

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU * YU ISSN 0352-4825



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-
GRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA CU OVU
ZAKLETU I OVO PRIZIVANJA, PREMA SVOJIM
MOCIMA I SVOM RASUDJIVANJU, U POTPUNOS-
TI OCUVATI...

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

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

Saša Grgov
Zoran Anđelković
Dragoslav Aleksić
Miomir Prokopović

Uređivački odbor:

Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radomir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Srđan Matić,
Đorđe Cekić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Vidica Popović-Cakić,
Marija Davidović,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Zoran Tomić,
Miodrag Damjanović

Redakcijski kolegijum:

Dragan Dimov (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Draginja Perović-Kojović (Niš)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjić (Niš)
Milenko Uglješić (Beograd)
Milica Lazović (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miroslav Stojiljković (Niš)
Nebojša Jović (Beograd)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Tomislav Jovanović (Priština)
Časlav Milić (Kragujevac)
Željko Miković (Beograd)
Ivan Berisavac (Zemun)
Sanja Milenković (Zemun)
Jovan Nedović (Niš)
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)
Boris Kamenov (Niš)
Svetozar Krstić (Beograd)
Svetozar Damjanović (Beograd)
Vlada Kostić (Beograd)
Ivan Stefanović (Niš)

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Lektori:

Jadranka Jović - srpski jezik
Milica Dosev - engleski jezik

Štampa: GRAFOKOLOR - Lebane
Tiraž: 800

Cena: 50 dinara, godišnja pretplata 150, a za ustanove 300 dinara.

Rešenjem Ministarstva za nauku, tehnologiju i razvoj od 29. 1. 2003. g.
br. 413-00-1214/2003-01 časopis je oslobođen PDV-a.

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
štampan je 4. 2. 1984. godine

ADRESA UREDNIŠTVA I PRETPLATA: Leskovac, Svetozara Markovića 116
www.sld-leskovac.org.yu E-mail: sldle@ptt.yu
Žiro-račun: 160-18335-70, Banca Intesa - SLD Leskovac

SADRŽAJ CONTENTS

STRUČNI RADOVI ORIGINAL ARTICLES

1. **Tretman bolesnika sa metaboličkim sindromom (Rezultati MSyX studije u regionu jugoistočne Srbije)**
Treatment of metabolic syndrome (results of MSyX study in south-east region of Serbia)
Z. Janković, M. Janković
13. **Značaj glikemijskog indeksa namirnica u ishrani zdravih i bolesnih ljudi**
Significance of nutriment glichaemical index in nutrition of healthy and ill people
M. Suzić-Tutoriće, J. Suzić, S. Mazić, D. Nešić, Lj. Šćepanović
20. **Petogodišnje iskustvo u hospitalnom lečenju pacijenata zavisnih od droga odeljenja neuropsihijatrije Leskovac**
Five year experience in hospital treatment of drug dependant patients on Department of Neuropsychiatry in Leskovac
T. Jovanović, M. Velićković, G. Tojaga, Z. Zdravković, D. Mitrović
24. **Frontoorbitoetmoidalne frakture - Dijagnostičko terapijski aspekt i komplikacije**
Frontoorbitoethmoidal Fractures
Dijagnostic-Therapeutic aspect and Comlications
I. Stefanović, N. Stojanović, D. Krasilć, D. Stojanov
29. **Patohistološke karakteristike karcinoma endometrijskog**
Pathohistological characteristics of endometrial carcinoma
B. Todorović, B. Đorđević, Vuka Katić, M. Pavlović, V. Lilić, Z. Pop-Trajković, S. Pop-Trajković
35. **Korelacija CIN i patohistoloških dijagnoza i njihov trend u periodu 2001-2004.**
SIN and Pathohistological diagnosis
Correlation ant their trend in 2001-2004.
D. Mitić-Kocić, V. Vučetić
41. **Karakteristike Krukenbergovog ovarijalnog tumora**
Characteristics of Krukenberg Ovarian Tumor
M. Pavlović, G. Stanojević, Lj. Cvetković, V. Jovović-Grašić, M. Stefanović, V. Katić

NOVINE I STREMLJENJA U MEDICINI MEDICAL PROGRESS

44. **Patogeneza i lečenje krvarenja u portnoj hipertenziji**
Pathogenesis and treatment of bleeding in portal hypertension
S. Grgov
60. **Poreklo slabosti anti-tumorskog imuniteta kod sisara**
Origin of Anti-Tumor Immunity Failure in Mammals
I. Bubanović, N. Cvetković
66. **Prikazi knjiga**
Book reviews
67. **Kongresi, simpozijumi, obaveštenja**
Notices and announcements

**Organizacija i sastav
Područnice SLD u Leskovcu**
Serbian medical association
Branch Leskovac

Uputstvo autorima
Instructions to authors

STRUČNI RADOVI

TRETMAN BOLESNIKA SA METABOLIČKIM SINDROMOM (REZULTATI MSy^x STUDIJE U REGIONU JUGOISTOČNE SRBIJE)

Zoran Janković, Mira Janković

Dom zdravlja Lebane

SAŽETAK

Metabolički sindrom (MS) je kompleksan poremećaj i predstavlja kombinaciju više faktora rizika koji multiplikativno povećavaju kardiovaskularni rizik.

Cilj interventne, multicentrične, prospektivne studije "Metabolički sindrom" je bio evaluacija osnovnih komponenti metaboličkog sindroma, primena nemedikamentnih i medikamentnih mera lečenja, smanjivanje rizika nastanka fatalnog kardiovaskularnog incidenta procenjen SCORE modelom, supresija i eliminacija drugih faktora rizika koji utiču na povećanje kardiovaskularnog rizika. Metodologija je odobrena od strane Sekcije opšte medicine SLD-a u Beogradu. Trajanje studije je iznosilo 4 meseca, a sprovedena je širom Republike Srbije, u domovima zdravlja i medicinskim centrima, uz učešće velikog broja lekara i istraživača.

U regionu jugoistočne Srbije studija je obuhvatila 363 bolesnika od čega su dve trećine žene. Zastupljenost metaboličkog sindroma je posle primene interventnih mera lečenja signifikantno smanjena za 39.1%. Najzastupljeniji elementi MS su povišeni krvni pritisak, centralna gojaznost, hipertrigliceridemija i hiperglikemija. Na kraju studije značajno su modifikovane i suprimirane njihove visoke prosečne vrednosti, dok je HDL holesterol signifikantno viši. Trećina bolesnika od metaboličkog sindroma ima visoke stope rizika po SCORE modelu. Na kraju studije one su značajno redukovane i svedene na manje od 5%. Kombinovani način lečenja se pokazuje kao daleko bolji od nemedikamentnog.

Jednom postavljena dijagnoza metaboličkog sindroma zahteva energičnu i beskompromisnu borbu u cilju smanjivanja ali i održavanja postignutog niskog rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ključne reči: metabolički sindrom, interventne mere, koronarni rizik.

SUMMARY

Metabolic syndrome is a complex disorder and presents a combination of multiple risk factors importantly increasing CHD risk.

Goal of interventive, multicentric, prospective study "Metabolic syndrome" (MSy^x study) is evaluation of basic components of metabolic syndrome, use of non-medication and medication treatment, appearing evaluation of fatal CHD incident by using of SCORE model, suppression and elimination of other risk factors that are increasing CHD risk. Study lasted 4 months, in medical centres across Republic of Serbia with the participation of great number of doctors and researchers, in south-east region of Serbia included 363 patients with MS, where the two thirds were women.

Frequency of metabolic syndrome is significantly reduced for 39.1% after use of interventive treatment. Most often MS elements are high blood pressure, central type obesity, high level of triglycerides and high level of glycaemia. At the end of the study, high average values of these elements are importantly modified and suppressed, while the HDL cholesterol is significantly higher. Also, high rate of other coronary risk factors is found.

A third of MS patients has a high risk rates, comparing to SCORE model. At the end of study they were significantly reduced - below the level of 5%. Combined treatment way is shown as much better than non-medication treatment. Once diagnosed, MS needs energetic fight without compromises, in purpose of reducing and maintaining achieved low cardiovascular morbidity and mortality risk.

Key words: metabolic syndrome, interventive treatment, coronary risk.

Uvod

Metabolički sindrom (MS) zauzima jedno od ključnih pozicija u savremenim medicinskim istraživanjima zbog signifikantnog porasta stopa morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih oboljenja. Po definiciji MS predstavlja kompleksan poremećaj, tj. kombinaci-

ju više faktora rizika koji multiplikativno povećavaju kardiovaskularni rizik. Najveći broj autora prihvata preporuke NCEP ATP-III na osnovu kojih elemente sindroma čine: centralni tip gojaznosti, insulinska rezistencija i/ili intolerancija glukoze, aterogena dislipidemija i arterijska hipertenzija.^{1,2,3}

Analiza podataka National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) pokazuje učestalost metaboličkog sindro-

Adresa autora: Prim. Mr med. sc. dr Zoran Janković, Dom zdravlja Lebane, Ul. Cara Dušana br. 70, 16230 Lebane, tel. 016/843-124, adresa stanovanja: Ul. Proleterska 1A/12, 16230 Lebane, tel. 016/844-525, 063/464-904

ma u Severnoj Americi od 23,9% pri čemu ona raste sa godinama života pa kod osoba starijosti 60-69 godina iznosi 44%.^{4,5} The Cardiovascular Health Study nalazi učestalost od 28,1% pri čemu se metabolički sindrom definiše kao značajan prediktor koronarnih i cerebrovaskularnih događaja, posebno kod starijih osoba.⁶ Botnia studija kod ispitanika sa normalnom tolerancijom glukoze beleži zastupljenost MS od 10%, sa glukoznom intolerancijom prevalencija raste na 50% dok je u osoba sa dijabetesom tip 2 ona čak 80%.⁷ U Evropi 11 prospektivnih kohortnih studija koje su obuhvatile ispitanike starosti 30-89 godina utvrdile su prevalenciju od 15,7% kod muških i 14,2% kod ženskih nedijabetičara.⁸

Zastupljenost ovog sindroma se povećava i u dece tj. adolescenata, pa tako NHANES III studija nalazi prevalenciju od 6,4% na kraju 2000-te u poređenju sa 4,2% 1992. godine ($p < 0,001$).⁹ Veći broj drugih studija, u populaciji starosti 8-19 godina, utvrđuje učestalost metaboličkog sindroma od 3,6 do 6,8% dok kod predgojaznih ona raste na 28,7 do 38,7%.^{10,11}

U Srbiji, na području Novog Sada kod osoba starosti 25-64 godina učestalost metaboličkog sindroma iznosi 13,62%. Istraživanje autora ove interventne studije tokom 2001-2002. godine u opštini Lebane obuhvatilo je 725 ispitanika starosti 25-64 godina i utvrdilo prevalenciju od 16,5% (20,0% kod muškaraca i 14,8% žena) pri čemu je kod osoba sa viškom telesne mase učestalost metaboličkog sindroma duplo veća - 30,3%.¹²

Patofiziološki poremećaji su veoma kompleksni i smatra se da je inicijalni poremećaj insulinska rezistencija. Poznato je da su adipociti visceralne masti bogati beta receptori, na koje deluju tzv. hormoni stresa, pa s toga preovlađuju procesi lipolize, oslobađaju se velike količine slobodnih masnih kiselina i glicerola koji putem vene porte odlaze direktno u jetru uslovljavajući pojačanu glikoneogenezu i lipogenezu. Ovako nastala dislipidemija dovodi do lipotoksičnosti i insulinske rezistencije na nivou masnog tkiva, a zatim u

jetri i mišićima.^{13,14} Značajnu i veoma ranu ulogu u patogenezi mikrovaskularnih komplikacija ima i inflamacija¹⁵, dok povećani nivo slobodnih masnih kiselina dovodi i do sistemskog oksidativnog stresa aktivacijom NADPH oksidaze, što uzrokuje disregulaciju produkcije adipocitokina (TNF-alfa, IL-6, CRP, PAI-1 i dr.).¹⁶

Insulinska rezistencija dovodi do hiperinsulinemije i posledične hiperglikemije (dijabetes melitus tip 2) koja takođe učestvuje u nastanku endotelne disfunkcije. Hiperglikemija inhibiše vazodilataciju, povećava proliferaciju glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova, dovodi do glikozilacije proteina, tromboze i ubrzane ateroskleroze. Dalje posledice ovih patofizioloških poremećaja su aktivacija simpatikusa i sistema renin-angiotenzin-aldosteron što dovodi do povišenog krvnog pritiska, kao još jednog veoma potentnog i nezavisnog kardiovaskularnog faktora rizika.¹⁷

Veliki broj studija je dokazao značajnu povezanost između MS i visokog rizika od kardiovaskularnih uzroka smrti. Analiza rezultata pokazuje da je MS udružen sa dva puta većim rizikom od nefatalnog šloga i da je u proseku 2-4 puta veći rizik od koronarnih događaja i mortaliteta.^{17,18}

Dijagnoza metaboličkog sindroma se najčešće postavlja na osnovu The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) i neophodno je postojanje tri ili više kriterijuma:

- obim struka kod muškaraca > 102 cm tj. žena > 88 cm,
- krvni pritisak $\geq 130/\geq 85$ mmHg ili lečena arterijska hipertenzija,
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L,
- HDL holesterol < 1 mmol/L kod muškaraca a $< 1,3$ mmol/L kod žena,
- jutarnja glikemija našće $\geq 6,1$ mmol/L.¹²

Pored ovih postoji i veliki broj drugih preporuka (WHO, AACE, EGIR) a poslednje su stigle od strane The International Diabetes Federation (IDF) aprila 2005. godine na osnovu kojih je za postavljanje dijagnoze MS

neophodno postojanje centralnog tipa gojaznosti (koji se kod stanovnika Evrope definiše kao obim struka ≥ 94 cm kod muškaraca a ≥ 80 cm u žena) plus bilo koja dva sledeća faktora:

- krvni pritisak $\geq 130/\geq 85$ mmHg ili lečena prethodno dijagnostikovana arterijska hipertenzija,
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L ili specifični tretman ove lipidne abnormalnosti
- HDL holesterol $< 1,03$ mmol/L kod muškaraca a $< 1,29$ mmol/L u žena ili specifični tretman ove lipidne abnormalnosti
- jutarnja glikemija našte (FPG) $\geq 5,6$ mmol/L ili prethodno dijagnostikovani dijabetes melitus tip 2.^{19,20}

Tretman bolesnika je neophodan, neodložan i podrazumeva, kako redukovanje doprinosećih faktora rizika (promena životnih navika primenom odgovarajućih dijetetskih principa ishrane, poboljšanje fizičke aktivnosti, smanjivanje prekomerne telesne mase, prestanak pušenja) tako i tretman modifikabilnih faktora rizika - hipertenzije, dislipidemije (korišćenje antihipertenzivnih i hipolipemijskih medikamenata). Predlažu se sledeći modaliteti lečenja obolelih:

1. primarna intervencija podrazumeva:

- kalorijsku restrikciju (5-10% gubitka telesne mase u prvoj godini)
- povećanje fizičke aktivnosti
- promene u sastavu i načinu spremanja hrane.

Rezultati više studija dokazali su značajne efekte poboljšane fizičke aktivnosti i odgovarajuće dijetetske ishrane u smanjivanju rizika oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tip 2. Sniženje viška telesne težine pomaže smanjivanju LDL holesterola i popravlja ostale elemente MS posebno insulinsku rezistenciju i krvni pritisak. Fizička aktivnost povećava nivo HDL holesterola, smanjuje nivo VLDL, takođe popravlja insulinsku rezistenciju i smanjuje krvni pritisak.^{21,22}

2. sekundarna intervencija - u bolesnika sa MS, kod kojih promena stila života nije dove-

la do smanjivanja kardiovaskularnog rizika, neophodna je medikamentozna terapija koja uključuje:

- tretman aterogene dislipidemije
- snižavanje povišenog krvnog pritiska
- tretman insulinske rezistencije i hiperglikemije

Preporuke tretmana aterogene dislipidemije podrazumevaju snižavanje triglicerida (odnosno apoB i non-HDL holesterola), povećavanje HDL nivoa i redukciju LDL holesterola koji i u metaboličkom sindromu nosi veoma visok aterosklerotski rizik. Studije VA-HIT, DAIS, BIPS i druge dokazale su značajnu korist od primene gemfibrozila, odnosno fibrata u snižavanju triglicerida i povećavanju HDL holesterola a time i u redukciji učestalosti kardiovaskularnih događaja.^{23,24} Heart Protection Study (HPS), 4S, CARE i druge studije pratile su efekte primene statina i dokazale da je smanjenje loših događaja signifikantno veće ukoliko je postignuto snižavanjem nivoa LDL holesterola.^{25,26,27} Na osnovu rezultata navedenih, kao i PROSPER, ALLHAT, ASCOT, PROVE IT i drugih studija osobe sa koronarnom bolešću i metaboličkim sindromom svrstane su u kategoriju izuzetno visokog rizika za koje su granice normalnih vrednosti LDL-a spuštene sa 2,6 na $< 1,8$ mmol/L.²⁸

U antihipertenzivnoj terapiji preporučuju se ACE inhibitori tj. blokatori AT-1 receptora koji su u velikom broju kliničkih istraživanja dokazali svoje povoljne efekte na krvni pritisak, insulinsku rezistenciju i hiperglikemiju.²⁹ Blokatori kalcijumskih kanala i alfa-1 blokatori se mogu takođe koristiti u lečenju. Beta-blokatori i diuretici pogoršavaju insulinsku senzitivnost, smanjuju HDL i povećavaju trigliceride, pa ne predstavljaju prvi izbor u lečenju arterijske hipertenzije u metaboličkom sindromu. Međutim, rezultati najnovije studije GEMINI pokazuju da karvedilol stabilizuje hemoglobin A1c, popravlja insulinsku rezistenciju i smanjuje mikroalbuminuriju, pa se u kombinaciji sa RAS blokatorima može preporučiti i bolesnicima sa metaboličkim

sindromom.³⁰ Usvojene ciljne vrednosti krvnog pritiska u metaboličkom sindromu su i dalje diskutabilne, s obzirom na rezultate metaanalize milion ispitanika iz 61 prospektivne studije, gde je nađeno da, počev već od 115/75 mmHg svako povećanje krvnog pritiska za 20/10 mmHg udvostručuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.³¹

Tretman insulinske rezistencije i hiperglikemije poslednjih godina izaziva veliko interesovanje. Američka i Finska DPP studija su pokazale da primena metformina efikasno prevenira nastanak dijabetesa tip 2 u osoba sa poremećenom tolerancijom glukoze (IGF) i insulinskom rezistencijom^{21,32}, a STOP-NIDDM studija je ispitivala uticaj akarboze i našla smanjenje kardiovaskularnih događaja za 49%.³³ Veći broj studija ispituje efekte tiazolidinediona koji pripadaju grupi insulinskih senzitajzera, poboljšavaju insulinsku rezistenciju i smanjuju centralnu gojaznost, zatim PPAR agonista, inkretina, glukagon-like peptida i drugih lekova.³⁴

XENDOS i X-PERT studije su dokazale da lečenje gojaznosti primenom orlistata u kombinaciji sa dijetskom ishranom signifikantno smanjuje obim struka, totalni i LDL holesterol, povećava HDL, redukuje krvni pritisak i poboljšava glukoznu toleranciju.³⁵

Cilj MSy^x interventne studije

Ciljevi studije:

1. primarna i sekundarna prevencija KVS bolesti sa fokusom na metabolički sindrom
2. evaluacija osnovnih komponenti metaboličkog sindroma
3. primena nemedikamentoznih i medikamentoznih mera lečenja metaboličkog sindroma
4. procena nastanka fatalnog kardiovaskularnog incidenta upotrebom SCORE modela kod bolesnika sa metaboličkim sindromom
5. uticaj interventnih mera studije na smanjivanje zastupljenosti metaboličkog sindroma i redukciju kardiovaskularnog rizika

6. supresija i eliminacija drugih faktora rizika koji utiču na povećanje kardiovaskularnog rizika (hiperholesterolemija, gojaznost, pušenje, slaba fizička aktivnost)
7. poboljšanje zdravlja ispitivane populacije i promocija zdravog načina života

Ispitivana populacija

Kriterijumi uključivanja u studiju:

Studija je obuhvatila osobe oba pola kod kojih postoje makar 3 elementa za dijagnostiku metaboličkog sindroma (NCEP ATP III):

- obim struka kod muškaraca >102 cm tj. žena >88 cm,
- sistolni krvni pritisak ≥ 130 i/ili dijastolni krvni pritisak ≥ 85 mmHg,
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L,
- HDL holesterol <1 mmol/L kod muškaraca tj. <1,3 mmol/L u žena,
- jutarnja glikemija našte $\geq 6,1$ mmol/L.

Neophodan je bio pristanak pacijenta za učešće u ovom istraživanju (obavezni JMBG i potpis). Broj ispitanika nije bio ograničen.

Kriterijumi isključivanja iz studije:

Isključeni su bolesnici kod kojih je za vreme trajanja studije došlo

- do neželjenog kardiovaskularnog incidenta
- do pojave drugih teških akutnih bolesti
- do svojevolsnog napuštanja studije

Trajanje studije:

Ukupno trajanje studije je bilo 4 meseca (16 nedelja):

I kontakt

II kontakt - posle 4 nedelje

III kontakt - posle 6 nedelja

IV kontak - posle 16 nedelja

Metodologija MSy^x studije

Dizajn studije

Studija je prospektivna, interventna i multicentrična.

Postupci istraživanja

Obuhvatili su uzimanje osnovnih demografskih podataka o bolesnicima - prezime i ime, JMBG, pol, starost.

Podaci iz lične anamneze obuhvatili su postojanje arterijske hipertenzije, koronarne bolesti srca, dijabetesa, periferne vaskularne bolesti, moždanog udara, pojedinih endokrinih bolesti (hipotireoza, Kušing) i hiperlipoproteinemija.

Evaluacija elemenata metaboličkog sindroma obuhvatila je merenje obima struka, krvnog pritiska, triglicerida, HDL holesterola (gde je to bilo moguće) i glikemije u krvi.

Od ostalih nalaza bilo je potrebno uraditi merenje holesterola u krvi, procenu fizičke aktivnosti, pušački status, merenje telesne težine i telesne visine, odnosno, izračunavanje indeksa mase tela (IMT).

Podaci o nemedikamentnoj terapiji kod obolelih podrazumevali su primenu saveta o promeni načina života i preporučenu dijetetsku ishranu.

Podaci o medikamentnoj terapiji obolelih obuhvatili su primenu samo preporučenih lekova za metabolički sindrom: hipolipemici (statini ili fibrati), orlistat, ACE inhibitori, Ca blokatori i metformin.

Procena rizika od fatalnog koronarnog događaja vršena je pomoću SCORE tabele na osnovu preporuka Evropskog kardiološkog društva.^{36,37} Pored desetogodišnjeg, rađena je i projekcija rizika na starost od 60 godina za mlađe bolesnike. Normalne vrednosti SCORE rizika su manje od 5%.

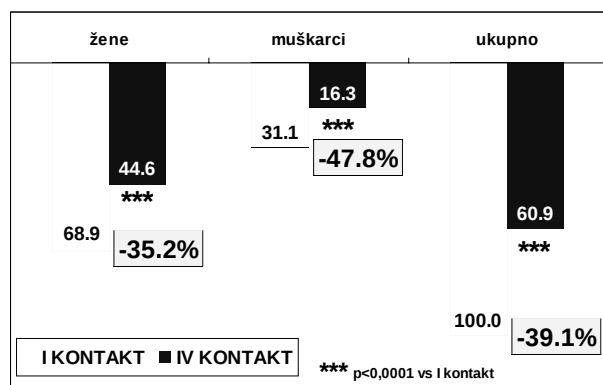
Statistička obrada

Svi podaci su obrađeni korišćenjem adekvatnih statističkih metoda i analiza: aritmetička sredina, standardna devijacija, koeficijent varijacije. Statistička značajnost je za parametrijska obeležja dokazivana Studentovim t-testom za velike zavisne uzorke, a za neparametrijske Pearson-ovim (hi-kvadrat) testom. Za celokupnu obradu podataka korišćen je kompjuterski program MS Excel 2003.

Rezultati MSy^x studije

Ukupno je MSy^x interventnom studijom u regionu jugoistočne Srbije obuhvaćeno 363 bolesnika iz opština Piroć, Zaječar, Knjaževac, Medveđa, Leskovac i Lebane, od čega su 250 (68,9%) žene. Prosečna starost bolesnika iznosi 57,0±9,6 godina, pri čemu je 79,2% starije od 50 godina.

Posle primenjenih interventnih mera na kraju ove studije ostao je 221 (60,9%) bolesnik što je signifikantno smanjenje zastupljenosti za 39,1% ($p < 0,0001$). Nešto su bolji rezultati postignuti kod muškaraca (47,8 u odnosu na 35,2%) ali bez statistički značajnije razlike (grafikon 1).

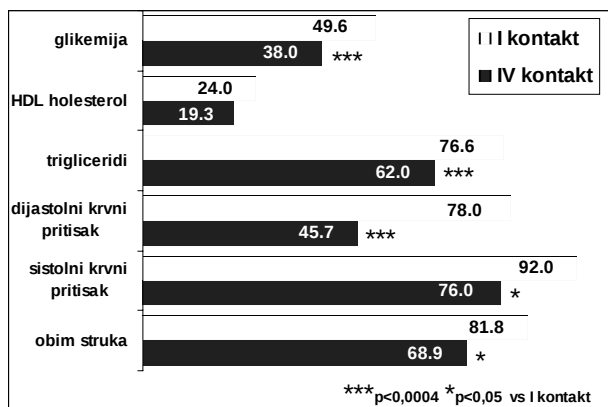


Grafikon 1. Zastupljenost metaboličkog sindroma na početku i kraju studije

Među 142 ispitanika koji na kraju studije ne spadaju više u bolesnike sa metaboličkim sindromom 86,6% je hipertenzičara, od dislipidemije boluje 85,9% a do koronarne bolesti 23,2%, sa prekomernom telesnom težinom je 87,3%, dok je dijagnostikovanih tip 2 dijabetičara 19,7%.

Najzastupljeniji element metaboličkog sindroma je povišeni krvni pritisak; na početku studije sistolni krvni pritisak je nađen u 92,0 a dijastolni u 78,0% slučajeva. Zastupljenost trigliceridemije $\geq 1,7$ mmol/L na prvom kontaktu je zabeležen kod 76,6%, centralni tip gojaznosti u 81,8% bolesnika, 49,6% je imalo povišene vrednosti glikemije, a najmanje se kao element pojavljuje snižen HDL holesterol (24,0%). Dejstvom interventnih nemedikamentnih i medikamentnih mera MSy^x studije došlo je do signifikantne redukcije zastupljenosti većine elemenata metaboličkog sin-

droma u odnosu na I kontakt sa bolesnicima, uz visoku statističku sigurnost kod dijastolnog krvnog pritiska, glikemije i trigliceridemije ($p<0,0004$). Nešto su slabiji rezultati postignuti na eliminaciji povišenog sistolnog krvnog pritiska i centralne gojaznosti ($p<0,05$), dok u odnosu na smanjivanje zastupljenosti nepoželjnih vrednosti HDL holesterola nije dobijena statistička značajnost (grafikon 2).



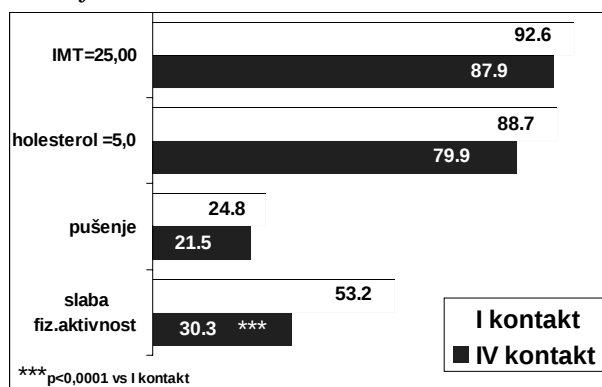
Grafikon 2. Zastupljenost elemenata metaboličkog sindroma na početku i na kraju studije

U tabeli 1 su prikazani efekti primenjenih interventnih mera na kretanje prosečnih vrednosti pojedinih elemenata metaboličkog sindroma tokom studije. Prosečne vrednosti obima struka sa $101,9\pm11,7$ smanjene su na kraju na $98,2\pm11,2$ cm, sistolni krvni pritisak sa $151,3\pm19,6$ na $136,9\pm16,1$ mmHg, dijastolni krvni pritisak sa $92,4\pm10,7$ na $84,4\pm9,9$ mmHg, trigliceridi u krvi su redukovani sa $2,8\pm1,9$ na $2,3\pm1,5$ mmol/L, glikemija sa $7,2\pm3,1$ na $6,4\pm2,1$ mmol/L, dok je HDL povećan sa $1,3\pm0,4$ na $1,4\pm0,4$ mmol/L. Svuda je postignuta značajna statistička signifikantnost ali su prosečni obim struka, sistolni krvni pritisak, trigliceridi i glikemija ostali i dalje u kategoriji rizičnih vrednosti za metabolički sindrom.

Tabela 1. Prosečne vrednosti pojedinih elemenata metaboličkog sindroma tokom studije ($p<$ za vrednosti t-testa - I kontakt vs IV kontakt)

Elementi MS	I kontakt	II kontakt	III kontakt	IV kontakt	p<
obim struka (cm)	101.9±11.7	100.9±11.5	100.0±11.2	98.2±11.4	0.0002
sistolni KP (mmHg)	151.3±19.6	145.2±18.2	141.0±16.4	136.9±16.1	0.0001
dijastolni KP (mmHg)	92.4±10.7	87.8.3±9.8	86.1±9.7	84.4±9.9	0.0001
trigliceridi (mmol/L)	2.8±1.9	2.5±1.7	2.4±2.0	2.3±1.5	0.0005
HDL-hol (mmol/L)	1.3±0.4	1.3±0.4	1.4±0.4	1.4±0.4	0.05
glikemija (mmol/L)	7.2±3.1	7.1±2.8	7.1±2.8	6.4±2.1	0.0003

Od ostalih koronarnih faktora rizika istraživana je zastupljenost slabe fizičke aktivnosti i pušenja kao biheviornalnih faktora rizika, hiperholesterolemije i prekomerne telesne mase kod obolelih od metaboličkog sindroma. Grafikon 3 pokazuje visoke stope njihove učestalosti i pre i posle primene interventnih mera ove studije. Jedino je signifikantno redukovano broj bolesnika sa slabom fizičkom aktivnošću ($53,2$ vs $30,3\%$ i $p<0,0001$). Broj pušača je za $3,3\%$ manji, zastupljenost holesterolemije ≥ 5 mmol/L za $8,8\%$, a predgojaznosti i gojaznosti za $4,7\%$, ali bez statističke značajnosti.



Grafikon 3. Zastupljenost ostalih koronarnih faktora rizika na početku i na kraju studije

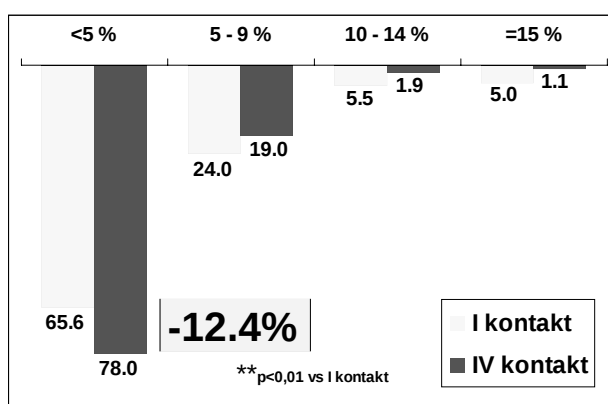
Prosečne vrednosti holesterolemije, koje su na prvom kontaktu iznosile $6,9\pm1,6$ snižene su na $6,0\pm1,3$ mmol/L uz visoku statističku signifikantnost ($p<0,0004$). Iako primenjene mere MSy^x studije nisu dovele do redukcije broja predgojaznih i gojaznih bolesnika, indeks mase tela (IMT) kao mera stepena uhranjenosti, koji je na početku bio u proseku $30,9\pm4,7$ značajno je snižen na $29,5\pm4,3$ kg/m² ($p<0,001$) (tabela 2).

Tabela 2. Prosečne vrednosti ukupnog holesterola i indeksa mase tela tokom studije ($p<$ za vrednosti t-testa - I kontakt vs IV kontakt)

koronarni FR	I kontakt	II kontakt	III kontakt	IV kontakt	p<
ukupni holesterol (mmol/L)	6.9±1.6	6.5±1.6	6.3±1.5	6.0±1.3	0.0004
indeks mase tela (kg/m ²)	30.9±4.7	30.5±4.5	30.1±4.4	29.5±4.3	0.001

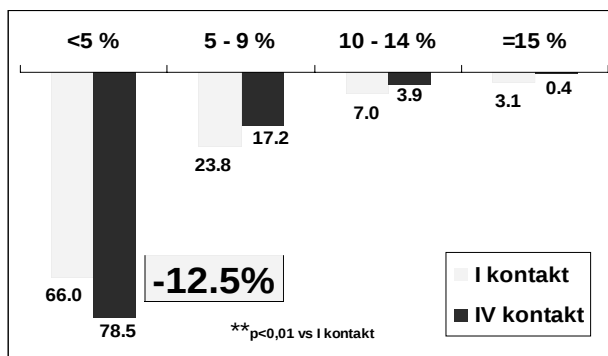
Procena rizika od fatalnog koronarnog događaja vršena je pomoću SCORE tabele, a pored desetogodišnjeg, rađena je i projekcija rizika na starost od 60 godina (za mlađe bolesnike).

