код пацијената са хипоталамусним узроком недостатка хормона раста, као што је рецимо убрзо након кранијалне радиотерапије [19].

Закључак Клиничка слика недостатка хормона раста код одраслих је неспецифична. Уколико планирамо лечење пацијента хормоном раста, потребно је да применимо један или два стимулациона теста, зависно од

могућег узрока хипопитуитаризма и броја хипоталамо-хипофизних осовина које недостају.

Проширење спектра узрока хипопитуитаризма

Последњих 25 година расте интересовање за хипопитуитаризам. Више од 4500 публикација постоји на тему епидемиологије, дијагнозе и терапије овог поремећаја. У данашње време, хипопитуитаризам се више не посматра само као класично хипоталамо-хипофизни поремећај, већ се посматра шире, као путоказ ка могућем другом озбиљном системском поремећају који може пацијента животну да угрози и да захтева брзу дијагностику и специфичну терапију. Тако се последњих година, поред класичних узрока хипопитуитаризма као што су тумори хипофизе, њихова операција или зрачење, описују и многи други, ређи узроци хипопитуитаризма [1]. Ту се убрајају: 1) трауматска повреда мозга, кранијална радиотерапија других тумора мозга изван хипоталамо-хипофизне регије, субарахноидална хеморагија; 2) васкуларни разлози (апоплексија хипофизе, Шијанов синдром, анеуризма); 3) инфламације (хипофизитис); 4) инфективни узроци (бактеријске, вирусне, гљивичне и паразитарне инфекције); 5) инфилтративни процеси (хистиоцитоза Лангерханс, хемохроматоза) и 6) конгенитални узроци хипопитуитаризма (Табела 1).

Табела 1. Узроци хипопитуитаризма

Етиологија хипопитуитаризма	% пацијената
Неоплазме	55% тумор хипофизе 9% други тумори (краниофарингеом)
Оштећење мозга	8% трауматска повреда мозга, кранијална радиотерапија
Васкуларни разлог	4% Шијанов синдром, анеуризма, субарахноидална хеморагија
Конгенитални разлог	15%
Инфилтрације /инфламације	3%
Инфекције	4%
Друго	2%

* према референци Докнић и сар, 2017

Трауматска повреда главе као узрок хипопитуитаризма

Трауматска повреда главе је пре више од 100 година описана као узрок неуроендокрине дисфункције [20, 21], али су до 1986. године објављена само 53 појединачна приказа пацијената са траумом главе као узроком хипопитуитаризма. Типичан пацијент је млада особа мушког пола

која се месецима и годинама након саобраћајне несреће са повредом главе тешко и споро опоравља, уз бројне неурокогнитивне, неуробихејвиоралне и психијатријске поремећаје. Тек је почетком 21. века процењено да је инциденца хипопитуитаризма након трауме главе знатно већа него што се раније сматрало [22-32]. Постало је јасно да хормонски поремећаји могу значајно да допринесу хроничној онеспособљености ових људи, са озбиљним здравственим, физикалним, когнитивним и социјалним последицама.

Аутопсијске студије су показале велику учесталост лезија хипоталамуса након фаталних траума главе [26]. Описани су акутни и стари инфаркти хипоталамуса, прекид оптичке раскрснице, мултипле хеморагије у можданом паренхиму, субарахноидална хеморагија.

У данашње време, са побољшањем службе ургентне медицине и неурохирургије, више пацијената преживи трауму главе. Процењује се да је инциденца трауме главе 200 на 100.000 становника (фатална код 10%, а тешка/средње тешка код 20-30%). Најчешћи узроци трауме главе су: саобраћајне несреће, падови, злостављање деце, туче, повреде у спорту, као и повреде у рату (бласт повреде). Такође, мање али понављане трауме главе у спортовима са контактима или ударцима (бокс, фудбал, хокеј, рагби, борилачке вештине) и великим убрзањима (бициклизам, мото трке, скијање, клизање) могу довести до неуроендокрине дисфункције и других неуролошких и психијатријских последица које се повезују са траумом главе [27, 28].

Патофизиолошки механизми настанка неуроендокрине дисфункције након трауме главе су бројни и могу се поделити на примарне и секундарне лезије [25, 28]. У примарне лезије убрајају се: васкуларни поремећаји (хипотензија, исхемија, хеморагије), дифузне лезије аксона и лезије неурона. У секундарне поремећаје убрајају се: исхемија, едем, инфламација, затим ћелијска дисфункција, апоптоза неурона и аутоимуни механизми. Хипоталамо-хипофизна регија је посебно вулнерабилна због своје структуре и богате васкуларизације хипофизе. Неуроендокринна дисфункција се може јавити у акутној фази после трауме главе, али и недељама или месецима након трауме главе, независно од тежине саме трауме [27, 28]. При томе, најосетљивија је соматотрофна осовина због локализације соматотрофа и *GHRH* неурона, погом гонадотрофна и на крају тиреотрофна и кортикотрофна. Многи симптоми хипопитуитаризма су неспецифични и преклапају се са симптомима који се јављају након трауме главе (когнитивни поремећаји, депресија, умор). Поповић и сарадници су испитивали учесталост неуроендокрине дисфункције више година након трауме главе и показали

су да се код 34% испитаника јавила неуроендокрина дисфункција, да је 10% пацијената имало мултипле хипофизне дефиците, а да је недостатак хормона раста био регистрован код 15% испитаника [24].

Показано је да понављане благе трауме главе могу имати дуготрајне неуроендокрине, неурокогнитивне и неуробихејвиоралне последице [27, 28]. Напредним НМР протоколима снимања мозга описују се код тих пацијената оштећења неурона и дифузне лезије аксона. Лезије беле масе се могу дијагностиковати техником *DTI (Diffusion Tensor Imaging)*, микроскопска крварења техником *SWI (Susceptibility Weight Imaging)*, а бољем разумевању когнитивних процеса доприноси техника *fMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging)* [30].

Спроводи се неуропсихолошко испитивање јер је описано да се након трауме главе ремети посебно вербално учење, вербална меморија, као и визуелна меморија [31]. Психијатријском евалуацијом се процењује постојање депресије, фобија, анксиозности, психотицизма, соматизације, параноидне идеације [32]. Показано је да половина пацијената након трауме мозга може имати благу до умерену депресију. Код оних код којих је доказан недостатак хормона раста, може се применити супституциона терапија хормоном раста која може побољшати когнитивне функције (посебно вербалну и невербалну меморију) и смањити психијатријску симптоматологију (смањење тежине депресије, анксиозности, параноидне идеације, психотицизма, соматизације и опсесивно-компузивних симптома) [32].

Закључак Уколико постоји стагнација у посттрауматској рехабилитацији, треба да се посумња на постојање неуроендокрине дисфункције. Задатак ендокринолога је да дијагностикује хипопитуитаризам у акутној фази повреде, као и месецима / годинама након трауме главе. Такође, потребно је проценити постојање когнитивних, бихејвиоралних и психијатријских поремећаја.

Субарахноидална хеморагија као узрок хипопитуитаризма

Показано је и да се код пацијената након субарахноидалне хеморагије може у хроничној фази опоравка развити неуроендокрина дисфункција [33]. Јовановић и сарадници су тако показали да се код 7% пацијената након субарахноидалне хеморагије могу јавити мултипли хипофизни дефицити, а да су главни фактори ризика за појаву неуроендокрине дисфункције били вазоспазам и хидроцефалус у акутној фази субарахноидалне хеморагије [33].

Кранијална радиотерапија и хипопитуитаризам

Савремене методе лечења пацијената са туморима мозга и леукемијом значајно су продужиле животни век ових пацијената. Кранијална радиотерапија, као један од модалитета лечења ових пацијената може да доведе до појаве акутних и хроничних компликација. Овај модалитет лечења има своје место у терапији тумора хипофизе, краниофарингеома, менингеома, герминома, малигнух тумора мозга, тумора главе и врата, као и акутне лимфобластне леукемије [34-43]. Ризик за појаву компликација након кранијалне радиотерапије зависи од примењене технике радиотерапије, укупне дозе зрачења и дужине праћења пацијената. Савремене методе радиотерапије (стереотаксична радиохирургија-гама нож, сајбер нож, протонска терапија) омогућавају прецизније зрачење са мање нежељених ефеката по околно здраво ткиво у поређењу са конвенционалном радиотерапијом [44].

Неуроендокрина, хипоталамо-хипофизна дисфункција се може јавити као касна компликација кранијалне радиотерапије и укључује хипопитуитаризам, хиперпролактинемију и централни превремени пубертет [45-50]. Након конвенционалне радиотерапије тумора хипофизе, учесталост хипопитуитаризма износи 30-60% након 5-10 година праћења [47]. Када се ради о туморима лоцираним даље од хипоталамо-хипофизне осовине, показано је да око 40% пацијената може да развије хипопитуитаризам (16% изоловане хипофизне поремећаје, а 25% мултипле хипофизне дефиците) [48, 49]. Најчешће се развија недостатак хормона раста (86,9% пацијената), затим централни хипогонадизам (34,6%), централни хипокортицизам (23,4%) и централна хипотиреоза (11,2%) [48, 49]. Мета анализа 18 студија са укупно 813 пацијената показала је да се код отприлике две трећине одраслих особа које су примиле кранијалну радиотерапију због тумора мозга или назофарингеалног карцинома развије хипопитуитаризам [50]. И у овој метаанализи најчешћи је био недостатак хормона раста (45%), затим централни хипогонадизам (30%), централна хипотиреоза (25%) и централни хипокортицизам (22%).

Један од најчешћих тумора у дечјем узрасту су тумори мозга и акутна лимфобластна леукемија, који као део терапијског протокола садрже и кранијалну радиотерапију. Код ове деце може доћи до заостајања у расту, појаве превременог пубертета или изостанка (или кашњења) пубертета [51]. По подацима највеће базе података деце која су у детињству лечена због малигнитета (*Childhood Cancer Survivor Study, CCSS*), 43% од укупно 1607 деце која су преживела малигнитет пет или више година развиће неки облик хипопитуитаризма [51]. Посебна упутства од стране Удружења

ендокринолога (*Endocrine Society*) односе се на дијагностику и лечење поремећаја раста и хипопитуитаризма код деце која су преживела малигнитет [52].

Кранијална радиотерапија доводи до иреверзибилног, прогресивног и дозно-зависног оштећења хипоталамо-хипофизне регије. Долази до оштећења хипоталамусних неурона, поремећаја васкуларизације, са последичном атрофијом хипофизе. Прецизне методе снимања НМР (*Diffusion Tensor Imaging, DTI*) могу да детектују промене микроструктуре хипоталамуса и организације беле масе, демиелинизацију и губитак аксона [53]. Такође, може да дође до поремећаја неуротрансмитера хипоталамуса и других виших можданих центара који регулишу хипоталамусну функцију [54, 55]. Смањује се пролиферација ћелија хипофизе и повећава учесталост апоптозе, повећава се експресија гена за проинфламаторне факторе, а смањује експресија гена за антиинфламаторне факторе, што све доводи до хроничне инфламације [56].

Што је већа примењена доза зрачења, то је више неуроендокриних поремећаја. Најосетљивија је соматотрофна осовина и изоловани недостатак хормона раста може се очекивати и при примени мањих доза зрачења од 18 Gy [57]. При дозама зрачења мањим од 30Gy, изоловани недостатак хормона раста се јавља код 30% пацијената, док при дози зрачења између 30 и 50Gy, учесталост недостатка хормона раста достиже 45-100% [58, 59].

Поповић и сарадници су показали да је велика учесталост хипоталамо-хипофизних поремећаја након кранијалне радиотерапије због малигнитета мозга ван хипоталамо-хипофизне регије у децем узрасту. Код 12 од укупно 22 зрачена пацијента утврђен је изоловани недостатак хормона раста [60].

Учесталост хипопитуитаризма након кранијалне радиотерапије расте и с временом протеклим од зрачења. Највећи број поремећаја хипоталамо-хипофизне регије развија се у првих 5 година након радиотерапије [43]. Након периода праћења од око 10 година, мултипли хипофизни поремећаји се могу јавити код 30-60% пацијената [58].

Нове технике стереотаксичне радиотерапије (гама нож, сајбер нож и протонска терапија) развијају се како би се побољшала ефикасност зрачења, што мање оштетило здраво ткиво и смањиле последице радиотерапије [44]. Гама нож користи кобалт као извор зрачења и може да се испоручи као једна доза или фракционирано у неколико доза.

Постоје препоруке за праћење пацијената након кранијалне радиотерапије [61]. Неопходан је клинички преглед (раст и развој пубертета код деце), базалне хормонске анализе и динамски тестови за

процену секреције хормона раста и адренокортикотропног хормона, почев од годину дана након радиотерапије.

Закључак Неуроендокрина, хипоталамо-хипофизна дисфункција једна је од честих касних компликација кранијалне радиотерапије. Ради се о прогресивном и иреверзибилном оштећењу неурона, васкуларним поремећајима и фибрози. Учесталост и степен хипопитуитаризма зависи од примењене технике зрачења, укупне примењене дозе и дужине праћења пацијента. Доживотно праћење ових пацијената је неопходно, као и даље унапређење нових техника зрачења са што прецизнијом испоруком дозе зрачења, уз минимално оштећење околног здравог ткива.

Нехипофизни тумори селарне регије (секундарни депозити солидних карцинома и хематолошки малигнитети)

Последњих година чешће се дијагностикују нехипофизни тумори у селарној регији, вероватно зато што се пацијенти са онколошким обољењима успешније лече и имају дужи животни век и зато што је прецизна визуелизација селарне регије (нуклеарна магнетна резонанца, НМР) доступнија. У нашем регистру пацијената са хипопитуитаризмом ова група пацијената са нехипофизним туморима у селарној регији чини око 14% свих пацијената са хипопитуитаризмом. Метастазе солидних карцинома (најчешће порекла карцинома дојке и плућа) чине 1% свих оперативно лечених тумора у селарној регији [62]. У овој регији може се дијагностиковати и хематолошки малигнитет – лимфом, мултипли мијелом и леукемија [63]. Метастазе солидних карцинома се дијагностикују углавном у касним стадијумима малигнитета, и то претежно код старијих особа, мада могу да буду и прве манифестације малигне болести (код око 20% пацијената), или као једини секундарни депозит. Учесталост метастаза у радиолошким серијама износи до 5% пацијената, а у аутопсијским серијама износи и до 28% пацијената. Неурохилофиза је због своје директне васкуларизације хипофизеалним артеријама (а не портним системом) често место секундарних депозита који ту доспевају хематогеним путем, и самим тим чест симптом је изненадна појава инсипидног дијабетеса. Други карактеристичан знак је офталмоплетија (услед инфилтрације кавернозних синуса и кранијалних нерава 3, 4 и 6), као и хипопитуитаризам [64-66]. Типично је да се клиничка слика брзо развија. Додатни фактор је и старији узраст пацијента. Карактеристичан је налаз НМР – инвазивни селарни тумор, са инфилтрацијом кавернозних синуса и кливуса. Ти тумори брзо расту и шире се у околне структуре.

Поред секундарних депозита солидних карцинома, и хематолошки малигнитети се могу презентовати као селарна маса. То су углавном

пацијенти са лимфомом, ређе мултиплим мијеломом или леукемијом [63, 66]. Последњих година бележи се пораст учесталости лимфома централног нервног система, посебно код имунокомпромитованих пацијената којих је све више (вирусне инфекције, након трансплантације органа). Лимфом може бити примарни, односно изоловани хипофизни лимфом, или секундарни хипофизни лимфом у склопу системског лимфома [64, 65]. Хипофизна локализација лимфома може бити прва манифестација системског обољења. До сада највећа серија пацијената са селарним лимфомом укључила је 33 пацијента [65]. Углавном се радило о Нон - Хочкин Б ћелијском лимфому. Веома је редак интраваскуларни Б ћелијски лимфом где се лимфоидне ћелије налазе у малим и средњим крвним судовима, што може довести до исхемије хипофизе, празног турског седла и хипопитуитаризма, потенцијално реверзибилног након постизања ремисије лимфома применом имунохемиотерапије [66, 67].

Питуитарни лимфом генерално има лошу прогнозу, с временом преживљавања до 4 године. Примењују се различите терапијске опције, од оперативне, преко хемиотерапије до стереотаксичне радиохирургије. У нашој серији од преко 1100 пацијената са експанзивним процесом у сели, њих петоро је имало хематолошки малигнитет у селарној регији, и то као иницијалну презентацију системског малигнитета [66]. Радило се о женама средњег животног доба, око 50 година. Три пацијенткиње су имале Нон - Хочкин лимфом (један у леукемијској фази), једна жена је имала мултипли мијелом, а једна је имала акутну мијелоидну леукемију. Иницијални симптоми су углавном били главобоља и офталмоплегича, углавном веома кратког трајања, 2-3 недеље. Пацијенти су углавном малаксали, слаби, фебрилни, у тежем општем стању. У лабораторијским анализама постоје типични поремећаји: веома убрзана седиментација, промене у крвној слици, повишен ниво лактат дехидрогеназе. Прате се и електролити због могућности хипонатремије и хиперкалцемије.

Мултипли мијелом се може презентовати као мултифокални тумор или као солитарна лезија (плазмоцитом) која може бити и прва манифестација болести [66, 68]. Тумор је инвазиван, често са офталмоплегичом. Хипофизна функција може бити и уредна, а пролактин благо повишен. Хиперкалцемија, карактеристика мултиплог мијелома, последица је локалне остеолize.

Закључак На малигнитет, хематолошки или порекла неког солидног органа сумњамо када неуролошки симптоми (главобоља, офталмоплегича) изненада настају и кратко трају, када постоје промене у лабораторијским анализама, хипопитуитаризам, инсипидни дијабетес и НМР знаци који нису типични за тумор хипофизе. Рана дијагноза је веома

важна како би се што пре започела специфична хематолошка или онколошка терапија, индуковала ремисија и евентуални опоравак хипофизне функције.

Хипофизитис

Хипофизитис представља хетерогено инфламаторно обољење хипофизе и хипофизног сталка узроковано аутоимуним, инфламаторним (саркоидоза, грануломатоза, хистиоцитоза), инфективним (туберкулоза) или неопластичним обољењима (Раткеова циста, гермином, менингеом) [69, 70]. Последњих година описује се и хипофизитис као компликација терапије имуним *checkpoint* инхибиторима.

Аутоимуни хипофизитис се може јавити као примарно обољење или секундарно на терену Раткеове цисте, краниофарингеома, тумора хипофизе или герминома. Међу примарним, најчешћи је лимфоцитни хипофизитис, а ређи су грануломатозни, ксантоматозни, *IgG4* и некротизирајући. Примарни лимфоцитни хипофизитис се јавља углавном код жена, између 30 и 40 година живота, а у 11% се јавља током трудноће или постпорођајно. Ксантогрануломаторни хипофизитис је посебан ентитет који може настати спонтатно, или секундарно након руптуре Раткеове цисте или апоплексије тумора хипофизе [70]. Грануломатозни (саркоидоза, Вегенерова грануломатоза) и некротизирајући хипофизитис су ретка обољења.

Хипофизитис се манифестује ефектима масе (главобоља, испади у видном пољу, офталмоплегја), хипопитуитаризмом (изолованим или мултиплим хипофизним дефицитима, код 40-81% пацијената), хиперпролактинемијом, инсипидним дијабетесом [69-71]. НМР селарне регије показује симетрично увећану хипофизу, са хомогеним појачањем сигнала, задебљалим хипофизним сталком, појавом дуралног „репа“, а у каснијем току са појавом празног турског седла [72].

Могућа је спонтана ремисија хипофизитиса. Тежи облици хипофизитиса лече се кортикостероидима, имуносупресивном терапијом, оперативном декомпресијом или стереотаксичном радиохирургијом (гама нож) [69, 70, 73, 74].

Инфекције у хипоталамо-хипофизној регији

Инфекције у хипоталамо-хипофизној регији су ретке. Узрочници могу бити бактерије (хипофизни апсцес), туберкулоза, вируси, гљивице и паразити. Инфекције у овој регији могу бити

примарне, или на терену већ измењене хипофизе (Раткеова циста, тумор хипофизе, краниофарингеом) [1, 75]. Најчешће се патолошки процес шири из сфеноидалног синуса. Идентификовани су фактори ризика за инфекције хипоталамо-хипофизне регије: дијабетес, туберкулоза, трансплантација солидних органа, ХИВ инфекција, лимфом, хемотерапија, Кушингов синдром, имуносупресивна терапија, претходна операција у тој регији [75].

Инфекције у хипоталамо-хипофизној регији могу се презентовати селарном/супраселарном масом, сличној знатно чешћем тумору хипофизе. Симптоми су: главобоља, поремећај вида, офталмоплегича. Може се јавити хипопитуитаризам (изоловани или комплетан), хиперпролактинемија, инсипидни дијабетес, као и хипонатремија [1, 75, 76].

Гљивичне инфекције хипоталамо-хипофизне регије веома су ретке. Могу се јавити код имуносупримираног пацијента (инвазивне инфекције, фулминантног тока, великог морталитета) и тада су узроковане углавном *Candidom* или *Aspergillusom* [77, 78]. Код имунокомпетентног пацијента могу се јавити у форми алергијског фунгалног синуситиса који се из сфеноидалног синуса пропагира кроз под турског седла у хипофизну регију [79]. Дијагноза се поставља на основу хистопатолошког налаза, култивације, *PCR* идентификације фунгалне *DNK*. Поред оперативног лечења, даје се и антифунгална терапија.

Акутне вирусне инфекције такође могу довести до хипопитуитаризма и инсипидног дијабетеса [76, 80]. Узрочници су херпес вируси, ентеровируси, цитомегаловирус, неуроборелиоза, *Hantavirus* и *SARS-CoV2* вирус.

Наша земља је ендемско подручје за *Hantavirus*, узрочника хеморагијске грознице са реналним синдромом. Ради се о зоонози коју преносе глодари. Описано је неколико серотипова овог *RNK* вируса који могу довести до блаже форме болести (*nephropathia endemica*, *Puumala*) или тешке форме болести (*Dobrava*, *Belgrade*) [81]. Обољевају углавном пољопривредници и војници који инхалацијом инфицираног урина, пљувачке или столице глодара уносе вирус у плућа. Хантавирус доводи између осталог до тромбоцитопеније и крварења, хипотензије, шока [81-85]. Потврђено је присуство вируса у хипофизи (вирусни хипофизитис) [83]. Хипоталамо-хипофизна дисфункција је описана у акутној фази болести, али и као њена касна компликација, када могу да наступе некроза, атрофија хипофизе и секундарно празно турско седло [84-87]. Ретроспективна

студија 60 одраслих особа које су се опоравиле након хеморагијске грознице са реналним синдромом показала је да се код 18% пацијената може развити хипопитуитаризам [87]. Десет процената пацијената је имало изоловани хипофизни поремећај, док је 8.3% имало мултипле хипофизне дефиците [87].

Закључак. Хипопитуитаризам не треба више да посматрамо само као класично хипоталамо-хипофизно обољење, већ као комплексно и хетерогено обољење. Последњих година описани су бројни нови узроци и нови патогенетски механизми развоја хипопитуитаризма. Ово је важно како би се повећала могућност лекара да посумња, дијагностикује и лечи хипопитуитаризам. Хематолошки малигнитети и метастазе солидних малигнитета могу значајно да отежају дијагностику и лечење хипопитуитаризма, посебно јер се симптоми ових обољења преклапају. Важно је да се на време препозна хипопитуитаризам, и то посебно централни хипокортицизам јер се ради о животно угрожавајућем стању, које уколико се на време супституише, побољшава шансе пацијента да преживи.

Литература

1. Pekic S, Popovic V. Diagnosis of endocrine disease. Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol* 2017; 176:R269-R282.
2. Doknic M, Pekic S, Miljic D, Soldatovic I, Popovic V, Stojanovic M, et al. Etiology of hypopituitarism in adult patients: the experience of a single center database in the Serbian population. *Int J Endocrinol* 2017; 2017:1-8.
3. Tanriverdi F, Kelestimur F. Classical and non-classical causes of GH deficiency in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31:3-11.
4. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1587-609.
5. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3888-921.
6. Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson IL, Trimpou P, Johannsson G, Andersson E. Excess mortality in women and young adults with nonfunctioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2651-8.
7. van Bunderen CC, Olsson DS. Growth hormone deficiency and replacement therapy in adults: Impact on survival. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22:125-33.

8. Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *N Engl J Med* 2019; 380:2551-62.
9. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:695-700.
10. Yuen KCJ. Growth hormone stimulation tests in assessing adult growth hormone deficiency. 2019 Nov 1. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
11. Pekic S, Popovic V. Diagnosis of GH deficiency in adults. In Ken Ho, editor. *Growth Hormone Related Diseases and Therapy. A Molecular and Psychological Perspective for the Clinician.* , New York: Humana Press, Springer; 2011. p. 169-86.
12. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-60.
13. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, et al. Macimorelin as a diagnostic test for adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:3083-93.
14. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Djurovic M, Dieguez C, Casanueva FF. Blocked growth hormone-releasing peptide (GHRP-6)-induced GH secretion and absence of the synergic action of GHRP-6 plus GH-releasing hormone in patients with hypothalamopituitary disconnection: evidence that GHRP-6 main action is exerted at the hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:942-7.
15. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar H, Torres E, Paramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000; 356:1137-42.
16. Popovic V, Pekic S, Simic M, Damjanovic S, Micic D, Dieguez C, Casanueva F. Physical activity or food intake prior to testing did not affect the reproducibility of GH secretion elicited by GH releasing hormone plus GH-releasing hexapeptide in normal adult subjects. *Clin Endocrinol* 2002; 56:89-94.
17. Pekic S, Doknic M, Djurovic M, Damjanovic S, Petakov M, Miljic D, et al. The influence of serum cortisol levels on growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone plus GH-releasing peptide-6 in patients with hypocortisolism. *Hormones* 2003; 4:243-9.
18. Popovic V, Pekic S, Doknic M, Micic D, Damjanovic S, Zarkovic M, et al. The effectiveness of arginine+GHRH test compared with GHRH+GHRP-6 test in diagnosing growth hormone deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 2003; 59:251-7.

19. Popovic V, Pekic S, Micic D, Damjanovic S, Marinkovic J, Simic M, et al. Evaluation of the reproducibility of the GHRH plus GHRP-6 test of growth hormone reserve in adults. *Clin Endocrinol* 2004; 60:185-91.
20. Cyran E. Hypophysenschädigung durch Scadelbasisfraktur. *DtschMed Wschr* 1918, 44: 1261.
21. Maranon G.& Pintos G. Lesion traumatique pure de l'hypophyse. Syndrome adiposo-genital et diabete insipide. *Nouv Iconogr Salpet* 1917; 28:185-95.
22. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavò S, Gasperi M, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol* 2004; 61:320-6.
23. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369:1461-70.
24. Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, et al. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive and mental distress. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:1048-54.
25. Popovic V, Aimaretti G, Casanueva FF, Ghigo E. Hypopituitarism following traumatic brain injury. *Growth Horm & IGF Res* 2005; 15:177-84.
26. Treip CS. Hypothalamic and pituitary injury. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1970; 4:178-86.
27. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioural sequelae. *Pituitary* 2019; 22:270-82.
28. Pekic S, Popovic V. Alternative causes of hypopituitarism: traumatic brain injury, cranial irradiation and infections. In: Fliers E, Korbonits M, Romijn JA, editors. *Handbook of Clinical Neurology, Vol 124 (3rd Series), Clinical Neuroendocrinology, Chapter 18*. Amstrdam: Elsevier; 2014. p. 271-90. ISBN 9780444596024.
29. Bramlett HM, DietrichWD. Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes. *J Neurotrauma* 2015; 32:1834-48.
30. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. TBIR participants and investigators: traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol* 2017; 16:987-1048.
31. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Zivkovic V, Djurovic B, Jovanovic V, et al. Chronic cognitive sequelae after traumatic brain injury are not related to growth hormone deficiency in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17:696-702.
32. Maric NP, Doknic M, Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Jasovic-Gasic M, Popovic V. Psychiatric and neuropsychological changes in growth hormone deficient patients after traumatic brain injury in response to growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest* 2010; 33:770-5.

