

# ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД



*Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије*

*Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia*

*Vojnosanitetski pregled*

Vojnosanit Pregl 2011; October Vol. 68 (No. 10): p. 821-902.



# VOJNOSANITETSKI PREGLED

Prvi broj *Vojnosanitetskog pregleda* izašao je septembra meseca 1944. godine

Časopis nastavlja tradiciju *Vojno-sanitetskog glasnika*, koji je izlazio od 1930. do 1941. godine

## IZDAVAČ

Uprava za vojno zdravstvo MO Srbije

### IZDAVAČKI SAVET

prof. dr sc. pharm. **Mirjana Antunović**  
prof. dr sc. med. **Snežana Cerović**  
prof. dr sc. med. **Dragan Dinčić**, puk.  
prof. dr sc. med. **Zoran Hajduković**, puk.  
dr **Mladen Milivojević**, puk.  
prof. dr sc. med. **Marijan Novaković**, puk.  
prof. dr sc. med. **Zoran Popović**, puk.  
prof. dr sc. med. **Predrag Romić**, puk.  
prim. dr **Stevan Sikimić**, puk.  
doc. dr **Veljko Todorović**, brigadni general (predsednik)

### MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR

Prof. **Andrej Aleksandrov** (Russia)  
Assoc. Prof. **Kiyoshi Ameno** (Japan)  
Prof. **Rocco Bellantone** (Italy)  
Prof. **Hanoch Hod** (Israel)  
Prof. **Abu-Elmagd Kareem** (USA)  
Prof. **Hiroshi Kinoshita** (Japan)  
Prof. **Celestino Pio Lombardi** (Italy)  
Prof. **Philippe Morel** (Switzerland)  
Prof. **Kiyotaka Okuno** (Japan)  
Prof. **Stane Repše** (Slovenia)  
Prof. **Mitchell B. Sheinkop** (USA)  
Prof. **Hitoshi Shiozaki** (Japan)  
Prof. **H. Ralph Schumacher** (USA)  
Prof. **Miodrag Stojković** (UK)  
Assist. Prof. **Tibor Tot** (Sweden)

### UREĐIVAČKI ODBOR

**Glavni i odgovorni urednik**  
prof. dr sc. pharm. **Silva Dobrić**

#### Urednici:

prof. dr sc. med. **Bela Balint**  
prof. dr sc. stom. **Zlata Brkić**  
prof. dr sc. med. **Snežana Cerović**  
akademik **Miodrag Čolić**, puk.  
akademik **Radoje Čolović**  
prof. dr sc. med. **Aleksandar Đurović**, puk.  
doc. dr sc. med. **Branka Đurović**  
prof. dr sc. med. **Borisav Janković**  
doc. dr sc. med. **Lidija Kandolf-Sekulović**  
akademik **Vladimir Kanjuh**  
akademik **Vladimir Kostić**  
prof. dr sc. med. **Zvonko Magić**  
prof. dr sc. med. **Đoko Maksić**, puk.  
doc. dr sc. med. **Gordana Mandić-Gajić**  
prof. dr sc. med. **Dragan Mikić**, puk.  
prof. dr sc. med. **Darko Mirković**  
doc. dr sc. med. **Slobodan Obradović**, major  
akademik **Miodrag Ostojić**  
prof. dr sc. med. **Predrag Peško**, FACS  
akademik **Đorđe Radak**  
prof. dr sc. med. **Ranko Raičević**, puk.  
prof. dr sc. med. **Predrag Romić**, puk.  
prof. dr sc. med. **Vojkan Stanić**, puk.  
doc. dr sc. med. **Dara Stefanović**  
prof. dr sc. med. **Dušan Štefanović**, puk.  
prof. dr sc. med. **Vesna Šuljagić**  
prof. dr sc. stom. **Ljubomir Todorović**  
prof. dr sc. med. **Milan Višnjić**  
prof. dr sc. med. **Slavica Vučinić**

#### Tehnički sekretari uređivačkog odbora

dr sc. Aleksandra Gogić, dr Maja Marković

#### REDAKCIJA

mr sc. med. dr Sonja Andrić-Krivokuća, dr sc. Aleksandra Gogić, dr Snežana Janković, dr Maja Marković

#### Tehnički urednik: Milan Perovanović

#### Redaktor za srpski i engleski jezik:

Dragana Mučibabić, prof.

#### Korektori: Ljiljana Milenović, Brana Savić

#### Kompjutersko-grafička obrada:

Vesna Totić, Jelena Vasilj, Snežana Čujić



**Adresa redakcije:** Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Crnotravska 17, poštanski fah 33–55, 11040 Beograd, Srbija. Telefoni: glavni i odgovorni urednik 3609 311, tehnički sekretar 3608 943, redakcija 3609 479 i 3609 179, pretplata 3608 997. Faks 2669 689. E-mail (redakcija): [vsp@vma.mod.gov.rs](mailto:vsp@vma.mod.gov.rs) i [vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com).

**Radove objavljene u „Vojnosanitetskom pregledu“ indeksiraju:** Science Citation Index Expanded (SCIE), Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Sadržaje objavljuju *Giornale di Medicina Militare* i *Revista de Medicina Militara*. Prikaze originalnih radova i izvoda iz sadržaja objavljuje *International Review of the Armed Forces Medical Services*.

Časopis izlazi dvanaest puta godišnje. Pretplate: žiro račun kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu br. 840-941621-02 – VMA (za Vojnosanitetski pregled), PIB 102116082. Za pretplatu iz inostranstva obratiti se službi pretplate na tel. 3608 997. Godišnja pretplata: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € (u dinarskoj protivvrednosti na dan uplate) za pretplatnike iz inostranstva. Kopiju uplatnice dostaviti na gornju adresu.

# VOJNOSANITETSKI PREGLED

The first issue of *Vojnosanitetski pregled* was published in September 1944  
The Journal continues the tradition of *Vojno-sanitetski glasnik* which was published between 1930 and 1941

## PUBLISHER

Military Health Department, Ministry of Defence, Serbia

### PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

Assoc. Prof. **Mirjana Antunović**, BPharm, PhD  
Assoc. Prof. **Snežana Cerović**, MD, PhD  
Col. Assoc. Prof. **Dragan Dinčić**, MD, PhD  
Col. Assoc. Prof. **Zoran Hajduković**, MD, PhD  
Col. **Mladen Milivojević**, MD  
Col. Prof. **Marijan Novaković**, MD, PhD  
Col. Prof. **Zoran Popović**, MD, PhD  
Col. Prof. **Predrag Romić**, MD, PhD  
Brigadier General Assist. Prof. **Veljko Todorović**, MD, PhD  
(Chairman)

### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Prof. **Andrej Aleksandrov** (Russia)  
Assoc. Prof. **Kiyoshi Ameno** (Japan)  
Prof. **Rocco Bellantone** (Italy)  
Prof. **Hanoch Hod** (Israel)  
Prof. **Abu-Elmagd Kareem** (USA)  
Prof. **Hiroshi Kinoshita** (Japan)  
Prof. **Celestino Pio Lombardi** (Italy)  
Prof. **Philippe Morel** (Switzerland)  
Prof. **Kiyotaka Okuno** (Japan)  
Prof. **Stane Repše** (Slovenia)  
Prof. **Mitchell B. Sheinkop** (USA)  
Prof. **Hitoshi Shiozaki** (Japan)  
Prof. **H. Ralph Schumacher** (USA)  
Prof. **Miodrag Stojković** (UK)  
Assist. Prof. **Tibor Tot** (Sweden)

### EDITORIAL BOARD

**Editor-in-chief**  
Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

### Co-editors:

Prof. **Bela Balint**, MD, PhD  
Assoc. Prof. **Zlata Brkić**, DDM, PhD  
Assoc. Prof. **Snežana Cerović**, MD, PhD  
Col. Prof. **Miodrag Čolić**, MD, PhD, MSAAS  
Prof. **Radoje Čolović**, MD, PhD, MSAAS  
Col. Assoc. Prof. **Aleksandar Đurović**, MD, PhD  
Assist. Prof. **Branka Đurović**, MD, PhD  
Prof. **Borisav Janković**, MD, PhD  
Assist. Prof. **Lidija Kandolf-Sekulović**, MD, PhD  
Prof. **Vladimir Kanjuh**, MD, PhD, MSAAS  
Prof. **Vladimir Kostić**, MD, PhD, MSAAS  
Prof. **Zvonko Magić**, MD, PhD  
Col. Prof. **Đoko Maksić**, MD, PhD  
Assoc. Prof. **Gordana Mandić-Gajić**, MD, PhD  
Col. Assoc. Prof. **Dragan Mikić**, MD, PhD  
Assoc. Prof. **Darko Mirković**, MD, PhD  
Major, Assist. Prof. **Slobodan Obradović**, MD, PhD  
Prof. **Miodrag Ostojić**, MD, PhD, MSAAS  
Prof. **Predrag Peško**, MD, PhD, FACS  
Prof. **Đorđe Radak**, MD, PhD, MSAAS  
Col. Prof. **Ranko Raičević**, MD, PhD  
Col. Prof. **Predrag Romić**, MD, PhD  
Col. Prof. **Vojkan Stanić**, MD, PhD  
Assist. Prof. **Dara Stefanović**, MD, PhD  
Col. Prof. **Dušan Stefanović**, MD, PhD  
Prof. **Milan Višnjić**, MD, PhD  
Assoc. Prof. **Slavica Vučinić**, MD, PhD  
Assoc. Prof. **Vesna Šuljagić**, MD, PhD  
Prof. **Ljubomir Todorović**, DDM, PhD

### Editorial staff

Sonja Andrić-Krivokuća, MD, MSc; Aleksandra Gogić, PhD;  
Snežana Janković, MD; Maja Marković, MD;  
Dragana Mučibabić, BA

### Technical editor

Milan Perovanović

### Proofreading

Ljiljana Milenović, Brana Savić

### Technical editing

Vesna Totić, Jelena Vasilj, Snežana Čujić



**Editorial Office:** Military Medical Academy, INI; Crnotravska 17, PO Box 33-55, 11040 Belgrade, Serbia. Phone: +381-11-3608-943; +381-11-3609-479, subscription 3608-997; Fax: +381-11-2669-689; E-mail: [vsp@vma.mod.gov.rs](mailto:vsp@vma.mod.gov.rs) and [vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)

Papers published in the *Vojnosanitetski pregled* are indexed in: Science Citation Index Expanded (SCIE), Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Contents are published in *Giornale di Medicina Militare* and *Revista de Medicina Militara*. Reviews of original papers and abstracts of contents are published in *International Review of the Armed Forces Medical Services*.

The Journal is published monthly. Subscription: Account in Uprava za javna plaćanja in Belgrade. Giro Account No. 840-941621-02 – VMA (za Vojnosanitetski pregled), PIB 102116082. To subscribe from abroad phone to +381 11 3608 997. Subscription prices per year: individuals 4,000.00 Din, institutions 8,000.00 Din in Serbia, and foreign subscribers 150 €.



## SADRŽAJ / CONTENTS

### ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

*Brankica Vasiljević, Svjetlana Maglajlić-Djukić, Sanja Stanković,  
Dragana Lutovac, Miroslava Gojnić*

- Prognostički značaj kolor dopler neurosonografije za nastanak neuroloških sekvela kod novorođenčadi sa hipoksičnoishemijskom encefalopatijom**  
Predictive value of color Doppler neuro-sonography for the development of neurological sequels in newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy ..... 825

*Dragče Radovanović, Milan Knežević, Dragan Čanović, Ljubiša Aćimović*

- Korelacija između ekspresije p53 i kliničkopatoloških osobina karcinoma želuca**  
Correlation between p53 expression and clinical-pathological characteristics of gastric cancer ..... 832

*Marija M. Stojanović, Vera Katić, Jelena Kuzmanović*

- Isolation of *Cronobacter sakazakii* from different herbal teas**  
Izolacija *Cronobacter sakazakii* iz raznih biljnih čajeva..... 837

*Jasna Jevdjić, Maja Šurbatović, Svetlana Drakulić-Miletić, Filip Žunić*

- Duboka sedacija dece midazolomom i propofolom tokom ambulatnog snimanja mozga magnetnom rezonancom**  
Deep sedation with midazolam and propofol in children undergoing ambulatory magnetic resonance imaging of the brain..... 842

*Mirosljub Drašković, Ivan Leković, Zoran Bjelanović, Sidor Mišović, Jefta Kozarski*

- Primena vakuuma u lečenju komplikacija hirurških rana**  
Using vacuum in the treatment of surgical wounds complications ..... 846

*Sašo Rafajlovski, Radoje Ilić, Branko Gligić, Vladimir Kanjuh, Vujadin Tatić, Andjelka Ristić,  
Slobodan Obradović, Radomir Matunović, Biljana Prčović*

- Dijagnostika i rezultati lečenja miksoma srca**  
Diagnosis and results of treatment of heart myxoma ..... 851

*Bratislav Trifunović, Jovan Delić, Darko Mirković, Milan Jovanović, Jovan Kršić, Zoran Zarić*

- Dehiscencije kolorektalnih anastomoza posle radikalnih operativnih zahvata zbog karcinoma rektuma**  
Colorectal anastomosis dehiscence following radical surgical operation for rectal carcinoma ..... 856

*Jelena Dotlić, Milan Terzić, Ivana Likić, Jasmina Atanacković, Nebojša Ladjević*

- Evaluation of adnexal masses: correlation between clinical, ultrasound and histopathological findings**  
Evaluacija adneksalnih masa: korelacija između kliničkih, ultrazvučnih i histopatoloških nalaza..... 861

*Željko Stepanović, Miroslav Živković, Snežana Vulović, Ljubiša Aćimović, Branko Ristić,  
Aleksandar Matić, Zoran Grujović*

- Visoka, otvorena, klinasta osteotomija tibije: analiza pet modaliteta unutrašnje fiksacije metodom konačnih elemenata**  
High, open wedge tibial osteotomy: Finite element analysis of five internal fixation modalities..... 867

## AKTUELNA TEMA / CURRENT TOPIC

*Daniela Benedeto-Stojanov, Aleksandar Nagorni, Goran Bjelaković, Gordana Petrović, Dragan Stojanov, Nebojša Djenić*

**Klasifikacije i scoring sistemi u dijagnostici, prognozi i lečenju krvarenja iz proksimalnog dela digestivnog trakta**

Classification and scoring systems used in diagnostics, prognosis and the treatment of proximal digestive tract bleeding ..... 872

## KAZUISTIKA / CASE REPORTS

*Stanko A. Mrvić, Miloš Z. Milosavljević, Dragan Stojković, Slobodan S. Milisavljević, Dragče Radovanović, Slobodanka Lj. Mitrović*

**Foreign body extraction through the rigid bronchoscopy**

Uklanjanje stranog tela uz pomoć rigidne bronhoskopije ..... 878

*Djordje Považan, Mirna Djurić, Vera Uzurov-Dinić, Dušan Lalošević, Vesna Lalošević, Svetozar Sečen, Anika Považan*

**Adult human case of toxocariasis with pulmonary migratory infiltrate and eosinophilia**

Toksokarijaza kod odrasle osobe sa migratornim plućnim infiltratom i eozinofilijom ..... 881

*Jelena Nikolić, Zlata Janjić, Dragan Momčilović, Srdjan Ninković, Vladimir Harhai*

**Plantarna fibromatoza i Dupuytren-ova kontraktura kod adolescenta**

Plantar fibromatosis and Dupuytren's contracture in an adolescent ..... 886

*Aleksandar Filipović, Ljiljana Vučković, Milan Mijović*

**Invasive follicular thyroid carcinoma infiltrating trachea**

Invazivni folikularni karcinom štitaste žlijezde sa infiltracijom traheje ..... 891

BOOK REVIEW / PRIKAZ KNJIGE ..... 895

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS ..... 899



Zgrada Vojnomedicinske akademije (VMA) u Beogradu, jedan od arhitektonskih simbola ovog grada, u kojoj se nalazi Redakcija časopisa „Vojnosanitetski pregled“.

U oktobru ove godine navršava se 30 godina od izgradnje ovog prelepog zdanja i početka rada VMA pod njegovim krovom.

The building of the Military Medical Academy (MMA) in Belgrade, one of architectonic symbols of the city, where the Editorial Office of the *Vojnosanitetski pregled* is situated.

This year, in October, 30 years are passing from construction of this beautiful building, and beginning of MMA's work under its roof.





## Prognostički značaj kolor dopler neurosonografije za nastanak neuroloških sekvela kod novorođenčadi sa hipoksičnoishemijskom encefalopatijom

Predictive value of color Doppler neuro-sonography for the development of neurological sequels in newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy

Brankica Vasiljević\*, Svjetlana Maglajlić-Djukić†, Sanja Stanković‡,  
Dragana Lutovac‡, Miroslava Gojnić\*

Klinički centar Srbije, \*Institut za ginekologiju i akušerstvo, †Institut za biohemiju,  
Beograd, Srbija; ‡Univerzitetna dečija klinika, Beograd, Srbija

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Kolor dopler neurosonografija (cD-US-CNS) omogućava simultano ispitivanje moždanih parenhimskih i vaskularnih struktura. Merenje brzine cerebrovaskularnog protoka (CBFV) značajno je za procenu stanja cerebralnog krvnog protoka kod novorođenčadi sa hipoksičnoishemijskom encefalopatijom (HIE). Cilj ove studije bio je procena prediktivnog značaja cD-US-CNS za nastanak neuroloških sekvela kod novorođenčadi sa HIE. **Metode.** Ovom prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 90 novorođenčadi (> 32 gestacijske nedelje) sa HIE. Sva ispitivana novorođenčad bila su neurološki procenjivana prema Sarnat i Sarnat kliničkom skoru i podeljena u 3 grupe: blaga HIE, srednje teška HIE i teška HIE, a cD-US-CNS urađena je tokom prva 24 sata života. U uzrastu od 12 meseci vršena je neurološka procena sve ispitivane dece. **Rezultati.** Vrednosti CBFV i indeksa rezistencije (RI) bile su u korelaciji sa težinom HIE ( $p < 0,0001$ ) i kasnijim razvojem neuroloških sekvela ( $p < 0,001$ ). Izmerene vrednosti CBFV i RI bile su statistički značajno različite kod preterminske i terminske novorođenčadi sa HIE ( $p < 0,01$ ). Granična vrednost RI koja ukazuje na tešku HIE i razvoj kasnijih neuroloških sekvela bila je 0,81. **Zaključak.** Metoda cD-US-CNS je sigurna i jednostavna dijagnostička metoda za ranu procenu težine HIE i nastanak kasnijih neuroloških sekvela.

### Ključne reči:

ultrasonografija, dopler, transkranijumski; novorođenče; mozak, hipoksija-ishemija; prognoza; porođaj, prevremeni; paraliza, cerebralna.

### Abstract

**Background/Aim.** The use of color Doppler neurosonography (cD-US) allows simultaneous examination of parenchymal and vascular cerebral structures. Evaluation of cerebral blood flow velocities (CBFV) and vascular resistance are important in assessment of cerebral circulation in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). The aim of this study was to evaluate the predictive value of cD-US for abnormal neurodevelopmental outcome in the neonates with HIE. **Methods.** A total of 90 neonates (>32 weeks gestational age) with HIE were enrolled prospectively. All the neonates with HIE were categorized into three grades according to the Sarnat and Sarnat clinical staging system: mild HIE, moderate HIE, and severe HIE. cD-US was performed simultaneously during the first 24 h of life. Neurodevelopment outcome was assessed at 12 months of age in all the neonates. **Results.** The values of CBFV and the values of index resistance (RI) correlated with the severity of HIE ( $p < 0.0001$ ) and subsequent neurodevelopmental outcome ( $p < 0.001$ ). We detected a significant difference in values of CBFV and in values of RI between preterm and full-term neonates ( $p < 0.01$ ). The cut-off value of RI for poor neurodevelopmental outcomes was 0.81. **Conclusions.** cD-US could be very useful and safe diagnostic tool for assessing severity of HIE and subsequent adverse neurodevelopmental outcome.

### Key words:

ultrasonography, doppler, transcranial; infant, newborn; hypoxia-ischemia, brain; prognosis; preterm birth; cerebral palsy.

### Uvod

Hipoksičnoishemijska encefalopatija (HIE) predstavlja najčešći uzrok neonatalnog morbiditeta i mortaliteta, naro-

čito kod preterminske novorođenčadi<sup>1-3</sup>. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organisation*) godišnje umre oko milion dece, a skoro isti broj dece ima neurološke posledice HIE<sup>4,5</sup>. Klinički znaci HIE najčešće su

nespecifični i ponekad odsutni na rođenju, često vrlo slični drugim stanjima (neonatalna sepsa i infekcije mozga, kongenitalne malformacije, intrakranijumska krvarenja, urođene bolesti metabolizma, nasledne neuromišićne bolesti, itd) zbog čega je rana dijagnoza HIE veoma teška<sup>6</sup>. Za sada ne postoje specifični testovi kojima se HIE može potvrditi ili isključiti.

Kolor dopler neurosonografija (cD-US-CNS) omogućava simultano ispitivanje moždanih parenhimskih i vaskularnih struktura<sup>7-9</sup>. Metoda cD-US-CNS omogućava direktnu vizualizaciju cerebralnih krvnih sudova merenje njihove veličine, i određivanje smera i brzine cerebralnog protoka krvi. Određivanje brzine cerebrovaskularnog protoka (CBFV) važno je, jer omogućava procenu cerebralne cirkulacije kod novorođenčadi sa hipoksičnoishemijskim i hemoragijskim lezijama mozga i zavisi od cerebralnog protoka krvi i cerebrovaskularne rezistencije<sup>10-12</sup>. Cerebralni protok krvi zavisi od sistemskog arterijskog pritiska, centralnog venskog pritiska i intrakranijumskog pritiska, a cerebrovaskularna rezistencije zavisi od vazomotornog tonusa, viskoznosti krvi i prisustva okluzija cerebralnih krvnih sudova. Mrenjem maksimalne brzine sistolnog protoka (PSV – cm/s), brzine end-dijastolnog protoka (EDV – cm/s) i doplerovih indeksa [Purselov indeks rezistencije (RI) i Goslingov indeks pulsativnosti (PI)] procenjuje se cerebralna perfuzija i vaskularna rezistencija i time, cerebralna cirkulacija<sup>13, 14</sup>.

Cilj ove prospektivne studije bio je da se proceni prediktivni značaj CD-US-CNS u ranoj dijagnozi strukturnih moždanih lezija i cerebralnih perfuzijskih abnormalnosti kod novorođenčadi sa HIE koji uzrokuju neurološke sekvele.

## Metode

Ova studija sprovedena je u skladu sa etičkim standardima Helsinške deklaracije i uz saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Sva ispitivana novorođenčad rođena su u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od januara 2007. do januara 2009. godine. Institut za ginekologiju i akušerstvo u Beogradu predstavlja referentni centar za visokorizične trudnoće u kome se godišnje rodi 7 000–7 500 novorođenčadi (10% preterminske novorođenčadi). Ovom prospektivnom studijom obuhvaćeno je 90 novorođenčadi gestacijske zrelosti (GN) iznad 32 nedelje, sa kliničkim znacima HIE. Hipoksičnoishemijska encefalopatija bila je prisutna kod novorođenčadi koja su imala znake fetalnog distresa (mekonijalna plodova voda i/ili fetalna bradikardija sa kasnim deceleracijama), izraženu metaboličku acidozu na rođenju (pH < 7,20 bazni eksces (BE) > 10 mmol/L i laktati > 3 mmol/L iz umbilikalne arterijske krvi), neonatalnu depresiju sa maladaptacijom na rođenju (Apgar skor – AS ≤ 6 u 5. minutu života i/ili intubacija u porođajnoj sali zbog neadekvatnih sponatanih respiracija) i ranu neonatalnu encefalopatiju (u prva 24 sata života). Sva ispitivana novorođenčad neurološki su procenjivana prema Sarnat i Sarnat kliničkom skoru i podeljena na tri grupe. U prvoj grupi bila su novorođenčad sa kliničkim znacima blage HIE [HIE grade (gr) I] kod koje je bila izražena hiperekscitabilnost, normalan miši-

čni tonus sa blagom distalnom fleksijom, pojačani refleksi i segmentni mioklonus, slabiji refleks sisanja, naglašen Moro refleks i izražena generalizovana simpatička aktivnost. Neurološki simptomi bili su prisutni samo 24–48 sati uz odsustvo konvulzija. U drugoj grupi bila su novorođenčad sa kliničkim znacima srednje teške HIE (HIE grII) kod koje je bila prisutna letargija, blaga hipotonija, segmentni mioklonus uz odsutne ili inkompletne razvojne reakcije, konvulzije i generalizovana parasimpatička aktivnost. Neurološki simptomi perzistirali su do dve nedelje. U trećoj grupi bila su novorođenčad sa kliničkim znacima teške HIE (HIE grIII) kod koje je bio izražen stupor ili koma, generalizovana flakcidna hipotonija sa intermitentnim decerebracionim položajem, odsustvo tetivnih i primitivnih refleksa i refleksa koje kontroliše moždano stablo, depresija simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema i konvulzije. Neurološki simptomi perzistirali su i održavali se tokom više nedelja.

Kod sve ispitivane novorođenčadi urađen je cD-US-CNS u prva 24 sata života posle inicijalne stabilizacije, a 30–60 min pre hranjenja i četiri sata posle trahealne aspiracije kod one novorođenčadi koja su bila na asistiranju ventilaciji. Tokom CD-US-CNS pregleda novorođenčad su bila u supinaciji sa glavom u horizontalnom položaju uz *minimal handling* pristup, uz izbegavanje epizoda plača i uznemirenosti. Tokom pregleda na kolor dopler ultrazvučnom aparatu (GE Medical System, LOGIQ3, Germany), uz multifunkcijsku konveksnu neonatalnu sondu (7–10 MHz) *power ultrasound* redukovano je 50%, a ugao insonacije bio je manji od 30 stepeni. Arterija cerebri anterior (ACA) i njena grana arterija perikalozna jasno se vizualizovala uz telo korpusa kalozuma na sagitalnom preseku kroz veliku fontanelu. Brzine cerebrovaskularnog protoka (PSV i EDV) određivane su na proksimalnom delu ACA. Purselov indeks rezistencije izračunavan je prema formuli  $RI = PSV - EDV/PSV$ . Kod terminske novorođenčadi normalne vrednosti RI bile su u intervalu 0,6–0,75, a kod preterminske novorođenčadi u intervalu 0,55–0,7.

Neurološka procena ispitivane dece vršena je u uzrastu od 12 meseci (uz korekciju uzrasta prema GN na rođenju kod preterminske novorođenčadi) korišćenjem *Denver Developmental Screening Test* (DDST). Test DDST je veoma brza i jednostavna metoda za procenu motornog, kognitivnog i socioemotivnog razvoja i razvoja govora deteta uzrasta do pet godina. Za primenu DDST nije potrebna prethodna specijalna obuka ispitivača. Prilikom interpretacije dobijenih rezultata vodilo se računa o tome da je neurološki razvoj deteta dinamički proces koji nije linearan i koji je karakterisan skokovima, platoom i ponekad regresijom. Kod dece sa abnormalnim neurološkim nalazom (umereni zastoj u neurološkom razvoju i suspektna cerebralna paraliza), pre postavljanja definitivne dijagnoze, test je ponavljan nakon 2–3 nedelje.

Iz studije su bila isključena novorođenčad sa kongenitalnim anomalijama, urođenim bolestima metabolizma i neonatalnom sepsom i/ili infekcijom mozga.

Analiza dobijenih podataka urađena je u statističkom programu SPSS 2.8.1. Za grafički prikaz podataka korišćen je Microsoft Office Excel 2003. Za opis parametara od značaja, u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara, korišće-

ne su sledeće mere deskriptivne statistike: frekvencije, procenti (%), srednja vrednost i standardna devijacija (SD). Za testiranje razlika između ispitivanih grupa korišćeni su: Pearson-ov  $\chi^2$  test, Fisher-ov egzaktni test, Kruskal-Wallis-ov test i Wilcoxon-ov test u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara. Za nivo statističke značajnosti usvojena je vrednost  $p < 0,05$ . U slučaju višestrukog testiranja nad istim setom podataka korišćena je i Bonferroni-jeva korekcija  $\alpha$ -vrednosti.

## Rezultati

Ovom studijom bilo je obuhvaćeno 90 novorođenčadi sa HIE (45 preterminske i 45 terminske novorođenčadi). Telesna masa (TM) i GN novorođenčadi nije bila statistički značajno različita između različitih HIE grupa, dok je zastupljenost muškog pola bila u korelaciji sa težinom HIE

( $p < 0,05$ ) (tabela 1). Blagu HIE imalo je 57 (63,3%) novorođenčadi, HIE grII 24 (26,7%) i HIE grIII 9 (10%) novorođenčadi. Telesna masa, GN, procenat hipotrofične i hipertrofične novorođenčadi bile su statistički značajno različite između preterminske i terminske novorođenčadi ( $p < 0,05$ ), dok je zastupljenost muškog pola bila slična u obe grupe novorođenčadi (tabela 2). Vrednosti AS u 1. minutu ( $W = 166$ ;  $p < 0,05$ ) i AS u 5. minutu života ( $W = 181$ ;  $p < 0,01$ ) kao i vrednosti pH ( $W = 184$ ;  $p < 0,001$ ), BE i laktata ( $W = 167$ ;  $p < 0,05$ ) iz arterijske krvi pupčanika bile su u korelaciji sa težinom HIE (tabela 3). Utvrđeno je da vrednosti pH iz arterijske krvi imaju najveći prediktivan značaj za kasniji nastanak neuroloških sekvela ( $W = 916$ ;  $p < 0,001$ ) (tabela 3). Nisu utvrđene statistički značajne razlike između vrednosti pH, BE i laktata iz arterijske krvi pupčanika kao i vrednosti AS kod preterminske i terminske novorođenčadi sa HIE (tabela 4).

**Tabela 1**  
Povezanost karakteristika novorođenčadi i težine hipoksično-ishemijske encefalopatije (HIE) u prvih 24 sata i 12 meseci kasnije

Parametri	Novorođenčad sa HIE				Deca sa neurološkim sekvelama (n = 15)
	HIE (ukupno)	blaga HIE (n = 57)	srednje teška HIE (n = 24)	teška HIE (n = 9)	
Gestacijske nedelje ( $\bar{x} \pm SD$ )	36,6 $\pm$ 2,6	36,4 $\pm$ 2,5	37,4 $\pm$ 2,6	36,2 $\pm$ 3,1	35,8 $\pm$ 2,7
Telesna masa (g) ( $\bar{x} \pm SD$ )	2711 $\pm$ 810	2699 $\pm$ 775	2889 $\pm$ 796	2311 $\pm$ 1000	2450 $\pm$ 93
Entrofija (%)	78,9	88,7	66,6	55,6	66,7
Hipertrofija (%)	9	3,5	16,7	33,3*	20,0
Hipertrofija (%)	10	8,8	16,7	11,1	13,3
Pol (M/Ž) (%)	62,2/37,8	54,4/45,6	66,7/33,3*	100/0*	66,7/33,3*

\* $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis-ov test, Pearson-ov  $\chi^2$  test i Wilcoxon-ov test)

**Tabela 2**  
Povezanost karakteristika novorođenčadi i maturiteta kod novorođenčadi sa hipoksično-ishemijskom encefalopatijom (HIE)

Parametri	Novorođenčad sa HIE (n = 90)	
	preterminska (n = 45)	terminska (n = 45)
Gestacijske nedelje ( $\bar{x} \pm SD$ )	34,3 $\pm$ 1,3*	38,9 $\pm$ 1,5
Telesna masa (g) ( $\bar{x} \pm SD$ )	2159 $\pm$ 558*	3262 $\pm$ 628
Eutrofija (%)	84,4	73,3
Hipotrofija (%)	8,9	11,5*
Hipertrofija (%)	6,7	15,6*
Pol (M/Ž) (%)	60/40	64,4/35,6

\* $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis-ov test, Pearson-ov  $\chi^2$  test i Wilcoxon-ov test)  
paraterminska – rođena pre punih 37 gestacijskih nedelja

**Tabela 3**  
Povezanost parametara procene vitalnosti novorođenčadi sa hipoksično-ishemijskom neuropatijom (HIE) na tri stepena i kasnim neurološkim sekvelama

Parametri	Novorođenčad sa HIE				Deca sa neurološkim sekvelama
	HIE (ukupno)	blaga HIE	srednje teška HIE	teška HIE	
Apgar skor (1 minut)	3,4 $\pm$ 1,4	4,1 $\pm$ 1,1	2,6 $\pm$ 1,3	1,3 $\pm$ 0,7*	2,5 $\pm$ 1,6*
Apgar skor (5 minut)	5,5 $\pm$ 1,7	5,6 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 1,2	2,7 $\pm$ 1,0*	3,8 $\pm$ 1,8**
pH	7,09 $\pm$ 0,11	7,15 $\pm$ 0,05***	7,03 $\pm$ 0,1**	6,88 $\pm$ 0,09***	6,97 $\pm$ 0,14***
Bazni ekscs (mmol/L)	-13,1 $\pm$ 4,2	-11,0 $\pm$ 1,7*	-15,5 $\pm$ 4,5*	-19,7 $\pm$ 3,9*	-16,5 $\pm$ 5,1†*
Laktati (mmol/L)	7,4 $\pm$ 4,4	5,4 $\pm$ 2,9*	9,6 $\pm$ 4,6*	13,9 $\pm$ 3,9*	11,0 $\pm$ 5,1*

Vrednosti u tabeli su izražene kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija (SD)

\* $p < 0,05$  ili \*\* $p < 0,01$  ili \*\*\* $p < 0,001$  Kruskal-Wallis-ov test, Pearson-ov  $\chi^2$  test i Wilcoxon-ov test; pH, bazni ekscs i laktati određivani u uzorcima umbilikalne arterijske krvi.



**Tabela 4**  
**Parametri procene vitalnosti i rizika od hipoksično-ishemijske encefalopatije u funkciji maturiteta novorođenčadi**

Parametri	Novorođenčad (n = 90)	
	preterminska (n = 45)	terminska (n = 45)
Apgar skor 1. minut ( $\bar{x} \pm SD$ )	3,6 $\pm$ 1,2	3,2 $\pm$ 1,6
Apgar skor 5. minut ( $\bar{x} \pm SD$ )	4,9 $\pm$ 1,2	5,0 $\pm$ 1,3
pH ( $\bar{x} \pm SD$ )	7,10 $\pm$ 0,11	7,08 $\pm$ 0,12
Bazni eksces (mmol/L)	-12,8 $\pm$ 3,1	-14,0 $\pm$ 4,8
Laktati (mmol/L)	6,6 $\pm$ 4,2	8,2 $\pm$ 4,7
Intubacija u porođajnoj sali (%)	26,7	28,9

\* $p < 0,05$  (Pearson-ov  $\chi^2$  test, Wilcoxon-ov test i Fisher-ov egzaktni test)  
 preterminska – rođena pre punih 37 gestacijskih nedelja

Vrednosti RI u ACA kod novorođenčadi sa HIE tokom prva 24 sata bile su u korelaciji sa težinom kliničke slike HIE ( $\chi^2 = 49,777$ ;  $p < 0,0001$ ). U tabeli 5 šematski su prikazane izmerene vrednosti RI kod novorođenčadi sa HIE i prediktivni značaj vrednosti RI za procenu težine HIE i kasniji razvoj neuroloških sekvela ( $W = 268,5$ ;  $p < 0,01$ ). Izmerene vrednosti RI u

ACA tokom prva 24 sata bile su statistički značajno različite kod preterminske i terminske novorođenčadi sa HIE ( $\chi^2 = 7,067$ ;  $p < 0,01$ ) (tabela 6). Bila je prisutna jasna korelacija između vrednosti pH iz arterijske krvi pupčanika, odnosno težine metaboličke acidoze na rođenju i vrednosti RI u ACA tokom prva 24 sata ( $\rho = -0,273$   $p < 0,001$ ) (slika 1).

**Tabela 5**  
**Indeks rezistencije (RI) u arteriji cerebri anterior (ACA) kod novorođenčadi sa hipoksično-ishemijskom encefalopatijom (HIE) meren u prva 24 h i kod dece sa neurološkim sekvelama (nakon 12 meseci)**

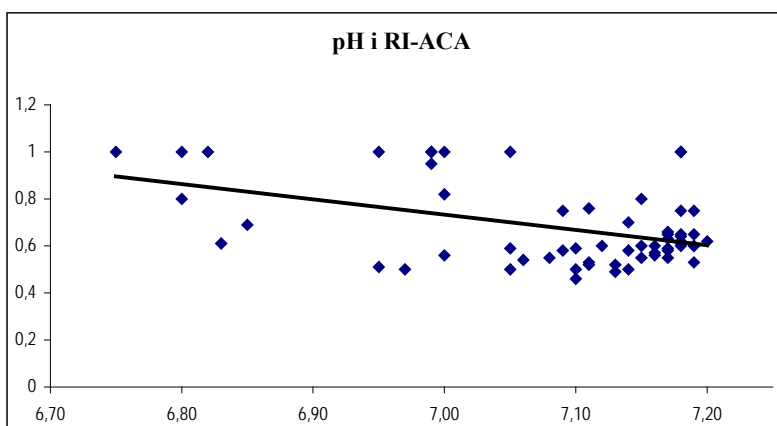
RI-ACA	Novorođenčad sa HIE				Deca sa neurološkim sekvelama
	HIE (ukupno)	blaga HIE	srednje teška HIE	teška HIE	
RI-ACA ( $\bar{x} \pm SD$ )	0,69 $\pm$ 0,09	0,69 $\pm$ 0,12*	0,74 $\pm$ 0,25	1,3 $\pm$ 0,7*	0,87 $\pm$ 0,25**
Normalan RI-ACA (%)	37,8	47,4*	20,8	2,7 $\pm$ 1,0*	13,3
Snižen RI-ACA (%)	33,3	36,8*	37,5*	0	20,0
Povišen RI-ACA (%)	28,9	15,8*	41,7*	77,8***	66,7**

\* $p < 0,05$  ili \*\* $p < 0,01$  ili \*\*\* $p < 0,001$  (Fisher-ov egzaktni test i Wilcoxon-ov test)

**Tabela 6**  
**Indeks rezistencije (RI) u arteriji cerebri anterior (ACA) ispitivane novorođenčadi u funkciji maturiteta**

RIA-ACA	Novorođenčad sa hipoksično-ishemijskom encefalopatijom (n = 90)	
	preterminska (n = 45)	terminska (n = 45)
RI-ACA ( $\bar{x} \pm SD$ )	0,73 $\pm$ 0,21*	0,65 $\pm$ 0,16
Normalan RI-ACA (%)	42,2*	33,3
Snižen RI-ACA (%)	20**	46,7
Povišen RI-ACA (%)	37,8**	20

\* $p < 0,05$  ili \*\* $p < 0,01$  (Pearson-ov  $\chi^2$  test i Fisher-ov egzaktni test)  
 preterminska – rođena pre punih 37 gestacijskih nedelja



**Sl. 1 – Grafički prikaz negativne linearne korelacije između vrednosti pH iz arterijske krvi pupčanika i vrednosti indeksa rezistencije izmerenog kolor doplerom u arteriji cerebri anterior (RI-ACA) kod novorođenčadi sa hipoksično-ishemijskom encefalopatijom (Spearman-ova korelacija  $\rho = -0,273$ ,  $p < 0,001$ )**

U tabeli 7 šematski je prikazan neurološki nalaz ispitivane dece u uzrastu od 12 meseci (uz korekciju uzrasta prema gestaciji na rođenju kod pretermijske novorođenčadi).

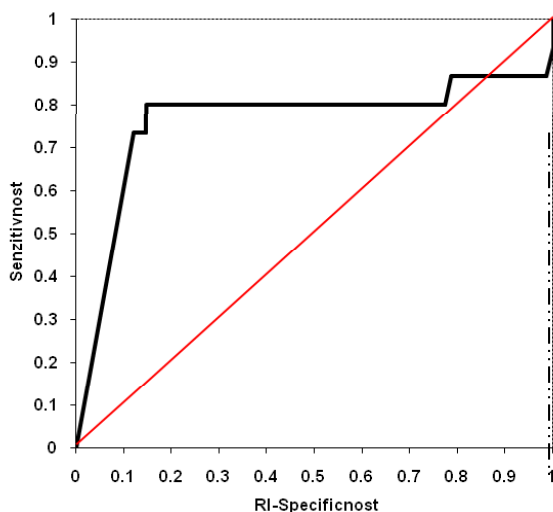
Cerebrovaskularni protok kroz ACA kod novorođenčeta sa HIE grIII prikazan je slikom 3, a kod novorođenčeta sa HIE grII slikom 4.

**Tabela 7**  
**Neurološki nalaz 12-mesečne dece koja su imala neonatalnu hipoksično-ishemičku encefalopatiju (HIE) i odvojeno prikazan neurološki nalaz kod pretermijske i termijske dece u funkciji težine HIE i maturiteta**

Neurološki nalaz	Novorođenčad					
	HIE (ukupno)	blaga HIE	srednje teška HIE	teška HIE	pretermijska	termijska
Normalan (%)	73,9	91,3**	54,2**	0	62,7	84,4*
Umeren zastoj motornog razvoja (%)	12,5	7	29,2*	0	16,3 *	8,9
Cerebralna paraliza (%)	10,2	1,7	12,5	71,4**	14&*	6,7
Epilepsija (%)	3,5	0	4,1	28,6*	7*	0

\* $p < 0,05$  ili \*\* $p < 0,01$  (Fisher-ov egzakti test); pretermijska – rođena pre punih 37 gestacijskih nedelja

Prisustvo neuroloških sekvela bilo je u korelaciji sa težinom HIE i GN dece na rođenju. Kod dece sa umerenim zastojem u neurološkom razvoju u uzrastu od 12 meseci (lako izmenjen mišićni tonus ili zastoj u neurološkom razvoju kraći od 3 meseca) nije bilo moguće sa sigurnošću i jasno se izjasniti da li se radilo o trajnim neurološkim sekvelama ili samo o tranzitornom neuromišićnom zastoju tokom normalnog neurološkog razvoja deteta. Granična vrednost RI izmerena kolor doplerom u ACA koja ukazuje na tešku HIE i razvoj kasnijih neuroloških sekvela bila je 0,81, senzitivnost 80%, specifičnost 85,3%, pozitivna prediktivna vrednost 52,2% i negativna prediktivna vrednost 95,2% (slika 2).



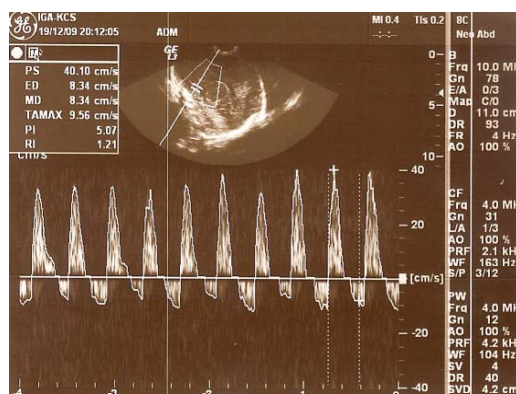
**Sl. 2 – Grafički prikaz ROC krive za vrednosti indeksa rezistencije (RI) u arteriji cerebri anterior tokom prva 24 sata života kod novorođenčadi sa hipoksično-ishemijskom encefalopatijom (HIE) (AUC RI (95% CI): 0,761;  $p < 0,001$ ). Granična vrednost RI koja ukazuje na tešku HIE i kasniji razvoj neuroloških sekvela je 0,81, dok je senzitivnost 80%, specifičnost 85,3%, pozitivna prediktivna vrednost 52,2% i negativna prediktivna vrednost 95,2%**

U tabeli 8 šematski je prikazan mortalitet ispitivane dece. Mortalitet je zavisio od težine HIE i GN na rođenju. Prematuritet je važan faktor rizika, kako za nastanak kasnih neuroloških sekvela, tako i za neonatalni mortalitet.

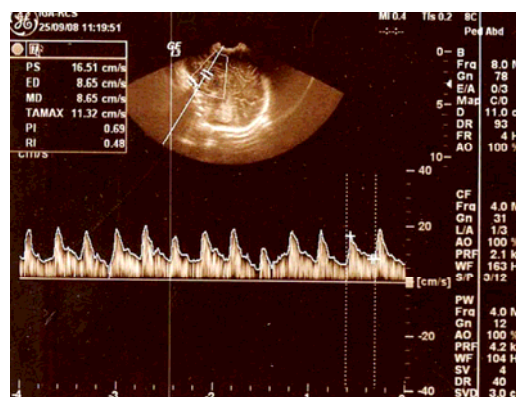
**Tabela 8**  
**Povezanost mortaliteta novorođenčadi sa hipoksično-ishemijskom encefalopatijom (HIE) sa težinom HIE i maturitetom**

Novorođenčad	Mortalitet (%)
Ukupno HIE	2,2*
Blaga HIE	0
Srednje teška HIE	0*
Teška HIE	22,2#*
Pretermijska	4,4
Termijska	0

\* $p < 0,05$ ; Fisher-ov egzakti test



**Sl. 3 – Prikaz cerebrovaskularnog protoka kroz arteriju cerebri anterior sa retrogradnim protokom tokom dijastole [indeks rezistencije (RI) > 1,0] kod novorođenčeta sa teškom hipoksično-ishemijskom encefalopatijom**



**Sl. 4 – Prikaz cerebrovaskularnog protoka kroz arteriju cerebri anterior (ACA) usled hiperperfuzije-reperfuzije kod novorođenčeta sa srednje teškom hipoksično-ishemijskom encefalopatijom [indeks rezistencije (RI) < 0,55]**

## Diskusija

Neurološka procena novorođenčeta vrši se kliničkim pregledom, različitim tehnikama neurološkog snimanja i neurofiziološkim ispitivanjem<sup>15, 16</sup>. Ultrazvuk je najčešće korišćena metoda neurološkog snimanja kod novorođenčeta jer je sigurna, neinvazivna, nejonizujuća, portabilna i relativno jeftina metoda, i može se sprovesti bez prethodne pripreme i pomeranja novorođenčeta iz kontrolisanih uslova u inkubatoru<sup>7, 8, 12, 17</sup>. Zbog mogućnosti čestog ponavljanja pregleda, neurosonografija nametnula se kao metoda izbora za vizualizaciju ranih moždanih lezija i praćenje progresije ili regresije uočenih lezija. Metoda cD-US-CNS omogućava simultanu detekciju parenhimskih i vaskularnih lezija mozga. Određivanje CBFV omogućava određivanje cerebralne perfuzije i vaskularne rezistencije i time procenu cerebralne cirkulacije<sup>13, 18, 19</sup>.

Prematuritet je veoma važan faktor rizika od neonatalnog morbiditeta i mortaliteta<sup>20-22</sup>. U našoj studiji, cerebralna paraliza bila je dva puta češća kod preterminske novorođenčadi, a epilepsija je bila prisutna samo kod preterminske dece. Oba deteta koja su umrla zbog posledica HIE grIII, takođe, bila su preterminska deca. To se može objasniti većom osetljivošću moždanih struktura i neadekvatnim adaptivnim mehanizmima kod preterminske novorođenčadi sa HIE (tek započeta mijelinizacija i kortikalna organizacija, povećana osetljivost preoligodendrocita, povećana ekspresija ekscitatornih NMDA receptora i nezrelost AMPA receptora, snižena antioksidativna aktivnost, povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina i gvožđa, ograničen transport glukoze na nivo hematoencefalne barijere u uslovima povećane metaboličke aktivnosti, uz nezrelost simpatičkog nervnog sistema i još uvek nerazvijenu cerebrovaskularnu mrežu)<sup>23, 24</sup>. U našoj studiji, muški pol bio je značajan faktor rizika od neonatalnog morbiditeta i mortaliteta. Mnoge studije ukazuju na to da deca muškog pola imaju drugačiju moždanu strukturu i imunologiju, što ih čini osetljivim na perinatalnu asfiksiju<sup>25</sup>.

Virdžinija Apgar<sup>26</sup> uvela je klinički skor sistem za brzu procenu vitalnosti novorođenčeta na rođenju, koji je još uvek najčešće korišćeni standardizovani skor sistem za procenu vitalnosti novorođenčeta na rođenju<sup>27, 28</sup>. Kao jedini kriterijum, AS ima slab prediktivni značaj za procenu neurološkog ishoda i pojavu kasnih neuroloških sekvela<sup>29, 30</sup>. Prilikom korišćenja AS treba voditi računa i o GN novorođenčeta jer je niži AS moguć i zbog prematuriteta<sup>30, 31</sup>. U našoj studiji potvrđeno je da perzistentno nizak AS ( $AS \leq 3$  na 5 min), izražena metabolička acidoza na rođenju ( $pH < 7,0$ ,  $BE > 16$  mmol/L i laktat  $> 11$  mmol/L) kao i potreba za intubacijom u porođajnoj sali usled teške depresije na rođenju ukazuju na teška, ireverzibilna moždana oštećenja, usled perinatalne asfiksije koja kasnije dovodi do neuroloških sekvela. *American Academy of Pediatrics* i *American College of Obstetricians and Gynecology* (AAP & ACOG) uvrstila je perzistentno nizak AS ( $AS \leq 3$  na 5

min), tešku metaboličku acidozu ( $pH < 7,0$  i  $BE > 15$  mmol/L) i potrebu za intubacijom u porođajnoj sali u najvažnije kriterijume za tešku HIE<sup>32</sup>.