Primenom ovog modela kod obolelih od metaboličkog sindroma nalazimo na početku studije SCORE rizik $\geq 5\%$ kod 65,6% što je značajno visoka zastupljenost. Rizik od 5-9% postoji kod 24,0%, od 10-14% kod 5,5 a 5,0% bolesnika je sa rizikom $\geq 15\%$. Posle primene nemedikamentoznih i medikamentoznih vidova tretmana na kraju MSy^x studije je značajno snižen desetogodišnji rizik za nastanak fatalnog koronarnog incidenta, ukupno je sada 78,0% osoba sa metaboličkim sindromom čiji je SCORE rizik manji od 5% što predstavlja poboljšanje od 12,4% ($p < 0,01$) (grafikon 4).



Grafikon 4. Zastupljenost pojedinih stopa SCORE rizika na početku i na kraju studije

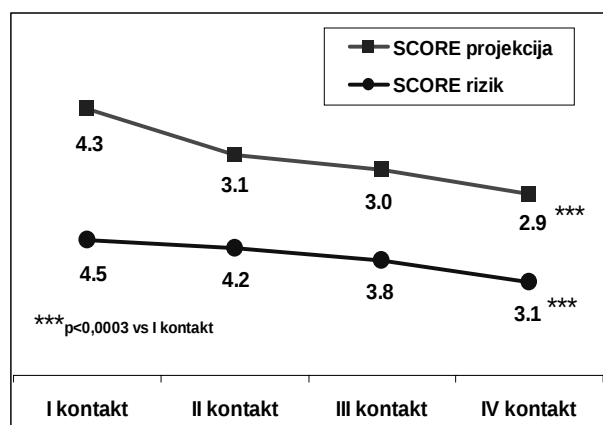
Grafikon 5 pokazuje zastupljenost stopa SCORE rizika projektovanog na starost od 60 godina, čije se visoke vrednosti takođe ubrajaju u ekvivalent ishemijske bolesti srca. Jedna trećina obolelih od metaboličkog sindroma (34,0%) ima visoke stope ovog SCORE rizika od $\geq 5\%$. Na kraju MSy^x studije dolazi do signifikantne redukcije zastupljenosti visoke SCORE projekcije tako da sada 78,5% osoba ima rizik manji od 5% da u 60-toj godini života doživi fatalni kardiovaskularni događaj, što je značajno statističko poboljšanje od 12,5% ($p < 0,01$).



Grafikon 5. Zastupljenost pojedinih stopa SCORE projekcije na početku i na kraju studije

Pored uticaja na smanjenje procentualne zastupljenosti bolesnika sa visokim rizikom nastanka kardiovaskularnih incidenata, jedan od zadataka primenjenih interventnih mera je i redukcija prosečnih stopa SCORE rizika, što bi vremenom trebalo značajno da utiče na povoljniji ishod metaboličkog sindroma kod bolesnika.

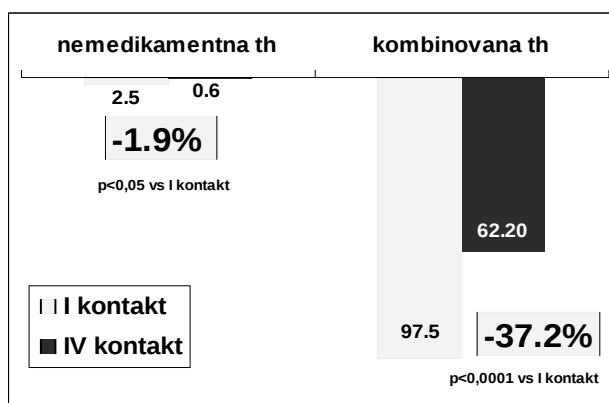
Grafikon 6 pokazuje kretanje prosečnih vrednosti SCORE rizika i SCORE projekcije tokom MSy^x studije. Na prvom kontaktu stope rizika od $4,5 \pm 4,5$ za SCORE tj. $4,3 \pm 4,4\%$ projektovana na 60 godina, pod uticajem primenjenih vidova lečenja metaboličkog sindroma značajno su smanjene na $3,1 \pm 3,0$ odnosno $2,9 \pm 2,8\%$ ($p < 0,0003$).



Grafikon 6. Kretanje prosečnih vrednosti SCORE rizika tokom MSy^x studije

MSy^x studija je u svojim preporukama tretmana obolelih od metaboličkog sindroma dala precizna uputstva za vrstu i način primene odgovarajućih nemedikamentnih i medikamentnih vidova lečenja. Od ukupnog broja obolelih 2,5% je bilo isključivo na nemedikamentnoj terapiji, dok je kod 97,5% primenjen kombinovani tretman (nemedikamentna + medikamentna terapija).

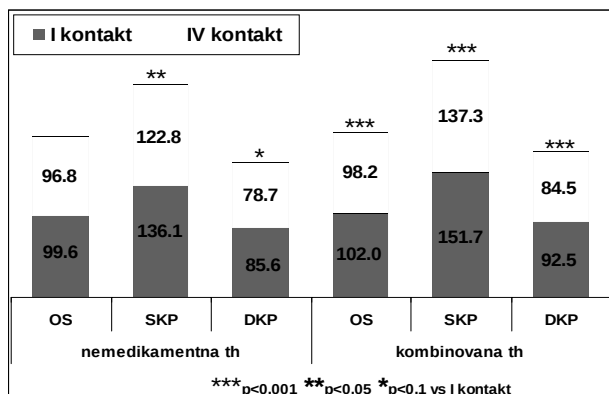
Grafikon 7 pokazuje kako je pojedina vrsta tretmana MS uticala na smanjivanje zastupljenosti obolelih. Može se zapaziti da je u oba slučaja došlo do redukcije: na nemedikamentnoj terapiji za 1,9% ($p < 0,05$), a na kombinovanoj za 37,2% ($p < 0,0001$) gde je statistička signifikantnost značajno veća u odnosu na prvi oblik lečenja.



Grafikon 7. Zastupljenost obolelih od MS na početku i na kraju studije u odnosu na vrstu tretmana

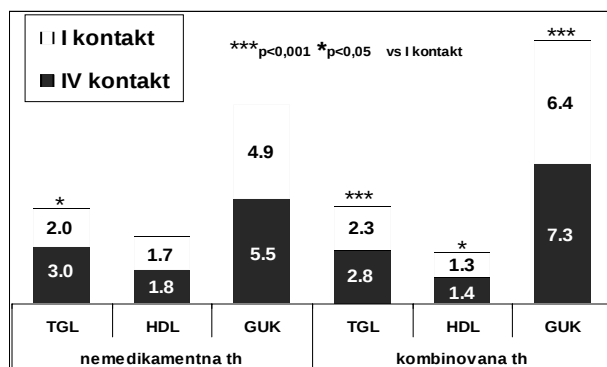
Svim bolesnicima je savetovana promena načina života, poboljšanje fizičke aktivnosti i dijetetska ishrana. Od primenjenih medikamentata najviše su korišćeni ACE inhibitori (kod 83,5% bolesnika), zatim hipolipemici (60,3% od čega su statinski preparati primenjeni kod 47,9 a fibrati kod 12,4%), 48,8% obolelih je koristilo Ca blokatore, metformin 36,6%, a najmanje orlistat (3,0%).

Grafikon 8 pokazuje prosečne vrednosti obima struka i krvnog pritiska u zavisnosti od vrste tretmana obolelih od MS. Kombinovani metod lečenja dao je daleko bolje efekte na posmatrana obeležja ($p < 0,001$) u odnosu na nemedikamentozni tretman.



Grafikon 8. Prosečne vrednosti obima struka i krvnog pritiska u odnosu na vrstu tretmana

Na grafikonu 9 je upoređen efekat vrste terapije metaboličkog sindroma na prosečne nivoe triglicerida, HDL holesterola i glikemije. Signifikantna sniženja su postignuta kod kombinovanog tretmana, dok je nemedikamentni način lečenja uspeo samo da značajnije redukuje prosečne vrednosti triglicerida.



Grafikon 9. Prosečne vrednosti lipida i glikemije u odnosu na vrstu tretmana MS

Uticaj pojedinih vrsta tretmana na zastupljenost, prosečne vrednosti ostalih koronarnih faktora rizika, SCORE rizik i SCORE projekciju prikazan je u tabeli 3, gde se vidi da statistički signifikantna smanjenja postoje isključivo kod bolesnika na kombinovanoj terapiji ($p < 0,001$) - jedino su izostali pozitivni rezultati na eliminaciji pušenja.

Tabela 3. Ostali koronarni FR, SCORE rizik i SCORE projekcija na početku i na kraju studije u odnosu na vrstu tretmana MS (** $p < 0,001$ vs I kontakt)

	nemedikamentna th		kombinovana th	
	I kontakt	IV kontakt	I kontakt	IV kontakt
ukupni holesterol (mmol/L)	6.6–1.1	6.5–1.1	6.9–1.6	6.0–1.3***
Indeks mase tela (kg/m ²)	31.3–4.1	29.8–4.4	30.9–4.8	29.5–4.3***
broj bolesnika sa slabom FA	3	3	190	107***
broj pušača	1	1	89	77
SCORE rizik (%)	0.9–1.1	0.8–0.8	4.6–4.6	3.1–3.0***
SCORE projekcija (%)	3.9–2.1	3.1–1.3	4.3–4.4	2.9–2.9***

Diskusija

Veliki broj studija je dokazao značajnu povezanost metaboličkog sindroma i visokog rizika, kako od oboljevanja, tako i od kardiovaskularnih uzroka smrti. Rezultati metaanaliza na više hiljada ispitanika pokazali su da je MS udružen sa dva puta većim rizikom od nefatalnog šloga i da je u proseku 2-4 puta veći rizik od koronarnih događaja i mortaliteta.^{17,18}

Prevalencija metaboličkog sindroma je različita, najčešće između 15 i 25%, ali se u velikom broju zemalja, poslednjih godina, beleži njen značajan porast. U Republici Srbiji ne-

ma dovoljno podataka o učestalosti ovog problema, a veće studije interventnog tipa nisu uopšte rađene. Iz tog razloga MSy^x studija, koja je odobrena od strane Sekcije opšte medicine Srpskog lekarskog društva u Beogradu je prva, i za sada jedina interventna, multicentrična, prospektivna studija kod nas, čiji je cilj bio primena preporučenih nemedikamentnih i medikamentnih mera lečenja, poboljšanje zdravlja rizične populacije i promocija zdravog načina života.

MSy^x studija je u prvoj polovini 2005. godine sprovedena u domovima zdravlja i medicinskim centrima, uz učešće velikog broja lekara i istraživača. U regionu jugoistočne Srbije prikupljeni su podaci za 363 bolesnika iz opština Pirot, Zaječar, Knjaževac, Leskovac, Medveđa i Lebane. Dve trećine obolelih su bile žene.

Posle primenjenih interventnih mera na kraju MSy^x studije smanjen je broj obolelih od metaboličkog sindroma za 39,1%, što je statistički signifikantna razlika u odnosu na početak. Ovo međutim ne znači da su te osobe sada potpuno zdrave, već da na kraju studije imamo samo značajno manju zastupljenost bolesnika sa visokim kardiovaskularnim rizikom. U prilog ovome ide i podatak da je među ispitanicima, koji sada ne spadaju u bolesnike sa metaboličkim sindromom, više od 80% sa dijagnostikovanom arterijskom hipertenzijom, dislipidemijom, prekomernom telesnom masom, a oko 20% je dijabetičara i obolelih od koronarne bolesti. Prema tome, neophodno je uvažiti najnovije preporuke IDF konsenzusne grupe koje obavezuju na stalni monitoring nad rizičnom populacijom. Jednom postavljena dijagnoza metaboličkog sindroma zahteva energičnu i beskompromisnu borbu, u cilju smanjivanja, ali i održavanja niskog rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja i smrtnog ishoda.^{19,20}

Prosečna starost bolesnika sa metaboličkim sindromom iznosi blizu 60 godina, što ukazuje na značajan uticaj godina života, kako na prevalenciju, tako i povećane stope kardiovaskularnog rizika. The Cardiovascular

Health Study je našla da kod starijih osoba sa metaboličkim sindromom povećanje rizika od koronarnih i cerebrovaskularnih događaja raste na čak 38%.⁶ Blizu 80% naših bolesnika je starije od 50 godina, uz značajnu zastupljenost kako pojedinih faktora rizika, tako i najvažnijih hroničnih nezaraznih oboljenja.

Istraživanje zastupljenosti pojedinih elemenata pokazuje da je najučestalija komponenta metaboličkog sindroma povišeni krvni pritisak, zatim centralni tip gojaznosti, hipertrigliceridemija, dok je hiperglikemija prisutna kod polovine obolelih. Najređe se pojavljuje snižen HDL holesterol - 24.0%. Dejstvom interventnih mera lečenja na kraju studije dolazi do signifikantne redukcije zastupljenosti gotovo svih elemenata metaboličkog sindroma uz visoku statističku sigurnost ($p < 0,001$), osim kod HDL holesterola gde nije postignuta željena signifikantna razlika. Pored toga, značajno su snižene prosečne vrednosti obima struka, krvnog pritiska, triglicerida i glikemije, a povišene HDL holesterola u odnosu na početak studije. Ipak, analizirajući dobijene rezultate, zapažamo da na kraju studije i dalje postoje visoke prosečne vrednosti obima struka, sistolnog krvnog pritiska, triglicerida i glikemije a da su jedino vrednosti dijastolnog krvnog pritiska i HDL holesterola ispod nivoa kriterijuma metaboličkog sindroma.

Od ostalih koronarnih faktora rizika koji su istraživani, beležimo visoku zastupljenost povećanih vrednosti holesterola i prekomerne telesne mase, dok je zastupljenost slabe fizičke aktivnosti i pušenja, kao bihevioralnih faktora rizika nešto manja. Pušenje spada u glavne faktore rizika za koronarnu bolest, dok slaba fizička aktivnost i prekomerna uhranjenost imaju dokazan uticaj na povećanje stopa ukupnog morbiditeta i mortaliteta. Totalni a posebno LDL holesterol ne spada u kriterijume za dijagnostikovanje metaboličkog sindroma, ali je neophodna njegova supresija i eliminacija zbog poznate i ključne uloge u nastanku aterosklerotskog plaka.^{25,26,27,28} Primenjene nemedikamentne mere lečenja i

upotreba preparata statina (lek izbora kod hiperholesterolemije) dovele su na kraju MSyX studije do signifikantnog smanjivanja prosečnih vrednosti holestroleemije i indeksa mase tela ali su i dalje ostale u granicama visoko rizičnih kategorija. Ovo samo potvrđuje zaključak o neophodnosti daljeg intenzivnog rada sa ovim bolesnicima.

Jedan od glavnih ciljeva ove interventne studije bila je procena i smanjivanje desetogodišnjeg rizika za nastanak fatalnog koronarnog događaja. Procena rizika rađena je po SCORE modelu na osnovu preporuka Evropskog kardiološkog društva.^{36,37} Naši rezultati su pokazali da već trećina bolesnika sa metaboličkim sindromom ima visoke stope SCORE rizika i SCORE projekcije ($\geq 5\%$). Posle primenjenih interventnih mera MSyX studije zastupljenost obolelih sa visokim kardiovaskularnim rizikom je signifikantno snižen uz postignutu značajnu statističku sigurnost. Visoke početne prosečne vrednosti SCORE rizika i SCORE projekcije snižene su i doveđene u granice normalnih vrednosti ($< 5\%$).

Lečenje bolesnika sa metaboličkim sindromom je neophodno i neodložno. Ono podrazumeva kako promenu životnih navika primenom odgovarajućih dijetetskih principa ishrane, poboljšanjem slabe fizičke aktivnosti^{21,22}, smanjivanje prekomerne telesne mase, prestanak pušenja, tako i lečenje hipertenzije^{28,29} i dislipidemije^{25,26,27} uz korišćenje odgovarajućih medikamentata. U preporukama terapijskog tretmana obolelih od metaboličkog sindroma, koje su pratile ovu studiju, date su precizne smernice o vrsti i načinu primene odgovarajućih vidova lečenja. Ukupno je 2,5% bolesnika bilo isključivo na nemedikamentnoj a 97,5% na kombinovanoj terapiji (nemedikamentna + medikamentna). I jedna i druga vrsta lečenja dovela je do smanjivanja zastupljenosti metaboličkog sindroma, ali su značajno bolji efekti dobijeni kod primene kombinovanog oblika tretmana (smanjenje za 37,2 u poređenju sa 1,9%). Najveći broj bolesnika je na početku, ili tokom trajanja studije prihvatio savete o promeni načina živo-

ta i dijetetskoj ishrani. Od lekova najviše su korišćeni ACE inhibitori i hipolipemici, polovina bolesnika je koristila Ca blokatore, trećina metformin, dok je najmanje bio zastupljen orlistat. Kombinovano lečenje dovelo je do značajno boljih efekata na smanjivanje prosečnih vrednosti obima struka, krvnog pritiska, lipida i glikemije i povećanje HDL holesterola, kao elemenata metaboličkog sindroma u odnosu na nemedikamentni tretman. Slični rezultati postoje i kod supresije i eliminacije ostalih koronarnih faktora rizika (holesterolemija, indeks mase tela, slaba fizička aktivnost, pušenje), prosečnih SCORE rizika i SCORE projekcije gde se vidi da statistički značajne redukcije postoje uglavnom i samo kod bolesnika na kombinovanoj terapiji. Na osnovu svega možemo zaključiti da, kad god je preporučeno, treba primenjivati kombinovani metod lečenja obolelih od metaboličkog sindroma jer dovodi do značajno boljih efekata i rezultata u odnosu na nemedikamentni tretman.

Zaključak

1. Zastupljenost metaboličkog sindroma je posle primene interventnih mera lečenja signifikantno smanjena za 39,1%. Ovo međutim, ne znači da su te osobe sada potpuno zdrave, već da na kraju studije imamo samo značajno manju zastupljenost bolesnika sa visokim kardiovaskularnim rizikom.
2. Blizu 80% obolelih je starije od 50 godina. Godine života imaju evidentan uticaj na zastupljenost metaboličkog sindroma i povećanje stopa oboljevanja od najvažnijih kardiovaskularnih bolesti.
3. Najzastupljeniji elementi metaboličkog sindroma su povišeni krvni pritisak, centralna gojaznost, hipertrigliceridemija i hiperglikemija. Na kraju studije značajno su modifikovane i suprimirane njihove visoke prosečne vrednosti, dok je HDL holesterol signifikantno viši.
4. Kod obolelih sa metaboličkim sindromom beležimo visoku zastupljenost ostalih ko-

ronarnih faktora rizika. Primenom inter-ventnih mera dolazi do signifikantne redukcije slabe fizičke aktivnosti, kao i prosečnih vrednosti holesterolemije i indeksa mase tela.

5. Trećina bolesnika od metaboličkog sindroma ima visoke stope rizika po SCORE modelu. Na kraju studije one su značajno redukovane i svedene na manje od 5%.
6. Kombinovani način lečenja pokazuje daleko bolje rezultate na smanjivanju zastupljenosti metaboličkog sindroma i redukciji prosečnih vrednosti koronarnih faktora rizika, u poređenju sa nemedikamentnom terapijom.

Literatura

1. The Expert Panel. The Third Report of the National Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. CIRCULATION, 2002; 106: 3143-3421
2. Scott M. Grundy, H. Bryan Brewer, James I. Cleeman et al: "Definition of Metabolic syndrome - Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition" Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2004;24:e13
3. L.Beconi:"Managment of adult obesity" CLINICAL REVIEWS, 2003; 13 (5): 56-62
4. Earl S. Ford and Wayne H. Giles, William H. Dietz: "Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey", JAMA, 2002; 287: 356-359
5. Steven Haffner, Heinrich Taegtmeyer: "Epidemic obesity and Metabolic syndrome" CIRCULATION, 2003; 108: 1541
6. A. Scuteri, S. S. Najjar, C. H. Morrell and E. G. Lakatta: "The Metabolic syndrome in Older Individuals: Prevalence and Prediction of Cardiovascular Events" - The Cardiovascular Health Study - Diabetes Care, 2005; 28: 882-887
7. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al: "Cardiovascular morbidity and mortality with the metabolic syndrome" DIABETES CARE; 2001; 24: 683-689
8. Gang Hu, Qing Qiao, Jaakko Tuomilehto et al. for the DECODE Study Group: "Prevalence of the Metabolic syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women" Arch Intern Med. 2004;164:1066-1076
9. Glen E. Duncan, Sierra M. Li, and Xiao-Hua Zhou: "Prevalence and Trends of a Metabolic syndrome Phenotype Among U.S. Adolescents, 1999-2000" Diabetes Care, 2004; 27: 2438-2443
10. Ann Jessup and Joanne S. Harrell: "The Metabolic syndrome: Look for It in Children and Adolescents, Too!" Clinical Diabetes, 2005; 23:26-32
11. Sarah D. de Ferranti, Kimberlee Gauvreau, David S. Ludwig et al.: "Prevalence of the Metabolic syndrome in American Adolescents" - Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey - Circulation 2004;110: 2494-2497
12. Zoran Janković: "Ispitivanje gojaznosti i njene udruženosti sa drugim pratećim oboljenjima i stanjima" - magistarska teza - Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, 2005. godina
13. Program kontinuirane medicinske edukacije: "Evaluacija, dijagnostika i terapija dislipidemija" - Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, 2003.god.
14. Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ: "Insulin resistance and the endothelium" Am J Med, 2004; 89: 463-478
15. Aaron I. Vinik: "Inflammation: The Root of all Evil in Diabetes and the Dysmetabolic Syndrome" 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes - September 5 - 9, 2004, Munich, Germany
16. Sh. Furukawa, T. Fujita, M. Shimabukuro et al.: "Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome" J. Clin. Invest., 2004; 114:1752-1761
17. Sh. Malik, N. D. Wong, S. S. Franklin, et al.: "Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults" Circulation. 2004;110:1245-1250
18. J. K. Ninomiya, G. L'Italien, M. H. Criqui et al.: "Association of the Metabolic Syndrome With History of Myocardial Infarction and Stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey" Circulation 2004;109:42-46
19. INTERNATIONAL OBESITY TASK FORCE - "A new worldwide definition of the metabolic syndrome", Consensus from the International Diabetes Federation, Berlin, 14. April 2005.
20. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome - Worldwide definition for use in clinical practice", 2005.
21. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M.: "The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity", Diabetes Care 2003;26:3230-6.
22. S. Antić, V. Stefanović, S. Ilić, G. Lazarević: "Efekti fizičke aktivnosti na kardiovaskularne faktore rizika" - Balneoclimatologija - KARDIOVASKULARNI KONTINUIUM, Niška banja, 2005, 345-354
23. Rubins HB, Robins SJ, Collins D. et al: "Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) Study Group", N Engl J Med, 1999; 341: 410-418
24. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: "Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study" Lancet, 2001; 357: 905-910

25. Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial., *Lancet* 2003; 361:2005-2016
26. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ et al. "Reduced coronary events in simvastatin treated patients with coronary heart disease and diabetes mellitus or impaired fasting glucose levels: subgroup analysis on the Scandinavian Simvastatin Survival Study". *Arch Intern Med* 1999; 159(22): 2661-2667
27. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. for the CARE investigators. "Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial". *Circulation* 1998; 98:2513-2519
28. S. M. Grundy, J.I. Cleemen, N. B. Merz et al: "Implication of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines, *JACC*, 2004; 44(3): 720-732
29. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al: "Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators", *N Engl J Med*, 2000; 342: 145-153
30. Č. D. Stošić, B.S. Stošić: "Prevencija koronarne bolesti u svetlu novijih studija" - *Balneoclimatologija - KARDIOVASKULARNI KONTINUUM*, Niška banja, 2005, 333-343
31. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al: "Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies", *Lancet*, 2002; 360: 1903-1913
32. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin." *NEJM* 2002; 346(6): 393-403
33. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. "STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial", *JAMA* 2003 23; 290(4): 486-494
34. Durbin RJ. "Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance", *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004; 6: 280-285
35. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. "XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients", *Diabetes Care* 2004; 27:155-161.
36. G.D. Backer et al: "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice" *Eur Heart J*, 2003;24: 1601-1610
37. Linda Brookes: "European guidelines on cardiovascular disease prevention" *European Society of Cardiology Congress* 2003.

ZNAČAJ GLIKEMIJSKOG INDEKSA NAMIRNICA U ISHRANI ZDRAVIH I BOLESNIH LJUDI

Marija Suzić-Tutoriće, Jelena Suzić, Sanja Mazić, Dejan Nešić i Ljiljana Šćepanović

Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet, Beograd

SAŽETAK

Najnoviji epidemiološki podaci ukazuju na porast broja hroničnih degenerativnih oboljenja (dijabetes, gojaznost, kardiovaskularna i maligna oboljenja), naročito među mladom populacijom. Veruje se da su ključni razlozi promena načina života, pre svega nepravilna ishrana koja može dovesti, pored ostalog, i do hroničnog stanja hiperglikemije, faktora rizika za razvoj različitih metaboličkih poremećaja. Kao parametar hiperglikemijskog potencijala skrobnih namirnica uveden je glikemijski indeks (GI) sa ciljem da se utvrde njihovi glikemijski odgovori. Primećeno je da neke namirnice bogate ugljenim hidratima mogu redukovati amplitudu i trajanje postprandijalne hiperglikemije; to su spororesorbujući ugljeni hidrati (SrUH). Namirnice koje sadrže visok procenat SrUH imaju nizak GI, dok one koje sadrže visok procenat ugljenih hidrata koji se brzo vare i apsorbuju imaju srednji, do visok GI. Prema najnovijim podacima brojnih naučnih studija ishrana namirnica niskog GI može imati povoljno dejstvo u prevenciji, kao i terapiji, mnogih hroničnih degenerativnih oboljenja.

Ključne reči: glikemijski indeks, sporo resorbujući ugljeni hidrati, prevencija hroničnih oboljenja.

SUMMARY

Recent epidemiological evidences show the prevalence of chronic and degenerative diseases (CDD) - diabetes, obesity, cardiovascular and malignant diseases, is rapidly increasing, especially in young individuals. It is believed that key reason is lifestyle changing in particular its nutritional aspects, which can bring to the state of hyperglycemia (beside other effects), risk factor for the development of various metabolic disorders. As the parameter of hyperglycemic potential of starchy food, glycemic index (GI) is introduced aiming to establish their glycemic responses. It is noticed that some kinds of carbohydrate (CHO) rich foods would be helpful to reduce the amplitude and duration of postprandial hyperglycemia; these are slow-digestible CHO (SdCHO). Foods which contain high percent of SdCHO have low GI, while those containing plenty of fast digestible CHO have moderate to high GI. According to numerous recent scientific data, diets rich in foods with low GI would be able to have acceptable effects in prevention and treatment of many CDD.

Key words: Glycemic index, slow digestible carbohydrates, prevention of chronic diseases.

Uvod

Sve je više podataka da način života, posebno navike u ishrani, igraju odlučujuću ulogu u porastu gojaznosti, dijabetesa i drugih degenerativnih bolesti među stanovništvom. Pošto ugljeni hidrati u proseku čine od 50-60% ukupnog energetskog unosa, proizilazi da efekti unetih ugljenih hidrata na metabolizam mogu igrati važnu ulogu u prevenciji i tretmanu nekih bolesti.¹ Tako, nakon unosa izvesnih namirnica može doći do izrazite hiperglikemije, što predstavlja značajan faktor rizika za izvesne metaboličke poremećaje. Posebno su ugroženi pacijenti sa slabom glukoregulacijom, uključujući dijabetičare, kod

kojih se ovakve metaboličke abnormalnosti mogu uveliko izbeći, vodeći računa o kvalitativnom i kvantitativnom sadržaju ugljenih hidrata u namirnicama koje se unose. Zbog toga je redukcija amplitude porasta šećera u krvi nakon obroka (postprandijalne hiperglikemije) od izuzetne važnosti za zdravlje. Međutim, primećeno je da neke namirnice, i pored izuzetno velikog sadržaja ugljenih hidrata, dovode do relativno ograničene postprandijalne hiperglikemije, dok druge paradoksalno iako sadrže malo ugljenih hidrata, izazivaju visoku hiperglikemiju.

Postoji više načina da se redukuje postprandijalni glikemijski odgovor kao što su: smanjenje sadržaja raspoloživih ugljenih hidrata (zamena šećera poliolima i sl.), izbor prostih šećera koji imaju manji hiperglikemijski efe-

Adresa autora: Marija Suzić-Tutoriće, Mr Ph, Ul. Nikolaja Gogolja 98, 11000 Beograd, tel. 011/354-6517, E-mail: medenco@eunet.yu

kat (zamena glukoze fruktozom), izbor ugljenih hidrata koji se sporije vare i apsorbiraju (kontrola procesa prerade u cilju redukcije gelatinizacije skroba) itd. (tabela 1). Iako značajni, ovi pristupi nemaju isti efekat na poboljšanje zdravlja ljudi. Namirnice bogate skrobom (cerealije, mahunarke i dr.) obezbeđuju većinu dnevnog unosa ugljenih hidrata, pri čemu se procesi njihove industrijske prerade sve više primenjuju. Treba se zapitati da li skrobna hrana, bogata ugljenim hidratima koji se sporo vare i apsorbiraju (SrUH), ima značajnijeg uticaja na zdravlje.¹ Nemogućnost direktnog određivanja svarljivosti ugljenih hidrata, nametnula je potrebu za definisanjem odgovarajućih markera.

Tabela 1. Nutritivni faktori koji utiču na glikemijski odgovor

Priroda i količina ugljenih hidrata	Kuvanje/priprema namirnica
Vrsta monosaharida	Stepen gelatinizacije skroba
Glukoza	Veličina partikula
Fruktoza	Oblik namirnice
Galaktoza	Ostale komponente namirnice
Vrsta skroba	Masti i proteini
Amiloza	Dijetna vlakna
Amilopektin	Antinutrijenti
Odnos skrob-nutrijenti	Organske kiseline

Jedan od njih, glikemijski indeks (GI) uveli su 1981. godine Jenkins i Wolever.² Definisane ovog indeksa omogućilo je diskriminaciju glikemijskog odgovora na unos različitih namirnica bogatih ugljenim hidratima. Metod određivanja GI je utvrđen na internacionalnom nivou i koriste ga brojne naučne laboratorije u svetu. Danas se koristi prvenstveno u cilju klasifikacije namirnica bogatih skrobom na bazi njihovog potencijala da povećaju nivo glukoze u krvi. Ako se radi o namirnicama izuzetno bogatim skrobom, ovaj parametar može indirektno da ukaže na veličinu i stepen digestije ugljenih hidrata. Tako će namirnice koje sadrže visok procenat SrUH, imati nizak GI, dok će one sa visokim procen-

tom brzosvarljivih ugljenih hidrata (BrUH), imati srednji, odnosno visok GI.

Koncept SrUH zasnovan je na zapažanju da se ugljeni hidrati iz različitih izvora vare i apsorbiraju različitom brzinom. Digestija namirnica, posebno ugljenih hidrata, uključuje kompleksne mehanizme: žvakanje, pražnjenje želuca, konverzija polimera u monomere, apsorpcija kroz enterocite tankog creva i najzad, pojava u krvi koja dovodi do porasta nivoa glukoze. Zbog toga razlike u stepenu digestije izazivaju i različit porast glikemije, pa otuda SrUH dovode do niže glikemije nego BrUH.^{3,4} Namirnice bogate SrUH imaju trostruko korisno dejstvo⁵:

- omogućavaju prolongirani influks ugljenih hidrata (glukoze) u organizam
- dovode do umerenog porasta šećera u krvi nakon obroka bogatog ugljenim hidratima
- izazivaju samo umeren porast sekrecije insulina

Izvori SrUH

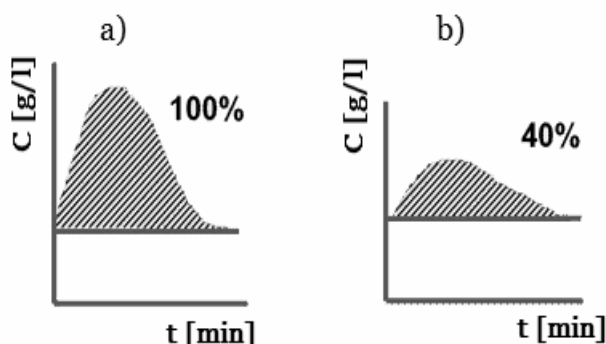
U savremenoj ishrani skrob se može dobiti iz mnogih izvora: pirinač, testenine, krompir, kukuruz i kukuruzni produkti, leguminoze. Svaki od njih ima različit procenat dostupnih SrUH u zavisnosti od stepena gelatinizacije skroba (načina pripreme), veličine granula skroba koji se unose, odnosa amiloza/amilopektin itd. Što je veći sadržaj amiloze, to je i hidroliza duža, a glikemija sporije raste.⁶ Suprotno se dešava u slučaju većeg sadržaja amilopektina koji mnogo brže podleže hidrolizi pa je otuda i porast šećera u krvi brži i izrazitiji (tabela1).