33. Jovanovic V, Pekic S, Stojanovic M, Tasic G, Djurovic B, Soldatovic I, et al. Neuroendocrine dysfunction in patients recovering from subarachnoid hemorrhage. *Hormones* 2010; 9:234-43.
34. Shalet SM, Beardwell CG, Jones PH, Pearson D. Growth hormone deficiency after treatment of acute leukaemia in children. *Arch Dis Child* 1976; 51:489-4.
35. Shalet SM, Beardwell CG, Morris-Jones P, Bamford FN, Ribeiro GG, Pearson D. Growth hormone deficiency in children with brain tumors. *Cancer* 1976; 37:1144-8.
36. Shalet SM, Beardwell CG, MacFarlane IA, Jones PH, Pearson D. Endocrine morbidity in adults treated with cerebral irradiation for brain tumours during childhood. *Acta Endocrinol* 1977; 84: 73-80.
37. Schmiegelow M, Lasen S, Poulsen HS, Feldt-Rasmussen U, Schmiegelow K, Hertz H, Müller J. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin Endocrinol* 2000; 53:191-7.
38. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Hypopituitarism after radiotherapy for extracranial head and neck cancers. *Head Neck* 2008; 30:1182-92.
39. Fernandez A, Brada M, Zabulienė L, Karavitaki N, Wajj JA. Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16:733-72.
40. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol* 2015; 33:492-500.
41. Follin C, Erfurth EM. Long-term effect of cranial radiotherapy on pituitary-hypothalamus area in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17:50.
42. Chemaitilly W, Cohen LE. Diagnosis of endocrine disease. Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatment. *Eur J Endocrinol* 2017; 176:R183-R203.
43. Pekic S, Miljic D, Popovic V. Hypopituitarism following cranial radiotherapy. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
44. Minniti G, Scaringi C, Amelio D, Enrici RM. Stereotactic irradiation of GH-secreting pituitary adenomas. *Int J Endocrinol* 2012:482861.
45. Ntali G, Karavitaki N. Efficacy and complications of pituitary irradiation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44:117-26.
46. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet* 2016; 388:2403-15.

47. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989; 70:145-60.
48. Darzy KH & Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary* 2009; 12: 40-50.
49. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, et al. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset non-pituitary brain tumours. *Clin Endocrinol* 2015; 84:372-9.
50. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, Neelis KJ, Biermasz NR, Romijn JA, et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2330-40.
51. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al; Childhood Cancer Survivor Study. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Childhood Cancer Survivor Study. Cancer* 2003; 97:663-73.
52. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, Murad MH. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:2761-84.
53. Follin C, Fjalldal S, Svärd D, van Westen D, Gabery S, Petersén Å, Lätt J, Rylander L, Erfurth EM. Microstructure alterations in the hypothalamus in cranially radiated childhood leukaemia survivors but not in craniopharyngioma patients unaffected by hypothalamic damage. *Clin Endocrinol* 2017; 87:359-66
54. Chieng PU, Huang TS, Chang C, Chong PN, Tien RD, Su CT. Reduced hypothalamic blood flow after radiation treatment of nasopharyngeal cancer: SPECT studies in 34 patients. *Am J Neuroradiol* 1991, 12:661-65
55. Franco-Perez J, Montes S, Sanchez-Hernandez J, Ballesteros-Zebadua P. Whole-brain irradiation differentially modifies neurotransmitters levels and receptors in the hypothalamus and the prefrontal cortex. *Radiat Oncol* 2020; 15:269-81
56. Xu Y, Sun Y, Zhou K, Xie C, Li T, Wang Y, Zhang Y, Rodriguez J, Zhang X, Shao R, Wang X, Zhu C. Cranial irradiation alters neuroinflammation and neural proliferation in the pituitary gland and induces late-onset hormone deficiency. *J Cell Mol Med* 2020; 24:14571-82.
57. Darzy KH & Shalet SM. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary* 2005; 8:203-11
58. Samaan NA, Schultz PN, Yang KP, Vassilopoulou-Sellin R, Maor MH, Cangir A, Goepfert H. Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck. *J Lab Clin Med* 1987; 109:364-372.
59. Chen MS, Lin FJ, Huang MJ, Wang PW, Tang S, Leung WM, Leung W. Prospective hormone study of hypothalamic-pituitary function in patients

- with nasopharyngeal carcinoma after high dose irradiation. *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19:265-70
60. Popovic V, Pekic S, Golubicic I, Doknic M, Dieguez C, Casanueva F. The impact of cranial irradiation of GH responsiveness to GHRH plus GH-releasing peptide-6. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2095
 61. Garrahy A, Sherlock M, Thompson CJ. Neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients. *Eur J Endocrinol* 2017;165:R217-R233.
 62. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfiatis S, Kontogeorgos G, Sakas DE, Thalassinos NC. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:574-80.
 63. Shimon I. Metastatic spread to the pituitary. *Neuroendocrinology* 2020; 110:805-8.
 64. Shin DW, Kim JH, Kim YH, Cho YH, Hong SH. Primary central nervous system lymphoma involving the hypothalamic-pituitary axis: a case series and pooled analysis. *J Neurooncol* 2020; 147:339-49.
 65. Tarabay A, Cossu G, Berhouma M, Levivier M, Daniel RT, Messerer M. Primary pituitary lymphoma: An update of the literature. *J Neurooncol* 2016; 130:383-95.
 66. Pekic S, Stojanovic M, Manojlovic Gacic E, Antic D, Milojevic T, Milicevic M, et al. The sellar region as presenting theater for hematological malignancies- A 17-year single-center experience. *Endocr J* 2022; 69:1079-90.
 67. Pekic S, Milicevic S, Colovic N, Colovic M, Popovic V. Intravascular large B-cell lymphoma as a cause of hypopituitarism: gradual and late reversal of hypopituitarism after long-term remission of lymphoma with immunochemotherapy. *Endocrine* 2008; 34:11-6.
 68. DiDomenico J, Ampie L, Choy W, Lamano JB, Oyon DE, Kesavabhotla K, et al. Sellar plasmacytomas masquerading as pituitary adenomas: A systematic review. *J Clin Neurosci* 2018; 50:20-3.
 69. Langlois F, Varlamov EV, Fleseriu M. Hypophysitis, the growing spectrum of a rare pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107:10-28.
 70. Pekic S, Miljic D, Stojanovic M, Albarel F, Bonneville J, Popovic V. Hypophysitis. In: Igaz P, editor. *Practical Clinical Endocrinology*. Berlin: Springer; 2021. p. 71-87. ISBN 978-3-030-62010-3
 71. Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, Droste M, Werner S, Elbelt U, et al. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 841-9.
 72. Nagi S. Primary hypophysitis. In: Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F, Nagi S, editors. *MRI of the pituitary gland*. Berlin: Springer; 2016; 283-91.
 73. Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, Werner S, Strasburger C, et al. Treatment of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3460-9.
 74. Pekic S, Bogosavljevic V, Peker S, Doknic M, Miljic D, Stojanovic M, et al. Lymphocytic hypophysitis successfully treated with stereotactic

- radiosurgery: case report and review of the literature. *J Neurol Surg-Part A* 2018; 79:77-85.
75. Pekic S, Miljic D, Popovic V. 2021 Infections of the Hypothalamic-Pituitary Region. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
76. Schaefer S, Boegershausen N, Meyer S, Ivan D, Schepelmann K, Kann PH. Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:3-9.
77. Hao L, Jing C, Bowen C, Min H, Chao Y. Aspergillus sellar abscess: case report and review of the literature. *Neurol India* 2008; 56:186-8.
78. Strickland BA, Pham M, Bakhsheshian J, Carmichael J, Weiss M, Zada G. Endoscopic endonasal transsphenoidal drainage of a spontaneous *Candida glabrata* pituitary abscess. *World Neurosurg* 2018; 109:467-70.
79. Pekic S, Arsenijevic VA, Gazibara MS, Milojevic T, Pendjer I, Stojanovic M, Popovic V. What lurks in the sellar? *Lancet* 2010; 375:432.
80. Tsiakalos A, Xynos ID, Sipsas NV, Kaltsas G. Pituitary insufficiency after infectious meningitis: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3277-81.
81. Valtonen M, Kauppila M, Kotilainen P, Lähdevirta J, Svartbäck CM, Kosunen O, et al. Four fatal cases of nephropathia epidemica. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:515-7.
82. Klebanov IuA. Analysis of fatal outcome in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Klin Med* 1990;68: 64-7.
83. Hautala T, Sironen T, Vapalahti O, Pääkkö E, Särkioja T, Salmela PI, et al. Hypophyseal hemorrhage and panhypopituitarism during Puumala virus infection: magnetic resonance imaging and detection of viral antigen in the hypophysis. *Clin Infect Dis*, 2002; 35: 96-101.
84. Suh DC, Park JS, Park SK, Lee HK, Chang KH. Pituitary hemorrhage as a complication of hantaviral disease. *Am J Neuroradiol*, 1995; 16: 175-8.
85. Pekic S, Cvijovic G, Stojanovic M, Kendereski A, Micic D, Popovic V. Hypopituitarism as a late complication of hemorrhagic fever. *Endocrine*, 2005; 26: 79-82.
86. Partanen T, Koivikko M, Leisti P, Salmela P, Pääkkö E, Karttunen A, et al. Long-term hormonal follow-up after human Puumala hantavirus infection. *Clin Endocrinol*, 2016; 84: 85-91.
87. Stojanovic M, Pekic S, Cvijovic G, Miljic D, Doknic M, Nikolic-Djurovic M, et al. High risk of hypopituitarism in patients who recovered from hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 2722-8.

UPDATE IN NEUROENDOCRINOLOGY – FOCUS ON THE PITUITARY

Sandra Pekić Đurđević

*University Clinical Center of Serbia, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Department of Neuroendocrinology, Belgrade, Serbia
University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia*

Hypopituitarism is a deficiency of one or more pituitary hormones. In recent years, numerous new causes and new pathogenetic mechanisms of the development of hypopituitarism have been described. The first and most common pituitary hormone deficiency is growth hormone (GH) deficiency. GH deficiency in adults is a consequence of numerous congenital and acquired diseases. These patients have many non-specific complaints: lack of energy, fatigue, change in body composition (accumulation of abdominal fatty tissue), lower bone density, depression. Diagnosis of GH deficiencies is based on stimulation tests. Back in the 1980s, the first GH-releasing peptides were synthesized. Later, a receptor was identified on somatotroph cells through which these stimuli act, and in 1999 a natural molecule, ghrelin, a strong releasing factor for GH, was identified. Synthetic ghrelin mimetics were tested, previously GHRP-6 (growth hormone-releasing peptide-6), and nowadays the oral mimetic, macimorelin. The United States Food and Drug Administration has approved the use of macimorelin in the diagnosis of GH deficiency in adults.

We have witnessed in the past decades the expansion of causes of hypopituitarism. Traumatic brain injury can result in neuroendocrine dysfunction, even in the case of mild, repeated brain trauma. These patients can have significant neurocognitive, neuropsychological, neurobehavioral, and psychiatric sequelae. Cranial radiotherapy can also lead to hypopituitarism, depending on the radiotherapy technique used, the radiation dose, and the length of patient follow-up. The sellar localization of hematological malignancies and metastases can significantly complicate the diagnosis and treatment of pituitary tumors and hypopituitarism, especially since the symptoms of these diseases overlap. Hypophysitis is a heterogeneous inflammatory disease of the pituitary gland and pituitary stalk caused by autoimmune mechanisms, but is also a consequence of inflammatory (sarcoidosis, granulomatosis, histiocytosis) or infectious diseases (tuberculosis, bacterial abscess, viral hypophysitis and fungal allergic or invasive hypophysitis).

Keywords: neuroendocrinology, pituitary, growth hormone, hypopituitarism, traumatic brain injury, cranial radiotherapy, hypophysitis

Проф. др Сандра Пекић Ђурђевић
Одељење за неуроендокринологију Клинике за ендокринологију,
дијабетес и болести метаболизма УКЦ Србије
Др Суботића 13, 11000 Београд
sanendo1@gmail.com

БИОМАРКЕРИ У ПСИХИЈАТРИЈИ – ОД АНИМАЛНИХ МОДЕЛА ДО КЛИНИЧКИХ ИСТРАЖИВАЊА

Наташа Петронијевић

Универзитет у Београду, Медицински факултет, Институт за медицинску и клиничку биохемију, Београд

Сажетак

Испитивања на узорцима ткива мозга узетим *post mortem* и функционални неуроимидинг омогућавају проучавање патофизиолошких механизма психијатријских болести али имају бројна ограничења. Главни модалитети истраживања и откривања потенцијалних биомаркера ових болести укључују анималне моделе и *in vitro* истраживања на хуманим ћелијама. Перинатална примена фенциклидина (*PCP*) код пацова блокира глутаматергичке *N*-метил-*D*-аспартат (*NMDA*) рецепторе и изазива симптоме који подсећају на шизофренију код људи. Анимални модел матерналне депривације заснован је на изложености стресу у раном постнаталном периоду који испољава неуродегенеративне ефекте.

Наша истраживања су показала да код пацова перинатални третман *PCP*-ом изазива дугорочне ефекте укључујући поремећај базалне температуре, оксидативни стрес, смањење броја интернеурона, промене у синхронизацији електричне активности у мозгу, промене у митохондријама и процесима апоптозе и аутофагије, као и смањење коштане густине. На моделу матерналне депривације је показан поремећај редокс баланса уз промене у експресији *NADPH* оксидазе, смањење броја појединих субпопулација интернеурона, као и присуство регион-специфичних промена холинергичког система у мозгу.

Истраживања периферних биомаркера на хуманим узорцима су показала промене кинетике активности *Na,K*-*ATP*азе у мембранама еритроцита, повећање концентрације хомоцистеина у плазми и поремећаје у нивоу адхезионих молекула који учествују у унакрсној интеракцији између централног нервног система и имуног система.

Данас се за откривање и валидацију потенцијалних биомаркера, све више користи *Multi-OMICS* приступ (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика) који има за циљ колективну карактеризацију и квантификацију скупова биолошких молекула. Најновије могућности за истраживање представљају тродимензионални органоиди добијени диференцирањем дермалних фибробласта оболелих.

Напредак нових технологија отвара могућност да се реши сложена загонетка патофизиолошког механизма психијатријских болести и омогући рана дијагностика и развој ефикасних лекова.

Кључне речи: шизофренија, анимални модели, биомаркери

Историја менталних поремећаја

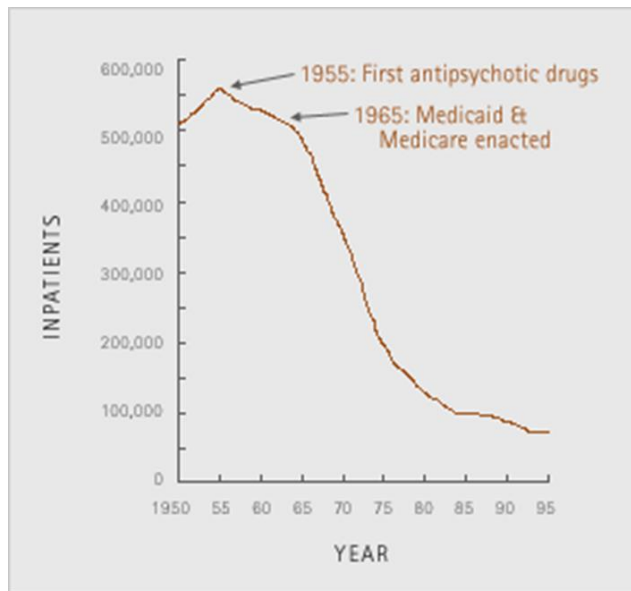
Менталне болести су присутне одувек у цивилизацији, али су током времена биле различито тумачене и третиране. Већина древних народа је веровала да настају услед деловања натприродних и магијских сила. Хипократ (*Hippocrates of Kos*), грчки лекар, једна од најистакнутијих личности у историји медицине, сматра се првом особом која је веровала да ове болести имају природно порекло и да нису последица гнева богова.

Између XI и XV века, натприродне теорије менталних поремећаја поново су доминирале Европом. Почев од XIII века, психијатријски болесници, посебно жене, почели су да буду прогањани као вештице. Лов на вештице се наставио све до XVII и XVIII века, након што је више од 100.000 проглашених вештица спаљено на ломачама. Савремени третмани менталних болести највише су повезани са оснивањем болница и азила почев од XVI века. Већина оболелих је била смештена у установе против своје воље, живели су оковани ланцима за зидове, и обично су били изложени јавности уз накнаду [1].

Франц Антон Месмер (*Franz Anton Mesmer*), немачки лекар је био један од најзаслужнијих за враћање научног приступа у тумачењу настанка менталних болести. Међу најзначајнијим именима у развоју савремене биолошке психијатрије истичу се чешки психијатар Арнолд Пик (*Arnold Pick*) који је први описао клиничке карактеристике фронтотемпоралне деменције, немачки психијатар Емил Крепелин који је претпоставио да психијатријске болести настају као резултат биолошке и генетске дисфункције и швајцарски психијатар Еуген Блојлер (*Eugen Bleuler*) који је увео термин шизофренија [2]. Анри Лабори (*Henri Laborit*), француски хирург и војни лекар је 1952. године, трагајући за ефикасним анестетиком, запазио да хлорпромазин може да изазове стање апатије или равнодушности. Уочавајући његова дејства Лабори је убедио два психијатра (*Pierre Deniker* и *Jean Deley*) да га тестирају на пацијентима, што је резултирало великим успехом. Широка

примена овог лека довела је до изразитог смањења броја хоспитализованих пацијената [3].

За откривање механизма деловања хлорпромазина посебно су значајна истраживања Арвида Карлсона (*Arvid Carlsson*) која су показала да је блокада деловања допамина одговорна за антипсихотичне ефекте [4]. Ово је била основа за формулисање допаминергичке хипотезе шизофреније [5].



Слика 1. Смањење броја хоспитализованих психијатријских пацијената након почетка широке примене антипсихотика (Извор: *Torrey EF. Out of the Shadows: Confronting America's Mental Illness. New York: John Wiley & Sons, 1997.*)

Епидемиологија и наследност шизофреније

Преваленција шизофреније је око 0,33%. Учесталост је слична код жена и мушкараца. Јавља се у 2/3 случајева у узрасту од 15-30 година. Већа је вероватноћа (7-10%) да ће се јавити код особа рођених у зиму или рано пролеће што може бити последица веће могућности за изложеност феталног мозга респираторним инфекцијама. Шизофренија дефинитивно има веома значајну генетску компоненту. Међутим, чињеница да је корелација појаве шизофреније код идентичних близанаца око 50% указује да шизофренија није у потпуности генетска болест [6].

Кључне клиничке карактеристике схизофреније представљају позитивни и негативни симптоми и когнитивна дисфункција. Док позитивни симптоми одражавају прекомерност или изобличење нормалног функционисања (халуцинације, сумануте идеје, формални поремећаји мишљења), негативни симптоми се односе на смањење или одсуство нормалног понашања повезаног са мотивацијом и изражавањем (алогичност, апатија, анхедонија, социјално повлачење, заравњени афекат). Негативни симптоми су кључна компонента схизофреније и главни узрок дуготрајног морбидитета и лошег функционалног исхода [7]. Примена прве генерације антипсихотика, који примарно делују на допаминергички систем, довела је до повлачења позитивних симптома, али није имала значајног утицаја на негативне симптоме и когнитивну дисфункцију. Даља истраживања су довела до „Ревидиране допаминске хипотезе“ према којој је хиперактивност допаминске трансмисије присутна у мезолимбичким подручјима док је у префронталном кортексу пацијената са схизофренијом активност допаминске трансмисије смањена [8].

Данас се сматра да и генетски фактори и фактори животне средине могу довести до поремећаја развоја мозга који се манифестује појавом схизофреније [9] и да је болест повезана са бројним поремећајима који укључују дисфункцију допаминергичке, глутаматергичке, серотонинергичке и габа (ГАБА-гама-аминобутирна киселина) - ергичке сигнализације, поремећаје интернеурона, оксидативни стрес, неуроинфламаторне процесе и поремећаје мијелинизације [10].

Савремена истраживања у психијатрији

Када се ради о испитивањима болести централног нервног система, као што су психијатријски и неуролошки поремећаји, приступ узорцима ткива мозга је од посебног интереса. У том погледу, узорци ткива хуманог мозга узети *post mortem*, које обично обезбеђују банке мозга, имају кључну улогу. Међутим, систематска биохемијска истраживања у којима се користе ови узорци су ретка, ограничена и углавном нереална с обзиром на чињеницу да се не може пратити ток болести [11]. Напредак функционалног неуроимидинга је омогућио *in vivo* проучавање неких неуронских функција укључујући промене локалног протока крви, испитивање енергетског метаболизма, одређивање густине рецептора појединих неуротрансмитера, испитивање синаптичког метаболизма,

промена у неуропилу и синаптичкој густини током болести [12]. Ипак, функционални неуроимидинг не успева да пружи информације о биохемијским карактеристикама ћелија, а приступ овој техници је ограничен и због високих економских трошкова.

Главни модалитети истраживања патофизиолошких механизма шизофреније и откривања потенцијалних биомаркера ове болести данас представљају претклиничка испитивања која укључују тестирање на животињама, најчешће приматима и глодарима, уз све веће учешће *in vitro* истраживања на хуманим ћелијама [10].



Слика 2. Схематски дијаграм кључних бихејвиоралних, неурохемијских и структурних промена које имају транслациону релевантност за три основна типа симптома шизофреније у анималном моделу ове болести.

(Модификовано из Jones CA, et al. British Journal of Pharmacology 2011; 164:1162–94).

Анимални модели шизофреније

Развијање поузданих, предиктивних животињских модела за сложене психијатријске поремећаје, као што је шизофренија, је од суштинског значаја за разумевање неуробиолошке основе овог поремећаја и развој нових лекова са побољшаном терапијском ефикасношћу. Сви употребљиви анимални модели би требало да имају одговарајућу валидност у односу на клинички поремећај који се моделује (Слика 2) [13].

Иако је психопатолошке феномене који карактеришу шизофренију немогуће пратити код животиња сматра се да одређене бихејвиоралне

Биомаркери у психијатрији – од анималних модела до клиничких истраживања
промене које се запажају на анималним моделима одговарају појединим клиничким симптомима карактеристичним за ову болест [14].

Табела 1. Клинички симптоми шизофреније и релевантне промене у понашању животиња
(Модификовано из *Lipska and Weinberger, Neuropsychopharmacology 2000; 23:223-39.*)

Клинички симптоми шизофреније	Бихејвиоралне промене у анималном моделу шизофреније
Психотични симптоми	Повећање локомоторне активности
Стереотипно понашање	Понављане радње (њушкање, умивање)
Вулнерабилност на стрес	Промене у локомоторној активности и понашању узроковане стресом
Дефицит у процесовању информација	Дефицит препулсне инхибиције акустичног стартног надражаја
Поремећаји пажње	Дефицит у латентној инхибицији
Когнитивни дефицит	Поремећај у тестовима просторне меморије
Социјално понашање	Смањење контакта са непознатим партнерима

Истраживања на фенциклидинском анималном моделу и моделу матерналне депривације

Међу најчешће коришћеним моделима шизофреније су фармаколошки фенциклидински анимални модел шизофреније и неуроразвојни модел матерналне депривације. Фенциклидин (*PCP*) је некомпетитивни антагонист глутаматергичких *N*-метил-*D*-аспартат (*NMDA*) рецептора, који код здравих особа може да изазове читав спектар ефеката који личе на шизофренију (позитивни и негативни симптоми, когнитивни поремећаји) [15, 16]. Симптоми слични шизофренији су више пута показани код пацова перинатално третираних *PCP*-ом [17, 18].

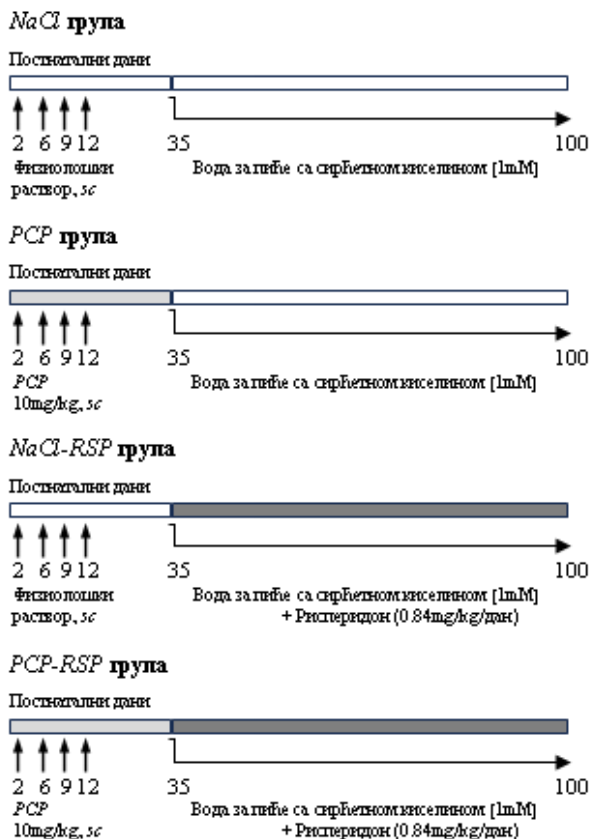
Бројни епидемиолошки подаци пружају убедљиве доказе да изложеност новорођенчета, било током гестације или перинаталног периода, различитим факторима средине повећава ризик од развоја шизофреније. Анимални модели матерналне депривације су засновани на изложености стресу једнодневним одвајањем новорођених пацова од мајке у раном постнаталном периоду [19]. Сматра се да повећање нивоа циркулишућег кортикостерона у вулнерабилном периоду развоја нервног система испољава неуродегенеративне ефекте [20].

Прва истраживања наше истраживачке групе на фенциклидинском анималном моделу шизофреније су показала да перинатална примена *PCP*-а код пацова, поред непосредног, има дуготрајан ефекат на телесну

температуру. Овај налаз је био у сагласности са клиничком сликом пацијената у пренеуролептичној ери код којих је запажено снижење телесне температуре у односу на контролне испитанике [21]. Истраживање је указало да мерење телесне температуре може бити поуздан и за праћење једноставан физиолошки параметар на фенциклидинском анималном моделу шизофреније

С обзиром да је поремећај равнотеже између продукције и елиминације слободних радикала (*reactive oxygen species; ROS*) показан код пацијената оболелих од шизофреније [22-25] даља истраживања су била усмерена на испитивање оксидативног стреса на анималним моделима шизофреније. Према савременој дефиницији оксидативног стреса два различита механизма, макромолекуларно оштећење и поремећај редокс циклуса тиола, доводе до аберантне ћелијске сигнализације и поремећаја редокс равнотеже [26]. Глутатион (γ -глутамил-цистеинил-глицин, *GSH*) представља главни ендогени антиоксиданс који регулише редокс статус у живом ткиву делујући као чистач *ROS*. Смањен ниво глутатиона је запажен у цереброспиналној течности и у префронталном кортексу оболелих од шизофреније [27]. Испитивања параметара оксидативног стреса на фенциклидинском анималном моделу шизофреније, су показала да перинатална примена фенциклидина доводи до дуготрајних, регионално специфичних промена редокс баланса у мозгу одраслих пацова, које се преваходно односе на смањење концентрације *GSH* и промене активности антиоксидативних ензима у мозгу пацова [28].

Поред претпоставки да оксидативни стрес може имати улогу у етиологији шизофреније, у више студија је испитиван утицај антипсихотика на показатеље оксидативног стреса [29]. Оксидативни стрес је један од претпостављених механизма у основи екстрапирамидних нежељених ефеката антипсихотика прве генерације код хронично лечених пацијената [30]. С друге стране, атипични неуролептици као што је рисперидон, у мањој мери изазивају екстрапирамидне нежељене ефекте и њихова примена је праћена нижим нивоима оксидативног стреса [31]. Испитивање утицаја рисперидона који је пацовима перинатално третираним *PCP*-ом и контролној групи, био апликован орално, растворен у води за пиће, у периоду од 9 недеља, је показало да третман рисперидоном доводи до нормализације нивоа *GSH* и у великој мери врши реверзију промена параметара оксидативног стреса [32].



Слика 3. Експериментални дизајн испитивања утицаја рисперидона на фенциклидинском анималном моделу шизофреније

Испитиване су четири групе мужјака пацова: (1) *NaCl* група (контрола) ($n=6$) – животиње субкутано третиране 2, 6, 9, и 12. постнаталног дана (ПН) са 0.9% *NaCl*; од ПН35 у воду за пиће додата је аскорбична киселина (финална концентрација 1 mM) у еквивалентној концентрацији која је коришћена за растварање рисперидона, (2) *PCP* група ($n=6$) – животиње третиране субкутано, 2, 6, 9, и 12 ПН, фенциклидином (*PCP*; 10 mg/kg телесне тежине); од ПН35 аскорбична киселина додата је у воду за пиће као у групи 1, (3) *NaCl-RSP* група ($n=6$) – животиње перинатално третиране као група 1 од ПН35 почеле су да добијају рисперидон у дози од 0,84 mg/kg/дан раствореног у аскорбичној киселини (финална концентрација 1mM), (4) *PCP-RSP* група ($n=6$) – животиње перинатално третиране као група 2 од ПН35 почеле су да добијају рисперидон на исти начин као група 3.