Poremećaj cerebralne perfuzije i cerebralne autoregulacije najvažniji je patofiziološki mehanizam neuronskog oštećenja kod HIE<sup>33, 34</sup>. Cerebrovaskularna autoregulacija važna je, jer održava konstantni cerebrovaskularni protok u širokim granicama perfuzijskog pritiska. Konstantan cerebrovaskularni protok postiže se vazokonstrikcijom cerebralnih arteriola pri porastu perfuzijskog pritiska i vazodilatacijom cerebralnih arteriola pri sniženom perfuzionom pritisku. Brojni vazomotorni faktori ( $H^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $CO_2$ , adenzin, NO, cAMP, cGMP, prostaglandini, endotelin-1, itd) utiču na cerebrovaskularnu autoregulaciju. Granice sistemskog arterijskog pritiska pri kojima se održava cerebrovaskularna autoregulacija razlikuju se tokom gestacije i kod preterminskog novorođenčeta su jako uske. Širina platoa autoregulacije povećava se sa gestacijom (kod preterminskog novorođenčeta je 5–10 mmHg, terminskog novorođenčeta 15–25 mmHg, a kod odraslih je 40–60 mmHg), pri čemu je donja granica autoregulacije veoma blizu normalnog pritiska. Sve to čini novorođenče, a posebno preterminsko novorođenče, veoma osetljivim na blagu hipotenziju. Niske vrednosti PSV i posebno EDV i istovremeno povećane vrednosti RI kod HIE posledica su teške sistemske hipotenzije i porasta cerebrovaskularne rezistencije i intrakranijumskog pritiska koji uzrokuju cerebralne ishemijsko-hemoragijske lezije. Gubitak dijastolnog cerebralnog protoka ( $EDV = 0$  i  $RI = 1,0$ ) ili retrogradni protok tokom dijastole ( $EDV < 0$  i  $RI > 1,0$ ) ukazuju na gubitak cerebrovaskularne autoregulacije i teška ireverzibilna oštećenja mozga i moždanu smrt. Snižene vrednosti PSV, EDV i RI prisutne su kod sistemske hipotenzije i posledica su snižene cerebralne perfuzije usled srčane insuficijencije. Kod hiperperfuzije-reperfuzije kod HIE prisutne su snižene vrednosti PSV i RI i povišene vrednosti EDV usled kompenzatorne cerebralne vazodilatacije i ekstracelularnog lokalnog nakupljanja vazodilatatornih supstanci ( $H^+$ ,  $CO_2$ ,  $K^+$ , NO, VEGF itd) koje potenciraju hemoragijske cerebralne lezije. Na osnovu dobijenih rezultata iz ove studije možemo zaključiti da povišene vrednosti RI i gubitak dijastolnog cerebralnog protoka, i posebno retrogradni cerebralni protok tokom dijastole, imaju loš prognostički značaj i ukazuju na teška ireverzibilna moždana oštećenja što je u skladu sa rezultatima drugih autora<sup>35, 36</sup>. U mnogim studijama navodi se da povišene vrednosti RI mogu da bude i posledica „iskradanja“ krvi iz cerebralne cirkulacije usled otvorenog duktusa arteriozusa<sup>37</sup>. Hemodinamski značajan duktus arteriozus dodatno oštećuje cerebralnu perfuziju te je potrebno njegovo farmakoterapijsko zatvaranje.

## Zaključak

Kolor dopler neurosonografija je veoma sigurna, precizna i jednostavna dijagnostička metoda za ranu procenu težine HIE i kasniju pojavu neuroloških sekvela.

## L I T E R A T U R A

1. *Edwards AD, Mehmet H, Hagberg H.* Hypoxic-ischemic encephalopathy. In: *Lagercrantz H, Hanson MA, Edvard P, Roddeck C*, editors. *The Newborn Brain: Neuroscience and Clinical Applications*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 385–407.
2. *Hankins GD, Speer M.* Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(3): 628–36.
3. *Vannucci RC.* Mechanisms of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Semin Perinatol* 1993; 17(5): 330–7.
4. *Lincetto O.* Birth asphyxia. In: *World Health Organisation*, editor. *Symmary of the previous meeting and protocol overview*. Geneva: World Health Organisation; 2007. p. 3–35.
5. *Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE.* WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365(9465): 1147–52.
6. *Greisen G.* Functional assessment of CNS development: Cerebral blood flow and energy metabolism in the developing brain. In: *Levin MI, Chervenak FA*, editors. *Fetal and neonatal Neurology and Neurosurgery*. 5th ed. London, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 171–91.
7. *Barkovich AJ.* Pediatric neuroimaging. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
8. *Connors G, Hunse C, Gagnon R, Richardson B, Han V, Rosenberg H.* Perinatal assessment of cerebral flow velocity wave forms in the human fetus and neonate. *Pediatr Res* 1992; 31(6): 649–52.
9. *Ihles P, Lintrop M, Talvik I, Mung K, Maipuu L.* Changes in cerebral and visceral blood flow velocities in asphyxiated term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Ultrasound Med* 2009; 28(11): 1471–80.
10. *Seibert JS, Allison J.* Ischemic brain injury in the newborn. In: *Cohen HL, Sivit CJ*, editors. *Fetal and pediatric ultrasound: a casebook approach*. Hong Kong: McGraw-Hill; 2001. p. 186–91.
11. *Blankenberg FG, Lob NN, Norbash AM, Craychee JA, Spielman DM, Person BL et al.* Impaired cerebrovascular autoregulation after hypoxic-ischemic injury in extremely low-birth-weight neonates: detection with power and pulsed wave Doppler US. *Radiology* 1997; 205(2): 563–68.
12. *Vasiljević B, Gojić M, Maglajić-Dukić S, Antonović O.* Normal values of cerebral blood flow velocities in neonates. *Srp Arh Celok Lek* 2010; 138(3–4): 186–91. (Serbian)
13. *Deeg KH, Rupperecht T.* Pulsed Doppler sonographic measurement of normal values for the flow velocities in the intracranial arteries of healthy newborns. *Pediatr Radiol* 1989; 19(2): 71–8.
14. *Obradović S.* Doppler in neurosonography. In: *Obradović S*, editor. *Neurosonographic diagnostics*. Kragujevac: Grafostil; 2009. p. 225–49. (Serbian)
15. *Volpe JJ, Hill A.* Neurological and neuromuscular disorders. In: *Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG*, editors. *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1231–52.
16. *Volpe JJ.* Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. In: *Volpe JJ*, editor. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 314–73.
17. *Ramenghi LA, Huppi P.* Structural development of the CNS: imaging the neonatal brain. In: *Levin MI, Chervenak FA*, editors. *Fetal and neonatal Neurology and Neurosurgery*. 5th ed. London, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 68–102.
18. *Cheung YF, Lam PK, Yeung CY.* Early postnatal cerebral Doppler changes in relation to birth weight. *Early Hum Dev* 1994; 30:37(1): 57–66.
19. *Kurmanavicius J, Florio I, Wisser J, Hebisch G, Zimmermann R, Müller R*, et al. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24–42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(2):112–20.
20. *Kebrer M, Blumenstock G, Ebehalt S, Goelz R, Poets C, Schönig M.* Development of cerebral blood flow volume in preterm neonates during the first two weeks of life. *Pediatr Res* 2005; 58(5): 927–30.
21. *Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irvig L, Simpson JM.* Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003; 349(10): 959–67.
22. *Mercuri E, Guzzetta A, Laroche S, Ricci D, Vanbaastert I, Simpson A*, et al. Neurologic examination of preterm infants at term age: comparison with term infants. *J Pediatr* 2003; 142(6): 647–55.
23. *Surman G, Newdick H, Johnson A.* Oxford Register of Early Childhood Impairments Management Group. Cerebral palsy rates among low-birthweight infants fell in the 1990s. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(7): 456–62.
24. *Patel J, Edwards AD.* Prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9(2):128–32.
25. *Johnston MV, Hagberg H.* Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49(1): 74–8.
26. *Apgar V, Holiday DA, James LS, Weisbrot IM, Berrien C.* Evaluation of the newborn infant; second report. *J Am Med Assoc* 1958; 168(15): 1985–8.
27. *Rüdiger M, Wauer RR, Schmidt K, Kuster H.* The Apgar score. *Pediatrics* 2006; 118(3): 1314–5.
28. *Pinheiro JM.* The Apgar cycle: a new view of a familiar scoring system. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94(1): F70–2.
29. *Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T.* The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001; 138(6): 798–803.
30. *Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ.* The continuing value of the Apgar score for the assessment of the newborn infants. *N Engl J Med* 2001; 344(7): 467–71.
31. *Papile LA.* The Apgar score in the 21st century. *N Engl J Med* 2001; 344(7): 519–20.
32. *American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice.* The Apgar score. *Pediatrics* 2006; 117(4): 1444–7.
33. *Okumura A, Toyota N, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T* et al. Cerebral hemodynamics during early neonatal period in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2002; 24(7): 693–7.
34. *Pierrat V, Duquenois C, Haastert IC, Ernst M, Guille N, de Vries LS.* Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84(3): 151–6.
35. *Liu J, Cao HY, Huang XH, Wang Q.* The pattern and early diagnostic value of Doppler ultrasound for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Trop Pediatr* 2007; 53(5): 351–4.
36. *Chao CP, Zaleski CG, Patton AC.* Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *RadioGraphics* 2006; 26:(Suppl 1): S159–72.
37. *Liu J, Li J, Gu M.* The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Trop Pediatr* 2007; 53(1): 44–8.

Primljen 2. II 2010.

Revidiran 2. VIII 2010.

Prihvaćen 8. X 2010



## Korelacija između ekspresije p53 i kliničkopatoloških osobina karcinoma želuca

### Correlation between p53 expression and clinical-pathological characteristics of gastric cancer

Dragče Radovanović\*, Milan Knežević†, Dragan Čanović\*, Ljubiša Aćimović\*

Klinički centar, Kragujevac, \*Klinika za hirurgiju, †Centar za patološku dijagnostiku, Kragujevac, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Gen p53 ili „čuvar genoma ćelije“ deluje preventivno na pojavu genskih aberacija i sprečava pojavu i ekspanziju tumorskih ćelija. U ćelijama karcinoma želuca u velikom broju slučajeva registruje se visoka ekspresija proteina p53 koja koreliše sa prognozom i određenim kliničkopatološkim karakteristikama karcinoma želuca. **Metode.** Imunohistochemijskom metodom određen je nivo ekspresije proteina p53 kod 62 karcinoma želuca i 30 prekanceroznih stanja (intestinalna metaplazija). Analiziran je odnos nivoa ekspresije p53 i kliničkopatoloških karakteristika karcinoma želuca. **Rezultati.** Ekspresija p53 bila je pozitivna kod 42 (67,7%) karcinoma želuca i kod sedam (14,3%) slučajeva intestinalne metaplazije. Ekspresija proteina p53 i karcinom želuca bili su u direktnoj korelaciji ( $p = 0,000$ ). Senzitivnost za p53 kod karcinoma želuca iznosila je 67,7% (42/62), a specifičnost 76,7% (23/30). Ekspresija mutiranog proteina p53 bila je u direktnoj korelaciji sa invazijom limfnih ( $p = 0,034$ ) i krvnih sudova karcinomskim ćelijama ( $p = 0,042$ ). **Zaključak.** Između ekspresije p53 i karcinoma želuca postoji direktna korelacija što ukazuje na sposobnost neoplazmi za invaziju krvnih sudova.

#### Ključne reči:

želudac, neoplazme; geni p53; geni ekspresija; imunohistohemija; osetljivost i specifičnost.

#### Abstract

**Background/Aim.** Gene p53, or “cell genome keeper”, has a preventive effect on the occurrence of genetic aberrations and prevents abnormal expansion of (tumor) cells. In gastric cancer cells in most cases we register high expression of mutated p53 gene, which correlates with prognosis and specific clinical-pathological characteristics of gastric cancer. **Methods.** Using the immunohistochemical method we determined the level of expression of p53 protein in 62 gastric cancers and 30 precancerous conditions (intestinal metaplasia of the stomach). We analyzed the relationship of the level of p53 expression and clinical pathological characteristics of gastric cancer. **Results.** Expression of p53 was positive in 42 (67.7%) tumor cases and in 7 (14.3%) cases of intestinal metaplasia. Expression of P53 and stomach cancer were in direct correlation ( $p = 0.000$ ). Sensitivity for p53 in stomach cancer cases was 67.7% (42/62), and specificity was 76.7% (23/30). Expression of mutated p53 protein was in direct correlation with the invasion of lymph nodes ( $p = 0.034$ ) and with invasion of blood vessels by carcinoma cells ( $p = 0.042$ ). **Conclusion.** There is a direct correlation between p53 expression and gastric cancer and it indicates the ability of carcinoma cells to invade blood vessels.

#### Key words:

Stomach neoplasms; genes, p53; gene expression; immunohistochemistry; sensitivity and specificity.

#### Uvod

Karcinom želuca bio je jedan od vodećih uzroka smrti od svih maligniteta u svetu tokom većeg dela XX veka. Prema učestalosti dugo je bio na drugom mestu, iza karcinoma pluća, sa 875 000 novootkrivenih bolesnika širom sveta<sup>1-3</sup>. Krajem XX veka u mnogim regionima sveta došlo je do drastičnog pada pojave karcinoma želuca, što je objašnjeno smanjenjem uticaja spoljašnjih epidemioloških faktora (način ishrane, način pripremanja hrane i dr), ali i do

porasta incidencije karcinoma lokalizovanog u proksimalnom delu želuca i na gastroezofagusnoj junciji<sup>4-6</sup>.

Većina sporadičnih karcinoma želuca nemaju u biologiji svog nastanka naslednu komponentu. Samo kod 8–10% bolesnika može se povezati sa naslednim faktorima<sup>7, 8</sup>, i to je kod oko 67–83% poremećaj na nivou gena *E-cadherin* (lociran na 16q22.1 hromozomu)<sup>9-13</sup>. U različitim suptipovima sporadičnog karcinoma želuca registrovana su oštećenja različitih gena i produkata gena kao što su p53, TGF- $\beta$ II receptor, receptor za EGF, FGF i VEGF (*Epidermal Growth factor*, *Fibroblast*



*Growth Factor, Vascular Endothelial Growth Factor*), kao i gen *E-cadherin*, a koji su uključeni u regulatorne puteve rasta ćelije, neoangiogeneze i strukture ekstracelularnog prostora<sup>14</sup>.

Gen p53 (poznat i kao TP53) je tumor supresorni gen, sa bitnom ulogom u kontroli ćelijskog rasta, lociran je na kratkom kraku 17p13.1 hromozoma<sup>15,16</sup>. Javlja se u dva oblika: normalni (*wilde type*) i mutirani tip. Kada je prisutno oštećenje DNA, nivo normalnog p53 proteina raste u ćeliji, vezuje se za DNA i dovodi do transkripcije nekoliko gena kontrolišući dva bitna efekta na ćeliju: prvo, zaustavlja ćelijski ciklus u G1 fazi, tokom koga se oštećenje DNA popravljaja, tako da, ako je došlo do reparacije oštećenja, nivo p53 opada u ćeliji uz pomoć dejstva produkata MDM2 gena, a ćelija nastavlja deobu u pravcu ćelija kod kojih nema oštećenja DNA; ukoliko prvi proces nije doveo do reparacije oštećenja DNA, p53 uz pomoć ćelijskih gena smrti BAX i IgFBP3, inicira apoptozu ćelije<sup>17</sup>. Opisanim mehanizmom gen p53 sprečava pojavu i ekspanziju tumorskih ćelija prevencijom pojave genskih aberacija<sup>18,19</sup>. U karcinomskim ćelijama funkcija normalnog gena p53 je oštećena zbog genskih mutacija. Tokom modifikacije p53 dolazi do brze akumulacije oštećenja gena. Ovaj fenomen vodi do maligne alteracije i formiranja tumora. Akumulacija mutiranog p53 registrovana je kod oko 50% svih karcinoma (u karcinomima debelog creva, želuca, dojke, ovarijuma i pluća, ali i u leukemijama, osteosarkomu i tumorima mozga)<sup>20</sup>.

Cilj naše studije bio je da se utvrdi korelacija između nivoa ekspresije antionkogenog p53 i parametara tumorske agresivnosti u pojedinim stadijumima karcinomske bolesti želuca. Potencijalna zavisnost između ekspresije p53 i limfne i vaskularne invazije ukazala bi na prognostički značaj ekspresije p53 na klinički tok i ishod bolesti kod bolesnika sa karcinomom želuca.

## Metode

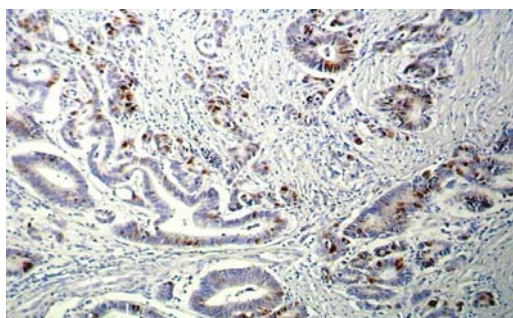
Istraživanje je obuhvatilo 62 bolesnika sa karcinomom želuca i 30 bolesnika sa benignim patomorfološkim promena (intestinalna metaplazija na terenu ulkusne bolesti), operisanih u Klinici za hirurgiju Kliničkog centra (KC) Kragujevac u periodu od 2001. do 2008. godine.

Detaljne kliničkopatološke informacije o tipu, starosti, polu, lokalizaciji karcinoma (desni, levi kolon, rektum), opisu načina rasta prema Ming-u, histološkom tipu prema Lauren-u, konfiguraciji invazivnog ruba tumora, ekstenzivnosti nekroze u tumoru, stanju resekcionih margina, udaljenosti tumora od najbliže margine, gradusu tumora (stepenu diferencijacije), prisustvu intra i peritumorskog limfocitnog odgovora, stromalnom odgovoru kao i o postojanju limfatične, vaskularne, ekstramuralne venske i perineuralne invazije za sve bolesnike obrađene su u Klinici za hirurgiju i Centru za patološku dijagnostiku KC Kragujevac.

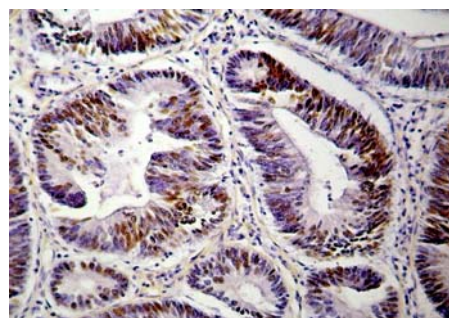
Imunohistohemijska analiza vršena je primenom imunohistohemijske metode LSAB+HRP, pri čemu se kao primarno antitelo koristio protein p53, (*Monoclonal Mouse Anti-Human, Clone DO-7, code M7001, DAKO, Denmark*). Na kraju, preparati su kontrastirani Mayer-ovim hematoksilinskim bojenjem.

Kao pozitivna kontrola za testiranje p53 koristili smo uzorke primarnog karcinoma dojke, a kao negativna kontrola poslužili su uzorci tkiva tretirani neimunskim serumom, umesto primarnog antitela.

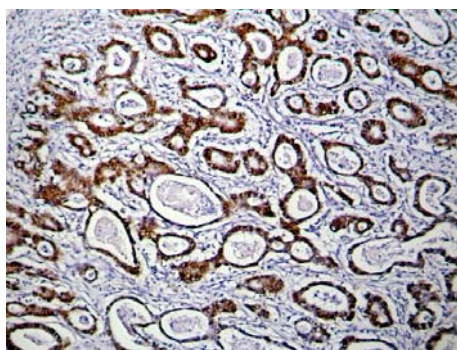
Analiza ekspresije proteina p53 vršena je semikvantitativnim metodom, određivanjem procenta imunoreaktivnih ćelija, sa konačnim svrstavanjem nivoa ekspresije u četiri grupe: negativna (-), manje od 5% pozitivnih ćelija; slabo pozitivna (+), ako je 5–25% ćelija pozitivno; srednje pozitivna (++) , kada je 25–75% ćelija pozitivno i jako pozitivna (+++), ako je pozitivnost veća od 75% (slika 1 a, b i c).



a) p53 slabo pozitivan (IHH × 100)



b) p53 umereno pozitivan (IHH × 200)



c) visoko pozitivan (IHH × 200)

**Sl. 1 – Analiza ekspresije p53 preko određivanja procenta imunoreaktivnih ćelija (imunohistohemijsko bojenje-IHH)**



Statistička obrada rezultata izvršena je primenom komercijalnog programskog paketa SPSS (verzija 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL). Statistička značajnost utvrđivana je za  $p < 0,05$ .

## Rezultati

U istraživanje su bili uključeni 51 muškarac i 11 žena operisanih zbog karcinoma želuca. Prosečna starost ispitivanih bolesnika bila je  $62 \pm 9,89$  godina (raspon 43 – 86 godine).

Prema AJCC/UICC sistemu za određivanje stadijuma u ispitivanoj grupi, u prvom stadijumu bilo je 12 bolesnika (19,4%), u drugom 11 (17,7%), u trećem 18 (29,0%) i u četvrtom stadijumu 21 bolesnik (33,9%). Prosečno vreme preživljavanja bilo je  $36,11 \pm 20,69$  meseci (raspon = 5–79 meseci).

Dominantan histološki tip karcinoma, prema Lauren-ovoj klasifikaciji na ispitivanom materijalu bio je intestinalni (55 ispitanika; 88,7%), dok je difuzni bio prisutan kod sedam (11,3%) bolesnika. Ekspresija p53 bila je pozitivna kod 42 (67,7%) tumora dok je u intestinalnoj metaplaziji bila prisutna samo kod sedam (14,3%) slučajeva. Ekspresija p53 bila je najveća u prvom stadijumu bolesti (91,67%), u drugom (63,64%) i trećem (66,67%) približno ista, a najniža (57,14%) u četvrtom stadijumu (prisutne udaljene metastaze). Ekspresija p53 i karcinom želuca bili su u direktnoj korelaciji ( $p = 0,000$ ), (tabela 1). U ispitivanoj grupi, bez ekspresije p53 proteina bilo je 46,5% karcinoma želuca, a u grupi sa p53 pozitivnošću bilo je njih 85,7%. Senzitivnost određivanja ekspresije p53 iznosila je 67,7% (42/62), a specifičnost 76,7% (23/30).

Tabela 1

Ekspresija p53 kod karcinoma želuca.

Ekspresija p53	Metaplazija (n %)	Karcinom (n %)	Ukupno (n %)
Negativan	23 (53,5)	20 (46,5)	43 (100,0)
Pozitivan	7 (14,3)	42 (85,7)	49 (100,0)
Ukupno	30 (32,6)	62 (67,4)	92 (100,0)

Odnos između ekspresije proteina p53 i različitih patohistoloških varijabli prikazan je u tabeli 2. Rezultati poka-

zuju da ne postoji značajna korelacija između ekspresije p53 i histološkog tipa ( $p = 0,671$ ), histološkog i nuklearnog gradusa ( $p = 0,104$ ), nekroze u tumoru ( $p = 0,697$ ), stromalne reakcije ( $p = 0,0725$ ), perineuralne invazije ( $p = 0,150$ ) kao i stadijuma karcinomske bolesti ( $p = 0,446$ ).

Između invazije limfnih sudova i ekspresije p53 u tumoru postojala je pozitivna korelacija, odnosno ekspresija je dvadeset puta bila češća na ćelijama karcinoma koji je pokazao sposobnost invazije limfatika ( $p = 0,034$ ) [odds ratio = 0,048 (0,003 – 0,796)]. Negativna korelacija bila je prisutna između ekspresije p53 i dezmoplastične reakcije ( $p = 0,047$ ). Ako je u tumoru bila izražena dezmoplazija, ćelije su pokazivale šest puta ređu ekspresiju p53 u odnosu na tumore kod kojih je dezmoplazija bila oskudna [(odds ratio = 0,157 (0,025 – 0,978)].

Invazija krvnih sudova bila je u direktnoj korelaciji sa ekspresijom p53 ( $p = 0,042$ ). Postojanje invazije krvnih sudova bilo je praćeno ekspresijom p53 u tumoru koja je bila 10 puta veća u odnosu na tumore kod kojih se invazija krvnih sudova nije registrovala [(odds ratio = 9,838 (1,086 – 89,080)].

## Diskusija

Gen p53 je čuvar genoma ćelije, koji prevencijom pojave genskih aberacija sprečava pojavu i ekspanziju tumorskih ćelija<sup>18,19</sup>.

U našem radu na 62 preparata karcinoma želuca registrovana je povećana ekspresija proteina p53 kod 42 tumora (67,7%). U 30 preparata intestinalne metaplazije želuca povišena ekspresija bila je prisutna kod sedam (14,3%), bolesnika što ukazuje da mutirani protein ne pokazuje akumulaciju tokom procesa metaplazije ćelija mukoze želuca. Zastupljenost p53 mutacija u karcinomima želuca veoma je varijabilna u mnogobrojnim istraživanjima i varira od 35,6% do 59%<sup>20-27</sup>. Ovako visoka ekspresija koju smo dobili u relativnoj je diskrepanci sa mnogobrojnim svetskim istraživanjima<sup>28-31</sup>. Moguće objašnjenje je da je visoka ekspresija karakteristika kasnijih stadijuma maligne bolesti, jer u našem materijalu dominirao je karcinom želuca u trećem i četvrtom stadijumu (39 bolesnika ili 62,9%).

Tabela 2

Varijacije ekspresije u odnosu na praćene parametre

Karakteristike	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95,0% CI za EXP (B)	
							donja granica	gornja granica
Pol	-3,147	1,294	5,919	1	0,015	0,043	0,003	0,542
Starost	0,002	0,045	0,003	1	0,958	1,002	0,917	1,096
Histološki tip	-0,270	1,372	0,039	1	0,844	0,764	0,052	11,241
Stadijum			0,623	3	0,891			
1	0,549	1,216	0,204	1	0,652	1,732	0,160	18,777
2	0,279	1,052	0,070	1	0,791	1,321	0,168	10,383
3	0,714	0,975	0,537	1	0,464	2,042	0,302	13,794
Histološki gradus	1,415	0,843	2,815	1	0,093	4,116	0,788	21,500
Perineuralna invazija	0,601	1,023	0,345	1	0,557	1,823	0,246	13,528
Limfatična invazija	-3,039	1,434	4,490	1	0,034	0,048	0,003	0,796
Vaskularna invazija	2,286	1,124	4,136	1	0,042	9,838	1,086	89,080
Dezmoplazija	-1,850	0,933	3,935	1	0,047	0,157	0,025	0,978
Stromalna reakcija	0,703	0,984	0,510	1	0,475	2,019	0,294	13,892
Nekroza	-0,242	1,037	0,055	1	0,815	0,785	0,103	5,986
Konstanta	6,293	3,608	3,042	1	0,081	540,82		

CI – interval poverenja

U ćelijama karcinoma želuca kod velikog broja bolesnika registruje se visoka ekspresija mutiranog proteina p53, ali nije utvrđena korelacija sa prognozom ishoda bolesti<sup>21-23</sup>. Za razliku od prvih istraživanja odnosa ekspresije mutiranog gena p53 i korelacije sa prognozom, Starzynska i sar.<sup>24</sup> pokazali su da je kod 42,5% karcinoma želuca nivo p53 povišen, odnosno da je p53 nezavisni parametar koji ukazuje na lošu prognozu bolesti. Mnogi autori u svojim studijama prikazali su slične rezultate koji govore da je visoka ekspresija p53 prisutna kod preko 57% karcinoma želuca, a da je p53 status tumora u direktnoj korelaciji sa periodom preživljavanja nakon postavljene dijagnoze<sup>25,26</sup>. U istraživanju Chen-a i sar.<sup>27</sup> registrovana je ekspresija p53 kod 59% karcinoma pri čemu niska ekspresija p27<sup>Kip1</sup> i visoka ekspresija p53 koreliše sa invazivnošću i metastaziranjem kod karcinoma želuca, što redukuje preživljavanje<sup>27</sup>. Dong i sar.<sup>28</sup> u svojoj studiji pokazuju da se kroz multiple genske promene kao i sadejstvo nastalih promena razvija karcinom želuca. Između ostalih, rezultati koje su dobili pokazuju da su postojanje inaktivacije gena p16, uz prisutnu mutaciju gena p53, nezavisni prediktivni faktori koji ukazuju na dubinu invazivnosti karcinoma želuca<sup>28</sup>.

Naše istraživanje pokazalo je da su ekspresija p53 i karcinom želuca u direktnoj korelaciji ( $p = 0,000$ ). Izračunate vrednosti senzitivnosti i specifičnosti su relativno visoke (67,7% i 76,7%). Urađen je veliki broj studija posvećen ekspresiji proteina p53 u karcinomu želuca, koje nisu saglasne u pitanju da li ova ekspresija koreliše sa lošom prognozom, odnosno ukazuje na metastatsku sposobnost tumora. Prva istraživanja ukazivala su da ne postoji korelacija stepena ekspresije proteina p53 sa prognozom ishoda bolesti<sup>21-23</sup>. Kasnija istraživanja saglasna su da je povišena ekspresija ovog proteina u direktnoj korelaciji sa periodom preživljavanja nakon postavljene dijagnoze. Po mnogim autorima, ovaj marker je nezavisan prediktivni faktor<sup>24-28, 30, 31</sup>.

Analiza korelacije ekspresije p53 i kliničkopatoloških karakteristika karcinoma želuca pokazala je da ne postoji značajna korelacija sa histološkim tipom tumora, kao ni sa histološkim i nuklearnim gradusom, prisutnom nekrozom u tumoru, kao ni sa stadijumom bolesti. Utvrdili smo postojanje pozitivne korelacije između invazije limfnih i krvnih sudova, kao i dezoplastične reakcije u tumoru, i ekspresije p53. Čelije koje vrše invaziju limfatika i krvnih sudova imaju veću ekspresiju proteina p53, u odnosu na maligne ćelije bez ove sposobnosti. Naime, ako je registrovano postojanje invazije krvnih sudova, verovatnoća da je na ćelijama takvog tumora prisutna ekspresija p53 povećava se 10 puta u odnosu na tumore kod kojih se invazija krvnih sudova ne registruje.

U većini istraživanja prisutna je raznolikost veza ekspresije ovog proteina i kliničkopatoloških karakteristika karcinoma želuca. Starzynska i sar.<sup>24</sup> pokazali su da se povišena ekspresija p53 češće uočava kod karcinoma lokalizovanih u proksimalnom delu želuca i ova akumulacija je u pozitivnoj korelaciji sa stadijumom bolesti, veličinom tumora, limfnim statusom i udaljenim metastazama<sup>24</sup>. Već je spomenuto da su Chen i sar.<sup>24</sup> ukazali da postojanje niske ekspresije p27<sup>Kip1</sup>, a visoke ekspresije p53 koreliše sa invazivnošću i metastaziranjem kod karcinoma želuca<sup>27</sup>, dok Dong i sar.<sup>28</sup> u svojoj studiji pokazuju da inaktivacija gena p16, uz prisutnu mutaciju gena p53, ukazuje na dubinu invazivnosti i sposobnost limfogenog metastaziranja karcinoma želuca.

### Zaključak

Između ekspresije p53 i karcinoma želuca postoji direktna korelacija. Ekspresija mutiranog proteina p53 je u pozitivnoj korelaciji sa invazijom limfnih i krvnih sudova, i ne zavisi od stadijuma bolesti, histološkog gradusa i drugih patomorfoloških parametara.

### L I T E R A T U R A

1. Smith MG, Hold GL, Tabara E, ElOmar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(19): 2979-90.
2. National Foundation for Cancer research. Gastric cancer. Available from: [www.nfcr.org/index.php](http://www.nfcr.org/index.php)
3. American Cancer Society. Global Cancer facts and Figures; 2nd ed. 2011.
4. Jemal A, Timari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(1): 8-29.
5. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone MD, Lavin P. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg* 1994; 129(4): 381-9.
6. Devesa SS, Fraumeni JF Jr. The rising incidence of gastric cardia cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(9): 747-9.
7. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70(1): 50-5.
8. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(21): 1600-8.
9. Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest* 1999; 79(4): 459-65.
10. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121(6): 1348-53.
11. Ascaño JJ, Frierson H Jr, Moskaluk CA, Harper JC, Roviello F, Jackson CE et al. Inactivation of the E-cadherin gene in sporadic diffuse-type gastric cancer. *Mod Pathol* 2001; 14(10): 942-9.
12. Kaurab P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297(21): 2410-1.
13. Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *J Clin Pathol* 2008; 61(1): 25-30.
14. Scautozzi M, Galizja E, Freddari F, Berardi R, Cellerino R, Cascinu S. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(5): 51-9.

15. *Harris AL*. Mutant p53 - the commonest genetic abnormality in human cancer. *J Pathol* 1990; 162(1): 5–6.
16. *Harris CC, Hollestein M*. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1993; 329(18): 1318–27.
17. *Komarova EA, Chamakov PM, Gudkov AV*. TP53 in cancer origin and treatment. In: *Cowell JK*, editor. *Molecular Genetic of Cancer*. 2nd ed. Oxford: Bios; San Diego, CA: Academic Press, 2001. p. 195–216.
18. *Oren M, Damalas A, Gottlieb T, Michael D, Taplick J, Leal JF* et al. Regulation of p53: intricate loops and delicate balances. *Ann NY Acad Sci* 2002; 973: 374–83.
19. *Ulrich SJ, Anderson CW, Mercer WE, Appella E*. The p53 tumor suppressor protein, a modulator of cell proliferation. *J Biol Chem* 1992; 267(22): 15259–62.
20. *Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC*. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253(5015): 49–53.
21. *Hurlimann J, Saraga EP*. Expression of p53 protein in gastric carcinomas. Association with histologic type and prognosis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(12): 1247–53.
22. *Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G*. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995; 76(5): 720–6.
23. *Varis A, Wolf M, Monni O, Vakkari ML, Kokkola A, Moskaluk C* et al. Targets of gene amplification and over expression at 17q in gastric cancer. *Cancer Res* 2002; 62(9): 2625–9.
24. *Starzynska T, Markiewski M, Domagala W, Marlicz K, Mietkiewski J, Roberts SA* et al. The clinical significance of p53 accumulation in gastric carcinoma. *Cancer* 1996; 77(10): 2005–12.
25. *Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F*. p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2006; 50(6): 859–62.
26. *Lazăr D, Tăban S, Sporea I, Dema A, Cornianu M, Lazăr E* et al. The immunohistochemical expression of the p53-protein in gastric carcinomas. Correlation with clinicopathological factors and survival of patients. *Rom J Morphol Embryol* 2010; 51(2): 249–57.
27. *Chen L, Lu P, Hoengjie S, Dechun LI*. The Relationship between the Expression of p27<sup>Kip1</sup>, p53 and Infiltration, Metastasis and Prognosis in Gastric Carcinoma. *Chin Ger J Clin Oncol* 2005; 4(3): 155–60.
28. *Dong W, Sun J, Xu Y, Yu J*. Changes of multiple genes in human gastric carcinomas. *Chin J Cancer Res* 2001; 13(3): 63–5.
29. *Lane DP*. Cancer. P53, guardian of the genome. *Nature* 1992; 358(6381): 15–6.
30. *Yokobori T, Mimori K, Iwatsuki M, Ishii H, Onoyama I, Fukagawa T*, et al. p53-Altered FBXW7 Expression Determines Poor Prognosis in Gastric Cancer Cases. *Cancer Res* 2009; 69(9): 3788–94.
31. *Leung WK, To KF, Ng YP, Lee TL, Lau JY, Chan FK*, et al. Association between cyclo-oxygenase-2 overexpression and missense p53 mutations in gastric cancer. *Br J Cancer* 2001; 84(3): 335–9.

Primljen 18. II 2010.  
Revidiran 30. VI 2010.  
Prihvaćen 05. VII 2010.



## Isolation of *Cronobacter sakazakii* from different herbal teas

### Izolacija *Cronobacter sakazakii* iz raznih biljnih čajeva

Marija M. Stojanović\*, Vera Katić†, Jelena Kuzmanović\*

\*Center for Food Analyses, Department of Microbiology, Belgrade, Serbia; †Faculty of Veterinary Medicine, Belgrade, Serbia;

#### Abstract

**Background/Aim.** *Cronobacter sakazakii* (*C. sakazakii*) is an emerging food-borne pathogen that has increasingly raised interest among the whole public community and food industry, especially in the production of powder infant formula. It has been isolated from water, sediment and soil. The question is whether this pathogen can be present in herbal teas. Herbal teas are widely used for great number of health problems, as an additional or sometimes only “medicine” given. The aim of this study was to investigate the presence of *C. sakazakii* in herbal teas which are traditionally used for all restricted populations, including newborns and immunocompromised infant and adults. **Methods.** In this study 150 samples of dried herbal teas were tested: *Children (Baby) tea* (11), *Althaea officinalis* (7), *Sennae folium* (4), *Mentha piperita* (8), *Hypericum perforatum* (3), *Thymus serpyllum* (5), *Matricaria recutita* (6), *Fruit tea* (18), *Black, Green and Rooibos tea* (11), *Salvia officinalis* (9), *Arctostaphylos uva ursi* (5), *Urtica dioica* (3), *Achillea millefolium* (2), *Melissa officinalis* (4), *Cynosbati fructus* (3), *Flower Herbal tea* (3) and 17 different mixtures of tea (48 samples). The presence of *C. sakazakii* was also investigated in previously positive samples of prepared teas (48 samples) after 2 h, 12 h and 24 h. *C. sakazakii* was isolated by the use of the official method ISO TS 22964 : 2006 and confirmed with the biochemical test API 20E (Biomerieux- France). **Results.** The obtained results showed that *C. sakazakii* was isolated from 48 (32%) samples dried herbal teas. *C. sakazakii* was not isolated only from 2 (4%) of the 48 tested samples of prepared tea and in 46 (96%) of the samples *C. sakazakii* remained viable after 2 h, 12 h and 24 h. **Conclusion.** Herbal teas should be carefully used, especially for infants and immunocompromised people with severe chronic diseases because of the possibility of infection by *C. sakazakii*. Better control and improve testing as well as new facts about this pathogen are necessary.

#### Key words:

herbal medicine; enterobacter sakazakii; risk assessment; microbiological techniques.

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** *Cronobacter sakazakii* (*C. sakazakii*) je patogeni mikroorganizam poreklom iz hrane koji je privukao pažnju celokupne javnosti i prehrambene industrije, pogotovo u proizvodnji mleka u prahu za ishranu odojčadi. Izolovan je iz vode, mulja i zemljišta. Postavlja se pitanje da li ovaj patogen može da se nađe u biljnim čajevima. Biljni čajevi se koriste kao pomoćna sredstva u lečenju različitih zdravstvenih problema, ponekad kao jedini „lek“ koji se uzima. Cilj ovog rada bio je da se istraži prisustvo *C. sakazakii* u biljnim čajevima koji se po tradiciji koriste u lečenju svih rizičnih grupa, uključujući novorođenčad, imunokompromitovanu odojčad i odrasle. **Metode.** U ovom radu ispitano je 150 uzoraka biljnih čajeva: *Children (Baby) tea* (11), *Althaea officinalis* (7), *Sennae folium* (4), *Mentha piperita* (8), *Hypericum perforatum* (3), *Thymus serpyllum* (5), *Matricaria recutita* (6), *Fruit tea* (18), *Black, Green and Rooibos tea* (11), *Salvia officinalis* (9), *Arctostaphylos uva ursi* (5), *Urtica dioica* (3), *Achillea millefolium* (2), *Melissa officinalis* (4), *Cynosbati fructus* (3), *Flower Herbal tea* (3) i 17 različitih mešavina čajeva (48 uzoraka). Ispitano je i prisustvo *C. sakazakii* u 48 uzoraka čajeva koji su pre pripreme bili pozitivni, posle pripremanja 2, 12 i 24 sata. Za izolaciju *C. sakazakii* korišćena je zvanična preporučena metoda ISO TS 22964 : 2006 uz potvrdu biohemijskim testom API 20E (Biomerieux-Francuska). **Rezultati.** Dobijeni rezultati pokazali su da je *C. sakazakii* izolovan iz 48 (32%) uzoraka biljnih čajeva. U ispitivanju pripremljenih čajeva koji su pre pripreme bili pozitivni, samo kod 2 od 48 (4%) uzoraka posle pripreme nije moglo da se dokaže prisustvo *C. sakazakii*, dok je kod 46 uzoraka (96%) potvrđeno prisustvo ove bakterije i posle 2, 12 i 24 sata. **Zaključak.** Biljne čajeve treba oprezno koristiti posebno za decu i imunokompromitovane osobe sa teškim hroničnim bolestima, jer postoji mogućnost infekcije bakterijom *C. sakazakii*. Neophodni su bolja kontrola i testiranje, kao i nova saznanja o ovom patogenu.

#### Ključne reči:

medicina, biljna; enterobacter sakazakii; rizik, procena; mikrobiološke tehnike.

## Introduction

*Cronobacter sakazakii* (*C. sakazakii*) is Gram-negative, nonspore-forming bacterium belonging to the *Enterobacteriaceae* family. This is an emerging food-borne pathogen that has increasingly raised interest among the whole public community and food industry, especially in the production of powdered infant formula. The natural habitat of *C. sakazakii* is presently unknown. It has been isolated from water, sediment and soil. In a large survey of over 500 foodstuffs and ingredients, a large proportion (~25%) of herbs and spices were shown to contain *C. sakazakii*<sup>1</sup>.

*C. sakazakii* has subsequently been implicated in neonatal and infant cases of meningitis<sup>2,3</sup>, septicemia<sup>4</sup> and necrotizing enterocolitis<sup>5</sup>. Among infants, those most at risk of infection with *C. sakazakii* are: neonates (first 28 days), particularly infants born prematurely; low birth-weight infants; immunocompromised infants; infants of HIV-positive mothers<sup>6</sup>. Among adults, 50% of reported cases had underlying malignancy, or some other severe chronic disease<sup>7</sup>. Severe consequences of infection in some cases may be linked to the production of enterotoxins by *C. sakazakii*. More than 20% of the 18 strains tested in a research project produced enterotoxins<sup>8</sup>. There would appear to be variations in virulence among *C. sakazakii* strains, and some strains may be non-pathogenic<sup>9</sup>. Although fecal carriage may last for 8–18 weeks, secondary transfer is not known to occur<sup>10</sup>. A survey of powdered infant formula from 35 countries showed that more than 14% of samples were positive for *C. sakazakii*. The levels of contamination were low – less than 1 cfu/100 g in 17 of the 20 positive samples<sup>11</sup>. Infective dose is unknown, but it depends on infected organism – its age, health condition, secondary and chronic disease. The survival of *C. sakazakii* in powdered infant formula may be partially due to the ability of the microorganism to survive very low water activity (0.14–0.27 after the process of drying) during manufacture and afterwards<sup>1,11</sup>. The stomach of neonates, especially of premature babies, is less acidic than that of adults, and this may be an important factor contributing to the development of infection in infants<sup>12</sup>. Better understanding of environmental reservoir(s) of a microorganism will help facilitate control of this pathogen. Some recent studies have suggested flies (fruit flies, stable flies) and rats as carriers<sup>13,14</sup>. Pest control in manufacturing or production facilities may therefore be particularly important. One study in 2004 found *C. sakazakii* in 8 out of 9 manufacturing facilities producing a variety of dried foods, which suggests that this opportunistic pathogen is more ubiquitous than had been previously assumed, thereby making control more difficult. The highest percentage of positive samples were those of corn, soy, wheat and rice flours (17.9%), dried cereals (~30%) and dried vegetables and spices (20%)<sup>15</sup>.

Because of its presence in the environment, there is a great risk of contamination of fresh herbal teas still growing on meadows. Its ability to survive high temperatures, and very dry conditions, can raise concern of its presence in dry herbal teas. It has been shown that this pathogen has high tolerance to desiccation. It has ability to grow at as low temperatures as 5.5°C and to grow at different storage tempera-

tures according to Kim and Beuchat<sup>16</sup>. Their number can increase during the time on storage, but it depends of other factors like: pH, temperature, water activity<sup>17–21</sup>. Biofilm formation may enhance the resistance to sanitizers and allow a long-term presence in the manufacturing environment<sup>1,22</sup>. Prepared herbal teas have neutral pH, high water activity and they are usually stored at room temperature for a few hours, so it can be a good media for growth and survival of *C. sakazakii*. It has the ability to adhere to a wide variety of surfaces used in food manufacturing. A recent United Kingdom study found that the number of *C. sakazakii* in reconstituted infant formula doubled every 10 hours in a fridge, while at room temperature it took just half an hour<sup>16,20,23</sup>. This means that any drink left out overnight could result in microbial growth to a dangerous level. This fact was used for this study to determine a possible presence of this bacterium in herbal teas.

## Methods

The presence of *C. sakazakii* in herbal teas and its survival in the prepared tea were investigated in two parts: determination of the presence of *C. sakazakii* in 10 g of different types of dried herbal tea; determination of the presence of these bacteria after 2 h, 12 h and 24 h of storage of the prepared teas at room temperature.

### Dried herbal tea

In this study, 150 samples of 17 different kinds of dried herbal teas were tested: *Children (Baby) tea* (11), *Althaea officinalis* (7), *Sennae folium* (4), *Mentha piperita* (8), *Hypericum perforatum* (3), *Thymus serpyllum* (5), *Matricaria recutita* (6), *Fruit tea* (18), *Black, Green and Rooibos tea* (11), *Salvia officinalis* (9), *Arctostaphylos Uva ursi* (5), *Urtica dioica* (3), *Achillea millefolium* (2), *Melissa officinalis* (4), *Cynosbati fructus* (4), *Flower Herbal tea* (3) and 17 different mixtures of tea (48 samples), but only those prescribed to be used for health problems, such as: for help in pain relief, for respiratory symptoms of those with some kind of flu, those with gastrointestinal, gynecology or endocrine symptoms.

### Preparation of tea

**Infusion.** Fresh or dried herbs are mixed with boiled water (~100°C), and left for minimum 10 minutes. In some cases, liquid prepared like this can be poured into a jug, covered and stored in fridge for up to 2 days.

**Decoction.** Roots, berries and bark are covered with cold water, then boiled and left 25–40 minutes. It can be stored in fridge for days.

**Macerations.** Roots or dried herbs are mixed with cold and left to soak in it for few hours, usually overnight.

### Isolation of *C. sakazakii*

The official method ISO TS 22964 : 2006 was used for isolation *Cronobacter sakazakii*.

### Pre-enrichment

10 g of each sample of dried herbs or 10 mL of prepared tea were mixed with 90 mL of buffered peptone water

(BPW, Merck, Germany), and incubated at 37°C for 18 ± 2 hours.

#### Enrichment (selective step)

From the cultured buffered peptone meter 0.1 mL was transferred to a tube containing modified lauryl sulphate tryptose (mLST, Biokar- Italy) broth containing antibiotic vancomycin. This mLST selective broth was incubated for a period of 24 ± 2 hours at 44°C ± 0.5°C.

#### Selective + differential step

Streaking from incubated mLSTV broth onto *C. sakazakii* isolation media- COMPASS *E. sakazakii* agar (Biokar-Italy) and Chromocult *E. sakazakii* agar (Merck- Germany). The plates were incubated at 44°C ± 0,5°C for a period of 24 ± 2 h.

#### Identification of presumptive colonies

Typical colonies grown on chromogenic media were plating on a tryptic soya agar (Merck-Germany) plates fol-

lowing incubation at 25°C ± 1°C for 48 ± 4 h to enhance the production of yellow pigment, and then confirmed by biochemical tests API 20 E (BioMerieux- France). This test requires further 18–24 h to complete. This was a biochemical test kit, with sensitivity 98.3% and specificity 88.9%. Of course, whatever biochemical test kit is used, there is always a possibility to misidentify colonies which do not produce enough yellow pigment or remain totally white on trypticase soy agar. The main reason for choosing API 20 E test was better detection of gelatinase positive colonies, which are totally unidentified with other biochemical tests (Biolog Microlog 3 4.20).

Laboratory detection and recognition methods for infectious agents have developed at a remarkable pace in recent years, and several conventional *polymerase chain re-*

## Results

All the examined teas were ordinary samples which came for testing in the Center for Food Analysis in Belgrade, Serbia. There were all kinds of different teas, from teas especially made for children, to commercially made teas with different aroma and teas made for people with chronic diseases for additional help treatment. All the samples (150) were purchased from the local retail stores in Belgrade.

In this study 150 samples of herbal teas were examined for the presence of *C. sakazakii* and 32% (48 samples) were positive (Table 1).

Table 1

The results of examination of dried herbal teas for the presence of *Cronobacter sakazakii*

Name of a dried herbal tea	Samples					
	Examined		Positive		Negative	
	n	n	%	n	%	
<i>Children (Baby) tea</i>	11	5	46	6	54	
<i>Althaea officinalis</i>	7	2	29	5	71	
<i>Sennae folium</i>	4	3	75	1	25	
<i>Mentha piperita</i>	8	4	50	4	50	
<i>Hypericum perforatum</i>	3	1	33	2	67	
<i>Thymus seryllum</i>	5	2	40	3	60	
<i>Matricaria recutita</i>	6	3	50	3	50	
<i>Fruit tea</i>	18	2	11	16	89	
<i>Black, Green and Rooibos tea</i>	11	3	27	8	73	
<i>Salvia officinalis</i>	9	2	22	7	78	
<i>Arctostaphylos uva ursi</i>	5	0	0	5	100	
<i>Urtica dioica</i>	3	0	0	3	100	
<i>Achillea millefolium</i>	2	0	0	2	100	
<i>Melissa officinalis</i>	4	2	50	2	50	
<i>Cynosbati fructus</i>	3	2	67	1	33	
<i>Flower herbal tea</i>	3	0	0	3	100	
<i>Mixtures of tea</i>	48	17	35	31	65	
Total	150	48	32	102	68	

Of all the examined samples, only 3 dried herbal teas: *Arctostaphylos uva ursi*, *Urtica dioica*, *Achillea millefolium* and *Flower Herbal Tea* did not contain *C. sakazakii*.