Način pripreme namirnica najviše utiče na sadržaj SrUH u skrobnim namirnicama jer se glavne strukturne promene u zrcima skroba odigravaju tokom zagrevanja iznad 60°C u prisustvu vode. Prvo dolazi do kidanja polarnih veza, a pri daljem porastu temperature kidaju se i vodonične veze. To dovodi do absorpcije vode od strane skrobnih granula, njihovog bubrenja i povećanja viskoznosti rastvora. Ovaj fenomen je praćen disolucijom malih

molekula kao što je amiloza, koji potom izlaze iz zrnaca. Gelatinizacija dovodi do stvaranja skrobnog rastvora (paste) koji je veoma lako podložan hidrolizi pod uticajem alfa-amilaze.⁷ Zbog ovoga se gelatinizirani skrob vari mnogo brže.⁸

Glikemijski indeks i drugi markeri SrUH

Glikemijski indeks namirnica odgovara porastu površine ispod krive glikemije nakon unosa 50 g digestibilnih ugljenih hidrata u test obroku, izraženo u procentima, a u odnosu na odgovor koji izaziva ista količina ugljenih hidrata u referentnom obroku kod iste osobe (slika 1). Pretpostavlja se da pri ovom određivanju postoji strogi standardizovani eksperimentalni protokol.



Slika 1. Površina ispod krive glikemije nakon konzumiranja čiste glukoze (a) i test namirnice (b)

Potrebno je obezbediti grupu od bar 10 osoba (volontera) koji konzumiraju (piju ili jedu) test obrok ujutru, na tašte, nakon 10 do 12 sati gladovanja. Važno je ovo uzeti u obzir jer glikemijski odgovor na istu namirnicu može varirati u zavisnosti od doba dana. Referentna hrana mora biti pažljivo odabrana: to je ili čista glukozna ili beli hleb, od kojih svaka ima svoje prednosti i nedostatke.⁹ Sa glukozom se dobijaju uvek iste vrednosti ali se radi o hrani koja nije čvrsta konzistencije i koja se ne žvaće. Prednost obroka belog hleba je u njegovoj konzistenciji, ali pošto postoje različite vrste belog hleba svaki od njih ima specifičan GI. Posto je GI glukoze 100 a GI belog hleba oko 70, kada izražavamo GI neke namirnice moramo ovo uzeti u obzir i tačno

precizirati o kojoj se referentnoj namirnici radi (faktor konverzije je 1,4).

Uzorci krvi se uzimaju u tačno određenim intervalima i to na 15 minuta u toku prvog sata a zatim na 30 minuta, u toku drugog sata. Količina ugljenih hidrata koja se konzumira je tačno 50 g (glukoze) što je ekvivalentno količini od 200 g špageta ili sl. Dobijene vrednosti glikemije se stavljaju na grafikon a površina ispod krive glikemije se izračunava korišćenjem kompjuterskog programa (slika 1). Glikemijski odgovor osobe na neku namirnicu se upoređuje sa odgovorom te iste osobe na unošenje 50g čiste glukoze. Uzeto je arbitrarno da je GI glukoze 100 dok su ostale namirnice rangirane na skali od 0 do 100. Na osnovu vrednosti GI namirnice su podeljene u tri kategorije:

- a) namirnice niskog GI (≤ 55)
- b) namirnice umerenog GI (od 56 do 69)
- c) namirnice visokog GI (> 70).

Pri ovome se vodi računa da se GI celog obroka izračunava tako što se uzima u obzir GI svakog pojedinog ugljenog hidrata u obroku, kao i njihova zastupljenost.¹⁰ Takođe, uticaj neugljenohidratne hrane u obroku ne sme biti zanemaren (tabela 1).

Danas su poznate vrednosti GI nekoliko hiljada namirnica.

Na tabeli 2 prikazan je GI nekih najčešće korišćenih namirnica karakterističnih za naše podneblje (vrednosti su date u odnosu na čistu glukozu) i rangirane na skali od 1 do 100.⁹ Izdvojene su namirnice istog porekla: cerealijske, leguminoze i krompir, voće, mleko i mlečni proizvodi itd. Posmatrajući tabelu uočava se da proizvodi od žitarica (rafinisani), kao i krompir imaju najveći GI; leguminoze i cerealijske (nerafinisane) nešto niži, dok voće, mleko i mlečni proizvodi imaju najniže vrednosti GI. U svakoj od ovih grupa GI može značajno varirati u zavisnosti od prirode šećera, biološke strukture skroba, procesa prerade, rafinisanja namirnica i slično.¹¹

Za namirnice kao što su meso, živina, riba, jaja, sirevi itd. ne postoje vrednosti za GI s

obzirom da one sadrže izuzetno malo ugljenih hidrata, pa ne dolazi do rasta glikemije po njihovom unošenju. Iz pregleda brojnih tabela⁹ može se uočiti da postoji vrlo širok raspon GI za istu namirnicu (šargarepa, pirinač i sl.) što zavisi od sorte, stepena obrade itd.

Namirnice ne možemo deliti na "dobre" i "loše" u pogledu njihove vrednosti GI, već treba posmatrati obrok u celini, odnosno pogodnu kombinaciju namirnica, vreme unošenja i drugo što mora biti prilagođeno potrebama organizma u zavisnosti od uzrasta, pola, fiziološkog stanja itd. Na primer ako jedemo kuvani krompir (visok GI) sa proteinima i dijetnim vlaknima (povrćem), ukupan GI će biti manji, jer proteini, masti i vlakna usporavaju digestiju, a samim tim i porast glikemije (tabela1).

Pored GI mogu se koristiti i drugi parametri koji su od većeg ili manjeg značaja u prikazivanju hiperglikemijskog potencijala namirnica. To su:

- insulinski indeks (II) koji potencira i ukazuje na ulogu insulina u odgovoru na unos određene namirnice bogate ugljenim hidratima pri čemu je izračunavanje ovog parametra bazirano na istim principima kao i određivanje GI.
- opterećenje glukozom (OG) koje uzima u obzir kako vrednost GI neke namirnice tako i količinu unetih ugljenih hidrata. Dok se GI koristi da se uporede glikemijski odgovori istih količina različitih namirnica, OG je parametar kojim se upoređuju glikemijski odgovori različitih količina datih namirnica u obroku koji se konzumira.
- markeri koji se ne mogu rutinski određivati su: korišćenje stabilnih izotopa glukoze sa ugljenikom ¹³C, ispitivanje veličine intestinalne apsorpcije ugljenih hidrata kateterizacijom portne krvi, određivanje gastričkog pražnjenja itd.

GI namirnica - prednosti i ograničenja

Danas mnogi istraživači, uključujući i stručnjake SZO (Svetska zdravstvena organizacija) koriste GI kao jedan od pogodnih bioloških markera nutricionog kvaliteta ugljenih hidrata. Ovaj parametar se koristi često jer se lako primenjuje na ljudima i postupak određivanja dobro podnose. Test ukupno traje 2 sata, odnosno 3 sata kod dijabetičara i baziran je na internacionalnom protokolu koji je objavila SZO. Postoje i druge prednosti određivanja GI. Dugo je u upotrebi, što olakšava razmenu podataka između istraživača a takođe je i veoma reproducibilan sa fiziološke tačke gledišta. Isto tako, današnje preporuke (vodiči) u ishrani, kako za zdrave ljude, tako i za dijabetičare, sve više uključuju i vrednosti GI namirnica. Nažalost, još uvek nije postignut konsenzus između američkog (ADA) i evropskog udruženja za borbu protiv dijabetesa (EASD). ADA smatra da namirnice sa niskim GI imaju samo kratkotrajan efekat u redukciji postprandijalne hiperglikemije¹², dok EASD apsolutno preporučuje zamenu namirnica visokog GI sa onima niskog GI, jer smatraju da to može imati ne samo kratkotrajan, već i dugoročan pozitivan efekat na zdravlje.¹³

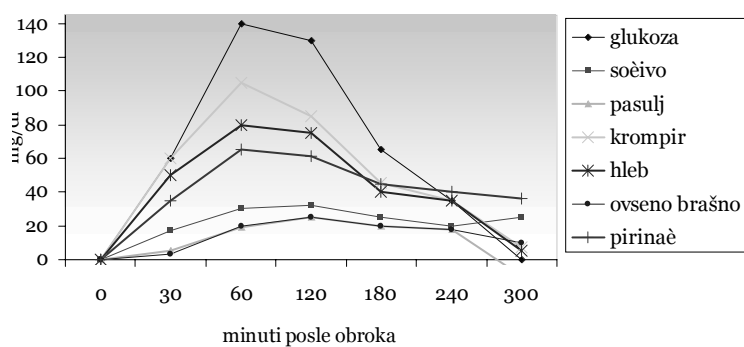
Tabela 2. Glikemijski indeks (GI) namirnica u odnosu na glukozu

CEREALIJE	GI	VOĆE	GI
Beli hleb(baget)	95	Banana	52
Musli(ukus čokolade)	84	Pomorandža	42
Polubeli hleb od pšeničnog brašna	77	Jabuka	38
Keks (sa džemom)	71	Kruška	38
Pirinač (glazirani)	64	Trešnje	21
Baget+buter+džem	62	Ananas	64
Špageti	59	Grožđe	44
Cerealije obogaćene dijetnim vlaknima	42	MLEČNI PROIZVODI	
Ražani hleb	41	Jogurt	33
LEGUMONOZE I KROMPIR		Mleko	31
Krompir (kuvani)	85	Obrano mleko	33
Grašak	48	Voćni jogurt	34
Sočivo(kuvano)	30	Voćni jogurt (sa zaslađivačem)	14
Soja (zrno)	17	Sladoled	69

GI namirnica je vrlo dobar parametar za diferencijaciju ugljenih hidrata na bazi njihovog hiperglikemijskog potencijala (slika 2). Za razliku od uobičajenih biohemijskih parametara, GI se može koristiti za upoređivanje namirnica istog porekla (kategorije), kao što je upoređivanje različitih cerealija jednih sa drugima, ili upoređivanje različitih vrsta voća. Međutim, ako upoređujemo GI namirnica različitog porekla, kao što su voće i cerealije, možemo doći do pogrešnih zaključaka (tabela 2).

Ipak, GI nije sam po sebi dovoljan za definisanje nutricionog kvaliteta neke namirnice. Njime se opisuje samo jedan aspekt kvaliteta ugljenih hidrata (amplituda glikemijskog odgovora nakon konzumiranja test namirnice). Uopšteno možemo reći da sve namirnice bogate skrobom, koje imaju nizak GI sadrže SrUH. Preporučuje se da se u cilju unapređenja zdravlja namirnice višeg GI zamene odgovarajućim namirnicama iste grupe ali nižeg GI (zamena belog hleba crnim, slatkiša integralnim pecivima itd). Sa druge strane, treba imati u vidu da je apsolutna eliminacija iz ishrane pojedinih namirnica visokog GI nepoželjna, jer one mogu predstavljati važne izvore vitamina i minerala (npr. krompir, najzastupljeniji izvor kalijuma u ishrani većine ljudi). Nažalost, karakteristika savremene ishrane je unosenje industrijski obrađenih namirnica niskog sadržaja kalijuma i magnezijuma, a visokog sadržaja natrijuma (često i kalcijuma) pri čemu je važnije voditi računa o odnosu K/Na i Mg/Ca nego o njihovim apsolutnim vrednostima.⁵

Slika 2. Serumski nivo glukoze posle unošenja 50g ugljenih hidrata sadržanih u različitim namirnicama



Značaj regulacije postprandijalne glikemije - eksperimentalne i kliničke studije

U velikom broju studija je pokazano da korišćenje namirnica bogatih ugljenim hidratima niskog GI povoljno deluje na različite fiziološke procese u organizmu, a dokazan je i njihov uticaj na prevenciju brojnih hroničnih degenerativnih oboljenja.

a) Dijabetes (šećerna bolest)

Bez obzira o kom se tipu dijabetesa radi, javlja se hiperglikemija, pa je nutricionarna terapija sastavni deo sveukupnog tretmana pacijenata. Epidemiološke studije su pokazale da namirnice niskog GI vrlo povoljno deluju na prevenciju i terapiju dijabetesa. Tako postoji korelacija između GI i OG namirnica sa incidencijom dijabetesa tipa 2, pri čemu hrana niskog GI pokazuje bolji efekat na zdravlje od hrane visokog GI.^{14,15} U toku kraćeg perioda vremena obrok niskog GI redukuje porast postprandijalne glikemije, sprečava epizode hipoglikemije a popravlja i lipidni status pacijenata.¹⁵ Nedavna analiza bazirana na rezultatima 14 kliničkih studija je pokazala da je hrana niskog GI povezana sa redukcijom koncentracije glikoziliranog hemoglobina i fruktozamina, koji predstavljaju dva glavna markera kontrole glikemije i potencijalnih komplikacija dijabetesa.¹⁶ Isto tako, pokazano je u brojnim animalnim i humanim studijama da ishrana namirnicama niskog GI nasuprot visokom GI, povećava senzitivnost na insulin⁵, kao i funkciju beta-ćelija pankreasa.¹⁷ U budućnosti, očekuju se rezultati brojnih dugoročnih studija koje su usmerene na ispitivanje povoljnog uticaja hrane niskog GI u prevenciji i terapiji dijabetesa kod velikog broja ispitanika.

b) Gojaznost i kontrola telesne mase

Poslednjih godina broj gojaznih osoba raste dramatično u celom svetu, a gojaznost je glavni faktor rizika različitih hroničnih oboljenja, kao što su dijabetes tipa 2, kardiovaskularnih oboljenja i nekih oblika raka. U terapiji gojaznosti neophodno je obezbediti negativni bilans između energetskeg unosa i potrošnje, pri čemu ishrana namirnicama niskog GI, u odnosu na one sa visokim GI, pokazuju bolje rezultate u redukciji TM¹⁸, što je povezano sa povećanom sitošću pri unosu tih namirnica i boljim korišćenjem masnih rezervi.¹⁹ Kod osoba sa normalnom TM, konzumiranje namirnica niskog GI omogućava bolje uspostavljanje balansa između energetskeg unosa i potrošnje.

c) Prevencija koronarne bolesti

Prema epidemioloskim studijama ishrana namirnicama niskog GI je povezana sa smanjenim rizikom za razvoj KB²⁰, što je povezano sa popravljivanjem lipidnog statusa pacijenta (povećanjem nivoa HDL, a odgovarajućim sniženjem LDL holesterola), povećanom osetljivošću na insulin što popravlja funkciju endotela i sprečava nastanak tromboze.²¹

d) Ishrana sportista

Vrednost GI namirnica može biti korisna i u ishrani sportista. Povoljno dejstvo pokazuje kako hrana sa niskim, tako i ona sa visokim GI, ali ako se konzumiraju u različito vreme: nekoliko časova pre fizičke aktivnosti preporučuje se hrana niskog GI, dok u toku fizičke aktivnosti i neposredno nakon toga, povoljan uticaj ima hrana visokog GI.²² Nakon vežbanja poželjno je da insulin poraste što je neophodno za optimalni oporavak: ponovno depovanje istrošenog glikogena u mišićima, kao i smanjenje razgradnje a povećanje sinteze proteina.²² U studijama je pokazano da se kapacitet za izdržljivost trkača više povećava ako se 60 minuta pre takmičenja konzumira hrana niskog GI (sočivo GI=29) nego visokog GI (krompir GI=98), verovatno zbog sporijeg oslobađanja glukoze u krv. Razlika u efektima se neće pojaviti ako se obrok unosi tri sata pre takmičenja. Tako je izračunato da

je u uslovima kad se unosi hrana niskog GI (u odnosu na hranu visokog GI) oksidacija UH za 12% niža, a iskorišćavanje masti 118% više. Nakon prestanka mišićne aktivnosti sadržaj glikogena u mišićima raste za 15% tri sata nakon unosa hrane visokog GI, dok nema razlike u sadržaju ako se unosi hrana niskog GI.

e) Poboljšanje mentalnih funkcija

Poznato je da mozak koristi glukozu kao glavni energetskeg izvor. Zbog toga je izuzetno važno obezbediti dovoljne količine UH da cerebralne funkcije ne bi trpele. Tako je pokazano da deca koja ne doručkuju imaju slabiju pažnju i memoriju.²³ U najnovijim ispitivanjima upoređene su dve grupe pacova: jedna koja uzima skrobni "doručak" visokog GI i druga niskog GI. Tri sata nakon test obroka pokazano je da druga grupa pacova ima veću sposobnost učenja, dok u sličnoj situaciji ljudi pokazuju veći stepen uspešnosti u testu memorije.²⁵

Zaključci koji se mogu izvući iz ovih studija ukazuju na prednost uzimanja hrane niskog GI, što se ne može u potpunosti pripisati prisustvu SrUH. Mada sva hrana bogata SrUH ima nizak GI, hrana sa niskim GI ne mora sadržati u većini SrUH. Tako, vrsta i količina strukturnih, ili dodatih dijetnih vlakana, može menjati GI neke namirnice, pri čemu viskozna rastvorljiva vlakna usporavaju proces digestije i snižavaju GI.³ GI mogu menjati i vrsta i količina prostih šećera (fruktoza ima daleko niži GI od ostalih šećera; tabela 1). Praktično, zdravi ljudi koji se slabo kreću, treba da zamene sve, ili izvesnu količinu skrobne hrane visokog GI, skrobnom hranom niskog GI, što se nalazi i u preporukama EASD.¹³

U cilju da se potrošači obaveste o GI neke namirnice a zbog prepoznavanja kvaliteta hrane, najnovije preporuke Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i FAO su usmerene na to da na ambalaži (omotu) proizvoda, umesto podataka o količini i vrsti ugljenih hidrata, (koje nema neku značajnu nutricionu ni fiziološku važnost), stoji ukupna količina ug-

ljenih hidrata u pakovanju i GI date namirnice, kao specifične i značajne kriterijume nutritivnog kvaliteta. Takođe, bilo bi poželjno da se jednom širom akcijom uputi savet potrošačima da postoje različite kategorije namirnica niskog GI (u zavisnosti od metoda koji se koriste da bi se postigao nizak GI). Nažalost, za naše uslove ovo predstavlja ne tako blisku budućnost s obzirom da je za sada samo nekoliko laboratorija u svetu ovlašćeno da izdaje sertifikate o vrednostima GI, odnosno OG namirnica.

Zaključak

Namirnice koje sadrže visok procenat SrUH imaju izuzetnu važnost u ishrani jer pokazuju nizak glikemijski indeks (GI), što je povezano sa smanjenim porastom šećera u krvi, odnosno smanjenim lučenjem insulina. Ova važna činjenica je već iskorišćena i široko se primenjuje u prevenciji i terapiji hroničnih degenerativnih bolesti kao što je dijabetes, gojaznost, koronarna srčana oboljenja, uključujući i poremećaj metabolizma lipida.

Literatura

1. FAO/WHO. Carbohydrates in human nutrition. Report of joint FAO/WHO expert consultation, FAO Food Nutrition 1998; Pap.66.
2. Jenkins d, Wolever TM. et al. Glycaemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(3): 362-6.
3. Björck I, Granfeldt Y. et al. Food properties affecting the digestion and absorption of carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 1994; 59,3: 699S-705S
4. Englist KN, Vinoy S. et al. Glycaemic index of cereal products explained by their content of rapidly and slowly available glucose. *British Journal of Nutrition* 2003; 89,3:329-40.
5. Ludwig DS .The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287 (18): 2414-23.
6. Van Amelsvoort JM, Weststrate JA. Amylose-amylopectin ratio in a meal affects postprandial variables in male volunteers. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(3): 712-8.
7. Bornet F, Thibault JF. Technological treatments of cereals. Repercussions on the physiological properties of starch. *Carbohydr Polym* 1993; 21 (2-3):195-203.
8. Colonna P. et al. Limiting factors of starch hydrolysis. *Eur J Clin Nutr.*1992; 46(2): S17-S32.
9. Foster-Powell K. et al. International table of glycemic index and glycaemic load values. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1);5-56.
10. Wolever TM, Bolognesi C. Prediction of glucose and insulin responses of normal subjects after consuming mixed meals varying in energy, protein, fat, carbohydrate and glycemic index. *J Nutr* 1996; 126(11); 2807-12.
11. Wolever TM. et al. Determination of the glycemic index of foods: interlaboratory study. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (3):475-82.
12. American Diabetes Association Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 202-12.
13. The Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2002; 54 (4): 353-5.
14. Salmeron J. et al. Dietary fibre, glycaemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20 (4):545-50.
15. Willet W. et al. Glycemic index, glycaemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 274S-80S.
16. Brand-Miller J. et al. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2261-7.
17. Wolever TM, Mehling C. High-carbohydrate-low-glycaemic index dietary advice improves glucose disposition index in subjects with impaired glucose tolerance. *Br J Nutr* 2002; 87(5):477-87.
18. Spieth LE et al. A low-glycaemic index diet in the treatment of pediatric obesity. *Arch Pediatr Adol Med* 2000;154(9):947-51.
19. Brand-Miller JC et al. Glycaemic index and obesity. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1):281S-5S.
20. Jenkins dj et al. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1):266S-73S.
21. Leeds AR. Glycaemic index and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1):286S-9S
22. Kirwan JP et al. Effects of moderate and high glycaemic index. Meals on metabolism and exercise performance. *Metabolism* 2001; 50(7):849-855.
23. Benton D. Parker PY. Breakfast, blood glucose and cognition. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(4): 772S-8S.
24. Gold PE. Role of glucose in regulating the brain and cognition. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(4):987S-95S.
25. Benton D. et al. The delivery rate of dietary carbohydrates affects cognitive performance in both rats and humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;166(1): 86-90.

PETOGODIŠNJE ISKUSTVO U HOSPITALNOM LEČENJU PACIJENATA ZAVISNIH OD DROGA ODELJENJA NEUROPSIHIJATRIJE LESKOVAC

Tatjana Jovanović¹, Milorad Veličković¹, Goran Tojaga¹, Zorica Zdravković¹, Dušan Mitrović²

¹ Zdravstveni Centar Leskovac, Neuropsihijatrijska služba, Odeljenje za bolesti zavisnosti, granična stanja i neuroze

² Zavod za zdravstvenu zaštitu Leskovac

SAŽETAK

U periodu od 2000. do 2005. godine na Odeljenju za bolesti zavisnosti, granična stanja i neuroze, realizovano je 108 hospitalizacija tokom kojih je tretirano 98 pacijenata koji su imali kliničke znake i simptome različitih tipova sindroma zavisnosti od psihoaktivnih supstancija tj. droga u u' em smislu reci. Tokom boravka na odeljenju, pored kompletne laboratorijske obrade, tragalo se i za prisustvom antitela na HIV, HCV i HbsAg. Predmet interesovanja bilo je i prisustvo komorbiditeta, kako vezanog za psihopatologiju, tako i onog koji je činio udru'enost sa telesnim bolestima. Cilj opservacije bila je i distribucija sledećih statističkih obeležja, učestalosti poremećaja u odnosu na pol, starost klinički tip sindroma (u odnosu na psihoaktivnu supstancu koja je korišćena), praćenje broja obolelih u uzastopnih 5 godina.

SUMMARY

In the period from 2000 to 2005. on the department for addiction, border state and neurosis treatment, 108 hospitalizations were realized during which 98 patients, who had different clinical signs and symptoms of addiction syndrome on psychoactive substances, that is drugs, were treated. During their stay, apart from the complete laboratory analyses, it was searched for the presence of antibodies of HIV, HCV and HbsAg. The interest was also the presence of comorbidity, the one connected to psychopathology as well as the one joined with body disorders. The aim of observation was distribution of the following statistic features of disorder frequency in ratio to sex, age, syndrome clinical type (in ratio to the used psycholstive substance), observing the number of diseased successively for five years.

Uvod

Sindrom zavisnosti od droga podrazumeva povremeno ili hronično trovanje psihoaktivnim supstancama koje obuhvata sledeće karakteristike:

- neodoljivu žudnju za ponovnim unosom droge
- porast tolerancije u odnosu na drogu od strane konzumenta što podrazumeva postepeno povećanje količine unete droge koja je potrebna za odgovarajuće postizanje istovetnog farmakodinamskog i psihološkog efekta koji je bio postignut sa prvobitnim količinama
- psihičku ili fizičku, ili istovremeno, prisutnu i psihičku i fizičku zavisnost
- štetne posledice kako za samog pojedinca koji konzumira drogu, tako i za društvo kome pripada taj pojedinac.

Cilj rada

Cilj rada bio je utvrđivanje prioritentnih problema i specifičnih potreba, kao i uslov za preduzimanje adekvatnih mera u sklopu praćenja problema narkomanije.

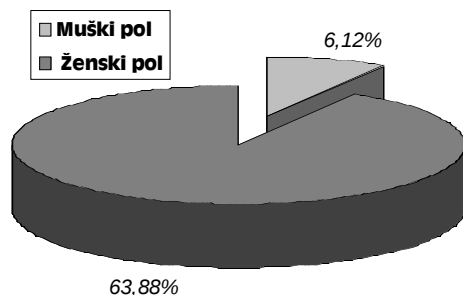
Metodologija rada

Istraživanje je izvršeno po tipu opservaciono retrospektivne studije, uz korišćenja rutinskih testova. Urađena je retrospektivna analiza hospitalizovanih osoba. U radu je korišćen statistički metod kvantitativne analize masovnih pojava, sa tabelarnim i grafičkim prikazom podataka.

Rezultati rada

Najveći broj narkomana lečen je na odeljenju tokom 2004. godine, njih 31 i to 29 muškaraca i 2 žene, 2003. godine lečeno je 28 zavisnika muškog pola a 2002. od 28 lečenih bolesnika i tri žene. U 2001. bilo je osam muškaraca i jedna žena, a tokom 2000. deset muškaraca i dve žene.

Distribucija zavisnika po polu, u odnosu na celokupan broj lečenih pacijenata, daleko je u korist osoba muškog pola.



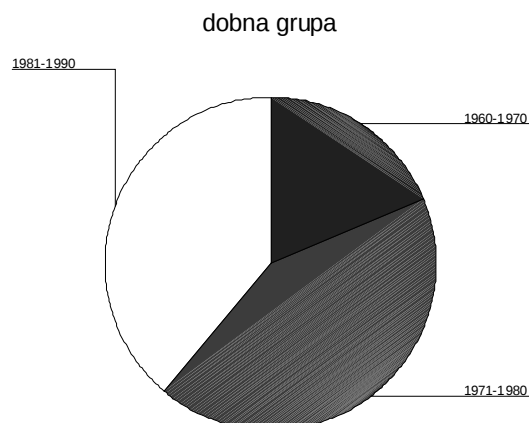
Grafikon 1. Distribucija po polu

Najveći broj lečenih pacijenata, njih 45, pripadao je starosnoj grupi između 26 i 35 godina (1980-1989. godišta), njih 35 pripadalo je starosnoj dobi od 1970-1979. godišta, 17 pacijenata pripadalo je grupi od 1960-1969. godišta i jedan pacijent (žena!) bila je u grupi od 1950-1959. godišta (tabela 1 i grafikon 2).

Tabela 1. Dobne grupe i procenat učešća dobna grupa

Dobna grupa	Frequency	%	Kumulativni %
1960-1970	20	18.5	18,5
1971-1980	46	42.6	61,1
1981-1990	42	38.9	100,0
Total	108	100,0	

Analizirajući dobne grupe može se odmah uočiti da dominiraju mladi, starosti oko trideset godina života, a da su nešto u manjem broju i dvadesetogodišnjaci. Problem je samim tim i ozbiljniji jer se radi o najproduktivnijem delu populacije.



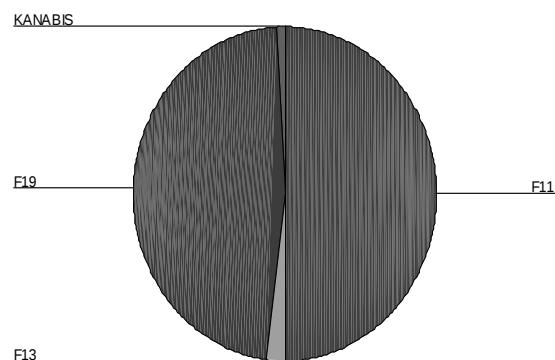
Grafikon 2. Bolesnički dani i procenat učešća

Od ukupnog broja pacijenata njih 59 imalo je politoksikomanski tip zavisnosti 60,2%, njih 36 (36,73%) manifestovali su opijatski tip zavisnosti koji podrazumeva zavisnost od heroina i trodona i dva pacijenta (2,04%) zavisnost od tableta (anksiolitici), odnosno jedan (1,02%) imao je kanabis tip zavisnosti, koji podrazumeva samo psihološku zavisnost, sa odsustvom fizičkih znakova i simptoma apstinencijalne krize (tabela 2, grafikon 3, tabela 4 i grafikon 4).

Tabela 2. Konačna dijagnoza

	Frequency	Percent	Kumulativni %
Valid F11	54	50,0	50,0
F13	2	1,9	51,9
F19	51	47,2	99,1
Kanabis	1	0,9	100,0
Total	108	100,0	

Posmatrani broj lečenih pacijenata najčešće je bio pod uticajem F11 i F19, što je i odlika mladih koji nisu u stanju da se snađu u društvu. To potvrđuje i Hi kvadrat testom u kome dominira F11 i F19 nad osobama starosti do 30 godina ($X^2=5,450 > X^2_{(6 i 0,005)}=3,815$) u odnosu na ostale grupe pacijenata.

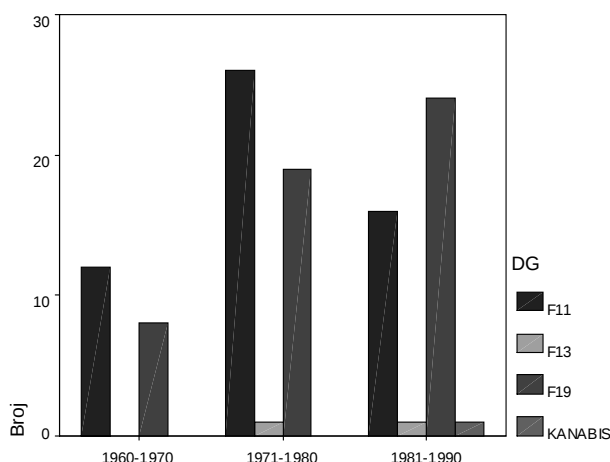


Grafikon 3. Konačne dijagnoze: F11 opijatski tip zavisnosti, F13 tabletomanija i F19 politoksikomanski tip

Komorbiditet (HCV pozitivan) je bio prisutan u 13 slučajeva, jedan zavisnik je imao Tu testisa, u šest slučajeva dijagnostikovano je i granični poremećaj ličnosti (F 60.31), jedan pacijent imao je konverzivni poremećaj (F 45.0) i jedan pacijent specifični poremećaj ličnosti (F 60.2). Jedan od zavisnika imao je akutni tranzitoni psihotički poremećaj.

Tabela 3. Hi kvadrat test

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Hi kvadrat sa korekcijom	5.450	6	.487
N of Valid Cases	6.171	6	.404
	108		

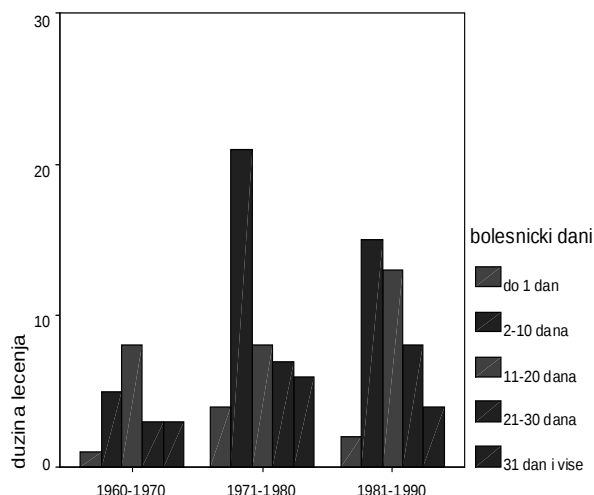


Grafikon 4. Distribucija opijatskih sredstava po dobnim grupama

Diskusija

Tokom petogodišnjeg iskustva u hospitalnom tretmanu osoba koje su pokazivale sindrom zavisnosti u razvijenoj toksikomanskoj fazi, uočeno je da je njihov broj poslednjih godina u blagom porastu, što može biti rezultat kako povećavanja broja narkomana, tako i bolje informisanosti ove vrste pacijenata o mogućnostima hospitalnog lečenja. Uglavnom se radi o osobama muškog pola koje se nažalost nalaze u najproduktivnijem životnom periodu, što neminovno nameće pitanje o možda presudnoj ulozi nepovoljnih, psihosocijalnih faktora (nezapošljenost, materijalna i socijalna nesigurnost, poljuljani tradicionalni sistemi vrednosti...) kao mogućim deklasirajućim faktorima u ovom, ne samo zdravstvenom, već i globalnom problemu društva kao celine. Opijatski, ujedno i najopasniji tip zavisnosti, kako za samog pojedinca, tj. njegovo mentalno i telesno zdravlje, tako i za samo društvo, najfrekventniji je tip zavisnosti, bilo kao pojedinačni fenomen, ili u sklopu politoksikomanije. Heroin je najpopularnija i najkorišćenija PAS u gotovo svim dobnim grupama, izuzev najmlađe, gde se u eksperimentalnoj fazi adolescenti ranije odlučuju za ostale

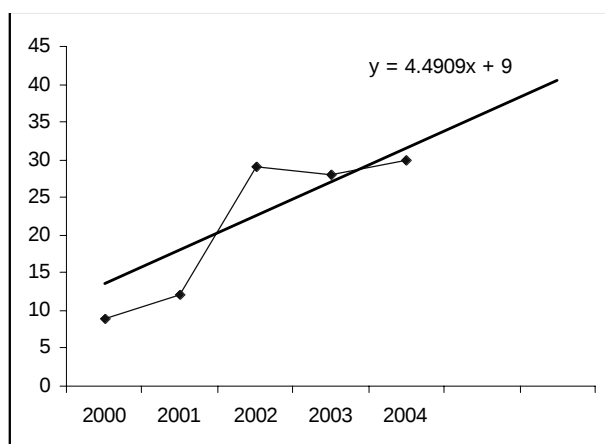
PSA na putu do konačnog izbora - heroína. Sve prisutniji, kao komorbiditetna varijanta, su ostali psihopatološki fenomeni, koji se javljaju kao primarni, te samim tim predisponiraju osobu za ovakav tip ponašanja (psihopatije), bilo kao sekundarni poremećaji (depresije, psihoze, kanabis psihoza) koji su se razvili nakon upotrebe psihoaktivne supstance. S obzirom da je jedan od zavisnika nakon višegodišnje upotrebe heroína, dijagnostike van i kao urološki pacijent (Tu testisa) to može biti koincidentna pojava, ali i ne mora, ako se zna da zloupotreba droga dovodi i do pada imuniteta kako zbog toksičnosti same droge tako i zbog mentalno i somatski nehygienjskog načina života zavisnika.