(Модификовано из: Stojković T, et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012; 39:192-9).

Бројни подаци указују да поремећаји у структури и функцији митохондрија могу бити повезани са развојем шизофреније. Главни пут стварања енергије у мозгу је оксидативна фосфорилација у митохондријама које, у присуству поремећаја функционисања појединих компоненти респираторног ланца, могу бити главни генератори

оксидативног стреса. Респираторни ланац обухвата пет мултиензимских комплекса (Комплекс I-V). Измењена активност комплекса I и IV идентификована је *post mortem* [33] и у узорцима периферне крви оболелих од шизофреније [34]. Митохондријска дисфункција може довести до активације апоптозе и/или аутофагије. Испитивање на фенциклидинском анималном моделу шизофреније је показало да перинатална примена РСР-а доводи до непосредних и одложених, структурно специфичних промена активности комплекса I и IV респираторног ланца и промене у експресији показатеља апоптозе и аутофагије што је потврђено налазом ултраструктурних промена у кортексу и хипокампусу мозга пацова употребом електронске микроскопије. У овој студији је први пут показано присуство аутофагије на фенциклидинском анималном моделу шизофреније [35].

Истраживања оксидативног стреса на моделу матерналне депривације су поред активности ензима респираторног ланца и показатеља оксидативног стреса укључила и испитивање експресије субјединица *NADPH* оксидазе (*NOX*) техником *Western blot*. Фамилија *NOX* ензима је јединствена по томе што је њихова главна улога да продукују *ROS*. *NOX2* је одговорна за респираторни пожар у неутрофилима, али је присутна и у ћелијама централног нервног система, где контролише неке од кључних функција неурона и неуроинфламаторне процесе. Главне ћелије које садрже *NOX2* у централном нервном систему су микроглијалне ћелије али је ензим присутан и у другим типовима ћелија, укључујући неуроне. Истраживање је показало да матернална депривација, поред промена у активности ензима респираторног ланца и параметрима оксидативног стреса, које одговарају променама запаженим на фенциклидинском анималном моделу шизофреније, доводе и до промена у експресији мембранских и цитосолних субјединица *NOX2* код младих одраслих пацова које могу бити одговорне за запажени поремећај између продукције и елиминације слободних радикала [36].

Показано је да поремећаји редокс равнотеже настали током раног постнаталног периода могу довести до трајног губитка парвалбумин (*PV*) позитивних интернеурона [37]. Промене у броју, морфолошким и неурохемијским карактеристикама појединих подкласа интернеурона су уочене код оболелих од шизофреније [38].

Интернеурони су локално пројектоване ћелије које контролишу и синхронизују излаз пирамидалних неурона. Најбројнији интернеурони као неуротрансмитер ослобађају гама аминобутерну киселину (γ -*aminobutyric acid* – *GABA*). Интернеурони се класификују на основу разлике у њиховим електрофизиолошким, морфолошким и биохемијским

Биомаркери у психијатрији – од анималних модела до клиничких истраживања
карактеристикама. Подкласе GABAергичких интернеурона се разликују у експресији специфичних калцијум везујућих протеина (нпр. PV, калретинин (CR) и калбиндин (CB)) и неуропептида (нпр. соматостатин (SST), холецистокинин (CCK), вазоактивни интестинални пептид (VIP), рилин (*reelin*), неуропептид Y (NPY)). PV интернеурони се могу даље поделити на основу њихових пројекцијских циљева: аксонски терминали кошарастих (*basket*) PV ћелија првенствено инервишу перисоматски регион пирамидалних ћелија, а аксонски терминали лустерастих (*chandelier*) PV ћелија инервишу почетни сегмент аксона пирамидалних ћелија стварајући аксо-аксонске синапсе. Остали типови интернеурона граде синапсе са дендритима. CR позитивне ћелије се класификују као интернеурони селективни према интернеуронима [38].

Неурегулин-1 (*NRG-1*) је трофички фактор значајан за неуроразвој, неуротрансмисију и синаптичку пластичност. Неколико независних студија је показало да алтерације у гену за *NRG-1* представљају фактор ризика за настанак шизофреније [39].

Употребом *Western blot* технике је показано да перинатална примена *PCP*-а доводи до непосредне значајне редукције експресије *NRG-1* у кори мозга пацова [40]. Даљим истраживањима коришћењем имунохистохемијских техника, нађено је смањење густине принципалних неурона у подрегионима CA3 и гирусу дентатусу (*dentate gyrus-DG*) хипокампуса као и смањење броја главних популација интернеурона у свим анализираним кортикалним и хипокампаљним регионима код одраслих пацова који су перинатално третирани *PCP*-ом у односу на контролу [41]. У овој студији је први пут показано да перинатална примена *PCP*-а, као дуготрајни ефекат изазива смањење густине рилин и *SST* позитивних ћелија. Поред тога показано је и повећање броја перисоматских инхибиторних терминала око принципалних ћелија у моторном кортексу и *DG*, као и повећање експресије *NRG-1* у кортексу и хипокампусу. Ови резултати су довели до закључка да перинатална примена *PCP*-а доводи до смањења броја пројекционих и локалних веза неурона откривајући сложене дуготрајне последице блокаде *NMDA* рецептора у вулнерабилном периоду развоја нервног система.

Истраживања на моделу матерналне депривације су показала да стрес изазван раним дведесетчетворочасовним одвајањем пацова од мајке доводи до дуготрајних промена морфолошких и биохемијских параметара у мозгу, укључујући смањење волумена неокортекса и хипокампуса, броја неурона у префронталном, ретроспленијалном и моторном кортексу, и смањење експресије *NeuN*, протеинског маркера неурона, у неокортексу и хипокампусу [42]. Недавно је показано да матернална депривација такође,

код младих одраслих пацова, доводи до смањења броја различитих имунохистохемијски дефинисаних субпопулација интернеурона (*PV*, *CR*, *CB*, рилин) у неколико неокортикалних региона и региона хипокампуса, као и до смањења броја инхибиторних синапси [43]. Поред тога на истом моделу је показано да матернална депривација изазива дуготрајне, за регион специфичне, промене холинергичког система код пацова у кортексу и хипокампусу [44]. Ови резултати су посебно значајни зато што су церебрални кортекс и хипокампус критичне структуре за процесе памћења и указују на неопходност проналажења терапијских стратегија које укључују холинергички систем у лечењу шизофреније.

Велики број података из литературе указује на улогу *GABA*ергичке трансмисије у синхронизацији мрежних осцилација преко електричног и синаптичког повезивања кортикалних интернеурона [45]. Ова ритмичка инхибиција синхронизује кортикалне кругове стварајући уски прозор за ефективну ексцитацију. Испитивање осетљивости пацова у пубертету и одраслих пацова, који су перинатално третирани *PCP*-ом, на проепилептогене ефекте линдана је показало да после једнократног давања линдана пацови у пубертету имају знатно краће латентно време праћено брзим повећањем спектралне густине, што је указало на повећану синхронизацију електричне активности мозга пацова перинатално третираних *PCP*-ом у односу на контролу [46].

NMDA рецептор је хетеротетрамер састављен од две *NR1* и две *NR2* подјединице. *NR2A* подјединица је претежно присутна у кортексу и хипокампусу, регионима мозга који су посебно импликовани у шизофренији. Ова подјединица је у контакту са протеином *PSD95* који је део постсинаптичке густине (*post-synaptic density*; *PSD*), посебне специјализације постсинаптичке мембране која се на електронском микроскопу види као подручје велике електронске густине. *PSD95* је директно повезан са неуролигином и индиректно са неурексином, адхезионим молекулима који учествују у формирању синапси. Промене у *PSD95* би могле да буду одговорне за дестабилизацију *NMDA* рецептора и поремећаје у везивању за интрацелуларне ефекторе и тако укључене у патогенезу шизофреније. Применом технике *Western blot* је показано да перинатална примена *PCP*-а изазива дугорочне ефекте који се огледају у структурно специфичном повећању експресије *NR2A*, *PSD95*, неуролигина и неурексина, у мозгу пацова [47].

На фенциклидинском анималном моделу шизофреније је испитан и утицај перинаталне примене фенциклидина и атипичног антипсихотика рисперидона на минералну коштану густину (*bone mineral density*; *BMD*). Добро је познато да пацијенти са шизофренијом имају смањену *BMD*

лумбалне кичме у односу на здраве испитанике. Међутим, отворено је питање да ли је смањена коштану густина последица саме болести, начина живота (пушење, седентарни начин живота, исхрана, недостатак витамина Д, итд.) или примене лекова. Рисперидон инхибира D2 допаминске рецепторе и 5HT₂ серотонинске рецепторе. Антагонизација D2 рецептора у предњем режњу хипофизе може изазвати хиперпролактинемију која узрокујући хипогонадизам може утицати на коштану масу повећањем ресорпције кости. Истраживање је показало да перинатална примена PCP-а изазива драматично смањење коштане масе и квалитета костију (остеопороза) измерене техником двоструке апсорпциометрије X зрака (DXA) код одраслих пацова и да примена рисперидона не утиче на коштану густину [48].

Истраживања потенцијалних биомаркера у крви оболелих од шизофреније

С обзиром на већ изнете чињенице о ограниченој валидности истраживања на узорцима ткива мозга узетим *post mortem*, на етичка питања везана за узимање узорака ликвора од психијатријских пацијената, релативно малу доступност савремених метода неуроимидинга, данас се у највећој мери, за потенцијалним биомаркерима трага у компонентама крви оболелих од шизофреније. У том смислу истраживања се најчешће раде у узорцима плазме/серума оболелих и на лимфоцитима издвојеним из пуне крви.

Наша досадашња истраживања на хуманим узорцима обухватила су одређивање кинетике активности Na,K-АТПазе у мембранама еритроцита пацијената са првом епизодом болести који претходно нису лечени антипсихотицима [23], одређивање концентрације хомоцистеина у плазми [49] и одређивање серумског нивоа адхезионих молекула sICAM-1 (*soluble intercellular cell adhesion molecule-1*) и sVCAM-1 (*soluble vascular cell adhesion molecule-1*), који учествују у унакрсној интеракцији између централног нервног система и имунског система [50], код пацијената оболелих од шизофреније у акутној фази и фази ремисије болести. У овим студијама показане су промене везане за фазу болести, клиничку слику и дужину трајања болести.

У погразу за периферним биомаркерима данас су лимфоцити издвојени из крви оболелих добили посебан пажњу [51]. Лимфоцити се могу лако изоловати из узорака крви и могу се проучавати на дневној бази омогућавајући праћење тока болести. Ово је могуће због чињенице да су својства рецептора и процеси трансдукције у лимфоцитима слични онима

који су карактеристични за централни нервни систем (ЦНС). Неколико студија је указало на постојање двосмерне интеракције између ЦНС-а и имунског система, посебно са лимфоцитима [52].

Развој савремених технологија све више омогућава *Multi-OMICS* приступ за откривање и валидацију потенцијалних биомаркера. Гране науке познате као „омика“ (*OMICS*) су различите дисциплине у биологији чији се називи завршавају суфиксом - омика, као што су геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика. *OMICS* има за циљ колективну карактеризацију и квантификацију скупова биолошких молекула који се преводе у структуру, функцију и динамику организма и данас се интензивно користи у истраживању биомаркера појединих обољења. У недавној студији асоцијације целокупног генома (*Genome-Wide Association Study*) укључена су истраживања на 76.755 пацијената са дијагностикованом шизофренијом и 243.649 контролних испитаника. Описане су асоцијације шизофреније са 287 различитих генских локуса. Асоцијације су концентрисане у генима који су експримирани у ексцигаторним и инхибиторним неуронима централног нервног система и везани су за функцију неурона, синаптичку организацију, диференцијацију и пренос сигнала [53].

Транскриптомско профилисање на нивоу генома у можданом ткиву узетом *post mortem* пружило је нове увиде у патофизиологију овог поремећаја. Једно од истраживања транскриптома лимфоцита је показало присуство 2819 различито изражених транскрипата у групи оболелих од шизофреније у поређењу са контролном групом. Биоинформатичка анализа спроведена на подскупу од 293 гена, који су показали највећу промену, истакла је имунске/инфламаторне одговоре као кључне измењене процесе. Анализа транскриптома у префронталном кортексу у другој кохорти испитаника са шизофренијом, је показала да су нивои информационе РНК у префронталном кортексу и лимфоцитима били у значајној корелацији. Резултати ове студије потврђују улогу имунолошке дисфункције у патогенези шизофреније и показују да се периферни маркери могу користити као приступачни сурогати за истраживање претпостављених поремећаја централног нервног система [54].

Значајно подручје истраживања данас представља и испитивање епигенетске регулације, која доводи до динамичких варијација у структури хроматина које не мењају секвенцу саме ДНК али модификују експресију гена и имају потенцијалне импликације у развоју људских болести, укључујући и психијатријске поремећаје. Сходно томе, епигенетика може представљати функционалну везу између генотипа, изложености животној средини и фенотипа. Главни облици епигенетске регулације су:

Биомаркери у психијатрији – од анималних модела до клиничких истраживања
модификације хистона (метилација, ацетилација, убиквитинација), некодирајуће РНК (микро-РНК) и директна метилација ДНК. У том смислу веома је значајно истраживање *van den Oord* и сар. [55] које је прво укључило испитивање узорака крви узетих убрзо након рођења од 333 новорођенчади у Шведској (деца рођена у периоду од 1975-1989) која су касније оболела од шизофреније. Праћено је 24 милиона метилационих места. Статистичком анализом су одређени метилациони профили на нивоу специфичном за тип ћелије. Упоредивањем добијених података са транскрипционим подацима из узорака мозга узетим *post mortem* и подацима о метилацији из крви одраслих особа оболелих од шизофреније и контрола, истраживачи су закључили да одређене разлике у метилацији, јединствене за специфичне типове ћелија у периферној крви новорођенчади, указују на повећан ризик од развоја шизофреније.

Најновије могућности за истраживање представљају платформе засноване на хуманим ћелијама које користе ударне биопсије пацијената и контрола за добијање дермалних фибробласта, који се затим диференцирају посебним методама до одређених тродимензионалних органоида, који се могу узгајати у стандардизованој и контролисаној култури ткива. Иако ови модели за сада имају бројна ограничења и не омогућавају бихејвиоралне анализе које су могуће на анималним моделима, они су све релевантнији за проучавање етиологије психијатријских обољења и њихов посебан значај се огледа у могућностима транслационог истраживања и развоја нових лекова [56].

Закључак

Савремена истраживања у психијатрији на анималним моделима, хуманом материјалу узетом *in vivo* и *post mortem* као и истраживања на хуманим ћелијама *in vitro*, која укључују све већи број нових технолошких достигнућа, отварају могућност да се реши сложена загонетка патофизиолошког механизма психијатријских болести и омогући рана дијагностика и успешан развој ефикасних лекова.

Литература

1. Zilboorg G, Henry G W. A history of medical psychology. New York: W. W. Norton; 1941.
2. Bleuler E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. New York, USA: International Universities Press; 1950.
3. Seeman MV. History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action. World J Psychiatry 2021; 11(7):355-64.

4. Carlsson, A, Lindqvist, M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 2963; 20:140-4.
5. van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966; 160:492-4.
6. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 12(1):15067. doi: 10.1038/nrdp.2015.67.
7. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16:519-34.
8. Walter H, Kammerer H, Frasch K, Spitzer M, Abler B. Altered reward functions in patients on atypical antipsychotic medication in line with the revised dopamine hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 206:121-32.
9. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* 2016; 388:86-97.
10. Larijani, B, Parhizkar Roudsari P, Hadavandkhani M, Alavi-Moghadam S, Rezaei-Tavirani M, Goodarzi P, et al. Stem cell-based models and therapies: a key approach into schizophrenia treatment. *Cell Tissue Bank* 2021; 22: 207-23.
11. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Front Psychiatry* 2020;11:432. doi: 10.3389/fpsy.2020.00432.
12. Howes OD, Cummings C, Chapman GE, Shatalina E. Neuroimaging in schizophrenia: an overview of findings and their implications for synaptic changes. *Neuropsychopharmacology* 2023; 48:151-67.
13. Jones CA, Watson DJ, Fone KC. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol* 2011; 164(4):1162-94.
14. Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:223-39.
15. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:998-1007.
16. Bey T, Patel A. Phencyclidine intoxication and adverse effects: a clinical and pharmacological review of an illicit drug. *Cal J Emerg Med* 2007; VIII:9-15.
17. Wang C, McInnis J, Ross-Sanchez M, Shinnick-Gallagher P, Wiley JL, Johnson KM. Long-term behavioural and neurodegenerative effects of perinatal phencyclidine administration: implications for schizophrenia. *Neuroscience* 2001;107:535-50.
18. Grayson B, Barnes SA, Markou A, Piercy C, Podda G, Neill JC. Postnatal phencyclidine (PCP) as a Neurodevelopmental animal model of schizophrenia Pathophysiology and Symptomatology: a review. *Curr Top Behav Neurosci* 2016; 29:403.28.

19. Ellenbroek BA, Riva MA. Early maternal deprivation as an animal model for schizophrenia. *Clin Neurosci Res* 2003; 3(4-5):297-302.
20. Levine S. Primary social relationships influence the development of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the rat. *Physiol Behav* 2001; 73:255-60.
21. Radonjić NV, Petronijević ND, Vucković SM, Prostran MS, Nesić ZI, Todorović VR, et al. Baseline temperature in an animal model of schizophrenia: long-term effects of perinatal phencyclidine administration. *Physiol Behav* 2008; 93(3):437-43.
22. Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25(3):463-93.
23. Petronijević ND, Mičić DV, Durčić B, Marinković D, Paunović VR. Substrate kinetics of erythrocyte membrane Na,K-ATPase and lipid peroxides in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(3):431-40.
24. Raffa M, Mechri A, Othman LB, Fendri C, Gaha L, Kerkeni A. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(7):1178-83.
25. Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62(3):205-12.
26. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(4):C849-68.
27. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci* 2000; 12(10):3721-8.
28. Radonjić NV, Knezević ID, Vilimanovich U, Kravić-Stevović T, Marina LV, Nikolić T, et al. Decreased glutathione levels and altered antioxidant defense in an animal model of schizophrenia: long-term effects of perinatal phencyclidine administration. *Neuropharmacology* 2010; 58(4-5):739-45.
29. Lepping P, Delieu J, Mellor R, Williams JH, Hudson PR, Hunter-Lavin C. Antipsychotic medication and oxidative cell stress: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:273-85.
30. Brown K, Reid A, White T, Henderson T, Hukin S, Johnstone C, et al. Vitamin E, lipids, and lipid peroxidation products in tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1998; 43:863-7.
31. Kropp S, Kern V, Lange K, Degner D, Hajak G, Kornhuber J, et al. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17:227-31.
32. Stojković T, Radonjić NV, Velimirović M, Jevtić G, Popović V, Doknić M, Petronijević N. Risperidone reverses phencyclidine induced decrease in glutathione levels and alterations of antioxidant defense in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39:192-9.

33. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL. et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry* 2004; 9:684-97.
34. Dror N, Karry R, Mazor M, Kirsh Z, Mazor M, Tzukerman M, Ben-Shachar D. State dependent alterations in mitochondrial complex I activity in platelets: a potential peripheral marker for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7:995-1001.
35. Jevtić G, Nikolić T, Mirčić A, Stojković T, Velimirović M, Trajković V, Et al. Mitochondrial impairment, apoptosis and autophagy in a rat brain as immediate and long- term effects of perinatal phencyclidine treatment - influence of restraint stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 66:87-96.
36. Marković B, Radonjić NV, Jevtić G, Stojković T, Velimirović M, Aksić M. et al. Long-Term Effects of Maternal Deprivation on Redox Regulation in Rat Brain: Involvement of NADPH Oxidase. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017:7390516.
37. Steullet P, Cabungcal J-H, Kulak A, Kraftsik R, Chen Y, Dalton TP. Etal. Redox dysregulation affects the ventral but not dorsal hippocampus: impairment of parvalbumin neurons, gamma oscillations, and related behaviors. *J Neurosci* 2010; 30:2547-58
38. Diemel SJ, Lewis DA. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2019; 131:104208.
39. Mei L, Xiong W-C. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:437-52.
40. Petronijevic N, Nikolic T, Radonjic N, Vilimanovich U, Trajkovic V, Bumbasirevic V. Decreased neuregulin-1 in the cortex of rat pups as immediate effect of perinatal phencyclidine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20:S271-S272.
41. Radonjić NV, Jakovcevski I, Bumbaširević V, Petronijević ND. Perinatal phencyclidine administration decreases the density of cortical interneurons and increases the expression of neuregulin-1. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 227(4):673-83.
42. Aksić M, Radonjić NV, Aleksić D, Jevtić G, Marković B, Petronijević N, et al. Long-term effects of the maternal deprivation on the volume and number of neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2013; 73(3):394-403.
43. Aksić M, Poleksic J, Aleksic D, Petronijevic N, Radonjic NV, Jakovcevski M. Maternal Deprivation in Rats Decreases the Expression of Interneuron Markers in the Neocortex and Hippocampus. *Front Neuroanat* 2021; 15:670766.
44. Marković B, Radonjić NV, Aksić M, Filipović B, Petronijević N. Long-term effects of maternal deprivation on cholinergic system in rat brain. *Biomed Res Int* 2014; 2014:636574.
45. Inan M, Petros TJ, Anderson SA. Losing your inhibition: linking cortical GABAergic interneurons to schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2013; 53:36-48.
46. Stanojlović O, Nikolić T, Hrnčić D, Radonjić N, Rašić-Marković A, Mladenović D, et al. Ontogenetic influence on rat susceptibility to lindane seizure after

Биомаркери у психијатрији – од анималних модела до клиничких истраживања
pretreatment with phencyclidine. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 35(2):161-70.

47. Petronijevic N, Jevtic G, Nikolic T, Mircic A, Stojkovic T, Velimirovic M. Effects of antipsychotic treatment on the proteins of glutamatergic synapse in the brain of rats perinatally treated with phencyclidine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015, 25: S188-S189.
48. Petronijevic N, Sopta J, Doknic M, Radonjic N, Petronijevic M, Pekic S. et al Chronic risperidone exposure does not show any evidence of bone mass deterioration in animal model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 46:58-63.
49. Petronijević ND, Radonjić NV, Ivković MD, Marinković D, Piperski VD, et al. Plasma homocysteine levels in young male patients in the exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(8):1921-6.
50. Pantović-Stefanović M, Petronijević N, Dunjić-Kostić B, Velimirović M, Nikolić T, Jurišić V, et al. sVCAM-1, sICAM-1, TNF- α and IL-6 levels in bipolar disorder type I: Acute, longitudinal and therapeutic implications. *World J Biol Psychiatry* 2018; 19(sup2):S41-S51.
51. Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(3):559-76.
52. Quan N, Herkenham M. Connecting cytokines and brain: a review of current issues. *Histol Histopathol* 2002; 17(1):273-88.
53. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature* 2022; 604(7906):502-8.
54. Gatta E, Saudagar V, Drnevich J, Forrest MP, Auta J, Clark LV, et al. Concordance of Immune-Related Markers in Lymphocytes and Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Schizophr Bull Open* 2021; 2(1):sgab002. r
55. Van den Oord EJCG, Xie LY, Zhao M, Campbell TL, Turecki G, Kähler AK et al. Genes implicated by a methylome-wide schizophrenia study in neonatal blood show differential expression in adult brain samples. *Mol Psychiatry* 2023 Apr 27. doi: 10.1038/s41380-023-02080-5. Online ahead of print.
56. Dixon TA, Muotri AR. Advancing preclinical models of psychiatric disorders with human brain organoid cultures. *Mol Psychiatry* 2023; 28: 83-95.

BIOMARKERS IN PSYCHIATRY - FROM ANIMAL MODELS TO CLINICAL RESEARCH

Nataša Petronijević

University of Belgrade, School of Medicine, Institute of Medical and Clinical Biochemistry, Belgrade

Investigations on brain tissue samples taken post-mortem and functional neuroimaging enable the study of pathophysiological mechanisms of psychiatric diseases but have numerous limitations. The main modalities of research and discovery of potential biomarkers of these diseases include animal models and in vitro research on human cells. Perinatal administration of phencyclidine (PCP) in rats blocks glutamatergic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and induces schizophrenia-like symptoms in humans. An animal model of maternal deprivation is based on exposure to stress in the early postnatal period that exhibits neurodegenerative effects.

Our research showed that in rats, perinatal PCP treatment causes long-term effects including disturbance of basal temperature, oxidative stress, decrease in the number of interneurons, changes in the synchronization of electrical activity in the brain, changes in mitochondria and the processes of apoptosis and autophagy, as well as a decrease in bone density. In the model of maternal deprivation, a redox balance disorder, a decrease in the number of individual subpopulations of interneurons, and the presence of changes in the cholinergic system in the brain were demonstrated.

Investigations of peripheral biomarkers on human samples showed changes in the kinetics of erythrocyte membranes Na,K-ATPase activity, an increase in homocysteine concentration in plasma, and disturbances in the level of adhesion molecules that participate in the cross-interaction between the central nervous and immune system.

Today, for the discovery and validation of potential biomarkers, the Multi-OMICS approach (genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) is increasingly used, which aims at the collective characterization and quantification of sets of biological molecules. The latest opportunities for research are three-dimensional organoids obtained by differentiating dermal fibroblasts of patients.

The progress of new technologies opens up the possibility to solve the complex puzzle of the pathophysiological mechanism of psychiatric diseases and enable early diagnosis and the development of effective therapeutics.

Keywords: schizophrenia, animal models, biomarkers

Проф. др Наташа Петронијевић
Институт за медицинску и клиничку биохемију
Медицински факултет Универзитета у Београду
Пастерова 2, 11000 Београд
natasapetronijevic@yahoo.com
natasa.petronijevic@med.bg.ac.rs

ЕКСТРАЛЕВАТОРНА АБДОМИНОПЕРИНЕАЛНА ЕКСЦИЗИЈА – МЕТОД ИЗБОРА У ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА СА НИСКИМ КАРЦИНОМОМ РЕКТУМА

Зоран Радовановић^{1,2}, Александар Ђермановић¹

¹Институт за онкологију Војводине, Клиника за хируршку онкологију, Сремска Каменица

² Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Нови Сад

Сажетак

Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија (ЕЛАПЕ) је хируршка техника која је индикована код оперативног лечења ниског карцинома ректума када очување сфинктера није могуће. У поређењу са конвенционалном абдоминоперинеалном ексцизијом (АПЕ) основне предности ЕЛАПЕ процедуре су мањи ризик од интраоперативне перфорације црева и позитивне циркумферентне маргине, одстрањење комплетне мускулатуре леватора и последично ниска стопа локалних рецидива што доводи до бољег онколошког исхода. У овом раду описали смо хируршку технику ЕЛАПЕ процедуре и резултате Института за онкологију Војводине. Кроз дискусију смо обрадили као посебне целине главне прогностичке факторе за интраоперативну перфорацију препарата, позитивну циркумферентну ресекциону маргину, релапс болести у смислу локалног рецидива и укупно преживљавање где смо представили и досадашње резултате објављених студија.

Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија има боље онколошке резултате у односу на конвенционалну абдоминоперинеалну ексцизију код болесника оболелих од карцинома ректума.

Кључне речи: карцином ректума, екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија, интраоперативна перфорација црева, позитивна циркумферентна маргина, локални рецидив

Увод

Кроз историју хирургије развој и увођење нових хируршких техника у оперативном лечењу ниског карцинома ректума као што је абдоминоперинеална ексцизија (АПЕ), предње ниска ресекција ректума (ЛАР) и тотална мезоректална ексцизија (ТМЕ) резултирали су нижом стопом рецидива, смањењем постоперативне уринарне и сексуалне дисфункције и општег побољшања стопе преживљавања [1-4].

Увођењем екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије у потрбушном (проне) положају постигла се нижа стопа рецидива, смањење интраоперативне перфорације црева, мања стопа позитивне циркумферентне маргине, боље укупно онколошко преживљавањем (ОС) и преживљавање без релапса болести (ДФС). Не мање значајна је чињеница да је крива учења младих хирурга овом захтевном хируршком техником бржа и квалитетнија. Посебна предност ове процедуре је код локално узнатредовалог ниског карцинома ректума са инфилтрацијом перианалне регије, вагине, капсуле простате и леватора ануса. До сада објављене студије ван Србије и региона су показале боље онколошке исходе у поређењу са стандардном АПЕ[5-9].