Those positive samples were again tested, but after reconstitution as prescribed on labels, and only 2 (~4%) of the prepared teas were negative for the presence of *C. sakazakii* (Table 2). Both samples were herbal teas of *Melissa officinalis* and all other teas showed the growth of *C. sakazakii* after 2 h, 12 h and 24 h storage at room temperature. It is possible that it was very low number of *C. sakazakii* in the sample of *Melissa officinalis* tea and after reconstitution with warm water, these bacteria had not survived.

Special care and attention was focused on teas for children and babies. Of 11 teas tested, 5 (45%) were positive. Those 5 (Baby tea for digestive problems – abdominal cramps



Table 2

The results of the presence of viable *Cronobacter sakazakii* in the prepared teas after 2 h, 12 h and 24 h of storage at room temperature

Name of a prepared tea	Samples						
	Examined n	Positive				Negative	
		after 2 hours (n)	after 12 hours (n)	after 24 hours (n)	%	n	%
<i>Children (Baby) tea</i>	5	5	5	5	100	0	0
<i>Althaea officinalis</i>	2	2	2	2	100	0	0
<i>Sennae folium</i>	3	3	3	3	100	0	0
<i>Mentha piperita</i>	4	4	4	4	100	0	0
<i>Hypericum perforatum</i>	1	1	1	1	100	0	0
<i>Thymus seryllum</i>	2	2	2	2	100	0	0
<i>Matricaria recutita</i>	3	3	3	3	100	0	0
<i>Fruit tea</i>	2	2	2	2	100	0	0
<i>Black, Green and Rooibos tea</i>	3	3	3	3	100	0	0
<i>Salvia officinalis</i>	2	2	2	2	100	0	0
<i>Arctostaphylos uva ursi</i>	0	0	0	0	100	0	0
<i>Urtica dioica</i>	0	0	0	0	100	0	0
<i>Achillea millefolium</i>	0	0	0	0	100	0	0
<i>Melissa officinalis</i>	2	0	0	0	0	2	100
<i>Cynosbati fructus</i>	2	2	2	2	100	0	0
<i>Flower herbal tea</i>	0	0	0	0	100	0	0
<i>Mixtures of tea</i>	17	17	17	17	100	0	0
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>46</b>	<b>46</b>	<b>46</b>	<b>96</b>	<b>2</b>	<b>4</b>

in the first 3 months of life) were examined after a storage time and all remained positive for the presence of *C. sakazakii*.

It is interesting to examine other teas which are used as additional therapy to cure all kinds of health problems. *Althaea officinalis* is used to cure respiratory problems, especially for small babies, sometimes as a total change in medical therapy. For this purposes, the root of this herb is usually prepared as previously described decoction, but left minimum overnight and then used for drinking or throat and nose flushing. *Althaea officinalis* tea samples were positive in 28%. Two more herbal teas are prepared usually with cold water: *Salvia officinalis* – used for healing a sore throat (22% positive for the presence of *C. sakazakii*) and 75% positive samples of *Sennae folium*, the drug which is used for better digestion and usually prepared with cold water (overnight).

### Discussion

Herbal teas can be very contaminated products, with a various number of present microorganisms: *Clostridium spp.*, *Enterobacteriaceae* – from *Salmonella spp.* to *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, yeasts and moulds<sup>25,26</sup>.

*C. sakazakii* produces a viscous extrapolymeric material that enhances attachment and adherence to surfaces and provides a physical barrier protecting cells from environmental stresses: UV light, osmotic stress, detergent and antibiotics<sup>27,28</sup>. This fact explains the ability of survival of *C. sakazakii* in a very dry environment, as shown by Breeuwer et al.<sup>19</sup> and Caubilla-Barron and Forsythe<sup>29</sup>.

Tea production is a high by developed chain of industry and tea is sold worldwide. There are hundreds of different species and aromas. It is used traditionally for ages in some countries – as drink (hot and cold) and as medicine.

Because of tradition and old customs, tea is widely used in Serbia for all kinds of health problems in all categories of

population. Many consumers are not aware that herbal teas can be contaminated and potentially very dangerous to human health, especially those prepared with cold water and left at room temperature. These conditions will increase a number of already present bacteria, including *C. sakazakii*. Herbal teas are known only as a cure for some health problems, so they are widely used as common drink for everyone, including infants. Among those consumers, most of them are immunocompromised people, people with different kinds of chronic diseases, tumors, HIV infected.

This study showed a high percentage of the presence of *C. sakazakii* in all kinds of herbal teas, especially those prescribed on label for infants and children. Some of those teas can be found on the open market, unpackaged, without traceability. Labels on tea packages for babies and children do not contain precise prescription for use, especially the age of children it is recommended to.

It is important for the manufactures of powdered infant formula to have a clearly defined criteria for production, in order to design the necessary preventive measures in a correct and appropriate way. Such references also are necessary to establish appropriate monitoring, as well as to validate the complex internal procedures to ensure the release of safe products that comply with regulatory requirements. There are microbiological criteria in the EC Regulation 2073/2005 only for the powdered infant formula, for a 10 g sample, n = 30, c = 0, m = 0. All samples must be negative. If *C. sakazakii* appears in some of the tested samples, there are recommendations for testing environment samples to increase knowledge about the presence of this pathogen in the factory area<sup>30</sup>.

### Conclusion

The results in this study showed a high percentage of samples of herbal teas with the confirmed presence of *C.*

*sakazakii*. This fact can raise new questions and dilemma – whether and how to use herbal teas for infants or immunocompromised people, who already suffer from other severe chronic diseases. Theoretically, it is possible that some kinds of the prepared teas cause infection, but this have never been considered as a possibility. In Serbia there are no microbiological criteria for this pathogen, and it is not tested in any kind of foodstuff or environment samples. Improved surveillance, based on robust detection methods will facilitate much better control and improve testing the

presence of *C. sakazakii* in a greater number of different food samples. New facts and knowledge about this pathogen will contribute to better control of its distribution and infectivity.

### Acknowledgments

We sincerely thank to the staff of the Center for Food Analysis in Belgrade for understanding and technical support and help.

### R E F E R E N C E S

1. Iversen C, Forsythe SJ. Isolation of *Enterobacter sakazakii* and other Enterobacteriaceae from powdered infant formula milk and related products. *Food Microbiology* 2004; 21(6): 771–7.
2. Wolff MA, Young CL, Rampal R. Antibiotic therapy for enterobacter meningitis: a retrospective review of 13 episodes and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993; 16(6): 772–7.
3. Willis J, Robinson JE. *Enterobacter sakazakii* meningitis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(3): 196–9.
4. Gallagher PG. *Enterobacter* bacteremia in pediatric patients. *Rev Infect Dis* 1990; 12(5): 808–12.
5. van Acker J, de Smet F, Muyldermans G, Bongatef A, Naessens A, Lauwers S. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula. *J Clin Microbiol* 2001; 39(1): 293–7.
6. Bowen AB, Braden CR. Invasive *Enterobacter sakazakii* disease in infants. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(8): 1185–9.
7. Lai KK. *Enterobacter sakazakii* infections among neonates, infants, children, and adults. Case reports and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(2): 113–22.
8. Pagotto FJ, Farber JM, Lenati RF. Pathogenicity of *Enterobacter sakazakii*. In: Farber JM, Forsythe SJ, editors. *Enterobacter sakazakii* (emerging issues in food safety). Washington, DC; ASM Press: 2008. p. 127–44.
9. Pagotto FJ, Nazarowec-White M, Bidawid S, Farber JM. *Enterobacter sakazakii*: infectivity and enterotoxin production in vitro and in vivo. *J Food Prot* 2003; 66(3): 370–5.
10. Bowen AB, Braden CR. *Enterobacter sakazakii* disease and epidemiology. In: Farber JM, Forsythe SJ, editors. *Enterobacter sakazakii* (emerging issues in food safety). Washington, DC: ASM Press; 2008. p. 145–85.
11. Muytjens HL, Roelofs-Willems H, Jaspard GH. Quality of powdered substitutes for breast milk with regard to members of the family Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 1988; 26(4): 743–6.
12. Blakey JL, Lubitz L, Barnes GL, Bishop RF, Campbell NT, Gillam GL. Development of gut colonisation in pre-term neonates. *J Med Microbiol* 1982; 15(4): 519–29.
13. Gakanya FM, Kyule MN, Gathura PB, Kariuki S. Antimicrobial resistance of bacterial organisms isolated from rats. *East Afr Med J* 2001; 78(12): 646–9.
14. Kuzjina LV, Peloquin JJ, Vacek DC, Miller TA. Isolation and identification of bacteria associated with adult laboratory Mexican fruit flies, *Anastrepha ludens* (Diptera: Tephritidae). *Curr Microbiol* 2001; 42(4): 290–4.
15. Restaino L, Frampton EW, Lionberg WC, Becker RJ. A chromogenic plating medium for the isolation and identification of *Enterobacter sakazakii* from foods, food ingredients, and environmental sources. *J Food Prot* 2006; 69(2): 315–22.
16. Kim H, Beuchat LR. Survival and growth of *Enterobacter sakazakii* on fresh-cut fruits and vegetables and in unpasteurized juices as affected by storage temperature. *J Food Prot* 2005; 68(12): 2541–52.
17. Nazarowec-White M, Farber JM. Thermal resistance of *Enterobacter sakazakii* in reconstituted dried-infant formula. *Lett Appl Microbiol* 1997; 24(1): 9–13.
18. Nazarowec-White M, Farber JM. Incidence, survival and growth of *Enterobacter sakazakii* in infant formula. *J Food Prot* 1997; 60: 226–30.
19. Breenwer P, Lardeau A, Peterç M, Joosten HM. Desiccation and heat tolerance of *Enterobacter sakazakii*. *J Appl Microbiol* 2003; 95(5): 967–73.
20. Iversen C, Lane M, Forsythe SJ. The growth profile, thermotolerance and biofilm formation of *Enterobacter sakazakii* grown in infant formula milk. *Lett Appl Microbiol* 2004; 38(5): 378–82.
21. Kandhai MC, Reij MW, Grognon C, van Schothorst M, Gorris LG, Zwietering MH. Effects of preculturing conditions on lag time and specific growth rate of *Enterobacter sakazakii* in reconstituted powdered infant formula. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72(4): 2721–9.
22. Kim H, Ryu JH, Beuchat LR. Effectiveness of disinfectants in killing *Enterobacter sakazakii* in suspension, dried on the surface of stainless steel, and in a biofilm. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73(4): 1256–65.
23. Danga C, Breenwer P. Taxonomy and Physiology of *Enterobacter sakazakii*. In: Farber JM, Forsythe SJ, editors. *Enterobacter sakazakii* (emerging issues in food safety). Washington, DC; ASM Press; 2008. p. 1–26.
24. Fanning S, Forsythe SJ. Isolation and identification of *Enterobacter sakazakii*. In: Farber JM, Forsythe SJ, editors. *Enterobacter sakazakii* (emerging issues in food safety). Washington, DC; ASM Press; 2008. p. 27–59.
25. Martins HM, Martins ML, Dias MI, Bernardo F. Evaluation of microbiological quality of medicinal plants used in natural infusions. *Int J Food Microbiol* 2001; 68(1–2): 149–53.
26. Tournas VH, Katsoudas EJ. Microbiological quality of various medicinal herbal teas and coffee substitutes. *Mycrobiol Insights* 2008; 1: 47–55.
27. Kim H, Ryu JH, Beuchat LR. Attachment of and Biofilm Formation by *Enterobacter sakazakii* on Stainless Steel and Enteral Feeding Tubes. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72(9): 5846–56.
28. Lechner A, Riedel K, Eberl L, Breenwer P, Diep B, Stephan R. Biofilm formation, extracellular polysaccharide production, and cell-to-cell signaling in various *Enterobacter sakazakii* strains: aspects promoting environmental persistence. *J Food Prot* 2005; 68(11): 2287–94.
29. Caubilla-Barron J, Forsythe SJ. Long-term persistence and recovery of *Enterobacter sakazakii* and other Enterobacteriaceae from powdered infant milk formula. 106<sup>th</sup>ASM General Meeting; 2006 January 16–20; Orlando, FL. 2006.
30. Cordier JL. Production of Powdered Infant Formulae and Microbiological Control Measures. In: Farber JM, Forsythe SJ, editors. *Enterobacter sakazakii* (emerging issues in food safety). Washington, DC; ASM Press; 2008. p. 145–85.

Received on February 25, 2010.

Revised on May 13, 2010.

Accepted on May 17, 2010.



## Duboka sedacija dece midazolamom i propofolom tokom ambulantnog snimanja mozga magnetnom rezonancom

### Deep sedation with midazolam and propofol in children undergoing ambulatory magnetic resonance imaging of the brain

Jasna Jevdjić\*, Maja Šurbatović†, Svetlana Drakulić-Miletić‡, Filip Žunić\*

Klinički centar „Kragujevac“, \*Centar za anesteziju i reanimaciju, †Klinika za neurologiju, Kragujevac, Srbija; ‡Vojnomedicinska akademija Beograd, Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Za snimanje dece magnetnom rezonancom neophodna je sedacija da bi se obezbedila nepokretnost deteta. Uspešnost sedacije uobičajeno se odmerava u odnosu na dva faktora: sigurnost (odsustvo neželjenih događaja) i delotvornost (omogućavanje uspešnog završavanja dijagnostičkog ispitivanja). Propofol se često primenjuje za duboku sedaciju dece. Međutim, velike doze propofola mogu voditi prekomernoj sedaciji i respiratornoj depresiji. Cilj rada bio je da se ispita sedacija dece primenom midazolama i propofola u odnosu na efikasnost, neželjene događaje i vreme potrebno za vraćanje dece na presedacijski funkcionalni status. **Metode.** Izvršeno je prospektivno istraživanje kod 24 dece. Uvod u sedaciju vršen je pojedinačnim intravenskim (*iv*) bolusom midazolama u dozi od 0,1 mg/kg, a potom ponavljanim malim *iv* bolusima propofola do dostizanja dovoljne dubine sedacije. Ishod sedacije meren je indukcijom vremena, vremenom sedacije, respiratornim neželjenim događajima, kardiovaskularnim događajima i brojem neuspešnih sedacija. **Rezultati.** Srednja starost dece bila je  $4,72 \pm 3,06$  (1,1–12,3) godine, a masa  $21,33 \pm 11,9$  (11–60) kg. Prosečna bolus doza propofola za indukciju bila je  $1,76 \pm (0,5–4)$  mg/kg. Indukciono vreme iznosilo je  $8,88 \pm 2,92$  (5–15) min, a vreme sedacije  $28,39 \pm 8,42$  (20–50) min. Dodatna sedacija bila je neophodna kod 3 (12,5%) deteta. Neuspešna sedacija, niti značajni neželjeni događaji nisu zabeleženi. **Zaključak.** Prikazana tehnika sedacije dece tokom ambulantnog snimanja mozga magnetnom rezonancom sigurna je i adekvatna. Ovaj sedacijski režim obezbeđuje kratko indukciono vreme, brz oporavak, kardiorespiratornu stabilnost i retko zahteva dodatnu sedaciju.

#### Ključne reči:

sedacija duboka; deca; midazolam; propofol; magnetna rezonanca, snimanje; lekovi, odnos doza – reakcija.

#### Abstract

**Background/Aim.** Sedation is necessary in children undergoing magnetic resonance imaging (MRI) to ensure motionless. The success of sedation is typically measured by two factors: safety (lack of adverse events) and effectiveness of the procedure (successful completion of the diagnostic examination). Propofol is frequently used to induce deep sedation in children. However, increased doses of propofol may lead to oversedation and respiratory depression. The aim of the study was to investigate sedation in children using propofol with midazolam in regard to efficacy, adverse events and time to return to pre-sedation functional status. **Methods.** We investigated 24 children prospectively. Sedation was introduced with a single bolus of intravenous (*iv*) midazolam 0.1 mg/kg followed by repeated small *iv* boluses of propofol until sufficient depth of sedation was obtained. The outcome of sedation was measured by the induction time, sedation time, need for additional sedation, respiratory events, cardiovascular events and sedation failure. **Results.** Median age of children was  $4.72 \pm 3.06$  (1.1–12.3) years and their body weight was  $21.3 \pm 11.9$  (11–60) kg. Average propofol bolus dose for induction was  $1.76 \pm 0.9$  (0.5–4) mg/kg. The induction time was  $8.88 \pm 2.92$  (5–15) min, and sedation time  $28.39 \pm 8.42$  (20–50) min. Additional sedation was necessary in 3 (12.5%) patients. Unsuccessful sedation or significant adverse events were not observed. **Conclusion.** The presented sedation technique for children undergoing ambulatory MRI of the brain is safe and adequate. This sedation regimen provides short induction time, fast recovery, stable cardiorespiratory conditions and rarely demands additional sedation.

#### Key words:

deep sedation; child; midazolam; propofol; magnetic resonance imaging; dose – response relationship, drug.

## Uvod

Snimanje magnetnom rezonancom (MR) danas je veoma primenjivana dijagnostička metoda u populaciji pedijatrijskih bolesnika. Ona je superiorna u odnosu na kompjuterizovanu tomografiju (KT), naročito kod ispitivanja intrakranijskih i spinalnih lezija, zbog svoje dijagnostičke preciznosti i odsustva jonizujućeg zračenja. Dobiti dobar snimak MR kod dece izuzetno je teško. Potrebno je da tokom produženog perioda vremena u bučnom, klaustrofobičnom prostoru dete bude potpuno mirno, te je najčešće neophodno primeniti duboku sedaciju ili opštu anesteziju. Optimalni režim sedacije odnosno anestezije treba da zadovolji dva uslova: mora biti bezbedan i efikasan, odnosno treba da omogući dobijanje dobrog MR snimka, a uslov za to je apsolutno mirovanje deteta tokom snimanja. U našim uslovima postoji nedostatak monitora i aparata za anesteziju koji se mogu koristiti u jakom magnetnom polju, pa je neophodno da pedijatrijski bolesnik tokom pregleda spontano diše i da režim sedacije ne naruši hemodinamsku i respiratornu stabilnost. Kada započne MR snimanje pristup detetu može biti otežan što, takođe, predstavlja bezbednosni rizik. Kako se snimanje najčešće obavlja ambulantno, potrebno je da nakon obavljenog snimanja dete u što kraćem roku bude potpuno budno i da nema drugih propratnih komplikacija (povraćanje i dr), jer odlazi kući. Da bi se postigli navedeni ciljevi, za duboku sedaciju dece treba pažljivo izabrati odgovarajuće agense i titrirati njihovu dozu do željenog efekta<sup>1</sup>.

Propofol je agens koji se sve češće koristi u pedijatrijskoj sedaciji. To je ultrakratkodelujući, izrazito lipofilni hipnotički agens, sa brzim početkom i kratkim predvidivim trajanjem dejstva. Zbog brze redistribucije i klirensa propofola željeni nivo sedacije, odnosno anestezije, neophodno je održavati kontinuiranom infuzijom ili ponavljanim bolusima propofola. Propofol daje doznazavisnu depresiju centralnog nervnog sistema. Uzak terapijski prozor i osetljivost dece na sedativne efekte propofola može lako uzrokovati neželjeno duboku sedaciju, sa gubitkom zaštitnih refleksa, respiratornu depresiju i hipoksiju<sup>1</sup>. Neželjeni respiratorni efekti propofola javljaju se pri primeni visokih doza koje su neophodne za dostizanje adekvatnog nivoa sedacije, kada se propofol koristi kao jedini agens. Da bi se snizio procenat neželjenih respiratornih događaja, propofol se može kombinovati sa midazolamom sa kojim ima sinergističko dejstvo, što bi dovelo do sniženja ukupne potrebne doze propofola, manjeg broja neželjenih događaja, veće efikasnosti i nižih troškova sedacije.

Cilj ove studije bio je da se ispita efikasnost i sigurnost kombinovane primene midazolama i propofola za duboku sedaciju pedijatrijskih bolesnika pri pregledu mozga MR.

## Metode

Ova prospektivna studija vršena je u Dijagnostičkom centru „Magnetna rezonanca“ i obuhvatila je decu kojoj je vršeno elektivno MR snimanje glave u ambulantnim uslovima, tokom perioda od 15 meseci (od novembra 2005. do februara 2007). U preanesteziološkoj anketi roditelji su davali potrebne heteroanamnestičke podatke i dobijali instrukcije da dete ne sme da uzima bistre tečnosti 2 h, a mleko ili čvrstu hranu 6 h pre zakazanog termina snimanja. Na dan izvođenja procedure deca su primana na dnevni bolnički boravak u Klinički centar „Kragujevac“ i u pratnji medicinske sestre i roditelja dovožena su na MR snimanje. Deca sa mestom stanovanja van Kragujevca dovožena su direktno na snimanje od svojih kuća, u pratnji roditelja.

Detaljnu heteroanamnezu, uvid u laboratorijske analize, klinički pregled i proveru da li je ispoštovana procedura neuzimanja hrane i vode vršio je anesteziolog, neposredno pre izvođenja procedure. Kod dece koja su imala infekciju respiratornog sistema MR pregled bio je odlagan.

U sobi za premedikaciju, uz prisustvo roditelja, vršena je kanulacija periferne vene i primenjeno je 0,1 mg/kg midazolama intravenski (*iv*). Odmah potom deca su odvožena u susednu prostoriju i stavljena na MR sto. Indukcija u duboku sedaciju vršena je propofolom u dozi od 0,5–1,0 mg/kg (*iv*). Nakon 30–60 s davane su dodatne doze propofola od 0,25–0,5 mg/kg do postizanja zadovoljavajućeg nivoa sedacije, odnosno dostizanja Ramsay sedacijskog skora 5. Zbog nedostatka infuzionih pumpi, nakon dostizanja željenog nivoa sedacije ona se nije održavala kontinuiranom infuzijom propofola, već se on davao u *iv* bolusima od 0,5–1 mg/kg, kada se primećivalo da nivo sedacije više nije adekvatan (pojava spontanih pokreta).

### Procena sedacije i neželjenih događaja

Tokom snimanja uz dete je neprekidno bio anesteziolog ili anestetičar radi pažljivog praćenja vitalnih znakova, eventualnih znakova opstrukcije disajnog puta (hrkanje, stridor, pad saturacije hemoglobina kiseonikom) i nivoa sedacije. Praćeni su saturacija krvi kiseonikom (SpO<sub>2</sub>) i frekvencija pulsa, a vrednosti su beležene na 5 min.

Sedacija je smatrana efikasnom ukoliko je dete tokom snimanja bilo bez svesti, potpuno nepokretno, ali je istovremeno imalo adekvatnu respiratornu funkciju. Nivo sedacije meren je primenom Ramsay skale (tabela 1) i smatrao se kao zadovoljavajući ukoliko je Ramsay skor bio 5. Sedacija je bila neefikasna ukoliko je, uprkos primenjenim maksimalnim dozama propofola, bilo pokretanja i snimanje zbog toga onemogućeno ili je, zbog izraženih neželjenih efekata sedacije, moralo biti prekinuto.

Tabela 1

### Ramsay skor sedacije

1	Bolesnik je anksiozan i agitiran ili nemiran, ili oba
2	Bolesnik je kooperativan, orijentisan, miran
3	Bolesnik reaguje samo na komande
4	Bolesnik brzo odgovara na lagani glaberalni pritisak ili glasan zvučni nadražaj
5	Bolesnik tromo odgovara na lagani glaberalni pritisak ili glasan zvučni nadražaj
6	Bolesnik ne odgovora

Mogući neželjeni efekti tokom sedacije bili su hipotenzija, hipoksemija, uznemirenost, povraćanje, respiratorna depresija, laringospazam i bradikardija.

Praćeni su i mereni sledeći parametri: 1. vreme indukcije – vreme od početka primene premedikacije (midazolama) do dostizanja željenog nivoa sedacije i početka snimanja; 2. vreme sedacije – vreme od početka snimanja, do buđenja. Bolesnici su dostizali presedacijski funkcionalni nivo i bili spremni da napuste ustanovu (Ramsay skor 2) 5–15 min nakon buđenja i ovo vreme nije praćeno; 3. dodatna sedacija – broj bolesnika koji su zahtevali dodatni bolus propofola, da bi se snimanje uspešno završilo; 4. respiratorne komplikacije – hipoksemija i/ili pojava opstrukcije disajnog puta sa desaturacijom pri čemu je bilo neophodno primeniti manevre otvaranja disajnog puta ili ventilaciju samoširećim balonom, odnosno intubaciju ili kiseonik, hipoksemija je definisana kao  $SpO_2 < 93\%$ , što je zahtevalo prekid snimanja i brzu intervenciju anesteziologa manevri otvaranja disajnog puta, primena kiseonika, ventilacija samoširećim balonom; apnea je definisana kao odsustvo respiracija u trajanju dužem od 20 s; 5. kardiovaskularne komplikacije – bradikardije ili aritmija (bradikardija je definisana kao srčana frekvencija manja od 50/min) neuspešna sedacija.

Statistička analiza vršena je statističkim paketom SPSS 16.0.

## Rezultati

U ovu prospektivnu opservacionu studiju bilo je uključeno 24 dece prosečne starosti  $4,72 \pm 3,06$  (1,1–12,3) godina (tabela 2).

Tabela 2

Karakteristike bolesnika i data doza propofola	
Parametri	Vrednosti
Karakteristike bolesnika	
broj	24
starost (godine), $\bar{x} \pm SD$	$4,72 \pm 3,6$
telesna masa (kg), $\bar{x} \pm SD$	$21,33 \pm 11,9$
Doziranje propofola	
indukciona doza (mg/kg <i>iv</i> )	$1,76 \pm 0,9$
dodatna doza [(n (%))]	3 (12,5)

Njihova srednja telesna masa bila je  $21,33 \pm 11,9$  (11–60) kg. Prosečna doza propofola za dostizanje adekvatnog nivoa sedacije iznosila je  $1,76 \pm 0,9$  (0,5–4) mg/kg *iv* i ova indukciona doza bila je dovoljna da se snimanje uspešno obavi kod 21 deteta. U tri slučaja bilo je neophodno do kraja procedure dodati bolus propofola zbog pojave spontanog pokreta kod dece tokom snimanja. Srednje vreme indukcije u sedaciju (IT) bilo je  $8,88 \pm 2,92$  (5–15) min (tabela 3). Vreme sedacije (ST) bilo je  $28,39 \pm 8,42$  (20–50) min. Nije bilo značajnih neželjenih efekata sedacije. U jednom slučaju zabeležena je respiratorna komplikacija sa blagom desaturacijom tokom indukcije u duboku sedaciju. Kod jednog deteta odmah nakon indukcije došlo je do parcijalne opstrukcije disajnog puta i desaturacije ( $SpO_2$  92%) koja je trajala manje od 1 min, popravila se nakon primene manevra otvaranja disajnog puta, bez primene kiseonika i veštačke ventilacije sa-

moširećim balonom. Aspiracija, apnea, potreba za asistiranom ventilacijom ili endotrahejnom intubacijom, kao ni kardiovaskularni neželjeni događaji u smislu aritmije ili bradikardije, nisu zabeleženi kod dece tokom sedacije. Adekvatna sedacija, definisana kvalitetom MR snimka, postignuta je kod sve dece. Kvalitet MR snimaka bio je odličan.

Tabela 3

Karakteristike sedacije midazolamom i propofolom	
Parametri	Vrednosti
Vreme indukcije (min), $\bar{x} \pm SD$	$8,88 \pm 2,92$
Vreme trajanja sedacije (min), $\bar{x} \pm SD$	$28,39 \pm 8,42$
Respiratorne komplikacije [n (%)]	1 (4,1)
Kardiovaskularne komplikacije [n (%)]	0
Neuspešna sedacija [n (%)]	0

## Diskusija

Ova prospektivna, opservaciona studija dokumentovala je efikasnost kombinovane primene midazolama i propofola u sedaciji za ambulantni MR pregled dece koja spontano dišu. Sva deca uspešno su sedirana i kvalitet dobijenih MR snimaka bio je odličan. Suprotno od naših rezultata, u zavisnosti od primenjenog protokola sedacije, neadekvatna sedacija javlja se i do 22,5% slučajeva<sup>2</sup>, što naglašava efikasnost ovog režima. Propofol se zbog brzog početka dejstva, kratkog trajanja dejstva i brzog buđenja, odsustva paradoksalne hiperaktivnosti i antiemetičkih svojstava, široko koristi u pedijatrijskoj anesteziji, kao i za duboku sedaciju dece<sup>3</sup>. U našoj studiji primenjeni protokol sedacije omogućio je veoma brzu indukciju i kratko ukupno vreme sedacije, odnosno brzo buđenje, bez muke i povraćanja. Jednokratna primena propofola, bez dalje kontinuirane infuzije leka, koja je u većini slučajeva bila dovoljna za završetak snimanja, omogućila je veoma brz oporavak svih funkcija na presedacijski nivo i odlazak dece kući u veoma kratkom roku.

Cilj pedijatrijske sedacije, osim sprečavanja pokretanja tokom snimanja i brzog buđenja po završenom snimanju je i kontrola anksioznosti, izbegavanje psihološke traume i potenciranje amnezije za neprijatan događaj, što ovaj režim sedacije obezbeđuje primenom midazolama još dok je dete u naručju roditelja.

Pedijatrijski bolesnici, uopšteno, zahtevaju 50% veće bolus doze propofola za indukciju i 25–50% veće doze održavanja tokom kontinuirane infuzije, nego odrasli<sup>4</sup>. Brojne studije pokazuju da propofol u dozama koje su neophodne za obezbeđivanje nepokretnosti pedijatrijskih bolesnika tokom MR snimanja ima značajan potencijal za izazivanje neželjenih respiratornih događaja (depresije disanja i opstrukcije disajnog puta)<sup>5,6</sup>. Respiratorne komplikacije čine veliki deo – 5,5% komplikacija koje se javljaju tokom sedacije dece<sup>7</sup>. Propofol može uzrokovati depresiju disanja, supresiju faringealnih i laringealnih refleksa i prolaznu apneju<sup>8,9</sup>. Međutim, to nije konzistentan nalaz<sup>10</sup>. Velika prospektivna studija, sprovedena u Minesoti na ukupno 7 304 sedacija propofolom kod dece, identifikovala je kod 1,73% sedirane dece blagu desaturaciju, kod 2,9% tešku desaturaciju (< 85%), laringospazam kod 0,27%, bronhospozam kod 0,15%, i hipertenziju kod 31,4% dece sedirane propofolom za MR

snimanje<sup>11</sup>. Doziranje propofola u našoj studiji vršilo se titriranjem doze i učestalosti primene prema individualnim potrebama svakog pojedinog deteta. Indukciona doza bila je u opsegu 0,5 mg/kg do 4 mg/kg. Titriranje indukcione doze propofola do postizanja željenog efekta pokazalo se kao vrlo racionalno u izbegavanju neželjenih efekata predoziranja, respiratorne i kardivaskularne depresije. U slučaju pojave prolaznih znakova opstrukcije disajnog puta u našoj studiji, primenjene su znatno veće doze propofola od prosečno korišćenih u studiji, što je verovatno dovelo do prekomerne sedacije. Zbog brzog metabolisanja propofola trajanje prekomerne sedacije bilo je kratko, što je prednost u odnosu da je željeni nivo sedacije dostignut samo primenom midazolama. Zbog primene manevara otvaranja disajnog puta kod ovog bolesnika i vreme indukcije bilo je znatno produženo. Hipoksemija koja je u ovoj studiji primećena u jednom slučaju bila je prolazna, blaga i brzo je korigovana bez primene kiseonika ili drugih invazivnih mera.

Individualne indukcione doze propofola bile su veoma različite u zavisnosti od starosti, umora (budnosti) dece, prisustva intrakranijalne hipertenzije i drugih oboljenja, posebno infekcije centralnog nervnog sistema i drugih sistemskih infekcija, lekova koje dete dobija, stepena anksioznosti. Veće indukcione doze zahtevala su hiperaktivna, nekooperativna, starija deca. Za dvoje odojčadi starosti 20 i mesec dana, *iv* midazolam u dozi od 0,1 mg, bez primene propofola, bio je sasvim dovoljan za kompletno MR snimanje.

Rezultati nekih studija ukazali su na povremenu pojavu hipotenzije i bradikardije, u slučajevima kada je propofol korišćen kao jedini indukciono agens<sup>8,12</sup>. Objavljeno je da je sniženje MAP (srednjeg arterijskog pritiska) bilo 15–31%, a srčane frekvencije 17–24% nakon indukcije propofolom<sup>10,12</sup>. Bradikardija se praktično javlja kada se velike doze propofola daju za relativno kratko vreme. U našoj studiji propofol nije korišćen kao jedini agens, već je davan nakon intravenske premedikacije midazolomom i doza je titrirana do postizanja željenog nivoa sedacije, te nije dolazilo do značajnije kardivaskularne respiratorne depresije. Sedacija propofolom i midazolomom omogućila je primenu manjih ukupnih doza propofola za indukciju u duboku sedaciju i značajno produžila vreme buđenja u odnosu na vreme buđenja u slučaju da je propofol primenjivan kao jedini agens u sedaciji, pa je u većini slučajeva jedna indukciona doza propofola, bez dodatnih doza, bila dovoljna za kompletno MR snimanje, što je u skladu i sa rezultatima drugih studija<sup>13–15</sup>. U do sada objavljenim studijama nakon indukcije, nastavljalo se sa kontinuiranom *iv* primenom propofola radi održavanja adekvatnog nivoa sedacije. Ova studija pokazala je da jednokratna doza propofola u kombinaciji sa midazolomom može biti dovoljna za kompletno MR snimanje mozga. Dodatne bolus doze propofola bile su neophodne kod tri bolesnika i omogućile su efikasno završavanje snimanja. Na ovaj način omogućena je efikasna sedacija uz primenu veoma malih ukupnih doza propofola, za MR snimanje mozga kod dece.

### Zaključak

Predloženi režim sedacije dece za MR snimanje zadovoljava sve potrebne uslove za efikasno i sigurno izvođenje snimanja: omogućava spontano disanje, hemodinamsku stabilnost, obezbeđuje nepokretanje tokom snimanja, uz minimum neželjenih događaja tokom i nakon snimanja. Indukcija i buđenje iz duboke sedacije su brzi, a doza propofola titrira se prema individualnim potrebama svakog bolesnika.

### L I T E R A T U R A

1. Krauss B, Green SM. Sedation and analgesia for procedures in children. *N Engl J Med* 2000; 324(13): 938–45.
2. Dalal PG, Murray D, Cox T, McAllister J, Snider R. Sedation and anesthesia protocols used for magnetic resonance imaging studies in infants: provider and pharmacologic considerations. *Anesth Analg* 2006; 103(4): 863–8.
3. Usber KP, Kearney RA, Tsui BC. Propofol total intravenous anesthesia for MRI in children. *Pediatr Anaesth* 2005; 15(1): 23–8.
4. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol: an update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81(4): 1005–43.
5. Reeves ST, Havidich JE, Tobin DP. Conscious sedation of children with propofol is anything but conscious. *Pediatrics* 2004; 114(1): e74–6.
6. Powers KS, Nazarian EB, Tapyrik SA, Kobl SM, Yin H, van der Jagt JS, et al. Bispectral index as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1666–74.
7. Mahiya S, Voepel-Lewis T, Elderik OP, Rockwell DT, Wong JH, Tait AR. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcome. *Br J Anaesth* 2000; 84(6): 743–8.
8. Dial S, Silver P, Bock K, Sagy M. Pediatric sedation for procedures titrated to desired degree of immobility results in unpredictable depth of sedation. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17(6): 414–20.
9. Aun CS. New *iv* agents. *Br J Anaesth* 1999; 83(1): 29–41.
10. Hasan RA, Shaywitz JR, Patel V. Deep sedation with propofol for children undergoing ambulatory magnetic resonance imaging of the brain: Experience from pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4(4): 454–8.
11. Vespasiano M, Finkelstein M, Kurachek S. Propofol sedation: intensivists experience with 7304 cases in a children's hospital. *Pediatrics* 2007; 120(6): e1411–7.
12. Tramer MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* 1997; 78(6): 642–51.
13. Seifert H, Schmitt TH, Gultekin T, Caspary WF, Wehrmann T. Sedation with propofol plus midazolam versus propofol alone for interventional endoscopic procedures: a prospective, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(9): 1207–14.
14. Disma N, Astuto M, Rizzo G, Rosano G, Naso P, Aprile G, et al. Propofol sedation with fentanyl or midazolam during oesophagogastroduodenoscopy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(11): 848–52.
15. Paspatis GA, Charoniti I, Manolaraki M, Vardas E, Papanikolaou N, Anastasiadou A, et al. Synergistic sedation with oral midazolam as a premedication and intravenous propofol versus intravenous propofol alone in upper gastrointestinal endoscopies in children: a prospective, randomized study. *J Gastroenterol Nutr* 2006; 43(2): 195–9.

Primljen 26. II 2010.  
Prihvaćen 24. III 2010.





## Primena vakuuma u lečenju komplikacija hirurških rana

### Using vacuum in the treatment of surgical wounds complications

Miroljub Drašković\*, Ivan Leković\*, Zoran Bjelanović\*,  
Sidor Mišović\*, Jefta Kozarski†

Vojnomedicinska akademija, \*Klinika za vaskularnu hirurgiju,

†Klinika za plastičnu hirurgiju i opekotine, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Primena vakuuma u medicini odavno je poznata, ali se on nije upotrebljavao za lečenje rana. Prve eksperimentalne radove u toj oblasti započeo je Wagner Fleischmann sa Univerziteta Ulm u Ulmu, SR Nemačka, tokom 1993. Cilj rada bio je da prikazemo naša klinička iskustva u lečenju komplikacija hirurških rana kod vaskularnih bolesnika primenom kontrolisanog vakuuma. **Metode.** U periodu od oktobra 2006. do decembra 2009. godine lečeno je 18 bolesnika sa infekcijom i dehiscencijom hirurških rana primenom vakuuma. Vakuum je primenjivan na ranu postavljanjem poliuretanskog sundera u nju i lepljenjem poliuretanske folije i sundera na okolnu zdravu kožu, tako da je rana bila u potpunosti hermetizovana. Preko folije je dovođen vakuum od -150 mmHg. Rana je tako zbrinjavana pet dana, a šestog dana je skidana folija sa sunderom. **Rezultati.** Kod svih 18 rana lečenih primenom vakuuma sekundarno zatvaranje rane učinjeno je bez komplikacija uz značajno skraćeno vremenski period lečenja. Infekcije rane izlečene su primenom ovog metoda uz istovremena uzimanje antibiotika samo kod dva bolesnika. **Zaključak.** Primena vakuuma u lečenju komplikacija operativnih rana jednostavna je i pouzdana metoda koja značajno doprinosi uspešnijem izlečenju tih rana.

#### Ključne reči:

rana, hirurška, infekcija; rana, hirurška, dehiscencija; rana, zarastanje; vakuum.

#### Abstract

**Background/Aim.** Using vacuum in medicine has been known from long ago, however, it has not been used for the treatment of wounds. The first experiments in this field were performed by Wagner Fleischmann, University of Ulm, Ulm, West Germany, in 1993. The aim of this study was to present our clinical experience with the treatment of surgical wounds complications in vascular patients by the use of controlled vacuum. **Method.** In a period October 2006 – December 2009 a total of 18 patients with infection and surgical wound dehiscence were treated by the use of vacuum. Vacuum was applied to wounds by placing a polyurethane sponge on them and by fixing a polyurethane foil and a sponge to the surrounding healthy skin so to completely airtight wounds. Over a foil vacuum of -150 mmHg was applied for a 5-day period, and on the day 6 a foil and a sponge were removed. **Results.** In all the 18 wounds treated by the use of vacuum secondary wound closing was achieved with no complications and with a significantly shortened time period treatment. Wound infections were healed using this method and only in 2 patients antibiotics were used at the same time. **Conclusion.** The use of vacuum in the treatment of operative wounds complications is an easy and reliable method contributing significantly to wounds better healing.

#### Key words:

surgical wound infection; surgical wound dehiscence; wound healing; vacuum.

#### Uvod

Jedna od značajnih komplikacija operativnih procedura u svakodnevnoj kliničkoj praksi su dehiscencije operativnih rana koje su vrlo složene i zahtevne za lečenje. Lečenje je dugotrajno i često neizvesno jer je dehiscencija obično samo predfaza za nastanak infekcije operativne rane.

Primena vakuuma u medicini odavno je poznata, ali se nije koristila za lečenje rana. Prve eksperimentalne radove u toj oblasti započeo je Wagner Fleischmann sa Univerziteta

Ulm u Ulmu, SR Nemačka, tokom 1993. Gotovo istovremeno, slična ispitivanja i eksperimente sa primenom vakuuma i njegovog uticaja na tkiva počeo je i Morykwas iz SAD-a. U SAD-u ta metoda poznata je pod skraćenicom VAC (*vacuum assisted closure*), a u SR Nemačkoj pod imenom VVS (*vakuumversiegelung*), ili u prevodu „zapečatiti vakuumom“, što i najbolje objašnjava osnovni princip ove metode<sup>1-4</sup>. Međutim, ona, za sada, ima svakodnevnu primenu samo u visokorazvijenim zemljama Evrope i SAD-a u kojima su u toku brojne studije vezane za ovu metodu. Sama klasična primena

vakuuma u medicini sastojala se iz raznih vrsta aspiracionih drenova primenjenih postoperativno, kada se vakuum dovodio u ranu preko gumenog ili PVC creva koje kroz otvore na sebi drenira sekret iz postoperativne rane. Dehiscencija postoperativnih rana nastaje kao posledica brojnih faktora. U te faktore spadaju malnutricija sa nedostatkom proteina, minerala i oligoelemenata, zatim hipoksija tkiva usled oboljenja koje dovode do sniženja oksigenacije tkiva, kao što su periferna arterijska okluzivna bolest (PAOB), šećerna bolest, anemije, imunološki deficiti. Kod bolesnika sa PAOB, dehiscencija rana može nastati kombinacijom više prethodno pomenutih faktora ali najvažniju ulogu igra ishemija same rane. Kao posledica PAOB, prisutna je loša oksigenacija tkiva na koju se nadovezuje i operativna trauma usled preparisanja tkiva, što narušava već narušene mehanizme regeneracije tkiva zahvaćene regije. Ukoliko je tokom operativnog lečenja primenjena i gruba operativna tehnika, verovatnoća dehiscencije rane raste. Sama dužina trajanja operativnog rada usko je povezana sa procentom dehiscencija i raste sa povećanjem vremena rada. Ishemija u predelu postoperativnih rana dovodi do stvaranja uslova za razvoj infekcije u rani, čime se još više ugrožava proces zarastanja. To je naročito izraženo kod bolesnika sa PAOB, jer usled sniženja prokrvljenosti tkiva, smanjena je i mogućnost adekvatnog delovanja antibiotika u slučaju infekcije<sup>3-11</sup>. Kod infekcija i dehiscencija rana, nije se primenjivala aspiraciona drenaža već otvoreni metod lečenja tih rana. U svojim radovima Fleischmann i Kinzl<sup>1</sup> dolaze na ideju da u ranu postave poliuretanski sunder krupnijih pora, preko koga se dovodi vakuum, tako da čitava površina rane bude pod stalnim negativnim pritiskom, čime se omogućava znatno bolja i efikasnija drenaža rane uz istovremeno mehaničko privlačenje ivica rane i smanjenje prečnika.

Cilj rada bio je da prikazemo naša klinička iskustva u lečenju komplikacija hirurških rana kod vaskularnih bolesnika primenom kontrolisanog vakuuma.

### Metode

U periodu od oktobra 2006. do decembra 2009. godine primenjivan je vakuum u lečenju 18 bolesnika operisanih u Klinici za vaskularnu hirurgiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Svi bolesnici prethodno su bili operisani zbog PAOB, a u postoperativnom periodu došlo je do komplikacija operativnih rana u vidu dehiscencije, infekcije ili nekroze ivica rane. Kod bolesnika, u svrhu lečenja, nakon hirurškog debridmana rane, primenjivan je samo vakuum. Vakuum se primenjuje na ranu postavljanjem poliuretanskog sundera koji je izrezan tako da odgovara obliku i veličini rane i da u potpunosti ispunji njen kavum. Veličina pora sundera iznosi od 0,7 do 1 mm. Zatim se preko rane, u koju je postavljen sunder, postavlja poliuretanska folija koja se lepi za okolnu zdravu kožu. Preko folije se dovodi vakuum od -150 mmHg pomoću polivinilnog creva koje se priključuje jednim krajem za odeljenski hirurški mini vakuum aparat, a drugim krajem na sunder u rani preko jednog otvora na foliji. Sve mora biti hermetizovano. Potom se uključuje kontinuirani vakuum od -150 mmHg. Folija sa sunderom skida se šestog

dana primene vakuuma, kada se procenjuje izgled rane, izgled granulacija, i uzimaju bakteriološki brisevi. Rana se ispira fiziološkim rastvorom i ponovo, ako je potrebno, postavlja vakuum koji ostaje još četiri dana. Nakon toga se pristupa konačnom zatvaranju rane sekundarnim šavom. Za jedan deo bolesnika korišćen je komercijalni potrošni materijal koji proizvodi firma KCL (set koji sadrži poliuretanski sunder, poliuretansku foliju i priključak za vakuum aparat), dok je za drugi deo bolesnika upotrebljen potrošni materijal za svakodnevni klinički rad (poliuretanski sunder, lepljiva folija za sterilno garniranje operativnog polja – *sterile drape* i obično PVC crevo za aspiracionu drenažu, koje se postavlja kroz srednji deo sundera). Merena je 24-časovna zapremina drenaže iz rana.

### Rezultati

Ovom metodom lečeno je ukupno 18 bolesnika. Kod osam bolesnika bila je prisutna infekcija ingvinalne rane, koja se javila između 5. i 7. postoperativnog dana. Kod četiri bolesnika javila se dehiscencija ingvinalne rane nakon skidanja konaca između 9. i 11. dana, ali bez znakova infekcije, kod dva bolesnika javila se dehiscencija rane na potkolenici, između 13. i 15. postoperativnog dana, i kod četiri bolesnika javila se nekroza ivica i okoline rane uz razvijanje defekta tkiva zahvaćenog područja (tabela 1). Kod 12 bolesnika rane

**Tabela 1**  
**Vrste komplikacija hirurških rana**

Komplikacije	Broj bolesnika (n)
Infekcija ingvinalne rane	8
Dehiscencija ingvinalne rane	4
Dehiscencija rane na potkolenici	2
Nekroza ivica i tkiva okoline rane	4

su zatvorene sekundarnim šavom nakon šest dana primene vakuuma i bez primene antibiotika, kod dva bolesnika sa infekcijom ingvinalne rane, iste su zatvorene nakon 10. dana sekundarnim šavom uz primenu vakuuma i sistemsku primenu cefalosporina (slike 1–3), a kod preostala četiri bolesnika



**Sl. 1 – Plasirani sunder sa PVC crevom i *steril-drape* postavljen preko u inficiranu ranu**



Sl. 2 – Skidanje folije i vađenje sundera nakon 6 dana terapije



Sl. 5 – Postavljeni vakuum sistem nakon hirurškog debridmana



Sl. 3 – Izgled rane nakon 6 dana terapije (sveže i čiste granulacije)



Sl. 6 – Izgled rane nakon 6 dana terapije (bez infekcije uz sveže granulacije)

rane su zatvorene nakon 13. dana lečenja vakuumom i lokalnim reznjevima i bez primene antibiotika (slike 4–6). Nije bilo ponovnih dehiscencija niti infekcija rane nakon primene

vakuumu. Zapremina drenaže iz rana tokom primene vakuumu kretala se od 300 mL do 1 500 mL za 24 sata (tabela 2).