Grafikon 5. Dobna grupa u odnosu na bolesničke dane

Prilikom postupka lečenja jasno se uočava da je prosek lečenja najčešći od 2 do 10 dana i to 38%, dok je do 20 dana bilo oko 27% pacijenata. Znajući da je za lečenje ovakvog tipa pacijenata potrebno mnogo više vremena i pažnje zdravstvene struke, nameće se obaveza ozbiljnijeg pristupa. Uzimajući u obzir da je 6,5% napustilo lečenje i da se prvenstveno radi o osobama od 20-30 godina života, gde očigledno dominira njihova ličnost, (treba navesti njihov pristup životu, osećaj sigurnosti, nadmenosti i sve ostalo što ugrožava njihove psihičke veze), što potvrđuje i hi kvadrat testom ($X^2=5,988$ $X^2_{(8;0,005)}=3,815$).

Iz literature je poznato da izbegavanje lečenja vodi ka samouništenju ličnosti i sklonošći ka nekontrolisanoj agresivnosti.



Grafikon 6. Trend porasta pacijenata od bolesti zavisnosti

Analizirajući godine sa ovakvim trendom, očekuje se utrostručavanje broja pacijenata $y=4.4909x+9$ za narednih pet godina. Uzimajući u obzir i lošu i nekompletnu dokumentaciju u kojoj se vodi evidentiranje, još više pogoršava slika i zahteva veća obavezu od društvene zajednica i zdravstvenih radnika sa njima.

Zaključak

Problem narkomanije zastupljen je u većini zemalja u svetu. Dosta je prisutan i na našim prostorima, a posebno na jablaničkom okrugu, gde ima posebnu težinu, zbog izraženog porasta. Uprkos činjenici da neka istraživanja pokazuju upotrebu narkotika među maloletnicima i starijim pripadnicima u izvesnom opadanju, tokom proteklih nekoliko godina, u našoj zemlji, u gradskim područjima još uvek postoji značajan i zabrinjavajući broj uživalaca droga.

Svi raspoloživi podaci ukazuju da stanovništvo jablaničkog okruga, pri sadašnjem trendu, u relativno kratkom periodu neće biti na nivou, pa čak ni na granici pozitivnih okruga po pitanju borbe protiv narkotika. Na veličinu problema posebno je uticao proces migracije mladog stanovništva u pojedina područja okruga i prisutna transformacija deat-

omizacije porodice. Treba uzeti u obzir i jako važan podatak, veliki problem prijavljivanja, tj. odnos zvanične statistike i protokola bolesnika što može biti u vezi sa potrebom za anonimnošću pacijenata.

Problem narkomanije i bolesti zavisnosti podjednako je problem i bogatih i siromašnih, kao i problem razvijenih i nerazvijenih zemalja.

Sagledavanjem dosadašnjeg stanja može se konstatovati da se zajednica mora boriti zakonskom regulativom, kao i upotrebom policijskog i carinskog aparata.

Sa stanovišta socijalne medicine i javnog zdravlja, osim akcija pokrenutih sa međunarodnog nivoa, ne postoji jasna strategija, kao ni taktički osmišljen pristup prevencije zloupotreba narkotika sa aspekta novih korisnika. To nameće potrebu razmatranja aspekata budućeg delovanja, kako onih koji se tiču posledica, tako i onih koji se tiču prevencije. Pored učešća zdravstvenih radnika u kreiranju takvog plana potrebna je šira perspektiva, kooperativnost i strukturisanje preventivno posledičnog dejstva zajednice na svim nivoima organizacije.

Literatura

1. Annual report on the state of drug problem in EU 1999, Luksemburg
2. Office for Official Publication of the European Communities
3. Društvo bez droge, sakoman
4. Opalić R. Istraživanje stavova o narkomanima. Slika o narkomanima.
5. The Health Communication Unit, University of Toronto, Consisting Survey
6. Research, 1977.
7. Despotović A. I Ignjatović M. Zavisnost od droga lekova i narkomanije. Institut dokumentacija zaštite na radu
8. Bukelić J. Droga u školskoj klupi. Beograd 1997.
9. Vojić Z. Primarna prevencija alkoholizma, narkomanije
10. Farrell M. Howes S Bebbington P. T. Jeniks R. Lewis C. Taylor. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity.

FRONTOORBITOETMOIDALNE FRAKTURE DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI ASPEKT I KOMPLIKACIJE

Ivan Stefanović¹, Nebojša Stojanović¹, Dragan Krasić², Dragan Stojanov³

¹ Neurohirurška klinika Kliničkog centra Niš

² Klinika za Maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Niš

³ Institut za radiologiju Kliničkog centra Niš

SAŽETAK

Frontoorbitoetmoidalne frakture (FOEF) su često udružene sa propratnom lezijom moždanih živaca, moždanog parenhima, krvnih sudova baze mozga i infektivnim komplikacijama, te zahtevaju multidisciplinarni pristup u dijagnostici i lečenju. U seriji od 270 FOEF konstatovana je udruženost pojedinih tipova FOEF sa GCS, kontuzionim indeksom mozga, lezijama moždanih živaca, pojavom rinoreje, epi napada, posttraumatskog meningita, aneurizmi, gnojnih sinusita i dr. Uočeno je da lumbalna punkcija sa insuflacijom vazduha rešava rinoreju u svega četvrtine pacijenata, a da hirurško lečenje smanjuje rizik od gnojnog sinusita, meningita i posttraumatske epilepsije, kao i postkontuzionog moždanog sindroma. Preporučeno je da se FOEF hirurški zbrinjavaju ne samo u slučaju rinoreje, već i svim situacijama gde je CT-om verifikovan diskontinuitet zadnjeg zida čeonog sinusa praćen istovremenim postojanjem hematosinusa i pneumatocefalusa.

SUMMARY

Frontoorbitoethmoidal fractures (FOEF) are often joined with accompanying brain nerve lesion, brain parenchyma, blood vessel of brain base and infective complications, therefore they demand multidisciplinary approach in diagnostics and treatment. In the series of 270 FOEF, union of certain types of FOEF with GCS, contused brain index, brain nerve lesion, rhinorrhea appearance, epi attacks, posttraumatic meningitis, aneurisms, purulent sinusitis etc. Were stated. It was noticed that lumbar puncture with air insufflation solves rhinorrhea in only forth of the patients and the surgical treatment reduces the purulent sinusitis, meningitis and posttraumatic, epilepsy risks as well as postcontused brain syndrome. It is recommended that FOEF is to be surgically treated not only in cases of rhinorrhea, but in all cases where with CT is verified discontinuity of the back wall of frontal sinus accompanied at the same time with the existence of hematosinusitis and pneumatocephalitis.

Uvod

Frontoorbitoetmoidalne frakture (FOEF) predstavljaju specifičan entitet u grupi kraniofacijalnih trauma, koji je skopčan sa angažovanjem multidisciplinarnog tima specijalista. U njegovom kliničkom prepoznavanju, radiološkom definisanju i terapiji učestvuju neurohirurg, maksilofacijalni hirurg, oftalmolog i radiolog.

Udruženost FOEF sa lezijama drugih struktura poput moždanih živaca, moždanih opni, moždanog parenhima, interne karotide i dr., obavezuje dijagnostičara na izuzetnu pažnju u dijagnostičkoj proceduri, a terapiju usložnjava, čineći prognozu neizvesnom čak i za duži period nakon hospitalnog lečenja.

Činjenica je da operativno zbrinjavanje FOEF i njihovih komplikacija podrazumeva bifrontalni pristup sa konsekutivnim dodatnim hirurškim narušenjem integriteta koštanoeg čeonog ili etmoidalnog sinusa. Ovo teoretski otvara put za propagaciju infekcije, jer narušava barijeru prema tvrdoj moždanoj opni. Ako se tome doda činjenica da je dura mater često intimno srasla sa bazom lobanje te i najpažljivijom preparacijom može doći do jatrogenih duralnih fistula sa naknadnom likvorejom, jasno je zašto se u zbrinjavanju kraniofacijalnih trauma, često i od samih neurohirurga, indikacije za hirurško zbrinjavanje FOEF postavljaju samo u slučaju otvorenih preloma ili likvoreje.

Pojava recidivantnih rinoreja, meningita, diplopija, posttraumatske epilepsije i EEG

Adresa autora: Dr Ivan Stefanović, Neurohirurška klinika Kliničkog centra Niš

disfunkcije u posthospitalnom periodu neoperativno lečenih FOEF, otvara pitanje izbora najoptimalnijeg načina lečenja.

Cilj rada

Rad ima za cilj da utvrdi u kojoj meri su pojedini tipovi FOEF praćeni znacima oštećenja mozga, moždanih opni i moždanih živaca, i u kojoj meri tip lečenja utiče na pojavu poznih komplikacija.

Materijal i metode

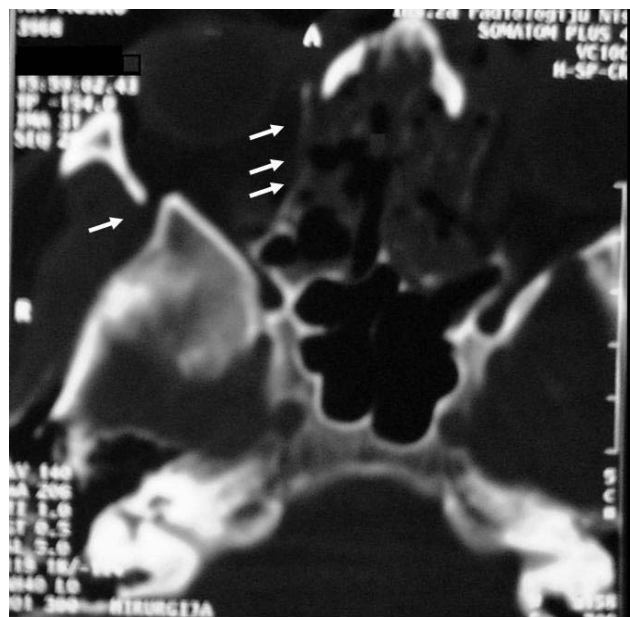
U grupi 1.200 hospitalno lečenih kraniofacijalnih povreda, studija obuhvata 270 pacijenata (22,5%) oba pola, uzrasta 16-65 godina sa FOEF. Među njima, konzervativni tretman imala su 162 (Konzervativna grupa-KG), a hirurški 108 pacijenata (Hirurška grupa-HG). Period praćenja bio je 2-7 (prosečno 5) godina. Svima je činjen Rtg lobanje (PA i LL), CT mozga i orbita, EEG. U KG rinoreja je rešavana ponavljanim lumbalnim punkcijama, sa insuflacijom vazduha, uz antibiotsku profilaksu. FOEF su grupisane prema poziciji preloma na kraniogramu i CT-u u 4 tipa: tip 1-kribrrozni; tip 2-frontoetmoidalni; tip 3-orbitolateralni; tip 4-kompleksni (mešoviti ili udružen sa prelomima pteriona). Za svaki od 4 CT tipa FOEF utvrđivan je kontuzioni indeks (CI), Glasgow coma scor (GCS), postojanje drugih endokranijalnih promena, lezije moždanih živaca, rinoreje, pojava rane posttraumatske epilepsije, trajanje i ishod lečenja. Praćena je pojava posthospitalnih komplikacija tipa recidivantnih rinoreja, meningita, oštećenja vida, posttraumatske kasne epilepsije i postkontuzionog psihoorganskog sindroma.

Rezultati

Od 1.200 hospitalno lečenih povreda glave, FOEF sa 270 pacijenata čine 22,5% svih povreda glave. Među njima dominiraju FOEF tip I i II koje zajedno čine preko 2/3 svih FOEF (slika 1 i 2).



Slika 1. Kraniogram u pacijenta sa FOEF tip I



Slika 2. CT mozga u pacijenta sa FOEF tip II

Među pacijentima sa FOEF samo 1/3 imala je očuvanu svest ili stanje lake pospanosti (GCS 14-15), dok ostali imaju dublji poremećaj svesti, a jedna desetina je u komatoznom stanju ($GCS \leq 8$). U slučaju tipa IV FOEF procenat očuvane, ili lako oštećene svesti, još je manji (tabela 1).

Kontuzioni indeks ($CI = P \times D$) kvantitativno definiše zapreminu kontuzovanog moz-

Tabela 1. Kliničke manifestacije pojedinih tipova FOEF

Tip FOEF Klin. nalaz	I (N=74)	II (N=112)	III (N=45)	IV (N=39)	Σ (N=270)
? 8	6 (8.1%)	11 (9.82%)	4 (8.88%)	5 (12.82%)	26 (9.62%)
9 -11	9 (12.16%)	18 (16.07%)	4 (8.88%)	9 (23.07%)	40 (14.81%)
GCS 12-13	27 (36.48%)	43 (38.39%)	26 (57.77%)	19 (48.71%)	115 (42.59%)
14-15	32 (43.24%)	40 (35.71%)	11 (24.44%)	6 (15.38%)	89 (32.96%)
? 2	24 (32.43%)	44 (39.28%)	9 (20.0%)	8 (20.51%)	85 (31.48%)
3-4	31 (41.89%)	39 (34.82%)	27 (60.0%)	16 (41.02%)	113 (41.85%)
CI 5-6	11 (14.86%)	16 (14.28%)	5 (11.11%)	11 (28.20%)	43 (15.92%)
7-9	8 (10.81%)	13 (11.60%)	4 (8.88%)	4 (10.25%)	29 (10.74%)
Psihomotorna agitacija	27 (15.51%)	54 (48.21%)	26 (57.77%)	26 (66.66%)	173 (64.07%)
Diplopije	4 (5.40%)	11 (9.82%)	6 (13.33%)	3 (7.69%)	24 (8.88%)
Lezija n.opticus -a	3 (4.05%)	5 (4.46%)	3 (6.66%)	2 (5.12%)	13 (4.81%)
Anosmija	15 (20.27%)	28 (25.0%)	7 (15.55%)	4 (10.25%)	54 (20.0%)
Periokul.hematom	61 (82.43%)	104 (92.85%)	26 (57.77%)	29 (74.35%)	220 (81.48%)
Infraorbitalni emfizem	2 (2.70%)	2 (1.78%)	1 (2.22%)	1 (2.56%)	6 (2.22%)
Epistaksa	19 (25.67%)	31 (27.67%)	7 (4.82%)	1 (2.56%)	58 (21.48%)
Rinoreja	27 (36.48%)	19 (16.96%)	11 (24.44%)	8 (20.51%)	65 (24.07%)
Epi	5 (6.75%)	9 (8.03%)	3 (6.66%)	2 (5.12%)	19 (7.03%)

ga, s obzirom da predstavlja proizvod nagnje-
čene površine mozga (P1-do jedne jagodice
prsta, P2-do površine dlana, P3-difuzna kon-
tuzija) i dubine kontuzovanog mozga (D1-
površina korteksa, D2-čitava debljina kortek-
sa, D3-kontuzija zahvata i belu masu). U 1/3
FOEF beleži se minimalna kontuzija mozga,
dok se masivna kontuzija mozga evidentira u
jedne desetine FOEF. Kontuzioni indeks u vi-
sokom stepenu ($p < 0,01$) korelira sa Glasgow
coma skalom (tabela 1).

Izmene u ponašanju, u smislu nekritičnosti
i/ili motorne agitacije, zapažaju se u preko
polovine FOEF, uz izuzetak tipa 1 gde su čet-
vorostruko ređe.

Diplopija je beležena u manje od jedne de-
setine pacijenata, uz napomenu da je zbog
periokularnog hematoma i poremećaja svesti
taj procenat dvostruko manji u momentu pri-
jema. U polovine pacijenata, kod kojih se za-
paža diplopija, strabizam je uslovljen retrob-
ulbarnim hematomom i nestaje nakon 3 ne-
delje.

Traumatska lezija optikusa beleži se u oko
6% FOEF, pri čemu nema značajnijih razlika
među pojedinim tipovima FOEF. Uprkos po-
četnoj parcijalnoj leziji, vremenom se kao po-
sledica ožiljavanja na živcu i atrofije papile,
ispadi vida pogoršavaju do teško stepenih is-
pada, ili potpune amauroze.

U momentu prijema, s obzirom na otežanu
saradnju sa pacijentom, periokularne hemato-

me i otok frontoorbi-
talne regije, anosmija
se rede traži i otkriva.
Većina anosmija ot-
krije se tokom II ili III
nedelje od povrede, i
po pravilu su defi-
nitivnog karaktera za
gotovo petinu FOEF.

Periokularni he-
matom je najstalniji
znak FOEF jer se na-
đe u 80- 90% posto
povređenih, pogoto-
vu u slučaju FOEF
tipa I i II. (slika 3 i 4.)



Slika 3. Periokularni hematomi u pacijentkinje sa FOEF primljenu u stanju GCS 5.



Slika 4. Periokularni hematomi u pacijentkinje sa FOEF primljene u stanju GCS 14

Pojava infraorbitalnog subkutanog emfize-
ma zabeležena je vrlo retko (2 %) isključivo
kod FOEF tipa I i II.

Posttraumatska epistaksa nađena je u 1/5
FOEF, uz napomenu da je svaka četvrta epis-

taksa morala da dobije prednju tamponadu. U 9 (3,33%) pacijenata sa FOEF radiološki je dokazan prelom nosnih kostiju.

Rana traumatska rinoreja u FOEF zabeležena je unutar 72 sata od prijema u 19 pacijenata (7,03%). Tokom hospitalizacije broj evidentiranih rinoreja raste posebno između 6-10 dana hospitalizacije, dostižući ukupno 65 (24,07%), prevashodno iz grupe FOEF sa CI preko 4. Najveći broj posttraumatskih rinoreja (preko 1/3 FOEF) beleži se u FOEF tip I (tabela 1).

U 42 pacijenta sa FOEF, zbog rinoreje koja nije spontano prestala nakon 72 sata od početka, primenjena je dvokratno, sa dvodnevnom intervalom, lumbalna punkcija sa insuflacijom vazduha. Pokazalo se da je time rinoreja rešena u polovine (22 pacijenta), ali samo privremeno, jer je u narednih mesec dana zabeležena pojava recidiva rinoreje u 9 pacijenata.

Pojava gnojnog sinusita, kao posledica FOEF zabeležena je u 14 (5,18%), od čega je samo jedan pacijent prethodno primarno bio hirurški lečen (slika 5).



Slika 5. Gnojni sinusit kao posledica FOEF

Posttraumatski meningit je zabeležen u 17 (6,30%) pacijenata sa FOEF, od čega 11 pacijenata uopšte nije imalo prethodno verifikovanu likvoreju.

Posttraumatska epi je hospitalno verifikovana u 7% FOEF, a u narednih 12 meseci zabeležena u još 9% pacijenata sa FOEF. Pokazalo se da su epi napadi bili 3 puta češći u pacijenata sa lumbalnom insuflacijom no u FOEF koje su primarno hirurški rešavane. EEG disfunkcija održavala se je dvostruko duže ($26,2 \pm 4$ meseca) u pacijenata sa lumbalnom insuflacijom, od kojih su 4 imali trajno izmenjen EEG, uz povremene epi napade, uprkos anti epi terapiji. Učestalost i trajanje EEG disfunkcije zavisilo je manje od tipa FOEF, a više od CI-a kao odraza kortikalnog oštećenja.

Glavobolja, afektivna pražnjenja, vrtoglavice, zaboravnost - kao elementi postkontuzionog moždanog sindroma primećeni su tokom ambulantnog praćenja u 37 (13,70%) FOEF. Među njima, 80% je imalo lumbalnu punkciju sa insuflacijom ili $CI \geq 5$.

Posttraumatska aneurizma interne karotide zabeležena je u 3 pacijenta (1,11%) i to isključivo u FOEF tip II.

Posle FOEF u jedne trećine povređenih zaostaju sekvele i invalidnost koja nameće potrebu promene radnog mesta.

Diskusija

FOEF predstavljaju kompleksan traumatski entitet koji podrazumeva brojne patološke promene i naknadne komplikacije. Postojanje koštanog čeonog sinusa i gracilnije građena orbita pogodni su za pojavu frakture čak i u slučaju umerene sile. Propagacija linije preloma i šteta koju će naćiniti, teško je definisati neposredno po traumi, čak i uz selektivnu primenu CT-a ili NMR-a. Poremećaj svesti, nesaradnja pacijenta i masivni otok i periokularni krvni podliv, često su vodeći razlozi da se početna šteta učini manjom. Otud se nameće potreba rane primene CT-a mozga i orbita, ali i vizuelnih evociranih potencijala (VEP) i EEG-a. Iako lumbalna punkcija sa insuflacijom ima za cilj da pokrene proces kontrolisane iritacije i upale koji bi doveo do spontanog srašćenja likvorne traumaske fistule, očigledno je da je takva praksa skopćana sa masivnijom formom ožiljavanja-glioze mozga

i durokortikalnih priraslica, što pogoduje razvoju epilepsije.

FOEF tip I i II su češće praćene likvorejom i drugim komplikacijama.

Nalaz visokog CI u FOEF loš je prognostički parametar, jer ukazuje na visok procenat sekvela, posebno postkontuzionog sindroma mozga.

Lezije n. opticus, ili okulomotoriusa, po pravilu su definitivne.

Pojava recidivantnih meningita u jedne trećine pacijenata koji su imali hematosinus i pneumatocefalus, bez obzira na odsustvo jasnih kliničkih znakova rinoreje, jasno ukazuje da narušen integritet duralne barijere u zoni preloma koštanih sinusa predstavlja visok rizik propagacije i recidiva moždane infekcije. Otud je razumljiv trend u hirurškom zbrinjavanju FOEF koji dobija sve više pristalica, koji favorizuje hirurško lečenje ne samo kod rinoreje, nego i u svih preloma zadnjeg zida košanog čeonog sinusa koji su praćeni makar i minimalnim pneumatocefalusom.

Zaključak

Frontoorbitoetmoidalne frakture (FOEF) čine gotovo četvrtinu hospitalno lečenih kraniocerebrofacijalnih povreda.

Iako su propratna oštećenja moždanih živaca i moždanog parenhima epi napadi, postkontuzioni moždani sindrom i dr. retko prelaze pojedinačnu učestalost od 10%, invalidnost u ukupnom broju FOEF beleži se u trećine povređenih.

Nalaz visokog kontuzionog indeksa (CI) i niskog GCS skora u FOEF prognostički je vi-

sokosignifikantan za nastanak sekvela, posebno pojavu pozne epilepsije i postkontuzionog moždanog sindroma.

FOEF tip I su najčešće praćene pojavom rinoreja, a lumbalna punkcija sa insuflacijom vazduha bila je višestruko češće praćena epi napadima i postkontuzionim moždanim sindromom, no što je slučaj sa operativno lečenim pacijentima.

Hirurško lečenje FOEF je indikovano ne samo u slučaju rinoreje, nego i u svim slučajevima kada je CT-om mozga i orbita verifikovan diskontinuitet zadnjeg zida košanog čeonog sinusa, udružen sa istovremenim postojanjem hematosinusa i pneumatocefalusa.

Literatura

1. Ivanović, Aleksandar; Jović, Nebojša; Vukelić-Marković, Slobodanka. Frontoethmoidal Fractures as a Result of War Injuries. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*. 40(3S) Supplement:177S-179S, March 1996.
2. Tasdemiroglu, Erol; Patchell, Roy A. Classification and Management of Skull Base Fractures. *Neurosurgery Quarterly*. 12(1):42-62, March 2002.
3. Kerman, Memduh; Cirak, Bayram; Dagtekin, Ahmet. Management of Skull Base Fractures. *Neurosurgery Quarterly*. 12(1):23-41, March 2002.
4. Ramsden RT, Block J. Traumatic pneumocephalus. *J Laryngol Otol*. 1976 Apr;90(4):345-55.
5. Arnulf Baumann, Rolf Ewers Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery, Medical School, University of Vienna, Austria. Transcaruncular approach for reconstruction of medial orbital wall fracture. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* Volume 29 Issue 4 Page 264 - August 2000
6. Damianos E. Sakas, David J. Beale. Compound anterior cranial base fractures: classification using computerized tomography scanning as a basis for selection of patients for dural repair *Journal of Neurosurgery* March 1998 Volume 88 Number 3
7. Simon Taylor, MBBS, Franzco Fracs. Orbital fractures eMedicine specialities. July 24 2005, Australia

PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

Bratislav Todorović¹, Biljana Đorđević², Vuka Katić², Milorad Pavlović³,
Vekoslav Lilić¹, Zoran Pop-Trajković¹, Sonja Pop-Trajković¹

¹ Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Niš

² Institut za patologiju, Klinički centar Niš

³ Odeljenje za patologiju, Zdravstveni centar Leskovac

SAŽETAK

Razlike u epidemiologiji, prezentaciji i biološkom ponašanju karcinoma endometrijuma ukazuju da postoje dva osnovna patogenetska tipa oboljenja: tip I (estrogen zavisian, endometrioidni tip) i tip II (estrogen nezavisian, ne-endometrioidni tip). Cilj ove studije je patohistološka analiza uzoraka kiretmana sa karcinomom endometrijuma endometrioidnog i ne-endometrioidnog tipa. Rutinski obrađeni uzorci kiretmana 152 pacijentkinje (prosečne starosti 61,4 godine, opseg 39-90 godina) sa karcinomom endometrijuma evaluirani su za sledeće morfološke parametre: histološki tip, histološki gradus (FIGO), nuklearni gradus i kombinovani gradus. Incidenca karcinoma endometrioidnog tipa je znatno veća od incidence karcinoma ne-endometrioidnog tipa. Endometrioidni adenokarcinom i njegove varijante čine 3/4 svih karcinoma endometrijuma. Zastupljenost histološkog (FIGO), nuklearnog i kombinovanog gradusa 3 je manja u odnosu na gradus 1 i gradus 2, a histološki (FIGO), nuklearni i kombinovani gradus 1 i 2 relativno su podjednako zastupljeni kod karcinoma endometrijuma endometrioidnog tipa. Saglasnost histološkog (FIGO) i nuklearnog gradusa postoji u 3/4 karcinoma endometrijuma endometrioidnog tipa. Korekciju histološkog (FIGO) gradusa zahteva manje od 7% karcinoma endometrioidnog tipa. Većina karcinoma endometrijuma su tumori sa dobrom prognozom. Precizna evaluacija patohistoloških parametara omogućava selekciju karcinoma endometrijuma sa agresivnim biološkim potencijalom od onih sa dobrom prognozom.

Ključne reči: karcinom endometrijuma, endometrioidni tip, ne-endometrioidni tip, patohistologija

SUMMARY

The differences noted in the epidemiology, presentation, and biological behaviors of endometrial carcinoma suggest that there are two fundamentally different pathogenetic types of the disease: type I (estrogen related, endometrioid type) and type II (non-estrogen related, non-endometrioid type). The aim of this study is pathohistologic analysis of curettage specimens with endometrial carcinoma of endometrioid type and non-endometrioid type. Routinely processed curettage specimens of 152 female patients (average age 61,4 years, range 39-90 years) with endometrial carcinoma are evaluated for following morphologic parameters: histologic type, histologic grade, nuclear grade, and combined grade. The incidence of carcinoma of endometrioid type is higher than the incidence of carcinoma of non-endometrioid type. Endometrioid adenocarcinoma and its variants make the 3/4 of all endometrial carcinoma. The frequency of histologic (FIGO), nuclear and combined grade 3 is lower than the frequency of grade 1 and grade 2, and the frequency of histologic (FIGO), nuclear and combined grade 1 and grade 2 is relatively equal in endometrial carcinoma of endometrioid type. An agreement of histologic (FIGO) with nuclear grade is presented in the 3/4 of endometrioid type carcinoma. Correction of histologic grade requires less than 7% of endometrioid type carcinoma. The most endometrial carcinomas are tumors with a favorable prognosis. The precise evaluation of pathohistologic parameters makes possible the selection of endometrial carcinoma with an aggressive biological potential from those with a favorable prognosis.

Key words: endometrial carcinoma, endometrioid type, non-endometrioid type, pathohistology

Uvod

Karcinom endometrijuma je najčešća maligna neoplazma genitalnog sistema žena i četvrti, najčešće dijagnostificiran kancer kod žena.¹⁻⁸ Razlike u epidemiologiji, prezentaciji i biološkom ponašanju karcinoma endometrijuma ukazuju da postoje dva osnovna patogene-

tska tipa oboljenja: tip I (estrogen zavisian, endometrioidni tip) i tip II (estrogen nezavisian, ne-endometrioidni tip).¹⁻¹¹ Tip I čini 2/3 karcinoma endometrijuma i javlja se kod mlađih, perimenopauzalnih žena sa hiperlipidemijom, prekomernom telesnom težinom, hiperestrogenemijom, anovulatornim krvarenjima, infertilitetom, kasnom menopauzom, hiperplazijom strome ovarijuma i hiperplazijom endometrijuma.⁶⁻¹⁶ Za razliku od tipa I,

Adresa autora: Dr Bratislav Todorović, Vizantijski bulevar 96/23, 18.000 Niš, tel: 018/576-626, e-mail: bikit@ptt.yu

tip II karcinoma endometrijsa javlja se kod starijih, postmenopauzalnih žena u odsustvu egzogene ili endogene hiperestrogenemije i hiperplazije endometrijsa.⁶⁻¹⁶ Tip I je obično dobro diferentovan, superficijalan karcinom endometrijsa, osetljiv na hormonsku terapiju, sa dobrom prognozom.^{1-3,8,17} Tip II je obično slabo diferentovan, duboko invazivan karcinom endometrijsa, visokog stadijuma, neosetljiv na hormonsku terapiju, sa lošom prognozom.^{1-3,8,17} U patohistološkom pogledu, tip I najčešće je dobro ili umereno diferentovan endometrioidni adenokarcinom, a tip II serozni ili svetloćelijski karcinom endometrijsa.^{1-3,8,17}

Cilj ovog rada je patohistološka analiza uzoraka kiretmana sa karcinomom endometrijsa endometrioidnog i ne-endometrioidnog tipa.

Materijal i metode

Istraživanjem su obuhvaćene 152 pacijentkinje sa primarnim karcinomom endometrijsa životnog doba od 39 do 90 godina i prosečne starosti 61,4 godine, koje su bile podvrgnute dijagnostičkoj kiretaži i kod kojih je karcinom patohistološki verifikovan na uzorcima kiretmana Instituta za patologiju u Nišu. Nakon mikroskopske analize histoloških preparata, odabrani su parafinski kalupi sa reprezentativnim uzorcima 124 kiretmana pacijentkinja sa primarnim karcinomom endometrijsa. Od ukupnog broja odabranih kiretmana, morfološki je analizirano 104 kiretmana pacijentkinja sa karcinomom endometrijsa endometrioidnog tipa prosečne starosti 60 godina (opseg 39-89 godina) i 20 kiretmana pacijentkinja sa karcinomom endometrijsa ne-endometrioidnog tipa prosečne starosti 68,9 godina (opseg 48-90 godina).

Kiretmani su fiksirani u 10% neutralnom formalinu, nakon čega su obrađeni u aparatu za automatsku obradu tkiva i uklopljeni u parafin. Preparati debljine 5 m bojani su rutinskom hematoksilin-eozin (HE) metodom.

Na biopsijskim uzorcima pacijentkinja sa karcinomom endometrijsa nezavisno su ispitivani sledeći morfološki parametri:

- histološki tip prema klasifikaciji WHO i ISGYP-a (1994);¹⁻³
- histološki gradus prema kriterijumima FIGO-a (1988);¹⁻³
- nuklearni gradus (ng) koji je definisan na sledeći način:^{8,18}

ng 1: okrugla ili ovalna jedra sa ravnomerno raspoređenim hromatinom i neuočljivim nukleolusima;

ng 2: nepravilna, ovalna jedra sa zgrudvanim hromatinom i umereno velikim nukleolusima;

ng 3: velika, pleomorfna jedra sa grubim hromatinom i velikim nepravilnim nukleolusima.