Перинеални приступ као саставни део хируршке технике се помиње у опису Ернеста Милеса 1908. године. У оригиналном опису се наводи да се перинеална фаза изводи у десном лагералном семи-проне положају [10]. Екстралеваторни приступ је такође описан пре 70 година од стране пољских хирурга под називом абдомино-сакрална ресекција[11, 12].

Почетком 21. века екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија (ЕЛАПЕ) као техника је промовисана и популаризирана од стране проф. Т. Холма из Универзитета у Каролинској, Шведска, и усвојена је углавном у Западној Европи [13].

Институт за онкологију Војводине је једина здравствена установа у Србији у којој се екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија (ЕЛАПЕ) у проне позицији користи као стандардна процедура у хируршком лечењу ниског и узнатредовалог карцинома ректума од 2011. године.

У Србији велики проблем представља неимплементиран скрининг програм за рано откривање колоректалног карцинома. Као резултат тога око 40% пацијената се дијагностикује у локално узнатредовалој фази болести. Карцином дисталног ректума са хируршког аспекта захтева ампутацију ректума, која је сама по себи веома захтевна, а код локално узнатредовалих карцинома ректума често доводи до интраоперативне перфорације препарата, позитивне циркумферентне маргине и Р1 па чак и Р2 статуса ресекционе маргине који су лоши прогностички фактори и

узроци раног релапса болести. Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума смањује могућност предходно наведених лоших прогностичких фактора [14].

Хируршка техника екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије

ЕЛАПЕ хируршка процедура има три фазе: абдоминална фаза, перинеална фаза и фаза реконструкције. Абдоминални део ЕЛАПЕ хируршке процедуре укључује тоталну мезоректалну ексцизију (ТМЕ) до сакро-кокцигеалног споја постериорно, нивоа семених везикула код мушкараца или форникса вагине код жена антериорно и латералних лигамената бочно. Након наведене ТМЕ следи извођење терминалне сигмоидостоме и парцијалног ослобађања оментума који се причврсти за препарат ректума. Перинеална фаза се изводи у потрбушном положају [Слика 1].

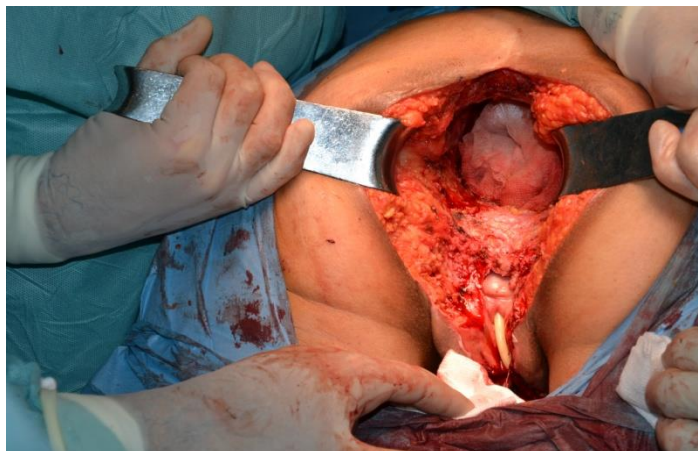


Слика 1. Болесник постављен у потрбушни положај (маркером обележен врх кокцигеалне кости и линија инцизије)

Након дисекције у екстралеваторној равни, спољашњи сфинктер и мишићи леватора су уклоњени у целости са ректумом и мезоректумом да би се створио цилиндрични препарат [Слика 2, 3].



Слика 2. Екстралеваторни приступ у проне позицији



Слика 3. Дефект перинеума након екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије

Врх кокцикса се уклања код одређених пацијената када није могуће адекватно приступити постериорно или уколико је исти инфилтрисан. Уклања се препарат ректума чиме оментум доспева у предео дефекта на перинеуму. Фаза реконструкције перинеума се изводи претходно мобилисаним оментумом, комбинацијом оментума са полипропиленском, композитном и биолошком мрежицом или мускуло-кутаним флаповима (глутеус максимус флап, ректус абдоминис флап или грацилис флап) [Слика 4]. Хирушка техника екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије има за резултат добијање цилиндричног препарата, одстрањење комплетне мускулатуре пода мале карлице и добијање масивног

цилиндричног препарата који обезбеђује хируршки радикалитет операције [Слика 5][15,16].



Слика 4. Реконструкција мрежицом



Слика 5. Цилиндрични препарат након операције

Резултати Института за онкологију Војводине

Институт за онкологију Војводине као стандарну методу локално узнатредовалог ниског карцинома ректума уводи екстралеваторну абдоминоперинеалну ексцизију 2011. године након едукативног програма једног хирурга у Унверзитету Каролинска у Шведској код професора Т. Холма. У периоду од 2011. до 2015. године оперисано је 40 болесника овом хирушком процедуром. Петогодишњи онколошки исходи оперисаних болесника објављени су 2021. године. Локално узнатредовали карцином ректума је имало 30 или 75% болесника (пТ3 и пТ4). Интраоперативну перфорацију препарата ректума је имало 20% пацијената. Позитивну циркумферентну маргину је имало 7,5% болесника [Табела 1]. Процењена

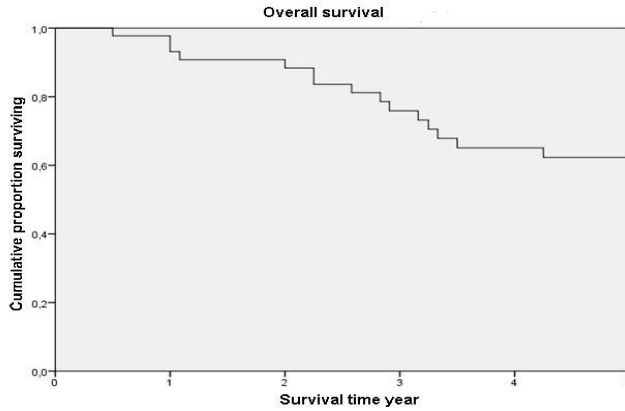
Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија

петогодишња кумулативна инциденца локалног релапса је 7% [Графикон 1]. Укупно петогодишње преживљавање је износило 62% [Графикон 2] [17].

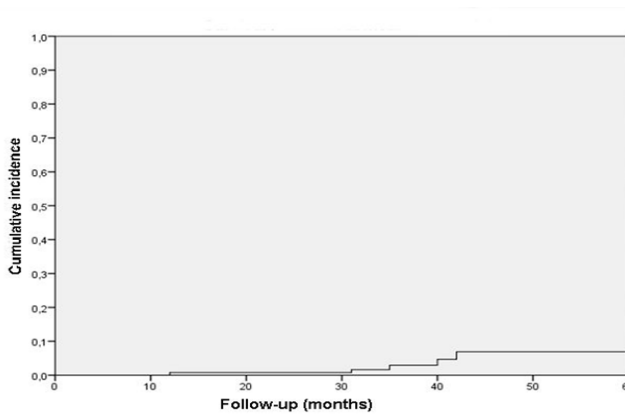
Табела 1. Патохистолошки налаз и статус циркуферентне ресекционе маргине и учесталост интраоперативне перфорације препарата ректума

	Преживели (n=21)	Умрли (n=19)	Укупно (n=40)
Т стадијум			
Комплетна регресија n (%)	1 (4.8)	-	1 (2.5)
pT1	1 (4.8)	-	1 (2.5)
pT2	4 (19.0)	4 (21.1)	8 (20)
pT3	12 (57.1)	12 (63.2)	24 (60)
pT4	3 (14.3)	3 (15.8)	6 (15)
Н стадијум n (%)			
N0	15 (71.4)	10 (52.6)	25 (62.5)
N1	5 (23.8)	7 (36.8)	12 (30)
N2	-	2 (10.5)	2 (5.0)
Nx	1 (4.8)	-	1 (2.5)
М стадијум n (%)			
M0	21 (100)	18 (94.75)	39 (97.5)
M1	-	1 (5.25)	1 (2.5)
Степен диференцијације n (%)			
Low-grade	17 (81.0)	12 (63.2)	29 (72.5)
High-grade	4 (19.0)	7 (36.8)	11 (27.5)
ЦРМ n (%)	2 (9.6)	1 (5.25)	3 (7.5)
ЦРМ+ИОП	1 (4.8)	-	1 (4.8)
ЦРМ+pT3	-	1 (5.25)	1 (4.8)
ЦРМ+pT4	2 (9.6)	-	2 (5.0)
ИОП n (%)	5 (23.8)	3 (15.8)	8 (20)
ИОП+после ЛАР	1 (4.8)	1 (5.25)	2 (5.0)
ИОП+pT3	3 (14.3)	3 (15.8)	6 (15.0)
ИОП+pT4	1 (4.8)	-	1 (2.5)
Стадијум болести n (%)			
Комплетна регресија	1 (4.8)	-	1 (2.5)
I	5 (23.8)	2 (10.5)	7 (17.5)
IIa	9 (42.9)	7 (36.8)	16 (40.0)
IIb	-	-	0 (0,0)
IIc	1 (4.8)	2 (10.5)	3 (7.5)
IIIa	3 (14.3)	5 (26.3)	8 (20)
IIIb	2 (9.5)	1 (5.3)	3 (7.5)
IIIc	-	1 (5.3)	1 (2.5)
IV	-	1 (5.3)	1 (2.5)

ЦРМ-циркуферентна ресекциона маргина; ИОП-интраоперативна перфорација препарата



Графикон 1. Инциденција локалних рецидива [17]



Графикон 2. Укупно преживљавање болесника [17]

Интраоперативна перфорација

Интраоперативна перфорација препарата (ИОП) ректума подразумева присуство или одсуство патолошке и јатрогене (узроковане хируршком техником) интраоперативне перфорације препарата током хирушке дискеције односно тоталне мезоректалне ексцизије који је значајан предиктивни фактор за настанак локалног рецива. Присуство интраоперативне перфорације препарата је повезано са ранијим релапсом болести у смислу локалног рецидива што смањује укупно онколошко преживљавање. Сматра се да неколико фактора доводи до перфорације препарата током хирургије као што су присуство претходне операције у

малој карлици, локално узнатредовао тумор, искуство хирурга, преоперативна радиотерапија локално узнатредовало карцинома ректума и карактеристике самог болесника. ЕЛАПЕ хирушком техником постиже се мањи број ИОП у односу на конвенцијалну ампултацију ректума. Разлог томе је екстралеваторни приступ чиме јатрогену перфорацију препарата сводимо на минимум [18-25].

У ретоспективној студији Ханиф и сарадника у групи од 72 болесника, 24 је подвргнуто ЕЛАПЕ хирушкој техници. ИОП су знатно више имали болесници подвргнути конвенционалној ампултацији ректума у односу на ЕЛАПЕ групу (0/8 ЕЛАПЕ наспрам 6/48 АПЕ) [26].

У мета анализи Зханга и сарадника објављеној 2017. године у којој је укључено 14 студија са 3342 учесника доказано је да је ЕЛАПЕ хирушка оперативна процедура повезана са 50% мање ИОП. Укупна стопа ИОП је била 18,5% у ЕЛАПЕ групи испитаника. (617/3342) [27].

У системском прегледу и мета анализи Неги и сарадника у којој је укључено 1736 испитаника у ЕЛАПЕ групи и 1320 у АПЕ групи доказано је да је ЕЛАПЕ приступ био повезан са значајно нижом стопом ИОП у односу на АПЕ [28].

Циркумферентна ресекциона маргина

Циркумферентна ресекциона маргина (ЦРМ) подразумева ресекциону маргину након тоталне мезоректалне ексцизије. Позитивна циркумферентна маргина представља присуство тумора на бочним странама препарата која је значајан предиктивни фактор за настанак локалног рецидива. Код ЕЛАПЕ хирушке технике се екстралеваторним приступом добија цилиндрични препарат у односу на препарат у облику пешчаног сата конвенционалном АПЕ чиме се смањује могућност раст тумора на бочним маргинама и присуство Р1 и Р2 ресекције што резултира бољим онколошким резултатима [29-34].

Студија Оерскова и сарадника указује на предност ЕЛАПЕ процедуре у добијању негативне циркумферентне маргине. Позитивна ЦРМ у групи пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником је износила 16% и била је повезана са туморима локализованим на предњој страни ректума [35].

Холм и сарадници у раду објављеном 2017. године су представили ЕЛАПЕ хирушку технику као нови концепт абдоминоперинеалне ексцизије и дали препоруку као методу избора за локално узнатредовале туморе (Т3 и Т4). Уклањање

екстралеваторне мускулатуре смањује присуство позитивне ЦРМ код локално узнапредовалих тумора ректума [36].

Хан и сарадници су у студији објављеној 2012. године показали да је у њиховом истраживању било статистички значајно мање болесника са позитивном ЦРМ у ЕЛАПЕ групи у поређењу са АПЕ групом (5,7% наспрам 28,1%, $p = 0,013$) [37].

Локални рецидив и укупно онколошко преживљавање болесника оперисаних ЕЛАПЕ хирушком техником

Локални рецидив након ампутације ректума представља један од најзначајнијих прогностичких фактора у смислу укупног онколошког преживљавања пацијената. Појава локалног рецидива представља и синоним за преживљавање без релапса болести. Локално узнапредовали карциноми ниског ректума имају процентуално већу могућност настанка локалног релапса болести које је такође узрочно-последично повезано са присуством претходно описане позитивне ЦРМ и ИОП у највећем броју случајева. ЕЛАПЕ хирушка техника због самог екстралеваторног приступа повезана је са мањим процентом присуства локалног рецидива и са бољим укупним онколошким преживљавањем болесника [38-42].

У мултицентричној студији Схена и сарадника објављеној 2020. године болесници који су подвргнути ЕЛАПЕ хирушкој процедури имали су статистички значајно дуже преживљавање без релапса болести и укупно преживљавање од болесника подвргнутих конвенционалној АПЕ процедури ($p = 0,028$, $p = 0,027$, ЕЛАПЕ 106 *vs.* АПЕ 88). Локална стопа рецидива је износила 3,80% наспрам 11,25% у корист ЕЛАПЕ хирушке технике [43].

Према Каплан-Мајер анализи, двогодишња локална стопа рецидива у студији Гувена и сарадника била је 8% (95% *CI*: 0,5-4,9) у АПЕ групи и 9,5% (95% *CI*: 0,8-5,2) у ЕЛАПЕ група ($p = 0,2$) [44].

Мета анализа Ју и сарадника, објављена 2013. године је показала да је локални рецидив у ЕЛАПЕ групи болесника био статистички значајно нижи него у АПЕ групи (*PE*: *RR* 0,32; 95% *CI* 0,14-0,74; $p = 0,008$) [45].

Закључак

Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија је метода избора за хирушко лечење болесника са локално узрапредовалим карциномом ректума због нижег процента интраоперативне перофорације препарата, позитивне циркумферентне маргине и ниже стопе локалних рецидива код болесника оперисаних ЕЛАПЕ хирушким техником. Онколошки резултати и преживљавање су такође бољи у односу на конвенционалну абдоминоперинеалну ексцизију ректума.

Литература

1. Shihab O, Brown G, Daniels I, et al. Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(1):53-6.
2. Maurer C, Z'Graggen K, Renzulli P, et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Brit J Surg* 2001; 88(11):1501-5.
3. Anderin C, Martling A, Hellborg H, et al. A population-based study on outcome in relation to the type of resection in low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(5):753-60.
4. Winter D. Extralevator abdominoperineal resection for low rectal cancer. *Arch Surg* 2010;145(9):811. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.174>.
5. Han J, Wang Z, Wei G, et al. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. *Am J Surg* 2012; 4(3):274-82.
6. Xiao H, Huang R, Li X, Wang Z. Laparoscopic versus open extralevator abdominoperineal excision for lower rectal cancer: A retrospective cohort study in single institute. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 2021; 31(1):716
7. Holm T, Ljung A, Häggmark T, et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Brit J Surg* 2007; 94(2):232-8.
8. West N, Anderin C, Smith K, et al. Multicenter experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Brit J Surg* 2010; 97(4): 588-99.
9. Carpelan A, Karvonen J, Varpe P, et al. Extralevator versus standard abdominoperineal excision in locally advanced rectal cancer – a retrospective study with long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33(4):375-81.

10. Campos F. The life and legacy of William Ernest Miles (1869-1947): A tribute to an admirable surgeon. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2013; 59(2):181-5.
11. Koszarowski T, Qotkowski K, Oszacki J. Surgical treatment of rectal carcinoma. *Pol Przegl Chir* 1956; 28:745-52 [in Polish].
12. Koszarowski T. Evaluation of indications and results of various operative procedures used for the surgical treatment of rectal cancer. *Pol Przegl Chir* 1964; 36:315-24
13. Shihab O, Heald R, Holm T, et al. A pictorial description of extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Color Dis* 2012; 14(10):e655-e660.
14. De Nardi P, Summo V, Vignali A, et al. Standard versus extralevator abdominoperineal low rectal cancer excision outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 169 SAJS VOL. 59 NO. 4 DECEMBER 2021 *Oncol.* 2015; 22(9):2997-3006.
15. Tao Y, Han J-G, Wang Z-J. Extralevator abdominoperineal excision for advanced low rectal cancer: Where to go. *World J Gastroenter* 2020; 26(22):3012-23.
16. Hawkins AT, Albutt K, Wise PE, Alavi K, Sudan R, Kaiser AM, Bordeianou L. Abdominoperineal resection for rectal cancer in the twenty-first century: Indications, techniques, and outcomes. *J Gastrointest Surg* 2018; 22(8):1477-87.
17. Đermanović A, Radovanović Z, Lukić D, Đurić M, Kresoja M, Golijanin D. Extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer: oncological outcome after five-year follow-up. *S Afr J Surg* 2021; 59(4):164-8.
18. Rocco B, Giorgia G, Simone A, Tommaso C, Mattia S, Stefano T, et al. Rectal perforation during pelvic surgery. *European Urology Open Science* 2022; 44:54-9.
19. Shen Z, Bu Z, Li A, Lu J, Zhu L, Chong CS, et al. Multicenter study of surgical and oncologic outcomes of extra-levator versus conventional abdominoperineal excision for lower rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46(1):115-22.
20. Graney MJ, Graney CM. Colorectal surgery from antiquity to the modern era. *Dis Colon Rectum* 1980; 23(6):432-41.
21. Miles WE. The radical abdomino-perineal operation for cancer of the pelvic colon. *Brit Med J* 1910; 11:941-3
22. Miles WE. The Present Position of the Radical Abdomino-Perineal Operation for Cancer of the Rectum in Regard to Mortality and Post-operative Recurrence. *Proc R Soc Med* 1931; 24(7):989-91
23. Mayo WJ. The Radical Operation for Cancer of the Rectum and Rectosigmoid. *Ann Surg.* 1916; 64(3):304-10. 5. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet (London, England).* 1993;341(8843):457-60

24. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* (London, England). 1986;2(8514):996-9
25. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40
26. Hanif Z, Bradley A, Hammad A, Mukherjee A. Extralevator abdominoperineal excision (Elape): A retrospective cohort study. *Ann Med Surg* 2016;10:32-5.
27. Zhang Y, Wang D, Zhu L, Wang B, Ma X, Shi B, et al. Standard versus extralevator abdominoperineal excision and oncologic outcomes for patients with distal rectal cancer. *Medicine* 2017; 96(52): e9150.
28. Negoii I, Hostiuc S, Paun S, Negoii RI, Beuran M. Extralevator vs conventional abdominoperineal resection for rectal cancer – a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2016; 212(3):511-26.
29. Pai VD, Engineer R, Patil PS, Arya S, Desouza AL, Saklani AP. Selective extra levator versus conventional abdomino perineal re section: experience from a tertiary-care center. *J Gastroint Oncol* 2016; 7(3):354-9
30. Robles Campos R, Garcia Ayllon J, Parrila Paricio P, Cifuentes Tebar J, Lujan Mompean JA, Liron Ruiz R, et al. Management of the perineal wound following abdominoperineal resection: prospective study of three methods. *Br J Surg* 1992; 79(1):29-31.
31. Smedh K, Sverrisson I, Chabok A, Nikberg M, Group HACS. Hartmann's procedure vs abdominoperineal resection with intersphincteric dissection in patients with rectal cancer: a randomized multicentre trial (HAPIrect). *BMC Surg* 2016; 16(1):43.
32. Chambers SK, Meng X, Youl P, Aitken J, Dunn J, Baade P. A five-year prospective study of quality of life after colorectal cancer. *Qual Life Res* 2012; 21(9):1551-64.
33. George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011; 29(28):3753-60.
34. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomized trials. *Radiother Oncol* 2006; 80(1):4-12.
35. Oerskov KM, Bondeven P, Laurberg S, Hagemann-Madsen RH, Christensen HK, Lauridsen H, et al. Postoperative MRI findings following conventional and extralevator abdominoperineal excision in low rectal cancer. *Front Surgery* 2021;8.
36. Holm T. Abdominoperineal excision: Technical challenges in optimal surgical and oncological outcomes after abdominoperineal excision for rectal cancer. *Clin Colon Rect Surg* 2017; 30(05):357-67.

37. Han JG, Wang ZJ, Wei GH, Gao ZG, Yang Y, Zhao BC. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. *Am J Surg* 2012; 204(3):274-82.
38. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemo radiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD008368
39. Abraha I, Aristei C; Palumbo I, et al and Cochrane Colorectal Cancer Group. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2): CD002102.
40. Benson AB 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Cooper HS et al. Rectal Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(6):719-28
41. Tao Y, Han J-G, Wang Z-J. Extralevator abdominoperineal excision for advanced low rectal cancer: Where to go. *World J Gastroent* 2020; 26(22):3012-23
42. Shen Y, Yang T, Deng X, Yang J, Meng W, Wang Z. Pelvic peritoneum reconstruction using the bladder peritoneum flap in laparoscopic extralevator abdominoperineal excision. *Medicine* 2020; 99(25).
43. Shen Z, Bu Z, Li A, Lu J, Zhu L, Chong CS, et al. Multicenter study of surgical and oncologic outcomes of extra-levator versus conventional abdominoperineal excision for lower rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46(1):115-22.
44. Güven HE, Aksel B. Is extralevator abdominoperineal resection necessary for low rectal carcinoma in the neoadjuvant chemoradiotherapy era? *Acta Chir Belg* 2019; 120(5):334-40.
45. Yu H-C, Peng H, He X-S, Zhao R-S. Comparison of short- and long-term outcomes after extralevator abdominoperineal excision and standard abdominoperineal excision for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorect Dis* 2013; 29(2):183-91.

EXTRALEVATOR ABDOMINOPERINEAL EXCISION - PREFERRED SURGICAL PROCEDURE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOW RECTAL CANCER

Zoran Radovanović^{1,2}, Aleksandar Đermanović¹

¹Oncology Institute of Vojvodina, Department of Surgical Oncology, Sremska Kamenica

²University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

Extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) is a surgical technique indicated for the operative treatment of low rectal cancer when preservation of the sphincter is not possible. Compared to conventional abdominoperineal excision (APE), the main advantages of the ELAPE procedure are a lower risk of intraoperative bowel perforation and positive circumferential margin, removal of the entire levator ani musculature and, consequently, a low rate of local recurrence, which leads to a better oncological outcome. In this paper, we have described the surgical technique of the ELAPE procedure and the published results of the Oncology Institute of Vojvodina. Through the discussion, we processed the main prognostic factors intraoperative bowel perforation, positive circumferential resection margin, local recurrence and overall oncological survival.

Extralevator abdominoperineal excision has better oncological results compared to conventional abdominoperineal excision in patients with rectal cancer.

Keywords: rectal cancer, extralevator abdominoperineal excision, intraoperative bowel perforation, positive circumferential margin, local recurrence

Проф. др Зоран Радовановић
Балзакова 49
21000 НовиСад
radovzoran@gmail.com

САВРЕМЕНА ХИРУРГИЈА БЕНИГНИХ ОБОЉЕЊА ГОРЊЕГ ДИГЕСТИВНОГ СИСТЕМА

Александар П. Симић

*Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд
Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за дигестивну
хирургију - Прва хируршка, Београд*

Сажетак

Кроз историју хирургије, увођење нове процедуре увек је представљало велики изазов и често је било оптерећено високим очекивањима и жељом да се пруже бољи начини лечења за постојећа обољења. Увођење минимално инвазивне хирургије, пре више од три деценије, је значајно допринело напретку рутинских хируршких процедура, пре свега, у контексту побољшања комфора за хирурге и болеснике, скраћења постоперативног опоравка и одсуства осећаја бола.

Циљ ове студије је био да се прикаже методологија увођења, изводљивости и резултата минимално инвазивне хирургије у лечењу бенигних обољења горњег дигестивног система у високо специјализованом центру. Студија је спроведена од марта 2010. до јануара 2023. године, на VI одељењу Клинике за дигестивну хирургију - Прва хируршка, Универзитетског клиничког центра Србије у Београду. Укључени су свеобухватни подаци о преоперативној дијагностици, хируршким процедурама, као и резултатима праћења.

У студију је укључено укупно 846 болесника са бенигним обољењима горњег дигестивног тракта. Гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), херније хијатуса једњака и ахалазија су били најчешће индикације за хируршко лечење. Минимално инвазивна антирефлуксна хируршка процедура је начињена код укупно 515 болесника: код 246 (29,07 %) болесника због ГЕРБ, код 172 (20,33 %) због велике херније хијатуса и због интрагаторакално позиционираног желуца код 97 (11,4%) болесника. Због поремећаја моторике једњака оперисано је укупно 300 болесника, од којих 281 (33,2%) због ахалазије. Мање учестале индикације за минимално инвазивно хируршко лечење имао је 31 (3,66%) оперисани болесник: дијафрагмалну хернију, волвулус желуца, езофаго-бронхијалну фистулу, лејомиом једњака или је учињена ревизиона процедура. У целокупној групи оперисаних болесника није било конверзија у отворене процедуре. Једна перфорација мукозе једњака је детектована интраоперативно код болесника са ахалазијом, који је претходно ендоскопски дилатиран. Две реоперације су извршене због крварења са места порта. Рани резултати праћења су били изузетно задовољавајући и детаљно су приказани за сваку групу болесника.

Увођење и вишегодишње спровођење минимално инвазивне хирургије за лечење бенигних обољења у високо специјализованом центру за хирургију горњег

Савремена хирургија бенигних обољења горњег дигестивног система
дигестивног тракта, може се постићи уз веома ниску инциденцу компликација и изузетно задовољавајуће функционалне резултате.

Кључне речи: минимално инвазивна хирургија, гастроезофагеална рефлуксна болест, хернија хијатуса једњака, ахалазија

Увод

Историја хирургије обухвата различите временске периоде, почев од праисторије преко средњег до последња два века, када су наука и хирургија оствариле значајну интеракцију која је довела до револуционарних промена на пољу хирургије. Примарни фокус хирургије као науке увек је био усмерен на спашавање и/или унапређење квалитета живота болесника. Међутим, у последњих 20 година, у фокусу хирургије је минималистички приступ, тј. смањење инвазивности оперативних процедура, како би се постигао исти циљ. У хирургији, увођење нове процедуре увек представља изузетан изазов, који је често оптерећен високим очекивањима и жељом да се пружи квалитетнија и боља решења за постојећа обољења.

Увођењем минимално инвазивне хирургије свакако је поштовано једно од основних постулата Алберта Ајнштајна “начинити мање како би се постигло више”. Овакав хируршки приступ омогућава бројне значајне предности, при чему се истичу боља визуелизација анатомских структура током оперативног захвата, смањење дужине хоспитализације, одсуство или минимализација постоперативног бола, раније успостављање радне способности, смањење здравствених трошкова, смањена учесталост поновног јављања болести, као и бољи свеукупни исходи у поређењу са отвореним приступом. Смањење дужине хоспитализације је кључна предност минимално инвазивног приступа, с обзиром да омогућава бржи опоравак болесника и скраћивање времена проведеног у болници. Ова предност значајно доприноси побољшању квалитета живота болесника, као и смањењу ризика од инфекција и компликација повезаних са дужим боравком у болничким условима. Осим тога, студије су показале да ова врста хирургије може пружити једнако добре или чак боље дугорочне исходе и смањење ризика од поновног јављања болести у поређењу с отвореним хируршким приступом. Раније успостављање радне способности такође чини битан аспект минимално инвазивне хирургије, јер бржи повратак болесника њиховим свакодневним активностима позитивно утиче на болеснике, али и на друштво у целини, пошто значајно смањује економске трошкове лечења. Оптимизација периперативног лечења кроз минимално инвазивну хирургију и

протоколе убрзаног опоравка након операције, значајно је побољшала краткорочне и дугорочне резултате у хирургији бенигних обољења горњег дигестивног система [1-4].