Tabela 2

#### Zapremina drenaže i trajanje terapije

Vrsta komplikacija	Broj bolesnika (n)	Trajanje terapije (dani)	Drenaža tokom 24 h (mL)
Infekcija ingvinalne rane	6	6	550–1 100
Infekcija ingvinalne rane	2	10	800–1 500
Dehiscencija ingvinalne rane	4	6	300–400
Dehiscencija rane na potkolenici	2	6	350–600
Nekroza ivica rane	4	13	300–500



Sl. 4 – Nekroza kože na potkolenici sa infekcijom i gotov set za vakuum

#### Diskusija

U radovima u kojima se primenjivao vakuum na tkivo ispitivan je uticaj vakuumu na proces formiranja granulacionog tkiva u smislu brzine njegovog rasta i ispunjavanja rane njime, i zaključeno je da je brzina formiranja granulacionog tkiva 2 do 5 puta veća uz primenu kontrolisanog vakuumu od -120 do -200 mmHg<sup>1, 10, 12</sup>. Objašnjenje za to da se pod uticajem vakuumu znatno povećava dotok krvi u rani, čime se stvaraju uslovi za brži rast granulacionog tkiva<sup>1-4</sup>. Od tih pionirskih radova, krenula su brojna istraživanja o primeni vakuumu na tkivo, prevashodno na razne vrste rana, čime se oblast primene vakuumu u lečenju znatno proširila u poslednjih 4–5 godina, naročito u visokorazvijene-

nim zemljama u kojima je lečenje rana vakuumom ušlo u svakodnevnu kliničku praksu. U naš svakodnevni rad na klinici uveli smo ovu metodu kao standardnu metodu lečenja rana u oktobru 2006. godine. Sa primenom vakuuma u lečenju rana dobili smo jednu pouzdanu i sigurnu metodu koja je odmah pokazala svoje prednosti. Naime, samo postavljanje poliuretanskog sundera u ranu, koji je tako izrezan da odgovara obliku rane i njenom kavumu, omogućava pouzdanu drenažu sekreta rane iz svih njenih delova, jer je sam sunder hidroskopen, a uz dodatni vakuum omogućeno je kontinuirano dreniranje. Kako su sunder i okolina rane zalepljeni poliuretanskom folijom, vakuum istovremeno vrši i trakciju ivica rane i privlači ih jednu ka drugoj, čime se smanjuje veličina kavuma rane. Usled kontinuirane drenaže i negativnog pritiska, otežano je i razmnožavanje bakterija u rani, čime se omogućava stvaranje svežih granulacija koje sekundarno zatvaraju ranu. Usled negativnog pritiska u rani i delovanja i na okolinu rane, značajno se smanjuje i otok okoline rane. Sve ovo utiče na poboljšanje prokrvljenosti, a samim tim, i na stvaranje uslova za sigurno zatvaranje rane. Studije u SR Nemačkoj i SAD-u koje se bave ovom temom pokazuju da kontrolisani vakuum primenjen na tkivu dovodi do mikrodeformacija kapilarnih krvnih sudova, stimulišući njihov rast i povećavajući značajno njihov broj po kvadratnom milimetru tkiva od 2 do 4 puta, što je indirektni pokazatelj da vakuum ima uticaja na proces angiogeneze u tkivu<sup>6-8</sup>. Ispitujući patofiziološke mehanizme delovanja vakuuma na samu ranu i proces zarastanja, Morykwas i sar.<sup>11</sup>, kao i Xu i sar.<sup>12</sup>, nezavisno jedni od drugih, pratili su promene u volumenu krvi u mikrocirkulaciji rana i granulacionom tkivu, koristeći laserski dopler merač protoka. Na taj način dokazali su da nakon primene vakuuma značajno raste volumen krvi u rani. Ovi autori dolaze do zaključka da je porast priliva krvi u ranu povezan sa povećanjem prečnika kapilara, kao i njihove gustine po kvadratnom milimetru, što je usko povezano sa procesom angiogeneze u rani. Samo povećanje priliva krvi u kapilarnu mrežu potencirano je formiranjem gradijenta pritiska između rane i okolnog zdravog tkiva primenom vakuuma. Povećanje volumena krvi koji dolazi u kapilarnu mrežu pod uticajem mehaničke sile – vakuuma, dilatira kapilare u rani i dovodi do promena u njihovoj morfologiji, što su sve snažni stimulatori endotelne proliferacije i angiogeneze. Uticaj mikromehaničkih sila na proces ćelijske proliferacije i mi-

gracije, kao i angiogenezu, već dugo je poznat u medicini i hirurgiji i na njemu se zasnivaju brojni rekonstruktivni procesi u plastičnoj i ortopedskoj hirurgiji, kao što je primena tkivnih ekspandera za produžavanja mekog tkiva, kao i proces produžavanja cevastih kostiju po metodi Ilizarova. Na proces mehaničke stimulacije, ćelije reaguju proliferacijom, kao i promenom oblika, a sve u cilju uspostavljanja tkivne homeostaze. To je naročito izraženo na kapilarima, koji se sastoje od endotelocita i bazalne membrane. Sama bazalna membrana je najvažniji faktor homeostaze tkiva, jer predstavlja barijeru između intracelularne i ekstracelularne tečnosti. Chen i sar.<sup>7</sup> u svojim istraživanjima pokazuju da je nakon formiranja rane intaktnost bazalne membrane kapilara u rani razorena, a povećan je i međucelijski prostor, što dovodi do povećanja kapilarne propustljivosti, povećane sekrecije u ranu i otoka rane i okolnog tkiva. Takođe, oni su analizama tkiva elektronskom mikroskopijom ustanovili da nakon primene vakuuma dolazi do ponovnog uspostavljanja bazalne membrane kapilara i smanjenja međucelijskog prostora. Sve to dovodi do smanjenja kapilarne propustljivosti, edema rane i okolnog tkiva, te samim tim i do bržeg zarastanja<sup>7</sup>. U našem kliničkom materijalu primenom vakuuma, kod svih bolesnika uspešno smo da izlečimo komplikacije hirurških rana uz znatno skraćeno vreme lečenja. Sami bolesnici bili su pošteđeni svakodnevnih bolnih previjanja jer tokom šest dana terapije rana se ne otkriva. Bolesnici su bili ograničeno pokretni tokom terapije, jer smo kao izvor vakuuma koristili odeljenski mini vakuum aparat, koji bolesnika ograničava na kretanje oko bolesničkog kreveta, što se može oceniti kao nedostatak primene vakuuma u našim uslovima. U visokorazvijenim zemljama postoje sofisticirane mini vakuum pumpe koje rade uz pomoć baterijskog napajanja, te bolesnik nije limitiran veličinom aparata, niti izvorom napajanja i tokom trajanja terapije je pokretan. Sve navedeno čini ovu metodu jednostavnom, pouzdanom i sigurnom u svakodnevnom lečenju rana.

### Zaključak

Primena vakuuma u lečenju rana jednostavna je i pouzdana metoda koja tek treba da zauzme značajno mesto u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Naročito je bitno ispitati uticaj vakuuma na proces angiogeneze u ranama, kao direktnog pokazatelja tkivnog potencijala za rast i zarastanje.

### L I T E R A T U R A

1. Fleischmann F, Kinzj L. Gewebeproliferation durch Vakuumversiegelung. *Langenbecks Arch Chir* 1995; 380(Suppl 2): 256–60.
2. Nishimura K, Kanaoka Y, Ishiguro S, Harada S, Shiraya S, Fujinawa Y, et al. Vacuum-assisted closure for bilateral severe ischemic foot after revascularization: a case report. *Int Angiol* 2009; 28(4): 340–3.
3. Stege Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes DF, Henkel L. Experience with the vacuum assisted closure negative pressure technique in the treatment of non-healing diabetic and dysvascular wounds. *Foot Ankle Int* 2002; 23(10): 896–901.
4. Pauniabo SL, Costa J, Boken C, Turnock R, Baillie CT. Vacuum drainage in the management of complicated abdominal wound dehiscence in children. *J Pediatr Surg* 2009; 44(9): 1736–40.
5. Aust MC, Spies M, Guggenheim M, Gobritz A, Kall S, Rosenthal H, et al. Lower limb revascularisation preceding surgical wound coverage - an interdisciplinary algorithm for chronic wound closure. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61(8): 925–33.
6. Greene AK, Puder M, Roy R, Arsenaull D, Kwei S, Moses MA, et al. Microdeformational wound therapy: effects on angiogenesis and matrix metalloproteinases in chronic wounds of 3 debilitated patients. *Ann Plast Surg* 2006; 56(4): 418–22.

7. *Chen SZ, Li J, Li XY, Xu LS*. Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: an experimental study. *Asian J Surg* 2005; 28(3): 211–7.
8. *Saxena V, Hwang CW, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP*. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(5): 1086–96.
9. *Ferrara N, Gerber HP*. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol* 2002; 106(4): 148–56.
10. *Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W*. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 1997; 38(6): 553–62.
11. *Morykwas MJ, Faler BJ, Pearce DJ, Argenta LC*. Effect of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine. *Ann Plast Surg* 2001; 47(5): 547–51.
12. *Xu LS, Chen SZ, Qiao C*. Effects of negative pressure on wound blood flow. *J Fourth Mil Med Univ* 2000; 21: 976–8.

Primljen 17. X 2010.  
Revidiran 29. III 2011.  
Prihvaćen 17. IV 2011.





## Dijagnostika i rezultati lečenja miksoma srca

### Diagnosis and results of treatment of heart myxoma

Sašo Rafajlovski\*, Radoje Ilić†, Branko Gligić\*, Vladimir Kanjuh‡, Vujadin Tatić§, Andjelka Ristić\*, Slobodan Obradović\*, Radomir Matunović||, Biljana Pročević||

Vojnomedicinska akademija, \*Klinika za urgentnu internu medicinu, †Klinika za kardiologiju, ||Klinika za kardiologiju, §Institut za patologiju i sudsku medicinu, Beograd, Srbija; ‡Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Miksom je najčešći primarni benigni tumor srca i obično potiče od septuma leve pretkomore. Rana dijagnoza srčanih miksoma zavisi od visokog indeksa kliničke sumnje. Hirurško lečenje mora biti sprovedeno u najkraćem vremenskom periodu posle dijagnoze. Cilj ove retrospektivne studije bio je da se prikažu podaci o dijagnostici i ishodu lečenja 61 bolesnika sa miksomom srca lečenih u periodu od 49 godina u Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. **Metode.** Svi bolesnici dijagnostikovani su hospitalno od strane kardiologa. Dijagnostičke metode bile su različite, zavisno od perioda ispitivanja i dijagnostikovanja. **Rezultati.** U Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu dijagnostikovani su i lečeni 61 bolesnik sa miksomom srca, u periodu od 49 godina (1961–2009). Većina operisanih bile su žene, 38 (62,3%). Operisani su imali od 19 do 68 godina. Prosečno životno doba bolesnika bilo je 47,9 godina. Većina bolesnika (98,4%) imala je miksom u pretkomorama (leva : desna = 53 : 7), a samo jedan operisani bolesnik imao je miksom u levoj komori. Kod 13 (21,3%) bolesnika miksom srca otkriven je slučajno, jer nije prethodno davao kardiološku simptomatologiju. Većina bolesnika, 27 (44%), imala je simptomatologiju tromboembolijske bolesti. Kod jednog bolesnika, zbog sumnje na miksom, urađena je operacija tumora u desnoj komori sa nalazom Hodžkinovog limfoma, za koji se, prema kasnijem toku, može osnovano tvrditi da je primarni limfom srca. U radu su dati kratki opisi toka bolesti kod 4 bolesnika sa tumorima u svakoj od srčanih šupljina. **Zaključak.** Poteškoću u dijagnostikovanju miksoma srca pričinjava asimptomatsko ili oligosimptomatsko ispoljavanje tumora u dužem vremenu, u periodu rasta miksoma. Ehokardiografija treba da bude standardna metoda kardiološkog pregleda kod svih bolesnika, čime bi se značajno doprinelo ranom otkrivanju i lečenju miksoma srca. Hirurška ekstirpacija miksoma jedina je i veoma uspešna terapijska metoda.

#### Ključne reči:

srce, neoplazme; miksom; dijagnoza; ehokardiografija; hirurgija, kardijalna, procedure; lečenje, ishod.

#### Abstract

**Background/Aim.** Myxoma is the most common benign primary cardiac neoplasm, and usually originates from the left atrial septum. Early diagnosis of cardiac myxomas depends on a high index of a clinical suspicion. Surgical management must be done as soon as possible after diagnosis. The aim of this retrospective study was to present diagnostics and treatment outcome data of 61 patients with cardiac myxoma treated in the Military Medical Academy, Belgrade during a 49-years period. **Methods.** Intra-hospital diagnosis was established in all the patients by the cardiologist. Diagnostic methods were various, in dependence on the examination period and suspected diagnosis. **Results.** Within a 49-years period (1961–2009) heart myxoma was diagnosed and treated in 61 patients in the Military Medical Academy, Belgrade. Most of the operated patients were females (38 or 62.3%). The operated patients were 19–68 years old. Average age of all the patients was 47.9%. The great majority of them (98.4%) had atrial, and only one operated patient had ventricular myxoma. In 13 (21.3%) of the patients heart myxoma was found out accidentally due to no previous cardiologic symptomatology. In most patients (27.44%) symptomatology was presented as thromboembolic disease. Because of the suspected ventricular myxoma in one patient, the patient was operated on, but Hodgkin's lymphoma was found out which, according to the subsequent course of the disease, could be justifiably recognized as primary heart lymphoma. This study presented brief descriptions of the course of the disease in 4 patients with myxomas in each of the cardiac cavities. **Conclusion.** The only diagnostic difficulty in cardiac myxoma is due to its asymptomatic and oligosymptomatic presence within the longer period of time, namely, its growth period. Echocardiography should be the standard method of cardiologic examination of these patients, which could considerably contribute to early diagnosis and treatment of heart myxoma. Surgical extirpation of myxoma is the only and very successful therapeutic method.

#### Key words:

heart neoplasms; myxoma; diagnosis; echocardiography; cardiac surgical procedures; treatment outcome.



## Uvod

Miksom predstavlja najčešći benigni primarni tumor srca, koji se, zbog njegove lokalizacije, može smatrati „potencijalno malignim“. Na autopsijama čini oko 50%, a u hirurškim serijama do 80% svih primarnih tumora srca<sup>1-4</sup>. Učestalost uočavana na autopsijama slična je u različitim vremenskim periodima, dok se u novijim hirurškim serijama miksom češće sreće, uglavnom zbog bolje i pravovremenije dijagnostike. Žene oko tri puta češće obolevaju od miksoma. Miksom se najčešće javlja u srednjem životnom dobu, tako da se oko 90% tih tumora javlja od 30. do 60. godine, pretežno u šestoj deceniji života<sup>2,5</sup>. Ovi tumori su retki kod dece, naročito u uzrastu do 10 godina. Kod sasvim male dece opisivani su pojedinačni slučajevi<sup>6,7</sup>.

Miksom najčešće raste u pretkomorama, u levoj oko pet puta češće nego u desnoj<sup>8</sup>. Miksomi su veoma retki u komorama, a i kada se tu nađu, obično su uz atrioventrikularni otvor<sup>9</sup>.

Cilj ove retrospektivne studije bio je analiza podataka o dijagnostici i ishodu lečenja 61 bolesnika sa miksomom srca, posebno sa intrakardijalnom lokalizacijom tumora, u periodu od 1961. do 2009. godine.

## Metode

Analiziran je tok bolesti kod bolesnika sa miksomom srca lečenih u poslednjih 49 godina (1961–2009).

Većina od 61 bolesnika bile su žene (38; 62,3%). Svi su bili u životnom dobu od 19 do 68 godina u vreme utvrđivanja miksoma. Prosečno životno doba tih bolesnika bilo je 47,9 godina. Većina (98,4%) je imala miksom u pretkomorama, a samo jedan operisani bolesnik imao je miksom u levoj komori.

Svi bolesnici su dijagnostikovani u hospitalnim uslovima od strane kardiologa. Primenjivane su različite dijagnostičke metode, zavisno od perioda ispitivanja i dijagnostikovanja. U poslednjih nekoliko decenija dominantna metoda ispitivanja bila je ehokardiografija, s tim da je kod većine bolesnika preoperativno rađeno i radiografsko ispitivanje (radiografija pluća i srca, kompjuterizovana tomografija i angiografija sa ventrikulografijom), kao i magnetna rezonancija (MRI).

Posebno je analiziran tok bolesti kod četiri bolesnika sa različitim lokalizacijama miksoma u srcu. Tri bolesnika imala su miksom, a jedan bolesnik bio je upućen na operaciju zbog miksoma srca, s tim što je intraoperativno utvrđeno da se radilo o Hodžkinovom limfomu srca, u tom stadijumu kao jedinoj lokalizaciji.

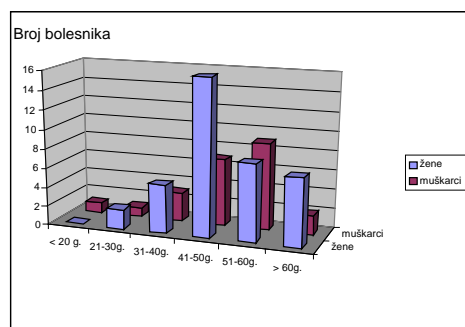
## Rezultati

U periodu od 1961. do 2009. godine u Vojnomedicinskoj akademiji (VMA) u Beogradu dijagnostikovano je i lečen 61 bolesnik sa miksomom srca.

Broj bolesnika sa miksomom srca lečenih u našoj ustanovi opao je u poslednje dve decenije, iako je dijagnostika bila bolja. To je verovatno odraz manje teritorije koju je predviđenim programom zdravstvene zaštite stanovništva pokrivala VMA, odnosno manjeg priliva bolesnika sa miksomima u ovu ustanovu.

Veći broj ispitivanih i lečenih bolesnika bile su žene (38; 62,3%).

Bolesnici su imali od 19 do 68 godina. U vreme dijagnostikovanja tumora većina bolesnika bila je u petoj deceniji života. Prosečno životno doba bolesnika bilo je 47,9 godina (slika 1).



Sl. 1 – Distribucija bolesnika sa miksomima srca prema životnom dobu i polu

Većina, ukupno 60 (98,4%) bolesnika, imala je miksom u pretkomorama, pri čemu je u levoj pretkomori miksom nađen kod 52 (85,3%) bolesnika, u desnoj kod 7 (11,5%) bolesnika i kod jednog (1,6%) bolesnika istovremeno u obe pretkomore. Kod jednog (1,6%) bolesnika miksom je bio lokalizovan u levoj komori. Trajni efekat operacije imalo je 58 (95,1%) bolesnika, a kod tri (4,9%) bolesnika registrovane su komplikacije sa nepovoljnim ishodom.

Kod 13 (21,3%) bolesnika miksom srca slučajno je otkriven u toku dijagnostikovanja drugog, nekardiološkog oboljenja, jer u vreme otkrivanja bolesnici nisu imali kardiološke smetnje.

Većina bolesnika (27; 44%) imala je simptomatologiju karakterističnu za intrakavitarnu trombozu. Simptome mitralne stenoze imalo je 11 (18%) bolesnika. Kod malog broja bolesnika na dijagnozu miksoma upućivali su poremećaj srčanog ritma, prekordijalni bol i sinkopa (tabela 1).

Tabela 1  
Smetnje izazvane miksomima kod bolesnika operisanih u Vojnomedicinskoj akademiji, Beograd, u periodu od 1961. do 2009.

Smetnje	Bolesnici	
	n	%
Simptomi koji karakterišu trombove	27	44,0
Simptomi mitralne stenoze	11	18,0
Bez kardijalnih simptoma, slučajno otkriveni simptomi	13	21,3
Poremećaj ritma	7	11,7
Angina pectoris		2,0
Povremene sinkope		1,0
Ukupno	61	100

U tabeli 2 prikazana je lokalizacija miksuma unutar pojedinih srčanih šupljina.

pri naporu, a sve češće i u miru. Bio je dugogodišnji pušač. Kada je počeo osećati bolove i u grudima, uz sve češći nad-

**Tabela 2**  
**Lokalizacija miksuma u srcu operisanih bolesnika u Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju Vojnomedicinske akademije, Beograd, u periodu od 1961. do 2009.**

Lokalizacija miksuma	Operisani miksumi		n	
	ukupno	specifično mesto		
	n	%		
Leva pretkomora	52	85,3	- fossa ovalis	45
			- mitralna valvula	3
			- zid pretkomore	4
			- fossa ovalis	5
Desna pretkomora	7	11,5	- desni spoljni zid	1
			- aurikula pretkomore	1
Obostrano u pretkomorama	1	1,6	- fossa ovalis	1
Leva komora	1	1,6	- uz mitralnu valvulu	1
<b>Ukupno</b>	<b>61</b>	<b>100</b>		<b>61</b>

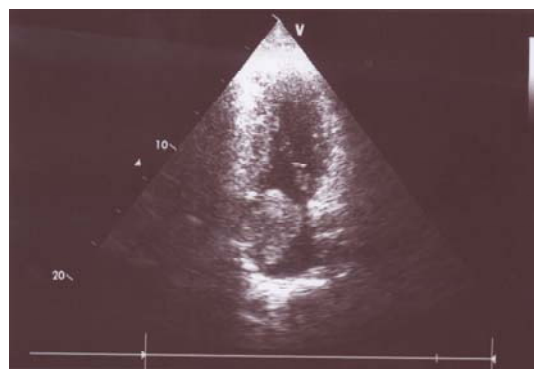
Četiri od tih bolesnika mogu se izdvojiti po svojim osobenostima vezanim za dijagnostiku, lokalizaciju i vrstu tumora. To su bolesnici sa miksomom leve komore, miksomom pretkomora i primarnim Hodžkinovim limfomom koji je operisan pod sumnjom da je miksom.

Kod prve od ovih bolesnica, stare 46 godina, sem arterijske hipertenzije nije bilo drugih kardiovaskularnih poremećaja. Miksom srca slučajno je otkriven 2001. U fizikalnom nalazu bolesnica je imala sistolni šum na srcu i neregularnu hipertenziju. EKG je pokazao levogram. Na radiografiji pluća nije bilo vidljivih promena. Na ehokardiografiji nađen je tumor veličine 20 × 17 mm u izlaznom traktu leve komore koji je u sistoli prominirao u aortu. Operacijom, korišćenjem vantelesnog krvotoka, izvađen je iz leve komore miksom čija je peteljka polazila sa komorske strane prednjeg mitralnog kuspisa. Tumor je bio dužine 30 mm, težine 2,8 grama, sivkastoružičaste i sivkastožučkaste boje, želatinoznog izgleda. Na kontrolama posle operacije, klinički i kardiološki nalazi, sa aspekta primarne bolesti, bili su normalni. Arterijski krvni pritisak se normalizovao. U daljem toku, pri kardiološkim kontrolama, bolesnica nije imala kardiološku simptomatologiju. Ehokardiografskim pregledima nije nađen recidiv miksuma.

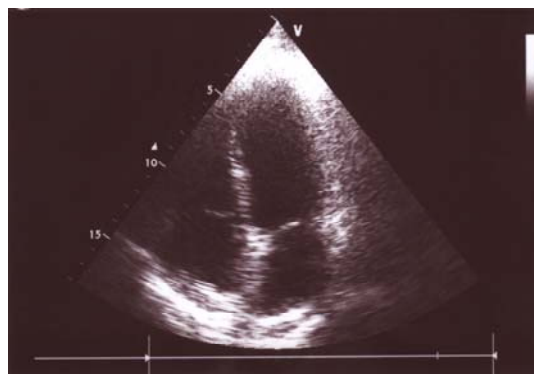
Druga bolesnica, stara 56 godina, imala je višegodišnje povremene vrtoglavice koje nisu izazivale sumnju na srčano oboljenje, a kako nije nađen drugi uzrok, aprila 2009. godine urađena je i ehokardiografija na kojoj se videla tumorska masa u desnoj pretkomori, vezana za septum, veličine 34 × 39 mm, sa mestimičnim šupljinama i manjim kalcifikacijama. Sistolna funkcija srca bila je dobra, sa ejskcionom frakcijom (EF) 65%. Selektivnom koronarografijom sa ventrikulografijom potvrđeno je postojanje tog tumora za koji se sa većom verovatnoćom moglo tvrditi da je miksom. Aprila 2009. godine urađena je operacija na otvorenom srcu, sa odstranjenjem tumora u celini, za koji je patohistološki utvrđeno da je miksom. Postoperativni tok je bio normalan. Kontrolnom ehokardiografijom više se nije registrovao tumor. Ranije subjektivne tegobe su se povukle.

Treći bolesnik, star 53 godine, nekoliko godina žalio se na brže zamaranje i osećaj lupanja srca koji se prvo javljao

ražajni kašalj, usledilo je i kardiološko ispitivanje, decembra 2009. U EKG-u je uočena bradikardija, P-pulmonale i deks-trogram. Na radiografiji pluća nađen je voluminozniji desni hilus. Na ehokardiografiji viđen je tumor u levoj pretkomori uz septum, sa insercijom blizu fose ovalis, promera 45 × 27 mm (slika 2). Sistolna funkcija srca bila je normalna (EF 70%). Kako je bolesnik imao faktore rizika od ishemijske bolesti srca, preoperativno je urađena selektivna koronarografija sa ventrikulografijom, kad je pored tumora nađena i stenoza desne koronarne arterije. Urađena je hirurška intervencija sa odstranjenjem tumora za koji je patohistološkim pregledom potvrđeno da se radilo o miksomu (slika 3). Nakon operacije, bolesnikove smetnje značajno su se smanjile.



**Sl. 2 – Ehokardiografija: miksom srca u levoj pretkomori**



**Sl. 3 – Ehokardiografija: hirurški odstranjen miksom srca**

Najzad, kod četvrtog bolesnika, kod koga je ispitivanje bilo usmereno ka otkrivanju verovatnog miksoma srca, utvrđeno je, kako se kasnije ispostavilo, primarni Hodžkinov limfom srca. Bolesnik, star 22 godine, primljen je u Urgentnu kliniku VMA zbog izrazite srčane slabosti, kašlja i iskašljavanja sukrvičavog sadržaja i sumnje na tromboembolijsku bolest pluća. Na radiografiji pluća viđena je konsolidacija parenhima u srednjem segmentu desnog plućnog krila. Na ehokardiografiji je viđena tumorska masa u desnoj komori. Operacija je učinjena u martu 2006. godine. Delimičnom perikardiolizom perikarda pristupilo se tumoru koji je infiltrisao miokard desne komore. Kako je *ex tempore* nalaz isključio postojanje miksoma za koji se verovalo da postoji, a utvrđeno postojanje limfoma, radikalna operacija nije učinjena. Patohistološkim pregledom utvrđeno je Hodžkinov limfom, tip nodulske skleroze. Usledilo je dopunsko ispitivanje u Klinici za hematologiju VMA gde je utvrđena proširenost Hodžkinovog limfoma do II kliničkog stadijuma, bez opštih simptoma i bez biološke aktivnosti (IIAa klinički stadijum). Kako nije bilo druge lokalizacije limfoma, taj tumor sa velikom ekstranodalnom, intrakardijalnom, tumorskom masom mogao je biti svrstan u IV klinički stadijum. Sprovedena je odgovarajuća hematološka terapija sa postizanjem kompletne kliničke i hematološke remisije. Dva meseca nakon prestanka aktivne terapije u januaru 2007. godine, došlo je do relapsa Hodžkinovog limfoma u desnoj komori, bez drugih lokalizacija bolesti, ali tada i sa opštim simptomima. Nastavljena je aktivna antilimfomska terapija, a u maju 2007. i autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze, sa kasnijom dobrom kliničkom i hematološkom kontrolom.

### Diskusija

U VMA u Beogradu, u periodu od poslednjih 49 godina, dijagnostikovano je i lečen 61 bolesnik sa miksomom srca i jedan bolesnik sa primarnim Hodžkinovim limfomom, koji je operisan pod sumnjom da je miksom srca. Inače, primarni Hodžkinov limfom u srcu izuzetno je redak<sup>10</sup>. Najveći broj bolesnika bio je iz 70-tih i 80-tih godina XX veka, što je i razumljivo, jer je većina bolesnika sa tumorom srca bila hospitalizovana u ovoj ustanovi sa bogatom kardiološkom i kardiološkom tradicijom<sup>2</sup>.

Prvi put miksom je otkriven za života od strane Goldberga i sar.<sup>11</sup>, 1952. godine. Prvu operaciju miksoma u svetu uradio je Crafoord<sup>12</sup>, 1954. godine. Papo i sar.<sup>13</sup> već 1961. godine uradili su prvu operaciju miksoma srca u VMA. Od tada, svake godine povećavao se broj dijagnostikovanih bolesnika sa miksomom srca, sve do pre dve decenije od kada se beleži stagnacija.

Detaljniji prikaz pojedinih bolesnika govori samo o delu dileme koju kliničar ima kada se vizualizuje tumor u srcu. Dužina prethodnog kliničkog toka operisanih bolesnika

pokazuje da se na tumor u srcu retko misli. Slične smetnje ima mnogo veći broj bolesnika koji nemaju tumor.

Naši bolesnici bili su nešto mlađi nego što je uobičajeno u drugim analiziranim pregledima. Obično se navodi najveća učestalost u šestoj deceniji života, dok je prosečno životno doba naših bolesnika bilo 47,9 godina. Većina naših bolesnika bile su žene, što je uobičajeno kod miksoma.

Najveći broj tumora javio se u pretkomorama, pretežno u levoj, a za prikaz izabrani su bolesnici sa tumorima u svakoj od srčanih šupljina. Izdvojeni primeri govore o mogućim lokalizacijama miksoma.

Miksom u komori je veoma redak, čini 2–4% svih miksoma srca<sup>9</sup>. Uglavnom se objavljuju pojedinačni slučajevi ili nekoliko miksoma komora u većim analiziranim serijama u svetu<sup>2, 4, 5, 14, 18</sup>. Miksomi leve komore obično su lokalizovani uz mitralnu valvulu, a retko uz aortnu valvulu. Samo jedna od naših bolesnica imala je miksom ove lokalizacije.

Miksomi su najčešće pojedinačni, ređe multipli tumori. Kod naših bolesnika sa miksomima nije nađena multipla lokalizacija miksoma. Kad su multipli, obično ne rastu uz fosu ovalis. Često imaju organizovane trombove na svojoj površini<sup>19</sup>. Na preseku se mogu prikazivati i kalcifikovana polja. Mestimično se mogu videti i sitne ciste.

Simptomatologija miksoma je nekarakteristična i obično prođe više godina da bi se prema nekim manifestacijama posumnjalo na rast ovog tumora<sup>2, 5, 20</sup>. Tako je i kod jedne petine naših bolesnika miksom srca slučajno otkriven, u toku etiološkog razjašnjenja nekardioloških bolesti.

Iako miksom nije trošan, može se odvojiti deo miksoma ili tromb koji se stvara na miksomu i ulazi u cirkulaciju, kada može dovesti do komplikacija, kakve su arterijske embolije bilo koje lokalizacije<sup>21, 22</sup>. Zbog toga je dijagnostikovanje miksoma često dolazilo u toku etiološkog razjašnjenja perifernih embolija, što je bio slučaj kod većine naših bolesnika sa miksomom.

### Zaključak

Miksomi srca najčešći su primarni tumori srca. Iako benigni po svojim biološkim osobinama, oni mogu biti maligni po svojoj lokalizaciji i ekspanzivnom rastu. Dijagnostikovanje ovih tumora maksimalno je osavremenjeno i ne treba da bude problem ako se na njih misli. Kod bolesnika sa oligosimptomatskim tokom najčešće prođe više od godinu dana od prvih nekarakterističnih smetnji do dijagnostikovanja miksoma, što je bio slučaj i kod većine naših bolesnika. Kako je simptomatologija miksoma dugo neprepoznatljiva, neophodno je da se ehokardiografija, kao suverena dijagnostička procedura, radi rutinski tokom svih kardioloških pregleda, što bi značajno doprinelo ranom otkrivanju i pravovremenom lečenju bolesnika sa miksomom srca. Hirurško lečenje miksoma je terapija izbora za ove tumore, jer je operativni rizik obično nizak, a sklonost ka recidiviranju ovih tumora relativno mala.

## L I T E R A T U R A

1. *Molina JE, Edwards JE, Ward HB.* Primary cardiac tumors: experience at the University of Minnesota. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38(Supp 2): 183–91.
2. *Todorić M, Jablanov J, Albreht M, Ilić R, Tatić V, Stojnić B.* Immediate results of surgical treatment of introcardiac myxomas in 45 patients. *Vojnosanit Pregl* 1993; 50(4): 353–8. (Serbian)
3. *Tišma S, Todorić M, Ilić R, Mandarić V, Marković Z, Trijunović Z, et al.* Successful surgical removal of a cardiac myxoma from the left ventricular outflow tract. *Vojnosanit Pregl* 2001; 58(2): 195–8. (Serbian)
4. *Kanjub V, Šećerov-Zečević D, Adić-Čemerlić N, Rafajlovski S, Novaković A.* Benign tumors of the heart. *Scr Med (Banja Luka)* 2008; 39(2 Suppl): 1–3.
5. *Rafajlovski S.* Cardiac myxoma. In: *Rafajlovski S*, editor. *Tumors of the heart.* Belgrade: Military Medical Academy; 2010. p. 45–52. (Serbian)
6. *Wold LE, Lie JT.* Cardiac myxoma: a clinicopathologic profile. *Am J Pathol* 1980; 101(1): 219–40.
7. *Chan HS, Sonley MJ, Moës CA, Daneman A, Smith CR, Martin DJ.* Primary and secondary tumors of childhood involving the heart, pericardium, and great vessels. A report of 75 cases and review of the literature. *Cancer* 1985; 56(4): 825–36.
8. *Tatić V, Spasić P, Milenković D, Mihailović M, Dimitrijević J.* Histological, histochemical and ultrastructural analyses of the heart. *Vojnosanit Pregl* 1983; 40(6): 426–8. (Serbian)
9. *Burke AP, Virmani R.* Cardiac myxoma. A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol* 1993; 100(6): 671–80.
10. *Kakkar N, Vasishtha RK, Sharma Y, Bhasin DK.* Intracavitary metastatic non-Hodgkin's lymphoma simulating an atrial myxoma. *Indian J Pathol Microbiol* 2003; 46(1): 60–2.
11. *Goldberg HP, Glenn F, Dotter CT, Steinberg I.* Myxoma of the left atrium; diagnosis made during life with operative and post-mortem findings. *Circulation* 1952; 6(5): 762–7.
12. *Crafoord C.* Panel discussion of late results of mitral commissurotomy. In: *Lam CR*, editor. *Henry Ford hospital International symposium on cardiovascular surgery.* Philadelphia: WB Saunders; 1955. p. 161–78.
13. *Papo I, Sokolić J, Mareković T.* Surgery of heart myxoma. *Acta Chir Jugosl* 1982; 29(1): 9–15. (Serbian)
14. *Fisher J.* Cardiac myxoma. *Cardiovasc Rev Rep* 1983; 9: 1195–9.
15. *Larsson S, Lepore V, Kennergren.* Atrial myxomas: results of 25 years' experience and review of the literature. *Surgery* 1989; 105(6): 695–8.
16. *Kanjub V.* Benign tumors of the heart. Pathological morphology and morphological clinical correlation. In: *Nedeljković S, Kanjub V, Vukotić M*, editors. *Cardiology.* Belgrade: Zavod za izdavačku delatnost; 1994. p. 716–28. (Serbian)
17. *Kanjub V, Ostojić M, Seferović P, Tucaković G, Vasiljević JD.* Cardiac myxoma. In: *Nedeljković S, Kanjub V, Vukotić M*, editors. *Cardiology.* Belgrade: Zavod za izdavačku delatnost; 1994. p. 729–40. (Serbian)
18. *St John Sutton MG, Mercier LA, Giuliani ER, Lie JT.* Atrial myxoma: a review of clinical experience in 40 patients. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(6): 371–6.
19. *Salzer WR, Page DL, Hutchins GM.* The development of cardiac myxomas and papillary endocardial lesions from mural thrombus. *Am Heart J* 1975; 89(1): 4–17.
20. *Sachithanandan A, Badmanaban B, McEneaney D, MacGowan SW.* Left atrial myxoma presenting with acute myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(3): 543.
21. *Nolan J, Carder PJ, Bloomfield P.* Atrial myxoma: tumour or trauma? *Br Heart J* 1992; 67(5): 406–8.
22. *Todorić M, Mitovski R, Jablanov J, Martinović N, Bošković D, Pezo I, et al.* Emergency extirpation of the left atrial myxoma complicated with acute pulmonary edema. *Cardiology* 1988; 9: 117–9. (Serbian)

Primljen 26. III 2010.  
Prihvaćen 31. III 2010.



## Dehiscencije kolorektalnih anastomoza posle radikalnih operativnih zahvata zbog karcinoma rektuma

### Colorectal anastomosis dehiscence following radical surgical operation for rectal carcinoma

Bratislav Trifunović\*, Jovan Delić†, Darko Mirković\*, Milan Jovanović\*,  
Jovan Kršić\*, Zoran Zarić‡

Vojnomedicinska akademija, \*Klinika za abdominalnu i endokrinu hirurgiju, Beograd,  
Srbija; Opšta bolnica Čuprija, †Hirurška služba, ‡Služba anestezije,  
Čuprija, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Karcinom kolorektuma (KRK) jedan je od najvećih zdravstvenih problema savremenog čovečanstva, posebno u visokorazvijenim zemljama. U Srbiji godišnje oboli od KRK oko 3 200 bolesnika, od čega oko 1 100 bolesnika oboli od karcinoma rektuma, a njih oko 2 100 od karcinoma ostalih segmenata debelog creva. Cilj ove studije bio je da se prikaže incidencija nastanka jedne od mogućih ranih postoperativnih komplikacija – dehiscencije kolorektalne anastomoze, kod grupe bolesnika obolelih od karcinoma rektuma i operisanih sfinkter-prezervirajućim operativnim procedurama, u periodu 1993–2007, a zatim da se uporedi učestalost nastanka ovih komplikacija sa istom u objavljenim serijama referentnih ustanova. **Metode.** Istraživanjem je bilo obuhvaćeno ukupno 242 bolesnika. Svi su radikalno operisani zbog karcinoma rektuma nekom od *sphincter-saving* procedura. Pažljivo su analizirani simptomi kod supkliničkih dehiscencija koje nisu rešavane reintervencijom, kao i klinički evidentnih dehiscencija koje su najčešće reoperisane. **Rezultati.** Kod 22 (9,1%) bolesnika u prvih 10 postoperativnih dana došlo je do pojave simptoma popuštanja kolorek-

talne anastomoze. Kod šest (2,47%) bolesnika postojale su supkliničke manifestacije u vidu povišene telesne temperature, drenaže manje količine fekalnog sadržaja, a koje su se nakon primene konzervativnog tretmana završile spontanom sanacijom procesa. Kod 16 (6,61%) bolesnika došlo je do klinički evidentne dehiscencije anastomoze uz obilnu drenažu fekalnog sadržaja, sa znacima lokalnog peritonitisa i pelvične sepe, tako da je kod ovih bolesnika bilo neophodno hirurški reintervenirati. **Zaključak.** Upoređivanjem rezultata više desetina objavljenih studija sa našim rezultatima prikazali smo da su izvođenje i operativna tehnika kreiranja kolorektalnih anastomoza kod bolesnika obolelih i radikalno hirurški lečenih zbog karcinoma rektuma na našem materijalu adekvatna operativnoj tehnici u referentnim ustanovama koje se bave hirurškim lečenjem kolorektalnog karcinoma.

#### Ključne reči:

rektum, neoplazme; hirurgija digestivnog sistema, procedure; anastomoza, hirurška; rana, hirurška, dehiscencija; faktori rizika; postoperativne komplikacije.

#### Abstract

**Background/Aim.** Colorectal cancer (CRC) is one of the biggest health problems of modern humanity, especially in highly developed countries. In Serbia about 3,200 patients suffer from CRC, out of whom about 1,100 patients suffer from rectal cancer (RC), while about 2,100 patients suffer from other colon segments cancer. The aim of the study was to show the incidence genesis of one of the possible early postoperative complications regarding dehiscence of the colorectal anastomosis (CRA) with a group of patients suffering from RC and operated by using sphincter-saving procedures, in the period from 1993 to 2007, and then to

compare the incidence genesis of these complications with those in the published series of the reporting colorectal institutions. **Methods.** The research included 242 patients radically operated on for RC in a 15-year period using some of sphincter-saving procedures following by a careful analysis of the symptoms of subclinical dehiscencias not solved with the reintervention as well as of the clinically evidenced dehiscencias mostly solved by reoperation. **Results.** With 22 (9.1%) patients in the first 10 postoperative days there were early postoperative symptoms of CRA dehiscence. In 6 (2.47%) of the patients there were subclinical signs of raised body temperature, less quantity of feces content, and after the conservative treatment they ended in spontaneous

process of rehabilitation. In 16 (6.61%) patients there was clinically evidenced anastomosis dehiscence followed by abundant drainage of feces content, signs of local peritonitis, pelvic sepsis, so we had to undertake surgical intervention. **Conclusion.** Comparing the results of a few tenths of published studies with our results we proved that performing and operative technique of colorectal anastomosis in the patients suffered and radically surgically treated for RC, is

quite adequate with the operative technique in reporting world institutions that are engaged in surgical treatment of RC.

**Key words:**  
rectal neoplasms; digestive system surgical procedures; anastomosis, surgical; surgical wound dehiscence; risk factors; postoperative complications.

## Uvod

Kolorektalni karcinom (KRK) treći je po učestalosti maligni tumor u svetu sa preko milion novootkrivenih slučajeva godišnje, odnosno 9,4% ukupne incidencije. Broj novoobolelih neprekidno se povećava i u poslednje tri decenije se udvostručio. Prema broju umrlih, KRK nalazi se na četvrtom mestu sa oko 530 000 umrlih u svetu godišnje<sup>1</sup>. U poslednje dve decenije uočava se pojava umerenog pada stope mortaliteta u najrazvijenijim evropskim zemljama, dok se u većini drugih evropskih zemalja još uvek beleži porast<sup>2</sup>. Hirurško lečenje predstavlja najvažniji deo lečenja. Komplikacije operativnog lečenja mogu se podeliti na opšte i specifične, rane i kasne. Specifične komplikacije mogu biti infekcije u predelu operativne rane i infekcije prisutne u trbušnoj duplji, a prouzrokovane su dehiscencijom anastomoze ili prisustvom gnojnih kolekcija<sup>3</sup>.

Kolorektalna dehiscencija je jedna od najopasnijih postoperativnih komplikacija, naročito nakon prednje resekcije rektuma, uz pomak od abdominalno-perinealne, ka totalnoj mezorektalnoj eksciziji i primarnoj anastomozi. Takođe, dehiscencija je povezana sa povećanjem lokalnih recidiva i manjim dugoročnim preživljavanjem, a može i negativno uticati na funkcionalni ishod<sup>4-7</sup>.

Značaj hirurške tehnike posebno je naglašen pošto postoje široke varijacije stope dehiscencije kod hirurga, a kreću se u rasponu od 1 do 24%<sup>8-10</sup>. Uopšteno gledano, stopa dehiscencije smatra se većom kod anastomoza rektuma (12-19%), nego kod anastomoza kolona (11%)<sup>11-13</sup>.

Dehiscencija anastomoze jedna je od najčešćih pratećih komplikacija kolorektalne hirurgije i izaziva opravdanu zabrinutost, zato što je njena pojava povezana sa smrtnošću koja u je u literaturi navedena u rasponu od 6 do 39%<sup>9, 14, 15</sup>. Mnoge studije bavile su se potencijalnim uzrocima dehiscencije anastomoze, te iako muški pol, loš nutritivni status, gojaznost i povećan broj transfuzija krvi mogu biti faktori rizika, udaljenost anastomoze od anokutane linije je stalno prisutan faktor pri analizi kolorektalnih dehiscencija<sup>15-18</sup>. Izgleda da postoji povećan procenat curenja na anastomozi ako je kreirana na ili ispod 7 cm od analnog ruba<sup>16-18</sup>.

Cilj ove studije bio je da se prikaže incidencija nastanka jedne od mogućih ranih postoperativnih komplikacija – dehiscencije kolorektalne anastomoze, kod grupe bolesnika obolelih od karcinoma rektuma i operisanih sfinkter-prezervirajućim operativnim procedurama, u periodu 1993–2007, a zatim da se uporedi učestalost nastanka ovih komplikacija sa istom u objavljenim serijama referentnih ustanova.

## Metode

Izvršena je retrospektivna analiza podataka koji se odnose na bolesnike operisane zbog karcinoma rektuma u periodu od januara 1993. do decembra 2007. godine. Ukupno elektivnim operativnim zahvatom lečeno je 242 bolesnika. Bolesnici obuhvaćeni ispitivanjem do 2001. godine hirurški su lečeni u Zdravstvenom centru Čuprija, Odeljenje hirurgije, a u periodu 2001–2007. godine u Specijalnoj hirurškoj bolnici „Trifunović“ u Despotovcu. Analizirani su podaci iz istorija bolesti vezani za pol, uzrast, lokalizaciju tumora, stadijum bolesti, kliničke i supkliničke znakove dehiscencije, kao i hirurško rešavanje komplikacija. Iz studije su isključeni bolesnici koji su operisani kao hitni usled komplikacija nastalih zbog primarnog tumorskog procesa.

## Rezultati

Podaci o distribuciji bolesnika prema polu i uzrastu prikazani su u tabeli 1. Prosečna starost operisanih iznosila je 66,7 godina, pri čemu je najmlađi bolesnik imao 24, a najstariji 83 godine.

Tabela 1

### Struktura bolesnika prema polu i starosti

Karakteristike bolesnika	Bolesnici (n = 224)	
	n	%
Pol		
muškarci	147	60,7
žene	95	39,3
Uzrast (godine)		
21–40	7	2,9
41–60	69	28,6
61–80	154	63,6
> 80	12	4,9

Podaci iz operativnih nalaza vezanih za lokalizaciju tumora, prikazani su u tabeli 2, a podaci o histopatološkom stadijumu tumora u tabeli 3.

Tabela 2

### Učestalost pojedinih lokalizacija karcinoma rektuma

Lokalizacija u rektumu	Bolesnici (n = 242)	
	n	%
Gornja trećina	40	16,5
Srednja trećina	127	52,4
Donja trećina	75	31,1



**Tabela 3**  
**Patohistološki (PH) stadijum karcinoma rektuma prema Dukesu**

PH stadijum karcinoma rektuma	Bolesnici (n = 242)	
	n	%
A-stadijum	2	0,8
B-stadijum	94	38,8
C-stadijum	146	60,4

Intraperitonealne anastomoze urađene su kod 40 bolesnika, a supperitonealne kod 202 bolesnika. Ručnom tehnikom urađene su anastomoze kod 201 bolesnika, dok je Stapler tehnika korišćena kod 41 bolesnika.

Totalna mezorektalna ekcizija urađena je kod 75 bolesnika sa karcinomom u distalnoj trećini rektuma, a kod 69 sa tumorom u srednjoj trećini rektuma.

Radikalna sistematska limfadenektomija, kao dodatna operativna procedura, rađena je kod ukupno 102 bolesnika kod kojih je preoperativno i intraoperativno procenjeno da je neophodna.

U ispitivanoj grupi bolesnika, od ukupno 242 operisana bolesnika, kod 22 (9,1%) bilo je evidentirano popuštanje anastomoze, i to kod 16 (6,6%) bolesnika klinička dehiscencija i kod šest (2,5%) bolesnika supklinička.

Kod 16 bolesnika bila je jasna klinička slika popuštanja anastomoze i to kod četiri bolesnika sa intraperitonealno postavljenom anastomozom i kod 12 bolesnika sa supperitonealno postavljenom anastomozom.

Kod šest bolesnika koji su pripadali grupi sa supperitonealnom ultranisko postavljenom kolorektalnom anastomozom, bilo je znakova supkliničke dehiscencije sa pojavom oskudne drenaže fekaloidnog sadržaja koji je pokazivao tendenciju smanjivanja sa produženom hiperpireksijom. Kod svih bolesnika iz ove grupe primenjeno je konzervativno lečenje (antibiotici, produžena drenaža, prekid enteralnog unosa, totalna parenteralna ishrana), tako da je lečenje završeno bez reoperacije. Kod jednog bolesnika iz ove grupe, u kasnijem periodu došlo je do značajne stenozе anastomoze koja je morala da se rešava reoperacijom.

## Diskusija

Dehiscencija kolorektalne anastomoze je klinička manifestacija koja najčešće postaje uočljiva 5–10. postoperativnog dana, ali ponekad može nastati ranije, kod većih operativnih propusta, ili kasnije, ponekad i tri nedelje posle operacije.

Rano dijagnostikovanje dehiscencije kolorektalne anastomoze je ključalno za prevenciju smrtnosti<sup>9, 15, 16–18</sup>. Rane dehiscencije koje se javljaju u prvih 48 sati postoperativno najčešće su posledica većih intraoperativnih propusta, burno počinju i najopasnije su po život bolesnika. U tom periodu nisu se formirale intraperitonealne adhezije koje bi onemogućile ili barem usporile širenje fekalnih masa, tako da su najčešće praćene nastankom difuznog peritonitisa. Klinička slika prezentuje se tahikardijom, hiperpireksijom, leukocitozom, defansom trbušne muskulature, ukoliko se radi o intra-

peritonealnim anastomozama, auskultatornom tišinom u truhu<sup>17, 18</sup>. Na nativnom pregledu trbuha uočava se distenzija creva sa hidroaeričnim nivoima uz prisustvo slobodnog vazdušnog srpa supfrenično. Kod popuštanja supperitonealnih anastomoza klinička slika je mnogo manje upadljiva uz pojavu produžene febrilnosti postoperativno, dok su leukocitoza i usporena peristaltika, takođe, prisutni simptomi.

Znaci i simptomi mogu biti prikriiveni ili očigledni, a uključuju prisustvo temperature, oligurije, ileusa, dijareje, leukocitoze i peritonitisa. Kod postojanja sumnje na dehiscenciju koja se nalazi u maloj karlici, digitorektalnim pregledom (rektalnim tušom) može se eventualno palpirati defekt ili patološka rezistencija. Inače, fizikalni pregled je generalno nespecifičan, izuzev u slučaju kada se crevni sadržaj drenira iz rane. Primena kontrasta rastvorljivog u vodi, tradicionalno prvog testa za procenu anastomoze, sada je umnogome zamenjena skeniranjem kompjuterizovanom tomografijom (KT)<sup>17–19</sup>. Kompjuterizovana tomografija abdomena i karlice može se napraviti intravenozno, oralno ili rektalno aplikovanim kontrastnim sredstvom i naročito je značajna ako se sumnja na prateći apsces. Ova metoda nije samo dijagnostička, već se može koristiti i u terapeutske svrhe, jer ako se pronađe apsces, često se može potkožno drenirati.