- histološki / nuklearni gradus koji je dobijen tako što je histološki (FIGO) gradus 1 ili 2 povećan za 1 ukoliko je nuklearni gradus karcinoma endometrijsa bio 3.

Rezultati

Distribucija histoloških tipova karcinoma endometrijsa prikazana je u tabeli 1. Endometrioidni adenokarcinom i njegove varijante bili su najčešći i zastupljeni sa 115 (75,66%) slučajeva, dok su ostali histološki tipovi bili zastupljeni sa 37 (24,34%) slučajeva. Endometrioidni adenokarcinom, sa skvamoznom diferencijacijom je najčešća varijanta endometrioidnog adenokarcinoma koja čini 15,13% karcinoma endometrijsa.

Tabela 1. Distribucija histoloških tipova karcinoma endometrijsa

	Histološki tip	N	%
1.	Endometrioidni adenokarcinom	78	51,32
2.	Villoglandularni adenokarcinom	12	7,89
3.	Sekretorni adenokarcinom	2	1,32
4.	Adenokarcinom cilijarnih ćelija	0	0
5.	Endometrioidni adenokarcinom sa skvamoznom diferencijacijom	23	15,13
6.	Serozni karcinom	12	7,89
7.	Svetloćelijski karcinom	8	5,26
8.	Mucinozni karcinom	5	3,29
9.	Planocelularni karcinom	0	0
10.	Mešoviti karcinom	10	6,58
11.	Nediferentovan karcinom	2	1,32
	Ukupno	152	100

Istovremeno sa histološkom tipizacijom karcinoma izvršen je izbor reprezentativnih uzoraka i reprezentativne serije od 124 karcinoma endometrija endometrioidnog i ne-endometrioidnog tipa, koji su dalje morfološki analizirani. Na taj način, dobijena je grupa od 104 karcinoma endometrija endometrioidnog tipa i grupa od 20 karcinoma ne-endometrioidnog tipa, čija je distribucija prikazana u tabeli 2.

Tabela 2. Distribucija karcinoma endometrija endometrioidnog i ne-endometrioidnog tipa

Karcinomi endometrioidnog tipa			Karcinomi ne-endometrioidnog tipa		
	N	(%)		N	(%)
1. Endometrioidni adenokarcinom	72	69,23	1. Serozni karcinom	12	60
2. Viloglandularni adenokarcinom	12	11,54	2. Svetloćeljski karcinom	8	40
3. Endometrioidni adenokarcinom sa skvamoznom diferencijacijom	20	19,23			
Ukupno	104	100		20	100

U odnosu na histološki (FIGO) gradus, karcinomi endometrija endometrioidnog tipa bili su: u 43 (41,35%) slučajeva histološkog gradusa 1, u 40 (38,46%) slučajeva histološkog gradusa 2 i u 21 (20,19%) slučaju histološkog gradusa 3 (tabela 3).

Tabela 3. Distribucija histološkog (FIGO) gradusa karcinoma endometrija endometrioidnog tipa

Histološki (FIGO) gradus	N	(%)
G1	43	(41,35)
G2	40	(38,46)
G3	21	(20,19)
Ukupno	104	(100)

Distribucija nuklearnog gradusa karcinoma endometrija endometrioidnog tipa prikazana je u tabeli 4 i bila je sledeća: 38 (36,54%) karcinoma nuklearnog gradusa 1, 42 (40,38%) karcinoma nuklearnog gradusa 2 i 24 (23,08%) karcinoma nuklearnog gradusa 3. Nuklearni gradus se u većini slučajeva poklapao sa histološkim (FIGO) gradusom karcinoma endometrija endometrioidnog tipa, odnosno kod 80 (76,92%) karcinoma postojala je saglasnost histološkog (FIGO) i nuklearnog gradusa (tabela 5).

Tabela 4. Distribucija nuklearnog gradusa karcinoma endometrija endometrioidnog tipa

Nuklearni gradus	N	(%)
ng1	38	(36,54)
ng 2	42	(40,38)
ng 3	24	(23,08)
Ukupno	104	(100)

Tabela 5. Odnos histološkog (FIGO) i nuklearnog gradusa karcinoma endometrija endometrioidnog tipa

Histološki (FIGO) gradus	Nuklearni gradus			Svega
	ng1	ng2	ng3	
G1	33	9	1	43
G2	4	30	6	40
G3	1	3	17	21
Ukupno	38	42	24	104

Nakon određivanja nuklearnog gradusa karcinoma endometrija endometrioidnog tipa, korekcija histološkog (FIGO) gradusa izvršena je u 7 (6,73%) slučajeva. Jedan karcinom histološkog (FIGO) gradusa 1 je, zbog nuklearnog gradusa 3, klasifikovan kao histološki / nuklearni gradus 2, a 6 karcinoma histološkog (FIGO) gradusa 2 su, zbog nuklearnog gradusa 3, klasifikovani kao histološki / nuklearni gradus 3. Distribucija karcinoma endometrija endometrioidnog tipa, u odnosu na histološki/nuklearni gradus, prikazana je u tabeli 6.

Tabela 6. Distribucija karcinoma endometrija endometrioidnog tipa u odnosu na histološki / nuklearni gradus

Histološki / nuklearni gradus	N	(%)
G1	42	(40,39)
G2	35	(33,65)
G3	27	(25,96)
Ukupno	104	(100)

Diskusija

Histološki tip karcinoma endometrija ima neospornu prognostičku vrednost koja je potvrđena u brojnim studijama.^{2,8,17,19,20} Endometrioidni adenokarcinom i njegove varijante, (karcinomi endometrija endometrioidnog tipa ili tipa I) karakterišu se boljom prog-

nozom od svetloćelijskog i seroznog karcinoma (tj. karcinoma ne-endometrioidnog tipa ili tipa II).^{1-3,8,17} U ovom istraživanju incidenca karcinoma endometrijuma endometrioidnog tipa je znatno veća od incidence karcinoma ne-endometrioidnog tipa i u skladu je sa podacima iz literature prema kojima endometrioidni adenokarcinom i njegove varijante čine 40-95,5%, dok serozni karcinom čini 1-10%, a svetloćelijski 1-5% svih karcinoma endometrijuma.^{2,8,20} Rezultati istraživanja pokazuju da endometrioidni adenokarcinom i njegove varijante čine 3/4 svih karcinoma endometrijuma, kao i da je endometrioidni adenokarcinom sa skvamoznom diferencijacijom najčešća varijanta endometrioidnog adenokarcinoma endometrijuma. Zastupljenost varijanti endometrioidnog adenokarcinoma u ovom istraživanju (tabela 1) u skladu je sa distribucijom koja se sreće u literaturi i koja iznosi: 15-25% za endometrioidne adenokarcinome sa skvamoznom diferencijacijom, 5-10% za viloglandularne adenokarcinome i 1-2% za sekretorne adenokarcinome endometrijuma.^{2,8}

Velike razlike u distribuciji pojedinih histoloških tipova karcinoma endometrijuma, koje su prisutne u literaturi, mogu se objasniti: geografskim faktorima, populacijom pacijentkinja obuhvaćenih istraživanjem (bolnička ili opšta), navikama u ishrani i različitom upotrebom egzogenih estrogena u pojedinim delovima sveta, ali i različitim kriterijumima koji su korišćeni za određivanje histološkog tipa karcinoma endometrijuma.²⁰ Oko 6% karcinoma endometrijuma klasifikuje se kao papilarni karcinom, a da pri tome ova dijagnoza obuhvata dva histološka tipa: viloglandularni adenokarcinom i serozni papilarni karcinom.^{2,21}

Između histološkog (FIGO) gradusa karcinoma endometrijuma i preživljavanja pacijentkinja postoji negativna korelacija. Peto-godišnje preživljavanje pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma, zavisno od histološkog (FIGO) gradusa, iznosi: 87% za gradus 1, 75% za gradus 2 i 58% za gradus 3.^{7,20} Kod karcinoma endometrijuma histološkog (FIGO)

gradusa 1, duboka infiltracija miometrijuma sreće se u 12%, a limfonodalne metastaze u 5% slučajeva, dok se kod gradusa 3 duboka infiltracija miometrijuma sreće u 46%, a limfonodalne metastaze u 26% slučajeva.^{2,20} Distribucija histološkog (FIGO) gradusa karcinoma endometrijuma u literaturi je u rasponu od 40-73% za gradus 1, 18-39% za gradus 2 i 9-26% za gradus 3, s tim što je u nekim studijama histološki (FIGO) gradus određen i kod svetloćelijskih i seroznih karcinoma, iako se prema preporuci FIGO-a kod ovih karcinoma određuje samo nuklearni gradus.^{8,22-24} U ovom istraživanju procentualna zastupljenost histološkog (FIGO) gradusa karcinoma endometrijuma endometrioidnog tipa je u okvirima koji se sreću u literaturi i sa relativno ravnomernom raspodelom između histološkog (FIGO) gradusa 1 i 2. U skladu sa literaturnim podacima je i najmanja zastupljenost histološkog (FIGO) gradusa 3 karcinoma endometrijuma endometrioidnog tipa.²²⁻²⁴

Trenutno ne postoje opšte prihvaćeni kriterijumi za određivanje nuklearnog gradusa karcinoma endometrijuma. Za potrebe ovog istraživanja korišćeni su kriterijumi Zaino-a i saradnika.^{8,18} Nuklearni gradus je kod ispitivanih karcinoma endometrijuma ne-endometrioidnog tipa ocenjen kao stepen 3, dok je kod karcinoma endometrioidnog tipa uočena relativno ravnomerna distribucija nuklearnog gradusa 1 (36,54%) i nuklearnog gradusa 2 (40,38%), kao i najmanja zastupljenost nuklearnog gradusa 3 (23,08%). Saglasnost histološkog (FIGO) gradusa i nuklearnog gradusa uočena je kod 76,92%, ili 3/4 karcinoma endometrijuma endometrioidnog tipa. U literaturi se podaci vezani za distribuciju nuklearnog gradusa karcinoma endometrijuma veoma mnogo razlikuju, zavisno od primenjenih kriterijuma za procenu nuklearnog gradusa, od toga da li je korišćen trostepeni ili četvorostepeni sistem za određivanje nuklearnog gradusa i od histološke strukture ispitivanih karcinoma endometrijuma.²²⁻²⁴ Prema nekim podacima, distribucija nuklearnog gradusa karcinoma endometrijuma je u opsegu: 6-70% za gradus 1, 23-57% za gradus 2 i 7-39%

za gradus 3.²²⁻²⁴ Iz ovih razloga, a i zbog činjenice da su u novije vreme neke studije pokazale da je nuklearni gradus suvereniji prognostički parametar u odnosu na histološki, (FIGO) neophodno je što pre definisati preciznije, objektivnije i reproducibilnije kriterijume za procenu nuklearnog gradusa.^{8,18,23}

Sa ciljem da poboljša prognostičku vrednost histološkog (FIGO) gradusa karcinoma endometrija, FIGO (1988) je donekle izmenio sistem za određivanje histološkog gradusa tako što je u njega inkorporirao nuklearna svojstva, pa "izražena nuklearna atipija, koja ne odgovara arhitekturnom gradusu, povećava gradus 1 ili 2 tumora za 1", a da pri tom, nije definisao termin "izražena nuklearna atipija".^{1-3,8,18} Vrlo opsežna studija GOG-a (1994) pokazala je da bi termin "izražena nuklearna atipija" trebalo da se odnosi na nuklearni gradus 3 i da bi, samo u slučaju nuklearnog gradusa 3, histološki (FIGO) gradus 1 ili 2 ovog karcinoma trebalo povećati za 1, što je primenjeno u ovom radu.¹⁸ Kao i kod histološkog (FIGO) i nuklearnog gradusa, kod kombinovanog gradusa karcinoma endometrija endometrioidnog tipa uočena je relativno ravnomerna distribucija između gradusa 1 i 2 i najmanja zastupljenost histološkog / nuklearnog gradusa 3. Korekcija histološkog (FIGO) gradusa je izvršena kod svega 6,73% karcinoma endometrija endometrioidnog tipa pretežno histološkog (FIGO) gradusa 2, što je u saglasnosti sa studijom GOG-a, gde je korekcija izvršena u 6% slučajeva.¹⁸ Slično kao i kod nuklearnog gradusa karcinoma endometrija, literaturni podaci koji se odnose na distribuciju kombinovanog gradusa ovog karcinoma vrlo su različiti i u opsegu: 6-56% za gradus 1, 32-59% za gradus 2 i 11-35% za gradus 3.^{22,24} Jedan od osnovnih razloga ovakvih razlika u distribuciji kombinovanog gradusa karcinoma endometrija leži u već iznetoj činjenici da trenutno ne postoje opšte prihvaćeni i precizno definisani kriterijumi za procenu nuklearnog gradusa ovog karcinoma.

Zaključak

Velika većina karcinoma endometrija su tumori sa dobrom prognozom. Precizna evaluacija patohistoloških parametara omogućava selekciju karcinoma endometrija sa agresivnim biološkim ponašanjem od karcinoma sa dobrom prognozom.

Literatura

1. Tavassoli FA, Devilee P, (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
2. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial carcinoma. In: Kurman RJ (Ed) Blaustein's pathology of the female genital tract, 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 439-486.
3. Kurman RJ, (Ed). Blaustein's pathology of the female genital tract, 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
4. Rosai J. Rosai and Acerman's surgical pathology, 9th ed. Edinburgh: Mosby; 2004.
5. Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwartz R, Strayer D, (Eds). Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
6. Matias-Guiu X. Endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Vizjak A, Ferluga D, Bussolati G (Eds). Update in pathology, 19th ECP, Ljubljana 2003; 116-119.
7. Rose D. Endometrial carcinoma. N Engl J Med 1996; 640-649.
8. Zaino RJ. Interpretation of endometrial biopsies and curettings. New York: Lippincott-Raven; 1996.
9. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 5: 10-17.
10. Sivridis E. Endometrial cancer: New insights into an old disease. In: Vizjak A, Ferluga D, Bussolati G (Eds). Update in pathology, 19th ECP, Ljubljana 2003; 108-109.
11. Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analysis. Surg Pathol 2001; 55-62.
12. Petković S, (Ed). Ginekologija. Beograd: Elit-Medica: Draslar; 2003.
13. Atanacković M, Bacetić D, Basta-Jovanović G, et al. Patologija. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Katedra za patološku anatomiju; 2003.
14. Beckner ME, Mori T, Silverberg SG. Endometrial carcinoma: nontumor factors in prognosis. Int J Gynecol Pathol 1985; 4: 131-145.
15. Gucer F, Reich O, Tamussino K, Bader AA, Pieber D, Scholl W, Hans J, Petru E. Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1998; 69: 64-68.
16. Kaku T, Tsukamoto N, Hachisuga T, Tsuruchi N, Sakai K, Hirakawa T, Amada S, Saito T, Kamura T, Nakano H. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia. Gynecol Oncol 1996; 60: 22-25.
17. Zaino RJ. Taking another look at endometrial ade-

nocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:187-190.

18. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morow P. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system, A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1995; 75: 81-86.

19. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, Harmon ER, Bates JS. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol* 1989; 32 (3): 288-291.

20. Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway, A study of a total population. *Cancer* 1991; 67: 3093-3103.

21. Platz CE, Benda JA. Female genital tract cancer. *Cancer* 1995; 75: 270-294.

22. Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low-risk groups. *Cancer* 1988; 61: 538-545.

23. Nordstorm B, Strang P, Lindgren A, Bergstorm R, Tribukait B. Carcinoma of the endometrium: Do the nuclear grade and DNA ploidy provide more prognostic information than do the FIGO and WHO classifications *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:191-196.

24. Nzholm HCJ, Nielsen AL, Norup P. Endometrial cancer in postmenopausal women with and without estrogen replacement treatment: Comparasion of clinical and histopathological characteristics. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 229-235.

Korelacija CIN i patohistoloških dijagnoza i njihov trend u periodu 2001-2004

Dragana Mitić Kocić, Vukalica Vučetić

Zdravstveni centar Leskovac, Ginekološko-perinatološka služba,
Odsek za ranu dijagnostiku premalignih i malignih promena genitalnog sistema

SAŽETAK

Cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN) je poremećaj histološke arhitektonike tkiva. Cilj ove retrospektivne analize je koreliranje CIN i karcinoma Ca cerviksa po godinama i PH dijagnozama, u periodu 2001-2004. kod 1.187 pacijentkinja. CIN, u odnosu na invazivni karcinom i godine starosti, kada se dijagnostikuje zavisi od kokarcinogena: epidemiologije, nasleđa i virusnih infekcija. Tabularno su predstavljene, po godinama, CIN-ovi u odnosu na broj i starosnu grupaciju, kada su dijagnostikovane. Najveći broj CIN II (2001) je dijagnostikovano u 29-oj (38-41 i 44-50) godini života, CIN III ima pik od 40-42 godine i 49 - 52, CIN II (2002) ima pik u 44 i 46 godini života, CIN III je maksimalno dijagnostikovano u 36-38, 45-48 i u 51. godini života, CIN II (2003) je maksimalno dijagnostikovano u 33, 42, 46 i 50 godini života, CIN II u 2003. je dijagnostikovano u 36-39 i 41-45 godini života. U 2004. CIN II ima najveći broj promena u 34-37, 41-43, 46-49 i u 52. godini života, CIN III (2004) je dijagnostikovano kod pacijentkinja u 34-36, 41-44 i 52-54 godini života. Ukupno je dijagnostikovano u 2001. godini (268), u 2002. (221), 2003. (138), 2004. (242) i uočava se tendencija porasta CIN-ova u 2004. Najmlađa pacijentkinja sa CIN-om u 2001. godini je imala 20 godina, a najstarija 25. Najmlađa kod CIN-a III u 2003. je imala 23 godine. Kod svih dijagnostikovanih CIN-ova II i III najmlađa starosna grupacija se kretala od 20-23 godine. Invazivni Ca cerviksa - 5 slučajeva u 2003. godini. Ukupan broj karcinoma cerviksa se kreće od 31 u 2002. i pad u 2004. 14 slučajeva.

Ca endometriuma pokazuje porast od 27 slučajeva u 2001. godini do 57 slučajeva u 2004. godini. Bethesda klasifikacija i koncept triasa komplementarnih metoda: citologije, patohistologije i kolposkopije je recept rane dijagnostike koji može da uspe s obzirom da se premaligne promene detektuju u mlađoj populaciji, koja je generativni potencijal.

Ključne reči: CIN, MIC, BETHESDA.

SUMMARY

Cin is a histological architecture tissue disorder. The aim of this retrospective analysis is correlation of CIN and carcinoma of the cervix according to age and Ph diagnoses in 2001-2004. period on 1.187 patients. CIN, in ratio to invasive carcinoma and age when diagnosed depends on cocarcinogenic epidemiology, heritage and virus infections. Tabulated CINs are presented depending on number and age group when diagnosed. The largest number of CIN II (2001) was diagnosed at the age of 29 (38-41 and 44-50). CIN III aims at the age of 40-42 and 49-52. CIN III is maximally diagnosed at the age of 36-38, 45-48 and 51. In 2003, CIN II was maximally diagnosed at the age of 33, 42, 46 and 50. In 2003, CIN II was diagnosed at the age of 36-39 and 41-45. In 2004, CIN II had the greatest number of changes at the age of 34-37, 41-43, 46-49 and 52. CIN III (2004) was diagnosed with the patients at the age of 34-36, 41-44, 52-54. There was totally diagnosed in 2001 (268), 2002 (221), 2003 (138), 2004 (242) and the growing tendency was noticed in 2004. The youngest CIN patient in 2001 was 20 years old, the oldest 25. The youngest CIN III patient in 2003 was 23 years old. The youngest age group with all diagnosed cin II and III was from 20 to 23 years. Invasive Ca cervix was 31 in 2002 and decrease on 14 cases in 2004.

Ca endometrium show increase of 27 cases in 2001 to 57 cases in 2004. Bethesda classification and three complementary method concept cytology, pathohistology and colposcopy is a recipe of early diagnosis which can succeed if we take into consideration that premalignant changes can be detected with younger population which is generative potential.

Key words: CIN, MIC, Bethesda

Uvod

U Srbiji od raka grlića materice oboli godišnje 2100 do 2200, a umire 600 do 650 žena. Premaligne promene imaju sporu evoluciju i postoji poremećaj histološke arhitektonike 10 do 15 godina pre invazivnog karcinoma. Sva prekancerozna stanja se detektuju pravilnom

kombinacijom trijasa dijagnostičkih postupaka: kolposkopije, citologije i biopsije. Uspeh takve primene ovih suverenih postupaka omogućava detekciju i izlečenje u 100 % slučajeva.

Cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN) je bolest žene reproduktivnog doba. Njegovu tačnu učestalost nije moguće odrediti. Standardizovane stope incidence za sve stepene displazije su 195 na 100.000 i 38 na 100.000 žena sa CIN-om III.

Standardizovane stope incidence kreću se od 10 do 20 slučajeva na 100.000 žena. Prosečna starost otkrivanja karcinoma cerviksa je 48 do 52 godine života, a CIS 35 godina.

Težnja je da se na svakih pet slučajeva preinvazivne bolesti ne dijagnostikuje više od jednog slučaja invazivnog karcinoma grlića materice.

Cilj rada

Ovo je retrospektivna analiza tendencije kretanja CIN (HSIL, LSIL I CIS) promena cervikalnih intraepitelijalnih promena, mikroinvazivnih i invazivnih Ca cerviksa, njihova korelacija sa Ca endometrija i ostalih lokalizacija Ca u periodu 2001-2004. godine.

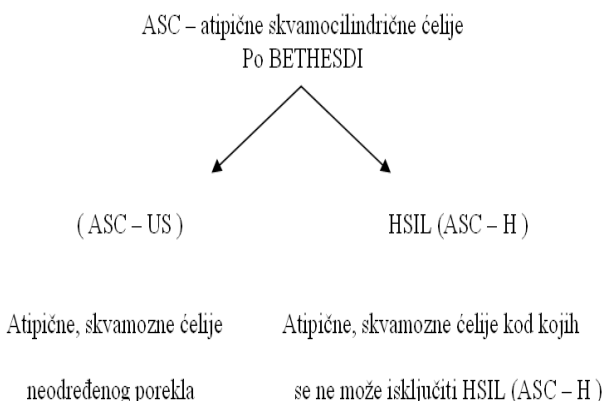
Analiza materijala

Sve podatke smo uzimali iz istorija bolesti, PH izveštaja i operativnih protokola. Ukupno smo analizirali 1.187 žena u periodu 2001-2004.

Dijagnostikovano je 867 pacijentkinja sa CIN-om i 320 pacijentkinja sa karcinomima.

BETHESDA SYSTEM 2001 je treći po redu izmenjen i dopunjen sistem sa novom terminologijom za saopštavanje rezultata citološkog pregleda, koja obuhvata novi protokol citodijagnostičkih postupaka u žena sa cervikalnom citološkom atipijom.

Od 2001 godine BETHESDA preporučuje upotrebu termina LSIL, HSIL za citološku klasifikaciju cervikalnih karcinoma.



Podela kolposkopskih nalaza

U prvoj grupi su takozvane benigne kolposkopske slike, tj. one kod kojih ne postoje kolposkopski znaci atipičnog epitela. U toj grupi su: normalni epitel, ektopije, ektropioni, tipične zone transformacije, sveža traumatska oštećenja epitela, razne upalne i druge jasno benigne promene.

U drugoj grupi su reverzibilne promene koje u svom razvoju mogu dovesti do karcinoma. Hinselmann ih je označio kao "matrix" područja, a nazvane su i fakultativni indikatori atipičnog epitela (FIAE) u užem i širem smislu. U FIAE u užem smislu spadaju: mozaik, leukoplakija i baza leukoplakije koju sada nazivamo samo baza ili punktacija, zato što u njenoj osnovi ne mora obavezno da postoji leukoplakija. U FIAE u širem smislu spadaju: atipična vaskularizacija, prava erozija (netraumatska), atipična zona transformacije, nekarakteristična- nema jod-negativna polja i nekarakteristične crvene mrlje.

U treću grupu, po staroj podeli, spadaju svi oblici kolposkopski jasnog karcinoma bez obzira na stadijum u kome se nalazi prema internacionalnoj klasifikaciji.

Nomenklatura je izmenjena na Drugom svetskom kongresu za cervikalnu patologiju i kolposkopiju 1975. u Gracu i na Trećem svetskom kongresu 1978. u Orlandu (SAD) i kolposkopske promene podeljene su u četiri grupe. Sada koristimo klasifikaciju kolposkopskih nalaza usvojenu u Rimu 1990. godine.

Mikroinvazivni Ca - MIC

Ova PH dijagnoza predstavlja jedan ili više konfluirajućih jezičaka, neoplastičnih ćelija koje probijaju bazalnu membranu i povezuju CIN i njihovo širenje u stromu do dubine koja nije veća od 3 mm, a bez invazije vaskularnog prostora.

Karakteristike MIC-a

1. čini stromalna invazija gde ćelije nisu proširene više od 1 mm u dubinu u odnosu na susedne površine.
2. MIC dubina 5 mm dijametar 10 mm.

Okultni karcinom dubine veće od 5 mm u stromu, prečnika preko 10 mm sa invazijom vaskularnog prostora.

Ove karakteristike jedino može dijagnostikovati patohistolog.

Protokoli koncenzusa 2001

Kod žena sa ASC-biopsio-CIN II, III u (5-17%).

Kod ASC-H-biopsio CIN II, III (24-94%), Ca invazivum (0,1-0,2%)

- colposcopski-promena na egzocerviksu
HPV (+) test u (31-60%)

Kod ASC -US, ako je negativna na HPV viruse-citologija na XII meseci.

Ako colposcopski ima CIN - citologija na VI-XII meseci, i ponovo colposcopia, ako je

ASC-US, tu postoji viši stepen ćelijske abnormalnosti.

Ako se pacijentkinja samo citološki prati, pregledi na IV do VI meseci, dok dva uzastopna nalaza budu negativna na SIL.

Ako postoji kolposcopski promena i biopsijski se dokaže CIN - postupa se prema protokolu za histološke abnormalnosti.

Nije potrebno uraditi eksciziju kod žena sa ASC, ako biopsijski nije potvrđen CIN.

ASC - H

Odmah kolposcopsko praćenje, ako nema lezije ponovno citološko praćenje, colposcopska evaluacija i biopsija.

Ako nema CIN, a citološki postoje ASC - H promene, citologija na VI do XII meseci.

Atipične glandularne ćelije - AGC

i Adenocarcinoma in situ - AIS

BETHESDA 2001 - klasifikaciju vrši u tri kategorije

1. atipične glandularne ćelije, endocervikalne, endometrijalne i glandularne ćelije neodređenog porekla, AGC NOS
2. atipične glandularne ćelije AGC sumnjive na invaziju
3. endocervikalni Ca in situ AIS.

Kod AGC sve su tradicionalne metode obavezne - ponovljeni citološki i kolposcopski pregledi i endocervikalni uzorci - povećana senzitivnost.

Citologija ima senzitivnost 50 do 70 procenata za glandularne neoplazije.

Kod AIS biopsijski dokazanih sa vizuelizovanom kolposcopskom promenom cerviksa starost je ključni faktor.

CIN II i III i AIS ima veći rizik kod žena u premenopauzi, ali je manji rizik za hiperplaziju i Ca endometrijuma.

AGC i AIS

AGC ako je citologija pozitivna radi se kolposkopija i uzimanje uzoraka endometrijuma, ako pacijentkinje imaju više od 35 godina, ili ako postoji AGC kombinovano sa vaginalnim krvarenjem, postoji AKS-atipična kolposcopska slika, citološka podloga koja kao i uzorak endometrijuma ima poremećaj arhitektonike tkiva.

Kod pacijentkinja sa AGC NOS sa dijagnozom CIN ponavlja se citologija 4-6 meseci i ako su 4 uzastopna uzorka negativna, tada se pacijentkinja vraća na normalnu proceduru.

Kod žena sa LSIL citoloskim promenama obavezna je kolposkopija i ako nema CIN vraća se na rutinsku kontrolu.

Ako nema kolposcopski vizuelizovane promene u ZT (zona transformacije) obavezna je kiretaža endocervikalnog kanala, i ako nije dijagnostikovano CIN, samo kolposcopski i citološki pregled na VI do XII meseci.

LSIL se može dijagnostikovati u postmenopauzi i kod adolescenata. Citologija je obavezna na VI do XII meseci.

Ako ima HPV infekcije radi se kolposkopija. Ako je posle VI meseci citologija negativna, ponovi se test za VI meseci.

Kod trudnica je obavezan kolposcopski pregled, po potrebi uraditi biopsiju, ali se nikada ne radi kiretaža endocervikalnog kanala.

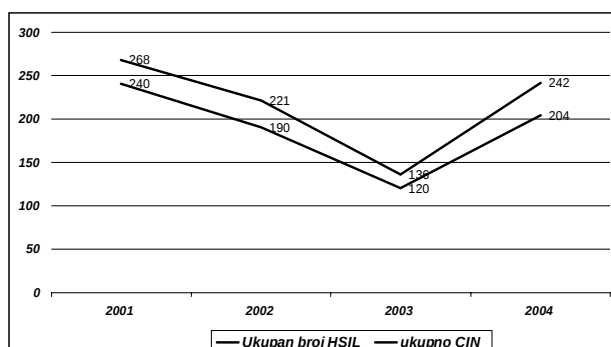
Konizacija se preporučuje samo kod sumnje na invaziju i PH potvrdu.

Zaključak

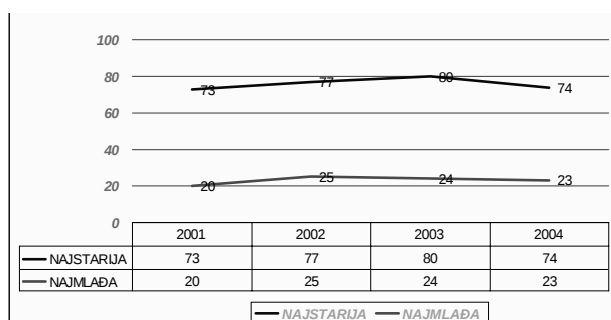
- Ukupnom analizom 1187 žena dijagnostikovali smo 320 karcinoma genitalnog sistema i 867 CIN-ova u četvorogodišnjem periodu 2001- 2004.
- Postoji trend porasta ukupnog broja karcinoma od 2001. (72) do 2004. (89)
- CIN (HSIL,CIS) je u najvećem broju dijagnostikovao u 2001. (240 slučajeva) sa tendencijom opadanja u 2003. (120), i porasta u 2004. (204). Pacijentkinje sa ovim dijagnozama su hirurški lečene.
- Odnos CIN II i ukupnog broja CIN-ova se kreće od odnosa 1:1 do odnosa 3,4:1 sa CIN III.
- Godine dijagnostikovanja CIN II kreće se od 20 godina u 2001, do 25 u 2002.
- CIN III je dijagnostikovao u 2004. (23 godine) do 28 u 2002. Karcinom cerviksa (planocellularae) po broju dijagnostikovanih opada 2001-28, 2004-14. Karcinom endometrija ima trend porasta izrazit u 2003. (47), i 2004. (57). Karcinom ovarija kod 8 pacijentkinja dijagnostikovao u 2001. i 2003. sa porastom u 2004. (11).

Svrha ovog rada je ova vizuelizovana kolposkopska slika:

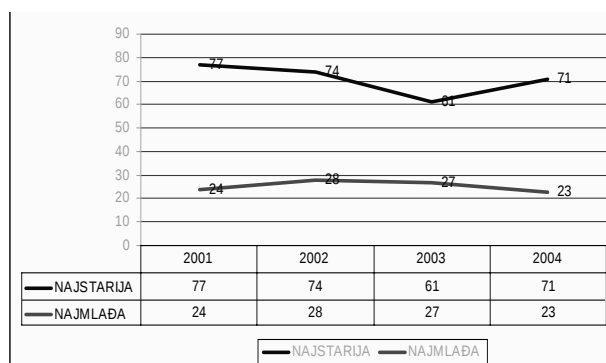
KORELACIJA CIN-ova II i III U PERIODU 2001-2004.