Развој нове технологије и примена минимално инвазивне хирургије у последње две деценије су, између осталог, променили и протоколе лечења бенигних обољења једњака. Данас је евидентно да минимално инвазивна хирургија има значајан утицај на лечење бенигних болести једњака, представљајући једну од највећих промена у савременој хируршкој пракси. Напредак у минимално инвазивној хирургији је имао кључну улогу у побољшаном лечењу гастроезофагеалне рефлуксне болести (ГЕРБ), великих хернија хијатуса, као и поремећаја мотилитета једњака. Ова обољења, која могу довести до озбиљних компликација, захтевају понекад изузетно комплексно хируршко лечење, а минимално инвазивни приступ је пружио велике предности у овим случајевима [5, 6]. Са све већим бројем изведених процедура, доступни су и дугорочни подаци који омогућавају детаљнију анализу метода и резултата, као и смањења непосредних и одложених постоперативних компликација, у поређењу са отвореним приступом [7]. Упркос незадрживом напретку савремене хирургије, пре свега у правцу роботске хирургије као и ендоскопске хирургије кроз природне отворе, минимално инвазивна хирургија се данас, још увек, сматра "златним стандардом" у лечењу већине бенигних обољења горњег дигестивног система [8, 9].

Ова студија има за циљ да представи дугогодишње искуство хируршког тима високо специјализоване установе у примени минимално инвазивног приступа за лечење бенигних болести једњака. У њој ће бити анализирано 846 узастопних болесника обухватајући процесе дијагностике, примењене хируршке технике, интраоперативне потешкоће, као и краткорочне и дугорочне резултате у погледу анатомских и функционалних параметара.

Методe

Приказани су резултати оперативног лечења 846 узастопних болесника са бенигним обољењима горњег дигестивног тракта, који су од марта 2010. до јануара 2023. године оперисани на VI одељењу Клинике за дигестивну хирургију - Прва хируршка, Универзитетског клиничког центра Србије у Београду. Након потписивања пристанка на планирани хируршки протокол, болесници су унети у претходно формирану специјалну проспективну базу података, која је садржала детаље о изведеном поступку (његово трајање, компликације и техничке детаље), као и опште информације, демографске податке и резултате

преоперативних дијагностичких тестова. Нису коришћени специфични критеријуми за искључивање. Минимално инвазивна хирургија за ГЕРБ, велике херније хијатуса једњака и ахалазију биће детаљно анализирана, с обзиром да је 796 (94,1%) болесника лечено услед ових обољења. Међутим, имајући у виду чињеницу да је наш центар специјализован за минимално инвазивну хирургију свих бенигних обољења горњег дигестивног тракта, такође ће бити поменути и хирургија за мање честа стања као што су епифренични медиоторакални дивертикулуми, желудачни волвулус, Моргањи хернија, трахео-езофагеалне фистуле, леиомиоми једњака и ревизиона лапароскопска хирургија.

Дијагностика

Иако је већина болесника претходно прошла неке дијагностичке тестове у другим болницама, након пријема је увек спроведена комплетна дијагностика, у складу са протоколима наше установе, користећи добро дефинисане алгоритме за свако специфично стање. Оваква дијагностика је укључивала клиничку процену и детаљан преглед медицинске историје болесника, радиографију са баријумом и флексибилну ендоскопију горњег дигестивног тракта за све болеснике. Након тога, код болесника са сумњом на постојање ГЕРБ начињена је 24-часовна рН-метрија са / или без импеданце, као и стационарна манометрија једњака у складу са специфичним дијагностичким критеријумима. Поред претходно поменутих дијагностичких тестова, код болесника са великим хернијама хијатуса једњака, или постојањем сумње на псеудоахалазију, рутински је спроведена компјутеризована томографија (ЦТ) грудног коша и абдомена. Након операције, сви болесници су подвргнути контролној контрастној радиографији једњака и гастро-дуоденума, са баријумским контрастом, када се обраћала пажња на езофаго-гастрични прелаз у фронталном и латералном положају, као и брзину пражњења једњака (временски дефинисана радиографија једњака).

Пре доношења одлуке о оперативном лечењу, посебна пажња је усмерена на два стања која се често јављају код болесника са ГЕРБ: рефлуксни езофагитис и Баретов једњак. Рефлуксни езофагитис је обично дефинисан симптомима у виду горушице или бола, са ерозијама (ерозивна рефлуксна болест – ЕРД) или без ерозија (неерозивна рефлуксна болест – НЕРД), јер је ова подела имала значајан утицај на тип оперативног поступка. Присуство ерозија на иницијалном ендоскопском прегледу, дефинисано Лос Анђелес (ЛА) класификацијом, захтева преоперативно лечење инхибиторима протонске пумпе (ИПП) и прокинетикама по претходно временски дефинисаном протоколу. Код неерозивног облика,

увек је спровођена 24-часовна рН-метрија са / или без импеданце, ради потврде присуства желудачног садржаја у једњаку и искључивања других стања која могу изазвати симптоме горушице. На иницијалном ендоскопском прегледу горњег дигестивног тракта, рутински смо користили специјалне технолошке методе визуелизације измењеног епитела дисталног једњака за откривање Барет-овог једњака. Након дијагностиковања суспектног цилиндричног метапластичног једњака, исти је оцењиван према Прашким критеријумима Ц и М, и потврђен биопсијским узорцима у складу са протоколом за биоптирање Барет-овог једњака.

Код болесника са ахалазијом, радиографија и ендоскопија горњих партија дигестивног тракта, а по потреби ЦТ, нам је помогла да искључимо друге узроке дисфагије. Код њих је такође рађена и стационарна манометрија уз помоћ четворолуменског катетера са отворима удаљеним 5 цм и развојеним под углом од 90 степени. Ово је било посебно корисно у раним фазама болести или када су други дијагностички тестови импоновали као уреан налаз. Налаз истовремених перисталтичких таласа са углавном сниженим амплитудама у телу једњака, праћених ослабљеном релаксацијом доњег езофагеалног сфинктера (ДЕС) био је сугестибилан на дијагнозу ахалазије.

Специфични хируршки аспекти

Одлука за оперативно лечење, као и одлука о типу процедуре за свакаког појединачног болесника, доношена је у складу са најновијим смерницама у хирургији бенигних обољења једњака. У оваквим ситуацијама посебна пажња је посвећена индивидуалном приступу, с обзиром да се функционални аспекти могу значајно разликовати код болесника са истом дијагнозом [10].

Хирургија гастроезофагеалне рефлуксне болести

Пошто се портови поставе у одговарајуће позиције, оперативни поступак се започиње отварањем хепато-гастричног лигамента изнад и испод хепатичне гране предњег вагалног нерва. Ова грана је сачувана увек када је то било технички изводљиво. Након идентификације десног круса хијаталног отвора на дијафрагми, прави се инцизија на френоезофагеалној мембрани, и по уласку у медијастинум плеура се одваја од једњака методом тупе дисекције. Потом се наставља дисекција десног круса пут дистално све до његовог укрштања са левим крусом. Како бисмо безбедно идентификовали леви крус, предње укрштање кресева се тупо ретражује

према горе, а једњак се повлачи ка десно и доле. Након што је леви крус идентификован, започиње се са дисекцијом која иде све Хисовог угла. Када је постигнута комплетна експозиција крусева, са десне стране болесника се прави отвор између једњака и крусева. Кроз порт са леве стране хирурга, уводи се хватаљка која се пажљиво провлачи иза једњака а испред крусева, да би се потом као ретрактор једњака пласирала претходно увијена газа. Након тога, врши се дисекција дисталног дела једњака у медијастинуму, како би се добила његова адекватна интраабдоминална дужина (медијастиналан дисекција једњака тип II). По завршетку медијастиналне мобилизације једњака, начини се дисекција фундуса желуца. Велика кривина желуца се дисецира суспендовањем гастроспленичног оментума и постепеним пресецањем кратких желудачних артерија према горе, све док десни крус и лобус каудатус јетре нису видљиви са леве стране. Када је мобилизација фундуса завршена, даљом дисекцијом постериорног аспекта крусева, ка декусацији, ствара се широк простор иза једњака где ће касније бити провучен фундус желуца у циљу формирања фундопликационе манжетне. За завараче отвора на дијафрагми (крурорафија), користи се монофиламентни конач 0 или 2-0, са почетком од саме декусације, и пласирањем још три или четири укрштена шавва пут проксимално, у размаку од по 1 цм. Након што се хијатус једњака затвори до адекватне величине, задњи део фундуса се хвата и провлачи са леве на десну страну иза једњака како би се формирала фундопликација, уз пажљиво праћење геометрије фундуса. Фундопликација се увек поставља изнад Белсеујевог масног јастучића и не сме бити дужа од 2 до 2,5 цм. За креирање фундопликације у циљу формирања Нисенове фундопликације користе се три појединачна шавва од 2-0 монофиламентног конца, при чему се првим шавом хвата мишић једњака, а средњи шав је формиран у облику слова "U". Код појединих болесника, пласира се још један појединачни шав између горњег дела десног/ и левог круса и фундопликационе манжетне, у циљу обезбеђивања адекватне анатомске позиције саме манжетне. На крају процедуре, рутински се дренира лева субфренична регија. У циљу обезбеђивања адекватне хемостазе, инструменти и портови се уклањају под директном визијом камере, како би се евентуално крварење са места портова на време приметило и санирало.

Хирургија великих хернија хијатуса једњака

Када су портови постављени у одговарајућем положају, поступак започињемо репозицијом желуца и осталих органа позиционираних у грудном кошу. Када су сви органи у абомену, дисекција гастрохепатичног лигамента почиње као код хирургије ГЕРБ. Након експозиције десног

круса, перитонеум до њега се пресеца, а медијастинална плеура се тупо дисецира и одваја од килне кесе. Потом се наставља дисекција десног круса према доле све до његовог укрштања (декусације) са левим крусом. Адекватна експозиција левог круса је неопходна и већ је претходно описана. Након што је леви крус идентификован, започиње се са дисекцијом која иде све до Хисовог угла. Оперативна процедура се даље наставља према претходно описаном протоколу при чему је неопходно напоменути да је комплетно репонирање килне кесе из грудног коша од изузетне важности како би се смањио проценат рехернијације. Процедура затварања хијатуса је идентична, као код претходно описане Нисенове фундопликације, с тим да је некада неопходно модификовати крурорафију како би се очувала правилна осовина једњака, с обзиром да су присутни веома велики отвори на дијафрагми. У оваквим случајевима се ради такозвана мултидирекциона, бимодална или тримодална, крурорафија. Код бимодалне крурорафије, након постављања првог шава, непосредно изнад декусације, врши се суспендовање левог круса са два појединачна шава, с обзиром да је он код великих хернија хијатуса често јако издужен [11]. Код хернија хијатуса једњака по типу „*upside down stomach*” често и бимодална крурорафија није довољна, а постављање додатних шавова иза једњака би довело до значајне девијације осовине и тако компромитовало постоперативно пражњење једњака. У оваквим случајевима врши се и предња крурорафија појединачним шавовима, тако да технички ови болесници имају “тримодалну” крурорафију тј. предњу, задњу и леву. Код ових операција крурорафија представља један од кључних момената оперативне процедуре. Потребно је проценити адекватан начин репарације крусеве којим се неће угрозити постоперативна пасажа једњака, с обзиром да су велике херније хијатуса једњака, у највећем броју случајева, удружене са одређеним степеном поремећаја мотилитета једњака и атонијом желуца. По завршетку крурорафије и мобилизацији фундуса, фундус се провлачи ретроезофагеално и на стандардан начин се најчешће формира фундопликациона манжента по Тупеу са 8 монофиламентних појединачних шавова 2-0 (4 са десне и 4 са леве стране фундопликације). Најпроксималнијим шавом се поред зида једњака фиксира и крус са одговарајуће стране. Операција се завршава дренажом левог субфренијума и провером хемостазе.

Како бисмо експонирали план за десни дијафрагмални крус, оперативна процедура почиње дисекцијом хепатогастричног лигамента изнад хепатичне гране вагалног нерва. Након тога врши се дисекција предњег припоја френозофагеалног лигамента, уз велику пажњу да се не оштете латерални и постериорни делови лигамента (ограничена хијатална дисекција (енг. *Limited Hiatal Dissection -LHD*) [12]. Након експонирања предње површине зида једњака, Белсејево масно јастуче се ослобађа са леве на десну страну, а предњи вагусни нерв се пажљиво одваја од зида једњака према десно. У циљу припреме плана за миотомију, уклања се дисталних 6-8 цм адвенгицијалног слоја једњака. Почевши од нивоа 1-2 цм изнад Хисовог угла, или препостављеног езофаогастричног прелаза, мишићни слој се тупо дисецира, нежно раздваја грасперима. Како би се минимализовао ризик од перфорације, субмукозни слој треба да се експонира на једном месту пре него што се раздвајање мишића једњака настави пут проксимално и дистално. Када се прикаже мукоза, миотомија се наставља маказама у кранијалном смеру. Када је миотомија на једњаку довољно дуга, у просеку око 10 цм, исти поступак се наставља пут дистално хватањем и раздвајањем слојева мишића на нивоу кардије. Преостали *sling* и *clasp* мишићни снопови се оштром дисекцијом пресецају и тиме се комплетира миотомија. Никада не користимо термичке уређаје током миотомије, јер верујемо да би повећали ризик од перфорације слузнице. У случају крварења из мишића једњака хемостаза се у највећем броју случајева постиже директном компресијом газом нагопљеном разблаженим раствором адреналина, док се шавови или клипсеви могу користити за заустављање израженијег крварења. По завршетку миотомије изводи се антирефлуксна процедура, која, у нашем случају, представља избор између два модалитета: предње парцијалне фундопликације по Дору или реконструкције Хисовог угла тј. езофаго-френо-фундопексије по Лортат-Јакобу. Делимична предња фундопликација према Дору се изводи са обе стране миотомије тако да први ред чине четири појединачна шавова (на левој страни). Проксимални шав обухвата желудачни фундус, леви крус и мишићни део тела једњака, док остала три укључују само фундус и леву страну миотомије. Други ред (обично састављен од четири шавова) се затим поставља на десној страни између фундуса и десне стране миотомије, при чему два највиша шавова укључују десни крус. У случајевима са изузетно малим фундусом, неопходно је претходно учинити мобилизацију пресецањем кратких гастричних судова. Езофаго-френо-фундопексија подразумева само један ред шавова, најчешће четири, који се постављају на сличан начин као први ред шавова код Дорове фундопликације.

У хируршком протоколу за болеснике са дифузним спазом коришћен је торакоскопски приступ. Иницијално је болесник на операционом столу постављен у “семи-проне” позицију, након чега је на задњој аксиларној линији, у VII међуребарном простору, пласиран порт за камеру. Потом су под директном визијом пласирана још два радна порта, на местима која су зависила од анатомских карактеристика грудног коша болесника, али пазећи да се добије задовољавајућа триангулација са позицијом камере. По експозицији једњака и уздужним пресецањем висцералне плеуре тупом методом уз помоћ два граспера и маказа начини се дуга миотомија, са почетком од 2 цм дистално од лука вене азигос па све до кардије. Операција се завршава торакалном дренажом.

Код болесника са медиоторакалним дивертикулумом постављање болесника и пласирање портова је исто као код оних са дифузним спазмом. По ослобађању целог дивертикулума и препарацији врата дивертикулума, начини се дивертикулектомија ендоскопским линеарним стаплером, а потом и дуга езофагеална миотомија на претходно описан начин. Када су у питању болесници са епифреничним дивертикулумом, користили смо лапароскопски приступ, са позицијом портова и болесника као што је описано за велике херније хијатуса једњака. Након дисекције хепатогастричног лигамента и тупог уласка у хијатус испред десног круса, начини се експозиција и одвајање дивертикулума од осталих структура. Потом се начини дивертикулектомија ендоскопским линеарним стаплерима (под директном контролом ендоскопа и визуелизацијом стаплерске линије из лумена једњака), а након тога езофагокардиомиотомија на стандардан начин, са неком од парцијалних антирефлуксних процедура.

Код болесника са Моргањијевом хернијом након пласирања портова за лапароскопију, на претходно описан начин, учињена је репозиција органа из грудног коша, а потом сатура дефекта и пластика дијафрагме двокомпонентном мрежицом. Код болеснике са гастроинтестиналним стромалним тумором желуца спроводи се лапароскопска екстрамукозна, ивична, ресекција са сатуром. Метода предње гастропексије по Нисену коришћена је за болеснике са волвулусом желуца. За лечење болесника са трахеобронхијалном фисулом користили смо торакоскопски приступ. Након пласирања портова, идентификације и препарисања фистулозног канала од околних струкура, начињена је ресекција истог ендоскопским линеарним стаплерима, а након тога сатура мишића једњака појединачним шавовима. Лејомиом једњака је торакоскопски екстрипиран без отварања мукозе.

Назогастрична сонда се рутински пласира интраоперативно и обично се уклања неколико сати након операције, а болесници остају у болници у просеку 48 сати. Интравенски аналгетици се користе како би се ефикасно контролисао бол, а по потреби се примењују интравенски антиеметици како би се зауставила мучнина и повраћање, а самим тим и смањила анксиозност. Дан након операције, обично се спроводи контролна контрастна радиографија једњака и гастро-дуоденума једним контрастом (гастрографин). Да би се адекватно проценила позиција и функционалност фундопликације, евентуална хернијација или дисрупција, као и потенцијални интраоперативни пропусти, езофагограм се увек изводи у антеропостериорном положају са латералном експозицијом. Првог постоперативног дана уводи се дијета са бистрим течностима, а следећег јутра дијета са меком храном. Другог постоперативног дана, болесници се отпуштају кући са предефинисаним упутствима да следе дијететски режим са кашастом храном током 2-4 недеље. Редовне амбулантне контроле болесницима се заказују након 4 недеље, 3 месеца, 6 месеци, а затим једном годишње, до треће године од операције.

Резултати

Ово клиничко испитивање обухватило је 846 болесника оперисаних минимално инвазивном хируршком процедуром због бенигних обољења горњег дигестивног система. Појединачно, су представљени случајеви из три највеће групе болесника, као и резултати појединих операција код групе болесника са ретком патологијом.

Минимално инвазивна антирефлуксна хирургија

Код укупно 515 болесника (60,87%) је начињена минимално инвазивна антирефлуксна хируршка процедура. Код 246 (47,7%) је постављена дијагноза ГЕРБ, 172 (33,39%) је имало хернију хијатуса једњака мешовитог типа, док је код 97 (18,83%) болесника комплетан желудац био позициониран интраторакално („*upside down stomach*“).

Гастроезофагеална рефлуксна болест

Током посматраног периода, 246 болесника (47,7 %), просечне животне доби 47 година (од 23 до 67 година), је оперисано због ГЕРБ.

Најчешће индикације за операцију су биле узнапредовала рефлуксна болест са компликацијама, екстраезофагеални симптоми и неуспех медикаментозног лечења. Преоперативним дијагностичким тестовима је потврђено да је 231 болесник (93,9 %) имао аксијалну хернију хијатуса једњака или тип I, од којих је 170 имало хијатус херније пречника већег од 3 цм. Рефлуксни езофагитис, дефинисан ЛА класификацијом, био је присутан код 179 болесника (72,7%): ЛА градус А код 94 (52,6%), градус Б код 33 (18,4%) и градус Ц код 22 болесника (12,3%). Са различитим степеном стенозе дисталног једњака пептичне етиологије, 30 болесника (16,7%) је имало ГЕРБ градус Д према ЛА класификацији. Од ових 30, 24 болесника су једном или више пута подвргнута преоперативним ендоскопским балон дилатацијама.

Према Прашкој класификацији, Баретов једњак је био присутан код 106 болесника са претходном патохистолошком потврдом, са просечном Ц дужином од 2,1 цм и Мод 3,7 цм. Патохистолошки налаз интестиналне метаплазије био је присутан код 78 (73,5%) болесника, док је 28 (26,5%) имало дисплазију ниског степена. Сви болесници са Баретовим једњаком подвргнути су ендоскопској радиофреквентној аблацији (РФА) пре, током или после операције. Комбинован приступ РФА и фундопликација, у истом оперативном акту, је начињена код 18 (16,98%) болесника и код свих је као антирефлуксна процедура урађена Нисенова фундопликација. Неадекватна функција доњег езофагеалног сфинктера (ДЕС), која је окарактерисана као средњи притисак у мировању мањи од 6 мм живе и укупна дужина ДЕС мања од 2 цм, била је најчешћа функционална абнормалност у групи болесника са ГЕРБ и овакав налаз био је присутан код 218 (88,6%) болесника. Просечан преоперативни притисак ДЕС је био $4,9 \pm 3,1$ мм живе, а просечна укупна дужина $1,3 \pm 0,8$ цм. Поремећај мотилитета тела једњака у овој групи болесника је дијагностикован код 115 (46,7%) болесника. Код 67 болесника који нису имали ендоскопске знаке езофагитиса узокваног рефлуксом преоперативна 24-часовна *pH*-метрија је спроведена код 43, а 24-часовна *pH*-метрија са импенданцом код 24 (64,17%) болесника. У овим случајевима, средња вредност композитног ДеМестер скорабиле је $42,3 \pm 17,1$. Нисенова фундопликација учињена је код укупно 210 болесника са просечним трајањем операције од 62 ± 17 минута. Тупеова фундопликација је била метода избора код 36 болесника, најчешће услед значајног инефективног мотилитета једњака дијагностикованог преоперативно. У овој групи болесника није било конверзија у отворен приступ ниги потребе за ревизионим антирефлуксним процедурама.

Инфекција места где су пласирани портови забележена је код једног болесника, док је шест болесника имало интраоперативну лезију плеуре,

која је збринута током операције. Крварење са места портова је било присутно код два болесника и такође је збринута интраоперативно. У овој кохорти, средњи период праћења болесника је био $23 \pm 8,2$ месеца. Појаву непосредне постоперативне дисфагије имало је 139 (56,5%) болесника, а код свих је у периоду праћења дошло до спонтане резолуције са просечним трајањем од 26 дана (7–81 дан). Синдром постоперативне надутости (постпрандијално надимање, флатуленција, дијареје) забележили смо код 21% болесника.

Велике херније хијатуса једњака

У посматраном периоду, од 2010. Године, када је наш тим први пут у региону употребио минимално инвазивни приступ за операцију великих хернија хијатуса једњака, минимално инвазивна антирефлуксна хируршка процедура је начињена код 172 (33,39%) болесника због херније хијатуса једњака мешовитог типа, и 97 болесника (18,83%) са хернијом хијатуса једњака типа IV или „*upside down stomach*“. Већина болесника у овој подгрупи (67,6%) су биле жене, просечне старости 60 година (35–73). Доминантан симптом била је регургитација, док је 51,3% болесника имало и рефлуксне тегобе. Као примарне симптоме 89 болесника је имало болове у грудима, 46 диспептичне тегобе, а 37 повраћање. Код свих болесника учињена је минимално инвазивна, лапароскопска процедура, која је подразумевала прво комплетну дисекцију и по потреби ексцизију килне кесе, затим медијастиналну дисекцију једњака и хијатуса, по потреби ослобађање кратких артерија желуца, сутуру крусева дијафрагме и креирање Тупеове фундопликације. Код 132 (49 %) болесника сутура крусева дијафрагме учињена је мултидирекционом (дво или тромодалном) техником. Просечно трајање операције било је $142 \pm 27,1$ минута. Интраоперативна лезија плеуре дијагностикована је код пет болесника, а збринута је торакалном дренажом код два болесника због интраоперативне хемодинамске нестабилности. Просечно време праћења болесника у овој групи било је $19 \pm 8,7$ месеци.

Хирургија поремећаја мотилитета једњака

Најчешћи поремећаји мотилитета тела и једњака који захтевају хируршку интервенцију су: ахалазија, дифузни спазам једњака, епифренични и медиоторакални дивертикулуми. Укупан број болесника био је 300 (37,94 %), од којих је 281 болесник имао ахалазију, по осморо дифузни спазам једњака односно епифренични дивертикулум, док је медиоторакални дивертикулум дијагностикован код три болесника.

Неопходно је напоменути да су у истом периоду због Ценкеровог дивертикулума оперисано 62 болесника. Свим болесницима са Ценкеровим дивертикулумом рутински је рађена крикофарингомиотомија, приступом кроз леву цервикотомију, са дивертикулектомијом или дивертикулопексијом у зависности од величине самог дивертикулума. Овај број није ушао у коначни збир Ценкеровог дивертикулума, с обзиром да су сви болесници са овим обољењем оперисани искључиво отвореним приступом.

Ахалазија

Од марта 2010. године, када је наш тим урадио прву минимално инвазивну езофаго-кардио-миотомију са антирефлуксном процедуром због ахалазије на овим просторима, лапароскопска операција учињена је код 281 (77,6%) болесника са ахалазијом, просечне старости 51 годину (19–82) са нешто вишом учесталошћу код жена (143). Међу њима је 29 (10%) болесника имало манометријски доказану ахалазију тип I, 189 (67%) тип II, а 63 (23%) тип III. Код свих болесника из ове групе, на претходно описан начин, учињена је езофаго-кардио-миотомија, док је постојала разлика у антирефлуксној процедури с обзиром да је код једне групе учињена предња парцијална фундопликација по Дору, док је код других антирефлуксна процедура избора била езофаго-френо-фундопексија по Лортат-Јакобу. Дорова антирефлуксна процедура је начињена код 212 болесника, док је Лортат-Јакоб процедура урађена код 69 болесника. Просечно време трајања операције, без обзира на тип процедуре, било је 64 ± 15 минута. Код једног болесника, који је претходно имао ендоскопску дилатацију, забележена је перфорација мукозе једњака. Иста је интраоперативно верификована и збринута сугуром мукозе, те предњом парцијалном фундопликацијом по Дору. Крварење из инцизија за портове било је присутно код једног болесника и збринуто је интраоперативно, док је инфекција портних инцизија била присутна, такође, код једног болесника. У овој категорији болесника просечно време праћења болесника било је $28,1 \pm 11,2$ месеца. У раном постоперативном периоду, 273 (97,1%) болесника имало је комплетну резолуцију дисфагичних тегоба. Седам од осам болесника са сигмоидним једњаком, чија се дисфагија није у потпуности повукла, није захтевало постоперативну балон дилатацију или другу медицинску негу.

Дифузни спазам једњака

Укупно 8 (2,67%) болесника је оперисано због дифузног спазма једњака који је претходно дијагностикован стационарном езофагеалном манометријом. Прву торакоскопску миотомију због дифузног спазма у региону начинио је наш тим 2015. године. Код свих болесника са дијагностикованим дифузним спазмом једњака учињена је торакоскопска лонгитудинална миотомија једњака без потребе за антирефлуксном процедуром. У првих годину дана праћења ових болесника, комплетну резолуцију постоперативне дисфагије имало је укупно шест болесника.

Епифренични и медиоторакални дивертикулуми

Због епифреничних и медиоторакалних дивертикулума укупно је оперисано 11 (3,67%) болесника. Прву минимално инвазивну операцију епифреничног дивертикулума у региону начинио је наш тим током 2013. године. До сада је укупно осморо болесник подвргнуто лапароскопској трансхијаталној дивертикулектомији и Хелер-Дор процедури због симптоматског епифреничног дивертикулума и спазма ДЕС. Три болесника са медиоторакалним дивертикулумом лечена су торакоскопском дивертикулектомијом и лонгитудиналном миотомијом једњака. Током операције рутински је рађена ендоскопија горњих партија дигестивног тракта, како би се превенирао настанак сужења једњака и на време уочиле евентуалне перфорације мукозе једњака. Просечно време трајања ових процедура било је 123 ± 10 мин. Све процедуре протекле су без акцидената и компликација. Код ових болесника постоперативна дисфагија није била забележена.

Мање учестала обољења

Процедуре због ретких бенигних обољења једњака учињене су код 16 болесника. Пет болесника је подвргнуто лапароскопској процедури за лечење Моргањијеве косто-стерналне херније, док је четворо болесника имало симптоматски мезентерикоаксијални волвулус желуца. Код њих је лапароскопским путем начињена предња латерална гастропексија по Нисену. Код пет болесника са пептичном стенозом пилоруса учињена је супраселективна ваготомија и гастро-ентеро анастомоза. Због езофаго-бронхијалне фистуле торакоскопски је учињена ресекција фистулозног канала стаплером код једног болесника, док је код једног болесника због лејомиома једњака начињена торакоскопска енуклеација.