Jasno, najbolje vreme da se uoči, čak i spreči mogući rascep na anastomozi je u vreme njenog nastanka, odnosno, dok je bolesnik u operacionoj sali. Beard i sar.<sup>20</sup> objavili su randomizovanu, prospektivnu studiju prateći intraoperativno vazduhom testirane anastomoze, nasuprot netestiranim. Karlicu bi prvo ispunili fiziološkim rastvorom, a zatim je vazduh ubacivan preko proktoskopa, pa ako bi se videli mehurići u tečnosti, dehiscencija je prisutna. Ako se mesto curenja pronađe, može odmah biti zašiveno. Ovi autori ustanovili su visok procenat dehiscencija (14% u odnosu na 4%) kod bolesnika koji nisu bili testirani vazduhom. Kao dodatak, radiografski ustanovljena pukotina kod bolesnika koji nisu bili testirani bila je značajno veća (29% nasuprot 11%). Zato, preporučuje se da se test vazduhom uradi intraoperativno. Ipak, zabeleženo je da, iako se uradi testiranje vazduhom i popravi defekt ako postoji, to neće u potpunosti sprečiti nastanak dehiscencije. Jedna od alternativa testiranju vazduhom je intraluminalna primena rastvora povidon joda<sup>21, 22</sup>. Pošto se crevo okludira iznad mesta anastomoze pritiskom prstima, rastvor za testiranje nežno se uvede pomoću pumpice koja se ubaci u anus. Svaka pukotina lako se uočava. Irigacija rastvorom povidon joda, takođe, ima antimikrobno i tumoricidno dejstvo. Prednost ovog metoda nad primenom fiziološkog rastvora je mogućnost izbegavanja poteškoća kod pronalazanja mesta malih pukotina, pošto se fiziološki rastvor često pomeša sa krvlju. Takođe, velika količina fiziološkog rastvora mora se drenirati pre nego što se počne sa rekonstrukcijom anastomoze.

Pravljenje zdrave i bezbedne kolorektalne anastomoze zahteva prisustvo dva zdrava kraja creva koja mogu biti spojena i dobro pozicionirana<sup>22</sup>. Crevna anastomoza može biti postavljena na različite načine: kraj za kraj, bok za bok, bok za kraj i kraj za bok anastomoze. Anastomoza kraj-za-kraj je najčešće korišćena u kolorektalnoj hirurgiji, jer se smatra da je fiziološki najlogičnije sastaviti creva istoga pre-

čnika<sup>23</sup>. Ova anastomoza može se uraditi ručnim šavom ili staplerom. MacRae i McLeod<sup>23</sup> u svojoj metaanalizi 13 studija uporedili su ručno šivenje sa stapler anastomozama, i pokazalo se da postoji sličan procenat smrtnosti i curenja anastomoze. Takođe, pokazano je da se stapler anastomoze mogu uraditi brže, što je možda razlog da su trenutno omiljnije<sup>24</sup>. Vignali i sar.<sup>25</sup>, u jednoj od najvećih studija, procenjivali su dehiscencije anastomoza analizirajući 1 014 bolesnika kod kojih je kreirana kolorektalna anastomoza uz upotrebu okruglih staplera, i došli su do zaključka da je procenat dehiscencija malo iznad 2,9%. Stoga, odluku koju vrstu anastomoze treba uraditi i koju tehniku treba koristiti, bez obzira da li je u pitanju stapler ili tehnika ručnog šivenja, treba prepustiti hirurгу, koju će on doneti na osnovu ličnog iskustva i umeća. Mnogi tehnički aspekti anastomoza i intraoperativnih metoda popravke su već opisani<sup>21</sup>.

U našoj grupi ispitanika od ukupno 242 operisana bolesnika kod 22 utvrđena je klinička simptomatologija popuštanja anastomoze.

Kod šest bolesnika, i to svi iz grupe bolesnika sa suppletonealnom ultraniskopostavljenom kolorektalnom anastomozom, bilo je znakova supkliničke dehiscencije sa pojavom oskudne drenaže fekaloidnog sadržaja koji je pokazivao tendenciju smanjivanja produženom hiperpireksijom. Kod svih bolesnika iz ove grupe primenjeno je konzervativno lečenje (antibiotici, produžena drenaža, prekid enteralnog unosa, TPN) tako da je lečenje završeno bez reoperacije. Kod jednog bolesnika iz ove grupe u kasnijem periodu došlo je do značajne stenozе anastomoze koja je morala da se rešava reoperacijom.

Kod 16 bolesnika bila je jasna, klinički evidentna slika popuštanja anastomoze i to kod četiri bolesnika sa intraperitonealno postavljenom anastomozom i kod 12 sa suppletonealno postavljenom anastomozom.

Kod pet bolesnika pojavila se veća količina (preko 500 mL) fekalnog sadržaja na drenu sa znacima pelvične sepse, kod 12 bolesnika sa znacima lokalizovanog peritonitisa uz sterokoralnu fistulizaciju na drenu, a takođe i pelvične sepse, a kod četiri bolesnika sa svim napred pobrojanim znacima i početkom razvoja difuznog peritonitisa.

Kod svih 16 bolesnika iz ove grupe radili smo reoperaciju i to kod svih primenom procedure po Hartmann-u uz izvođenje levoilijačne kolostomije, obilnu lavažu i višestruku drenažu trbuha i male karlice. Kod jednog bolesnika u postoperativnom toku došlo je do letalnog ishoda.

Mnogi hirurzi vrše dreniranje karličnog prostora po izvođenju kolorektalne ili crevne anastomoze. Razlog postavljanja karlične drenaže je želja da se evakuše kontaminirana krv ili tečnost iz karlice. Teorijski, ako ove tečne kolekcije ne bi bile drenirane, moglo bi doći do inficiranja i stvaranja apscesa. Takođe, moguće je dreniranje kroz svežu anastomozu ili čak i jedno i drugo. Uprkos očiglednim dokazima protiv njihove primene, upotreba drenova radi prevencije dehiscencije je još uvek uobičajena<sup>26,27</sup>.

Vignali i sar.<sup>25</sup> analizirajući 1 014 bolesnika sa anastomozom koja je urađena primenom staplera, zabeležili su povećan broj dehiscencija kod bolesnika koji su imali postavljene drenove. Urbach i sar.<sup>27</sup> u svojoj metaanalizi uočili su povećan rizik od anastomotičnih krvarenja kod pacijenata koji su imali ugrađen dren u odnosu na one kod kojih drenovi nisu bili ugrađeni, iako su doneli zaključak da su podaci bili oskudni i ne baš tako jasni. Takođe, zaključeno je da ugrađivanje drene treba napustiti zato što drenaža karlice nakon kolorektalne ili koloanalne anastomoze ne obezbeđuje prevenciju anastomotičnog krvarenja, a, u suštini, može biti jedan od faktora rizika od nastanka krvarenja na anastomozi.

Upoređujući rezultate nastanka dehiscencija kolorektalnih anastomoza sa podacima iz literature možemo doneti izvesne zaključke o načinu i primenjenim metodama lečenja.

Irvin i sar.<sup>28</sup> na seriji od 120 prikazanih bolesnika opisali su dehiscenciju kolorektalne anastomoze sa konsekutivnom reoperacijom kod 10 (8,33%) bolesnika. Heald i Leicester<sup>29</sup> u seriji od 100 operisanih bolesnika imaju klinički potvrđenu dehiscenciju kod 13 (13%) bolesnika. Goligher i sar.<sup>30</sup> objavili su 1982. godine dehiscencije kod 3% bolesnika, a Zannini i sar.<sup>31</sup> 1987. kod 9% operisanih bolesnika. Harris i sar.<sup>32</sup> uočili su popuštanje anastomoze kod 5,2% bolesnika. Krivokapić<sup>33</sup> od ukupno 286 operisanih navodi klinički značajne dehiscencije kod 5,95 % bolesnika.

### Zaključak

Upoređujući rezultate dobijene tokom 15-dišnjeg perioda uočava se da procenat ranog postoperativnog popuštanja kolorektalne anastomoze kod naših bolesnika, operisanih zbog rektalnog karcinoma, ne odstupa od rezultata dobijenih u serijama operisanih bolesnika u referentnim ustanovama u svetu i potpuno je komparabilan sa objavljenim rezultatima u svetskim serijama.

### L I T E R A T U R A

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase N°5, version 2.0 Lyon: IARC Press; 2004.
2. Levi F, Lucchini F, Negri E, Zatonski W, Boyle P, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries, 1980-2000. *Ann Oncol* 2004; 15(9): 1425-31.
3. Watanabe A, Kohnoe S, Shimabukuro R, Yamanaka T, Iso Y, Baba H, et al. Risk factors associated with surgical site infection in upper and lower gastrointestinal surgery. *Surg Today* 2008; 38(5): 404-12.
4. Fowler DL, White SA. Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1(3): 183-8.
5. Phillips EH, Franklin M, Carroll BJ, Fallas MJ, Ramos R, Rosenthal D. Laparoscopic colectomy. *Ann Surg* 1992; 216(6): 703-7.
6. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1(3): 144-50.
7. Fleshman JW, Nelson H, Peters WR, Kim HC, Larach S, Boorse RR, et al. Early results of laparoscopic surgery for colorectal cancer. Retrospective analysis of 372 patients treated by Clinical

- Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(10 Suppl): S53–8.
8. *Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjödahl R.* De-functioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246(2): 207–14.
  9. *Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, et al.* Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230(4): 544–52.
  10. *Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjödahl R.* Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6(6): 462–9.
  11. *Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G.* Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980; 281(6237): 411–4.
  12. *Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ.* Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994; 81(8): 1224–6.
  13. *Pakkastie TE, Luukkainen PE, Järvinen HJ.* Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Eur J Surg* 1994; 160(5): 293–7.
  14. *Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V.* Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(1): 76–82.
  15. *Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M.* Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85(3): 355–8.
  16. *Longo WE, Northover J.* *Reoperative Colon and Rectal Surgery.* London, UK: Martin Dunitz, Taylor and Francis Group; 2003.
  17. *Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD.* A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997; 184(4): 364–72.
  18. *Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ, Heald RJ.* Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg* 1991; 78(2): 196–8.
  19. *Mileski WJ, Joehl RJ, Rege RV, Nabrvold DL.* Treatment of anastomotic leakage following low anterior colon resection. *Arch Surg* 1988; 123(8): 968–71.
  20. *Beard JD, Nicholson ML, Sayers RD, Lloyd D, Everson NW.* Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial. *Br J Surg* 1990; 77(10): 1095–7.
  21. *Beck DE.* Intraoperative anastomotic complications. In: *Hicks TC, Beck DE, Timmcke AE, Opelka FG, editors.* *Complications of Colon and Rectal Surgery.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 70–81.
  22. *Sweeney WB.* Intra-abdominal anastomotic techniques. *Clin Colon Rectal Surg* 2001; 14(1): 15–24.
  23. *MacRae HM, McLeod RS.* Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(2): 180–9.
  24. *Fingerhut A, Hay JM, Elhadad A, Lacaine F, Flamant Y.* Suprapraperitoneal colorectal anastomosis: hand-sewn versus circular staples—a controlled clinical trial. *French Associations for Surgical Research. Surgery* 1995; 118(3): 479–85.
  25. *Vignali A, Fazjo VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, et al.* Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185(2): 105–13.
  26. *Hilsabeck JR.* The presacral space as a collector of fluid accumulations following rectal anastomosis: tolerance of rectal anastomosis to closed suction pelvic drainage. *Dis Colon Rectum* 1982; 25(7): 680–4.
  27. *Urbach DR, Kennedy ED, Cohen MM.* Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 1999; 229(2): 174–80.
  28. *Irvin TT, Greaney MG.* Duration of symptoms and prognosis of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144(6): 883–6.
  29. *Heald RJ, Leicester RJ.* The low stapled anastomosis. *Br J Surg* 1981; 68(5): 333–7.
  30. *Goligher JC.* Current trends in the use of sphincter-saving excision in the treatment of carcinoma of the rectum. *Cancer* 1982; 50(11 Suppl): 2627–30.
  31. *Zannini G, Renda A, Lepore R, Coppola L, Landi R, D'Antonio M.* Mechanical anterior resection for carcinoma of the midrectum: long-term results. *Int Surg* 1987; 72(1): 18–9.
  32. *Harris LJ, Moudgill N, Hager E, Abdollahi H, Goldstein S.* Incidence of anastomotic leak in patients undergoing elective colon resection without mechanical bowel preparation: our updated experience and two-year review. *Am Surg* 2009; 75(9): 828–33.
  33. *Krivokapić Z.* *Measures to prevent dehiscence of colon anastomosis.* Belgrade: Naučna knjiga; 1980. (Serbian)

Primljen 08. X 2010.  
Revidiran 18. IV 2011.  
Prihvaćen 10. V 2011.



# Evaluation of adnexal masses: correlation between clinical, ultrasound and histopathological findings

## Evaluacija adneksalnih masa: korelacija između kliničkih, ultrazvučnih i histopatoloških nalaza

Jelena Dotlić\*, Milan Terzić\*<sup>†</sup>, Ivana Likić\*, Jasmina Atanacković\*,  
Nebojša Ladjević\*<sup>†</sup>

Clinical Center of Serbia, \*Institute of Obstetrics and Gynecology, <sup>†</sup>Center for Anesthesiology and Resuscitation, Belgrade, Serbia; <sup>†</sup>University of Belgrade, Faculty of Medicine, Serbia

### Abstract

**Background/Aim.** Concerning the growth of ovarian carcinoma incidence and bad prognosis for malignant forms, early and precise diagnostics is gaining in importance as a condition for precise and appropriate therapy for ovarian tumor masses. The aim of this study was to analyze pre- and postoperative findings of patients with adnexal masses in order to identify factors which could predict the nature and stage of the tumor prior to surgery. **Methods.** All patients with adnexal masses who were treated in a 6-month period in the Institute of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center of Serbia, (IOG, CCS), Belgrade, had their epidemiologic and gynecologic anamnesis and standard laboratory analyses taken prior to surgery. Also, clinical and ultrasonographic check up of pelvic organs was performed, as well as calculation of body mass index (BMI) and risk of malignancy index (RMI). After surgery we analyzed histopathological (HP) findings of tumors as a mean of final diagnosis and staging. For statistical analysis, we used SPSS 15 program. **Results.** Throughout a 6-month period, we

examined 81 patients with adnexal masses treated in the IOG CCS. HP findings showed that there were significantly more benign ( $n = 51$ ) than malignant ( $n = 30$ ) tumors in all the patients ( $X^2 = 5.512$ ). The patients with malignant HP findings were significantly older than those with benign adnexal masses ( $t = 3.362$ ;  $p = 0.001$ ). Significantly more patients with malignant HP findings were in menopause ( $p = 0.034$ ). BMI values were highly significantly higher in the patients with malignant adnexal tumors ( $t = 3.421$ ;  $p = 0.001$ ). There was a statistically significant positive correlation between HP categories (benign, malignant) and RMI categories (low, intermediate and high risk) of all the patients (high risk, more malignant HP) ( $R_{0xy} = 0.428$ ;  $df = 78$ ;  $p = 0.000$ ). **Conclusion.** Patients in menopause, especially older ones, with high BMI and RMI should immediately be referred to a tertiary level institution, where appropriate surgery could be performed.

### Key words:

ovarian neoplasms; risk assessment; ultrasonography; body mass index; menopause; histological techniques.

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** S obzirom na porast incidencije tumora jajnika u populaciji i lošu prognozu malignih promena, rana i precizna dijagnostika postaje sve značajnija kao preduslov za pravilnu i efikasnu terapiju tumorskih promena jajnika. Cilj studije bio je analiza pre- i postoperativnih nalaza kod bolesnica sa adneksalnim masama radi identifikacije faktora koji bi preoperativno mogli ukazati na prirodu i stadijum bolesti. **Metode.** Svim bolesnicama sa adneksalnim tumorima lečenim u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije (IGA, KCS), Beograd, tokom 6-mesečnog perioda uzete su preoperativno epidemiološka i ginekološka anam-

neza, urađene su standardne laboratorijske analize, klinički i ultrazvučni pregled organa male karlice, određen indeks telesne mase (BMI) i izračunat indeks rizika od malignosti (RMI). Posle operativnog zahvata analizirani su histopatološki (HP) nalazi odstranjenih adneksalnih tumora u cilju konačne dijagnostike i određivanja stadijuma bolesti. Za statističku analizu korišćen je statistički program SPSS 15. **Rezultati.** U toku 6-mesečnog ispitivanja u IGA KCS lečila se 81 bolesnica sa tumorom adneksa. Histopatološkim nalazom značajno češće je registrovan benigni ( $n = 51$ ), nego maligni ( $n = 30$ ) tumefakt kod svih ispitanica ( $X^2 = 5,512$ ). Ispitanice sa malignim HP nalazom bile su visokoznačajno starije od ispitanica sa benignim promenama adneksa ( $t = 3,362$ ;  $p = 0,001$ ). Značajno više bilo je ispitanica u me-

nopauzi sa malignim HP nalazom ( $p = 0,034$ ). Vrednosti BMI bile su visokoznačajno više kod ispitanica sa malignim tumorom ( $t = 3,421$ ;  $p = 0,001$ ). Postoji statistički značajna pozitivna povezanost kategorija HP nalaza (maligni, benigni) i kategorija rizika (nizak, srednji i visok) svih ispitanica (veći rizik, maligniji HP) ( $R_{Oxy} = 0,428$ ;  $df = 78$ ;  $p = 0,000$ ).

**Zaključak.** Bolesnice u menopauzi, naročito starije, sa vi-

sokim BMI i RMI trebalo bi odmah uputiti u ustanovu tercijarnog nivoa, u kojoj se može sprovesti operativni zahvat neophodne opsežnosti.

**Ključne reči:** jajnik, neoplazme; rizik, procena; ultrasonografija, telesna masa, indeks; menopauza; histološke tehnike.

## Introduction

Ovaries are highly capable of producing both benign and malignant tumors throughout a woman's life. Due to the complex ovarian structure, histopathological (HP) findings of adnexal tumors can be quite different<sup>1</sup>. Although ovarian cancer is sixth in frequency among all malignant tumors, the mortality it takes has the leading place<sup>2,3</sup>. Numerous factors influence the development and growth of adnexal tumors such as heritage, hormones, alimentation, surrounding, etc<sup>4,5</sup>. Assuming that etiology and pathogenesis is complex and still not completely clarified, ovarian cancer presents a great diagnostic challenge. Early, correct and detailed diagnostics, adequate preoperative stage evaluation and preparation as well as up-to-date therapy are obligatory for adequate treatment of ovarian carcinoma<sup>2</sup>.

The aim of the study was to analyze pre- and postoperative findings in patients with adnexal masses in order to identify factors which could preoperatively imply on the nature and stage of the tumor and in that way refer high-risk patients to a tertiary institution where appropriate (radical) operative procedures could be done.

## Methods

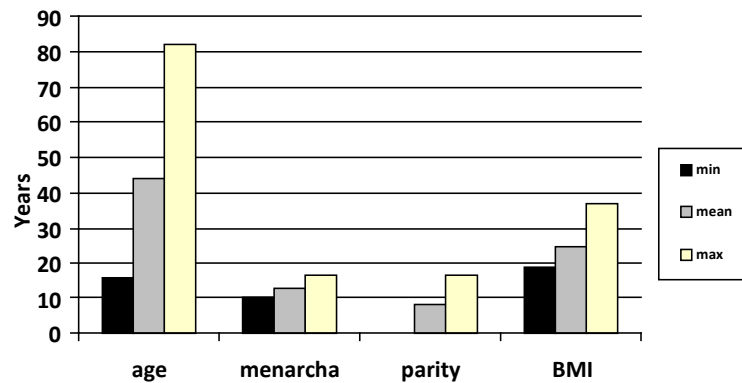
The study included all consecutive patients with adnexal masses hospitalized at the Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia during the first six months of 2010. Preoperatively, from all patients, basic epidemiological data (age, educational level, occupation, and residency) and gynecological anamnesis (menarche age, parity, last menstrual cycle, and symptoms) were taken, as well as the standard laboratory analysis (blood analysis, sedimentation, tumor marker levels). Furthermore, clinical and ultrasonographic examinations of pelvic organs (tumor dimensions, multilocular or bilateral tumor, solid/cystic components/ parts, metastasis and free fluid presence) were performed and body mass index (BMI) was assessed. Finally, risk of malignancy index (RMI) for all the patients was calculated, using the formula:  $RMI = U \times M \times Ca125$ . In the formula U represents the ultrasonographic index. Multilocular and bilateral tumors, the presence of solid parts in tumor, metastasis and ascites are marked with one point each. The sum of these points, are scored so that in the formula  $U\ 0 = 0$  points,  $U\ 1 = 1$  points,  $U\ 2 - 5 = 3$  points. In the formula M represents menopausal status (1 for premenopausal and 3 for postmenopausal women). Values of Ca125 are calculated directly to the equation. The patients were divided into three groups according to the RMI values (low risk  $< 25$ , interme-

diat risk 25–200, high risk  $> 200$ ). After surgery, the HP findings of excised tumors were analyzed in order to make the final diagnosis and the stage of the disease. For statistical analysis of the achieved data we used: mean value, measurements of variability (confidence interval and standard deviation), Kolmogorov-Smirnov Z test, Friedman's parametric ANOVA, Kruskal – Wallis nonparametric ANOVA, Rank-sum test,  $\chi^2$  test, Fisher's test and Spearman's nonparametric rank correlation. For data analysis SPSS 15 computer program was used.

## Results

During a 6-month investigation period at the Institute of Gynecology and Obstetrics there were 81 patients with adnexal tumors. Out of that number 51 (62.96%) patients were still in their reproductive period, while 30 (37.04%) women were already in menopause. The age of the women with adnexal masses was in the range of 66 years (min = 16, max = 82), with an average of 44.138 (SD = 14.496) years. The values of the patients' age correspond with the model of normal data division. The confidence interval of the age in which the investigated women had menarche was 7 years (min = 10, max = 17) and the average age was 13.188 (SD = 1.543) years. These values were also normally divided. BMI values of the patients range from minimal 19.0 kg/m<sup>2</sup> to maximal 37.1 kg/m<sup>2</sup> ( $i = 18.1$ ), while the mean value was 24.805 (SD = 4.208) kg/m<sup>2</sup>. The values of the women's BMI act according to the normal distribution model and age are presented in Figure 1. Minimal number of births, miscarriages and abortions was 0. The women maximally had 4 births, 3 miscarriages and 10 abortions. Tumor dimensions were in an interval from 1 to 20 cm ( $i = 19$ ), with a mean value of 7.278 (SD = 3.787) cm. Sedimentation values varied from normal – referral to maximal 129 and the mean value was 21.675 (SD = 24.188). Ca125 values vary from minimal 2.4 do maximal 963.6 U/mL ( $i = 960.6$ ), although, one extreme value Ca125 of 13,623.0 had to be excluded so that the statistical analysis could be more correct. The mean value was 120.343 (SD = 195.895) U/mL, median 30.700 U/mL, and mode 10.000 U/mL. The calculated RMI values range from 0.0 to 6,912 with the mean value of 407.776 (SD = 1,105.623), median of 37.400 and mode of 0.000. From this analysis one extreme RMI value of 122,607.00 was excluded.

Frequency in all the patients with adnexal masses does not differ significantly ( $p > 0.05$ ) concerning the categories of these characteristics: educational level ( $X^2 = 0.312$ ), biochemical analysis ( $X^2 = 1.823$ ) and the presence of one



**Fig. 1 – Minimal (min), maximal (max) and mean values of investigated parameters (BMI – Body Mass Index)**

symptom ( $X^2 = 2.112$ ). Frequency in all the patients with adnexal masses significantly differs ( $p < 0.05$ ) concerning the categories of these characteristics: HP findings, menopausal status, RMI, symptoms type and highly significantly ( $p < 0.01$ ) concerning the categories of these characteristics: residency, blood analysis, tumor dimensions and the presence of the symptoms. Frequencies in patients regarding the investigated parameters are shown in Table 1.

less frequent were the patients with high RMI and more frequent the patients with low RMI ( $X^2 = 7.600$ ,  $df = 2$ ). There were significantly less women with vaginal bleeding ( $X^2 = 7.295$ ,  $df = 2$ ) as well as with a symptom combination – pain and other symptoms ( $X^2 = 8.001$ ,  $df = 2$ ). Out of all the women with adnexal masses highly significantly more women ( $X^2 = 26.406$ ) had referral blood analysis. Highly significantly more ( $X^2 = 13.075$ ,  $df = 2$ ) tumors had diameter

**Table 1**

**Frequencies in patients regarding the investigated parameters**

Parameter	Parameter categories	Frequencies in number (%) of patients		
		Total	Malignant	Benign
Educational level	Primary and secondary	44 (54.32)	23 (76.67)	21 (41.18)
	High school and university	37 (45.68)	7 (23.33)	30 (58.82)
Residency	Belgrade	61 (75.31)	19 (63.33)	42 (82.35)
	Other	20 (24.69)	11 (36.67)	9 (17.65)
	None	33 (40.75)	11 (36.67)	22 (43.14)
Symptoms	Pain	16 (19.75)	4 (13.33)	12 (23.53)
	Vaginal bleeding	4 (4.94)	2 (6.67)	2 (3.92)
	Waist diameter enlargement and appetite loss	14 (17.28)	7 (23.33)	7 (13.73)
	Pain and vaginal bleeding	3 (3.7)	2 (6.67)	1 (1.96)
	Pain, waist diameter enlargement and appetite loss	9 (11.11)	3 (10)	6 (11.77)
	Pain, vaginal bleeding, waist diameter enlargement and appetite loss	2 (2.47)	1 (3.33)	1 (1.96)
Tumor diameter	≤ 5 cm	41 (50.62)	7 (23.33)	34 (66.67)
	5.1–10	25 (30.86)	11 (36.67)	14 (27.45)
	≥ 10 cm	15 (18.52)	12 (40)	3 (5.88)
Blood analyses	Correct	73 (90.12)	25 (83.33)	48 (94.12)
	Incorrect	8 (9.88)	5 (16.67)	3 (5.88)
Biochemical analyses	Correct	47 (58.02)	17 (56.56)	30 (58.82)
	Incorrect	34 (41.98)	13 (43.33)	21 (41.18)
Risk regarding RMI values	Low	36 (44.44)	5 (16.67)	31 (60.79)
	Medium	29 (35.8)	12 (40)	17 (33.33)
	High	16 (19.75)	13 (43.33)	3 (5.88)

RMI – Risk of Malignancy Index

In the HP findings there were significantly more often registered benign ( $n = 51$ , 62.96%) than malignant ( $n = 30$ , 37.04%) tumors in all the investigated women ( $X^2 = 5.512$ ). Adnexal masses were significantly more rare in the menopausal than in the younger women ( $X^2 = 5.512$ ). Significantly

ranging from 5.1 cm to 10 cm, and less diameter bigger than 10 cm. A significant difference ( $X^2 = 64.204$ ,  $df = 6$ ) regarding the symptom presence categories is due to the high frequency in patients without symptoms and a low frequency in patients with vaginal bleeding and a symptoms combination.



There were highly significantly more ( $X^2 = 8,511$ ) patients with only one (any one) symptom than those with a symptoms combination. Highly significantly more patients ( $X^2 = 21,012$ ) lived in Belgrade than anywhere else in Serbia.

When the preoperatively obtained data were compared with the HP findings of excised tumors the following results were gained. Frequencies in patients regarding the categories of both educational level (primary, secondary or high school and university) and HP findings (benign, malignant) did not differ significantly ( $X^2 = 0.252$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.616$ ). Frequencies in patients when assessed both categories of patient's residency and HP findings did not differ significantly ( $X^2 = 3.000$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.083$ ). Also, there were no significant differences ( $p > 0.05$ ) regarding both categories of HP findings and examined factors: age at which patients had menarche ( $t = 1.054$ ;  $p = 0.295$ ), number of births ( $W = 1677.000$ ;  $Z = 0.954$ ;  $p = 0.340$ ), number of miscarriages ( $W = 1709.000$ ;  $Z = 0.823$ ;  $p = 0.411$ ) and abortions ( $W = 872.500$ ;  $Z = 0.048$ ;  $p = 0.961$ ). Frequencies in patients when examined categories of biochemical analyses (correct, incorrect) together with categories of HP findings did not differ significantly ( $X^2 = 0.010$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.920$ ;  $p > 0.05$ ). Frequencies in patients regarding the categories of blood analyses (correct, incorrect) and HP findings did not differ significantly ( $P = 0.125$ ;  $p > 0.05$ ). Sedimentation values of women with adnexal masses do not differ significantly regarding the factor of categories of HP findings (benign, malignant) ( $W = 1599.500$ ;  $Z = 1.824$ ;  $p = 0.068$ ). Tumor diameters did not significantly differ regarding the categories of HP findings ( $W = 1737.500$ ;  $Z = 0.174$ ;  $p = 0.862$ ). The values of tumor marker Ca125 statistically significantly differed regarding the categories of HP findings (benign, malignant) ( $p < 0.05$ ).

Frequencies in patients with adnexal masses assessed regarding both the symptom presence (present, not present) and HP categories (benign, malignant) significantly differed ( $X^2 = 1.029$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.310$ ). However, a more detailed analysis shows that there are no differences neither in HP findings and symptom types (pain, vaginal bleeding, other) ( $P_{1,2} = 0.397$ ;  $P_{1,3} = 0.311$ ;  $P_{2,3} = 0.440$ ), presence of one or more than one symptom ( $P = 0.260$ ), nor in symptom combinations (pain and vaginal bleeding; pain and other symptoms; pain, vaginal bleeding and other symptoms) ( $P_{1,2} = 0.061$ ;  $P_{1,3} = 0.250$ ;  $P_{2,3} = 0.778$ ).

The age of the patients with adnexal masses significantly differed regarding the factor of categories of HP findings ( $t = 3.362$ ;  $p = 0.001$ ). The patients with malignant HP findings were highly significantly older than patients with benign adnexal masses. Frequencies in women when categories of menopausal status (pre or post menopause) and HP findings were evaluated together, were significantly different ( $p = 0.034$ ). There were significantly more postmenopausal women with malignant HP findings in comparison with premenopausal patients with benign adnexal masses.

BMI values of the patients with adnexal masses significantly differed concerning the factor of the HP findings categories ( $t = 3.421$ ;  $p = 0.001$ ). BMI values were significantly

higher in the patients with malignant HP findings than in those with benign adnexal tumors.

Frequencies in patients with adnexal masses when categories of HP findings (benign, malignant) and categories of the risk for malignant adnexal tumor (low, intermediate, high), achieved by calculating RMI, were evaluated together, significantly differed ( $X^2 = 18.624$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.000$ ). This difference was due to the rare malignant HP findings in the patients with low and intermediate RMI and benign HP findings in patients with high RMI ( $X^2_{1,2} = 1.379$ ;  $df = 1$ ;  $P_{1,2} = 0.118$ ;  $P_{1,3} = 0.00004$ ;  $P_{2,3} = 0.002$ ).

Correlation of categories of HP findings (benign, malignant) and categories of the risk (low, intermediate, high) of all the patients was positive (higher-risk, malignant HP) and of highly significant strength ( $R_{oxy} = 0.428$ ;  $df = 78$ ;  $p = 0.000$ ).

## Discussion

According to the literature one of the factors which could predict the stage and survival of patients as well as the tumors recurrence is their age. Older patients are under higher risk for worse outcome<sup>2,5</sup>. These data correspond with the results of our study which has proven that patients with malignant tumors are significantly older than those who had benign masses.

Authors emphasize the significance of environmental factors for the development of malignant adnexal masses<sup>4</sup>. Regarding the results of our study, which evaluated educational level, occupation and residency, there were no statistical differences between patients with benign and malignant tumors. Furthermore, there were no correlations at all of these factors with tumor development. There were more patients from Belgrade only, but this could be explained by the fact that Belgrade was the place where this study was conducted.

Pregnancy is considered to have protective effect on the development of ovarian cancer<sup>2,6</sup>. Contrary to what might be expected, in the examined population, the number of pregnancies (births, miscarriages and abortions) did not show a significantly different distribution between benign and malignant adnexal masses. Therefore, pregnancy cannot be considered a clear predictive factor that could help in preoperative evaluation of adnexal masses.

Symptoms linked to ovarian carcinoma usually are pelvic and abdominal pain, waist diameter enlargement, appetite loss, nausea and frequent urination over a prolonged period<sup>7</sup>. Although these symptoms, in some studies, have the incidence of even 90% in older women, in the population we investigated, most women from both groups of patients with benign and malignant tumors, had no symptoms at all. Besides, neither one of the symptoms nor their combination, have significantly proven to be a clear predictive factor for malignant nature of the adnexal tumor. When the achieved results are taken into consideration, it can be concluded that even the asymptomatic patients demand detailed diagnostics.

The very fact that a woman is in menopause presents a risk that the adnexal mass is of malignant nature<sup>8</sup>, which is

confirmed by the results of our study. On the other hand, patients in the reproductive period more often have benign adnexal masses.

High BMI values have been connected to the breast and endometrial carcinoma so far. Contemporary investigations show that obesity can be a risk factor also for ovarian carcinoma. It is considered that in the etiology of all of the above-mentioned carcinomas hormonal mechanisms have the leading role, but they should still be examined more thoroughly<sup>6, 9</sup>. The results of our study correspond with the literature data, that there is a statistically highly significant correlation between higher values of BMI and malignant HP findings of adnexal masses.

For differentiation of benign and malignant adnexal masses the method of RMI calculation is usually done<sup>10, 11</sup>. Numerous studies have shown that RMI has high sensitivity, specificity and predictive value for adnexal tumor evaluation<sup>12-14</sup>. RMI calculation is a swift and easy method that does not need special technical equipment and therefore it is considered a method of choice for preoperative screening of adnexal masses<sup>15, 16</sup>. Moreover, the risk which is assessed by this method is more reliable than to evaluate separately menopausal status, ultrasonographic findings and Ca125 level<sup>8, 17, 18</sup>. The results obtained in this investigation point out a significant diagnostic contributions that RMI calculation offers to a preoperative evaluation of adnexal masses.

Although contrary to usual findings<sup>17, 18</sup> and our expectations, no other investigated parameter (blood analyses, sedimentation, biochemical analyses) in our population had a statistical significance as a risk factor that could imply to the

malignant nature of the tumor, so, in a preoperative tumor evaluation and in the process of deciding on the radicalism of the procedure, they cannot be considered reliable.

### Conclusions

The average age of the women with adnexal masses was 44.138 years. Adnexal masses are more frequent in the younger women. On the other hand, the patients with malignant HP findings are highly significantly older and more often postmenopausal, than patients with benign adnexal masses. Regarding the fact that patients are usually asymptomatic, regular gynecological check-ups are needed in order to diagnose pathological changes in early stages. The time of the first menstrual cycle, parity, tumor diameter, blood and biochemical analyses, as well as symptomatology are not good indicators of the nature (benign, malignant) and the clinical stage of adnexal masses. Levels of Ca125 are high in patients with malignant adnexal tumors. BMI values correspond to the risk level (lower BMI is in benign and higher in malignant tumors), so in a preoperative evaluation of adnexal masses a patient's BMI should be taken into consideration. HP findings and the risk categories (RMI low, intermediate, high) are in a positive correlation. Therefore, it can be concluded that RMI presents a significant factor that could preoperatively imply to the diagnosis and the stage of adnexal masses and consequently it is recommended that RMI is always calculated. Patients in menopause, especially older, with high BMI and RMI values should be immediately referred to a tertiary institution where appropriate extensive operative procedure could be performed.

### R E F E R E N C E S

1. Terzić M, Stimec B. Primary endometrioid adenocarcinoma of the fallopian tube. *Z Onkol* 2000; 32(4): 114–7.
2. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2008; 112(10): 2202–10.
3. Terzić M, Dokic M, Stimec B. Immature ovarian teratoma in a young girl: very short course and lethal outcome. A case report. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(2): 382–4.
4. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, Hecht JL, Hankinson SE. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008; 112(5): 1169–77.
5. Kazerooni N, Greene MH, Lacey JV Jr, Mink PJ, Schairer C. Family history of breast cancer as a risk factor for ovarian cancer in a prospective study. *Cancer* 2006; 107(5): 1075–83.
6. Greer JB, Modugno F, Ness RB, Allen GO. Anthropometry and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006; 106(10): 2247–57.
7. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109(2): 221–7.
8. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, Maeda N, Fukaya T. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144(2): 163–7.
9. Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009; 115(4): 812–22.
10. Akdeniz N, Kuyumcuoglu U, Kale A, Erdemoglu M, Caca F. Risk of malignancy index for adnexal masses. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30(2): 178–80.
11. Yazbek J, Aslam N, Tailor A, Hillaby K, Raju KS, Jurkovic D. A comparative study of the risk of malignancy index and the ovarian crescent sign for the diagnosis of invasive ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(3): 320–4.
12. Engelen MJ, Bongaerts AH, Sluiter WJ, de Haan HH, Bogchelman DH, Temmerget EM, et al. Distinguishing benign and malignant pelvic masses: the value of different diagnostic methods in everyday clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136(1): 94–101.
13. Obeidat BR, Amarin ZO, Latimer JA, Crawford RA. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85(3): 255–8.
14. Terzić M, Dotlic J, Berisavac M, Vukotic M, Likic I, Atanackovic J, et al. Ultrasound findings in postmenopausal women with adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(S1): 251–2.
15. Yörük P, Diindar O, Yıldızhan B, Tütüncü L, Pekin T. Comparison of the risk of malignancy index and self-constructed logistic regression models in preoperative evaluation of adnexal masses. *J Ultrasound Med* 2008; 27(10): 1469–77.

16. *Terzić M, Dotlic J, Likić Ladjević I, Atanacković J, Ladjević N.* Evaluation of the risk malignancy index diagnostic value in patients with adnexal masses. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(7): 589–93.
17. *Asif N, Sattar A, Dawood MM, Rafi T, Aamir M, Anwar M.* Pre-operative evaluation of ovarian mass: risk of malignancy index. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14(3): 128–31.
18. *Leelabakorn S, Tangjittamol S, Manusirivithaya S, Thongsuksai P, Jaroenchainon P, Jivangkul C.* Comparison of ultrasound score, CA125, menopausal status, and risk of malignancy index in differentiating between benign and borderline or malignant ovarian tumors. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(Suppl 2): S22–30.

Received on October 10, 2010.  
Accepted on December 20, 2010.



## Visoka, otvorena, klinasta osteotomija tibije: analiza pet modaliteta unutrašnje fiksacije metodom konačnih elemenata

### High, open wedge tibial osteotomy: Finite element analysis of five internal fixation modalities

Željko Stepanović\* †, Miroslav Živković‡, Snežana Vulović§,  
Ljubiša Aćimović\*, Branko Ristić\*, Aleksandar Matić\*, Zoran Grujović\*

Univerzitet u Kragujevcu, \*Medicinski fakultet, †Mašinski fakultet, Kragujevac, Srbija,  
‡Klinički centar „Kragujevac“, Klinika za ortopediju, Kragujevac, Srbija; §Univerzitet  
Metropolitan, Fakultet informacionih tehnologija, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Medijalna, otvorena, klinasta osteotomija tibije predstavlja jednu od široko prihvaćenih metoda lečenja varusnih deformiteta kolena kod mlađih bolesnika. Njen uspeh zavisi od kvaliteta fiksacije i očuvanosti spoljašnjeg korteksa tibije. Cilj ove studije bio je da se proceni stabilnost fiksacije i distribucije napona na pet numerički dizajniranih konfiguracija koje se mogu koristiti kod otvorenih klinastih osteotomija tibije. **Metode.** U radu je korišćen 3D numerički model tibije sa 10° korekcije varus deformiteta dobijen optičkim skenerom ATOS. Simulacija je podrazumevala aksijalna opterećenja na pritisak od 700 N, 1 400 N i 2 100 N. Korišćena je modifikacija standardne T-ploče u svih pet ispitivanih modela. Ispitani su modaliteti sa i bez metalnog bloka, odnosno sa i bez stabilnog ugla fiksacije ploče i zavrtnja. U analizi distribucije napona korišćen je program PAK. **Rezultati.** Izuzev standardne konfiguracije T-ploče bez potpornog bloka, opterećenja do 1 400 N ne dovode do pojave kritičnih napona na spoljašnjem korteksu tibije kod preostala četiri modela. Pri opterećenjima od 2 100 N kod svih konfiguracija postoji objektivno rizik od mogućeg loma spoljašnjeg korteksa i gubitka korekcije. Model ploče sa stabilnim uglom fiksacije i potpornim metalnim blokom ispoljio je najbolju distribuciju napona na kompozitu ploča-kost u odnosu na ostale modele. **Zaključak.** Standardna konfiguracija T-ploče bez potpornog metalnog bloka nije dovoljna za stabilizaciju otvorene klinaste osteotomije tibije. Numerički modeli T-ploče sa stabilnim uglom fiksacije i potpornim metalnim blokom ostvaruju povoljnu distribuciju napona na kosti i implantatu što zahteva dalja biomehanička ispitivanja.

#### Ključne reči:

ortopedske procedure; tibija; osteotomija; fiksatori, unutrašnji; zavrtnji za kost.

#### Abstract

**Background/Aim.** Medial open wedge tibial osteotomy is one of the most widely accepted method of treatment for varus knee deformity in younger patient population. Its success depends on the quality of fixation and preservation of the outer cortex of the tibia. The aim of the study was to evaluate stress distribution in five numerically designed plate configurations which can be used in open wedge tibial osteotomy. **Methods.** The paper describes the 3D numerical model of the tibia with 10° varus deformity correction obtained by an optical scanner ATOS. The simulation anticipated axial compressive loads of 700 N, 1 400 N and 2 100 N. We used a modification of the standard T-plate in all of the five tested models. Modalities were tested with and without a metal block, and with and without a stable angle fixation plates and screws. Software PAK was used in the analysis of stress distribution. **Results.** With exception for the standard T-plate configuration without the supporting block, the loads up to 1400 N did not result in critical stresses on the outer cortex of the tibia in the remaining four models. There is an objective risk of possible failure of the outer cortex and loss of correction at a load of 2100 N in all configurations. The plate model with the angle stable fixation and the supporting metal block showed the most optimal distribution of stresses on the plate-bone composite compared to other models. **Conclusion.** The standard T-plate configuration without supporting metal block is not sufficient to stabilize the open wedge osteotomy of the tibia. Numerical models of the angle stable T-plate and the supporting metal block achieved a favorable distribution of stresses on the bone and implant which require further biomechanical testing.

#### Key words:

orthopedic procedures; tibia; osteotomy; internal fixators; bone screws.

## Uvod

Problemi sa deformitetom zgloba kolena kod aktivnih mladih bolesnika mogu rezultirati povećanim kontaktnim pritiscima i artikularnom degeneracijom predominantno unutrašnjeg tibiofemoralnog kompartmenta. Dokazano je da rana hirurška intervencija poput visoke tibijalne osteotomije (VTO) značajno poboljšava funkcionalni status mladih sa varus deformitetom i osteoartrozom kolena<sup>1,2</sup>. Otvorena klinasta VTO trenutno ima prednost u odnosu na zatvorenu klinastu osteotomiju zbog brojnih komplikacija koje je prate: moguće lezije peronealnog nerva, kompartment sindroma, detaširanja spoljašnje grupe mišića potkolenice, skraćanja ekstremiteta i otežane konverzije u totalnu endoprotezu kolena<sup>3-8</sup>.

Različite tehnike fiksacije opisane su u cilju prevencije mogućeg gubitka korekcije i nekompletne koštane konsolidacije nakon otvorene VTO. Kako navode Stoffel i sar.<sup>9</sup> i Flamme i sar.<sup>10</sup>, stabilnost osteotomije u velikoj meri zavisi od neoštećenog spoljašnjeg kortikalnog mosta. U studijama koje su vršili Hernigou i sar.<sup>3</sup> i Spahn i Wittig<sup>8</sup> zabeležena je učestalost preloma spoljašnjeg korteksa do 12%. Kratke ploče sa metalnim potpornim blokom u zoni osteotomijske ravni i duge ploče sa stabilnim uglom fiksacije bez potpornog metalnog bloka predstavljaju dva najčešća metoda stabilizacije otvorene VTO<sup>9-11</sup>. Puddu® ploča (Artrex, USA) sa potpornim metalnim blokom ponaša se kao implantat koji sa kosti deli aksijalna i torziona opterećenja<sup>11</sup>. TomoFix® ploča (Synthes, Switzerland) inkorporira koncept ploče sa stabilnim uglom fiksacije i premošćavanjem osteotomijskog mesta tzv. LCP koncept (*Locking Compression Plate*). Zavrtnjevi se ponašaju poput klinova koji ostvaruju kompozitni spoj sa pločom prenoseći opterećenje duž svojih uzdužnih osovina, pri čemu je isključena sila trenja između ploče i kosti<sup>8,9</sup>. I pored različitih metoda fiksacije korišćenih za prevenciju kolapsa osteotomijskog zjapa, nema jasnog konsenzusa o optimalnoj metodi fiksacije. Da li je to koncept ploče sa potpornim blokom koji predlažu Franco i sar.<sup>11</sup>, koncept unutrašnjeg fiksatora sa premošćavanjem osteotomijskog zjapa (koncept LCP)<sup>5</sup> ili njihova kombinacija? Pored brojnih do sada objavljenih biomehaničkih studija, koliko je u našem znanju, nema radova koji porede biomehaničke performanse implantata za otvorenu VTO koristeći metodu konačnih elemenata (MKE).

Cilj ove studije bio je da se metodom konačnih elemenata izvrši procena distribucije napona kod pet različitih, numerički dizajniranih modela fiksacije, koji se mogu koristiti kod otvorenih VTO, kao i njihov uticaj na ponašanje kompozita ploča-kost.

## Metode

### Model konačnih elemenata

Za analizu uticaja dizajna ploče na distribuciju napona u ploči, kosti, okolini zavrtnja i osteotomijskom zjapu korišćen je 3D model konačnih elemenata. Analiziran je i uticaj potpornog metalnog bloka od 10 mm i tipa zavrtnja na distribuciju napona (stabilni ugao fiksacije ili standardni zavrtnj). U svim analizama korišćena je ista modifikovana

T-ploča za tibiju. Modifikacija T-ploče odnosila se na broj i tip zavrtnja (spongiozni/zaključavajući) u proksimalnoj tibiji kao i tri ekscentrično postavljena zavrtnja (kortikalna/zaključavajuća) u donjem delu ploče. Potporni blok izrađen je kao zaseban deo vezan za ploču zavrtnjem ili kao deo same ploče (solidni blok). U svim razmatranim slučajevima ploča je postavljena na anteromedijalni deo tibije<sup>12</sup>. U radu smo pretpostavili korišćenje ploče i zavrtnja od čelika (AISI 316L) čiji je modul elastičnosti 210 000 Mpa, a Poasonov koeficijent 0,3. Modul elastičnosti za kortikalnu i spongioznu kost iznosio je 18 000 Mpa odnosno 1 000 Mpa, dok je Poasonov koeficijent bio 0,36<sup>13-15</sup>.

Kompjuterski konstruisani CAD (*computer-aided design*) model dobijen je skeniranjem tibije optičkim 3D skenerom ATOS<sup>16</sup>. Pre skeniranja obavljena je biplanarna, otvorena, klinasta osteotomija tibije sa korekcijom ugla od 10°<sup>4,5</sup>. Skeniranjem je dobijen oblak tačaka od koga su formirane poligonalne površine korišćenjem softvera CATIA. Za deo tibije koji će se kasnije koristiti u eksperimentu, na osnovu poligonalnih površina formirana je mreža konačnih elemenata u softveru FEMAP. Tibija je modelirana kao kombinacija kortikalne i spongiozne kosti. Kost i ploča modelirani su 3D osmočvornim konačnim elementima ili 3D četvoročvornim konačnim elementima na delovima na kojima je složenost geometrije to zahtevala (slika 1). Za naponskoformal-



Sl. 1 – Model konačnih elemenata sa modifikovanom T-pločom

cijsku analizu korišćen je program PAK<sup>16</sup>. Analizirano je pet konfiguracija modifikovane T-ploče: ploča sa potpornim metalnim blokom koji je fiksiran zavrtnjem i sa konvencionalnom fiksacijom za kost proksimalno (6,5 mm spongiozni zavrtnji) i distalno (4,5 mm kortikalni zavrtnji); ploča sa solidnim potpornim metalnim blokom i stabilnim uglom fiksacije proksimalno i distalno (5 mm zaključavajući zavrtnji); ploča sa solidnim potpornim metalnim blokom i stabilnim uglom fiksacije proksimalno (5 mm zaključavajući zavrtnji) i konvencionalnom fiksacijom distalno (4,5 mm kortikalni zavrtnji); ploča sa stabilnim uglom fiksacije proksimalno i distalno (5 mm zaključavajući zavrtnji) bez potpornog metalnog bloka; ploča sa konvencionalnom fiksacijom za kost proksimalno (6,5 mm spongiozni zavrtnji) i distalno (4,5 mm kortikalni zavrtnji) bez potpornog metalnog bloka.