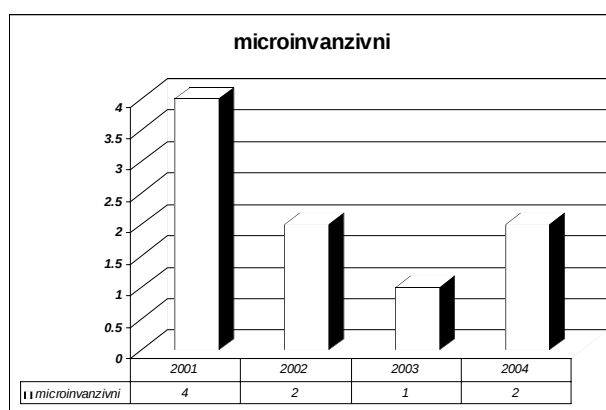
Grafikon 1. Godine dijagnostikovanja CIN I



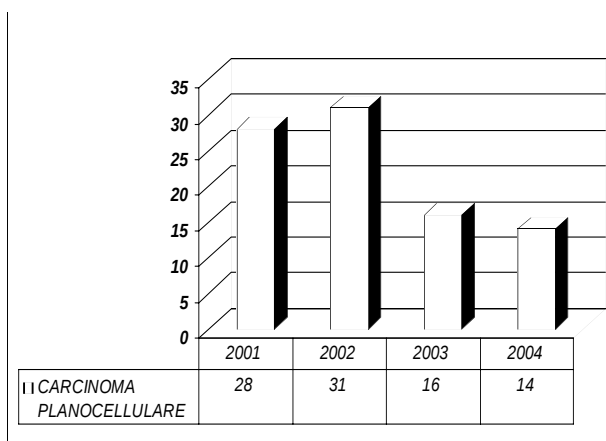
Grafikon 2. Godine dijagnostikovanja CIN II



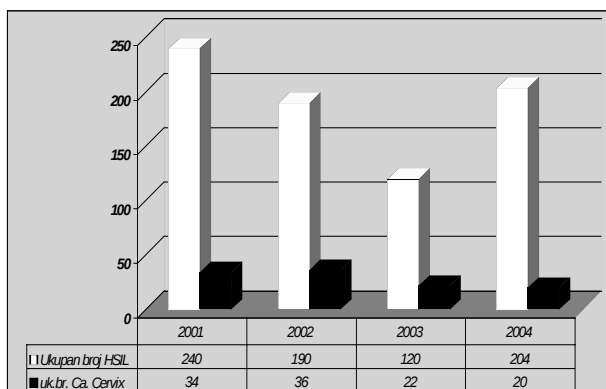
Grafikon 3. Godine dijagnostikovanja CIN III



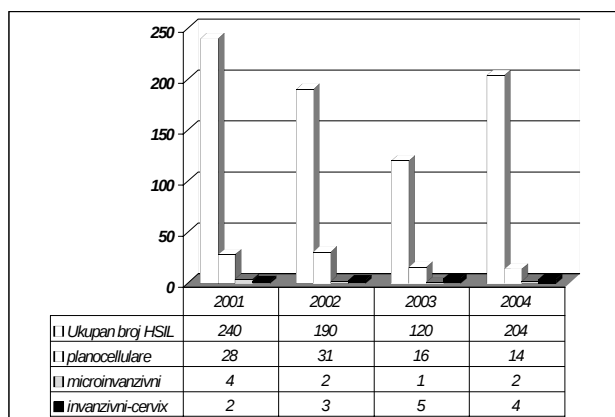
Grafikon 4. Microinanzivni broj po godinama



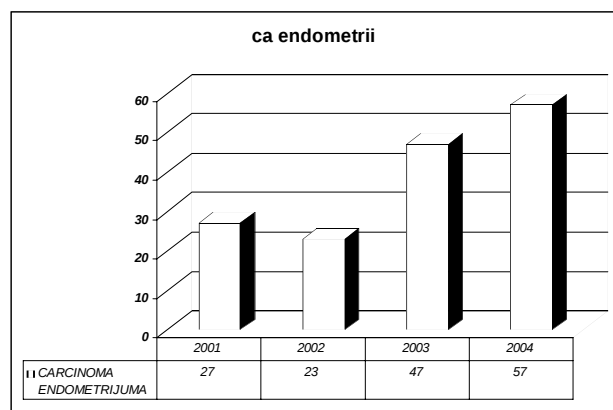
Grafikon 5. Carcinoma planocellularae broj po godinama



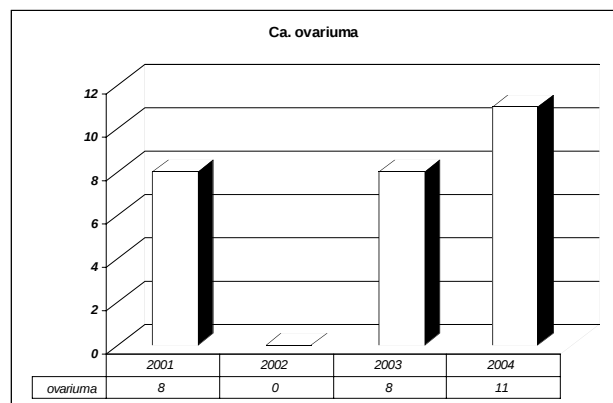
Grafikon 6. Ukupno broj HSIL, Ca Cerix po godinama



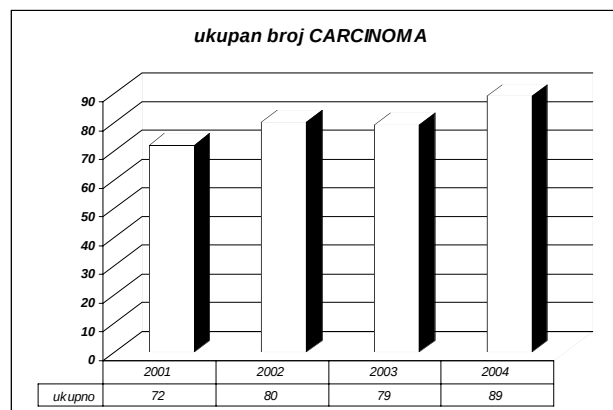
Grafikon 7. Ukupan broj HSIL, Ca Cerix po godinama



Grafikon 8. Ca endometrija broj po godinama



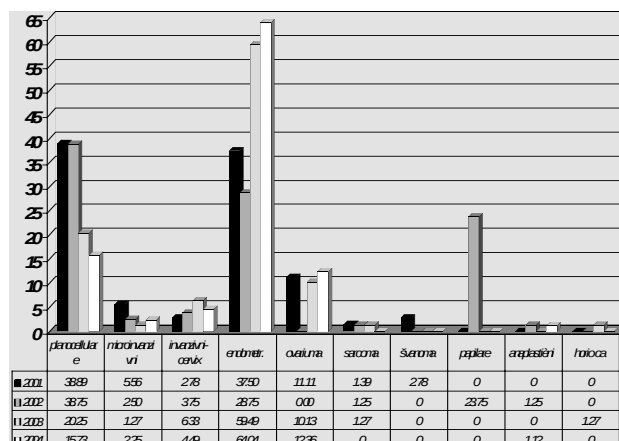
Grafikon 9. Ca ovariuma broj po godinama



Grafikon 10. Ca endometrija broj po godinama

Tabela 2. Patohistološke dg i procentualno učešće karcinoma

Patohistološke dg. i % učešće karcinoma	2001	2002	2003	2004
planocellulare	28	31	16	14
microinanzivni	4	2	1	2
invanzivni-cervix	2	3	5	4
endometr.	27	23	47	57
ovariuma	8	0	8	11
Broj sarcoma	1	1	1	0
švanoma	2	0	0	0
papilare	0	19	0	0
anaplastični	0	1	0	1
horio ca	0	0	1	0
ukupno	72	80	79	89
ukupno za 4 godine	320			
planocellulare	38.89	38.75	20.25	15.73
microinanzivni	5.56	2.50	1.27	2.25
invanzivni-cervix	2.78	3.75	6.33	4.49
endometr.	37.50	28.75	59.49	64.04
ovariuma	11.11	0.00	10.13	12.36
% sarcoma	1.39	1.25	1.27	0
švanoma	2.78	0	0	0
papilare	0	23.75	0	0
anaplastični	0	1.25	0	1.12
horio ca	0	0	1.27	0
ukupno	100	100	100	100



Grafikon 11. Trend kretanja karcinoma 2001-2004. (%)

Literatura

1. Armstrong B. K., Munro H., Bach F. X.: Epidemiology of cancer of the cervix. M. Coplesion M (ed) Gynecology oncology, 2nd ed, Churchill Livingstone, 1992; pp:11_29.
2. Anderson M., Jordan J., Morse A., Shorp F.: A Text and, on Atlas of integrated Colposcopy. Chapman and Hall Medical, London, 1992.
3. Bročić M., Dodić V., Perišić Ž.: Ginekološka citodijagnostika I, kolposkopija (udžbenik), Export press, Beograd. 1991.
4. Burghardt E.: Colposcopy Cervical Pathology: Textbook and Atlas 82ND ED9 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991.
5. Coplesion M., Pixley E.: International colposcopic terminology. In: COPLESION M (ED) Gynecological oncology. 2nd ed, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992; Vol1:309.
6. Consensus Guidelines 2001 for the Management of Women Cervical Cytological Abnormalities, T.C. Wright Jr. MD, Jt. Cox, MD, L.S. Massad, MD; areprint from JAMA: april 2002.
7. Kurman R.J., Henson D.: Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. National Cancer Institute Workshop, JAMA, 1994;271:1866.
8. Kesić V.: Kolposkopija i bolesti donjeg genitalnog sistema žene, udžbenik, Beograd 2000.
9. Mitić D.: Značaj kolposkopskih citoloških pregleda u detekciji, displastičnih i premalignih lezija cerviksa u perinatalnom dobu, Magistarski rad, Beograd, 1995.
10. Perišić Živko: Kolposkopska dijagnostika, knjiga i CD Videokolposkopija. Beograd. 2001.
11. Harris R. w. C., Brinton L. a., Cowdell R. h. i sar.: Characteristic of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. Br. J. Cancer, 1980;42:359-369.
12. Herbst L.: The Bethesda System for cervical vaginal diagnoses. Clin Obstet. Gynecol, 1992;35:22_27.

KARAKTERISTIKE KRUKENBERGOVOG OVARIJALNOG TUMORA

Milorad Pavlović¹, Goran Stanojević¹, Ljubiša Cvetković¹,
Vesna Jovović-Grašić¹, Milosav Stefanović¹, Vuka Katić²

¹ Odeljenje patologije Zdravstvenog centra Leskovac

² Institut za patologiju Kliničkog centra Niš

SAŽETAK

Krukenbergov tumor je forma metastatskog karcinoma. Primarni karcinom je obično lokalizovan u 'elucu, kolonu, 'učnoj kesici, dojci ili slepom crevu. U radu su prikazana tri slučaja obostranog metastatskog ovarijalnog karcinoma, koji su primarnu lokalizaciju imali u 'elucu. Materijal je, posle fiksacije u formaldehidu, klasično obrađivan u laboratoriji, a potom bojen HE, PAS i HID- AB pH 2,5 metodama. Makroskopski: tumori su 'uto-bele boje sa malim mucinoznim cistama i poljima hemoragije i nekroze. Mikroskopski su zapa'ene pojedinačne ćelije tipa "prstena pečatnjaka". Depoziti mucina u tumorskim ćelijama i stromi, identifikovani su histochemskim metodama. Kod svih pacijentkinja prvo je otkriven metastatski tumor, a nakon sugestije patologa i primarni. Posle sprovedene hirurške intervencije i odgovarajuće onkološke terapije, pacijentkinje su 'ivele najdu'e godinu dana.

Ključne reči: Krukenberg tumor, Signet ring cell carcinoma, Stomach, Ovarium.

SUMMARY

Krukenberg s tumor is a form of metastatic carcinoma. Primary carcinoma is usually localized in stomach, colon, gall-bladder, breast or appendix. Three cases of reciprocal metastatic ovarian carcinoma were presented whose primary outcome was in stomach. The material, after fixation in formaldehyde, was classically analyzed in laboratory and then painted with HE, PAS and HID-AB pH 2,5 methods. Macroscopic tumors were of yellow white colour with small mucinous cysts and fields of haemorrhage and necrosis. Some cell types signet ring were found microscopic. Mucin deposits in tumor cells and stroma were identified by histochemical methods. Metastatic tumor was first identified by histochemical methods. Metastatic tumor was first identified and then the primary in all patients. After proper surgical intervention and appropriate oncological therapy, the patient lived at the longest a year.

Key Words: Krukenberg tumor, Signet Ring Cell Carcinoma, Stomach, Ovarium.

Uvod

Krukenberg je 1896. godine opisao posebnu vrstu malignih tumora jajnika kao mukoidni fibrosarkom. Kasnije, autori dokazuju da se radi o metastatskom karcinomu jajnika. Primarna lokalizacija ovog tumora je najčešće na želudcu (70%), ređe na debelom crevu (15%), dojci (6%) žučnoj kesi i na drugim organima. U 70-90% Krukenbergov tumor je bilateralan. Značaj ove neoplazme, u kliničkoj praksi, ogleda se u dominantnoj ovarijalnoj simptomatologiji, pri čemu primarni tumor dugo može ostati neotkriven. Poenta ovog rada zasniva se na toj činjenici.

U radu je dat prikaz slučajeva tri mlade žene (22,36 i 39 godina starosti) sa uvećanim trbuhom i bolovima u "donjem stomaku". To-

kom hirurške intervencije, nađeni su bilateralni, solidni ovarijalni tumori, lobulirane površine.

U dva slučaja radilo se o tumorima srednje veličine, a u jednom, većih dimenzija (16x10x4 cm). Konzistenciju reznih površina karakterisala je vlažnost, miksomasoznost i cističnost, sa opsežnim poljima hemoragije i nekroze.

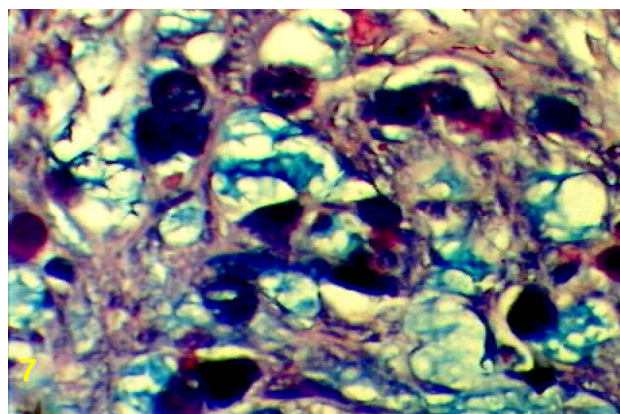
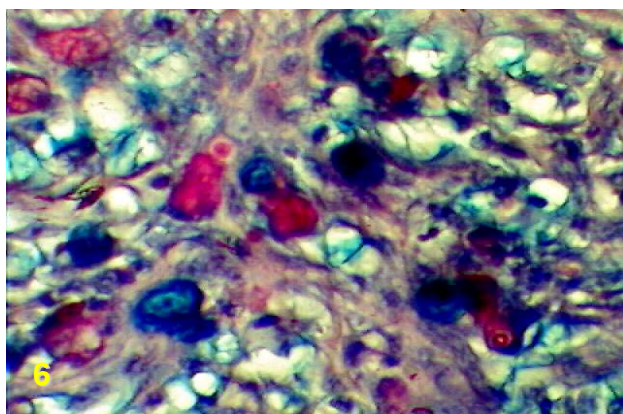
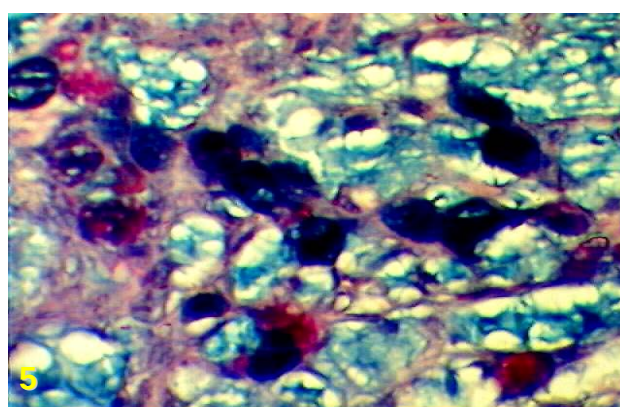
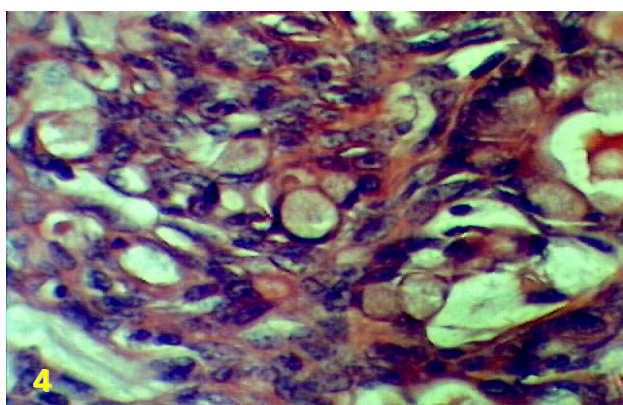
Materijal je klasično obrađivan u 9 % formaldehidu, parafinski uklopljen, debljine preseka od 4 mikrona i bojen HE, PAS i HID-AB pH 2,5 metodama.

Rezultati

U sva tri slučaja tumori su bili bilateralni, dobro očuvane glatke kapsule, nodularne površine. Na preseku površina je vlažna i mukoidna, sa solidnim poljima jasno prožetim cis-



1. Krukenbergov tumor obostrano (makroskopski preparat)
2. Krukenbergov tumor (presek)
3. Krukenbergov tumor (presek)
4. HE
5. HID-Ab
6. PAS
7. Giemsa



tama, hemoragijama i nekrozama. Na periferiji su zapažene sunderaste i kompaktne zone beličasto-žute boje. Histološka slika Krukenbergovog tumora u sve tri pacijentkinje bila je ista. Tumor je građen od poligonalnih ili okruglih epitelnih ćelija koje proizvode mucin, koji potiskuje jedro na periferiju tako da ćelija ima izgled "prstena pečatnjaka". Mucin je prisutan i ekstracelularno u vidu jezera.

Ćelije "prstena pečatnjaka" smeštene su u gustoj fibroznoj stromi, pojedinačno u vidu gomilica ili traka. Stromalne ćelije su krupne, vretenaste, sa umerenim stepenom polimorfizma i mitotske aktivnosti.

Endoskopskim pregledom želuca sve tri pacijentkinje, nađene su tumorske promene lokalizovane u korpusnom delu. Histološki se u sva tri slučaja radilo o "signet ring cell" carcinomu. Treba istaći činjenicu da su sve tri pacijentkinje prvo imale simptome vezane za metastatski tumor u jajnicima, a da je primarni tumor nađen tek nakon dijagnostikovanja Krukenbergovog tumora. Nijedna pacijentkinja nije imala simptomatologiju vezanu za primarni tumor.

Posle sprovedene hirurške i onkološke terapije pacijentkinje su živele manje od godinu

dana od momenta dijagnostikovanja Krukenbergovog tumora.

Zaključak

Krukenbergov metastatski tumor jajnika se otkriva, vrlo često, pre primarnog carcinooma. U najvećem procentu je bilateralan i većih dimenzija. Od momenta dijagnostikovanja, vreme preživljavanja je manje od jedne godine, bez obzira na adekvatno sprovedenu terapiju.

Tačna histološka dijagnoza se postavlja na rutinskim HE i histohemijskim PAS i HID-AB pH 2,5 bojenim preparatima.

Literatura

1. Woodruff, J. D., and Novak, E. R.: Krukenberg Tumors of the ovary. *Obstet. Gynecol.*, 1960, 15:351
2. Janjić, M. A.; Patologija ženskog genitalnog sistema, 1992, 141.
3. Wong PC, Ferenczy A, Fan LD, Mc Cangle E: Krukenberg tumor of ovary: Ultrastructural, histochemical and immunohistochemical studies of 15 cases *Cancer* 57:751-760, 1986.
4. Resta L, De Benedictis G, Colucci Ga et al Secondary Tumors of the ovary. III. Tumors of the gastrointestinal tract and other sites. *Eur J Gynaecol* 11:289-298, 1990.
5. Gempel C., Silverberg S. G.; Pathology in Gynecology and obstetric. 399-400. 1994.

NOVINE I STREMLJENJA U MEDICINI

**PATOGENEZA I LEČENJE KRVARENJA
U PORTNOJ HIPERTENZIJU**

Saša Grgov

Gastroenterološki odsek Internističke službe, Zdravstveni centar Leskovac

Uvod

Termin portna hipertenzija prvi su uveli Gilbert i Carnot 1902. godine¹. U patogenezi portne hipertenzije važan je odnos između portnog venskog krvnog protoka i rezistencije tog protoka unutar jetre (portohepatična rezistencija) i u portosistemskim kolateralnim krvnim sudovima (portokolateralna rezistencija). Gradijent portnog pritiska (δP) predstavlja razliku u pritisku između portnog i sistemskog venskog sistema i rezultat je proizvoda portnog venskog krvnog protoka (Q) i vaskularne rezistencije (R), što je izraženo Ohm-ovim zakonom: $\delta P = Q \times R$. Normalni, nekorigovani pritisak u portnoj veni iznosi 5-10 mmHg. Portosistemski gradijent pritiska veći od 5 mmHg ukazuje na prisustvo portne hipertenzije.^{2,3}

Patogeneza nastanka portne hipertenzije u cirozi jetre nije dovoljno poznata. Smatra se da vazooaktivni humoralni i autokrini faktori igraju značajnu ulogu. Brojne vazodilatatorne i vazokonstriktorne supstance posreduju u promeni sistemskog i splahnhičkog vaskularnog tonusa a time doprinose i promeni portokolateralnog krvnog protoka. Takođe, učestvuju i u promeni vaskularne rezistencije na intrahepatičnom nivou, ili na nivou portosistemskih kolaterala. Azot oksid (NO) je važan vazodilatatorni agens. Produkuje se preko L-arginina, posredstvom triju izoformnih NO sintetaza, a pod stimulativnim dejstvom citokina i endotoksina. Endotelne ćelije i neuroni poseduju esencijalnu konstitutivnu azot oksid sintetazu, dok druge ćelije poseduju indukti-

bilnu azot oksid sintetazu (makrofagi, vaskularne glatko mišićne ćelije, jetrene zvezdaste ćelije, hepatociti i dr.). Ekcesivna biosinteza NO dovodi do smanjenja sistemske i splahnhičke vaskularne rezistencije, povećanja splahnhičkog arterijskog protoka i portne hipertenzije. Nasuprot tome, na nivou jetre NO dovodi do smanjenja sinusoidne rezistencije, a ima i antitrombozirajući i antifibrozirajući efekat.⁴⁻⁶ Endotelin 1 (ET-1) se produkuje od vaskularnih endotelnih ćelija pod stimulacijom epinefrina i angiotenzina II. ET - 1 zajedno sa vazopresinom dovodi do povećanja intrahepatične vaskularne rezistencije. Nivo plazminih i hepatičnih endotelina je povećan u pacijenata sa cirozom jetre, posebno u onih sa ascitesom. Nije jasan mehanizam povećanja, ali je moguća stimulacija od strane transformišućeg faktora beta, TNF ili mehaničkog stresa od strane same tečnosti u trbuhu. ET-1 deluje na ETa receptore koji se nalaze na glatkim mišićima krvnih sudova dovodeći do kontrakcije, a stimuliše i kontrakciju i proliferaciju zvezdastih ćelija, kao i fibrinogenezu povećanjem produkcije kolagena tipa I. ETb se nalazi na endotelnim ćelijama i neselektivan je. Podjednak je afinitet vezivanja sva tri endotelina (ET 1, 2 i 3) za ETb. Vezivanje ET-1, ET-2 i ET-3 za ETb dovodi do stimulacije sinteze NO i vazodilatacije.⁷⁻⁹

Da se gastrointestinalno krvarenje može pojaviti kao posledica poremećaja portne cirkulacije prvi put je potpuno prihvaćeno od strane lekara u XVII veku. Tek je krajem XIX veka shvaćeno da se ezofagusni variksi razvijaju kao posledica opstrukcije portnog krvnog protoka u cirozi jetre.¹

Gastrointestinalno krvarenje u portnoj hipertenziji

A. Gastroezofagusni variksi

Mada pacijenti sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom mogu krvariti na različitim mestima, rupturirani gastroezofagusni variksi su najteži i najčešći uzrok gastrointestinalnog krvarenja, čineći skoro 80% krvarećih epizoda u ovih pacijenata. Pri tome, oko 60-80% krvarenja kod pacijenata sa cirozom jetre je iz ezofagusnih variksa, a oko 7% iz gastričnih variksa. Variksi se razvijaju u 50-60% pacijenata sa cirozom jetre, a 30% njih ima jednu epizodu variksnе hemoragije za 2 godine od dijagnoze variksa. Varikсно krvarenje čini 2-20% svih gastrointestinalnih krvarenja i 50% teških, perzistentnih krvarenja. Najveći rizik od krvarenja iz variksa je unutar 6-12 meseci od njihovog otkrivanja.¹⁰

Oko 5-8% pacijenata umire unutar 24 časa zbog nekontrolisanog krvarenja iz variksa.¹¹ Signifikantni prognostički indikatori nemoćnosti kontrole variksnog krvarenja su: aktivno krvarenje u toku urgentne endoskopije, bakterijska infekcija i portosistemski gradijent pritiska veći od 20 mmHg. Navedeni faktori, zajedno sa niskim vrednostima serumskih albumina i insuficijencijom bubrega su signifikantni prognostički indikatori rizika od ranog rekrvarenja iz variksa. Nakon inicijalnog krvarenja, incidencija ranog rekrvarenja unutar prvih 6 nedelja varira od 30-40%. Najveći rizik je unutar prvih 5 dana, tokom kojih se 40% svih epizoda rekrvarenja događa.¹⁰

Prema internacionalnom konsenzusu mortalitet od variksnog krvarenja se procenjuje za 6 nedelja.^{12,13} Ranija ispitivanja su pokazala da je mortalitet iznosio od 30-50%. Međutim, sa razvojem efikasnijih terapijskih mera mortalitet je danas pao na 20%. Vrlo važni prognostički indikatori rizika od smrtnog ishoda su težina bolesti jetre, renalna insuficijencija, perzistentno krvarenje iz variksa i rekurentno krvarenje.¹⁴

Faktori variksnе hemoragije

Mehanizam rupture variksa nije potpuno razjašnjen. Danas je široko prihvaćena "eksploziona hipoteza" rupture variksa. Ideja se zasniva na tome da je povećanje hidrostatskog pritiska unutar variksa, što doprinosi povećanju veličine variksa i smanjenju debljine njihovog zida, glavni faktor rupture variksa.³ Prema Frank-ovoj modifikaciji Laplace-ovog zakona pritisak u zidu variksa (T) je direktno proporcionalan transmuralnom pritisku (TP) i prečniku variksa (r), a obrnuto proporcionalan debljini zida variksa (w):

$$T = TP \times r/w$$

Ovaj patofiziološki koncept potvrđuje se kliničkim utiskom da povećanje variksnog pritiska, povećanje veličine variksa i "red color sign" fenomen (marker redukcije debljine zida variksa) su nezavisni prediktori rizika od krvarenja iz variksa. Ruptura ezofagusnih variksa se dešava najčešće u blizini gastroezofagusne junkcije, jer su na tom mestu variksi najpovršinskiji i sa najmanje okolnog potpornog tkiva.¹¹

Mada svi pacijenti sa krvarećim variksima imaju povećan portni pritisak, ne postoji direktna korelacija između portnog pritiska i rizika od krvarenja. Smatra se da je za formiranje variksa neophodno da portosistemski gradijent pritiska bude veći od 10 mmHg, dok se krvarenje iz variksa ne dešava kad je ovaj gradijent pritiska manji od 12 mmHg. Stoga, portosistemski gradijent pritiska veći od 12 mmHg predstavlja klinički signifikantnu portnu hipertenziju.^{15,16}

Pored portnog i intravariksnog pritiska, totalni volumen krvi i kolateralni krvni protok mogu biti faktori koji doprinose rupturi variksa.

Intraabdominalni pritisak ima uticaja na hemodinamske promene u portnoj hipertenziji, ali nema dokumentovanih podataka da "napet ascites" sam po sebi može povećati rizik od krvarenja iz variksa.

Težina bolesti jetre (procenjena prema Child-Turcotte-Pugh-ovoj klasifikaciji) u korelaci-

ji je sa veličinom variksa i predstavlja važan nezavistan prediktor krvarenja iz variksa. Težina bolesti jetre utiče na rizik od krvarenja iz variksa putem mnogih drugih faktora, kao što je loš nutritivni status i koagulopatija.

Od drugih faktora variksnе hemoragije važno je prisustvo bakterijske infekcije koja može, pored ostalog, putem produkcije endotoksina u sistemskoj cirkulaciji stimulisati sekreciju endotelina i time dovesti do još višeg povećanja portnog pritiska i nastanka variksnе hemoragije. Takođe, primena aspirina i nesteroidnih antiinflamatornih lekova može precipitirati krvarenje u portnoj hipertenziji.¹⁷

B. Portna hipertenzivna gastropatija

Portna hipertenzivna gastropatija je prisutna u oko 80% pacijenata sa cirozom jetre. Čini 8-20% akutnih krvarenja u pacijenata sa portnom hipertenzijom i značajan je uzrok hroničnog gubitka krvi. Krvarenje se dešava u 30% pacijenata sa lakom gastropatijom i u 60% onih sa teškom gastropatijom.¹⁸

Terapija krvarenja u portnoj hipertenziji

U lečenju krvarenja u portnoj hipertenziji primenjuje se endoskopska terapija, farmakološki tretman, balon tamponada, TIPS, hirurģija i transplantacija jetre.

Ciljevi lečenja krvarenja u portnoj hipertenziji su: prevencija epizode inicijalnog krvarenja, kontrola akutnog krvarenja i prevencija rekurentnog krvarenja.

Principi lečenja krvarenja u portnoj hipertenziji su: A) redukcija portnog pritiska, što se može postići farmakološkom terapijom, hirurškim šantom i TIPS-om; B) lokalna kontrola ili obliteracija variksa, što se postiže balon tamponadom, endoskopskom terapijom i hirurškom devaskularizacijom.¹⁷

Endoskopska terapija krvarenja u portnoj hipertenziji

Endoskopska terapija krvarenja u portnoj hipertenziji podrazumeva primenu dve grupe metoda.^{19,20}

I. Injekcione metode

- Sklerozirajući lekovi: 0.5-2% polidokanol, apsolutni alkohol, 5% etanolamin oleat, 1.6 ili 5% natrijum morhuat, 0.75-3% natrijum tetradecil sulfat, fibrinski lepak
- Tkivni adhezivi: n-butil-2-cijanoakrilat (Histoacryl)

II. Mehaničke metode

- Ligiranje elastičnim prstenovima (banding)
- Ligiranje endoskopskim omčama (endolooping)
- Ligiranje kopčama (hemoclipping).