Ревизиона хирургија

Због симптоматске ГЕРБ и великих хернија хијатуса једњака, а након Нисенове или Тупеове фундопликације, у овој групи болесника урађено је 10 ревизионих процедура начињених минимално инвазивним приступом. Разлог неуспешне ангирефлуксне процедуре код пет болесника била је хернијација креиране фундопликације, док је, код осталих пет болесника поред хернијације била присутна и дисрупција фундопликације. Четири болесника су претходно оперисана отвореним приступом. Код већине болесника иницијална операција подразумевала је Нисенову фундопликацију отвореним приступом, док је ревизиона ангирефлуксна процедура подразумевала лапароскопску крурорафију (најчешће модификацију по Кливланду) и креирање нове фундопликације (Нисен или Тупе).

Код болесника претходно оперисаних због ахалазије, минимално инвазивна ревизиона хируршка процедура је начињена код пет болесника. Иницијално је код три болесника Хелер-Дор процедура начињена отвореним приступом. Ревизиона хирургија код ових болесника подразумевала је сутуру кресева дијафрагме, ремијотомију и поновно креирање Дорове фундопликације. Разлог неуспешних иницијалних операција код ове групе болесника вероватно је била последица погрешне оперативне индикације, непотпуне мијотомије и симптоматског рефлукса.

Дискусија

Савремена хирургија бенигну поремећаја горњег дигестивног система углавном је усмерена ка минимално инвазивном приступу, односно употреби лапароскопије и торакоскопије које су данас стандард у лечењу бенигну обољења једњака [13, 14]. Лапароскопија има бројне предности које су сада добро документоване како са економског, тако и са аспекта добробити болесника. Смањење постоперативних компликација, боља контрола бола, као и краћи боравак у болници, у односу на отворену хирургију, само су неке од предности минимално инвазивног приступа [15]. Ова ретроспективна студија је спроведена како би се представила тринаестогодишња примена минимално инвазивних хируршких процедура за бенигну обољења једњака у високо специјализованој установи за обољења горњег дигестивног система. Намера је била да се успостави сигурнији начин лечења ових врста болести уз постизање бољих дугорочних резултата у поређењу са онима постигнутим отвореном хирургијом.

Наша студија се фокусира на три најчешће индикације за лапароскопску хирургију бенигних обољења горњег дигестивног тракта: ГЕРБ, велике херније хијатуса једњака и ахалазију. Ове процедуре су чиниле 94,1% свих изведених процедура у посматраном периоду. Група болесника који су подвргнути лапароскопским процедурама за ГЕРБ показала је одличне функционалне резултате постоперативно, а у исто време није било конверзија у отворени приступ, као ни потребе за реинтервенцијама. Када се посматра трајање процедуре, у 87% случајева време није прелазило више од једног сата. Већина болесника је отпуштена другог постоперативног дана, чиме је боравак у болници значајно скраћен. Мања инциденца рецидива хијатус херније подржава лапароскопски приступ код ових болесника у поређењу са отвореном хирургијом. У студијама са праћењем од 15 година које су упоређивале отворену и лапароскопску Нисенову фундопликацију, функционални и симптоматски исходи болесника били су слични, али је у отвореној хирургији учесталост рехернијације и инцизионих хернија била значајно већа [16, 17].

Развојем минимално инвазивног приступа, лапароскопија је постала златни стандард у оперативном лечењу ГЕРБ-а. Увек треба имати на уму да правилна индикација и адекватан избор антирефлуксне процедуре имају кључну улогу у лечењу ГЕРБ-а. Међутим, постоје студије које често показују неповољне дугорочне резултате у вези са антирефлуксним процедурама, пре свега због чињенице да се ове процедуре све чешће изводе у веома дискутабилним индикацијама и од стране хирурга са скромим искуством, углавном ван високо специјализованих центара за хирургију горњих партија дигестивног тракта [18]. Поједини гастроентеролози често користе овај феномен као доказ против лапароскопске антирефлуксне хирургије услед “лоших” дугорочних резултата. Међутим, ако погледамо податке из специјализованих центара за хирургију горњег дигестивног тракта са искуством и значајним обимом операција, очигледно је да се могу постићи одлични дугорочни резултати и то у период праћења од преко 10 година, који су у већини случајева значајно бољи од континуиране примене инхибитора протонске пумпе. Неопходан предуслов за постизање добре контроле рефлукса оперативним лечењем, уз минималне пропратне ефекте, је свакако постављање адекватне индикације за извођење антрирефлуксне хирургије, добра хируршка техника и искуство у извођењу оваквих процедура [19].

Лапароскопска Нисенова фундопликација претставља антирефлуксну процедуру избора на нашем одељењу код болесника са компликованом формом ГЕРБ. У ранијим истраживањима показано је да,

често присутан, инефективни мотилитет једњака, код ових болесника, не искључује Нисенову фундопликацију, као и да ће већина њих након операције успоставити значајно побољшану контрактилност тела једњака [20, 21]. У групи болесника који су подвргнути хируршком лечењу ГЕРБ у нашој студији, просечно трајање постоперативне дисфагије након Нисенове фундопликације је било 26 дана, а спонтана резолуције тегоба наступила је код свих болесника. Узрок ове краткотрајне дисфагије највероватније представља едем фундуса услед интраоперативног манипулисања и постављања шавова, док се резолуција тегоба дешава одмах након повлачења едема с обзиром да се користи “лабава” модификација приликом креирања манжетне, која пружа ефикасну и дугорочну контролу рефлукса са мањим негативним ефектима.

Овом студијом је такође приказано да се у случају великих хернија хијатуса једњака лапароскопска хирургија може технички адекватније извести у односу на конвенционални приступ [22]. И код ове процедуре није било конверзија у отворени приступ, реоперација или значајних интраоперативних компликација. Мали број оперисаних болесника са великим хернијама хијатуса једњака постоперативно је развио минималне плеуралне изливе који се нису задржали на контролној радиографији. Потпуно уклањање килне кесе је од посебног значаја, јер према нашем мишљењу олакшава касније затварање кресева и формирање фундопликације, два фактора која могу бити важна у спречавању рецидива херније [23]. Када су у питању велики дефекти хијатуса, често је коришћена бидирекциона техника приликом затварања кресева хијатус једњака, описана од стране Рајса и сарадника [11]. Ова бидирекциона техника затварања кресева, у краткорочном, али и дугорочном праћењу, пружа потенцијалну стратегију за спречавање рецидива херније, јер није оптерећена озбиљним потешкоћама које могу настати уградњом синтетских материјала током реконструкције великих хијаталних отвора. Употреба мрежица у репарацији великих дефеката хијатуса једњака, у циљу ојачања примарне репарације, још увек представља питање на које нису са сигурношћу дати сви одговори [24]. Док је у појединим судијама показано да биосинтетски материјали могу смањити стопу рецидива хернија хијатуса једњака [24, 25], у другима је истакнута забринутост услед озбиљних компликација пре свега у виду ерозија и миграција мрежице у висцералне органе [25].

Када је у питању оперативна техника за лечење функционалних поремећаја мотилитета, пре свега ахалазије, техника ограничене хијаталне дисекције [12], коју смо представили у рандомизованој студији као ефикасну у спречавању постоперативног гастроезофагеалног рефлукса,

била је једна од многих лекција које смо научили извођењем отворене хирургије за ахалазију, и прилагодили смо је лапароскопској. Перфорација једњака током операције може се спречити извођењем описане технике за извођење езофагокардиомијотомије, без употребе термокаутера или других термалних уређаја [26]. Само један од 281 болесника оперисана због ахалазије у овој студији је имао перфорацију слузнице једњака, а он је претходно више пута ендоскопски лечен балон дилатацијама. Перфорација слузнице је идентификована интраоперативно и такође је решена лапароскопски. Лапароскопска хирургија ахалазије у другим истраживањима је повезана са значајно већим стопама интраоперативне перфорације слузнице, чак до 33% болесника (просечно 6,9%) [27, 28]. Што се тиче интра- или постоперативних проблема, нисмо имали конверзије у отворену хирургију код болесника који су подвргнути лапароскопској хирургији за ахалазију, међутим један болесник је захтевао реинтервенцију услед крварења са места порта. На основу резултата праћења, лапароскопска езофаго-кардиомијотомија са антирефлуксном процедуром (предњом парцијалном фундопликацијом по Дору или езофаго-френо-фундопексијом по Лортат-Јакобу) је показала одличне функционалне резултате у циљу резолуције дисфагије код свих болесника [29, 30]. Поређење отворене и лапароскопске хируршке процедуре код болесника са ахалазијом у многобројним испитивањима такође подржава употребу лапароскопије. [31].

Наш минимално инвазивни хируршки опус такође је обухватио и лечење других, мање учесталих, бенигних стања горњих партија дигестивног тракта. Сва ова обољења су успешно лечена минимално инвазивним приступом, без конверзије у отворену хирургију или интраоперативних компликација. Велики епифренични дивертикулуми једњака су успешно оперисани лапароскопским приступом, који се показао сигурном и ефикасном методом [32]. Обично је потребан већи број болесника да би се доказала супериорност лапароскопије у односу на отворену хирургију, и тиме префериране опције лечења за одређене болести [33]. Такође смо показали и да се ревизиона минимално инвазивна хирургија може успешно извести на сигуран начин чак и након што је примарна процедура рађена отвореним приступом. За ове болеснике, чији је квалитет живота већ нарушен неуспешним примарним лечењем, избегавање отвореног приступа и непотребних ризика може бити кључно. Према ретроспективној студији која је упоредила резултате отворене и ревизионе лапароскопске хирургије, обе процедуре су имале сличну стопу компликација, али је група са лапароскопским приступом имала боље функционалне резултате.

Наше искуство недвосмислено показује да се увођење минимално инвазивне хирургије, у специјализованим центрима, у лечењу бенигну оболена горњег дигестивног система може постићи са ниском инциденцом компликација и задовољавајућим краткорочним и дугорочним функционалним резултатима, Наш став данас је да само институције са великим годишњим бројем операција треба да се баве оваквим врстама процедура, јер се искључиво на тај начин може формирати искусан тим који ће гарантовати адекватне дијагностичке протоколе и најбољу могућу стратегију лечења и праћења болесника.

Литература

1. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BP, Fearon KC, Feldman LS, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60(3):289-334.
2. Weltz AS, Addo A, Broda A, Connors K, Zahiri HR, Park A. The impact of laparoscopic anti-reflux surgery on quality of life: do patients with atypical symptoms benefit? *Surg Endosc* 2021; 35(6):2515-22.
3. Pascotto B, Henrard A, Maillart JF, Arenas-Sanchez M, Postal A, Legrand M. Quality of life and gastric acid-suppression medication post-laparoscopic fundoplication: a ten year retrospective study. *Acta Chir Belg* 2022; 122(5):321-7.
4. Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, Lambiase C, Pancetti A, Berti G, et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:765061.
5. Antiporda M, Veenstra BR, Jackson CA. Laparoscopic repair of giant paraesophageal hernia: are there factors associated with anatomic recurrence? *Surg Endosc* 2017; 32(2):945-54.
6. Sediqi E, Tsoposidis A, Wallenius V, Axelsson H, Persson J, Johnsson E, et al. Laparoscopic Heller myotomy or pneumatic dilatation in achalasia: results of a prospective, randomized study with at least a decade of follow-up. *Surg Endosc* 2021; 35(4):1618-25.
7. McKinley SK, Dirks RC, Walsh D, Hollands C, Arthur LE, Rodriguez N, et al. Surgical treatment of GERD: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2021; 35(8):4095-123.
8. Zaninotto G, Portale G, Costantini M, Rizzetto C, Guirroli E, Ceolin M, et al. Long-term results (6-10 years) of laparoscopic fundoplication. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(9):1138-45.
9. Arcerito M, Jamal MM, Perez MG, Kaur H, Sundahl A, Moon JT. Esophageal Achalasia: From Laparoscopic to Robotic Heller Myotomy and Dor Fundoplication. *JLS* 2022; 26(3):e2022.00027.

10. Simić AP, Bonavina L, DeMeester SR, editors. Surgery for Benign Oesophageal Disorders. World Scientific Publishing; 2018.
11. Rice T, Blackstone E. Surgical management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:901-19.
12. Simić AP, Radovanović NS, Skrobić OM, Raznatović ZJ, Pesko PM. Significance of limited hiatal dissection in surgery for achalasia. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(4):587-93.
13. Salvador R, Nezi G, Forattini F, Riccio F, Vittori A, Provenzano L, et al. Laparoscopic Heller-Dor is an effective long-term treatment for end-stage achalasia. *Surg Endosc* 2023; 37(3):1742-8.
14. Gerdes S, Schoppmann SF, Bonavina L, Boyle N, Müller-Stich BP, Gutschow CA; Hiatus Hernia Delphi Collaborative Group. Management of paraesophageal hiatus hernia: recommendations following a European expert Delphi consensus. *Surg Endosc* 2023; 37(6):4555-65.
15. Dreifuss NH, Schlottmann F, Molena D. Management of paraesophageal hernia review of clinical studies: timing to surgery, mesh use, fundoplication, gastropexy and other controversies. *Dis Esophagus* 2020; 33(8):doaa045.
16. Leung LY, Wong CA, Chung PHY, Wong KKY, Tam PK. Laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease in infants. *Pediatr Surg Int* 2014; 31(1):83-8.
17. Anvari M, Allen C. Five-year comprehensive outcomes evaluation in 181 patients after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Am Coll Surg* 2003; 196(1):51-7.
18. Yadlapati R, Hungness ES, Pandolfino JE. Complications of antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(8):1137-47.
19. Teh SH, Schechter SC, Servais EB, Liu K, Svahn J, Yang L, et al. Same-Day Home Recovery for Benign Foregut Surgery. *JAMA Surg* 2022; 157(11):1000-6.
20. Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M, Bodini G, Marabotto E, Marchi S, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5(2):86-96.
21. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E, et al; European Association of Endoscopic Surgery (EAES). EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2014; 28(6):1753-73.
22. Luketich JD, Nason KS, Christie NA, Pennathur A, Jobe BA, Landreneau RJ, et al. Outcomes after a decade of laparoscopic giant paraesophageal hernia repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(2):395-404, 404.e1.
23. Collete I, Oelschläger B. To mesh or not to mesh for hiatal hernias: what does the evidence say. *Ann Laparosc Endosc Surg* 2021; 6:40.
24. Angeramo CA, Schlottmann F. Laparoscopic Paraesophageal Hernia Repair: To Mesh or not to Mesh. Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2022; 275(1):67-72.

25. Watson TJ, Ziegler KM. The Pathogenesis of Hiatal Hernia. *Foregut* 2022; 2(1):36-43.
26. Alkadour A, Panaitescu E, Hoara P, Constantinoiu S, Mitrea-Tocitu M, Dinca V, et al. Laparoscopic esophagocardiomyotomy –risk factors and implications of intraoperative mucosal perforation. *Life* 2023; 13(2):340.
27. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstatter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2009; 249:45–57.
28. Rakita S, Bloomston M, Villadolid D, Thometz D, Boe B, Rosemurgy A. Age affects presenting symptoms of achalasia and outcomes after myotomy. *Am Surg* 2005; 71:424–9.
29. Ancona E, Anselmino M, Zaninotto G. Esophageal achalasia: laparoscopic versus conventional open Heller-Dor operation. *Am J Surg* 1995; 170:265–70.
30. Douard R, Gaudric M, Chaussade S. Functional results after laparoscopic Heller myotomy for achalasia: a comparative study to open surgery. *Surgery* 2004; 136:16-24.
31. Stefanidis D, Richardson W, Farrell TM, Kohn GP, Augenstein V, Fanelli RD; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for the surgical treatment of esophageal achalasia. *Surg Endosc* 2012; 26(2):296-311.
32. Fumagalli Romario U, Ceolin M, Porta M, Rosati R. Laparoscopic repair of epiphrenic diverticulum. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 24:213-7.
33. Zaninotto G, Portale G, Costantini M, Zanatta L, Salvador R, Ruol A. Therapeutic strategies for epiphrenic diverticula: systematic review. *World J Surg* 2011; 35(7):1447-53.

MODERN SURGERY OF BENIGN DISEASES OF THE UPPER DIGESTIVE SYSTEM

Aleksandar P. Simić

*University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade
University Clinical Center of Serbia, Clinic for Digestive Surgery - First Surgical Clinic, Belgrade*

Throughout the history of surgery, introducing new procedures has always been a significant challenge, often burdened with high expectations and a desire to provide significantly better treatment options for existing conditions. The introduction of minimally invasive surgery more than thirty years ago, has brought many advantages in routine surgical procedures, especially in improving patient's comfort and shortening postoperative recovery. The aim of this study was to evaluate the methodology, feasibility, and results of minimally invasive surgery in the treatment of benign foregut diseases, in a highly specialized center.

A retrospective clinical study included patients who underwent minimally invasive surgical procedures for benign foregut diseases. The study was conducted, from March 2010 to January 2023, at the 6th Department of the Hospital for digestive surgery - First surgical clinic, University clinical center of Serbia, in Belgrade. Comprehensive data on preoperative diagnosis, surgical procedures, and follow-up results were included.

Gastroesophageal reflux disease (GERD), giant hiatal hernias and achalasia were the most common indications for surgical treatment. Minimally invasive antireflux surgical procedure were performed in 515 patients: in 246 (29.07 %) patients due to a GERD, in 172 (20.33 %) with giant hiatal hernia, and due to intrathoracic stomach in 97 (11.4%) patients, respectively. Because of the motility diseases of the esophagus, a minimally invasive surgical procedure was done in 300 patients. The majority in this group of patients, 281 (33,2%), were operated due to achalasia. Due to less common indications for minimally invasive surgical procedures, 31 (3.66%) patients where operated: diaphragmatic hernias, gastric volvulus, esophagobronchial fistula, esophageal leiomyoma and redo surgery. In all of the cases there were no conversions to open procedures. One esophageal mucosal perforation was detected intraoperatively in a patient operated on for achalasia. Two reoperations were performed due to bleeding

from the port site. Follow-up results were highly satisfactory and are shown in detail for each group of patients.

The introduction and long-term implementation of minimally invasive surgery for the treatment of benign foregut diseases, in a highly specialized department for foregut surgery, can be achieved with a low incidence of complications and highly satisfactory functional results.

Keywords: minimally invasive surgery, gastroesophageal reflux disease, hiatal hernia, achalasia

Проф. др Александар П. Симић
Клиника за дигестивну хирургију
Универзитетски клинички центар Србије
Др Косте Тодоровића 6
11 000 Београд
apsimic65@gmail.com

ПРОЦЕНА ПАРАМЕТАРА ЗА ОТКРИВАЊЕ ОТЕЖАНОГ ДИСАЈНОГ ПУТА КОД ДЕЦЕ УЗРАСТА ОД 3-6 ГОДИНА

Душица Симић

Универзитетска дечја клиника, Београд

Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд

Сажетак

Периоперативни морбидитет и морталитет код деце је најчешће у вези са отежаним дисајним путем те је процена дисајног пута од виталног значаја током преоперативног прегледа. Наше истраживање треба да поспеши способност анестезиолога да детектује отежан дисајни пут код педијатријског пацијента, те да се припреми за његово успостављање и одржавање. Циљ рада је утврдити да ли иједан од преоперативних тестова и антропометријских параметара може да предвиди отежано успостављање дисајног пута код деце узраста од 3 до 6 година.

У студију је укључено 108 педијатријских пацијената узраста од 3 до 6 година оперисаних на Универзитетској дечјој клиници у Београду током 2020. године у општој ендотрахеалној анестезији. Преоперативно је узета детаљна анамнеза (укључујући податке о претходним интубацијама и опструктивној апнеји током сна), урађен физикални преглед (ASA скор, мандибула), мерен размак горњих и доњих секутића, мандибуларни простор, позиција глотиса, покретљивост главе и врата, тест загрижаја и др. Израчунати су следећи скорови: Малампати, COPUR, Кормак Лиенов и LEMON. Подаци су обрађени одговарајућим статистичким методама.

У студији су параметри са најбољом ваљаношћу (валидношћу) за процену појаве отежане интубације били скорови LEMON, COPUR и Кормак Лиенов скор, као и степен ухрањености, односно гојазност.

Кључне речи: дисајни пут, интубација, деца, гојазност, анестезија

Увод

Успостављање и одржавање дисајног пута је од пресудног значаја у анестезији. Периоперативни морбидитет и морталитет код деце је најчешће у вези са отежаним дисајним путем, нарочито код деце млађе од 6

Процена параметара за откривање отежаног дисајног пута код деце узраста од 3-6 год
година [1, 2]. Дисајни пут код деце је различит од дисајног пута одрасле особе и ове разлике су веће што је дете млађе [3, 4]. И физиолошке разлике су такве да код деце долази до десатурације брже од одраслих [4-6] што указује на важност брзине успостављања и одржавања дисајног пута.

Код деце је проценат отежане вентилације на маску 2,8-6,6% [7], а отежане интубације 0,06-1,34% [8, 9]. Ретроспективне студије из 2012 и 2015. године приказују да је највећи број отежане ларингоскопије запажен код деце млађе од годину дана [10].

Процена дисајног пута у дечијем узрасту врши се на основу хетероанамнестичких података, клиничког прегледа, допунских лабораторијских анализа и других дијагностичких метода (радиолошка процена дисајног пута, ендоскопија, ултрасонографија, итд). Иако примена тестова који се користе за предикцију отежане ендотрахеалне интубације одраслих може бити корисна, њихова валидност није клинички потврђена у предвиђању отежане ендотрахеалне интубације деце.

Број случајева отежаног дисајног пута који су се лоше завршили (смртни исход, тешко неуролошко оштећење) опада временом због боље опреме за успостављање и одржавање дисајног пута као и бољег мониторинга [11, 12]. Очекивано отежан дисајни пут се јавља код урођених синдрома и стечених анатомских поремећаја. Неочекивано отежан дисајни пут је свакако већи проблем, повезан са већим бројем компликација, па ова чињеница сугерише да је неопходно код сваког пацијента преоперативно проценити дисајни пут.

Циљ рада је да се дефинисањем валидних параметара за идентификацију отежаног дисајног пута постепено способности анестезиолога да детектује отежан дисајни пут код педијатријског пацијента, те да се на време припреми за његово безбедно успостављање и одржавање. Отежана ендотрахеална интубација се дефинише неспособношћу искусног анестезиолога да пласира тубус ни из трећег покушаја [1]. Циљ је утврдити да ли иједан од преоперативних тестова који се користе код одраслих пацијената може да предвиди отежану интубацију код деце узраста од 3 до 6 година [13].

Методe

Урађена је проспективна студија на 120 пацијената *ASA (American Society of Anesthesiologist Physical Status)* скорa 1 до 3, узраста од 3 до 6 година оперисаних на Универзитетској дечјој клиници током 2020. године. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета Универзитетске дечје клинике одлуком број 017-14/86.Из истраживања су искључени

болесници са синдромима повезаним са отежаним дисајним путем, фацијалном патологијом, максилнофацијалним фрактурама и туморима. Дванаесторо деце је искључено због непотпуних података.

Сви подаци релевантни за процену дисајног пута бележени су у анестезиолошки упитник.

Први део упитника попуњаван је у анестезиолошкој амбуланги од стране млађег анестезиолога приликом првог сусрета са пацијентом.

Из анамнезе су ногирани подаци о компликацијама на рођењу, трауми, претходним операцијама и успешном или неуспешном успостављању дисајног пута [14, 15], евентуалном зрачењу зоне врата и главе или конгениталним абнормалностима [1]. Значајан је и податак о скорашњој инфекцији, хркању или апнеји током спавања, квалитету назалног дисања, отежаној пажњи итд [16].

Претпоставља се да мала деца не могу адекватно избациги језик да би се правилно урадио модификовани Малампати тест (ММТ) па се уместо тога може користити најбољи орофарингеални поглед (*best oropharyngeal view-BOV*) који се градуира као ММТ(0-3) [12]. Модификовани Малампатијев тест (*Mallampati score*) се изводи код некооперативне деце тако што дете отвори уста без фонирања и протрузије језика, док се шпатулом потискује и фиксира база језика [17].

Током преанестетичке визите се мери телесна тежина и висина (ТТ и ТВ), растојање од доње усне до вилице (*lower lip to chin distance-LCD*), од трагуса до угла усана (*tragus mouth angle-TMA*), тироментална дистанца у максималној екстензији (*TMD*) [18], обим врата на нивоу крикоида (*neck circumference-NC*), дужина врата (*neck length - NL*) од хиоидне кости до стернума у неутралној позицији, стерно ментална дистанца (*SMD*) у максималној екстензији и прорачунава се однос висине и *TMD (RHTMD)*, као и однос висине и *SMD (RHSMD)*.

Премедикација и увод у анестезију је био исти код свих испитаника. Вентилација на маску је извођена у „*sniffing*“ позицији (позиција „њушења“-флексија врата, а екстензија главе), а интубација у неутралном положају главе и врата пацијента.

Табела 1. Упитник коришћен у истраживању

ASA: 1. без коморбидитета 2. лакши поремећај 3. тешки коморбидитети, али у стабилном стању 4. декомпензован пацијент 5. морибундан пацијент	Вилица: 1. нормална 2. мала, умерено хипопластична 3. значајно рецесивна 4. екстремно хипопластична
Отварање уста (IID у мм): 1. >40mm 2. 20-40mm 3. 10-20mm 4. <10mm	IID мерен дебљином прстију детета: 1. > 3прста 2. < 3прста
HMD: 1. >3прста 2. <3прста	Претходна интубација или OSA: 1. лак претходни покушај 2. није било покушаја, нема OSA 3. OSA / претходна тешка интубација 4. екстремно тешка претходна интубација
HMDn у мм:	
HMDe у мм:	
HMDR: 1. <1,2 2. >1,2	ММТ/модификованММТ виде се [12]: 1. непчани лукови, хипофаринкс, увула, меко непце 2. хипофаринкс, делимично увула, меко непце 3. база увуле, меко непце 4. ништа од тога се не види
HT: 1. >2прста 2. <2прста	
Распон покретљивости главе и врата при покретима на горе и доле: 1. >120° 2. 60-120 3. 30-60 4. <30	ULBT [13]: 1. угриз изнад вермилиона 2. угриз испод вермилиона 3. немогућ угриз
Изглед секутића: 1. недостају 2. кратки 3. неравни 4. истурени	BMI за узраст и пол

ASA – скор Америчког удружења анестезиолога; IID – интеринцизорни простор-размак између секутића; HMD –Хиоидно-мандибуларна дистанца (врх браде до хиоидне кости); HMDn- HMD – у неутралном положају; HMDe – HMD у максималној екстензији; HMDR – однос HMDe и HMDn); OSA – опструкција током сна; ММТ – Малампати тест; HT – позиција глотиса (од хиоидне кости до горње ивице тироидне хрסקавице); ULBT – upper lip bite тест-тест загризаја [13]; BMI – Body mass index).

Увод у анестезију и успостављање дисајног пута је вршио искусан анестезиолог (неупућен у претходне резултате процене дисајног пута ради објективности) после преоксигенације те је бележен Cormac Lehan-ов (CL)

скор– визуелизација анатомских структура при ларингоскопији [19, 20]. За отежану интубацију је проглашаван *CL* скор 3 и 4, што значи да није могао бити визуелизован ниједан део ларинкса, већ само епиглотис (*CL* 3) или чак ни епиглотис (*CL* 4). Такође је бодован *COPUR* (*Colorado Pediatric Airway Score – COPUR way*) скор [12] који оцењује величину вилице, интердентални размак, евентуалне претходне интубације, присуство *OCA*, визуелизацију увуле, покретљивост врата. Скор изнад 10 сугерише могућност отежане интубације.

Бодован је и *LEMON* скор. *LEMON* је акроним, који је увео Рид (*Reed*) 2005. године за процену дисајног пута (одраслих) у хитним стањима, а може се користити и код деце [21, 22]. Овај скор укључује процену следећих пет варијабли: *L = Look externally* – поглед споља, *E =* евалуирати правило 3-3-2, *M =* Малампатијев скор (*Mallampati*), *O =* опструкција и/или *Obesitas* и *N = Neck mobility* – покретљивост врата. Правило 3-3-2 се односи на три прегледа: размак између горњих и доњих секутића (3 пацијентова прста), растојање између врха браде и хиоидне кости (3 прста) и растојање између хиоидне кости и крикотироидне мембране (2 прста). Могућност отежане интубације постоји ако је *LEMON* скор већи од 3.

Исти анестезиолог је бодовао тежину интубације (*IDS*) на следећи начин [4]:

0. лако
1. незнатно отежано (неопходна промена положаја главе)
2. умерено до изузетно тешко (интубација из другог покушаја)
3. немогуће

Статистичке анализе. Категоријске варијабле су представљене као пропорција, а континуиране варијабле као аритметичка средина и стандардна девијација. *Chi-square* тест је коришћен да процени повезаност преанестетичких тестова за процену дисајног пута и могућности ендотрахеалне интубације.

Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори, односно независни фактори разлике у односу на појаву отежане интубације у посматраној групи деце. Фактори који су се у униваријантном анализу показали као значајни уврштени су у мултиваријантни регресиони модел, где је испитивана независност утицаја сваког фактора који се показао као значајан у претходном моделу.

Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом израчунава се и релативни ризик који има највиши значај као

Процена параметара за откривање отежаног дисајног пута код деце узраста од 3-6 год
 “мера повезаности могућег узрока и очекиване последице” (*expB*)
 и он нам показује колико пута су испитаници са присутним посматраним фактором ризика са већом могућношћу за појавом отежане интубације.

Анализа добијених предиктора отежане интубације имала је за циљ одређивање сензитивности и специфичности сваког параметра, како би се одредила њихова валидност. *Receiver operating characteristic (ROC)* криве представљају графички приказ сензитивности и специфичности анализираних параметара отежане интубације.

Резултати и дискусија

Опште карактеристике деце укључене у студију приказане су у табели 2 и 3.

Табела 2. Опис карактеристика испитаника

Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))		Добијене вредности
N		108
Пол детета	Мушки	69 (63,9%)
	Женски	39 (36,1%)
Телесна тежина (ТТ)		19,70±5,39 (19,3; 8-38)
Телесна висина		109,56±11,02 (110,0; 85-135)
BMI		16,19±2,48 (15,90; 9,7-26,1)
Степен ухрањености	Неухрањеност, < 5 перцентила	15 (13,9%)
	Нормално, 5-85 перцентила	63 (58,3%)
	Прекомерна ТТ, 85-95 перцентила	11 (10,2%)
	Гојазност, > 95 перцентила	19 (17,6%)
ASA	I	76 (70,4%)
	II	27 (25,0%)
	III	5 (4,6%)

ASA – скор Америчког удружења анестезиолога

Највише (статистички значајно) је било деце са нормалном вилицом, 95 (88,0%, $p=0,000$), деце која су имала могућност отварања уста више од 40 мм - 81 (75,0%, $p=0,000$), са интеринцизорним размаком > 3 прста - 90 (83,3%, $p=0,000$), HMD_H -ом > 3 прста 102 (94,4%, $p=0,000$) и $HMDR$ односом > 1,2, 82(75,9 $p=0,000$) (Табела 4).

Табела 3. Опште карактеристике деце и тежина интубације

Посматране карактеристике	ИДС			Значајност	
	Лака	Незнатно отежана	Умерено до изузетно тешка		
Пол	Мушко	44 (60,3%)	21 (67,7%)	4 (100%)	^a p=0,238
	Женско	29 (39,7%)	10 (32,3%)	0 (0%)	
BMI		15,83±1,99 (15,7; 11,9-24,3)	16,79±3,31 (16,8; 9,7-26,1)	18,025±1,80 (18,55; 15,5-19,5)	^c p=0,052
	Степен Ухрањености	Неухрањеност < 5 перцент.	11 (15,1%)	4 (12,9%)	
Нормално, 5-85 перцент.		47 (64,4%)	15 (48,4%)	1 (25,0%)	
Прекомер на ТГ, 85-95 перцент.		7 (9,6%)	4 (12,9%)	0 (0%)	
Гојазност, > 95 перцент.		8 (11,0%)	8 (25,8%)	3 (75,0%)	
ASA	I	56 (76,7%)	19 (61,3%)	1 (25,0%)	^a p=0,043*
	II	16 (21,9%)	9 (29,0%)	2 (50,0%)	
	III	1 (1,4%)	3 (9,7%)	1 (25,0%)	

Подаци су проказани као број (%), аритметичка средина ± SD или медијана и опсег (min-max))*статистички значајност разлика; ^aχ²-тест; ^bOne way ANOVA ИДС-тежина интубације; BMI - body mass index); ASA- скор Америчког удружења анестезиолога

Табела 4. Утицај параметара везаних за изглед вилица, могућност отварања уста и хиоидно-мандибуларна дистанца на тежину интубације

Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))	ИДС			Значајност	
	Лака	Незнатно отежана	Умерено до изузетно тешка		
Вилица	Нормална	58 (93,2%)	23 (74,2%)	4 (100%)	^a p=0,019*
	Мала, умерено хипопластич.	5 (6,8%)	8 (25,8%)	0 (0%)	
IID	> 3 прста	65 (89,0%)	21 (67,7%)	4 (100%)	^a p=0,019*
	< 3 прста	8 (11,0%)	10 (32,3%)	0 (0%)	
HMDn	> 3 прста	72 (98,6%)	26 (83,9%)	4 (100%)	^a p=0,010*
	< 3 прста	1 (1,4)	5 (16,1%)	0 (0%)	
HMDR-однос HMDe и HMDn	< 1,2	72 (98,6%)	25 (80,6%)	4 (100%)	^a p=0,003*
	> 1,2	1 (1,4%)	6 (19,4%)	0 (0%)	

* статистичка значајност разлике; ^aχ²-тест; ^bKruskal Wallisov тест ИДС - тежина интубације; IID - интериндивидорни простор-размак између секутића; HMD - Хиоидно-мандибуларна дистанца (врх браде до хиоидне кости); HMDn - HMD у неутралном положају; HMDe - HMD у максималној екстензији); HMDR - однос HMDe и HMDn

Процена параметара за откривање отежаног дисајног пута код деце узраста од 3-6 год

У посматраној групи деце, статистички значајно више је било деце са вредностима $HT > 2$ прста - 101 (93,5%, $p=0,000$). Статистички значајна разлика уочена је и у учесталости деце са различитим MMT скором ($p=0,000$), а више > 90% деце имало је MMT скор 1 или 2. Није било деце са смањеном покретљивошћу врата, < 60°. Статистички значајно највише је било деце која су имала покретљивост врата > 120°, којих је било преко 90%.

Уочена је статистички значајна разлика у заступљености деце са различитим загрижајем ($p=0,002$). Загрижај испод вермилиона и немогућ загрижај имало је по око 40% деце, док је двоструко мање било деце са загрижајем изнад вермилиона.

Највише (статистички значајно) је било деце са кратким секутићима (56), који су били заступљени са више од 50%.

Учесталост деце са различитим CL скором статистички значајно се разликовао ($p=0,000$). Више од 95% (103) деце имало је CL скор 1 и 2а. У недавној студији CL статус се смањивао са 13,3% 3 или 4 на 2,8% са сазревањем деце [23]. Пол и анамнеза о претходно отежаном дисајном путу нису корелирали са CL оценом [23].

Статистички значајна разлика уочена је и у вредностима $COPUR$ ($p=0,000$) и $LEMON$ скорa ($p=0,000$). Преко 90% деце (99) имало је $COPUR$ скор < 10, односно $LEMON$ скор < 3 (100).

У посматраној групи деце, статистички значајно највише је било деце са лаком вентилацијом на маску - 91 (84,3%, $p=0,000$), док су преостала деца (17 - 15,7%) имала отежану вентилацију и била је потребна примена „airway”-а. Није било деце са изузетно тешком и немогућом вентилацијом.

Статистички значајна разлика уочена је и у заступљености деце са различитом тежином интубације ($p=0,000$). Две трећине деце (73 - 67,6%) било је са лаком интубацијом, нешто мање од 30% деце (31) имало је незнатно отежану интубацију, док је 3,7% деце (4) имало умерено до изузетно тешку интубацију. Није било немогуће интубације.

У раду *Maddali* и сарадника [23] отежаних ларингоскопија је било око 4% код деце узраста 3-6 година са чиме су корелисали LCD (размак од усне до вилице), TAM (растојање од трагуса до угла усана), TMD , NC , $RHTMD$ и низак BMI [23]. Они су одбацили хипотезу да ниједан предиктор који се користи код одраслих није применљив код деце.

Код наших испитаника није уочена статистички значајна разлика у полу и узрасту деце различитом IDS као ни у претходној студији [23]. За разлику од одраслих, код деце су студије показале да NC није независни предиктор отежаног дисајног пута [24]. Нема података о *cut off* за NC код одраслих и деце, а у раду >21,4 цм је био добар предиктор отежане ларингоскопије.

Покретљивост врата, *LCD*, *TMA*, *TMD*, однос висине и *TMD*, *NL*, *SMD* и *RHSMD* нису се статистички значајно разликовала између деце са различитим скором *IDS* код наших испитаника. За разлику од наших резултата, у студији *Adneta* и сарадника [4] узраст и *TMD* су значајно корелисали са *CL* и *IDS*. За *RHTMD* cut off >15,77 је у студији *Maddali* и сарадника [23] био добар предиктор као и *BMI*<12,17. *Ray* и сарадници [25] су у својој опсервационој студији нашли да је код деце узраста 1-12 година *RHTMD* бољи предиктор отежаног дисајног пута од *RHSMD*.

Учесталост деце са умереном до изузетно тешком интубацијом статистички значајно највише је било у групи гојазне деце (са више од 95 перцентила). 75% деце са умереном до изузетно тешком интубацијом, било је гојазно. За разлику од одраслих, код деце су неке студије показале да *BMI* није независни предиктор отежаног дисајног пута [24]. Код одраслих *BMI*>26 и/или>30 корелише са отежаном вентилацијом на маску [4].

Уочена је статистички значајна разлика у *ASA* статусу између испитаника са лаком и отежаном интубацијом ($p=0,049$) што је у складу с истраживањем групе *Heinrich S* [10]. Код деце са умереном до изузетно тешком интубацијом, статистички значајно више је било деце са *ASA* скором 2 и 3 (75%) што је у складу с другим истраживањима [23].

Уочена је статистички значајна разлика ($p=0,019$) у учесталости тешке интубације код деце са малом умерено хипопластичном вилицом (Табела 4) што описују и *Black A* и сарадници [26]. Статистички значајно више деце са *IID* размаком < 3 прста ($p=0,019$) је било заступљено у групи са незнатно отежаном интубацијом.

Учесталост деце са *HMDn* - хиоменталном дистанцом у неутралном положају <3 прста (100,0%), статистички значајно ($p=0,010$) највећа била је у групи са незнатно отежаном интубацијом. У групи деце са незнатно отежаном интубацијом, учесталост деце са *HMDR*> 1,2 (19,4% : 1,4% : 0,0%) статистички значајно ($p=0,003$) је била највећа.

Размак од хиоидне кости до горње ивице тироидне хрскавице (*HT*), статистички значајно се разликовао ($p=0,003$) између деце са лаком, незнатно отежаном и умереном до изузетно тешком интубацијом. *HT*<2 прста, статистички значајно највише су имала деца са незнатно отежаном интубацијом (19,4% : 1,4% : 0,0%).

За извођење неких од ових тестова потребна је сарадња болесника. Физикални преглед може бити отежан због немогућности комуникације и кооперације детета. Сарадњу новорођенчади и мале деце у извођењу предиктивних тестова је тешко обезбедити, те се користе модификовани тестови.

Процена параметара за откривање отежаног дисајног пута код деце узраста од 3-6 год

Неки тестови који се рутински користе код одраслих пацијената (MMT, TMD, IID) се не могу безрезервно применити код деце јер нема довољно доказа о њиховој релевантности [1, 27]. Постоје одређени докази да се MMT може применити у узрасту од 4-8 година [28].

Уочена је статистички значајна разлика у MMT скору ($p=0,033$) између деце са различитим скором IDS. Ранија мета анализа сугерише да модификовани MMT има већу тачност у предикцији отежаног дисајног пута од оригиналног MMT теста [27]. У другој студији MMT тест је урађен код 99% пацијената али није могао предвидети отежан дисајни пут [23].

Деца са већим MMT скором, статистички значајно највише су била заступљена у групи са незнатно отежаном (22,6%) и умерено до изузетно тешком интубацијом (25%). Деца са MMT скором 3 и 4 статистички значајно најмање су била заступљена у групи са лаком интубацијом (2,4%) а највише у групи са умереном до изузетно тешком интубацијом (25%).

У студији Inal групе [29] MMT је било немогуће извести код деце узраста <18 месеци, а отежано код деце узраста <5 година. У узрасту од 5-11 година најкориснији су били параметри модификовани MMT и ULBT [29].

Табела 5. Утицај позиције глотиса и Малампати скорa на тежину интубације

Посматране карактеристике n (%)	ИДС			Значајност	
	Лака	Незнатно отежана	Умерено до изузетно тешка		
ХТ- позиција глотиса	> 2 прста	72 (98,6%)	25 (80,6%)	4 (100%)	$p=0,003^*$
	< 2 прста	1 (1,4%)	6 (19,4%)	0 (0%)	
ММТ	1	26 (35,6%)	9 (29,0%)	2 (50%)	$p=0,033^*$
	2	45 (61,6%)	15 (48,4%)	1 (25%)	
	3	1 (1,4%)	1 (3,2%)	0 (0%)	
	4	1 (1,4%)	6 (19,4%)	1 (25%)	

* статистичка значајност разлике; χ^2 -тест
ИДС - тежина интубације; ХТ - позиција глотиса; ММТ - Малампати скор

Уочена је статистички значајна разлика ($p=0,036$) код ULBT деце посматрано у односу на IDS скор. У групи са умерено до изузетно тешком интубацијом, статистички значајно - сви су били са немогућим утризом (100%).

Табела 6. Утицај теста загрижаја на тежину интубације

Посматране карактеристике n (%)	ИДС			Значајност
	Лака	Незнатно отежана	Умерено до изузетно тешка	
Изнад вермилиона	17 (23,3%)	2 (6,5%)	0 (0%)	^a p=0,036*
УЛБГ Испод вермилиона	30 (41,1%)	14 (45,2%)	0 (0%)	
Немогућ загрижај	26 (35,6%)	15 (48,4%)	4 (100%)	

* статистичка значајност разлике; ^aχ²-тест
УЛБГ - тест загрижаја; ИДС - тежина интубације

Уочена је статистички значајна разлика ($p=0,000$) у *CL* скору између испитаника са лаком, незнатно отежаном и умерено до изузетно тешком интубацијом. Деца са отежаном интубацијом имала су статистички значајно веће вредности *CL* скорa (50% *CL* 2б и 50% *CL* 3б). Код деце са лаком интубацијом *CL* скор у 93,2% случајева је био 1.

COPUR скор статистички значајно се разликовао ($p=0,000$) између деце са лаком, незнатно отежаном и умерено до изузетно тешком интубацијом. Вредност овог скорa >10 имало је 50% испитаника у групи са умерено до изузетно тешком интубацијом, док у групи са лаком интубацијом није било деце са > 10.

Између деце са различитим степеном тежине интубације уочена је статистици значајна разлика ($p=0,000$) у *LEMON* скору. Сва деца са лаком интубацијом имала су *LEMON* скор < 3, док је у групи деце са умерено до изузетно тешком интубацијом половина деце имала овај скор <3, а половина >3.

У хитним стањима дисајни пут је увек отежан. Недостатак предиктивних фактора за отежан дисајни пут не осигурава да ће он бити лак [30].

Униваријантном регресионом анализом као статистички значајни издвојили су се: степен ухрањености, *ASA*, *TMD_e*, *CL* скор, *COPUR* скор и *LEMON* скор. Сви ови фактори ушли су у мултиваријантни регресиони модел али се мултиваријантном логистичком регресијом ниједан од напред наведених фактора није издвојио као предиктор појаве отежане интубације код деце узраста 3-6 година.

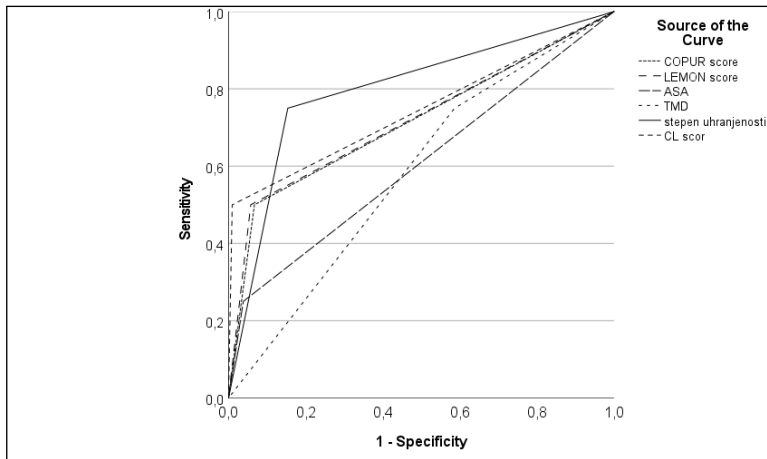
Табела 7. Утицај Кормак Лиеновог, COPUR и LEMON скова на тежину интубације

Посматране карактеристике (%)		ИДС			Значајност
		Лака	Незнатно отежана	Умерено до изузетно тешка	
<i>CL score</i>	1	68 (93,2%)	16 (51,6%)	0 (0%)	^a p=0,000*
	2a	5 (6,8%)	14 (45,2%)	0 (0%)	
	2b	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	
	3a	0 (0%)	1 (3,2%)	0 (0%)	
	3b	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	
<i>COPUR score</i>	< 10	73 (100%)	24 (77,4%)	2 (50%)	^a p=0,000*
	> 10	0 (0%)	7 (22,6%)	2 (50%)	
<i>LEMON score</i>	< 3	73 (100%)	25 (80,6%)	2 (50%)	^a p=0,000*
	> 3	0 (0%)	6 (19,4%)	2 (50%)	

* статистичка значајност разлике; ^aχ²-тест
ИДС - тежина интубације; *CL* -Кормак Лиенов скор

Обзиром на то да је у посматраној групи, мали број деце био са отежаном интубацијом (укупно њих четворо, односно 3,7% испитаника из ове групе), сензитивност и специфичност израчуната је за факторе који су се показали као значајни у униваријантном моделу.

ROC криве представљају графички приказ сензитивности и специфичности анализираних параметара отежане интубације.



Графикон 1. Сензитивност и специфичност анализираних параметара (*COPUR* скор; *LEMON* скор; *ASA*-скор америчког удружења анестезиолога; *ТМД*-тиреоментална дистанца; *stepen uhranjenosti*; *CL* -Кормак Лиенов скор) израчуната помоћу *ROC* криви

Сензитивност у нашем случају представља вероватноћу појаве отежане интубације код испитаника са присутним фактором ризика. Она нам служи као показатељ могућности параметра да открије испитанике са отежаном интубацијом.

У нашем случају највећа сензитивност забележена је код *TMD* и степена ухрањености по 75%, код *CL* скорa, *LEMON* и *COPUR* скорa по 50%, док је најмања била код *ASA* статуса 25%. Наиме, добијени подаци указују да је вероватноћа појаве отежане интубације код испитаника са *CL* скором 3а+3б 50%, 25% код деце са *ASA* скором >2, 50% код испитаника са *LEMON* скором > 3, 50% код деце са *COPUR* скором > 10, и 75% код гојазне деце и 75% код деце са *TMD*>73,5.

Специфичност теста овде представља вероватноћу појаве нормалне интубације (вероватноћа непојављивања отежане интубације) у групи испитаника без присутног фактора ризика. Иначе, она је добра као показатељ могућности параметра да издвоји испитанике без отежане интубације.

Код свих посматраних параметара специфичност је била велика, што указује да је у случају одсуства посматраних фактора ризика врло мала вероватноћа појаве отежане интубације. Највећа специфичност је забележена код *CL* скорa - 99%, код *ASA* скорa износила је 96,2%, код *LEMON* скорa 94,2%, *COPUR* скорa 93,3, степена ухрањености 84,6%.

Најмања специфичност забележена је код *TMD* и била је 41,3%.

Ограничења студије

1. Група је била релативно мала
2. Отежаност ларингоскопије је субјективна категорија
3. Cut off вредности се не могу одредити за све узрастне групе

Снага студије

1. Проспективна
2. Почетна ларингоскопија код детета у неутралној позицији
3. Права величина Макинтош шпатуле

Закључак

У нашој студији, која је обухватала 108 испитаника узраста од 3-6 година, у групи деце са умереном до изузетно тешком интубацијом, статистички значајно више је било:

Процена параметара за откривање отежаног дисајног пута код деце узраста од 3-6 год

- гојазне деце
- деце са ASA скором 2 и 3
- деце са малом умерено хипопластичном вилицом
- деце са IID размаком мањим од 3 прста
- деце са HMDR већим од 1,2
- деце са HT мањим од два прста
- деце са већим MMP, ULBT, CL, COPUR и LEMON скором.

Као параметри са најбољом ваљаношћу (валидношћу) за процену појаве отежане интубације били су посматрани скорови за процену отежане интубације LEMON, COPUR и CL скор, као и степен ухрањености, односно гојазност.

Литература

1. Belanger J, Kossick M. Methods of Identifying and Managing the Difficult Airway in the Pediatric Population. AANA Journal 2015; 83(1): 35-41
2. Kalezić N, Stojanović M, Ivošević T, Nastasović T, Lakićević M, Stojanović M. Procena disajnog puta. U: Kalezić N.: Perioperativna medicina 1. 2020; 47-68. Beograd: Medicinski fakultet; 2020. str. 47-68.
3. Luten C, Kisson N. Approach to the pediatric airway. In: Walls RM, ed. Manual of Emergency Airway Management. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
4. Adnet F, Borron SW, Racine SX et al. The Intubation Difficulty Scale (IDS) Proposal and Evaluation of a New Score Characterizing the Complexity of Endotracheal Intubation. Anesthesiology 1997; 87(6):1290-7.
5. Lumb AB, Nunn JF. Respiratory function and ribcage contribution to ventilation in body positions commonly used during anesthesia. Anesth Analg 1991; 73(4):422-6.
6. Keenan RL, Shapiro JH, Kane FR, Simpson PM. Bradycardia during anesthesia in infants: an epidemiologic study. Anesthesiology 1994; 80(5):976-82.
7. Russoa SG, Becke K. Expected difficult airway in children. Current Opinion in Anesthesiology 2015; 28:321-6.
8. Heinrich S, Birkholz T, Ihmsen H, Irouschek A, Ackermann A, Schmidt J. Incidence and predictors of difficult laryngoscopy in 11.219 pediatric anesthesia procedures. Paediatric Anaesthesia 2012; 22, (8) 729-36.
9. Harless J, Ramaiah R, Bhananker SM. Pediatric airway management. International J Crit Illness Injury Sci 2014; 4(1):65-70.
10. Heinrich S, Ackermann A, Prottengeier J, Castellanos I, Schmidt J, Schüttler J, et al. Increased rate of poor laryngoscopic views in patients scheduled for cardiac surgery versus patients scheduled for general surgery: A propensity

- score-based analysis of 21,561 cases. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29:1537-43.
11. Jimenez N, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Lee LA, Domino KB. An update on pediatric anesthesia liability: a closed claims analysis. *Anesth Analg*. 2007; 104(1):147-53.
 12. Aggarwal A, Sharma KR, Verma UC. Evaluation of Difficult Airway Predictors in Pediatric Population as a clinical investigation. *J Anesth Clin Res* 2012; 3:11.
 13. Khan ZH, Kashfi A, Ebrahimkhani E. A comparison of the upper lip bite test (a simple new technique) with modified Mallampati classification in predicting difficulty in endotracheal intubation: A prospective blinded study. *Anesth Analg* 2003; 96:595-9.
 14. Janjević D, Kalezić N, Petrov- Bojičić I, Mandraš A, Simić D, Dimitrijević M. Urgentna stanja u otorinolaringologiji vezana za kompromitovani disajni put. U: Kalezić N: Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicine. Beograd: Medicinski fakultet; 2013. str. 623-34
 15. Klučka J, Štourač P, Štoudek R, Toukálkova M, Harazim H, Kosinová M. Controversies in Pediatric Perioperative Airways. *BioMed Research International* 2015, Article ID 368761, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/368761>
 16. Maclean JE, Waters K, Fitzsimons D, Hayward P, Fitzgerald DA. Screening for obstructive sleep apnea in preschool children with cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2009; 46(2):117-23.
 17. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32:429-34.
 18. Salimi A, Farzanegan B, Rastegarpour A, et al. Comparison of the upper lip bite test with measurement of thyromental distance for prediction of difficult intubations. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2008; 46:61-5
 19. Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anesthesia* 1984; 39:1105-11.
 20. Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WP, editors. *Anesthesiology*. McGraw Hill Professional. 2012.
 21. Reed et al. Can an airway assessment score predict difficulty at intubation in the emergency department? *Emerg Med J* 2005; 22:99-102.
 22. Karišik M, Janjević D, Dolinaj V, Simić D, Mandraš A, Kalezić N. Procjena disajnog puta u pedijatrijskoj anesteziji. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2014;36(5-6):307-10.
 23. Maddali MM, Ali Al-Zaabi HM, Al-Aamri ISS, Arora NR, Panchatcharam SM. Preoperative Predictors of Poor Laryngoscope Views in Pediatric Population Undergoing Cardiac Catheterization. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2018; 21 (4): 376-81.
 24. Sheff SR, May MC, Carlisle SE, Kallies KJ, Mathiason MA, Kothari SN. Predictors of a difficult intubation in the bariatric patient: does preoperative body mass index matter? *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(03):344-9.

Процена параметара за откривање отежаног дисајног пута код деце узраста од 3-6 год

25. Ray S, Rao S, Kaur J, Gaude YK. Ratio of height-to-thyromental distance and ratio of height-to-sternomental distance as predictors of laryngoscopic grade in children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2018; 34(1):68-72
26. Black A E, Flynn P E, Smith H L, Thomas M L, Wilkinson K A. Association of Pediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Development of a guideline for the management of the unanticipated difficult airway in pediatric practice *Paediatr Anaesth* 2015; 25(04):346-62.
27. Lee A, Fan LT, Gin T, Karmakar MK, Ngan WD. A systematic review (meta-analysis) of the accuracy of the Mallampati tests to predict the difficult airway. *Anesth Analg* 2006; 102(6):1867-78.
28. Santos AP, Mathias LA, Gozzani JL, Watanabe M. Difficult intubation in children: applicability of the Mallampati index. *Revi Bras Anesthesiol* 2011; 61(2):156-62.
29. Inal MT, Memis D, Sahin SH, Gunday I. Comparison of different tests to determine difficult intubation in pediatric patients. *Rev Bras Anesthesiol* 2014; 64 (6):391-4
30. Karsli CI. Managing the challenging pediatric airway: Continuing professional development. *Can J Anasth.* 2015; 62(9):1000-16.

ASSESSMENT OF PARAMETERS FOR DETECTING DIFFICULT AIRWAY IN CHILDREN AGED THREE TO SIX YEARS

Dušica Simić

*University Children's Clinic, Belgrade, Serbia
University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia*

Perioperative morbidity and mortality in children are most often related to a difficult airway, and the assessment of the airway is of vital importance during the preoperative examination. Our research should improve the anesthesiologist's ability to detect a difficult airway in a pediatric patient and to prepare for its establishment and maintenance.

The aim of this work is to determine whether one of the preoperative tests and anthropometric parameters can predict the difficult establishment of the airway in children aged three to six years.

The study included 108 pediatric patients aged three to six years who underwent surgery in 2020 in general endotracheal anesthesia. Preoperatively, a detailed history is taken (including data on previous intubations and obstructive sleep apnea), a physical examination is performed (ASA score, mandible, the interdental space, the distance between the upper and lower incisors, the mandibular space, the position of the glottis, the mobility of the head and neck, bite test, etc.). The following scores are calculated: Mallampati, COPUR, Cormack–Lehane, and LEMON. Data are processed using appropriate statistical methods.

In our study, the parameters with the best validity for assessing the occurrence of difficult intubation were the LEMON, COPUR, and CL scores, as well as the degree of nutrition, i.e., obesity.

Keywords: airway, intubation, children, obesity, anesthesia

Проф. др Душица Симић
Универзитетска дечја клиника
Тиршова 10, Београд
dusicasimic2@gmail.com

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЈА ЗУБА КАО АЛТЕРНАТИВА АКТУЕЛНИМ ТЕРАПИЈСКИМ РЕШЕЊИМА РЕХАБИЛИТАЦИЈЕ ЗУБНОГ НИЗА

Сњежана Чолић

Универзитет у Београду, Стоматолошки факултет, Клиника за оралну хирургију

Сажетак

Увод Циљ рада је приказати успешност аутотрансплантираних зуба са незавршеним растом и развојем корена и аутотрансплантираних зуба са потпуно формираним кореном као и факторе који су утицали на повољан исход интервенције.

Методо Извршена је претрага база *PubMed*, *Web of Science* и *Scopus* са кључним речима „аутотрансплантација“, „зуб“, „успех“. Претрага је обухватила клиничке студије, прегледне радове и приказе случајева.