### Granični uslovi i opterećenje

Ispitivani numerički modeli odgovaraju isključivo eksperimentalnim, pri čemu ključni faktori poput mišića i ligamenata nisu bili uključeni u proces modeliranja. Simulacija je bila usmerena na distribuciju napona pri aksijalnom



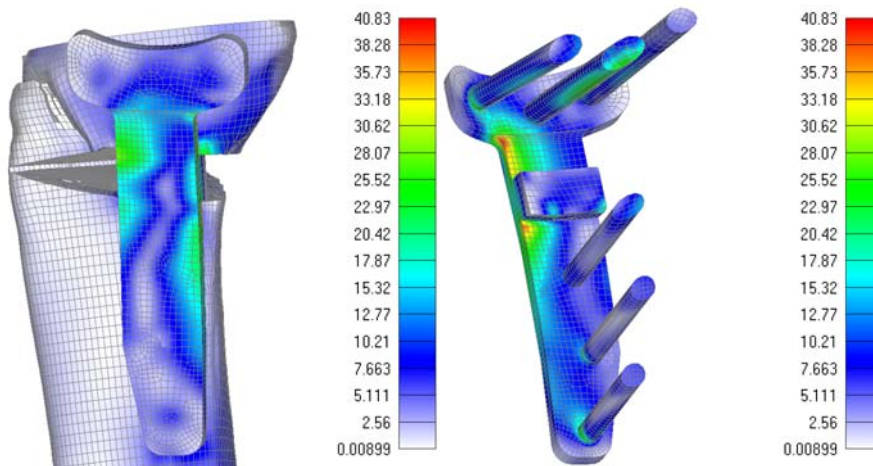
pritisnom opterećenju, dok dejstvo torzionih sila i sila savijanja nije posmatrano. U radu su razmatrana tri slučaja pritisnog opterećenja koja se koriste pri biomehaničkim testiranjima na kadaveričnim kostima od 700 N, 1 400 N i 2 100 N za svaki model, što odgovara opterećenjima od jedne do tri čovekove telesne težine od 70 kg<sup>20</sup>.

**Rezultati**

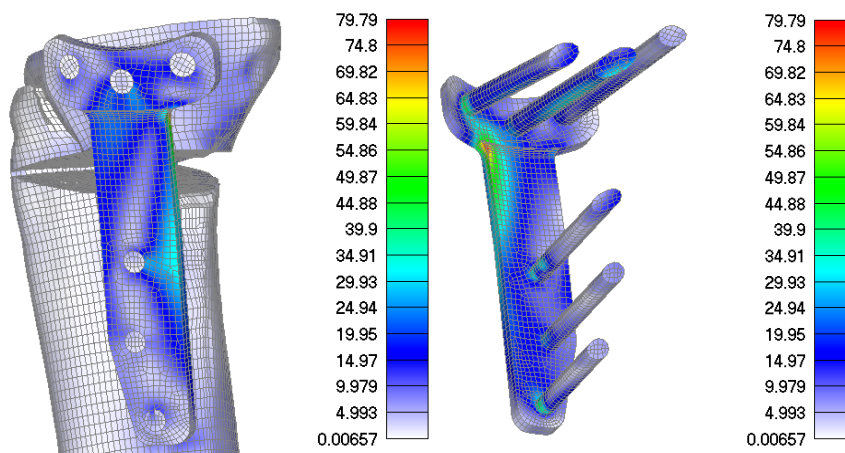
Rezultati za zadate uslove opterećenja, za svaki implantat prikazani su preko von Misesovih ekvivalentnih napona (slike 2 i 3). Odnos amplituda maksimalnih von Misesovih napona na kosti i pločama za aksijalna pritisna opterećenja od 700 N, 1400 N i 2100 N za sve konfiguracije iznosila je 1 : 2 : 1,5. Pri opterećenju od 700 N odnos maksimalnih von Misesovih napona na kompozitu kost-ploča za konfiguracije 1, 2 i 3 iznosila je 1:1,78, dok je kod konfiguracija 4 i 5 odnos bio 1 : 2,28 (tabela 1).

**Diskusija**

Primarni cilj studije bila je procena distribucije napona kod pet različitih, numerički konstruisanih modela fiksacije koji se mogu koristiti kod otvorene klinaste osteotomije tibi-



Sl. 2 – Von Misesovo polje napona – model 2 pri aksijalnom pritisku od 700 N



Sl. 3 – Von Misesovo polje napona – model 5 pri aksijalnom pritisku od 700 N

**Tabela 1**

Maksimalna vrednosti napona (MPa) na kompozitu ploča-kost pri aksijalnom pritisku od 700 N					
Model konačnih elemenata	Kost	Ploča	Srednji glaveni zavrtnaj	Zadnji glaveni zavrtnaj	Distalni tibijalni zavrtnaj
1	22,80	40,53	22,82	20,27	20,27
2	22,97	40,83	20,42	17,87	17,88
3	22,97	40,82	20,42	17,88	20,43
4	23,99	54,83	20,56	23,99	20,55
5	34,91	79,79	34,91	44,88	39,9

je. Imajući u vidu da se radi o istoj ploči, akcenat je stavljen na samu konfiguraciju modela, sa ciljem pronalaženja optimalne. Ocenjivan je sveopšte prihvaćeni koncept potporne ploče sa metalnim blokom i ploče sa stabilnim uglom fiksacije i njihova kombinacija. Konfiguracija 3 predstavlja spoj dva potpuno suprotna koncepta, što je čini kontroverznom. Po svom biomehaničkom ponašanju, konfiguracija 3 odgovara kondilarnoj ploči (stabilni ugao fiksacije) kojoj je dodat potporni metalni blok. Stoffel i sar.<sup>18</sup> navode da takva kombinacija može biti klinički logična pri stabilizaciji intraartikularnih preloma sa metafizealnom kominucijom, što bi moglo odgovarati osteotomijskom zjapu kod otvorenih klinastih VTO.

Pri analizi distribucije von Misesovih napona, najveća koncentracija uočena je na samoj ploči u odnosu na druge delove kompozita. Distribucija zadatih opterećenja na implantatu i kosti nije pokazala značajna odstupanja od onih koje postoje u literaturi (65,3% : 34,7%), mada Foux i sar.<sup>19</sup> i Carter i sar.<sup>20</sup> navode da kompozit ploča-kost pokazuje znatno fleksibilnije ponašanje koje se ne može tačno predvideti. Prva tri modela su potpuno ujednačena u distribuciji, odnos napona na kompozitu ploča-kost iznosi 64% prema 36%. Kod modela 4 i 5, što je i očekivano, ploča preuzima veće opterećenje, pa odnos dobijenih napona na ploči i kosti iznosi 69,6% prema 30,4%. Minimalno odstupanje u intenzitetu i distribuciji napona kod modela sa potpornim blokom, nevezano od vrste fiksacije, u prvi plan ističe njegov značaj.

Lom spoljašnjeg kortikalnog mosta ili tibijalnog platoa sreće se u gotovo 12% slučajeva, nepovoljno utiče na tok celokupnog lečenja i zahteva dodatnu fiksaciju preloma<sup>3, 8-10</sup>. Maksimalni von Misesovi naponi na kosti ustanovljeni su kod svih konfiguracija u posterolateralnom uglu osteotomijskog zjapa. Pritisni napon koji dovodi do loma kosti iznosi 133 – 295 MPa (200 + 36 MPa). Početne naprsline moguće su pri opterećenjima koja predstavljaju oko 30% njegove vrednosti<sup>21</sup>. Modeli sa potpornim metalnim blokom, nevezano od vrste fiksacije (modeli 1, 2 i 3), pokazali su veću rigidnost i pouzdanost u prevenciji mogućeg loma spoljašnjeg korteksa proksimalne tibije pri opterećenjima do 1 400 N. Ova opterećenja predstavljaju jednu do dve telesne težine i simuliraju ona koja se javljaju pri punom osloncu tokom 6 nedelja nakon osteotomije. Posmatrana sekvenca opterećenja ujedno je i najznačajnija za dalje kliničko ispitivanje<sup>22</sup>. Distribucija napona u proksimalnoj tibiji pri opterećenjima od 1 400 N i 2 100 N kod standardne T-ploče (slika 3) ukazuje na mogućnost loma spoljašnjeg korteksa, što ovu konfiguraciju čini nepouzdanom. Opterećenje od 2 100 N nastaje pri trčanju ili penjanju uz stepenice, što predstavlja 2 – 3 telesne težine čoveka od 65 do 87 kg<sup>22</sup>. Kod svih modela, a naročito kod modela bez potpornog bloka, prisutan je realni rizik od loma spoljašnjeg korteksa pri opterećenju od 2 100 N.

Najopterećeniji deo implantata lociran je na unutrašnjem radijusu, između horizontalnog i vertikalnog dela ploče. Korekcije radijusa na horizontalnom delu ploče mogu dodatno smanjiti napone u toj regiji. Model 4 predstavlja klasičan tip ploče-unutrašnjeg fiksatora kod koga su maksimalni

von Misesovi naponi u posmatranim tačkama ispoljili najveći porast u odnosu na konfiguracije sa metalnim blokom. Na unutrašnjoj strani ove ploče zabeleženi su naponi veći za 34,3% u odnosu na istu konfiguraciju ploče sa metalnim blokom. Dalja biomehanička ispitivanja potvrdiće potencijalni značaj kombinacije metalnog bloka i stabilnog ugla fiksacije u prevenciji loma spoljašnjeg korteksa tibije nakon osteotomije.

Maksimalni naponi na spoju ploče i zavrtnja kod svih modela dobijeni su na središnjem i zadnjem zavrtnju u proksimalnoj tibiji, kao i na najdistalnijem zavrtnju ispod same osteotomije. Najveći napon dobijen je na zadnjem proksimalnom zavrtnju, što je u skladu sa prenosom opterećenja duž unutrašnje ivice ploče i metalnog bloka kod takvih modela. Kod standardne T-ploče ustanovljena je koncentracija napona veća za 41,5% u odnosu na konfiguracije 2 i 3 sa stabilnim uglom fiksacije u ploči. Naponi na posteriornom proksimalnom zavrtnju istog modela za 46,5% veći su u odnosu na model 4, odnosno 54,8% u odnosu na model 1. Deformacije i/ili lom zavrtnja u proksimalnoj tibiji, njihovo razlabavljenje i posledični gubitak stabilnosti konstrukcije mogu se očekivati u slučaju upotrebe standardne T-ploče bez metalnog bloka.

U svojoj studiji metodom konačnih elemenata Blecha i sar.<sup>12</sup> koristili su standardnu T-ploču bez metalnog bloka, ustanovivši maksimalnu koncentraciju napona u nivou najproksimalnijeg zavrtnja ispod zone osteotomije. U našoj studiji najveće koncentracije napona ustanovljene su u zoni najdistalnijeg zavrtnja, što možemo pripisati njihovom ekscentričnom postavljanju. Najveći naponi na zavrtnjima zabeleženi su kod modela koji odgovara standardnoj T-ploči koju opisuju Blecha i sar.<sup>12</sup>. Kod modela sa stabilnim uglom fiksacije u proksimalnoj tibiji i potpornim blokom (2 i 3), nezavisno od tipa zavrtnja ispod zone osteotomije, uočena je redukcija napona od 78,1% u odnosu na model 5, odnosno 54,5% u odnosu na ploču-unutrašnji fiksator (model 4). Koncept stabilnog ugla fiksacije ispod osteotomije pri upotrebi metalnog bloka doveden je u pitanje.

Većina implantata koji se koriste kod otvorenih VTO podnose aksijalna opterećenja u srednjoj fazi oslonca, ali nisu u stanju da podnesu torziona opterećenja koja mogu dovesti do njihovog loma<sup>22</sup>. U ovoj studiji nije posmatrana distribucija napona pri dejstvu sila torzije, što možemo smatrati njenim nedosatakom.

### Zaključak

Standardna konfiguracija T-ploče bez potpornog metalnog bloka (model 5) nije pogodna za stabilizaciju otvorene klinaste osteotomije tibije. Primena metalnog potpornog bloka u zoni osteotomije ima veću opravdanost u odnosu na zavrtnje sa stabilnim uglom fiksacije u očuvanju spoljašnjeg korteksa tibije. Modeli T-ploče sa kombinacijom stabilnog ugla fiksacije i potpornog metalnog bloka (modeli 2 i 3) ostvaruju povoljniju distribuciju napona na kosti i implantatu što zahteva dalja biomehanička ispitivanja ovih konfiguracija.

## L I T E R A T U R A

1. *Wolcott M, Traub S, Efirid C.* High tibial osteotomies in the young active patient. *Int Orthop* 2010; 34(2): 161–6.
2. *Coventry MB.* Upper tibial osteotomy for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67(7): 1136–40.
3. *Hernigou P, Medevielle D, Debeyre J, Goutallier D.* Proximal tibia osteotomy for osteoarthritis with varus deformity. A ten to thirteen-year follow up study. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69(3): 332–54.
4. *Staubli AE, De Simoni C, Babst R, Lobenboffer P.* TomoFix: a new LCP-concept for open wedge osteotomy of the medial proximal tibia—early results in 92 cases. *Injury* 2003; 34(suppl 2): B55–62.
5. *Lobenboffer P, Agneskirchner J, Zoch W.* Open-wedge high tibial osteotomy with special medial plate fixator. *Orthopade* 2004; 33(2): 153–60.
6. *Naudie D, Bourne RB, Rorabeck CH, Bourne TJ.* The Install Award. Survivorship of the high tibial valgus osteotomy. A 10- to -22-year followup study. *Clin Orthop Relat Res* 1999; (367): 18–27.
7. *Koshino T, Murase T, Saito T.* Medial opening-wedge high tibial osteotomy with use of porous hydroxyapatite to treat medial compartment osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A(1): 78–85.
8. *Spahn G, Wittig R.* Primary stability of various implants in tibial opening wedge osteotomy: a biomechanical study. *J Orthop Sci* 2002; 7(6): 683–7.
9. *Stoffel K, Stachoniak G, Kuster M.* Open wedge high tibial osteotomy: biomechanical investigation of the modified Arthrex Osteotomy Plate (Puddu Plate) and the TomoFix Plate. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2004; 19(9): 944–50.
10. *Flamme CH, Kohn D, Kirsch L.* Primary stability of different implants used in conjunction with high tibial osteotomy. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119(7–8): 450–5.
11. *Franco V, Cernillo G, Cipolla M, Gianni E, Puddu G.* Osteotomy for osteoarthritis of the knee. *Curr Orthop* 2005; 19(6): 415–27.
12. *Blecha LD, Zambelli PY, Ramaniraka NA, Bourbon PE, Manson JA, Pioletti DP.* How plate positioning impacts the biomechanics of the open wedge tibial osteotomy; a finite element analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2005; 8(5): 307–13.
13. *Simon U, Augat P, Ignatius A, Claes L.* Influence of the stiffness of bone defect implants on the mechanical conditions at the interface—a finite element analysis with contact. *J Biomech* 2003; 36(8): 1079–86.
14. Standard specification for stainless steel bar and wire for surgical implants (special quality). Annual book of of ASTM standards. Philadelphia: ASTM; 1992. F138. 13.01:19–21.
15. *Black J, Hastings G.* Handbook of biomaterial properties. New York: Chapman & Hall; 1998.
16. *Kojić M, Slavković R, Zivković M, Grujović N.* PAK – Finite Element Program for Structural Analysis and Field Problems. Kragujevac: School of Mechanical Engineering; 1998. (Serbian)
17. *Hurwitz DE, Sumner DR, Andriacchi TP, Sugar DA.* Dynamic knee loads during gait predict proximal tibial bone distribution. *J Biomech* 1998; 31(5): 423–30.
18. *Stoffel K, Lorenz KU, Kuster MS.* Biomechanical considerations in plate osteosynthesis: the effect of plate-to-bone compression with and without angular screw stability. *J Orthop Trauma* 2007; 21(6): 362–8.
19. *Foux A, Yeadon AJ, Uthhoff HK.* Improved fracture healing with less rigid plates. A biomechanical study in dogs. *Clin Orthop Relat Res* 1997; (339): 232–45.
20. *Carter DR, Vasu R, Spengler DM, Dueland RT.* Stress fields in the unplated and plated canine femur calculated from in vivo strain measurements. *J Biomech* 1981; 14(1): 63–70.
21. *An YH, Draughn RA.* Mechanical Testing of Bone and the Bone–Implant Interface. New York, NY: CRC Press; 2000.
22. *Nelissen EM, van Langelaan EJ, Nelissen RG.* Stability of medial opening wedge high tibial osteotomy: a failure analysis. *Int Orthop* 2010; 34(2): 217–23.

Primljen 29. X 2010.  
Revidiran 17. I 2011.  
Prihvaćen 16. III 2011.



## Klasifikacije i scoring sistemi u dijagnostici, prognozi i lečenju krvarenja iz proksimalnog dela digestivnog trakta

### Classification and scoring systems used in diagnostics, prognosis and the treatment of proximal digestive tract bleeding

Daniela Benedeto-Stojanov\*, Aleksandar Nagorni\*, Goran Bjelaković\*,  
Gordana Petrović\*, Dragan Stojanov†, Nebojša Djenić‡

Klinički centar Niš, \*Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, †Centar za radiologiju,  
Niš, Srbija, ‡Vojna bolnica, Niš, Srbija

#### Ključne reči:

gastrointestinalne bolesti; želudac, ulkus; želudac, neoplazme; duodenum, ulkus; jednjak i želudac, variksi; dijagnostičke tehnike i procedure; lečenje.

#### Key words:

gastrointestinal diseases; stomach ulcer; stomach neoplasms; duodenal ulcer; esophageal and gastric varices; diagnostic techniques and procedures; therapeutics.

#### Uvod

Krvarenje iz proksimalnog dela digestivnog trakta jedno je od najčešćih hitnih stanja u medicini, sa godišnjom incidencijom od približno 50–150 bolesnika na 100 000 stanovnika u zapadnim zemljama<sup>1</sup>. Akutno krvarenje iz gornjeg segmenta digestivnog trakta razlog je za 1,5% svih urgentnih hospitalizacija u razvijenim zemljama. Kod osoba starijih od 60 godina najveći broj prijema zbog krvarenja posledica je dugotrajne upotrebe nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Hronično ili povremeno uzimanje NSAIL dovodi do oštećenja gastroduodenalne mukoze lokalnim i sistemskim efektima<sup>1</sup>. Smatra se da kortikopreparati ne povećavaju rizik od nastanka peptičkih ulceracija, sem ukoliko se ne koriste zajedno sa NSAIL, kada se rizik od nastanka ulkusa i krvarenja desetostruko povećava<sup>2</sup>.

Najčešći uzroci proksimalnog digestivnog krvarenja su: duodenalni (8–15%) i želudačni ulkus i erozije (35–50%),

ezofagitis (5–15%), varikoziteti jednjaka i želuca (10%), tumori želuca ili jednjaka (1%), Mallory-Weiss-ov sindrom (5–10%), vaskularne ektazije (5–7%). Gastroduodenalni ulkus i erozije odgovorni su za nastanak krvarenja u gotovo tri četvrtine slučajeva<sup>3,4</sup>.

Oko 20–30% bolesnika sa ulkusnom bolešću krvari najmanje jednom u toku evolucije bolesti<sup>2</sup>. Krvarenje može biti prvi i jedini simptom bolesti. Najčešće krvare duodenalni ulkusi zadnjeg zida bulbosa, dok su najobilnija krvarenja iz želudačnog ulkusa zadnjeg zida distalnog dela korpusa (grana leve gastrične arterije)<sup>4</sup>. Perforacije su češće kod duodenalnih ulkusa prednjeg zida bulbosa, koji je tanak i graniči se sa peritonealnom šupljinom<sup>4</sup>, kao i kod ulkusa male krivine želuca.

#### Klasifikacioni sistemi

Modifikovana Forrest-ova klasifikacija krvarećih ulkusa široko je prihvaćena za dijagnozu krvarenja i prognozi bolesti (tabela 1)<sup>2,5</sup>. Aktivno krvarenje (Forrest Ia i Ib) ima

Tabela 1

Modifikovana Forrest klasifikacija krvarećih ulkusa

Akutna hemoragija	
Forrest I a	arterijsko krvarenje u mlazu
Forrest I b	slivajuće krvarenje
Znaci nedavne hemoragije	
Forrest II a	vidljiv krvni sud (g = krvni sud < 2 mm, G = krvni sud > 2 mm)
Forrest II b	adherentni koagulum
Forrest II c	hematinom pokrivena lezija
Lezije bez aktivnog krvarenja	
Forrest III	nema znakova skorašnje hemoragije

visok rizik od nastavljanja kontinuiranog krvarenja. Stigmata krvarenja (Forrest IIa, IIb i IIc) nose rizik od recidiva krvarenja u različitim procentima (tabela 2) i imaju veći značaj za gastrični nego duodenalni ulkus.

nog statusa od 1–5 E na dan prijema prema Američkom udruženju anesteziologa (ASA). Modifikovani Blatchford skor dobija se sabiranjem ukupnog skora A i ukupnog skora B.

**Tabela 2**  
**Stigmata hemoragije i rizik od rekrvarjenja**

Stigmata hemoragije iz proksimalnog dela digestivnog trakta	Incidencija	Rekrvarjenje (%)
Aktivno krvarenje	8	85–100
Nekrvareći vidljiv krvni sud	17–50	18–55
Adherentni koagulum	18–26	24–41
Ostala stigmata	12–18	5–9
Bez stigmata	10–36	0

Bolesnici sa jednom epizodom ulkusnog krvarenja imaju doživotno dva puta veći rizik od nastanka recidiva krvarenja u odnosu na ostali deo populacije, dok bolesnici sa dve epizode krvarenja imaju više od 35% šansi da ponovo prokrvare<sup>6</sup>. Ulkusi koji su lokalizovani visoko na maloj krivini želuca ili na posteroinferiornom zidu bulbosa duodenuma imaju najveći rizik od rekrvarjenja.

#### Skoring sistemi

Objavljeno je više skoring sistema (koji obuhvataju uglavnom kliničke, biohemijske i endoskopske parametare) za predikciju kontinuiranog ili rekurentnog krvarenja. Ovo je od značaja u donošenju odluka o potrebi urgentnog endoskopskog lečenja.

Za predikciju potrebe endoskopske intervencije radi kontrole krvarenja Blatchford i sar.<sup>7</sup> koriste jednostavne kliničke i biohemijske parametre izražene numeričkim vrednostima (tabela 3). Rizični markeri su: povišene vrednosti serumske ureje, redukcija hemoglobina, pad sistolnog krvnog pritiska, porast brzine pulsa, pojava melene ili sinkope i evidentna hepatička ili srčana bolest. Ovaj skoring sistem može se koristiti za određivanje prioriteta među bolesnicima kojima je neophodan urgentni tretman.

Modifikovan Blatchford skor po Rochdale-u (tabela 4) kao parametre uzima starost bolesnika i gradiranje fizikal-

**Tabela 4**  
**Rochdale modifikacija Blatchford-ovog skora**

Kriterijumi	Skor
Starost (godine)	
> 50 < 60	1
> 60 < 70	2
> 70 < 80	3
> 80	4
ASA gradus	
Gradus 1	1
Gradus 2	2
Gradus 3	6
Gradus 4	8
Gradus 5	10

ASA – Američko udruženje anesteziologa

U cilju predikcije rekrvarjenja posle endoskopskog tretmana gornje gastrointestinalne hemoragije iz peptičkog ulkusa ili druge nevarikozne lezije sastavljen je Baylor Bleeding Score<sup>8,9</sup> (tabela 5). On je od pomoći kod bolesnika koji se intenzivno prate nakon endoskopije i omogućava identifikovanje bolesnika kod kojih je potrebna rana hirurška intervencija. Optimalni skor za predikciju rekrvarjenja baziran je na analizi ROC krive: preendoskopski skor  $\geq 6$ ; endoskopski skor  $\geq 5$ ; postendoskopski skor  $\geq 11$ .

**Tabela 3**

#### Blatchford skoring sistem 7

Rizični markeri na prijemu	Skor		
Urea u krvi (mmoL/L)			
> 6,5 < 8,0	2		
> 8,0 < 10,0	3		
> 10,0 < 25,0	4		
> 25	6		
Hemoglobin (g/L)			
muškarci	žene	muškarci	žene
> 12,0 < 13,0	> 10,0 < 12,0	1	3
> 10,0 < 12,0	.....	2	...
< 10,0	< 10,0	6	6
Drugi marker			
puls > 100 / min			1
melena			1
sinkopa			2
obolenje jetre			2
insuficijencija srca			2



Tabela 5

## Baylor Bleeding Score

Parametri	Bodovi
Godine starosti	
< 30	0
30–49	1
50–59	2
60–69	3
≥ 70	5
Broj udruženih bolesti	
0	0
1 ili 2	1
3 ili 4	4
≥ 5	5
Težina udružene bolesti	
nema	0
hronična	4
akutna	5
Mesto krvarenja	
nije zadnji zid bulbusa	0
zadnji zid bulbusa	4
Stigmata krvarenja	
nema	0
ugrušak	1
vidljiv krvni sud	3
aktivno krvarenje u toku endoskopije	5

Rockall skor sistem služi da identifikuje bolesnike sa rizikom od neželjenog ishoda nakon akutnog gornjeg gastrointestinalnog krvarenja<sup>10</sup>. Ovaj scoring sistem koristi kliničke kriterijume (starost, komorbiditet, šok), kao i endoskopske nalaze (dijagnoza, znaci akutnog i skorašnjeg krvarenja) (tabela 6). Ukupni skor računa se jednostavnim sabiranjem. Skor manji od 3 ima dobru prognozu. Skor veći od 8 nosi visoki rizik od mortaliteta<sup>11–13</sup>. Inicijalni Rockall score (A) obuhvata parametre bez endoskopskog nalaza, manje je prognostičke vrednosti, ali je koristan u praksi lekara prehospitalnog nivoa sa maksimumom poena od 7. Rockall score posle endoskopije (B) ima maksimum od 4 poena. Dalje praćenje bolesnika zavisi od kliničkog stanja i dijagnoze bolesti.

*Cedars-Sinai Medical Center Predictive Index* je scoring sistem koji omogućava procenu rizika od neželjenog ishoda kod bolesnika sa krvarenjem iz proksimalnog segmenta digestivnog trakta<sup>14, 15</sup>. Identifikovane su četiri varijabile koje utiču na rizik (tabela 7): ezofagogastroduodenoskopski nalazi, vreme nastanka krvarenja pre hospitalizacije, hemodinamski status, komorbiditet. Prediktivni indeks skor izračunava se sabiranjem poena EGD nalaza + poena za vreme + poena za hemodinamski status + poena za komorbiditet. Minimalni skor je 0, a maksimalni 11.

Tabela 7  
Cedars-Sinai Medical Center Predictive Index za hemoragiju iz proksimalnog segmenta digestivnog trakta

Parametri	Bodovi
EDG nalazi	
perzistentna gornja GI hemoragija	4
varikoziteti	4
gornji GI karcinom	4
ulkus sa vidljivim krvnim sudom	2
ulkus sa adherentnim koagulumom	2
ulkus sa tamnom bazom	1
erozije sa stigmatama nedavne hemoragije	1
angiodisplazija	1
ulkus bez stigmata nedavne hemoragije	0
Mallory-Weiss rascep, nekrvareći	0
erozivna bolest	0
normalan nalaz	0
Vreme nastanka simptoma	
≥ 48 h pre prijema	0
< 48 h pre prijema	1
u bolnici	2
Hemodinamski status	
stabilan	0
srednje stabilan	1
nestabilan	2
Komorbiditet	
0 ili 1	0
2	1
3	2
4 i više	3

GI – gastrointestinalna; EGD – ezofagogastroduodenoskopski

Tabela 6

## Rockall skor sistem

Varijabile	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Godine	< 60	60–79	> 80	
Šok	bez šoka TA > 100 mmHg puls < 100 otk./min	bez šoka TA > 100 mmHg puls > 100 otk./min	šok TA < 100 mmHg puls > 100 otk./min	
Komorbiditet	nema	nema	ishemijska bolest srca, srčana insuf, druge značajne bolesti	insuficijencija jetre, bubrežna insuficijencija, diseminovani malignitet
Dijagnoza	Mallory-Weiss	sve druge dijagnoze	GI malignitet	
Krvarenje	nema ili tamna baza		krvarenje, vidljiv krvni sud, adherentni koagulum, krv u gornjem GIT-u	

GIT – gornji gastrointestinalni trakt; TA – srednji arterijski pritisak

Slično autorima većine drugih scoring sistema, Barkun i sar.<sup>16</sup> objavili su svoju scoring šemu za predikciju prognoze bolesti. Oni su zaključili da starija dob, loš zdravstveni status ili komorbiditet, kontinuirano ili rekurentno krvarenje, sveža hematemeza ili hematohezijska i obilno krvarenje kod hospitalizovanih bolesnika (primljenih zbog drugih razloga, a ne zbog gornjeg gastrointestinalnog krvarenja) imaju lošu prognozu. Endoskopski faktori predikcije rekurentnog krvarenja su: predhodno aktivno krvarenje, major stigmata nedavne hemoragije (Forrest IIa i IIb), ulkus veći od 2 cm i lokalizacija ulkusa u odnosu na velike arterije.

Recidivantna ulkusna krvarenja javljaju se kod 10–25% slučajeva, uprkos efikasnoj endoskopskoj hemostazi, bez obzira na metodu lečenja. Još uvek je diskutabilno da li treba uvek raditi kontrolnu endoskopiju posle inicijalne hemostaze. Kontrolna endoskopija i ponovni tretman mogu biti od pomoći kod Forrest Ia, Ib i IIa ulkusa<sup>17</sup>. Ove bolesnike treba lečiti standardnom endoskopskom terapijom u kombinaciji sa intravenskim davanjem inhibitora protonske pumpe<sup>18</sup>.

#### Krvarenja iz varikoziteta jednjaka

Krvarenje iz varikoziteta jednjaka jedno je od najurgentnijih stanja u gastroenterologiji. Oko trećine svih bolesnika sa portnom hipertenzijom umire u toku prve epizode krvarenja. Zbog toga je neophodno poznavati faktore rizika za nastanak inicijalne varikozne hemoragije. Prognostički indeks za varikoznu hemoragiju koji je razvijen od strane *North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices (NIEC index)* čine tri varijabile: veličina varikoziteta, "red wale marks" i Child-Pugh klasifikacija funkcije jetre (tabela 8)<sup>19</sup>. Veliki varikoziteti, "red wale marks" na površini varikoziteta i teška insuficijencija jetre (Child-Pugh C) su faktori rizika od nastanka varikozne hemoragije.

i on determiniše prioritete za transplantaciju. Skor MELD koreliše sa rezidualnom funkcijom jetre, a izračunava se prema originalnoj formuli *Mayo Clinic* grupe:  $10 \{ 0,957 [\text{Ln serumski kreatinin (mg/dL)}] + 0,378 [\text{Ln (serumski bilirubin)}] + [\text{Ln (INR)}] + 0,643 \}$ .

MELD skorom može da se proceni rizik intrahospitalnog mortaliteta u grupi bolesnika sa cirozom jetre i ezofagealnim varikoznim krvarenjem<sup>29</sup>.

Veličina varikoziteta, teška hepatocelularna insuficijencija i rani recidiv hemoragije znatno pogoršavaju prognozu preživljavanja<sup>30</sup>.

#### Lečenje gastrointestinalnog krvarenja

Akutno krvarenje iz proksimalnog segmenta digestivnog trakta, zbog dramatične kliničke slike i potrebe za urgentnim terapijskim i dijagnostičkim procedurama, spada u red visokog prioriteta hospitalnog lečenja. Bolesnike treba smestiti u jedinicu intenzivne nege i odmah početi reanimaciju. Transfuziju krvi treba ordinirati ako je sistolni pritisak < 110 mmHg, ako postoji posturalna hipotenzija, ako je puls > 110/min, hemoglobin (Hb) < 8 g/dL, a u slučaju angine pektoris Hb < 10 g/dL.

Kod krvarenja iz peptičnog ulkusa treba uključiti inhibitore protonske pumpe, 80 mg intravenski u bolusu i nastaviti u kontinuiranoj infuziji 8 mg/h 72 h, a onda preći na oralne preparate inhibitora protonske pumpe<sup>31</sup>. Obustaviti NSA-IL/aspirin/klopidogrel i antikoagulantnu terapiju. Ako je pozitivan *H. pylori* (ureaza test) eradicirati ga trojnom terapijom. Ako nema aktivnog krvarenja, dozvoliti *per os* ishranu.

Kod bolesnika sa varikoznim krvarenjem treba pažljivo održavati krvni volumen u cilju održavanja hemodinamske stabilnosti, a Hb na oko 8 g/dL<sup>32</sup>. Obnavljanje celokupno izgubljene krvi može dovesti do povećanja portnog pritiska iznad bazičnog<sup>33</sup> i do većeg procenta rekrvarenja i

**Tabela 8**  
Child Pugh klasifikacija težine ciroze jetre<sup>19</sup>

Parametri	Bodovi		
	1	2	3
Encefalopatija	nema	gradus 1–2	gradus 3–4
Ascites	nema	blag/umeren	težak
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2–3	> 3
Albumini (g/dL)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Protr. vreme (sec)	<	4–6	> 6
INR	<	1,7–2,3	> 2,3

INR – international normalized ratio

Unutar dva meseca od prve epizode varikoznog krvarenja prokrvari još 30% bolesnika, a rizik od ranog rekrvarenja veći je kod bolesnika sa teškom hepatocelularnom insuficijencijom (Child Pugh C)<sup>20</sup>.

Prognoza i stepen preživljavanja bolesnika sa cirozom jetre i varikoznim krvarenjem zavise od težine insuficijencije jetre, koja se određuje Child-Pugh<sup>21</sup> i MELD skorom<sup>22–28</sup>. Child Pugh scoring sistem je široko prihvaćen za procenu prognoze bolesnika sa cirozom jetre, iako je formulisan pre više od 30 godina. Od nedavno koristi se "Model for the end-stage liver disease" (MELD), koji je bolji u predikciji mortaliteta bolesnika sa krajnjim stadijumom bolesti jetre

mortaliteta<sup>34</sup>. Transfuzija sveže smrznute plazme (SSP) i trombocita ordiniraju se kod bolesnika sa značajnom koagulopatijom i/ili trombocitopenijom. Trombocite treba održavati > 80 10<sup>9</sup>/L transfuzijom trombocita, a INR < 1,3 intravenskim davanjem vitamina K (20 mg) i sveže smrznute plazme. Davanjem glipresina intravenski, 2 mg na 6 sati, ili laktuloze *per os*, postiže se redovno crevno pražnjenje. U cilju profilakse bakterijske infekcije treba uključiti antibiotike kao što su norfloksacin, 400 mg oralno 2 puta dnevno 7 dana, ili ceftriakson, 1g dnevno intravenski. Razmatrati zaštitu vazdušnih puteva elektivnom intubacijom u slučajevima teškog nekontrolisanog krvarenja, teške encefalopatije, nesposobno-

sti da se održi saturacija kiseonika na 90%, kao i prevenciji aspiracione pneumonije.

Endoskopska terapija spada u prvu liniju lečenja krvarenja iz proksimalnog segmenta digestivnog trakta. Endoskopska terapija nevarikoznog krvarenja iz proksimalnog gastrointestinalnog trakta podrazumeva primenu termalne, injekcione, mehaničke ili kombinovane terapije. Termalna terapija može biti kontaktna: *heater* proba, multipolarna elektrokoagulacija i nekontaktna: lečenje laser i argon plazma koagulacijom. Injekciona terapija sprovodi se najčešće rastvorom adrenalina, 1:10 000, ređe se koriste prokoagulansi (fibrin, humani trombin), sklerozantna sredstva (etanolamin, 1% polidokanol), 98% alkohol. Mehanička terapija podrazumeva upotrebu hemoklipseva, band ligaciju, petlje, suture steplerom. Kombinovana terapija najčešće je injekciona sa termalnom ili injekciona sa mehaničkom terapijom.

Endoskopska terapija redukuje procenat krvarenja kod bolesnika sa ulceracijama Forrest Ia, Ib i IIa za oko 50%. Ipak, oko 20% ovih bolesnika i dalje krvari. Zbog toga bolesnike sa vidljivim krvnim sudom (Forrest IIa) ili adherentnim koagulumom (Forrest IIb) treba isto lečiti kao i bolesnike sa aktivnim krvarenjem. Ako i pored inicijalne hemostaze dođe do krvarenja, neophodno je ponoviti endoskopsku terapiju ili planirati hirušku intervenciju<sup>35</sup>. Izbor između hirurģije i ponovne endoskopske terapije trebalo bi da se bazira na postojećem komorbiditetu bolesnika i na karakteristikama ulkusa. Od 3–15% epizoda krvarenja leči se operativno. U tabeli 9 prikazane su situacije u kojima treba razmatrati hirurģku intervenciju.

matostatin, vapreotid) omogućava prolongiranu terapiju do 5 dana, kada je rizik od rekrvarjenja najveći. Endoskopska varikozna ligacija pokazala se kao bolja od skleroterapije u inicijalnoj kontroli ezofagealnog varikoznog krvarenja<sup>37</sup>. Endoskopska terapija krvarećih fundusnih gastičnih varikoziteta tkivnim lepkovima kao što su N-butil-cianoakrilat, izobutil 2-cianoakrilat ili trombin efikasnija je od sklerozacije ili ligacije jer se postiže bolja kontrola inicijalne hemoragije kao i manji stepen rekrvarjenja<sup>38, 39</sup>. Balon tamponada trebalo bi da se koristi kao privremena mera (maksimalno 24 h) kod bolesnika sa nekontrolisanim krvarenjem za koje se planira definitivna terapija (transjugularni intrahepatični portosistemski šant–TIPS ili endoskopska terapija). TIPS ili šant hirurģija indikovani su kod bolesnika kod kojih varikozna hemoragija ne može biti kontrolisana ili kod kojih se hemoragija ponovo javlja uprkos kombinovanoj farmakološkoj i endoskopskoj terapiji.

### Zaključak

Gastrointestinalno krvarenje je ozbiljan klinički problem, koji u najvećem broju slučajeva zahteva hospitalizaciju. Akutna gastrointestinalna krvarenja zbog dramatične kliničke slike i zahteva za urgentnim terapijskim i dijagnostičkim procedurama spadaju u red visokih prioriteta prehospitalnog i hospitalnog lečenja. Oko 80–85% gornjih gastrointestinalnih krvarenja spontano se zaustavlja i zahteva samo suporativnu terapiju. Ostalih 15–20% gornjih gas-

**Tabela 9**

#### Situacije u kojima treba razmatrati hirurģku intervenciju u zavisnosti od starosti bolesnika

Starost bolesnika < 60 godina	Starost bolesnika > 60 godina
Transfuzije > 8 jedinica / 24 h	Transfuzije > 4 jedinice za / 24 h
Dve epizode rekrvarjenja	Jedna epizoda rekrvarjenja
Neuspešna endoskopska terapija (nekontrolisano krvarenje u mlazu)	
Kontinuirano krvarenje	

Terapija akutne varikozne hemoragije podrazumeva kombinaciju farmakološke i endoskopske terapije. Farmakološka terapija je primarna kod varikozne hemoragije, čak i pre dijagnostičke ezofagogastroduodenoskopije, kada je dijagnoza varikozne hemoragije suspektna<sup>36</sup>. Korišćenje farmakoloških lekova sa malo sporednih efekata (oktreotid, so-

trointestinalnih krvarenja nastavlja se ili se razvija rekurventno krvarenje i ovi bolesnici predstavljaju visoko rizičnu grupu sa značajnim porastom stepena morbiditeta i mortaliteta. Rano određivanje stepena rizika na osnovu kliničkih i endoskopskih kriterijuma omogućava adekvatno lečenje ovih bolesnika.

### L I T E R A T U R A

1. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(3): 419–24.
2. Nagorni A. Ulcus disease. In: Ilić S. *Internal Medicine*. Niš: School of Medicine; 2004: 201–14 (Serbian)
3. Kohler B, Riemann JF. Upper GI-bleeding-value and consequences of emergency endoscopy and endoscopic treatment. *Hepatogastroenterology* 1991; 38(3): 198–200.
4. Quirk DM, Barry MJ, Aserkoff B, Podolsky DK. Physician specialty and variations in the cost of treating patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1997; 113(5): 1443–8.
5. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2(7877): 394–7.
6. Sung J. Current management of peptic ulcer bleeding. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(1): 24–32.
7. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356(9238): 1318–21.
8. Saeed ZA, Winchester CB, Michaletz PA, Woods KL, Graham DY. A scoring system to predict rebleeding after endoscopic therapy of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage, with a comparison of heat probe and ethanol injection. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(11): 1842–9.

9. Saeed ZA, Ramirez FC, Hepps KS, Cole RA, Graham DY. Prospective validation of the Baylor bleeding score for predicting the likelihood of rebleeding after endoscopic hemostasis of peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1995; 41(6): 561–5.
10. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38(3): 316–21.
11. Vreeburg EM, Tervee CB, Snel P, Rauws EA, Bartelsman JF, Meulen JH, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999; 44(3): 331–5.
12. Church NI, Palmer KR. Relevance of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for peptic ulcer haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(10): 1149–52.
13. Sanders DS, Carter MJ, Goodchap RJ, Cross SS, Gleeson DC, Lobo AJ. Prospective validation of the Rockall risk scoring system for upper GI hemorrhage in subgroups of patients with varices and peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3): 630–5.
14. Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Upper gastrointestinal hemorrhage clinical guideline - Determining the optimal hospital length of stay. *Am J Med* 1996; 100(3): 313–22.
15. Hay JA, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. *JAMA* 1997; 278(24): 2151–6.
16. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139(10): 843–57.
17. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(1): 62–7.
18. Chiu PW, Lam CY, Lee SW, Kwong KH, Lam SH, Lee DT, et al. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut* 2003; 52(10): 1403–7.
19. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(10): 2915–20.
20. Benedeto-Stojanov D, Nagorni A, Mladenović B, Stojanov D, Đenić N. Risk and causes of gastroesophageal bleeding in patients with liver cirrhosis. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(9): 1–5. (Serbian)
21. Testa R, Valente U, Rizzo D, Cagliaris S, Giannini E, Fasoli A, et al. Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(5): 559–63.
22. Samuel D. MELD–Na as a prognostic score for cirrhotic patients: Hyponatremia and ascites are back in the game. *J Hepatol* 2009; 50(4): 836–8.
23. Hofmann WP, Rädle J, Moench C, Bechstein W, Zeuzem S. Prediction of perioperative mortality in patients with advanced liver disease and abdominal surgery by the use of different scoring systems and tests. *Z Gastroenterol* 2008; 46(11): 1283–9. (German)
24. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangelis M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease-should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(11–12): 1079–89.
25. Samada Suarez M, Hernández Perera JC, Ramos Robaina L, Barroso Márquez L, González Rapado L, Cepero Valdés M, et al. Factors that predict survival in patients with cirrhosis considered for liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40(9): 2965–7.
26. Huo TI, Lin HC, Lee SD. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc* 2006; 69(5): 193–8.
27. Eun SH, Kim YS, Jang JY, Cheon YG, Kim YS, Cho YD, et al. Clinical usefulness of DeltaMELD to predict the survival of patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2006; 12(4): 530–8. (Korean)
28. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28(1): 110–22.
29. Benedeto-Stojanov D, Tasić T, Milanović J, Nagorni A. Prognostic indicators of survival in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. *Acta Medica Medianae* 1997; 36(2): 43–8. (Serbian)
30. Benedeto-Stojanov D, Nagorni A, Bjelaković G, Stojanov D, Mladenović B, Djenić N. The Model for the End-Stage Liver Disease and Child-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding. *Vojnosanit Pregled* 2009; 66 (9): 724–8
31. Nagorni A, Milanović J, Arsić R, Bjelaković G, Benedeto-Stojanov D. Pantoprazol in intravenous therapy of bleeding ulcer. In: Nagorni A, editor. *Diagnostics and treatment of digestive tract diseases associated with increased secretion of hydrochloric acid*. Nis: School of Medicine; 2005. p. 167–72. (Serbian)
32. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43(1): 167–76.
33. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology* 1986; 90(5 Pt 1): 1232–40.
34. Castañeda B, Morales J, Lionetti R, Moitinho E, Andreu V, Pérez-Del-Pulgar S, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001; 33(4): 821–5.
35. Nagorni A, Milanović J, Arsić R, Bjelaković G, Brzajčki V, Benedeto-Stojanov D, et al. The importance of urgent oesophagogastroduodenoscopy in patients with the upper gastrointestinal tract bleeding. *Internist* 2009; 1(1): 3–6. (Serbian)
36. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124(5): 1277–91.
37. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2(11): 526–35.
38. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001; 33(5): 1060–4.
39. Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 1010–5.

Primljen 23. III 2010.  
Revidiran 17. III 2011.  
Prihvaćen 01. IV 2011.



## Foreign body extraction through the rigid bronchoscopy

### Uklanjanje stranog tela uz pomoć rigidne bronhoskopije

Stanko A. Mrvić\*, Miloš Z. Milosavljević<sup>†‡</sup>, Dragan Stojković\*, Slobodan S. Milisavljević<sup>\*\*</sup>, Dragče Radovanović<sup>§</sup>, Slobodanka Lj. Mitrović<sup>†‡</sup>

Clinical Center „Kragujevac“, \*Department of General Thoracic Surgery, <sup>†</sup>Department of Pathology, <sup>§</sup>Department of General Surgery, Kragujevac, Serbia, <sup>‡</sup>Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

#### Abstract

**Introduction.** Foreign body aspiration into tracheobronchial tree represents an urgent condition at high level of risk. Etiology is different, and this condition is typical for all ages with highest incidence in pediatric population. **Case report.** A successful foreign body removal (partial denture) in a 34-year old man was presented. Radiography and computerized tomography of the chest showed a foreign body localized at the level of the right bronchus including the right middle lobe bronchus. By the use of rigid bronchoscopy, a foreign body was visualized and mobilized from the segmental bronchus in the first act, and then completely extracted. **Conclusion.** Efficient diagnostics and extraction are imperative for the aspirated foreign body preventing life-threatening complications.

**Key words:** foreign bodies; bronchi; diagnosis; therapeutics; bronchoscopy.

#### Apstrakt

**Uvod.** Aspiracija stranog tela u traheobronhijalno stablo predstavlja urgentno stanje visokog rizika. Etiologija je različita, a pojava je karakteristična za sve uzraste sa najvećom incidencijom u pedijatrijskoj populaciji. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo uspešno uklanjanje aspiriranog stranog tela (parcijalne proteze) kod muškarca, u životnom dobu od 34 godine. Radiografija i kompjuterizovana tomografija (KT) ukazivali su na strano telo lokalizovano u nivou desnog bronha sa penetracijom u bronh za srednji režanj. Primenom rigidne bronhoskopije strano telo je vizualizovano, u prvom aktu mobilisano iz segmentnog bronha, a zatim potpuno ekstrahovano pri ekspirijumu. **Zaključak.** Efikasna dijagnostika i uklanjanje su imperativ u lečenju aspiriranog stranog tela, čime se sprečava nastajanje komplikacija opasnih po život.

**Ključne reči:** strana tela; bronhusi; dijagnoza; lečenje; bronhoskopija.

#### Introduction

Foreign body (FB) aspiration into the tracheobronchial tree is an urgent condition at high level of risk. It is typical for all ages, and most common in pediatric population. In 2006 in USA, there were 4,100 mortal outcomes, because of the incidental ingestion or inhalation of food and objects that resulted in obstruction of airways<sup>1</sup>. Efficient diagnostics and FB extraction are imperative in the treatment providing less mortality and morbidity. In this paper we presented successful FB removal by the rigid bronchoscopy use in a 34-year old male.

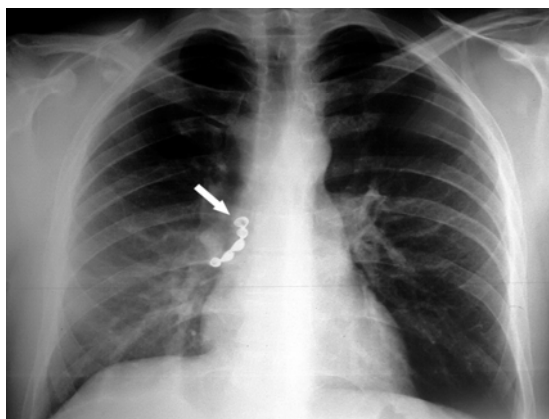
#### Case report

A 34-year old male was hospitalized because of injuries in a fight. Physical examination verified an expiratory stridor over the right hemithorax, right periorbital hematoma and lip

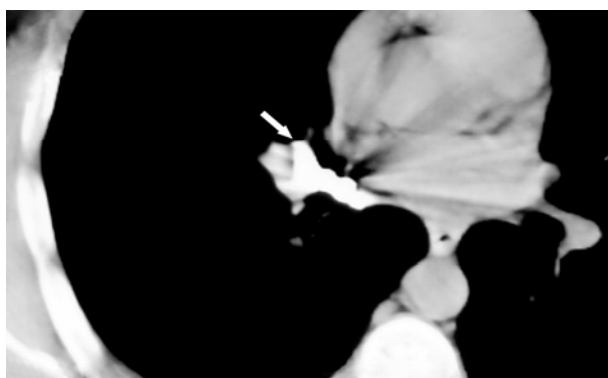
cuts. Auscultation over the right lung showed lower breathing sound, and the presence of wheezing over the right down lung field.

Chest radiography (Figure 1) showed a nontransparent shadow of metal intensity of the size about 40 × 10 mm. Radiography showed that it corresponded to FB (partial denture), localized in the right major bronchus and included in the segmental bronchus. Computerized tomography (CT) (Figure 2) of the chest visualized less transparency of the lung parenchyma at the level of the middle lobe. At the window for mediastinum, at the level of the right bronchus and towards the bronchus for the middle lobe, the presence of a metal FB was confirmed corresponding to the partial denture by its shape. In the remaining parts of the thorax the findings were clear.

Other clinical and laboratory findings were within the referral limits.