Principi i tehnika endoskopske terapije

Endoskopska skleroterapija

Sklerozantno sredstvo se može aplikovati direktno u venu (intravariksnо) ili u zid jednaka u blizini variksnog kanala (paravariksnо). Obe tehnike su efikasne, mada se mnogo češće primenjuju intravariksne injekcije. Aplikovanje sklerozantnog sredstva direktno u lumen vena izaziva mnogo brže njenu trombozu, ali su češće sistemske komplikacije, u prvom redu na plućima.²¹ Pojedini autori favorizuju kombinovanje intravariksnih i paravariksnih injekcija, dok drugi sumnjaju u mogućnost tačnog razdvajanja ova dva aplikovanja s obzirom na to da se pri intravariksnom aplikovanju skoro 50% injektionog materijala akumulira paravariksnо i obratno.²⁰

Različita sklerozantna sredstva su u upotrebi, kao što je 0.5-1% polidokanol (u Evropi), 5% etanolamin, 5% Na-morhuat, 1-3% Na-tetradecil-sulfat (u USA), apsolutni alkohol i fibrinski lepak. Sklerozantno sredstvo izaziva edem, mehaničku kompresiju, inflamaciju, trombozu, fibrozu i obliteraciju variksa. Svi navedeni lekovi su približno jednako efikasni i bezbedni.²² Ipak, pojedina ispitivanja su pokazala da primena fibrinskog lepka ne dovodi do postskleroterapijskih ulkusa, ali se sa više sesija postiže obliteracija variksa i lek je skup. Koncentracija i volumen leka koji se ubrizgava zavise od vrste samog sklerozirajućeg agensa. U poslednje vreme preporučuje se upotreba manjih količina sklerozirajućeg

agensa u cilju izbegavanja komplikacija. Optimalni volumen polidokanola po jednoj sesiji iznosi ukupno 10-15 ml, po injekciji 1-2 ml.^{17,20}

Injekcije se počinju aplikovati u nivou gastroezofagusne junkcije, ili neposredno iznad nje. Prva injekcija se aplikuje na 6 h, a zatim cirkumferencijalno i u tri nivoa sa distancom od 2-3 cm. Smatra se da je za sanaciju variksa u jednjaku dovoljno da se skleroziraju variksi u suprakardijalnoj regiji. Na taj način nestaju i variksi u proksimalnijim delovima jednjaka. Pojedini endoskopisti nastavljaju sklerozaciju u proksimalnom pravcu sve do variksa malog kalibra. Međutim, injekcije u srednjem i proksimalnom delu jednjaka treba izbegavati jer sklerozantno sredstvo iz variksa može dospeti u venu azigos i plućnu cirkulaciju.²³

Nakon inicijalne kontrole aktivne variksnе hemoragije sledeća sesija se najčešće primenjuje za 2-3 dana, a zatim slede jednonedeljne ili dvonedeljne tretman sesije do potpune obliteracije variksa. Posle 1-3 meseca endoskopski se kontroliše eventualna pojava recidiva variksa, a kasnije kontrole se sprovode na 6 meseci.¹⁷

Komplikacije endoskopske skleroterapije su brojne: prolazna disfagija, bol u grudima, febrilnost, manje pleuralne efuzije, ezofagusni ulkusi većinom nekomplikovani (rekurentno krvarenje iz ulceracija do 20%), ezofagusne strukture (oko 15%). Ozbiljne komplikacije su: bakterijski peritonitis, perforacija jednjaka, medijastinitis, moždani apsces, perikarditis, portna venska tromboza. Kumulativno učešće komplikacija iznosi od 20% do 40%, dok komplikacije u vezi sa samom procedurom sklerozacije iznose oko 1-2%. Nije dovoljno jasno da li obliteracija ezofagusnih variksa povećava rizik od krvarenja iz portne hipertenzivne gastropatije.^{24,25}

Tkivni adhezivi

Tkivni adhezivi se koriste za tretman ezofagusnih i gastričnih variksa. Od tkivnih adheziva u upotrebi je n-butil-2-cijanoakrilat (Histoacryl). Butil-cijanoakrilat se meša sa lipiodolom u odnosu 1:1, sa ciljem radiološke vi-

zualizacije, kao i sprečavanja suviše brzog očvršćavanja lepka. Po injekciji se aplikuje 1-2 ml ove miksture. Da bi se napravila obliteracija variksa ovaj lek se mora injicirati striktno intravarikсно. Adheziv očvrсне za nekoliko sekundi nakon kontakta sa krvlju, izazivajući obliteraciju variksa i neposredni prestanak krvarenja. Na taj način akutna krvarenja iz variksa jednjaka i želuca ovom metodom se mogu pouzdano i definitivno kontrolisati.^{19,20}

Moguće komplikacije primene tkivnih adheziva su: medijastinis, pulmonalni embolizam i cerebrovaskularni incidenti kao direktna posledica prodora tkivnog adheziva u cerebralnu cirkulaciju. Takođe, ukoliko se neadekvatno sprovodi intervencija moguća su oštećenja radnog kanala endoskopa tkivnim adhezivom.²⁶

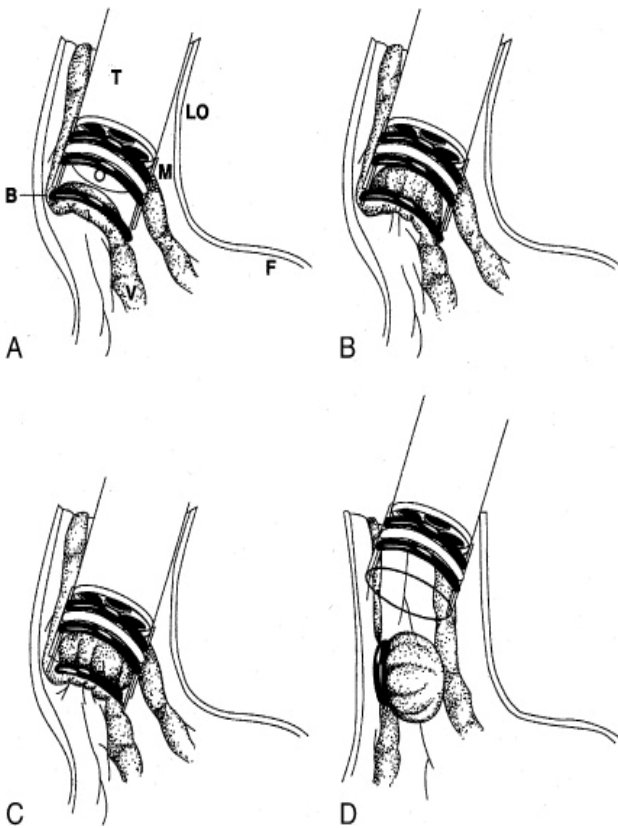
Eksperimentalna istraživanja na animalnom modelu^{27,28} pokazala su da intra i paravarikсна aplikacija 2.5-3% poli-N-acetil glukosamin gela uspešno dovodi do hemostaze variksnе hemoragije i eradikacije ezofagusnih i gastričnih variksa. Pored toga, prednost u odnosu na ostale sklerozantne agense je što izaziva značajno manje sekundarnih ulceracija. Gel je izdvojen iz morskih mikroalgi i pokazuje biokompatibilnost. Stimuliše eritrocitnu agregaciju i dovodi do lokalne inflamacije. Ukoliko ovi podaci budu potvrđeni daljim istraživanjima poli-N-acetil glukozamin gel može postati vredna alternativa tkivnim adhezivima.

Endoskopsko ligiranje variksa

Ligiranje elastičnim prstenovima je prvi put uvedeno u kliničku praksu 1989. godine. Tehnika ligiranja, kako je opisao Stiegman²⁹, sprovodi se u lokalnoj orofaringealnoj anesteziji i intravenskoj sedaciji, nakon prethodnog plasiranja u gornji deo jednjaka plastičnog tubusa dužine 25 cm. Prisustvo ezofagusnog tubusa omogućava uvlačenje i izvlačenje endoskopa koje je neophodno za svako novo podvezivanje variksa. Uređaj za ligiranje se sastoji od spoljašnjeg cilindra plasiranog na distalni deo endoskopa i unutrašnjeg cilindra, spojenog sa poteznom sajлом, na koji se

navlače gumeni prstenovi. Sukcijom variksa i povlačenjem potezne sajle plasira se gumeni prsten na bazu variksa izazivajući njegovu strangulaciju. Strangulirani variksi u toku 5-12 dana nekrotiziraju i otpadaju zajedno sa prstenovima, ostavljajući za sobom široke plitke ulceracije.

Modifikovanom multiband tehnikom ligiranja (slika 1) omogućava se plasiranje više gumениh prstenova u toku jednog uvlačenja endoskopa i nije potrebno prethodno aplikovanje ezofagusnog tubusa. Na taj način, procedura ligiranja je jednostavnija i brža, a izbegnute su i komplikacije uzrokovane ezofagusnim tubusom, od kojih je najteža ruptura jednjaka.²¹



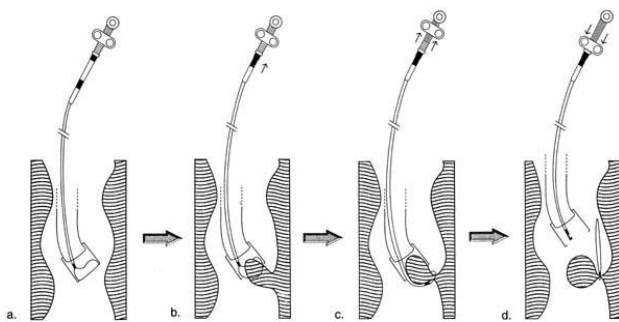
Slika 1. Ligiranje variksa jednjaka multiband tehnikom: A. Intiman kontakt vrha endoskopa sa variksom; B. Sukcija mukoze jednjaka, submukoze i variksa; C. Pomeranje gumenog prstena zatezanjem specijalne sajle; D. Strangulacija variksa gumениm prstenom. Endoskop je sada spreman za ligiranje sledećeg variksa. (T, vrh endoskopa; LO, donji deo jednjaka; M, mukoza jednjaka; V, variks; B, gumeni prsten; F, fundus 'eluca).

Ligiranje se započinje u nivou gastroezofagusne junkcije, a zatim se nastavlja proksimalno u vidu spirale, još prosečno 5 cm. Kod

aktivnog krvarenja ligiranje se započinje na samom mestu krvarenja, ili u neposrednoj blizini. U jednoj sesiji plasira se oko 3 do 8 prstenova. Sesije ligiranja se ponavljaju na 7-14 dana do potpune obliteracije variksa, ili redukcije veličine variksa do I stepena, koja se postiže sa 2-4 sesije.²⁶ Uprkos poboljšanoj tehnologiji u odnosu na originalni metod kod aktivnog krvarenja iz variksa ligiranje je otežano zbog toga što plastični cilindar na vrhu endoskopa, koji nosi prstenove, limitira širinu vidnog polja.¹⁷

Komplikacije nakon ligiranja variksa značajno ređe nastaju nego kod skleroterapije. Retrosternalni bol i disfagija su prolaznog karaktera. Za razliku od dubljih ulceracija nakon skleroterapije, ulceracije nakon ligiranja variksa su plitke i u retkim slučajevima mogu biti uzrok obilnog krvarenja.¹⁹

Ligiranje endoskopskim omčama (endolooping) se od skora koristi za sanaciju variksa jednjaka i želuca kao alternativa ligiranju elastičnim prstenovima. Uređaj se sastoji od aplikatora koji se plasira preko radnog kanala endoskopa, providnog sukcionog cilindra koji se stavlja na distalni deo endoskopa i specijalnih malih nilonskih omči prečnika 15 mm. Nakon sukcije variksa omča se zatvara uz pomoć ručice aplikatora. Nakon toga, aplikator se odvaja od omče i izvlači kroz radni kanal da bi se plasirala nova omča, dok endoskop ostaje na svom mestu do završetka procesa ligiranja. Omče ostaju na stranguliranim variksima do nekroze variksa, a zatim otpadaju zajedno sa variksima (slika 2).³⁰⁻³³ Pojedina ispitivanja³⁴ pokazuju da ligiranje omčama ima određene tehničke prednosti u odnosu na ligiranje prstenovima, kao što je veća širina vidnog polja, bolji rezultati u sanaciji variksa gastroezofagusne junkcije i odsustvo zatezanja endoskopa od strane uređaja za ligiranje. Inicijalni rezultati ove procedure ligiranja su obećavajući ali bi trebalo komparirati rezultate ove tehnike ligiranja sa rezultatima ligiranja prstenovima na većem broju ispitanika.



Slika 2. Ligiranje variksa jednjaka omčama: a) pozicioniranje endoskopa sa aparaturom za ligiranje na variks; b) sukcija variksa u transparentni cilindar; c) strangulacija variksa omčom; d) aplikator je odvojen od omče koja je ostala na strangulirani variks.

Endoskopska primarna profilaksa krvarenja iz variksa

Nedostatak pouzdanih dokaza o benefitu endoskopske skleroterapije u prevenciji prvog krvarenja iz variksa, kao i rizik od komplikacija vezanih za samu proceduru skleroterapije, čine ovaj endoskopski metod nepogodnim u primarnoj profilaksi krvarenja iz variksa.¹⁷

Nizak procenat komplikacija čini endoskopsko ligiranje potencijalno korisnim metodom u primarnoj profilaksi krvarenja iz variksa. U značajnom porastu je broj studija koje se bave izučavanjem ovog problema. U tri manje randomizirane kontrolisane studije ligiranje je bilo superiornije od principa "wait and see"³⁵⁻³⁷, ili čak od propranolola.^{38,39}

Meta analiza Imperiale-a i saradnika⁴⁰ pet identičnih studija (ukupno 601 pacijent) koje su komparirale profilaktičko ligiranje sa netretiranom kontrolnom grupom, pokazala je da je relativni rizik od prvog variksnog krvarenja, mortaliteta zbog krvarenja i ukupnog mortaliteta bio značajno niži u grupi tretiranoj ligiranjem (0.36 prema 4.1, 0.20 prema 6.7 i 0.55 prema 5.3, respektivno). Ostale 4 studije (283 pacijenta) su se bavile kompariranjem ligiranja i beta blokatora. Zaključak ove meta analize je da profilaktičko ligiranje u poređenju sa netretiranjem variksa redukuje rizik od krvarenja i mortalitet. U poređenju sa beta blokatorima, ligiranje redukuje rizik od prvog krvarenja iz variksa, ali nema razlike u mortalitetu.

Najnovijom meta analizom⁴¹ pregledano je 955 članaka. U osam randomiziranih kontrolisanih studija uključeno je bilo 596 ispitanika (285 je podvrgnuto endoskopskom ligiranju a 311 je bilo na beta blokatorima). Pacijenti su analizirani u smislu pojave prvog gastrointestinalnog krvarenja, prvog krvarenja iz variksa, u pogledu ukupnog mortaliteta i mortaliteta uzrokovanog krvarenjem. Ligiranjem variksa signifikantno je redukovana učestalost pojave prvog gastrointestinalnog krvarenja za 31% ($p=0.03$) i pojave prvog krvarenja iz variksa za 43% ($p=0.0067$) u poređenju sa terapijom beta blokatorima. Međutim, nije bilo razlike u pogledu ukupnog mortaliteta pacijenata i mortaliteta uzrokovanog krvarenjem. Analiza po podgrupama je pokazala značajnu prednost ligiranja u odnosu na beta blokatore i to u iznosu do 30% kod pacijenata sa alkoholnom cirozom, preko 30% kod pacijenata u Child C klasi ciroze jetre i preko 50% kod pacijenata sa velikim variksima. Zaključak ove meta analize je da u pacijenata sa cirozom jetre i većim variksima koji nisu do tada krvarili, endoskopsko ligiranje u poređenju sa beta blokatorima signifikantno redukuje incidenciju krvarećih epizoda i težih komplikacija, ali nema uticaja na mortalitet.

Za sada, dok ne budemo imali konkluzivnije podatke, posebno u odnosu na mortalitet, neselektivni beta blokatori ostaju tretman izbora u primarnoj profilaksi krvarenja iz variksa. Endoskopsko ligiranje variksa se može preporučiti u primarnoj profilaksi variksne hemoragije, posebno u slučajevima prisustva velikih variksa i kod pacijenata koji ne tolerišu beta blokatore.

Endoskopski tretman akutnog krvarenja iz variksa

Mnogobrojne studije su pokazale da se endoskopskom sklerozacijom postiže kontrola akutne variksne hemoragije u 60-100%, prosečno u 90% slučajeva.^{21,30} Prema pojedinim autorima, endoskopska sklerozacija je efektivnija od balon tamponade ili vazopresina, ali nije značajno efektivnija od infuzije soma-

tostatina⁴² ili oktreotida⁴³ u kontroli akutnog krvarenja ili u poboljšanju preživljavanja. Endoskopska sklerozacija se ipak smatra terapijom izbora u lečenju akutne variksnе hemoragije.

Glavni nedostatak endoskopske sklerozacije je pojava potencijalnih komplikacija. Takođe, pojedine meta analize, kao što je analiza D'Amico-a i saradnika⁴⁴, pokazale su da skleroterapija nije bila efikasnija od vazopresina (sa ili bez nitroglicerina), terlipresina, somatostatina i oktreotida u pogledu kontrole akutnog krvarenja, učestalosti rekrvarjenja, broja datih jedinica krvi i mortaliteta, dok su neželjeni efekti skleroterapije bili značajno veći od somatostatina. Stoga, skleroterapija prema ovoj meta analizi nije preporučena kao prva linija tretmana akutne variksnе hemoragije, nego samo u slučaju neuspeha farmakološke terapije.

Endoskopskim ligiranjem se postiže identičan uspeh u kontroli akutne variksnе hemoragije kao i sklerozacijom.³⁰ Meta analiza Gross-a i saradnika⁴⁵, baveći se komparacijom različitih terapijskih modaliteta, pokazala je da je ligiranje variksa najuspešniji metod u sanaciji akutnog krvarenja iz variksa (91.0%, 95% CI 82.4-96.3%), značajno bolji od vasopresina/terlipresina (68.7%, CI 61.7-75.2%; $P < 0.002$) i somatostatina/oktreotida (75.9%, CI 68.1-82.6%; $P < 0.02$), ali nije statistički značajno bolji od skleroterapije (81.1%, CI 71.7-88.4%). Ipak, zbog smanjenja širine vidnog polja za oko 30% kod endoskopskog ligiranja, pogodnije bi bilo primeniti sklerozaciju kod pacijenata koji aktivno krvare u toku endoskopskog pregleda, a ligiranje primeniti kod onih kod kojih je krvarenje prestalo.²⁶

Obećavajući pristup je kombinovana primena endoskopske i farmakološke terapije. Dve studije^{46,47} su sprovedene na ukupno 299 pacijenata koji su randomizirani na one koji su bili na petodnevnoj infuziji oktreotida u kombinaciji sa endoskopskom sklerozacijom ili ligiranjem i na one koji su bili samo na endoskopskoj terapiji. U obe grupe nije bilo razlike u preživljavanju, ali grupa sa oktreoti-

dom je bila sa manjim učešćem ranog rekrvarjenja u obe studije. Na osnovu meta analize Banares-a i saradnika⁴⁸ može se zaključiti da u pacijenata sa akutnim krvarenjem iz variksa farmakološki agensi poboljšavaju efikasnost endoskopske terapije u inicijalnoj kontrolni krvarenja i sanaciji krvarenja u prvih 5 dana, ali nemaju uticaja na mortalitet. Stoga, kombinovana endoskopsko-farmakološka terapija bi trebalo da predstavlja klinički standard u praksi u cilju smanjenja učestalosti ranog rekrvarjenja iz variksa.

U zaključku se može reći da se skleroterapija preporučuje kao jednostavna i brza procedura u tretmanu akutne variksnе hemoragije. Ranom primenom vazoaktivnih lekova (somatostatin, oktreotid, terlipresin) može se poboljšati efikasnost endoskopskog tretmana. U slučaju variksnе hemoragije značajno je primeniti odmah ove lekove, pre organizovanja izvođenja endoskopske intervencije.

Endoskopska sekundarna profilaksa krvarenja iz variksa

Do 60% pacijenata koji prežive prvu epizodu krvarenja iz variksa dožive za godinu dana ponovno krvarenje. Prva linija sekundarne profilakse krvarenja je endoskopski tretman. U osam studija⁴⁹⁻⁵⁶ koje su uključile preko 1.100 pacijenata, kod onih tretiranih endoskopskom skleroterapijom je postignuto smanjenje rizika od rekrvarjenja i smanjenje smrtnog ishoda u poređenju sa netretiranom grupom (40-50% prema 70% za krvarenje i 30-60% prema 50-75% za smrtni ishod). Međutim, nije dovoljno jasno da li je ovaj benefit skleroterapije postignut u stvari kontrolom akutnog krvarenja. Studije koje su se bavile komparacijom efikasnosti skleroterapije i beta blokatora³⁰ pokazale su takođe veću efikasnost skleroterapije u pogledu smanjenja učestalosti rekrvarjenja (OR = 0.64; 95% CI 0.48-0.85), ali je heterogenost grupa bila značajna i nije bilo razlike u mortalitetu između ova dva tretmana.

Eradikacija variksa ligiranjem postiže se u 70-100% slučajeva sa prosečno tri sesije tret-

mana i 6 ligatura po jednoj sesiji.^{50,57} Rezultati naših ispitivanja su slični: eradikaciju variksa postigli smo u 96.8% slučajeva, sa prosečno 2.7 tretman sesije i 5.1 ligaturu po jednoj sesiji.⁵⁸ Slični rezultati se postižu i skleroterapijom ali sa značajno većim brojem tretman sesija. U svim studijama ligiranjem variksa su postignuti bolji rezultati u smanjenju rekrvarenja u odnosu na skleroterapiju, ali nije bilo razlike u mortalitetu između ova dva endoskopska tretmana.^{21,30} Međutim, meta analiza Laine-a⁵⁹ je pokazala, pored prednosti ligiranja u odnosu na skleroterapiju u odnosu na redukciju rekrvarenja (OR 0.52; 95% CI 0.37-0.74) i prednost u odnosu na smanjenje ukupnog mortaliteta (OR 0.67; 95% CI 0.46-0.98), kao i mortaliteta uzrokovanog rekrvarenjem (OR 0.49; 95% CI 0.24-0.99). Manja učestalost rekrvarenja kod ligiranja variksa u odnosu na skleroterapiju posledica je najmanje dva faktora: prvo, sa manjim brojem tretman sesija i za kraće vreme se postiže eradikacija variksa ligiranjem nego skleroterapijom čime se smanjuje mogućnost rekrvarenja u "vulnerabilnoj fazi" dok variksi nisu potpuno sanirani; drugo, veća je incidencija komplikacija nakon skleroterapije, među njima i krvarenja iz dubljih ulceracija uzrokovanih tretmanom.^{17,26}

Mada je prednost ligiranja variksa nad skleroterapijom nesumnjiva u pogledu brzine eradikacije variksa i značajno manjeg broja komplikacija, rekurentni variksi su znatno češće prisutni nakon ligiranja (30-48%) nego nakon skleroterapije (8-30%). Ova razlika bi se mogla objasniti time što ulkusi, koji nastaju nakon ligiranja, su superficijalni i za sobom ostavljaju vrlo malo ožilnog tkiva, kao i činjenicom da se ligiranjem variksa ne obliteriraju perforantne ezofagusne vene. Na taj način, perzistirajuća portna hipertenzija dovodi do recidiva malih rezidualnih variksa nakon ligiranja.⁶⁰ S druge strane, zbog sličnih razloga značajno veći broj pacijenata razvija portnu gastropatiju nakon skleroterapije nego nakon ligiranja, dok je učestalost pojave gastričnih variksa identična. Prediktivnu vrednost u pogledu recidiva ezofagusnih variksa imaju

veliki paraezofagusni variksi koji se mogu dokazati endosonografijom^{61,62}, dok su ispitivanja Irisawa i sar.⁶³ dokazala prediktivnu vrednost paraezofagusnih variksa samo u slučaju perzistiranja perforantnih vena. Ove vene omogućavaju punjenje ezofagusnih vena iz velikih paraezofagusnih vena.

Kombinacijom ligiranja i istovremene sklerozacije nije postignut dodatni benefit u odnosu na samo ligiranje variksa, prema većini studija.^{64,65} Rezultati studije Lo-a i saradnika⁶⁶ su pokazali da primenom malog volumena sklerozantnog sredstva na male rezidualne varikse zaostale nakon procedure ligiranja postiže se signifikantna redukcija recidiva variksa i rekrvarenja. Nasuprot tome, meta analiza Singh-a i saradnika⁶⁷ nije pokazala značajnu razliku između ligiranja variksa i kombinacije ligiranja i skleroterapije u pogledu sanacije aktivnog krvarenja iz variksa (OR = 1.01; 95% CI = 0.43-2.36), variksnog rekrvarenja (OR = 1.12, CI = 0.69-1.81) i mortaliteta (OR = 1.1, CI = 0.70-1.74). Broj tretman sesija do kompletne eradikacije variksa bio je identičan u oba endoskopska tretmana, dok je bilo signifikantno više ezofagusnih struktura kod pacijenata na kombinovanoj terapiji ($p < 0.001$). Pojedine studije⁶⁸ su se bavile uporednom analizom ligiranja variksa prema ligiranju praćenom mikrotalasnom koagulacijom, primenjenom u donjem delu jednjaka, sa ciljem postizanja fibroze. Recidiv variksa je zapažen u 60% pacijenata tretiranih samo ligiranjem i u 16% pacijenata tretiranih kombinovanom terapijom ($p=0.03$). Slični rezultati su postignuti i primenom argon plazma koagulacije, kojom se nakon obliteracije variksa ligiranjem postiže površinsko oštećenje mukoze i fibroza. Izgleda da je sama procedura bezbedna.⁶⁹ Ipak, za sada nije dovoljno poznat dugotrajni efekat različitih kombinovanih endoskopskih metoda na smanjenje recidiva variksa nakon ligiranja te su potrebne dalje studije.

Prema studiji Villanueva i saradnika⁷⁰ kombinovana farmakološka terapija sa nadololom i izosorbid mononitratom je efikasnija u

prevenciji rekurentnog variksnog krvarenja u odnosu na ligiranje. Nasuprot tome, studija Lo-a i saradnika⁷¹ je pokazala da je ligiranje variksa znatno efikasnije od farmakološke terapije (nadolol + isosorbid mononitrat) u prevenciji variksnog rekrvarenja. Prema trećoj studiji⁷² ova dva terapijska modaliteta su jednako efikasna. Činjen je pokušaj da se kombinacijom endoskopskog ligiranja variksa i beta blokatora smanji učešće rekrvarenja nakon ligiranja. Pojedine studije⁷³ su pokazale da se kombinacijom ligiranja variksa sa nadololom i sukralfatom postiže značajno bolji efekat u sekundarnoj profilaksi krvarenja iz variksa u odnosu na samo ligiranje, ali nije bilo statistički značajne razlike u pogledu mortaliteta. Stoga, pored čestog korišćenja u kliničkoj praksi eventualni benefit od kombinovane terapije treba proceniti daljim ispitivanjima.^{74,75}

Može se zaključiti da su se u sekundarnoj profilaksi variksne hemoragije endoskopski i farmakološki tretman pokazali efikasnim. Ligiranje variksa kao efektivnija i bezbednija procedura je u većini slučajeva zamenilo skleroterapiju i predstavlja terapiju prvog izbora u profilaksi variksnog rekrvarenja.

Endoskopski tretman gastričnih variksa

Gastrični variksi su teži za tretman od ezofagusnih variksa zbog kompleksnije portne hemodinamike i visokog variksnog krvnog protoka. Takođe, krvarenje iz gastričnih variksa je teže predvideti od krvarenja iz ezofagusnih variksa. Incidencija krvarenja iz gastričnih variksa je niža od incidencije krvarenja iz ezofagusnih variksa zbog toga što su gastrični variksi uglavnom lokalizovani submukozno. Međutim, masivna krvarenja iz ovih variksa mogu biti fatalna i zahtevati urgentnu hemostazu.

Injekciona skleroterapija je primenjivana u terapiji krvarećih fundusnih variksa i variksa kardijske ali je bilo visokog učešća rekrvarenja koja su često zahtevala hiruršku intervenciju. Često rekrvarenje je najverovatnije posledica brzog protoka krvi u gastričnim varik-

sima i otežanog formiranja tromba. Takođe, rani nastanak ulceracija u nekompletno obliterisanim variksima, koje su duboke i submukozne, favorizuje nastanak rekrvarenja. Rekrvarenje se obično događa posle prve ili druge sesije tretmana. Prema rezultatima studije Sarin-a i saradnika⁷⁶, kod pacijenata sa akutnim ili prethodnim variksnim krvarenjem skleroterapijom apsolutnim alkoholom postignuta je kontrola krvarenja u 2/3 pacijenata bez obzira na tip variksa. Obliteracija variksa skleroterapijom postignuta je u 94% pacijenata sa tipom I gastričnih variksa, u 70% pacijenata sa tipom II i u samo 41% pacijenata sa tipom III gastričnih variksa. Učestalost rekrvarenja u ove tri grupe gastričnih variksa iznosila je 5.5%, 19% i 53%, respektivno. Stoga, potreban je bolji metod, posebno kad je reč o tipu III gastričnih variksa (izolovani fundusni variksi).

Rezultati jedne prospektivne nekontrolisane studije⁷⁷ su pokazali da se endoskopskim ligiranjem krvarećih gastričnih variksa postiže hemostaza u 89%, sa rekrvarenjem u 18.5% slučajeva. Obliteracija gastričnih variksa postignuta je u svih pacijenata sa prosečno 3 sesije tretmana. U drugoj studiji⁷⁸ kompariran je histoakril sa ligiranjem gastričnih variksa u 16 pacijenata. Obe metode su se pokazale jednako efikasne u postizanju hemostaze. Nasuprot tome, pojedine studije⁷⁹ ukazuju na to da tretman gastričnih variksa ligiranjem može dovesti do fatalnog krvarenja iz ulceracija nastalih ligiranjem, posebno kad su u pitanju fundusni variksi. Smatra se da je razlog krvarenju inkompletna obliteracija variksa. Stoga, potrebno je još randomiziranih studija pre nego što se endoskopsko ligiranje variksa preporuči kao bezbedan i efikasan metod tretmana gastričnih variksa.

Obećavajući su početni rezultati kombinovanja ligiranja i sklerozacije gastričnih variksa. Arakaki i saradnici⁸⁰ su primenili ligiranje svih gastričnih variksa postavljanjem ligatura vrlo blizu jedna drugoj sa ciljem izbegavanja rekrvarenja zbog inkompletne obliteracije variksa. Zatim su aplikovane injekcije polidoka-

nola paravarijsno sa ciljem obliteracije rezidualnih submukoznih variksa koji se ne mogu videti. Takođe, paravarijsnom aplikacijom polidokanola izbegnute su sistemske komplikacije koje nastaju pri intravarijsnoj aplikaciji. Postignuta je hemostaza variksnog krvarenja u 100% slučajeva, uz potpunu sanaciju variksa kod svih pacijenata bez ranog rekrvarjenja. Do recidiva variksa je došlo u 12.5% pacijenata. Naglašen je i značaj endoskopske ultrasonografije u detekciji rekurentnih variksa i predikciji rekrvarjenja, što je konvencionalnom endoskopijom u slučaju gastričnih variksa jako otežano. Sledeća studija⁸¹ je prikazala kombinovani metod ligiranja gastričnih variksa endoloop-ovima i sklerozacije. Postignuta je sanacija variksa u 97.1% pacijenata. Ovaj metod se pokazao dobrim kad variksi nisu suviše veliki. Za veće varikse mogu se koristiti endoloop-ovi većeg dijametara (40 mm). Moglo bi se reći da je kombinovani metod ligiranja i sklerozacije gastričnih variksa bezbedna i efikasna procedura, ali rezultati moraju biti provereni daljim randomiziranim prospektivnim studijama.

Injekciona terapija cijanoakrilatom, primenjena od endoskopista eksperata, predstavlja terapiju prvog izbora kad je reč o krvarećim gastričnim variksima. Injekcijama cijanoakrilata postignuta je hemostaza u preko 90% pacijenata sa akutnim krvarenjem iz gastričnih variksa, sa učešćem ranog rekrvarjenja u rasponu od 0-28%. Obliteracija variksa postignuta je u 87-100% pacijenata sa jednom do dve sesije tretmana.⁸²⁻⁸⁸ U slučajevima masivnog krvarenja iz gastričnih variksa ili nakon neuspeha prethodne endoskopske terapije treba primeniti TIPS, dok kod pacijenata u Child A klasi treba primeniti hirurški šant. TIPS se čak može primeniti i pre pokušaja endoskopske terapije.¹⁰

Farmakološka terapija

Lekovi koji se koriste u tretmanu portne hipertenzije dovode do redukcije portnog krvnog protoka, kao i redukcije intrahepatične i kolateralne rezistencije. Pad portosistemskog

gradijenta pritiska ispod 12 mmHg ili najmanje 20% od bazalne vrednosti predstavlja dobar prediktivni kriterijum efikasnosti medikamentozne terapije.

U primarnoj profilaksi variksne hemoragije ekstenzivno su proučavani neselektivni beta blokatori (propranolol i nadolol) i nitrati produženog dejstva.

Neselektivni beta blokatori blokadom beta 1 receptora smanjuju minutni volumen srca i portni pritisak. Blokada beta 2 receptora dovodi do pojačane alfa adrenergičke aktivnosti, što izaziva splanhiničku vazokonstrikciju, redukciju portnog pritiska i variksnog protoka. Meta analize su pokazale da se beta blokatorima značajno smanjuje učestalost prvog krvarenja iz variksa, ali neznatno se smanjuje mortalitet u odnosu na placebo. Neželjeni efekti terapije se javljaju u 15% pacijenata, a od toga kod polovine dolazi do prekida terapije. Nadolol postaje popularniji od propranolola zbog jednostavnijeg doziranja (jednom dnevno) i zato što se skoro ne metaboliše u jetri.⁸⁹

Nitrati produženog dejstva, kao što je izosorbid-5-mononitrat, mogu biti od koristi kod pacijenata koji ne tolerišu beta blokatore. Smatra se da smanjuju portni pritisak redukcijom portohepatične i kolateralne rezistencije povećanjem lokalne koncentracije azot oksida i uzrokovanjem relaksacije glatko-mišićnih ćelija krvnih sudova. Takođe, dovode do splanhiničke vazokonstrikcije koja se javlja kao odgovor na smanjenje srednjeg arterijskog pritiska. Potencijalni benefit u primarnoj profilaksi variksne hemoragije od izosorbid mononitrata u kombinaciji s nadololom procenjen je u Italijanskoj multicentričnoj studiji⁹⁰ sa praćenjem od 7 godina. Kod pacijenata na kombinovanoj terapiji rizik od variksne hemoragije je bio upola manji u odnosu na pacijente koji su bili samo na nadololu (12% prema 29%).

Prednost farmakološke terapije u tretmanu akutne variksne hemoragije je što ne zahteva specijalizovano osoblje i sofisticiranu opremu, te se može primeniti bilo gde i u najranijoj fazi krvarenja. Više lekova se koristi u

tretmanu akutnog krvarenja: vazopresin, terlipresin, somatostatin i oktreotid.

Vazopresin je potentni neselektivni vazokonstriktor koji smanjuje portni pritisak splahnhičkom vazokonstrikcijom i smanjenjem splahnhičkog krvnog protoka. Manje se koristi zbog neželjenih efekata. Poboljšanje dejstva vazopresina postiže se dodatkom nitroglicerina. U toj kombinaciji izaziva značajnu redukciju portosistenskog gradijenta pritiska i bolja mu je podnošljivost. Terlipresin (triglicil-lizil vazopresin) je sintetski analog vazopresina sa produženim dejstvom i sa manje neželjenih efekata od vazopresina.

Somatostatin i njegov sintetski analog sa produženim dejstvom oktreotid inhibiraju dejstvo pojedinih vazodilatatornih hormona, kao što je glukagon i ispoljavaju direktno dejstvo na glatke mišiće krvnih sudova. Posledica svega toga je selektivna splahnhička vazokonstrikcija. Tačan efekat somatostatina i oktreotida na portnu hemodinamiku je kontroverzan i različite promene u portnom pritisku i intravarijsnom pritisku pod dejstvom ovih lekova su prikazane od strane različitih studija. Međutim, dokazano je da oba leka smanjuju protok u sistemu vene azigos kao meru intravarijsnog protoka. Većina autora preporučuje primenu intravenskog bolusa (somatostatin 250 µg; oktreotid 50 µg), praćenog kontinuiranom infuzijom (somatostatin 250 µg/h; oktreotid 50-100 µg/h).