Резултати Укупно су анализирана 52 чланка. У највећем броју су биле заступљене ретроспективне студије, прегледни радови, систематски прегледи и прикази случајева. Проспективних студија је било у мањем броју као последица методолошких ограничења. Аутотрансплантирани зуби са незавршеним растом и развојем корена су имали већу успешност у односу на зубе са потпуно формираним кореном. Реваскуларизација пулпе и потпуно формиран периодонтални лигамент зуба са незавршеним растом и развојем корена су били главни разлози успешне аутотрансплантације. Ресорпција корена је била најчесталија компликација код зуба са потпуно формираним кореном.

Закључак Аутотрансплантација зуба са незавршеним растом и развојем корена код младих особа, је терапијско решење које има значајне предности у односу на алтернативна решења.

Кључне речи: аутотрансплантација, зуб, успех

Увод

Аутотрансплантација зуба је интервенција која је позната у научној литератури дужи низ година. Упркос томе што је описана пре више од једног века, различити и непредвидиви резултати довели су до мишљења да се ради о несигурном терапијском решењу.

Аутотрансплантација зуба се дефинише као пребацивање зуба или зубног заметка са једне локације на другу унутар усне дупље пацијента. Трансплантирани зуб се у литератури означава као зуб донор при чему тај зуб може имати завршен или незавршен раст корена, може бити постављен у зубни низ или бити импактиран, а за аутотрансплантацију се користе и прекобројни зуби. Рецепторско место може бити екстракциона алвеола или претходно хируршки формирано лежиште у кости и меком ткиву [1].

У односу на време трансплантације зуба донора, аутотрансплантација може бити имедијатна, рана и касна. Имедијатна трансплантација подразумева екстракцију зуба индикованог за вађење након које следи екстракција зуба донора и трансплантација зуба донора у рецепторску алвеолу у истој посети. Рана аутотрансплантација подразумева екстракцију зуба индикованог за вађење, а затим након две до три недеље екстракцију и трансплантацију донор зуба у рецепторску алвеолу. Касна трансплантација подразумева хируршко формирање рецепторског места у празном простору у зубном низу, а потом трансплантацију зуба донора [2, 3].

У склопу овог прегледног рада спроведена је претрага литературе користећи *PubMed*, *Web of Science* и *Scopus* базу са кључним речима „аутотрансплантација”, „зуб”, „успех”. Циљ рада је презентовање информација из различитих клиничких студија, прегледних радова и приказа случајева који се односе на аутотрансплантацију зуба и факторе који доприносе успеху интервенције.

Индикације за аутотрансплантацију

Најчешће индикације за аутотрансплантацију зуба су губитак сталног зуба као последица каријеса или трауме при чему је неопходно да постоји адекватан зуб донор. Поред ове две најчешће индикације, наводе се анодонција сталног зуба, ресорпција корена и локализовани перидонтитис. Аутотрансплантација зуба је најчешће индикована код

младих особа код којих је неминовна екстракција доњих првих сталних молара, а уједно је присутан импактирани умњак као потенцијални зуб донор (Слика 1). Аутогрансплантација зуба је индикована у антериорној и постериорној регији горње и доње вилице при чему успех аутогрансплантације зависи од више различитих фактора [1-3].



Слика 1. Радиолошки приказ зуба 36, индикованог за екстракцију и зуба донора- 38 са формираним $\frac{3}{4}$ укупне дужине корена

Фактори од којих зависи успех аутогрансплантације

Одабир пацијента. У случајевима у којима је установљено да постоји индикација за спровођење аутогрансплантације, битан фактор на који је такође потребно обратити пажњу је пацијент. Пацијент мора бити мотивисан и способан да спроведе све постоперативне инструкције, да буде редован на контролним прегледима и да остварује задовољавајући ниво оралне хигијене како би успех интервенције био евидентан [3].

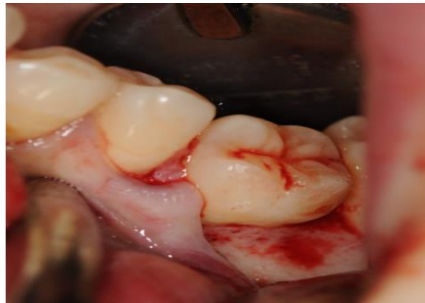


Слика 2. Рецепторска алвеола након три недеље од екстракције зуба 36

Рецепторско место. Аутогрансплантација може бити извршена у екстракциону алвеолу или у претходно хируршки формирано лежиште [4]. Рецепторско место мора имати адекватну ширину алвеоларне кости у свим равнима као и адекватну зону припојне гингиве како би се омогућила стабилизација зуба донора [5] (Слика 2). Трансплантација зуба донора у рецепторску алвеолу се може извршити одмах по екстракцији зуба са

Аутотрансплантација зуба као алтернатива актуелним терапијским решењима

лошом прогнозом или након две до три недеље од екстракције (Слика 3). Предности трансплантације донор зуба, две до три недеље по екстракцији зуба са лошом прогнозом, су елиминација инфекције уколико је она била присутна као и формирање младог везивног ткива богатог новоформираним крвним судовима у рецепторској алвеоли. Младо везивно ткиво поспешује стабилизацију и реваскуларизацију донор зуба [6]. У случајевима где донор зуб својим димензијама превазилази димензије рецепторске алвеоле, врши се адаптација рецепторске алвеоле која обично подразумева скраћивање интеррадикуларног септума и минимално уклањање кости са зидова алвеоле како би донор зуб био стабилизован у алвеоли. Рецепторска алвеола мора бити бар 1 mm већа у мезиодисталном, вестибулооралном и краниокаудалном правцу у односу на димензије донор зуба, како би се периодонтални лигамент могао адекватно инсерирати за зидове алвеоле [7].



Слика 3. Донор зуб-38 трансплантиран у рецепторску алвеолу након три недеље од екстракције зуба 36

У случајевима у којима је присутан празан простор унутар зубног низа, као последица анодонције сталног зуба или екстракције сталног зуба пре више од 6 месеци, потребно је формирати лежиште у кости које ће одговарати димензијама донор зуба, а да притом не нарушава интегритет суседних зуба и околних анатомских структура. Лежиште се формира помоћу борера и насадних инструмената уз обавезно хлађење. Међутим, подаци из литературе показују да у овим случајевима долази до значајно већег броја компликација и губитка донор зуба него у случајевима у којима је зуб донор трансплантиран у екстракциону алвеолу [8].

Донор зуб. Донор зуб може бити зуб са незавршеним растом корена, зуб са завршеним растом корена, потпуно изникао зуб, импактиран зуб или чак и прекобројни зуб [1]. Морфологија корена зуба донора је битан фактор који у много чему одређује успех интервенције. Зуби, који имају дивергентне и закривљене коренове као и они са акцесорним кореновима,

нису адекватни донори. Овакви зуби носе ризик од могуће фрактуре корена приликом екстракције али исто тако их је тешко пласирати и стабилизovati у рецепторској алвеоли без њене обимне модификације. Зуби, који имају праве и купасте коренове су са морфолошког аспекта идеални донори [9].

Битан фактор који диктира успех аутотрансплантације је степен формираности корена зуба донора. Литературни подаци су показали да зуби донори са незавршеним растом и развојем корена имају бољу прогнозу од зуба код којих је корен у потпуности формиран [10]. Најбољу прогнозу имају зуби чији су коренови $\frac{2}{3}$ до $\frac{3}{4}$ формирани [11] (Слика 1). Донор зуби са незавршеним растом и развојем корена могу успешно завршити раст и развој у рецепторској алвеоли, уколико се приликом екстракције не оштете Хертвигова овојница и апикална папила богата мезенхималним ћелијама, које су од круцијалног значаја за формирање корена зуба [12]. Више студија је показало да дијаметар апикалног отвора 1-2 mm омогућава успешну реваскуларизацију и реинервацију пулпе донор зуба и значајно умањује ризик од настанка некрозе пулпе [13, 14].

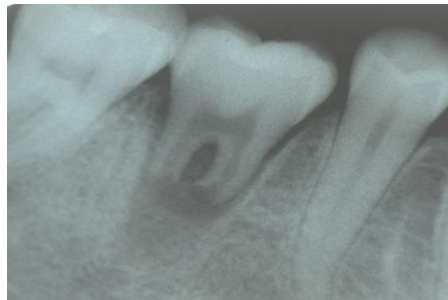
Зуби са потпуно формираним кореном имају ужи апикални отвор што отежава реваскуларизацију пулпе. Ови зуби захтевају обавезан ендодонтски третман пре, током или након трансплантације [15].

Хируршка техника. Уколико се зуб донор трансплантира две до три недеље након екстракције зуба са лошом прогнозом, потребно је пре вађења зуба донора, исећи централни део меког ткива које испуњава рецепторску алвеолу и на тај начин припремити лежиште у новоформираном везивном ткиву у које ће трансплантирани зуб бити смештен [6]. Ако говоримо о имедијатној трансплантацији, увек се прво екстрахује зуб са лошом прогнозом, додатно адаптира алвеола за пријем зуба донора, а потом се екстрахује зуб донор. Уколико се ради о касној трансплантацији потребно је прво формирати лежиште у коштаном ткиву одизањем мукопериосталног режња и остеотомијом, које ће приближно одговарати зубу донору, а затим приступити екстракцији зуба донора [1].

Екстракција зуба донора мора бити изведена изузетно пажљиво уз минималну трауму како би се очували периодонтални лигамент, Хертвигова овојница и апикална папила. У случају већег оштећења периодонталног лигамента, доћи ће до анкилозе зуба и следствене ресорпције корена зуба. Оштећењем Хертвигове овојнице и апикалне папиле, раст и развој донор зуба ће бити заустављен [7, 12]. Зуб донор, после екстракције, не сме дуго бити ван алвеоле. Са дужим временским интервалом ван зубне алвеоле, долази до дехидратације и оштећења периодонталних влакана [3, 7]. Зуб донор је потребно поставити у благој

Аутотрансплантација зуба као алтернатива актуелним терапијским решењима

инфраоклузији, уколико се ради о зубу са незавршеним растом и развојем корена, како би се омогућило његово довођење у оклузалну раван постепеним формирањем корена [3]. Након трансплантације зуба у рецепторску алвеолу, уколико је постигнута његова задовољавајућа стабилност успостављањем контакта са суседним зубима приступа се репозицији режња и постављању појединачних шавова (Слика 3, 4). Ако је зуб стабилан, а на месту трансплантације није подизан мукопериостални режањ, може се поставити укрштени шав преко оклузалне површине зуба ради његове додатне стабилизације. Уколико је зуб донор мобилан, предлаже се сплнтирање за суседне зубе. С обзиром да се периодонтални лигамент реинсерира за зидове алвеоле у прве две недеље након трансплантације, сплнт се уклања по истеку две недеље. Не препоручује се ригидни сплнт који ће потпуно онемогућити покрете у алвеоли јер адекватна физиолошка стимулација делује повољно на зарастање периодонталних влакана [1, 10].

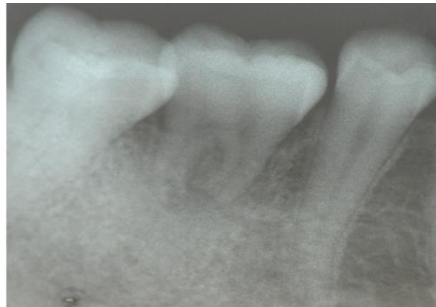


Слика 4. Контролни ретроалвеоларни радиограм трансплантираног зуба 38 по завршетку операције

Постоперативни протокол. Постоперативни режим обично подразумева исте инструкције као и након хируршког вађења умњака. Саветује се мекана, кашпаста храна првих неколико дана након интервенције, жвакање на супротној страни као и адекватна орална хигијена. Прописује се антибиотска терапија као и испирање уста раствором хлорхексидина. Конци се уклањају након седам дана, док се сплнт, уколико је био постављен, уклања најкасније након 14 дана.

Контролне радиографије је потребно начинити првог, другог и трећег месеца након интервенције, уколико се посумња на евентуалне знаке ресорпције корена зуба или појаве периапикалне лезије. Након шест месеци од интервенције саветује се још једна обавезна контролна ретроалвеоларна радиографија као и спровођење електротеста сензибилитета зуба (Слика 5). Електротест ће у највећем броју случајева

бити позитиван након 6 до 12 месеци, уколико је извршена трансплантација зуба са незавршеним растом и развојем [16]. Као додатни контролни поступак се предлаже перкусија трансплантираног зуба и контролног зуба у низу. Добијање „металног“ звука приликом перкусије трансплантираног зуба у поређењу са контролним зубом, може сугерисати појаву анкилозе трансплантираног зуба.



Слика 5. Контролни ретроалвеоларни радиограм трансплантираног зуба 38 након шест месеци

Уколико је извршена трансплантација зуба са потпуно формираним кореном који је иницијално био недоступан за ендодонтски третман, потребно је након 15 дана спровести ендодонтски третман трансплантираног зуба [13, 16]. Уколико је извршена трансплантација зуба са непотпуно формираним кореном зуба, ендодонтски третман се врши уколико се клинички и на контролним радиографијама уоче знаци некрозе пулпе, ресорпције корена или инфекције [16].

Следећи контролни прегледи ретроалвеоларном радиографијом се врше након годину дана, а потом на сваке две до три године, уколико су претходни клинички и радиолошки налази били уредни [16] (Слика 6, 7).



Слика 6. Контролни ретроалвеоларни радиограм трансплантираног зуба 38 након 14 месеци



Слика 7. Клинички налаз трансплантираног зуба 38 након 14 месеци

Постоперативне компликације

У раном постоперативном периоду постоји ризик од настанка постоперативне инфекције, као што је случај са било којом хируршком интервенцијом у усној дупљи. Најчешће компликације аутотрансплантације зуба су ресорпција корена која може бити површинска, инфламаторна или заменска и анкилоза [10].

Површинска ресорпција корена зуба донора настаје као последица делимичног оштећења периодонталног лигамента при чему је већи део периодонцијума остао очуван. На месту где постоји оштећење долази до ресорпције површинског слоја цемента корена зуба и апозиције коштаног ткива. Овакав тип ресорпције се може такође видети и код ортодонтски третираних пацијената као последица примењених сила на зуб у току терапије. Површинска ресорпција зуба донора не даје клинички релевантне симптоме и она се једино може уочити на контролним радиографијама у виду губитка сегмента ламине дуре и површног слоја цемента. Када се први пут уочи на контролном снимку, потребно је испратити на наредним контролним снимцима да ли долази до прогресије ресорпције или пак она стагнира [17, 18].

Инфламаторна ресорпција настаје као последица бактеријске контаминације пулпе и денгинских тубула. Она је радиолошки уочљива након три до четири недеље као интерна или екстерна ресорпција корена [3]. Последица је неуспешне реваскуларизације пулпе трансплантираног зуба, следствене некрозе и инфекције пулног ткива. Из овог разлога је ендодонтска терапија мандаторна код зуба донора који имају потпуно формиране коренове. Уколико се знаци ресорпције корена зуба донора уоче на контролној радиографији након месец дана, потребно је што пре приступити обради каналног система и пласирању интраканалне медијације на бази антибиотика/кортикостероида, а потом након 2 месеца на бази калцијум хидроксида. Канална медијација на бази антибиотика/кортикостероида и калцијум хидроксида успешно заустављају прогресију инфламаторне ресорпције [19, 20].

Анкилоза настаје као последица трауме периодонцијума и карактерише се директним стапањем корена зуба и околне алвеоларне кости. Убрзо након анкилозе, наступа заменска ресорпција у оквиру које долази до замене цемента и дентина коштаном ткивом [19].

Заменска ресорпција постаје радиолошки евидентна тек након три до четири месеца [3]. Једини клинички знак, који може указати да је анкилоза наступила, јесте "металан" перкуторни звук у односу на контролни зуб. Уколико је заменска ресорпција дијагностикована, даљи

кораци не подразумевају екстракцију зуба донора. Наиме, зуб донор, иако постепено бива замењен коштаном ткивом, чува околну кост све док се корен у потпуности не ресорбује. То може бити погодно са аспекта касније уградње имплантата, нарочито код младих особа.

Дискусија

Успешност и преживљавање зуба донора су главни параметри праћења постоперативног исхода аутотрансплантације. У већини студија успешно трансплантиран зуб је дефинисан као зуб који не показује инфламаторне промене на пулпи, знакове ресорпције корена зуба и показује довољан степен развоја корена зуба на основу клиничких и радиолошких параметара, док се преживљавање зуба донора дефинише опстанком зуба у усној дупљи у функцији времена [4, 6].

Прегледом литературе показано је да трансплантирани зуби са незавршеним растом и развојем корена имају висок проценат успешности (89%) и висок проценат преживљавања (98%) [21]. Широки апикални отвор код непотпуно формираних коренова зуба донора је издвојен као главни прогностички параметар који се доводи у корелацију са високим процентима успешности и преживљавања донор зуба. Већи степен формираности корена зуба донора је доведен у корелацију са већом учесталосћу компликација попут анкилозе, некрозе пулпе и ресорпције корена зуба [10].

Систематским прегледом студија у оквиру којих су праћени успешност и преживљавање зуба донора са завршеним растом и развојем корена утврђени су високи проценти преживљавања донор зуба након једногодишњег (98%) и петогодишњег периода праћења (90.5%). Одсуство системске антибиотске терапије, сплнтирање шавом, сплнтирање жицом дуже од 14 дана су дефинисани као контрибуторни фактори неуспеха аутотрансплантације зуба са завршеним растом и развојем. Показано је да је инфламаторна ресорпција корена зуба два пута чешћа уколико се ендодонтски третман не отпочне у прве две недеље након аутотрансплантације и уколико се не ординира антибиотска терапија у постоперативном периоду. Анкилоза је била заступљенија у случајевима у којима је сплнт перзистирао дуже од 14 дана [15].

Закључци изведени из прегледних радова, мета анализа, проспективних и ретроспективних студија, које су се бавиле темом аутотрансплантације зуба, се морају разматрати са одређеним степеном резерве из разлога постојања више варијабли које могу

утицати на изведене закључке. Већина студија по свом дизајну нису рандомизоване контролисане студије. Протоколи трансплантације зуба се разликују од студије до студије, а самим тим и методологија студије. Величина узорка, који се анализира, у већини студија није јасно одређена. Периоди постоперативног праћења су варирали од неколико месеци до пет година. Ни у једној проспективној студији није вршено поређење зуба донора са незавршеним растом и развојем и зуба донора са потпуно формираним кореном. Све наведене варијабле могу довести у питање закључке изведене из прегледних радова и мета анализа. Свакако прегледни радови и мета анализе дају увид у предности и недостатке аутотрансплантације зуба што је са клиничког аспекта веома важно.

Предности аутотрансплантације

Трансплантирани зуби, нарочито они са незавршеним растом и развојем корена зуба, имају способност очувања околне алвеоларне кости, али исто тако и индукују стварање нове кости упоредо са завршетком раста и развоја корена. Овај феномен је од великог значаја код младих пацијената који су изгубили стални зуб. Израда фиксне надокнаде или уградња имплантата, у циљу надокнаде изгубљеног зуба, су контраиндиковани код пацијената са незавршеним растом и развојем вилица [22, 23]. Такође, непожељна је израда фиксног протетског рада уколико су суседни зуби интактни.

Периодонтални лигамент трансплантираних зуба је истих карактеристика као код осталих зуба у зубном низу, што значи да трансплантирани зуби могу бити укључени у ортодонтску терапију без икаквих ограничења. С друге стране, ортодонтска терапија је апсолутно контраиндикована у регији где је уграђен имплантат [22].

Трансплантирани зуби могу бити укључени у протетске радове по завршетку раста и развоја корена зуба уколико трансплантирани зуб није имао потпуно формиран корен. Уколико је корен трансплантираног зуба био у потпуности формиран, укључивање у протетски рад је дозвољено оног тренутка када се установи да аутотрансплантација није праћена ниједном од претходно наведених компликација [24].

Припојна гингива око трансплантираног зуба задржава свој природан облик што је веома важно са пародонтолошког и естетског аспекта. За разлику од зуба, уграђени имплантати неретко захтевају додатне интервенције, које подразумевају регенеративну терапију меких ткива како би имплантат имао добру прогнозу [25, 26].

Финансијски аспект се такође не може занемарити. Аутоотрансплантација је значајно финансијски исплативија у односу на алтернативе попут уградње имплантата са или без коштане аугментације и израде фиксних или мобилних протетских надокнада [22].

Недостаци аутоотрансплантације зуба

Аутоотрансплантација је технички сензитивна интервенција која тражи искусног терапеута који разуме биолошке принципе интервенције, њена ограничења и недостатке. Главни недостатак аутоотрансплантације који је уједно и њена главна индикација, јесте чињеница да је предвидивост исхода, а самим тим и успешност аутоотрансплантације, највећа код младих пацијената код којих зуб донор није завршио раст и развој [27]. Трансплантација зуба за завршеним растом и развојем носи већи ризик од настанка компликација, које могу резултовати екстракцијом трансплантираног зуба [28, 29]. Међутим новије мета анализе указују да је степен успешности и преживљавања зуба са потпуно формираним кореном висок, упркос учесталијој појави компликација попут инфламаторне и заменске ресорпције корена зуба [15, 30].

Закључак

Анализом литературе може се закључити да је аутоотрансплантација зуба, уколико постоји адекватна индикација, пажљиво дефинисан и индивидуализован план интервенције као и искуство терапеута, вредно терапијско решење које заслужује већу заступљеност у клиничкој пракси.

Литература

1. Andreasen JO, Paulsen HU, Yu Z, Ahlquist R, Bayer T, Schwartz O. A long-term study of 370 autotransplanted premolars. Part I. Surgical procedures and standardized techniques for monitoring healing. *Eur J Orthod* 1990; 12:3-13.
2. Andreasen JO. Atlas of replantation and transplantation of teeth. London: Elsevier Health Sciences; 1992.
3. Clokie CML, Yau D, Chano L. Autogenous tooth transplantation: An alternative to dental implant placement?. *J Can Dent Assoc* 2001; 67:92-6.
4. Mendes PA, Rocha G. Mandibular third molar autotransplantation: Literature review with clinical cases. *J Can Dent Assoc* 2004; 70(11):761-6.

5. Thomas S, Turner SR, Sandy JR. Autotransplantation of teeth: Is there a
6. role? Br J Orthod 1998; 25:275-82
7. Nethander G, Andersson JE, Hirsch JM. Autogenous free tooth transplantation in man by a 2-stage operation technique. A longitudinal intra-individual radiographic assessment. Int J Oral Maxillofac Surg 1988; 17(5):330-6.
8. Lon LFS, Cerni BB, Baboni FB, Maruo H, Guariza-Filho O, Tanaka OM. Root formation of an autotransplanted tooth. Dent Traumatol 2009; 25:341-5.
9. Sugai T, Yoshizawa M, Kobayashi T. Clinical study on prognostic factors for autotransplantation of teeth with complete root formation. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010; 39:1193-1203.
10. Tang H, Shen Z, Hou M, Wu L. Autotransplantation of mature and immature third molars in 23 Chinese patients: A clinical and radiological follow-up study. BMC Oral Health 2017; 17:163.
11. Almpani K, Papageorgiou SN, Papadopoulos MA. Autotransplantation of teeth in humans: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig 2015; 19(6):1157-79.
12. Jakobsen C, Stokbro K, Kier-Swiatecka E, Ingerslev J, Thorn JJ. Autotransplantation of premolars: Does surgeon experience matter? Int J Oral Maxillofac Surg 2018; 47:1604-08.
13. Palma PJ, Martins J, Diogo P, Sequeira D, Ramos JC, Diogenes A, Santos JM. Does apical papilla survive and develop in apical periodontitis presence after regenerative endodontic procedures? Appl Sci 2019; 9(19):3942.
14. Kafourou V, Tong HJ, Day P, Houghton N, Spencer RJ, Duggal M. Outcomes and prognostic factors that influence the success of tooth autotransplantation in children and adolescents. Dent Traumatol 2017; 33:393-9.
15. Van Westerveld KJH, Verweij JP, Fiocco M, Mensink G, van Merkesteyn JPR. Root elongation after autotransplantation in 58 transplanted premolars: The radiographic width of the apex as a predictor. J Oral Maxillofac Surg 2019; 77:1351-7.
16. Chung WC, Tu YK, Lin YH, Lu HK. Outcomes of autotransplanted teeth with complete root formation: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 2014; 41(4):412-23.
17. Tsukiboshi M, Yamauchi N, Tsukiboshi Y. Long-term outcomes of autotransplantation of teeth: A case series. Dent Traumatol 2019; 35:358-67.
18. Darcey J, Qualtrough A. Resorption: part 1. Pathology, classification and aetiology. Br Dent J 2013; 214:439-51.
19. Lin S, Moreinos D, Kaufman AY, Abbott PV. Tooth Resorption – Part 1: The evolution of tooth resorption and the rationales of its controversy. Dent Traumatol 2022; 38(4): 253-66.
20. Abbott PV. Prevention and management of external inflammatory resorption following trauma to teeth. Aust Dent J 2016; 61:82-94.

21. Abbott PV, Castro SJ. Strategies to minimise the consequences of trauma to the teeth. *Oral Hlth Dent Manag* 2014; 13:229-42.
22. Atala-Acevedo C, Abarca J, Martínez-Zapata MJ, Diaz J, Olate S, Zaror C. Success Rate of Autotransplantation of Teeth With an Open Apex: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 75:35-50.
23. Kvint S, Lindsten R, Magnusson A, Nilsson P, Bjerklin K. Autotransplantation of teeth in 215 patients. *Angle Orthod* 2010; 80:446-51.
24. Gilijamse M, Baart JA, Wolff J, Sándor GK, Forouzanfar T. Tooth autotransplantation in the anterior maxilla and mandible: retrospective results in young patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 122(6):e187-e192
25. Yoshino K, Kariya N, Namura D, Noji I, Mitsushashi K, Kimura H, et al. A retrospective survey of autotransplantation of teeth in dental clinics. *J Oral Rehabil* 2012; 39:37-43.
26. de Freitas Coutinho NB, Nunes FC, Gagno Intra JB, Roldi A, de Jesus-Soares A, Coelho MS, et al. Success, survival rate, and soft tissue esthetic of tooth autotransplantation. *J Endodont* 2021; 47:391-6.
27. Jang Y, Choi YJ, Lee SJ, Roh BD, Park SH, Kim E. (2016a) Prognostic factors for clinical outcomes in autotransplantation of teeth with complete root formation: survival analysis for up to 12 years. *J Endodont* 2016; 42:198-205.
28. Čolić S, Brajović R. Autotransplantacija impaktiranog umnjaka u alveolu izvađenog prvog molara. *Stomatološki glasnik Srbije* 2022; 69(1):38-42.
29. Herrera-Gimbernat D, Recio-Lora C, Torres-Lagares D, Romero-Ruiz MM, Gutiérrez-Pérez JL. Current state of dental autotransplantation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16(7):e948-52.
30. Mejàre B, Wannfors K, Jansson L. A prospective study on transplantation of third molars with complete root formation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97(2):231-8.
31. Yu HJ, Jia P, Lv Z, Qiu LX. Autotransplantation of third molars with completely formed roots into surgically created sockets and fresh extraction sockets: a 10-year comparative study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017; 46:531-8.

TOOTH AUTOTRANSPLANTATION AS AN ALTERNATIVE TO CURRENT THERAPY MODALITIES

Snježana Čolić

University of Belgrade, School of Dental Medicine, Department of Oral Surgery, Belgrade

Introduction The aim of the present study was to determine the success rate of autotransplanted permanent teeth with an open apex and autotransplanted teeth with closed apex and provide information of the factors which have the biggest influence on long-term prognosis.

Methods A search of PubMed, Web of Science, and Scopus was conducted with key words “autotransplantation”, “tooth”, “success”. The search included clinical studies, systematic reviews, and case reports.

Results Total of 52 articles were analyzed. There were predominantly retrospective studies, review articles, systematic reviews, and case reports because prospective studies in this case have methodologic limitations. Autotransplanted teeth with open apex had better success rate in comparison to the autotransplanted teeth with closed apex. Pulp revascularization and completely formed periodontal ligament in autotransplanted teeth with open apex, were the main reasons for successful outcomes. Root resorption was the main complication in autotransplanted teeth with closed apex.

Conclusion Autotransplantation of teeth with opened apex in young individuals is a therapy solution which has significant advantages in comparison to the other therapy alternatives.

Keywords: autotransplantation, tooth, success

Проф. др Сњежана Чолић,
Клиника за оралну хирургију,
Стоматолошки факултет
Др Суботића 8, 11000 Београд
snjezana.colic@stomf.bg.ac.rs