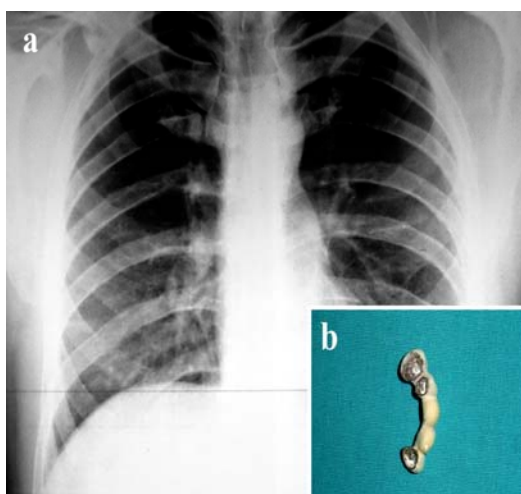


**Fig. 1 – Anterior-posterior chest radiograph showed a partial denture (arrow) in the right hilum**



**Fig. 2 – CT of the chest showed a partial denture (arrow) in the right major bronchus**

After finishing diagnosticall procedures, council of doctors made a decision to extract FB by the use of rigid bronchoscopy. The patient was intravenously brought into general anesthesia with ventilation through a rigid bronchoscope where the Hopkins's telescopic system was placed. After visualization, FB together with the bronchoscope, with application of forceps was moved out of the segmental bronchus to trachea. A complete extraction of the denture (Figure 3) was done in expiration, with the patient ready to cooperate.



**Fig. 3 – a) Chest radiograph after a denture removal  
b) The extracted partial denture**

No complications were observed in a postsurgery period and after 2 days the patient was discharged in a good condition.

### Discussion

Aspirated FB can have organic and anorganic derivation. Regardless the age, organic FB have been more common. In children, the most often are fruits and leguminous plants (nuts, hazelnuts, beans, peas, cereals); in adults, food and bone pieces. The most common aspirated FB of anorganic derivation in pediatric population have been beads, coins, toy parts and school tackles, and in adults they are tablets and teeth parts.

FB aspiration is an accidental event among children with high incident rate of morbidity and mortality. About 75–85% of cases are under 15 years of age, and most often under 3 years of age<sup>2</sup>, which is explained by fast psychomotor development, inadequate dentition and undeveloped act of swallowing<sup>3</sup>. FB aspiration appears rarely in adults, most often during dental interventions, with mentally disordered people, people with neurological disorders or due to drug and alcohol abuse<sup>4</sup>. The right bronchus is usually involved in adults due to the anatomical configuration.

Medical examination shows atypical findings, and it depends on nature, size, localization and the time FB spends in tracheobronchial tree. When they are larger, they can cause sudden death, while smaller usually remain in lower parts of the tracheobronchial tree, giving the poorer or richer clinical picture. The most often described symptoms are coughing, wheezing, expiratory stridor and weakened breathing sound. Complete diagnostics and removal of FB should be done in the shortest possible time, which sometimes could be complicated after the first spontaneous shocking asphyxia attack has gone, and appearance of a latent stadium when the symptoms reveal another respiratory disease<sup>5</sup>.

FB extraction could be made harder by localization and kind of FB, lack of adequate instruments, as well as inexperience of the doctors<sup>6</sup>. Special problem is extraction of organic FB that has been performed a couple of times, due to forceps destruction. Incomplete and or untimely extraction, granulation tissue formation or postobstructive infection followed by recurrent bronchopneumonia, lung abscess, hemoptysis or empyema. Removal of the left parts of FB is even harder due to bad visualization caused by bleeding and increased saliva excretion.

Thoracotomy has been indicated at patients with increased risk. Interventional radiological methods, such as Fogarty balloon catheter, were used rarely, due to high level of risk for rupture o the bronchus wall or lowering of the FB into lower tree parts<sup>7</sup>.

The application of rigid bronchoscopy with different dimension forceps is, in general, the therapeutical standard for safe removal of aspirated FB anesthesia, which significantly decreases appearance of post-instrumental edema. Dimensions of a bronchoscope used for extraction are determined in accordance with a patient's age, while dimen-



sions of the forceps depend on the size of FB. In cases of hardened intubation, the primary method used is direct laryngoscopy, and if a patient is willing to cooperate, local application of anesthetics is possible in the area of upper laryngeal nerves and over the mucous membrane of the bronchial tree<sup>8</sup>.

In our case, due to the size and kind of FB, the safest method applied was rigid bronchoscopy under the general intravenous anesthesia with ventilation through a rigid bronchoscope. This method enabled adequate access of telescopic system and forceps, as well as simple extraction of the den-

ture. Apart from that, rigid bronchoscopy was selected because of the origin of FB and efficient suction in case of massive bleeding during intervention<sup>9</sup>.

### Conclusion

Imperative in aspirated FB removal is the efficient diagnostics and extraction thus preventing life-threatening complications. In the case when FB is big and of irregular shape, a reliable and safe method is rigid bronchoscopy under general anesthesia.

### R E F E R E N C E S

1. National Safety Council, Research and Statistics Department. Injury Facts 2008 Edition. Itasca, Ill: National Safety Council; 2008; 8: 14–5.
2. *Babarloo F, Veyckemans F, Francis C, Bieltlot MP, Rodenstein DO.* Tracheobronchial foreign bodies: presentation and management in children and adults. *Chest* 1999; 115(5): 1357–62.
3. *Fernández Jiménez I, Gutiérrez Segura C, Álvarez Muñoz V, Peláez Mata D.* Foreign body aspiration in childhood. Review of 210 cases. *An Esp Pediatr* 2000; 53(4): 335–8. (Spanish)
4. *Yılmaz A, Akkaya E, Damadoglu E, Gungor S.* Occult bronchial foreign body aspiration in adults: analysis of four cases. *Respirology* 2004; 9(4): 561–3.
5. *Friedman EM.* Tracheobronchial foreign bodies. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33(1): 179–85.
6. *Umapathy N, Panesar J, Whitehead BF, Taylor JF.* Removal of a foreign body from the bronchial tree: a new method. *J Laryngol Otol* 1999; 113(9): 851–3.
7. *Arndt GA, Kranner PW, Rusy DA, Love R.* Single-lung ventilation in a critically ill patient using a fiberoptically directed wire-guided endobronchial blocker. *Anesthesiology* 1999; 90(5): 1484–6.
8. *Jenkins K, Wong DT, Correa R.* Management choices for the difficult airway by anesthesiologists in Canada. *Can J Anaesth* 2002; 49(8): 850–6.
9. *Marquette CH, Martinot A.* Foreign body removal in adults and children. In: *Bolliger CT*, editor. *Interventional bronchoscopy*. Basel: Karger; 2000. p. 96–107.

Received on January 26, 2010.  
Accepted on February 25, 2010.



## Adult human case of toxocariasis with pulmonary migratory infiltrate and eosinophilia

### Toksokarijaza kod odrasle osobe sa migratornim plućnim infiltratom i eozinofilijom

Djordje Považan\*, Mirna Djurić\*, Vera Uzurov-Dinić†,  
Dušan Lalošević‡, Vesna Lalošević§, Svetozar Sečen†, Anika Považan\*

\*Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; †Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia; ‡Pasteur Institute, Novi Sad, Serbia; §University of Novi Sad, Faculty of Agriculture, Novi Sad, Serbia

#### Abstract

**Introduction.** Toxocariasis is a zoonosis which is in Serbia characterized with a very high infection rate of dogs and excessive contamination of the soil with the eggs of *Toxocara canis*, the agent of the disease. *Toxocara*-induced infections have in recent years been established in a few hundreds of children, but toxocariasis has rather rarely been diagnosed in adults. **Case report.** We reported toxocariasis (*visceral larva migrans*) in an adult, manifested by migratory pulmonary infiltrates and positive serological test finding to *Toxocara*. **Conclusion.** Human toxocariasis is a rare disease in adults, therefore it should be considered in adult patients presented with eosinophilia and migratory pulmonary infiltrates.

#### Key words:

toxocariasis; lung diseases; diagnosis, differential; eosinophilia; fluorescent antibody technique; adult.

#### Apstrakt

**Uvod.** Toksokarijaza je zoonoza koja se u Srbiji karakteriše vrlo visokom stopom infekcije pasa i jako kontaminiranim zemljištem jajima parazita *Toxocara canis*, uzročnika bolesti. Poslednjih godina dokazane su infekcije ovim uzročnikom kod više stotina dece, međutim, kod odraslih osoba, toksokarijaza se veoma retko dijagnostikuje. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo toksokarijazu (*visceral larva migrans* – VLM) kod odrasle osobe koja se manifestovala migratornim plućnim infiltratima i pozitivnim serološkim analizama prema *Toxocara canis*. **Zaključak.** Humana toksokarijaza je retko oboljenje kod odraslih osoba, pa na nju treba misliti kod bolesnika sa eozinofilijom i migratornim plućnim infiltratima.

#### Ključne reči:

toksokarijaza; pluća, bolesti; dijagnoza, diferencijalna; eozinofilija; fluorescentna antitela, tehnika; odrasle osobe.

#### Introduction

Toxocariasis is a well-known parasitic zoonosis caused by *Toxocara canis*, with the soil transmission cycle which includes dogs and other canis as natural hosts and many mammals and birds as paratenic or transport hosts. Toxocariasis is present in nearly 100% of the dog population in Serbia, due to transplacental infection of puppies and climate conditions suitable for embryonation of *Toxocara ova* in the soil, especially in urban places and children playgrounds<sup>1,2</sup>. The major route of transmission to humans is through the ingestion of embryonated *ova* from the soil. As in other regions with a temperate climate, in Serbia toxocariasis has been diagnosed mostly in children, as visceral and rarely ocular involvement<sup>3-5</sup>. However, in adults

toxocariasis has obscure symptoms and in Serbia it has been extremely rarely confirmed, mostly in its ocular form<sup>5</sup>. Migratory eosinophilic pneumonia induced by the visceral larva migrans in adults is not a common manifestation of toxocariasis, motivating us to report the case of a 20-year the female patient.

Although most human infections are asymptomatic, two well-defined clinical syndromes are classically recognized: *visceral larva migrans* and *ocular larva migrans*. Additional two less severe syndromes have also been described one mostly in children (covert toxocariasis), and the other prevailing in adults (common toxocariasis)<sup>6-8</sup>. The diagnosis is established on the basis of laboratory findings of excessive eosinophilia, particularly the finding of specific antibodies to *Toxocara* in blood. Exceptionally polymorphic clinical pres-

entation makes the clinical diagnosis of toxocariasis difficult, so the diagnostic algorithm should be strictly applied<sup>9</sup>.

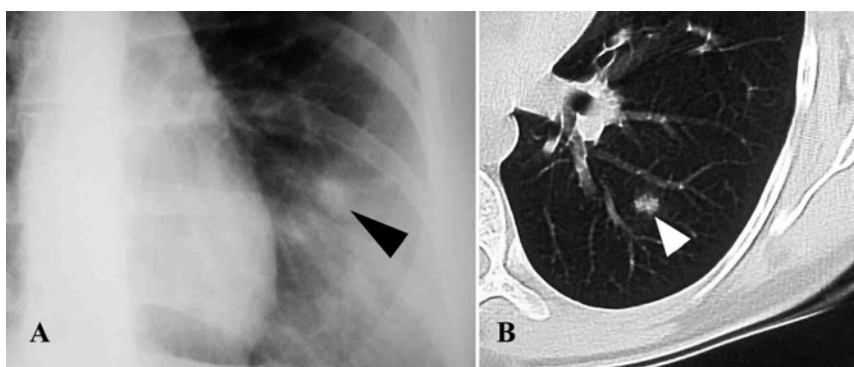
We reported case of an adult toxocariasis with pulmonary involvement, the diagnosis difficult to establish.

### Case report

In 2006, a 20-year old female patient was admitted to the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina (IPDV) in Sremska Kamenica, Serbia, with a few months long history of symptoms, including occasional subfebrile body temperatures, fatigue, hyperhidrosis and bilateral lung lesions seen on chest computerized tomography (CT) finding, accompanied with persisting eosinophilia in the blood. Due to these symptoms, the patient visited the doctor several times and had total blood count analyses. Having performed CT screening of the chest to more accurately enlighten the morphology of lung lesions seen on the chest radiography, the patient was referred to the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina (IPDV).

On admission, the patient was conscious, oriented, subfebrile, without cardiac disease, with a slightly enlarged lymph node on the left neck, complaining about fatigue and excessive sweating, free of cough or skin lesions. The anamnestic data revealed the patient came from the country and had puppy pets.

The chest radiography finding was presented with an excessively marked bronchovascular contour and a tiny, roundish, inhomogeneous lesions partially in the intermediary and lower lung portions bilaterally and one infiltrate on the left basal field (Figure 1). The CT finding obtained immediately prior to admission was presented with roundish, unclearly delineated to the periphery, inhomogeneous, hyperdense lesions of 6–8 mm in the diameter, localized on the left, in the projection of the basal and the Fowler's segment. The finding suggested micronodular infiltrative lesions were involved in these localizations, and one infiltrate over 1 cm on the left (Figure 1).



**Fig. 1 – A) The patient's chest radiography; B) computerized tomography scan on admission, the largest infiltrate (arrowhead)**

The following blood test findings were obtained: erythrocyte sedimentation rate was 20/35, C-reactive protein (CRP) level < 6 mg/L, and white blood count (WBC)  $5.3 \times 10^9/L$ , with 18% of eosinophils, and immunoglobulin levels of IgA 4.4 g/L, IgM 3.6 g/L, IgG 13.1 g/L. The tuberculin

and virological tests were negative. The sputum and catheter biopsy samples examined for *Mycobacterium tuberculosis* by smear and by culture were negative. Bacteriological findings of the nose and throat swab samples, as well as the sputum ones were negative, as well. The cytological sputum analysis recurrently suggested the presence of eosinophil granulocytes. The stool assay for parasite eggs and larvae was negative.

Lung function tests were normal, and the bronchial challenge with carbachol was negative, as well. Blood gas analyses at rest and on exertion of 80 W were normal. Allergy examination by a prick test revealed no hypersensitivity to examined standard inhalant allergens.

Ultrasound (US) scanning of the upper abdomen showed the liver approximated 151 mm in diameter, with a homogeneous structure, and the pancreas, spleen and gall bladder were normal, as well.

The bronchoscopy finding was normal, and all the histological samples (catheter biopsy and transbronchial biopsy) taken from the left lung in the course of bronchoscopy had normal features, excluding the presence of few eosinophils. Bronchoalveolar lavage (BAL) of the middle lobe revealed the increased presence of eosinophils (24%), with 64% macrophages, 8% lymphocytes and 4% segmented neutrophils.

To better enlighten discrete lung lesions, a control CT screening of the chest was performed three weeks later, revealing infiltrative migratory lesions of an altered localization and density as compared to those seen in the former CT finding.

Due to enlarged cervical lymph nodes and as recommended by the hematologist, magnetic resonance (MR) imaging of the neck and endocranium was performed, revealing cervical lymphadenomegaly (enlarged nuchal lymph nodes bilaterally with the largest diameter of 12.8 mm, as well as the supraclavicular ones on the right, reaching 11.8 mm in diameter), without pathological lesions in the endocranium.

A high percentage of eosinophils (17%) persisted in blood. Taking into account the age of the patient, laboratory

and chest CT findings, the diagnosis of the hypereosinophilic syndrome and eosinophilic pneumonia was established.

Corticosteroid therapy (prednisone 30 mg per day) was initiated resulting in a complete radiological regression and eosinophil count reduction in ten days. The patient's general

condition was satisfactory, but elevated eosinophil counts in the peripheral blood persisted. After a 6-month corticosteroid treatment, eosinophil count was normalized (5% of eosinophils), so corticosteroids were discontinued. But, as the eosinophil count increased to 28% as soon as the corticosteroid treatment had been discontinued (Figure 2), corticosteroids were reintroduced into the treatment to include daily prn doses of 30 mg per day.

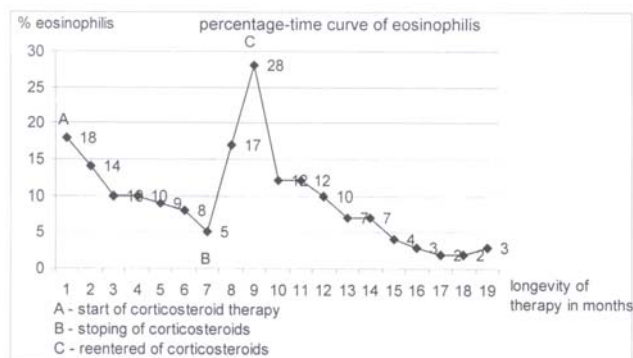


Fig. 2 – Eosinophilia: course and levels with and without corticosteroid therapy

To enlighten the etiology of persisting eosinophilia, additional analyses were performed: antistreptolysin titre, antiechinococcal antibodies, antinuclear, antimitochondrial, antithyroid, antiparietal, anti-smooth muscle and anticardiac antibodies, and they were negative. Complement 3 (C<sub>3</sub>) and complement 4 (C<sub>4</sub>) findings were normal, too. The ultrasound (US) and hormone findings of the thyroid were normal, as well. The cytological finding of the bone marrow sample was presented with an elevated percentage (15%) of eosinophil cells. The repeat examinations of the stool and perianal print samples revealed no eggs of intestinal parasites. The assay for eosinophils of the nose secretion sample established 300 eosinophils per low magnification microscopic field.

Cytological analysis of the sputum and nose secretion sample, and the histological assay of the transbronchial biopsy sample established the presence of eosinophils, accompanied with an increased percentage of eosinophils in the BAL and bone marrow sample and eosinophilia in blood suggest idiopathic hypereosinophilic syndrome with pulmonary involvement.

At the end, the indirect immunofluorescent test for toxocariasis in the serum was significantly positive, in the titre of 1 : 80 in the course of corticosteroid treatment.

A team of experts including a pulmonologist, hematologist, parasitologist and an immunologist, indicated that the treatment with low-dose prednisolone accompanied with a further follow-up of the patient, should also include an antihelminthic drug (albendazole in the dose of 15 mg/kg/body mass over 30 days), establishing the final diagnosis: Toxocariasis, *Pneumonia eosinophilica*, *Eosinophilia persistens*.

At subsequent controls the patient was free of symptoms, with normal eosinophil count in blood, without patho-

logical lesions in radiography, and the negative finding of the immunofluorescent test for toxocariasis was achieved after two years.

## Discussion

Migratory pulmonary infiltrates, eosinophilia in blood and bronchial exudate and positive serology suggested the diagnosis of toxocariasis in our patient. After the hospital treatment and a long-term outpatient treatment and control, a regression of eosinophilia and negative serological assay two years later, strongly confirmed the diagnosis of the classical *larva migrans* syndrome caused by *Toxocara canis*. A long diagnostic procedure in our patient was due to a great rarity of toxocariasis in adult population in Serbia. So far, just a few cases of ocular involvement in adults have been registered<sup>5</sup>, in contrast to a great number of cases in children with diverse clinical manifestations<sup>2</sup>.

The infection of children is easy to explain. The georal transmission, especially in children with geophagia, is well-known. In adult patients without risky behavior, with good hygienic standards, the *Toxocara* infection is possible by ingestion of infected meat of other paratenic hosts. Meat as a source of infection has been mentioned in the literature. Serological investigations in Britain have shown that the pig serves as a paratenic host for *Toxocara canis*, with 4.5% of pigs having antibodies against *Toxocara canis*<sup>10,11</sup>. Seroepidemiological studies throughout the world have shown the most common prevalence of the general population is 2%–7% in moderate climate, but significantly higher in tropical regions. In spite of numerous studies in this field performed in Serbia, we lack accurate data, but it has been well established that toxocariasis is a rare disease in adulthood<sup>9</sup>.

Parasitic infections may induce pulmonary eosinophilia and pulmonary lesions, so it is necessary to have a good knowledge on inducing agents of pulmonary eosinophilia, its manifestations, diagnostic approach and treatment<sup>12</sup>.

Toxocariasis is one of the inducing agents of eosinophilic lung infiltrates. A study carried out in Korea reports 102 patients with pulmonary infiltrates diagnosed by CT screening of the chest who also had a positive serological finding in toxocariasis and blood eosinophilia. On the control chest CT finding, 35% of the patients had migratory infiltrates, and 48% of them were presented with regression of pulmonary lesions<sup>13</sup>. Computerized tomography chest screening provides a better morphological presentation of pulmonary lesions, so we apply this imaging technique as other authors. Our reported patient also had migratory infiltrates seen on the control chest CT finding, as described in this case report. Migratory nodular lesions were also seen on the control CT finding in a 30-year old male patient with eosinophilia and a positive serological finding of *Toxocara canis*<sup>14</sup>.

The relevance of an elevated percentage of eosinophils in the BAL fluid has also been recognized by the authors from Osaka, who reported a 38-year old female patient with the symptoms of cough, blood eosinophilia, lung infiltrates and 94% of eosinophils in the BAL fluid, while we found 24%. The diagnosis of visceral *larva migrans* (VLM) was

made on the basis of the positive results in the enzyme-linked immunosorbent assay for *Toxocara canis*, supported by the clinical symptoms and laboratory findings<sup>15</sup>.

The relevance of chest CT screening and BAL analysis has also been recognized by Polish authors who reported a 32-year old patient with *Toxocara* infection. The diagnosis was confirmed by serological tests with anti-*Toxocara canis* antibodies, bronchial lavage and chest CT scan with disseminated lung lesions<sup>16</sup>.

Toxocariasis is one of the inducing agents of eosinophilia in the peripheral blood and eosinophilic infiltrates in an organism. The authors from Israel report that many cases may be diagnosed just as hypereosinophilia syndrome in case the serological test with *Toxocara* is not applied<sup>17</sup>. It was the case in our patient who, despite the applied corticosteroid treatment developed an increase and persistence of eosinophils, indicating a larger-scale investigations including an immunofluorescent assay which confirmed toxocariasis. There is no doubt it is crucial to establish an accurate diagnosis, requiring a good knowledge of diagnostic algorithm for eosinophilia. Due to an activated immunoinflammatory reaction, our patient developed enlarged lymph nodes of the neck.

The diagnosis of larval migrans is usually done by immunodiagnostic methods<sup>18</sup>.

Serological tests with *Toxocara* are recommended in patients with pulmonary infiltrates of unknown etiology<sup>13</sup>, and the diagnosis of VLM is established by positive serological findings for *Toxocara canis*, together with the clinical symptoms and laboratory findings<sup>14-16</sup>.

Having obtained a significantly positive indirect immunofluorescent test finding of toxocariasis in serum in our patient, we introduced albendazole in the treatment. The authors from Osaka reported an adult patient with VLM and pulmonary infiltrates, with histologically established eosinophilic pneumonia persisting for seven weeks prior to introducing the antihelminthic therapy with albendazole<sup>15</sup>, that was also the case in our patient in whom all blood findings did not regain normal levels before albendazole had been applied.

The duration of the treatment with albendazole, which is diversely approached, is also analyzed by the authors who report a 42-year old patient with fever, productive cough, dyspnea, ground glass opacities mainly in the upper and middle lung fields on chest radiography. The symptoms dis-

appeared on antibiotic treatment, but eosinophilia persisted, so the investigations were, as in our case, extended and *Toxocara canis larva migrans* was diagnosed. Four-week albendazole treatment was applied, but as eosinophilia reoccur after one month discontinuation, the treatment was prolonged for additional eight weeks<sup>19</sup>.

Numerous studies investigated undesirable side effects of albendazole. Some authors, however, recognize its efficacy without side effects for the treatment of toxocariasis in children<sup>20</sup>. Jevtić et al.<sup>21</sup> analyze a long-term treatment with high albendazole doses in patients with cystic echinococcosis, establishing significantly elevated transaminase levels in serum, which in most patients regain to normal in six months. New efficient drugs of this group should therefore be discovered<sup>21,22</sup>.

The clinical forms are non-specific but frequent and varied (neurological, ophthalmologic, pulmonary, cutaneous and sometimes rheumatological)<sup>23</sup>. The following skin manifestations have been described in patients with toxocariasis: chronic urticaria, chronic pruritis and eczema. In many cases, these skin manifestations appear as sole symptoms of the disease, developing after antihelminthic treatment<sup>7</sup>. Ocular toxocariasis is usually a unilateral disease and the authors report a 71-year old female patient with ocular toxocariasis of the left eye and unilaterally deteriorated sight and strabism, pointing out the exposure to pets – dogs and cats, as risk factors for *Toxocara infection*<sup>8</sup>.

Our patient had cervical lymphadenopathy, which was resolved after the applied treatment. It correlates with a case report of a 7-year old boy with toxocariasis reporting that the initial corticosteroid cotreatment succeeded by thiabendazole resulted in a regression of lymphadenopathy and normalization of a total blood and eosinophil count<sup>24</sup>. It is therefore suggested that infection with *Toxocara canis* should be considered in cases with generalized lymphadenopathy accompanied with fever, hepatosplenomegaly and eosinophilia.

## Conclusion

We reported a case of visceral *larva migrans* in an adult patient with migratory pulmonary infiltrates and positive serology. Due to a prolonged diagnostic management of our patient, we emphasize this little known zoonosis in adult patients which should be considered in case of eosinophilia and pulmonary infiltrates.

## REFERENCES

1. Kulišić Z, Pavlović I, Milutinović MJ, Aleksić-Bakrač N. Intestinal parasites of dogs and role of dogs in epidemiology of larva migrans in the Belgrade area. *Helminthologia* 1998; 35(2): 79–82.
2. Lalosević D, Gebauer E, Malenković M. The role of toxocariasis in the etiology of hypereosinophilic syndrome in children. *Med Pregl* 1993; 46(11–12): 434–7. (Croatian)
3. Lalosević D, Oros A, Lalosević V, Knezević K, Knezević S, Božić K, et al. Manifestations of visceral and ocular symptoms of toxocariasis in a 6-year-old boy. *Med Pregl* 2001; 54(Suppl 1): 51–3. Croatian.
4. Lalosević D, Radulović S, Mićović Z, Misita V. Identification of *Toxocara canis* larvae in ocular granuloma. *Vojnosanit Pregl* 1994; 51(3): 242–4.
5. Stanković-Babić G, Zlatanović G, Djordjević-Jocić J, Kostovska V, Čekić S. Ocular toxocariasis - A case report. *Acta Fac Med Naiss* 2007; 24(3): 121–4.
6. Rubinsky-Elefant G, Hirata CE, Yamamoto JH, Ferreira MU. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Ann Trop Med Parasitol* 2010; 104(1): 3–23.

7. *Ganignet B, Piarroux R, Aubin F, Millon L, Humbert P.* Cutaneous manifestations of human toxocarasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(6): 1031–42.
8. *Stanković-Babić G, Zlatanović G, Dorđević-Jocić J, Kostovska V, Cekić S.* Ocular toxocarasis: a case report. *Acta Fac Med Naiss* 2007; 24(3): 121–4.
9. *Lalošević D, Lalošević V.* Toxocarisa – larva migrans in humans and animals. Belgrade: Zadužbina Andrejević; 2008. p. 1–105.
10. *Hebigh AB, Lind P, Nansen P.* Visceral larva migrans: migratory pattern of *Toxocara canis* in pigs *Int J Parasitol* 1999; 29(4): 559–65.
11. *Stevenson P.* *Toxocara* and *ascaris* infection in British pigs: a serological survey. *Vet Rec* 1979; 104(23): 526–8.
12. *Chitkara RK, Krishna G.* Parasitic pulmonary eosinophilia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27(2): 171–84.
13. *Yoon YS, Lee CH, Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH,* et al. Impact of toxocarasis in patients with unexplained patchy pulmonary infiltrate in Korea. *J Korean Med Sci* 2009; 24(1): 40–5.
14. *Hisamatsu Y, Ishii H, Kai N, Amemiya Y, Otani S, Morinaga R,* et al. Case of toxocarasis showing migratory nodular shadows with halos. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008; 46(5): 420–4. (Japanese)
15. *Inoue K, Inoue Y, Arai T, Nawa Y, Kashiva Y, Yamamoto S,* et al. Chronic eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans. *Intern Med* 2002; 41(6): 478–82.
16. *Kuziemski K, Jassem E, Mierzejewska E, Goljan J, Slominski JM.* Lung manifestation of visceral larva migration syndrome due to *Toxocara canis* infection. *Pneumonol Alergol Pol* 1999; 67(11–12): 554–7.
17. *Sayar D, Mazilis A, Kassem E, Klein A.* Toxocarasis as a cause of hypereosinophilia. *Harefuah* 2009; 148(1): 14–6, 89. (Hebrew)
18. *Ishiyama S, Ono K, Rai SK, Uga S.* Method for detecting circulating *Toxocara canis* antigen and its application in human serum samples. *Nepal Med Coll J* 2009; 11(1): 9–13.
19. *Takamatsu K, Sumitani M, Nanjyou S, Nishijima M, Syoji S, Takifuji N,* et al. Case of *Toxocara canis* larva migrans cured by additional treatment with albendazole. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008; 46(10): 836–41.
20. *Saporito L, Scarlata F, Colomba C, Infurnari L, Giordano S, Titone L.* Human toxocarasis: a report of nine cases. *Acta Paediatr* 2008; 97(9): 1301–2.
21. *Jevtić M, Mikić D, Arsić-Komljenović G, Stanković N, Ristanović E, Sjenčić G,* et al. Adverse effects of long term, continual administration of high doses of albendazole in the treatment of echinococcal disease. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(7): 539–44. (Serbian)
22. *Mikić D, Jevtić M, Arsić-Komljenović G, Ristanović E, Stanković N, Sjenčić G,* et al. Impossibility of the treatment of inoperable liver multicystic echinococcosis due to adverse reactions to antihelminthics. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(10): 833–9. (Serbian)
23. *Degouy A, Menat C, Aubin F, Piarroux R, Woronoff-Lemsi MC, Humbert P.* Toxocarasis. *Presse Med* 2001; 30(39–40 Pt 1): 1933–8.
24. *Szczerpański T, Sońta-Jakimczyk D, Janik-Moszan A, Olejnik I.* Generalized lymphadenopathy as initial presentation of toxocarasis in a seven-year-old boy. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(8): 717–8.

Received on January 27, 2010.

Revised on May 4, 2010.

Accepted on May 10, 2010.





## Plantarna fibromatoza i Dupuytren-ova kontraktura kod adolescenta

### Plantar fibromatosis and Dupuytren's contracture in an adolescent

Jelena Nikolić\*, Zlata Janjić\*, Dragan Momčilović\*, Srdjan Ninković†, Vladimir Harhai†

Klinički centar Vojvodine, \*Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, †Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Novi Sad, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod.** Fibromatoze predstavljaju širok spektar benignih, lokalno proliferativnih oboljenja fibroblasta. Dupuytren-ova bolest predstavlja benigno proliferativno oboljenje palmarne fascije koje se najčešće javlja kod odraslih u 4. i 5. deceniji života. Ledderhose-ova bolest ili plantarna fibromatoza je plantarni ekvivalent Dupuytren-ove bolesti, i najčešće se javlja kod muškaraca srednjeg i starijeg doba, obično bilateralno, u vidu zadebljanja u predelu svoda stopala. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo 19-godišnjeg mladića koji se javio na pregled hirurgu plastičaru zbog kontrakture 5. prsta desne šake, u dobi od 16 godina primetio je potkožni čvorić u dlanu, u nivou metakarpofalangealnog zgloba 5. prsta desne šake. Godinu dana kasnije prst je počeo da se savija. Pri pregledu uočeno je da ima i tumefakt na svodu stopala. Istu promenu na stopalu imali su otac i očeva majka. Magnetna rezonancija stopala i biopsija tumefakta potvrdili su sumnju u plantarnu fibromatozu. Klinički pregled šake ukazao je na jasnu sliku Dupuytren-ove bolesti sa pretendinoznim zadebljanjem nad tetivama pregibača 5. prsta i deficitom ekstenzije u proksimalnom interfalangealnom (PIP) zglobovima. Na dorzumima PIP zglobova uočeni su Garrod-ovi čvorići. Bolesnik je odbio hirurško lečenje promene na stopalu, ali se odlučio za hiruršku korekciju kontrakture 5. prsta. **Zaključak.** Bez obzira na karakterističnu pojavu Dupuytren-ove i Ledderhose-ove bolesti kod starije populacije treba imati na umu mogućnost udružene pojave ovih formi fibromatoza u ranijem, adolescentnom periodu, posebno kod bolesnika sa pozitivnom porodičnom anamnezom.

#### Ključne reči:

kontraktura, dipitrenova; fibroblasti; šaka; stopalo; adolescenti; hirurgija, rekonstruktivna, procedure.

#### Abstract

**Background.** Fibromatosis represents a wide group of benign, locally proliferative disorders of fibroblasts. Dupuytren's disease is a benign proliferative disease of palmar aponeurosis which usually affects adults between 40 and 60 years of age. Ledderhose's disease or plantar fibromatosis is plantar equivalent of Dupuytren's disease most often affecting middle-aged and older men, usually bilateral, represented with painless nodule in the medial division of plantar fascia. **Case report.** We presented a 19-year old adolescent that turned to a plastic surgeon complaining to his small finger contracture. He noticed palmar thickening with nodule over the metacarpophalangeal joint of small finger of his right hand when he was 16 years old. A year later a finger started to band. During physical checkup we noticed plantar nodule that also had his father and grandmother. Magnetic resonance and tumor biopsy confirmed a suspicion on plantar fibromatosis – Ledderhose's disease. Clinical exam of the hand clearly led to a conclusion that the patient had Dupuytren's contracture with pretendinous cord over the small finger flexor tendons and lack of extension of proximal interphalangeal (PIP) joint. On the extensor side of the PIP joints there were Garrod's nodes. The patient refused surgical treatment of plantar tumor, but agreed to surgical correction of finger contracture. **Conclusion.** Despite the fact that Dupuytren's disease and plantar fibromatosis are diseases of adults, the possibility of conjoint appearance of these forms of fibromatosis in adolescent period of life should be kept in mind especially in patients with strong genetic predisposition.

#### Key words:

dupuytren contracture; fibroblasts; hand; foot; adolescent; reconstructive surgical procedures.

#### Uvod

Ledderhose-ovu bolest (*Morbus Ledderhose*) ili plantarnu fibromatozu prvi put je uočio Dupuytren 1832. godine kod pojedinih bolesnika sa Dupuytren-ovom kontrakturom.

Izolovan slučaj bez palmarne fibromatoze opisao je Madelung 1875. godine, dok nemački hirurg Georg Ledderhose 1897. godine daje detaljan opis ove bolesti kao posebnog kliničkog entiteta<sup>1,2</sup>. Opisuje je kao benignu proliferaciju fibroblasta čije je ishodište plantarna fascija. Ledderhose-ova

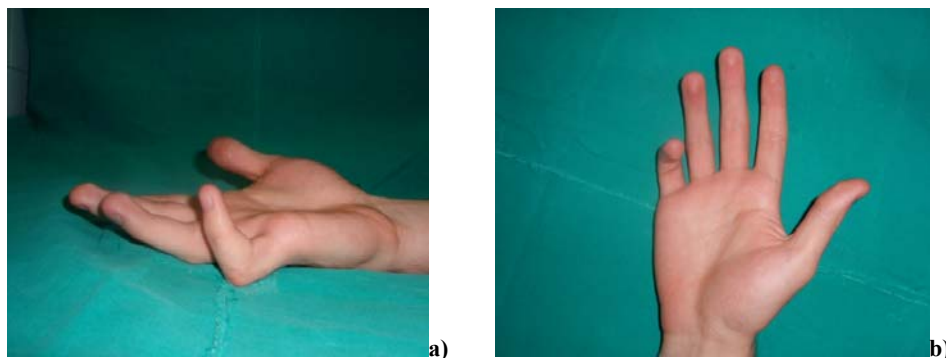
bolest sreće se kod osoba srednjeg i starijeg životnog doba i to deset puta češće kod muškog pola. Prezentuje se u vidu spororastućeg, obično bezbolnog potkožnog čvora najčešće lokalizovanog u medijalnom segmentu svoda stopala. Oboljenje se javlja bilateralno u svega 25% slučajeva i daje kontrakturu prstiju kod samo ¼ obolelih, obično u kasnijem životnom dobu<sup>3</sup>. Dupuytren-ova kontraktura predstavlja proliferativnu fibrodisplaziju palmarne aponeuroze i digitalnih fascijalnih elemenata, progresivnog je toka i vodi kontrakturi zahvaćenih prstiju sa ozbiljnim poremećajem funkcije obolele šake. Oboljenje se obično javlja u srednjem životnom dobu, sa najvećom incidencijom u 5. deceniji i značajno češće kod muškog pola. Globalna prevalencija Dupuytren-ove kontrakture kod bele rase je 3–6%, sa najvećom prevalencijom u Skandinaviji, odnosno među stanovništvom Keltskog porekla<sup>4,5</sup>. Oboljenje ima jasnu naslednu komponentu kod 10–30% obolelih<sup>6</sup>. Klinički se prezentuje promenama u dlanu i prstima koje su često bilateralne. Promene u dlanu prezentuju se čvorićima, uvlačenjima kože, distorzijom palmarnih brazdi i vrpčastim pretendinoznim zadebljanjima palmarne fascije. Patološke promene na prstima prezentuju se izolovanim čvorićima, trakastim zadebljanjima i kontrakturama zglobova. Hueston<sup>7</sup> 60-ih godina XX veka ukazao je da pojedini činioci pogoduju nastanku ove kontrakture, te su objedinjeni pod nazivom Dupuytren-ova dijateza. Tu spadaju, pre svega, dijabetes i epilepsija. U literaturi srećemo i radove koji ukazuju na još nedovoljno dokazanu vezu između Dupuytren-ove kontrakture i alkoholizma, traume šake, hroničnih oboljenja jetre, pušenja<sup>8–11</sup>. Poznato je da druge fibroproliferativne promene mogu biti udružene sa Dupuytren-

ativno oboljenje. Obično su to mlade osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom, uglavnom bilateralno ispoljenom bolešću, sa zahvaćenom kožom i ektopičnim promenama na prstima. Ipak, Dupuytren-ova kontraktura u dečjem i adolescentnom uzrastu veoma je retka, što nas je i navelo da prikazemo bolesnika sa palmoplantarnom fibromatozom udruženo sa fibroznim čvorićima na dorzumima PIP zglobova<sup>4</sup>.

### Prikaz bolesnika

Bolesnik star 19 godina, javio se na pregled hirurgu plastičaru zbog kontrakture 5. prsta desne šake. Naveo je da je potkožni čvorić u predelu proksimalne falange nad tetivom pregibača 5. prsta primetio pre tri godine, odnosno sa 16 godina. Od tada se prst postepeno savija bez mogućnosti potpunog opružanja. Prilikom razgovora sa hirurgom o eventualnim promenama na stopalima i penisu, s obzirom na postavljenu sumnju da je u pitanju fibromatoza, bolesnik je dao podatak da ima i čvorić na stopalu koji ga ne zabrinjava. Čvorić na svodu levog stopala ima od rođenja, postepeno je rastao, bezbolan je i ne pričinjava mu nikakve smetnje. Rekao je da sličnu izraslinu na svodu stopala u porodici imaju otac i očeva majka. Niko od njemu poznate rodbine nema kontrakture prstiju šake.

Fizikalnim pregledom verifikovano je pretendinozno zadebljanje nad tetivom pregibača 5. prsta leve šake u vidu vrpce koja se pružala od metakarpofalangealnog (MCP) zgloba do sredine medijalne falange prsta. Palpirana su zadebljanja sa ulnarne i radijalne strane 5. prsta do nivoa distalnog interfalangealnog (DIP) zgloba. Bio je prisutan deficit



Sl. 1 – Dupuytren-ova kontraktura petog prsta  
a) kosi medijalni snimak; b) anteroposteriorni snimak

ovom kontrakturom, kada o njima govorimo kao o ektopičnim promenama. Ektopične promene udružene sa Dupuytren-ovom kontrakturom pre svega su fibrozni čvorići na dorzalnoj strani proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova prstiju šaka (*knuckle pads*, *Garrod's nodes*), zatim plantarna fibromatoza (*Ledderhose's disease*) koja se sreće kod 5–20% bolesnika sa Dupuytren-ovom kontrakturom i Peyronie-jeva bolest, odnosno fibrozno zadebljanje tunike albugineje, kavernoznog tela penisa koje se sreće veoma retko. Dakle, termin Dupuytren-ova dijateza obično se koristi za bolesnike koji imaju jaku predispoziciju za ovo degenera-

ekstenzije u PIP zglobu od 90° (slika 1, a i b). Palpiran je i jasno ograničen potkožni čvorić promera 1 cm, proksimalno od drugog MCP zgloba u dlanu. Nalaz na drugim prstima leve šake i na desnoj šaci bio je uredan. Na dorzumu PIP zgloba 4. prsta desne šake i 5. prsta leve šake uočeni su zadebljali čvorići koji bi klinički odgovarali Garrod-ovim čvorovima (slika 2). Na svodu levog stopala prema medijalnoj ivici inspekcijom uočen je solitaran potkožni tumefakt dimenzija 5 × 3 cm, čvršće konzistencije, fiksiran za podlogu, koža nad promenom nije imponovala infiltrisano. Nije bilo funkcionalnih smetnji na stopalu (slika 3).

Sl. 2 – Garrod-ovi čvorići (*knuckle pads*)

Sl. 3 – Plantarna fibromatoza

Imajući u vidu klinički nalaz koji je upućivao na fibromatozu sa slikom Dupuytren-ove kontrakture i suspektom plantarnom fibromatozom urađena je magnetna rezonancija (MR) stopala i nakon toga i inciziona biopsija tumora (slika 4, a–c). Nalaz MR ukazivao je na relativno jasno ograničenu

tohistološkog pregleda uzorka standardnim bojenjem nakon inciziona biopsije tumora na stopalu ukazivao je na fibromatozu. S obzirom na to da je bolesnik bio bez subjektivnih tegoba i da nije želeo da operiše promenu na stopalu, predloženo je dalje praćenje od strane hirurga plastičara.

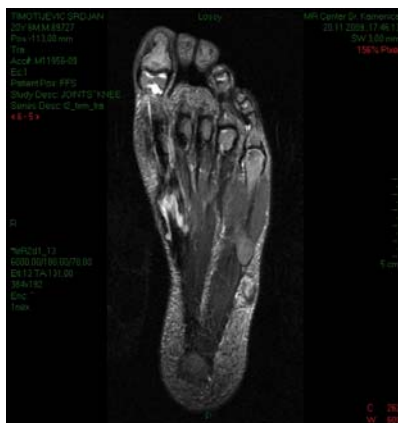
Kontraktura 5. prsta šake operisana je u regionalnoj anesteziji (aksilarni blok), pri čemu je urađena parcijalna fasciektomija patološki izmenjene palmarne aponeuroze u dlanu i fibroznih traka 5. prsta. Intraoperativni nalaz ukazivao je na longitudinalno pretendinozno zadebljanje nad tetivom pregibača 5. prsta u dlanu koje se nastavljalo centralnom trakom u prstu do nivoa sredine medijalne falange. Bila su izražena fibrozna zadebljanja fascijalnih struktura prsta sa nejasno definisanim lateralnim i retrovaskularnim trakama obotrano. Fibrozno tkivo značajno je infiltrisalo kožu prsta u nivou proksimalne falange i oko PIP zgloba. Izolovano zadebljanje aponeuroze bez kontrakture prsta uočeno je i nad MCP zglobov indeksa, i, potom, resecirano. Postoperativni tok proticao je bez komplikacija (slika 5).



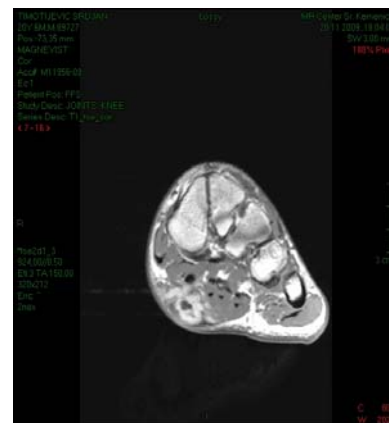
Sl. 5 – Postoperativni nalaz šest meseci nakon parcijalne fasciektomije kod Dupuytren-ove kontrakture šake



a



b



c

Sl. 4 – Magnetna rezonancija stopala sa plantarnom fibromatozom  
a) sagitalni T2 tse snimak; b) transverzalni T2 tirm snimak; c) koronalni T1 tse snimak

tumorsku formaciju stopala veličine  $27 \times 16 \times 42$  mm u projekciji distalnog dela plantarne aponeuroze čiji integritet je narušavao. Promena je bila nehomogene strukture, većinom T2 hiperintenzna, T1 signala intenziteta mišića, najvećim delom dobro vaskularizovana, u inferiornim aspektima sa većim sadržajem fibroznog tkiva, nalegala je na fleksorne mišiće koje je delom obuhvatala. Koža je bila umereno podignuta i nije bila zahvaćena patološkim procesom. Nalaz pa-

## Diskusija

Fibromatoze (*fibromatosis*) predstavljaju širok spektar lokalno infiltrativnih patoloških procesa koji se karakterišu proliferacijom fibroblasta udruženom sa prekomernom produkcijom kolagena. Palmarna i plantarna fibromatoza najčešće su forme fibromatoze. Obe forme mogu da se jave kod istog bolesnika, mogu da budu bilateralne, udružene sa dru-

gim kliničkim promenama kao što su Garrod-ovi čvorići na šakama, Peyronie-jeva bolest penisa, sklonosti ka formiranju keloida.

Dupuytren-ova kontraktura predstavlja sporo progredirajući fibroproliferativni proces palmarne aponuroze šake. Oboljenje se najčešće javlja između 40. i 60. godine kod muškaraca, odnosno oko 60. do 70. godine života kod žena. Karakteristična je polna predispozicija kod muškog pola koja se prema podacima iz literature kreće od 2 : 1 do 10 : 1<sup>12</sup>. Pojava Dupuytren-ove kontrakture kod dece i adolescenata veoma je retka. U literaturi nalazimo sporadične prikaze ove bolesti u dečjem uzrastu na šta ukazuje i studija Urbana i sar.<sup>13</sup> iz 1996. godine. Nema preciznih podataka o prevalenciji Dupuytren-ove kontrakture u adolescenskom uzrastu. U našem prikazu bolesnik je prvi put uočio nodus nad tetivom pregibača 5. prsta sa 16 godina. Rana pojava bolesti često je povezana sa drugim ektopičnim manifestacijama fibroproliferativnih procesa: na penisu, dorzumima šaka, stopalima. Garrod-ovi čvorovi (*knuckle pads*) obično se javljaju ranije od pretendinoznih zadebljanja u dlanu što je bio slučaj i sa prikazanim bolesnikom<sup>14</sup>. Kod 3% bolesnika sa Dupuytren-ovom kontrakturom može se očekivati i pojava Peyronie-jeve bolesti što kliničkim pregledom našeg bolesnika nije ustanovljeno<sup>15</sup>. Bitno je naglasiti da se u literaturi sreće mali broj opisa Dupuytren-ove kontrakture kod dece i adolescenata i da su mnogi od ovih slučajeva diskutabilni, s obzirom na to da se prema opisu često može zaključiti da se radi o kamnodaktiliji ili ularnoj devijaciji<sup>16</sup>.

Garrod-ovi nodusi predstavljaju retko, benigno, nodularno zadebljanje kože na dorzumu PIP zglobova prstiju šake. Prvi put ih u literaturi srećemo u Garrod-ovim opisima iz 1904. godine<sup>17</sup>. Prevalencija ovih čvorića kod bolesnika sa Dupuytren-ovom kontrakturom kreće se oko 15% u najvećem broju serija. Ovi fibrozni čvorići lokalizovani najčešće na dorzumu PIP zglobova prstiju šaka češće se uočavaju kod muškog pola, kao i ostale ektopične lezije udružene sa Dupuytren-ovom kontrakturom. Hueston je prikazao da je 75% bolesnika sa recidivom Dupuytren-ove bolesti imalo i Garrod-ove čvoriće na prstima, dok je taj broj bio znatno manji, oko 20%, kod bolesnika kod kojih se bolest nije ponavljala nakon operacije. Ovakav nalaz naveo je na zaključak da su ektopične lezije udružene sa težim formama Dupuytren-ove bolesti i da ukazuju na veći proliferativni potencijal. Isto tako, ovi čvorići mogu se javiti i kod bolesnika koji nemaju Dupuytren-ovu kontrakturu, kao što su u našem slučaju otac i baka prikazanog bolesnika kod kojih je bila prisutna plantarna fibromatoza i Garrod-ovi čvorovi na prstima. Podaci iz literature ukazuju na verovatno autozomno dominantni način nasleđivanja sa različitom penetrantnošću gena<sup>18</sup>. I u našem prikazanom slučaju jasno je prisutna nasledna komponenta u porodici oca obolelog mladića. Ovi nodusi mogu biti deo kliničke slike i drugih sindroma, kao što je, veoma redak, Bart-Pumphrey sindrom kod koga je pojava Garrod-ovih čvorića udružena sa leukonihijom, oštećenjem sluha i hiperkeratozom<sup>19</sup>. Isto tako, opisana je i genska mutacija koja dovodi do epidermolitičke palmoplantarne keratodermije udružene sa Garrod-ovim čvorićima<sup>20</sup>. U literaturi srećemo i opis pseudočvorića (*pseudo-knuckle pads*), kod

adolescenta sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem. U tom radu opsesivno je žvakanje PIP zglobova prstiju koje je dovelo do formiranja čvorića na zglobovima, koji mogu da imitiraju prave Garrod-ove čvoriće<sup>21</sup>.

Plantarna fibromatoza ili Ledderhose-ova bolest smatra se plantarnim ekvivalentom Dupuytren-ove kontrakture. Etiologija plantarne fibromatoze, kao i Dupuytren-ove kontrakture, nije poznata, ali je veća incidencija uočena kod bolesnika sa hiperlipidemijom, dijabetesom, hroničnim oboljenjima jetre i epilepsijom<sup>22</sup>. Gudmundsson i sar.<sup>23</sup> u randomiziranoj studiji koja je obuhvatila 1 297 muškaraca i 868 žena posmatrali su u kojoj meri zanimanje i navike u ponašanju utiču na incidenciju Dupuytren-ove kontrakture. Studija je pokazala da se fibromatoza češće javlja kod osoba sa visokim nivoima glukoze u krvi, niskom telesnom masom, kod dugogodišnjih pušača i fizičkih radnika. Anamnestički podaci dobijeni od našeg bolesnika ne ukazuju na rizične oblike ponašanja s obzirom na to da je mladić student, ne radi teške fizičke poslove, nema dijabetes, ni druga hronična oboljenja i nije pušač. Jasan mehanizam nasleđivanja se, prema studiji Alusija i sar.<sup>24</sup> uočava kod 13% bolesnika. Sammarco i sar.<sup>25</sup> u svom istraživanju uočavaju samo jedan slučaj familijarne plantarne fibromatoze u seriji od 18 bolesnika sa plantarnom fibromatozom i prema tome zaključuju da je familijarna fibromatoza veoma retka. Graells Estrada i sar.<sup>26</sup> u svom radu ukazuju na autozomno dominantan način nasleđivanja plantarne fibromatoze. U našem prikazu čvor istih karakteristika i lokalizacije na stopalu imaju i otac bolesnika i očeva majka što ide u prilog ovoj tvrdnji o naslednom faktoru kao jednom od ključnih elemenata za nastanak plantarne fibromatoze.

Diferencijelnodijagnostički dolaze u obzir različiti benigni i maligni procesi kao što su: fibrosarkom, plantarni fasciitis, stenoza tenosinovitis, neurofibrom, osteom, kalcinoza, burzitis, tarzalni tunnel sindrom, mukoidne ciste, melanom i drugo, te je neophodno uraditi biopsiju promene i patohistološki pregled. Incizionna biopsija čvora kod prikazanog bolesnika potvrdila je klinički postavljenu sumnju na fibromatozu. Radiološka dijagnostika, tj. MR stopala može da pomogne u postavljanju dijagnoze i omogućiti hirurgu adekvatno planiranje operacije u odnosu na proširenost promene<sup>27, 28</sup>. Hirurški tretman plantarne fibromatoze, ekscizija iste sa širokom fasciektomijom, povezan je sa značajnim morbiditetom i često visokom stopom recidiva, te rezultat ovakvog lečenja najčešće nije adekvatan<sup>29-32</sup>. Sve studije ukazuju na visok stepen recidiva nakon hirurške ekscizije promene. Studija Fetsch-eta i sar.<sup>31</sup> koja je obuhvatila dečji i preadolescentni uzrast palmoplantarne fibroze ukazuje na stopu recidiva od 84%, i rizik od višestrukog recidiva od 42%. Nekada se hirurški tretman kombinuje sa postoperativnom zračnom terapijom i hemioterapijom kako bi se sprečilo dalje recidiviranje čvora<sup>32, 33</sup>. Upravo iz ovog razloga hirurško lečenje sprovodi se samo kada promena izaziva značajne subjektivne smetnje bolesnika.

### Zaključak

Dupuytren-ova kontraktura i plantarna fibromatoza predstavljaju benigne proliferativne procese koji mogu uzrokovati značajan invaliditet kod bolesnika. Prisutnost jednog

oboljenja uvek treba da pobudi sumnju na eventualnu udruženost sa drugim patološkim procesima, te je uvek neophodno detaljno pregledati bolesnika u smislu ektopičnih manifestacija fibroproliferativnog procesa ili eventualne udruženosti sa pojedinim sindromima. Pored činjenice da je Dupuytren-ova kontraktura pre svega oboljenje srednjeg i

starijeg životnog dobi, ne treba zanemariti mogućnost da se javi i kod bolesnika mlađeg, odnosno adolescentne dobi, kada se najčešće radi o Dupuytren-ovoj dijatezi. Prisustvo proliferativnog procesa na stopalu zahteva sprovođenje kompletne dijagnostike kako bi se isključili maligni procesi i omogućilo adekvatno lečenje bolesnika.

## L I T E R A T U R A

1. Dupuytren G. Lecons orales de clinique chirurgicale, faites à l'Hôtel-Dieu de Paris. Paris: Germer-Baillière; 1832; 5: 473–82.
2. Ledderhose G. Zur Pathologie der Aponeurose des Fusses und der Hand. Arch Klin Chir 1897; 55: 694–712.
3. Wheelless CR III, Van der Baumbede J. Ledderhose Disease: plantar fibromatosis. Wheelless Textbook of Orthopedics; 2010. Available from: [www.wheelsonline.com/ortho/ledderhose\\_disease\\_plantar\\_fibromatosis](http://www.wheelsonline.com/ortho/ledderhose_disease_plantar_fibromatosis) [cited 2010 June 17].
4. Early P. Population studies in Dupuytren's contracture. J Bone Joint Surg 1962; 44B: 602–13.
5. Hueston JT. The incidence of Dupuytren's contracture. Med J Aust 1960; 2: 999–1002.
6. James JIP. The genetic pattern of Dupuytren's disease and idiopathic epilepsy. In: Hueston JT, Tubiana R, editors. Dupuytren's disease. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985. p. 94–9.
7. Hueston JT. Dupuytren's contracture. Edinburgh: E and S Livingstone; 1963.
8. Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. Postgrad Med J 2005; 81(957): 425–8.
9. Skoog T. Dupuytren's contracture with special reference to its aetiology and improved surgical treatment, its occurrence in epileptics. Note on knuckle pads. Acta Chir Scand 1948; 139(suppl 96): 1–190.
10. Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. J Am Acad Dermatol 2000; 43(1 Pt 1): 1–16.
11. Burge P, Hoy G, Regan P, Milne R. Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. J Bone Joint Surg Br 1997; 79(2): 206–10.
12. Wilbrand S, Ekblom A, Gerdin B. The sex ratio and rate of reoperation for Dupuytren's contracture in men and women. J Hand Surg Br 1999; 24(4): 456–9.
13. Urban M, Feldberg L, Janssen A, Elliot D. Dupuytren's disease in children. J Hand Surg Br 1996; 21(1): 112–6.
14. Gonzalez SM, Gonzalez RI. Dupuytren's disease. West J Med 1990; 152(4): 430–3.
15. Leclercq C. Clinical presentation. In: Tubiana R, Leclercq C, Hurst LC, Badalamente MA, Mackin EJ, editors. Dupuytren's disease. London: Martin Dunitz Ltd; 2000. p. 79–94.
16. Stepić N, Novaković M. Dupuytren's contracture. Belgrade: LION; 2009. (Serbian)
17. Garrad AE. Concerning Pads upon the Finger Joints and their Clinical Relationships. Br Med J 1904; 2(2270): 8.
18. Bobiński R, Olczyk K, Wisowski G, Janusz W. Genetic aspect of Dupuytren's diseases. Wiad Lek 2004; 57(1–2): 59–62. (Polish)
19. Ramer JC, Vasily DB, Ladda RL. Familial leuconychia, knuckle pads, hearing loss, and palmoplantar hyperkeratosis: an additional family with Bart-Pumphrey syndrome. J Med Genet 1994; 31(1): 68–71.
20. Codispoti A, Colombo E, Zocchi L, Serra V, Pertusi G, Leigh G, et al. Knuckle pads, in an epidermal palmoplantar keratoderma patient with Keratin 9 R163W transgrediens expression. Eur J Dermatol 2009; 19(2): 114–8.
21. Calikoglu E. Pseudo-knuckle pads: an unusual cutaneous sign of obsessive-compulsive disorder in an adolescent patient. Turk J Pediatr 2003; 45(4): 348–9.
22. Farmer ER, Hood AF. Pathology of the skin. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
23. Gudmundsson KG, Arngrimsson R, Sigfusson N, Bjornsson A, Jonsson T. Epidemiology of Dupuytren's disease: clinical, serological, and social assessment. The Reykjavik Study. J Clin Epidemiol 2000; 53(3): 291–6.
24. Alusio FV, Mair SD, Hall RL. Plantar fibromatosis: treatment of primary and recurrent lesions and factors associated with recurrence. Foot Ankle Int 1996; 17(11): 672–8.
25. Sammarco GJ, Mangone PG. Classification and treatment of plantar fibromatosis. Foot Ankle Int 2000; 21(7): 563–9.
26. Graells Estrada J, Garcia Fernández D, Badia Torroella F, Moreno Carazo A. Familial plantar fibromatosis. Clin Exp Dermatol 2003; 28(6): 669–70.
27. Bancroft LW, Peterson JJ, Kransdorf MJ. Imaging of soft tissue lesions of the foot and ankle. Radiol Clin North Am 2008; 46(6): 1093–103.
28. Watson-Ramirez L, Rasmussen SE, Warschaw KE, Mulloy JP, Elston DM. Plantar fibromatosis: use of magnetic resonance imaging in diagnosis. Cutis 2001; 68(3): 219–22.
29. Wapner KL, Ververeli PA, Moore JH Jr, Hecht PJ, Becker CE, Lackman RD. Plantar fibromatosis: a review of primary and recurrent surgical treatment. Foot Ankle Int 1995; 16(9): 548–51.
30. Durr HR, Krodel A, Trouillier H, Lienemann A, Refior HJ. Fibromatosis of the plantar fascia: diagnosis and indications for surgical treatment. Foot Ankle Int 2001; 20(1): 13–7.
31. Fetsch JF, Laskin WB, Miettinen M. Palmar-plantar fibromatosis in children and preadolescents: a clinicopathologic study of 56 cases with newly recognized demographics and extended follow-up information. Am J Surg Pathol 2005; 29(8): 1095–105.
32. de Bree E, Zoetmulder FA, Keus RB, Peterse HL, van Coevorden F. Incidence and treatment of recurrent plantar fibromatosis by surgery and postoperative radiotherapy. Am J Surg 2004; 187: 33–8.
33. Zgonis T, Jolly GP, Polyzois V, Kanuck DM, Stamatidis ED. Plantar fibromatosis. Clin Pediatr Med Surg 2005; 22(1): 11–8.

Primljen 23. II 2010.  
Prihvaćen 2. VII 2010.





## Invasive follicular thyroid carcinoma infiltrating trachea

### Invazivni folikularni karcinom štitaste žlijezde sa infiltracijom traheje

Aleksandar Filipović\*, Ljiljana Vučković†, Milan Mijović‡

University of Montenegro, Clinical Centre of Montenegro, \*Department of Endocrine Surgery, †Pathology Clinic, ‡Department of Chest Surgery, Podgorica, Montenegro

#### Abstract

**Introduction.** Although follicular thyroid carcinoma is a rare malignant tumor, up to 20% of the patients are threatened by potential complications resulting from infiltrating tumor growth into surrounding tissues. **Case report.** A 66-year-old female came to hospital with the presence of a growing thyroid nodule of the left lobe. Ultrasonic examination showed a 8 cm hypochoic nodule in the left lobe. Thyroid scintigraphy showed a cold nodule. CT scan and tracheoscopy showed tracheal infiltration without tracheal obstruction. An extended total thyroidectomy was done, with the left jugular vein, strap muscles and tracheal 2 cm long circular resection. The pathologist confirmed invasive follicular thyroid cancer. After the surgery the patient was treated with radioiodine therapy and permanent TSH suppressive therapy. The patient was followed with measurements of the thyroid hormone and serum thyroglobulin level every six months, as well as the further tests (chest x-ray, ultrasound of the neck and a whole body scintigraphy) were done. After more than three years the patient had no evidence of the recurrent disease. **Conclusion.** Radical resection of the tracheal infiltrating thyroid cancer with circular tracheal resection and terminoterminal anastomosis followed by radioiodine therapy should be considered the treatment of choice.

#### Key words:

thyroid neoplasms; adenocarcinoma, follicular; thyroidectomy; treatment outcome.

#### Apstrakt

**Uvod.** Folikularni karcinom štitaste žlijezde je rijedak tumor – više od 20% bolesnika ugroženo je zbog mogućih komplikacija koje nastaju usled infiltrativnog rasta tumora u okolne organe. **Prikaz slučaja.** Bolesnica, stara 66 godina, javila se ljekaru zbor progresivno rastućeg čvora u projekciji lijevog režnja štitaste žlijezde. Ultrazvučni nalaz ukazao je na čvor veličine 8 cm, hipoehogene strukture, a scintigrafski nalaz definisao je hladan čvor. Kompjuterizovana tomografija i traheoskopija pokazali su infiltrativan tumor u zidu traheje. Urađena je totalna tireoidektomija, sa resekcijom lijeve jugularne vene, poprečnoprugastog mišića i zida traheje u dužini od 2 cm. Patohistološka dijagnoza bila je invazivni folikularni karcinom štitaste žlijezde. Postoperativno, bolesnica je liječena radioaktivnim jodom jednom godišnje i TSH supresivnom terapijom. Svakih šest mjeseci bolesnica je pregledana, kontrolisani su hormoni štitaste žlijezde, nivo tireoglobulina, rađen je rendgen pluća, ultrazvučni nalaz organa vrata i scintigrafija cijelog tijela. Nakon više od tri godine, nije bilo znakova rekurentne bolesti. **Zaključak.** Radikalna resekcija infiltrativnog folikularnog karcinoma štitaste žlijezde u traheju, sa cirkularnom resekcijom zida traheje i terminoterminalnom anastomozom, uz terapiju radioaktivnim jodom, jeste metoda izbora u liječenju bolesnika sa ovom bolesti.

#### Ključne reči:

tireoidna žlezda, neoplazme; adenokarcinom, folikularni; tireoidektomija; lečenje, ishod.

#### Introduction

Thyroid carcinoma is a rare malignant tumor. It is typically presented with slow progression and clinical course. It is for this reason that most thyroid carcinomas are curable provided adequate treatment is performed in time. Histological classification of thyroid carcinoma is into papillary, follicular, medullar, and anaplastic one<sup>1</sup>. The incidence of follicular carcinoma is 5%. Over the past thirty years, the incidence of this carcinoma has grown around the world al-

though this growth has not been followed by an increase in mortality rates. Although it belongs to a class of malignant tumors, a ten-year survival rate is at around 90%.

The risk factors for follicular carcinoma are iodine deficiency, age over 45, male sex and radiation exposure<sup>2</sup>.

Prognostic factors in follicular carcinoma include tumor size, the presence of distant metastasis, age, sex, vascular invasion and rare histological type.

Surgical treatment is the basic form of treatment of thyroid carcinoma. Additional treatment includes TSH suppres-



sive therapy by L-thyroxine and radio ablation by I-131. Although debates on radicalism of surgical treatment have lasted to this day, total or near-total thyroidectomy is the most widely accepted treatment in most centres around the world.

Total thyroidectomy facilitates follow-up of patients with well-differentiated carcinoma and allows earlier diagnostics, as well as early detection of recurrence. After total thyroidectomy, serum thyroglobulin is an excellent marker for the detection of recurrence.

The aim of this case report was to present a 66-year old female surgically treated for follicular thyroid carcinoma infiltrating front tracheal wall, the left jugular vein and strap muscles.

### Case report

A 66-year-old, female patient was sent to the Department for Endocrine Surgery, Clinical Center of Montenegro with neck tumor. Although the patient knew about the nodule in the left lobe for 14 years, over the last six months she noticed painless growth of a nodule. Previous year the patient had bad appetite, and suffered weight loss and insomnia. The patient was found to have enlarged painless solitary thyroid tumor. Inspection of the neck showed neck deformity on the left side, and palpatory 8 cm wide fixed painless tumor of the left thyroid lobe. There was no evidence of cervical lymph nodes enlargement. Laryngoscopy showed normal findings. We evaluated a nodule by fine needle aspiration biopsy. It was found hypercellular smear with solid groups and rare small follicular structures of enlarged, relatively uniform epithelial cells. A conclusion was follicular leason.

Ultrasonography of the neck showed hypoechoic heterogeneous 8 cm large and irregular contour nodule with calcification in the central part. There was no enlargement of the cervical lymph nodes. Chest X-ray was without metastases present. There was a normal thyroid hormone and calcitonin level and a high serum thyroglobulin concentration up to 1,000  $\mu\text{g/mL}$ . Thyroid scintigraphy showed a cold nodule in the left lobe. CT scan showed a tracheal infiltration without obstruction (Figure 1). Tracheoscopy showed a 1 cm wide space in the front part of the tracheal wall with malignant infiltration.

During the surgery a big tumor was found, infiltrating strap muscles on the front left neck side. The tumor also infiltrated the left jugular vein and the front part of trachea. We made an extended total thyroidectomy with circular tracheal resection and terminoterminal anastomosis (Figure 2).

During the surgery another sterile endotracheal tube was put into the trachea to obtain airway during tracheal resection and anastomosis. On the front side the tumor infiltrated the tracheal wall. We resected a 2 cm of tracheal ring with tumour and made tarminoterminal tracheal anastomosis (Figure 3). Intraoperative consultation with the pathologist led to the diagnosis of invasive thyroid cancer. During neck exploration we did not find enlarged lymph nodes. We identified and preserved two right parathyroid glands on the right side and both recurrent laryngeal nerves. The entire thyroid

gland was removed with left strap muscles, left jugular vein, and two rings of trachea. Both sides of the neck were drained, and the neck fixed in flexion position. There was no evidence of postoperative hypoparathyroidism, recurrent nerve paresis or respiratory insufficiency. The first three postoperative days the patient was treated in the Intensive Care Unit, and the following 8 days at the Department for Endocrine Surgery. The following day the patient went home in good condition.



Fig. 1 – CT scan of infiltrating thyroid cancer

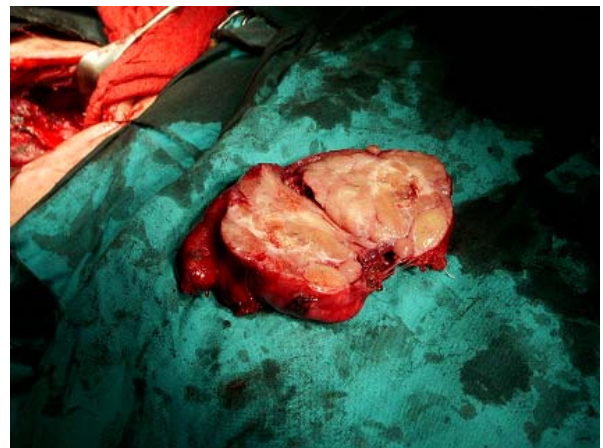


Fig. 2 – Follicular carcinoma – total thyroidectomy

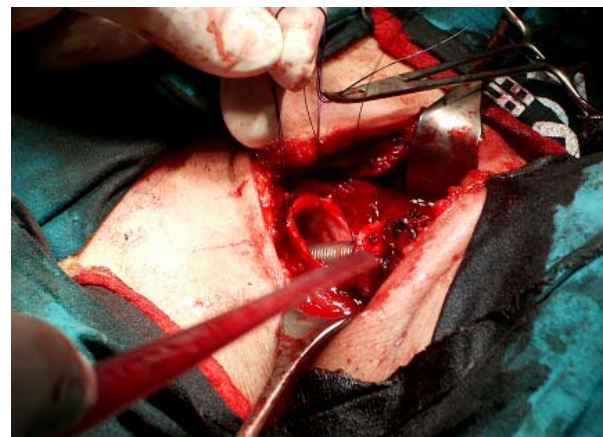
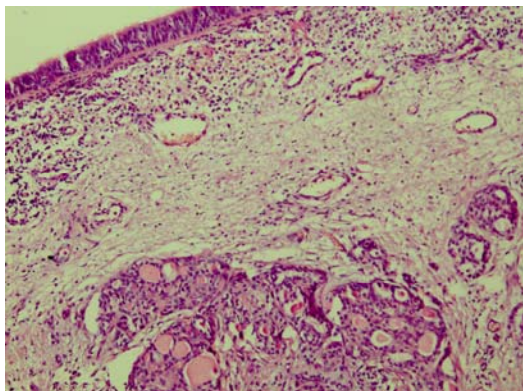


Fig. 3 – Circular resection of trachea

The pathologist diagnosis was invasive follicular carcinoma infiltrating the trachea by examining well-fixed paraffin embedded histologic section.

Tumor cells were invading a capsule in a mushroom-shaped growth, but also the muscles and the tracheal wall (Figure 4).



**Fig. 4 – Follicular carcinoma infiltrating the trachea (HE, × 10)**

Vascular invasion was detected to veins beyond and in the thyroid capsule. Immunohistochemistry analysis showed thyroglobulin positivity.

One month after the surgery the wound was well, with no evidence of local recurrence. There was no evidence of hypoparathyroidism or the laryngeal nerve palsy. Two months after the surgery the patient had 3.7 GBq I-131 radio ablation. One year later, body scintigraphy did not show any activity in the neck or body, with low thyroglobulin level. Two years after the surgery the patient had 5.55 GBq I-131 radio ablation. The patient was on permanent L-thyroxin suppressive therapy with TSH level 0.05 mU/L. The patient was regularly controlled for four years and there was no evidence of local recurrent disease.

## Discussion

In the preoperative diagnosis of tumor tracheal invasion, CT scan and tracheoscopy play the main role. A definitive diagnosis is established with histological tumor examination. An inherent limitation of thyroid fine needle aspiration is its inability to distinguish follicular adenoma from follicular carcinoma. Morphology of follicular adenoma cells is similar to follicular carcinoma cells<sup>3, 4</sup>. Follicular carcinoma has a marked propensity for vascular invasion and avoids lymphatics, disseminates hematogenously and metastasizes to lung, bone, brain and liver<sup>5</sup>. Patients with follicular carcinoma that is invasive fare poorly, however those with encapsulated tumors confined to the thyroid enjoy a prolonged survival<sup>6</sup>. Extrathyroid invasive thyroid cancers have worse prognosis. The incidence of extrathyroid spread in differentiated thyroid carcinoma is from 5% to 34%<sup>7</sup>. Tumor usually invades thyroid capsule, strap muscles, jugular vein, trachea and the esophagus. Big tumors are a delicate surgical problem because of radical surgical eradication, tracheal resection and reconstruction<sup>8</sup>.

The pathologist can diagnose an invasive follicular carcinoma infiltrating the trachea by examining well-fixed histological section.

Extrathyroidal extension is defined as extension of the primary tumor outside of the thyroid capsule and invasion into the surrounding structures: strap muscles, trachea, larynx, jugular vein, carotid artery, esophagus, and recurrent laryngeal nerve. Extrathyroidal extension is well-established as an important adverse prognostic factor and is used in several staging systems, including the EORTC, TNM classification, system by DeGrott, AGES, AMES, and MACIS<sup>9-12</sup>.

About 6% of patients with thyroid cancer are with life-threatening tumor invasion of trachea. The extent of resection depends on the tumor diagnosis and the stage in differentiated thyroid cancer, extent of tumor invasion, and general health condition of the patient. Comprehensive use of diagnostic methods, especially of MRI, will give detailed information on operation<sup>13</sup>. After the complete tumor resection, 5-year and 10-year survival rates of 40%–75% can be achieved<sup>14, 15</sup>. An incomplete tumor resection has a negative effect on the prognosis. Tangential tumour resection (shaving) is indicated if no transmural invasion of the trachea has occurred. Tracheal resection can be subdivided into six standard procedures: types 1 and 2 – laryngotracheal or tracheal window resection; types 3 and 4 – circular resection with primary reconstruction infraglottic or tracheal; and types 5 and 6 – laryngectomy and cervical evisceration<sup>16</sup>.

The aims of enlarged surgical treatment in differentiated advanced thyroid carcinomas are to guarantee respiratory and alimentary functions as well as symptomatic benefits, and to obtain local control of the disease and recovery of the adjuvant therapeutic options, such as metabolic and conventional radiation<sup>17</sup>.

In Gaissert et al.<sup>18</sup> study of 82 patients, after resection and reconstruction, the mean survival time was 9.4 years and a 10-year survival rate was 40%. Incomplete surgery is related to worse prognosis more than complete surgery, also tracheal deep invasion related to worse prognosis than minimal invasion<sup>19</sup>. However, operative complications associated with the procedure, especially insufficiency of the anastomosis and bleeding from large vessels are life-threatening<sup>20</sup>.

At last, radical eradication of differentiated thyroid carcinoma infiltrating trachea followed by radioiodine application should be considered the treatment of choice.

## Conclusion

Follicular invasive thyroid cancer with tracheal invasion is a rare malignant tumor. The pathologist can diagnose an invasive follicular carcinoma infiltrating trachea by examining a well-fixed histological section. Extrathyroid invasive thyroid cancers have worse prognosis. Invasive tumor presents a delicate surgical problem because of radical surgical eradication, tracheal resection and reconstruction. Radical resection of the tracheal infiltrating thyroid cancer with circular tracheal resection and terminoterminal anastomosis, followed by radioiodine therapy should be considered the treatment of choice.

## R E F E R E N C E S

1. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocr J* 2009; 56(2): 177–9.
2. Baloch ZW, LiVolsi V. Thyroid pathology. In: Oertb D, Udelsman R, editors. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 1st ed. Berlin: Heidelberg, Springer; 2007. p. 109–46.
3. Devoci MS, Devoci G, LiVolsi VA, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. *Diagnosis and follow-Up*. *Cytojournal* 2006; 3: 9.
4. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(6): 929–39.
5. Giorgadze TA, Baloch ZW, Pasba T, Zhang PJ, LiVolsi VA. Lymphatic and blood vessel density in the follicular patterned lesions of thyroid. *Mod Pathol* 2005; 18(11): 1424–31.
6. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Heffess CS, LiVolsi VA, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2008; 130(5): 736–44.
7. Ortiz S, Rodriguez JM, Soria T, Pérez-Flores D, Piñero A, Moreno J, et al. Extrathyroid spread in papillary carcinoma of the thyroid: clinicopathological and prognostic study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124(3): 261–5.
8. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg* 1995; 170(5): 467–70.
9. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11(3): 571–9.
10. Shaha AR. TNM classification of thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007; 31(5): 879–87.
11. Cushing SL, Palme CE, Audet N, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004; 114(12): 2110–5.
12. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979; 15(8): 1033–41.
13. Li DS, Wang YL, Zhu YX, Shen Q, Huang CP, Ji QH. Surgical management of papillary thyroid carcinoma with endotracheal infiltration. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2007; 45(21): 1475–8. (Chinese)
14. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th ed. Philadelphia, PA: Springer Publishing Co Inc; 2002.
15. Brankhoff M, Dralle H. Cervicovisceral resection in invasive thyroid tumors. *Chirurg* 2009; 80(2): 88–98. (German)
16. McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope* 2006; 116(1): 1–11.
17. Mattavelli F, Bombardieri E, Collini P, Costa L, Pizzari N, Fallabador D, et al. Role of surgery in treatment of advanced differentiated thyroid carcinomas. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007; 27(2): 62–7.
18. Gaisert HA, Honings J, Grillo HC, Donabue DM, Wain JC, Wright CD, et al. Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(6): 1952–9.
19. Wada N, Nakayama H, Masudo Y, Suganuma N, Rino Y. Clinical outcome of different modes of resection in papillary thyroid carcinomas with laryngotracheal invasion. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391(6): 545–9.
20. Nakao K, Kurozumi K, Nakahara M, Kido T. Resection and reconstruction of the airway in patients with advanced thyroid cancer. *World J Surg* 2004; 28(12): 1204–6.

Received on March 1, 2010.

Revised on August 11, 2010.

Accepted on October 5, 2010.





## CONTRIBUTION TO THE HISTORY OF THE EYE CLINIC "PROFESSOR DR. DJORDJE NEŠIĆ" 2006–2010

**Original Title – PRILOG ZA ISTORIJU KLINIKE ZA OČNE  
BOLESTI "Prof. dr DJORDJE NEŠIĆ" 2006–2010. god. (Serbian)**

**Publisher:** Clinical Centre of Serbia, Eye Clinic, Belgrade,  
Serbia

**Published:** 2011.



The book "Prilog za istoriju Klinike za očne bolesti 'Prof. dr Đorđe Nešić' 2006–2010 god." talks about the 90th anniversary of now Eye Clinical "Professor Dr Djordje Nešić". The Eye Clinic was officially established on 9 July 1921. Since then, this institution has developed its multi-activity, made a progress, and shared destiny with the people and state during hard times.

The book is in B5 format, and counts 62 pages.

There are 8 chapters in the book: A brief overview of the history of the Department of Ophthalmology, Organizational and Personnel Structure of the Department of Ophthalmology, Health Care Activity in the Department of Ophthalmology, Medical Equipment and Appliances, Improvement of Ophthalmologic Care in Serbia, Articles in Academies and Scientific Societies, Educational and,

Scientific-research activities, Education of Nurses and Technicians.

The book includes illustrations charts and tables.

In the chapter on teaching and scientific research there are activity descriptions in regular classes for students, specialist teaching and postgraduate teaching, then master thesis defenses, as well as doctoral dissertation and published books, lists, monographs published in the period 2006–2010.

In the conclusion of the book is written: "The Department has the reputation in Europe but also worldwide during a 90-year period of establishment and operation, confirmed in the active participation to the important international congresses, conferences, sessions and meetings. It also went through the years of war, poverty, moral and all other forms of degradation, which are now gone. In recent years the Clinic has taken large steps of development and

modernization, knowing that affirmation is only possible through continuous improvement, both professional, and organizational quality of work, publishing papers in reputable journals, taking active participation in international congresses, writing monographs and textbooks of high

quality, continuous professional development of specialists in international institutions of importance”.

dr Rade Babić, PhD  
Clinical Center Niš  
Center for Radiology,  
Niš, Serbia



## OPHTHALMOLOGY

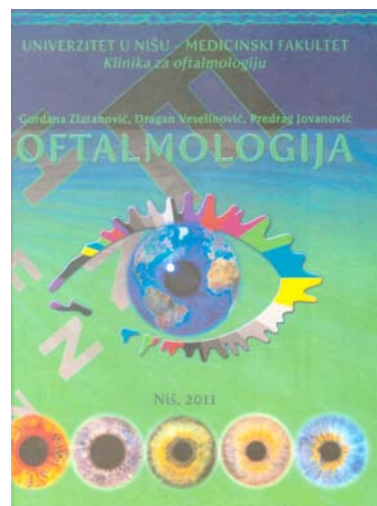
### Original Title – OFTALMOLOGIJA (Serbian)

**Authors:** Gordana Zlatanović, Dragan Veselinović,  
Predrag Jovanović

**Publisher:** University of Niš, School of Medicine, Niš, Serbia

**Published:** 2011.

**ISBN:** 978-86-80599-90-8



The book “Ophthalmology” is a monolithic release in which it is leveraged and synthesized a large clinical experience, gained during decades-long work of the authors from the Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Niš and the Department of Ophthalmology, Clinical Center of Niš and the latest scientific findings in the relevant medical references.

The book editor, Prof. Gordana Zlatanović says in the Foreword:

“Reorganization of health care and fast pace of life impose a new, important role of general practitioners.

With this book we wanted to give practical tips on helping medical students and GPs in the recognition of basic eye diseases. To highlight the changes when the eyes can be treated by a general practitioner, and when a patient should be referred to an ophthalmologist.

If we succeed as we proceed closer to medical students and GPs that important field of medicine, diseases of the eye, we will be happy.

Finally, I want to quote the words of John Reed: No man is an island, all by himself whole. Transferred to the ophthalmology, eyes are not isolated for themselves, they are a part of the organism, together with the whole body they are living and suffering, which we must always keep in mind”.

Co-authors of the publication are: Prof. Dr Dragan Veselinović, Prof. Dr Predrag Jovanović, Ass. Mr Sc Med. Vesna Kostovska, Ass. Dr Sc Med. Gordana Stanković Babić i Ass. Dr Sc Med. Jasmina Đorđević Jocić.

The book is in A4 format. It counts 202 pages, the text printed a two columns, roman. Illustrations are rich in color photographs. There are 22 chapters – History of ophthalmology through the ages, The embryonic development of the eye, Anatomy of the visual apparatus, Events eye disease, Ophthalmologic examination methods, Eyelids, Conjunctiva, Watery coffee, Cornea, White of the eye, Middle cover, Lens, Vitreous body, The inner membrane or retina, Neurology and ophthalmology, Neuro-ophthalmology main diseases, Glaucoma, Refraction and accommodation, Strabismus, Eye injuries, Ophthalmology and other specialties in ophthalmology and Prevention. At the end of the book there is a “practical importance”. Bibliography is in on page 193.

Reviewers of this book are full of praise. Prof. Dr. Svetislav Milenković said “..... book is written in both professional and user-friendly style, provides an understanding of the facts set forth. It represents a synthesis of a large clinical experience and by the latest scientific findings in the relevant medical literature .....”. Prof. Dr. Anka Stanojević-Paović writes “..... scientific textbook in the field of Oph-



thalmology rope designed for the students of medicine, future doctors. Book is richly illustrated and of high quality. Although many authors are involved in writing textbooks, the style is unique, clear, concise and accessible to all medical students ...". Prof. Dr. Dragiša Filimonović: "... to meet the current situation in any scientific discipline or any branch of human activity, it is necessary that, at least in general terms, be familiar with its historical development ...".

According to the decision of the Board for Publishing of the School of Medicine in Niš, the number 14-2196-7/1-1 from April 16, 2009. thes book was accepted as textbook in ophthalmology for medical students.

dr Rade Babić, PhD  
Clinical Center Niš  
Center for Radiology

## UPUTSTVO AUTORIMA

Vojnosanitetski pregled (VSP) objavljuje radove koji ranije nisu nigde publikovani, niti predati za publikovanje redosledom koji određuje uređivački odbor. Uz rad, na posebnom listu, treba dostaviti: izjavu da rad do sada nije objavljen ili prihvaćen za štampu u drugom časopisu; potpise svih koautora; ime, tačnu adresu, brojeve telefona (fiksne, mobilne, faks), e-mail adresu, kao i kopiju dokaza o pretplati na časopis za sve autore (i koautore). Za objavljene radove VSP zadržava autorsko pravo. **Od januara 2011. godine primaće se samo radovi napisani na engleskom jeziku.**

Radove slati na adresu: Vojnosanitetski pregled Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Crnotravska 17, 11040 Beograd.

U VSP-u se objavljuju **uvodnici, originalni članci, prethodna ili kratka saopštenja**, revijski radovi tipa **opšteg pregleda** (uz uslov da autori navođenjem najmanje 5 autocitata potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu), **aktuelne teme** ili **metaanalize, kazuistika, članci iz istorije medicine**, lični stavovi, naručeni komentari, pisma uredništvu, izveštaji sa naučnih i stručnih skupova, prikazi knjiga, referati iz naučne i stručne literature i drugi prilozima. Radovi tipa originalnih članaka, prethodnih ili kratkih saopštenja, metaanalize i kazuistike objavljuju se uz apstrakte na srpskom i engleskom jeziku.

Rukopis se piše pomoću IBM-PC kompatibilnog računara, sa proredom 1,5. Štampa se na laserskom ili nekom drugom visokokvalitetnom štampaču, uredno i bez ispravki, na čistoj beloj hartiji formata A4, sa levom marginom od 4 cm. Koristiti font veličine 12, a načelno izbegavati upotrebu **bold** i *italic* slova, koja su rezervisana za podnaslove. Originalni članci, opšti pregledi i metaanalize ne smeju prelaziti 16 stranica (sa priložima); aktuelne teme – osam, kazuistika – šest, prethodna saopštenja – pet, a pisma uredniku, izveštaji sa skupova i prikazi knjiga – dve stranice.

U celom radu obavezno je korišćenje međunarodnog sistema mera (SI) i standardnih međunarodno prihvaćenih termina.

Radove (tekst i grafičke priloge) treba slati na disketi (CD) i štampane u tri primerka (original i dve kopije). Autori konačnu verziju rukopisa i priloga prihvaćenih za publikovanje predaju u jednom štampanom primerku i na disketi od 3,5" (očišćenju od „virusa“) ili na kompaktnom disku. Za obradu teksta koristiti program **Word for Windows** verzije 97, 2000, XP ili 2003, a samo izuzetno i neki drugi. Za izradu grafičkih priloga koristiti standardne grafičke programe za **Windows**, poželjno iz programskog paketa **Microsoft Office (Excel, Word Graph)**. Kod kompjuterske izrade grafika izbegavati upotrebu boja i senčenja pozadine.

Prispeli radovi kao anonimni podležu uređivačkoj obradi i recenziji najmanje dva urednika/recenzenata. Primedbe i sugestije urednika/recenzenata dostavljaju se autoru radi konačnog oblikovanja. Otisak članka šalje se prvom autoru na korekturu, koji treba vratiti u roku od pet dana. Rukopisi radova prihvaćenih za štampu ne vraćaju se autoru.

### Prpriprema rada

Delovi rada su: **naslovna strana, apstrakt sa ključnim rečima, tekst i literatura.**

#### 1. Naslovna strana

a) Naslov treba da bude kratak, jasan i informativan i da odgovara sadržaju rada. Podnaslove treba izbegavati.

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

c) Navode se puni nazivi ustanove i organizacijske jedinice u kojima je rad obavljen i mesta u kojima se ustanove nalaze, sa jasnim obeležavanjem odakle je autor, koristeći standardne znake za fus-note.

#### 2. Apstrakt i ključne reči

Na drugoj stranici nalazi se strukturisani apstrakt sa naslovom rada. Kratkim rečenicama na srpskom i engleskom jeziku iznosi se **uvod i cilj** rada, osnovne procedure - **metode** (izbor ispitanika ili laboratorijskih životinja; metode posmatranja i analize), glavni nalazi - **rezultati** (konkretni podaci i njihova statistička značajnost) i glavni **zaključak**. Naglasiti nove i značajne aspekte studije ili zapažanja. Strukturisani apstrakt (**250** reči) ima podnaslove: *uvod/cilj, metode, rezultati i zaključak*. Za apstrakte na engleskom dozvoljeno je i do **450** reči. Strukturisani apstrakt je obavezan za metaanalize (istog obima kao i za originalne članke) i kazuistiku (do 150 reči, sa podnaslovima *uvod, prikaz slučaja i zaključak*). Ispod apstrakta, pod podnaslovom „Ključne reči“ predložiti 3–10 ključnih reči ili kratkih izraza koji oslikavaju sadržinu članka.

#### 3. Tekst članka

Tekst sadrži sledeća poglavlja: **uvod, metode, rezultate i diskusiju. Zaključak** može da bude posebno poglavlje ili se iznosi u poslednjem pasusu diskusije. U **uvodu** ponovo napisati naslov rada, bez navođenja autora. Navesti hipotezu (ukoliko je ima) i ciljeve rada. Ukratko izneti razloge za studiju ili posmatranje. Navesti samo strogo relevantne po-

datke iz literature i ne iznositi opširna razmatranja o predmetu rada, kao ni podatke ili zaključke iz rada o kome se izveštava.

**Metode.** Jasno opisati izbor metoda posmatranja ili eksperimentalnih metoda (ispitanici ili eksperimentne životinje, uključujući kontrolne). Identifikovati metode, aparaturu (ime i adresa proizvođača u zagradi) i proceduru, dovoljno detaljno da se drugim autorima omogući reprodukcija rezultata. Navesti podatke iz literature za uhodane metode, uključujući i statističke. Tačno identifikovati sve primenjene lekove i hemikalije, uključujući generičko ime, doze i načine davanja. Za ispitivanja na ljudima i životinjama navesti saglasnost etičkog komiteta.

**Rezultate** prikazati logičkim redosledom u tekstu, tabelama i ilustracijama. U tekstu naglasiti ili sumirati samo značajna zapažanja.

U **diskusiji** naglasiti nove i značajne aspekte studije i izvedene zaključke. Posmatranja dovesti u vezu sa drugim relevantnim studijama, u načelu iz poslednje tri godine, a samo izuzetno i starijim. Povezati zaključke sa ciljevima rada, ali izbegavati nesumnjive tvrdnje i one zaključke koje podaci iz rada ne podržavaju u potpunosti.

### Literatura

Literatura se u radu citira kao superskript, a popisuje rednim brojevima pod kojima se citat pojavljuje u tekstu. Navode se svi autori, ali ako broj prelazi šest, navodi se prvih šest i dodaje et al. Svi podaci o citiranoj literaturi moraju biti tačni. Literatura se u celini citira na engleskom jeziku, a iza naslova se navodi jezik članka u zagradi. Ne prihvata se citiranje apstrakata, sekundarnih publikacija, usmenih saopštenja, neobjavljenih radova, službenih i poverljivih dokumenata. Radovi koji su prihvaćeni za štampu, ali još nisu objavljeni, navode se uz dodatak „u štampi“. Rukopisi koji su predati, ali još nisu prihvaćeni za štampu, u tekstu se citiraju kao „neobjavljeni podaci“ (u zagradi). Podaci sa *Interneta* citiraju se uz navođenje datuma.

### Primeri oblika referenci:

*Durović BM.* Endothelial trauma in the surgery of cataract. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(5): 491–7. (Serbian)

*Balint B.* From the haemotherapy to the haemomodulation. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. (Serbian)

*Mladenović T, Kandolf L, Mijušković ŽP.* Lasers in dermatology. In: *Karadaglić D*, editor. *Dermatology*. Beograd: Vojnoizdavački zavod & Verzal Press; 2000. p. 1437–49. (Serbian)

*Christensen S, Oppacher F.* An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: *Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG*, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182–91.

*Abood S.* Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

### Tabele

Sve tabele štampaju se sa proredom 1,5 na posebnom listu hartije. Obeležavaju se arapskim brojevima, redosledom pojavljivanja, u desnom uglu (**Tabela 1**), a svakoj se daje kratak naslov. Objašnjenja se daju u fus-noti, ne u zaglavlju. Za fus-notu koristiti sledeće simbole ovim redosledom: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ... . Svaka tabela mora da se pomene u tekstu. Ako se koriste tuđi podaci, obavezno ih navesti kao i svaki drugi podatak iz literature.

### Ilustracije

Slikama se zovu svi oblici grafičkih priloga i predaju se u tri primerka i na disketi (CD). Fotografije treba da budu oštre, na glatkom i sjajnom papiru, do formata dopisnice. Slova, brojevi i simboli treba da su jasni i ujednačeni, a dovoljne veličine da prilikom umanjivanja budu čitljivi. Na svakoj slici treba na poleđini, tankom grafitnom olovkom, označiti broj slike, ime prvog autora i gornji kraj slike. Slike treba obeležiti brojevima, onim redom kojim se navode u tekstu (**Sl. 1; Sl. 2** itd.). Ukoliko je slika već negde objavljena, obavezno citirati izvor.

Legende za ilustracije pisati na posebnom listu hartije, koristeći arapske brojeve. Ukoliko se koriste simboli, strelice, brojevi ili slova za objašnjenje pojedinog dela ilustracije, svaki pojedinačno treba objasniti u legendi. Za fotomikrografije navesti unutrašnju skalu i metod bojenja.

### Skraćenice i simboli

Koristiti samo standardne skraćenice, izuzev u naslovu i apstraktu. Pun naziv sa skraćenicom u zagradi treba dati kod prvog pominjanja u tekstu.

**Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji ili na sajtu:**  
[www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/uputstvo\\_za\\_autore.pdf](http://www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/uputstvo_za_autore.pdf)

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Vojnosanitetski pregljed (VSP) publishes only previously neither published nor submitted papers in any other journals in the order determined by the Editorial Board. The following should be enclosed with the manuscript: a statement that the paper has not been submitted or accepted for publication elsewhere; a consent signed by all the authors that the paper could be submitted; the name, exact address, phone number, and e-mail address of the first author and co-authors. VSP reserves all copyrights.

Papers should be sent to: Military Medical Academy, Institute for Scientific Information, Crnotravska 17, 11040 Belgrade, Serbia & Montenegro, for "Editorial Board of VSP."

VSP publishes: **editorials, original articles, short communications, reviews/meta-analyses, case reports**, from the **medical history** (general or military), personal views, invited comments, letters to the editor, reports from scientific meetings, book reviews, extensive abstracts of interesting articles from foreign language journals, and other contributions. Original articles, short communications, meta-analyses and case reports are published with abstracts in both English and Serbian.

General review papers type will be accepted by the Editorial Board only if the authors prove themselves as the experts in the fields they write on by citing not less than 5 self-citations.

Papers should be written on IBM-compatible PC, using 12 pt font, and double spacing, and printed on the laser, or other high-quality printer without any corrections, on white bond paper ISO A4 (212×297 mm) with at least 4 cm left margin. **Bold** and *italic* letters should be avoided. Observational and experimental articles, reviews and meta-analyses, should not exceed 16 pages (including tables and illustrations); case reports – 6; short communications – 5; letters to the Editor, reports on scientific meetings and book reviews – 2.

All measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Standard, internationally accepted terms should be used. Papers should be submitted on a diskette (CD) in triplicate (original and two copies).

**Authors** are requested to submit the final version of manuscript approved for publishing with tables and illustrations on a 3.5" virus free diskette or a CD. **MS Word for Windows** (97, 2000, XP, 2003) is recommended for word processing; other programs are to be used only exceptionally. Illustrations should be made using standard **Windows** programs. Avoid the use of colors in graphs.

Papers are reviewed anonymously by at least two editors and/or invited reviewers. Remarks and suggestions are sent to the author for final composition. Galley proofs are sent to the first author for corrections that should be returned within 5 days. Manuscripts accepted for publication are not being returned.

### Preparation of manuscript

Parts of the manuscript are: **Title page; Abstract with key words; Text; References.**

#### 1. Title page

a) The title should be concise but informative. Subheadings should be avoided;

b) full name of each author;

c) name and place of department(s) and institution(s) of affiliation, clearly marked by standard footnote signs.

#### 2. Abstract and key words

The second page should carry a structured abstract with the title for original articles, meta-analyses and case reports. The abstract should state the purposes of the study or investigation, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals; observational and analytical methods), main findings (giving specific data and their statistical significance, if possible), and the principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. **Structure** abstract should contain typical subtitles: *background/aim, methods, results and conclusion*. The abstract for meta-analyses and original papers should have up to 450 words, and up to 150 words for case reports (with subtitles *background, case report, conclusion*). Below the abstract authors should provide, and identify as such, 3–10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and will be published with the abstract.

#### 3. Text

The text of original articles is divided into sections with the headings: **Introduction, Methods, Results, and Discussion**. Long articles may need subheadings within some sections to clarify their content.

In the **Introduction** repeat the title of the article, excluding the names of authors. State the purpose of the article and summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly pertinent references and do not include data or conclusions from the work being reported.

**Methods.** Describe your selection of the observational or experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the methods, apparatus (manufacturer's name and address in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods. Identify precisely all drugs and chemicals used, with generic name(s), dose(s), and route(s) of administration. State the approval of the Ethics Committee for the tests in humans and animals.

**Results** should be presented in logical sequence in the text, tables and illustrations. Emphasize or summarize only important observations.

**Discussion** is to emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that result from them. Relate the observations to other relevant studies. Link the conclusions with the goals of the study, but avoid unqualified statements and conclusions not completely supported by your data.

### References

References should be superscripted and numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. **The references must be verified by the author(s) against the original document.** List all authors, but if the number exceeds 6, give 6 followed by et al. Do not use abstracts, secondary publications, oral communications, unpublished papers, official and classified documents. References to papers accepted but not yet published should be designated as "in press". Information from manuscripts not yet accepted should be cited in the text as "unpublished observations". References are cited according to the **International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ann Intern Med 1997; 126: 36–47. Updated October 2001.**

Examples of references:

*Jurhar-Pavlova M, Petlichkovski A, Trajkov D, Efinanska-Mladenovska O, Arsov T, Strezova A, et al.* Influence of the elevated ambient temperature on immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses in sera of Wistar rats. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(6): 657–612.

*DiMaio VJ.* Forensic Pathology. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001.

*Blinder MA.* Anemia and Transfusion Therapy. In: Ahya NS, Flood K, Paranjothi S, editors. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 30th edition. Boston: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 413–28.

*Christensen S, Oppacher F.* An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: *Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG*, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182–91.

*Aboud S.* Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

### Tables

Type each table double-spaced on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text in the upper right corner (**Table 1**) and supply a brief title for each. Place explanatory matter in footnotes, using the following symbols, in this sequence: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ... . Each table has to be mentioned in the text. If you use data from another source, acknowledge fully.

### Illustrations

Figures are submitted in triplicate, and for the final version also on diskette/CD. Photos should be sharp, glossy black and white photographic prints, not larger than 203 × 254 mm. Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout and of sufficient size that when reduced for publication, each item will still be legible. Each figure should have a label on its back indicating the number of the figure, author's name, and top of the figure. If a figure has been published, acknowledge the original source.

Legends for illustrations are typed on a separate page, with arabic numerals corresponding to the illustrations. Identify and explain each one clearly in the legend symbols, arrows, numbers, or letters used to identify parts of the illustrations. Explain the internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

### Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstracts. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.

Detailed Instructions are available at the web site: [www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/instructions\\_to\\_authors.pdf](http://www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/instructions_to_authors.pdf).



**VOJNOSANITETSKI PREGLED**  
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA  
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija  
Tel/Fax: +381 11 2669689  
[vmaini1@EUnet.rs](mailto:vmaini1@EUnet.rs)  
[vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2011. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

### PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove	
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB) za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	
Pretplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):	
1. Lično. Dokaz o pretplati dostavljam uz ovu prijavu.	
2. Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____



**VOJNOSANITETSKI PREGLED**  
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA  
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija  
Tel/Fax: +381 11 2669689  
[vmaini1@EUnet.rs](mailto:vmaini1@EUnet.rs)  
[vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2011. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

### PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove	
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB) za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	
Pretplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):	
1. Lično. Dokaz o pretplati dostavljam uz ovu prijavu.	
2. Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____