Studije komparacije somatostatina i vazopresina pokazale su bolju kontrolu krvarenja somatostatinom i značajno manje neželjenih efekata. U drugim studijama kompariran je somatostatin ili oktreotid sa terlipresinom i nije zapažena značajna razlika u pogledu kontrole krvarenja i mortaliteta.⁴²

U sekundarnoj profilaksi varikсне hemoragije proučavani su beta blokatori, nitrati sa dugotrajnim dejstvom i kombinovana terapija beta blokatora i nitrata.

Osam meta analiza pokazale su da beta blokatori signifikantno redukuju rizik od variksnog rekrvarenja, ali samo jedna meta analiza pokazala je signifikantno poboljšanje u preži-

vljavanju pacijenata.¹⁷ Studijom komparacije kombinovane terapije (beta blokator + izosorbid mononitrat) i terapije samo beta blokatorima pokazano je manje učešće rekrvarenja u grupi pacijenata na kombinovanoj terapiji (40.4% prema 57.4%), ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0.09$). Oko 15% pacijenata u grupi na kombinovanoj terapiji je prekinulo sa upotrebom jednog od dva leka zbog neželjenih efekata.⁹¹

Balon tamponada

Balon tamponada se primenjuje već dugi niz godina za sanaciju krvarenja iz variksa komresijom na same varikse. U upotrebi je klasična Sengstaken-Blackmore-ova sonda sa dva balona i Minnesota sonda sa 4 lumena, koja je pogodnija jer omogućava kontinuiranu aspiraciju sekreta ispod ezofagusnog balona. Pacijenti moraju biti intubirani radi održavanja prohodnosti vazdušnih puteva.

Indikacija za balon tamponadu je zbrinjavanje izraženih aktivnih krvarenja iz variksa refraktarnih na endoskopsku ili farmakološku terapiju i adekvatna resuscitacija hemodinamski nestabilnih pacijenata pre definitivne terapije.

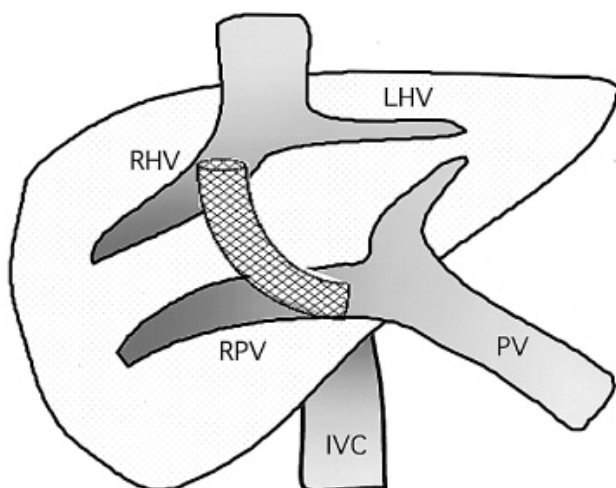
Kontrola aktivne varikсне hemoragije postiže se u preko 90% slučajeva, ali se rekrvarenje događa u 50% slučajeva nakon eksuflacije balona.

Moguće su ozbiljne komplikacije kod primene balon tamponade, kao što je perforacija jednjaka i pulmonalna aspiracija.

Dekompresija balona se vrši nakon 12 časova, a nakon uklanjanja sonde treba preduzeti definitivnu endoskopsku terapiju.¹⁷

Transjugularni intrahepatični portosistenski šant (TIPS)

TIPS je radiološka interventna angiografska metoda ugrađivanja spoja koji intrahepatično povezuje hepaticnu i portnu venu i održava protok umetnutim perforisanim stenom (slika 3).¹⁷



Slika 3. TIPS (RHV, desna hepatična vena; LHV, leva hepatična vena; RPV, desna grana portne vene; PV, portna vena; IVC, donja šuplja vena)

TIPS se ugrađuje najčešće u neuroleptičkoj analgeziji sa endotrahealnom intubacijom ili u lokalnoj anesteziji i uz sedaciju pacijenta. Nakon punkcije desne unutrašnje jugularne vene plasira se žičani vodič i angiografski kateter i kanulira se desna hepatična vena. Kateter se potiskuje kroz parenhim jetre do ulaska u portnu venu, najčešće u njenu desnu granu. Pomoću katetera-balona uradi se dilatacija lumena do 8 mm prečnika i instalira metalna proteza. Postupak se sprovodi ultrazvučnom i fluorografskom kontrolom. Nakon ugradnje TIPS-a značajno se smanjuje portni pritisak. Doppler ultrasonografijom se prati prohodnost šanta.²²

Indikacije za ugradnju TIPS-a su: krvarenje iz variksa jednjaka refraktarno na endoskopski i farmakološki tretman, krvarenje iz gastričnih variksa, prevencija refraktarnih variksnih hemoragija kod pacijenata u Child klasi B i C, refraktarni hidrotoraks, Budd-Chiari sindrom, refraktarni ascites, hepatorenalni sindrom (?), venookluzivna bolest (?).

Apsolutne kontraindikacije za ugradnju TIPS-a su desnostrana srčana insuficijencija, primarna plućna hipertenzija, policistična bolest jetre, teška insuficijencija jetre i portalna venska tromboza sa kavernoza transformacijom, dok su relativne kontraindikacije bilijarna opstrukcija, aktivna intrahepatična ili sistemska infekcija i teška encefalopatija.

Prednosti u odnosu na klasičnu hirurgiju su manji morbiditet i mortalitet. Za razliku od klasičnog hirurškog šanta, plasiran TIPS ne utiče na mogućnost transplantacije jetre, čak se može primeniti kao uspešna "bridging" terapija u bolesnika sa variksnom hemoragijom.

Od komplikacija najvažnija je pojava encefalopatije u 20% i disfunkcija šanta sa reintervencijom i plasiranjem nove endoproteze u 30-50% tokom prve godine i u 47-68% za dve godine.¹⁷

Hirurška terapija

Hirurške metode lečenja portne hipertenzije i krvarenja iz variksa su šantne operacije, ezofagusna devaskularizacija i transplantacija jetre.

Porto-sistemske šantove uspostavljaju vaskularnu komunikaciju portne i donje šuplje vene. Klasifikuju se na totalne, parcijalne i selektivne šantove.

Totalni šantovi su termino-terminalni i latero-lateralni portokavalni šantovi, kao i mezokavalni šant koji ima prednost jer se njime izbegava hilus jetre, što može biti od važnosti za eventualnu transplantaciju jetre.

Parcijalni šantovi su mali H portokavalni ili mezokavalni šant. Pojedine studije su pokazale da se smanjenjem dijametra portokavalnog H šanta sa 16-20 mm na 8 mm održava portna perfuzija u mnogih pacijenata sa padom učestalosti encefalopatije sa 39% na 9%. U poređnom analizom malog parcijalnog šanta i totalnog šanta velikog dijametra pokazalo se da su oba efikasna u kontrolni variksnih hemoragija (u 100% slučajeva), ali da se malim parcijalnim šantom održava hepatopetalni protok u 90% pacijenata i da je mali šant sa značajno manjom učestalošću encefalopatije.

Distalni splenorenalni šant predstavlja selektivni šant. Njime se selektivno vrši smanjenje variksnog protoka a čuva se portni krvni protok. Nisu konkluzivni podaci u pogledu učestalosti encefalopatije u odnosu na totalne šantove.

Glavna indikacija za hirurške šantove je prevencija recidiva variksnе hemoragije kod pacijenata u Child A klasi, koji nisu kandidati za transplantaciju jetre.

Nepogodnost hirurških šantova je visok perioperacioni morbiditet, encefalopatija (20-50%) i progresija jetrine insuficijencije.¹⁷

Ezofagusna devaskularizacija je hirurška metoda kojom se vrši direktna devaskularizacija donjeg dela jednjaka i želuca čime se postiže kontrola variksnе hemoragije bez encefalopatije. Prostim hirurškim ligiranjem variksa sa ezofagusnom transekcijom postiže se kontrola krvarenja ali se često dešava rekrvarenje i recidiv variksa. Sugiura operacija podrazumeva ekstenzivnu proceduru transtorakalne paraezofagusne devaskularizacije, ezofagusne transekcije, splenektomije, ezofagogastrične devaskularizacije, piloroplastike i vagotomije. Ovom operacijom postiže se dugotrajna kontrola krvarenja.^{92,93}

Ortotopska transplantacija jetre predstavlja definitivni tretman za bolesnike sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom. Svaki bolesnik sa odmaklom cirozom jetre je kandidat za transplantaciju koja je značajno poboljšala prognozu bolesnika. Jednogodišnje preživljavanje se kreće oko 80%, petogodišnje 60-75%. Najveći limitirajući faktor je nedovoljan broj donatora organa i visoka cena operacije.^{17,22}

Rezime praktičnih preporuka za lečenje pacijenata sa portnom hipertenzijom i krvarenjem iz variksa

- * Inicijalni terapijski postupak u zbrinjavanju akutne variksnе hemoragije, nakon hemodinamske resuscitacije pacijenta, bio bi endoskopski i medikamentozni tretman
- * Ako se krvarenje ne sanira balon tamponadu treba primeniti kao privremenu meru pre definitivne terapije
- * Endoskopsko ligiranje variksa se nakon kontrole aktivne hemoragije preferira u cilju prevencije rekurentnog krvarenja

- * Beta blokatore treba primeniti u situaciji kada nije moguć endoskopski tretman ili u kombinaciji sa endoskopskim tretmanom
- * Kandidate za transplantaciju jetre, i one sa odmaklom bolešću jetre, treba podvrgnuti TIPS-u radi portalne dekompresije
- * TIPS treba primeniti i u slučaju neuspeha endoskopske ili farmakološke terapije
- * Pacijente sa dobrom funkcijom jetre koji nisu u bliskoj budućnosti kandidati za transplantaciju jetre, treba podvrgnuti hirurškom šantu.

Literatura

1. Sandblom P: The history of portal hypertension. J R Soc Med 1993; 86: 544.
2. Groszmann RJ, Atterbury CE: The pathophysiology of portal hypertension. Semin Liver Dis 1982; 2:177.
3. Polio J, Groszmann RJ: Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. Semin Liver Dis 1986; 6: 318-331.
4. Wiest R, Groszmann RJ: Nitric oxide and portal hypertension: Its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. Semin Liver Dis 1999; 19: 411.
5. Bomzon A, Blendis LM: The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. Hepatology 1994; 20:1343.
6. Sogni P, Moreau R, Gadano A, et al: The role of nitric oxide in the hyperdynamic circulatory syndrome associated with portal hypertension. J Hepatol 1995; 23: 218.
7. Moller S, Henriksen JH: Endothelins in chronic liver disease. Scand J Clin Lab Invest 1996; 56: 481.
8. Alam I, Bass NM, Gee L, et al: Hepatic tissue levels of endothelin-1 correlate with severity of chronic liver disease and ascites. Am J Gastroenterol 2000; 95: 199.
9. Reichen J, Gerbes AL, Steiner MJ, et al: The effect of endothelin and its antagonist Bosentan on hemodynamics and microvascular exchange in cirrhotic rat liver. J Hepatol 1998; 28:1020.
10. Bosch J, Abraldes JG: Management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis of the liver. Semin Hematol 2004; 41 (suppl 1): 8-12.
11. de Franchis R, Primignani M: Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clin Liver Dis 2001; 5: 645-663.
12. de Franchis R: Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol 2000; 33: 846-852.
13. Shah V, Garcia-Cardena G, Sessa WC, et al: The hepatic circulation in health and disease: Report of a single-topic symposium. Hepatology 1998; 27: 279-288.

14. McCormick PA, O'Keefe C: Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut* 2001; 49: 682-685.
15. Nevens F, Bustami R, Scheys I, et al: Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: A prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology* 1998; 27: 15.
16. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, et al: The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 930.
17. Bass NM, Yao FY. Portal hypertension and variceal bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and liver disease (pathophysiology, diagnosis, management)* 7th edition, CD-ROM, Saunders 2002.
18. Toyonaga A, Iwao T: Portal-hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 865.
19. Đurđević D. Gastrointestinalno krvarenje. Beograd, Domino adv 1995.
20. Sauerbruch T, Scheurlen C, Neubrand M. Endoscopic treatment of variceal bleeding. In: Tytgat GNJ, Classen M, Waye JD and Nakazawa S. *Practice of therapeutic endoscopy*. second ed. WB Saunders 2002; 13-29.
21. Helmy A, Hayes PC: Review article: Current endoscopic therapeutic options in the management of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:575.
22. Tasić T. Portna hipertenzija i varikozno krvarenje u cirozi jetre. Niš, Prosveta 2002.
23. Soehendra N, Grimm H, Maydeo A, Nam VCH, et al. Endoscopic sclerotherapy - personal experience. *Hepato Gastroenterol* 1991; 38: 220-223.
24. Sarin SK, Shahi HM, Jain M, et al: The natural history of portal hypertensive gastropathy: Influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2888.
25. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, et al: Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis: The New Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices (NIEC). *Gastroenterology* 2000; 119:181.
26. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatment. In: Rossi P, Ricci P, Broglia L. *Portal hypertension - diagnostic imaging and imaging-guided therapy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000: 159-175.
27. Kulling D, Vournakis JN, Woo S, Demcheva MV, Tagge DU, Rios G, Finkelsztejn S, Hawes RH. Endoscopic injection of bleeding esophageal varices with a poly-N-acetyl glucosamine gel formulation in the canine portal hypertension model. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(6):764-771.
28. Jensen DM, Machicado GA, Hirabayashi K. Randomized double-blind studies of polysaccharide gel compared with glue and other agents for hemostasis of large veins and bleeding canine esophageal or gastric varices. *J Trauma* 2004; 57 (Suppl 1): 33-37.
29. Stiegman GV, Goff JS, Sun JH, et al. Technique and early clinical results of endoscopic variceal ligation (EVL). *Surgical Endoscopy* 1989; 3: 73-78.
30. de Franchis R, Primignani M: Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 19:439.
31. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Pscolo R, Prisco A, Garofano ML. Emergency endoscopic ligation of actively bleeding varices with a detachable snare. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 400-403.
32. Sung JJY, Chung SCS. The use of a detachable mini-loop for the treatment of esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 178-181.
33. Shim CS, Cho JY, Park YJ, et al: Mini-detachable snare ligation for the treatment of esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:673.
34. Naga MI, Okasha HH, Foda AR, Gomaa MS, Fouad AM, Masoud AG, El-din HH. Detachable endoloop vs. elastic band ligation for bleeding esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 2004; 59 (7): 804-809.
35. Sarin SK, Guptan RKC, Jain AK, et al. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 337-342.
36. Lay CS, Tsai YT, Teg CY, et al. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1346-1350.
37. Gameel K, Waked I, Saleh S, et al. Prophylactic endoscopic variceal band ligation (EVL) versus sclerotherapy (ES) for the prevention of variceal bleeding: an interim report of a prospective randomized controlled trial in schistosomal portal hypertension. *Hepatology* 1995; 22: A251.
38. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999; 340: 988-993.
39. Chen CY, Chev MZ, Su SV. Prophylactic endoscopic variceal ligation (EVL) with multiple band ligator for esophageal varices. *Gastroenterology* 1998; 114: A1124.
40. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33 (4): 802-807.
41. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(4): 347-361.
42. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J: Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-482.
43. Sung JJ, Y, Chung SCS, Lai C-W, et al: Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet* 1993; 342: 637.
44. 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: 1277-1291.
45. Gross M, Schiemann U, Muhlhofer A, Zoller WG. Meta-analysis: efficacy of therapeutic regimens in ongoing variceal bleeding. *Endoscopy* 2001; 33 (9): 737-46.
46. Besson I, Ingrand P, Person B, et al: Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N Engl J Med* 1995; 333:555.

47. Sung JJ, Chung SC, Yung MY, et al: Prospective randomised study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. *Lancet* 1995; 346:1666.
48. Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruiz-del-Arbol L, Salcedo M, Molinero LM. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2001; 33 (4) : 802-807.
49. Westaby D, Macdougall BRD, Williams R. Improved survival following injection sclerotherapy for esophageal varices: Final analysis of a controlled trial. *Hepatology* 1985; 5 : 827.
50. Baroncini D, Milandri G, Borioni D. A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 1997; 29: 235-40.
51. Gregory PB and the VA Cooperative Variceal Sclerotherapy Group: Sclerotherapy for male alcoholics with cirrhosis who have bled from esophageal varices: A randomized controlled trial (abstr): World Congress of Gastroenterology Proceedings, Sidney, 1990.
52. Korula J, Balart LA, Radvan G, et al. A prospective randomized controlled trial of chronic esophageal variceal sclerotherapy. *Hepatology* 1985; 5 : 584.
53. Rossi V, Cales P, Charneau J, et al. Prevention of recurrent variceal bleeding in alcoholic cirrhotic patients: Prospective controlled trial of propranolol and sclerotherapy. *J Hepatol* 1991; 12 : 283.
54. Soderlund C, Ihre T. Endoscopic sclerotherapy vs conservative management of bleeding oesophageal varices. *Acta Chir Scand* 1985; 151 : 449.
55. Terblanche J, Bornmann PC, Kahn D, et al. Failure of repeated injection sclerotherapy to improve long-term survival after oesophageal variceal bleeding. *Lancet* 1983; 2 : 1328.
56. The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project: Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1594.
57. Saeed ZA. The Saeed six-shooter: a prospective study of a new endoscopic multiple rubber-band ligator for the treatment of varices. *Endoscopy* 1996; 28: 559-564.
58. Grgov S. Endoscopic ligation of esophageal varices by elastic rings and endo-loops. *Arch Gastroenterohepatol* 1999; 18: 55-60.
59. Laine L. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:280-287.
60. Sung JJY. Treatment of variceal bleeding. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2003; 6: 171-180.
61. Sanyal AS. The value of EUS in the management of portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 2000; 52 (4): 575.
62. Faigel DO, Rosen HR, Sasaki A, Flora K, Benner K. EUS in cirrhotic patients with and without prior variceal hemorrhage in comparison with noncirrhotic control subjects. *Gastrointest Endosc* 2000; 52 (4): 455-462.
63. Irisawa A, Obara K, Bhutani MS, et al. Role of para-esophageal collateral veins in patients with portal hypertension based on the results of endoscopic ultrasonography and liver scintigraphy analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18 (3): 309-314.
64. Saeed ZA, Stiegmann GV, Ramirez FC, et al. Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for esophageal varices: a multicenter prospective randomized trial. *Hepatology* 1997; 25: 71-74.
65. Đurđević D, Janošević S, Dapčević B, Vukčević V, Đorđević D, Svorcan P, Grgov S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for eradication of bleeding esophageal varices: a randomized and prospective trial. *Endoscopy* 1999; 31 (4): 286-290.
66. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al: The additive effect of sclerotherapy to patients receiving repeated endoscopic variceal ligation: A prospective, randomized trial. *Hepatology* 1998; 28: 391-395.
67. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (3): 623-629.
68. Hokari K, Kato M, Katagiri M, et al. A new combined therapeutic method for esophageal varices: endoscopic variceal ligation followed by mucosa-fibrosing with microwave. *Gastroenterology* 1998; 114: L0242.
69. Nakamura S, et al.: Endoscopic induction of mucosal fibrosis by argon plasma coagulation (APC) for esophageal varices: a prospective randomized trial of ligation plus APC vs. ligation alone. *Endoscopy* 2001; 33:210-215.
70. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345: 647-655.
71. Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002; 123: 1013-1019.
72. Patch D, Sabin C, Goulis J, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1013-1019.
73. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al: Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: A prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461-465.
74. Rubenstein JH, Eisen GM, Inadomi JM. A cost-utility analysis of secondary prophylaxis for variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (7):1274-1288.
75. Shah V, Long KH. Modeling our way towards the optimal management of variceal hemorrhage. *Editorial. Am J Gastroenterol* 2004; 99 (7):1289-1290.
76. Sarin SK. Long-term follow-up of gastric variceal sclerotherapy: an eleven-year experience. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 8-14.
77. Shiha G, El-Sayed SS. Gastric variceal ligation: a new technique. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 437-41.
78. Khandelwal M, Jones WF, Akerman P, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial of his-

- toacryl vs. endoscopic band ligation for acute esophago-gastric variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: A76.
79. Vitte RL, Eugene C, Fingerhut A, et al. Fatal outcome following endoscopic variceal ligation. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 82.
80. Arakaki Y, Murakami K, Takahashi K, et al. Clinical evaluation of combined endoscopic variceal ligation and sclerotherapy of gastric varices in liver cirrhosis. *Endoscopy* 2003; 35: 940-945.
81. Yoshida T, Harada T, Shigemitsu T, et al. Endoscopic management of gastric varices using a detachable snare and simultaneous endoscopic sclerotherapy and O-ring ligation. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 730-735.
82. Lee YT, Chan FKL, Ng EKW, et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 168-174.
83. Ogawa K, Ishikawa S, Naritaka Y, et al. Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 245-250.
84. D'Imperio N, Piemontese A, Baroncini D, et al. Evaluation of undiluted N-butyl-2-cyanoacrylate in the endoscopic treatment of upper gastrointestinal tract varices. *Endoscopy* 1996; 28: 239-243.
85. Grimm H, Maydeo A, Noar M, Sohendra N. Bleeding esophagogastric varices: is endoscopic treatment with cyanoacrylate the final answer? *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 275.
86. Huang YH, Yeh HZ, Chen GH, et al. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long-term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 160-167.
87. Ramond MJ, Valla D, Mosnier JF, et al. Successful endoscopic obturation of gastric varices with butyl cyanoacrylate. *Hepatology* 1989; 10: 488-493.
88. Rauws EAJ, Jansen PLM, Tytgat GNJ. Endoscopic sclerotherapy of gastric varices with bucrylate: treatment of acute bleeding and long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 242.
89. Capocaccia L, Lionetti R, Efrati C, Masini A. Medical therapy of portal hypertension. In: Rossi P, Ricci P, Broglia L. Portal hypertension - diagnostic imaging and imaging-guided therapy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000: 149-158.
90. Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, et al: Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 324-329.
91. Gournay J, Masliah C, Martin T, et al: Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31: 1239.
92. Mathur SK, Shah SR, Soonawala ZF, et al: Transabdominal extensive oesophagogastric devascularization with gastro-oesophageal stapling in the management of acute variceal bleeding. *Br J Surg* 1997; 84: 413-419.
93. Shah SR, Nagral SS, Mathur SK: Results of a modified Sugiura's devascularisation in the management of "unshuntable" portal hypertension. *HPB Surg* 1999; 11: 235-239.

tokom evolucije nisu uvek funkcionisali na način koji je nama poznat. Tragajući za poreklom i detaljima evolucije "boljih rešenja", kao i selekcionim pritiscima koji mogu opravdati evoluciono pojavljivanje i opstajanje nekog biološkog mehanizma, često gubimo iz vida da su mnogi biološki fenomeni u stvari ko-evolucionih nusprodukti "evolucionih inovacija". Drugim rečima rečeno, "napredna evolucionarna rešenja" su ponekad, ako ne i uvek, udružena pojavljivanjem određenih nusprodukata i razvijanjem ko-evolutivnih kompenzatornih mehanizma koji bi predstavljali protivtežu nusproduktima "evolucionih inovacija".

Jedan od primera evolucionih "naprednih rešenja" je evolucija adaptivnog imunskog sistema kod kičmenjaka i ko-evolucija satelitskih nusprodukata kao što su autoimunost i aloimunost. Sa evolucionim "usavršavanjem" adaptivnog imunskog sistema autoimunost i aloimunost dobijaju attribute evolucionih nusprodukata i postaju izvor selekcionog pritiska. U tom smislu, aloimunost može biti izvor snažnog selekcionog pritiska naročito kod sisara zbog direktne povezanosti ovog fenomena sa reproduktivnom efikasnoću sisara. U isto vreme, "nova forma" selekcionog pritiska (aloimunost) je u direktnoj vezi sa pojavljivanjem "novih" mehanizma kontrole "ubilačke mašinerije" adaptivnog imunskog sistema. Konačno, poslednji nusproizvod u procesu evolucionog modeliranja i remodeliranja imunskog sistema kičmenjaka mogao bi biti fenomen slabosti anti-tumorskog imuniteta.

Uvod

Postoji puno dokaza da tumori mogu biti imunogenični. Tumorske ćelije veoma često eksprimiraju antigene u prepoznatljivoj formi za imunski sistem domaćina, ali najčešće bez posledica po tumorski rast i progresiju bolesti. Ovo je dokazano na mnogim eksperimentalnim modelima i u različitim eksperimentalnim uslovima. Osnovni mehanizmi slabosti anti-tumorskog imunskog odgovora kod sisara su veoma slični mehanizmima slabosti anti-trofoblastnog imunskog odgovora u trudnoći.

Sličnost ovih mehanizama je tako velika, da je svaka slučajnost isključena. Mehanizmi anti-tumorskog imunskog odgovora kod sisara se suštinski razlikuju u odnosu na mehanizme anti-tumorskog imunskog odgovora kod ostalih klasa kičmenjaka.

Osim toga, incidenca malignih tumora kod nesisarskih klasa kičmenjaka je značajno niža nego kod sisara. Najčešći tipovi malignih tumora kod nesisarskih klasa kičmenjaka se takođe značajno razlikuju u odnosu na tipove najčešćih malignih tumora kod sisara. Ovi podaci ukazuju na mogućnost da je imunski sistem sisara tokom anti-tumorskog odgovora zavarano sličnošću između tumorskih i trofoblastnih ili drugih posteljičnih ćelija. Sve ovo anti-tumorskom imunskom odgovoru sisara daje karakter imunoreproduktivnog fenomena i otvara do sada neistražene mogućnosti za kreiranje novih imunoterapeutskih procedura.

Evolucija sisarskog načina razmnožavanja je nesumnjivo bila praćena problemima vezanim za usaglašavanje mehanizama visokog stepena aloreaktivnosti, razvijanja gravidarne imunotolerancije i očuvanja anti-tumorskih i anti-mikrobnih imunskih potencijala tokom trudnoće. S obzirom na činjenicu da je imunski sistem sisara najsloženiji u odnosu na sve kičmenjake i da pokazuje najviši stepen aloreaktivnosti, evoluiranje sisarskog načina razmnožavanja je moralo biti praćeno paralelnim razvijanjem mehanizama gravidarne imunomodulacije, imunosupresije i imunoadaptacije, ili ukratko rečeno razvijanjem gravidarne imunotolerancije.¹ Fenomen slabosti anti-tumorskog imuniteta kod sisara mogao bi biti povezan sa mehanizmima gravidarne tolerancije, pre svega zbog sličnosti koje postoje između posteljičnih tkiva i malignih tumora.²

Na kraju, može se reći da karakteristike modulacije imunskog odgovora kod pacijenata sa malignim tumorom u progresiji odgovaraju karakteristikama modulacije imunskog odgovora u normalnoj trudnoći. Nasuprot ovome, karakteristike modulacije imun-

skog odgovora kod pacijenata sa malignim tumorom u regresiji odgovaraju karakteristikama modulacije imunskog odgovora u ugroženoj trudnoći ili trudnoći koja će se završiti spontanom pobačajem ili prevremenim porođajem.^{1,2}

Produkti tumorskih, trofoblastnih i imunskih ćelija

Citokini kao što su IL-6, IL-10 i TGF- β igraju značajnu ulogu u razvijanju slabosti anti-tumorskog imunskog odgovora i gravidarne imunotolerancije. U tom smilu I kao imunomodulatorni citokini, a TGF- β kao imunosupresivni citokin. Serumske vrednosti IL-6 su kod pacijenata koji boluju od malignih oboljenja značajno povišene i strogo korelišu sa progresijom bolesti.³ Nivo serumskog IL-6 je u normalnim trudnoćama takođe značajno povišen, dok je nivo ovog citokina u ugroženim trudnoćama ili posle spontanog pobačaja značajno niži u odnosu na zdrave trudnice i neznatno viši nego kod negravidnih kontrola.⁴ IL-6 produkuju tumor-infiltrirajući limfociti (TIL), trofoblastne ćelije i decidualni limfociti.^{3,4} Povišene serumske vrednosti IL-10 su zabeležene kod pacijenata sa malignim melanomom, karcinomom pankreasa i ovarijauma. Uspešna hirurška, radio i hemoterapija, praćena regresijom tumora najčešće je udružena sa normalizovanjem serumskih vrednosti IL-10.⁵ Za IL-10 je poznato da suprimira sekreciju većine citokina, čak i citokina Th2 grupe. Stimulacija Th2 imunskog odgovora pod uticajem IL-10 je posledica antiapoptotičkog efekta ovog citokina na Th2 ćelije.⁶ Osim navedenih efekata, IL-10 u trudnoći inhibiše ekspresiju MHC molekula klase I na trofoblastnim ćelijama, kao i ekspresiju receptora za IL-2 na decidualnim NK ćelijama (natural killer) i CTL (cytotoxic T lymphocytes) i čini ih manje osetljivima na aktivacione signale IL-2.⁶ Zdrave trudnice pokazuju veoma visok nivo serumskog IL-10, dok trudnice koje u anamnezi imaju nekoliko pobačaja i čija je trudnoća ugrožena imaju značajno niži serumski nivo IL-10.⁴ TGF- β kod pacijenata sa malignim bolestima i u

trudnoći pokazuje skoro iste relacije kao i IL-6 i IL-10. Nivo serumskog TGF- β kod pacijenata koji imaju maligni melanom je značajno povišen u odnosu na kontrolnu grupu. Diseminacija melanoma i progresija bolesti su praćeni dodatnim skokovima serumske koncentracije TGF- β .⁷ Visoke vrednosti serumskog TGF- β su zabeležene kod zdravih trudnica sa normalnom trudnoćom, dok su ove vrednosti kod trudnica čija je trudnoća ugrožena ili se završila spontanom pobačajem ili prevremenim porođajem značajno niža.^{4,8}

Prostaglandini igraju veliku ulogu u aktivaciji i održavanju slabosti anti-tumorskog imunskog odgovora kao i u inicijaciji i održavanju gravidarne imunotolerancije. Glavni izvori imunosupresivnih prostaglandina su tumorinfiltrirajući mononuklearne ćelije i TIL, dok su u trudnoći totrofoblastne ćelije, decidualni limfociti i mononuklearne ćelije. Prostaglandini kao što je PGE2 svoje imunomodulatorne/imunosupresivne efekte ostvaruju uglavnom putem favorizacije Th2 tipa imunskog odgovora, dok je Th1 tip imunskog odgovora suprimiran pod uticajem prostaglandina uglavnom zbog inhibicije ekspresije receptora za IL-2 na Th1 limfocitima, CTL i NK ćelijama i pojačane ekspresije receptora za IL-10, kao i zbog pojačane sekrecije IL-10.^{9,10}

Veliki broj autora je pokazao da je Th2 tip imunskog odgovora neefikasan u eliminaciji tumorskih ćelija. Nasuprot ovome Th1 tip imunskog odgovora pokazuje veliki stepen efikasnosti u eliminaciji tumorskih ćelija. Međutim, kod najvećeg broja pacijenata koji boluju od malignih bolesti dokazana je primarna dominacija Th2 tipa imunskog odgovora ili sekundarna konverzija Th1 u Th2 tip imunskog odgovora. Regresija tumora ili efikasna anti-tumorska terapija je uvek praćena dominacijom Th1 tipa imunskog odgovora sa povećanjem aktivnosti citokina kao što su IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-12 i IL-18, zatim povećanjem aktivnosti NK ćelija i CTL.^{7,9}

Normalna trudnoća je takođe praćena

konverzijom Th1 tipa imunskog odgovora u Th2 tip, značajnim promenama u odnosu Th1/Th2 ćelija i povećanjem aktivnosti citokina kao što su IL-4, IL-6, IL-10 i TGF- β . Citokinski status i odnos Th1/Th2 ćelija u slučajevima pretećeg pobačaja, preeklampsičnog sindroma ili u slučajevima nekih oblika steriliteta je na strani Th1 tipa imunskog odgovora.^{1,8}

Osim citokina, imunski odgovor u trudnoći i kod pacijenata sa malignim oboljenjima je modulisan/suprimiran molekulima kao što su onkofetalni antigeni, cancer/testis antigeni, ICAM-1, MUC-1, PSG-18, TJ6 i sličini proteinski produkti tumorskih i trofoblastnih ćelija.^{11,12}

Izostanak ekspresije MHC molekula i ekspresija nekласičnih MHC molekula na tumorskim i trofoblastnim ćelijama

Ćelije većine malignih tumora slabo ili uopšte ne ekspimiraju MHC molekule klase I, izuzev nekласičnih MHC molekula kao što je HLA-G, koji se normalno ekspimiraju samo na trofoblastnom tkivu i dendritičnim ćelijama timusa. Danas se zna da je stepen agresivnosti nekog malignog tumora obrnuto proporcionalan stepenu ekspresije klasičnih MHC molekula klase I (HLA-A, HLA-B), a direktno proporcionalan stepenu ekspresije HLA-G.^{13,14} Trofoblastne ćelije zdravih trudnica ekspimiraju HLA-G molekule u značajnom broju, dok se ekspresija ostalih MHC molekula ne može dokazati. Nasuprot ovome, trofoblastne ćelije dobijene iz patoloških trudnoća ili iz trudnoća koje su završene spontanim pobačajem ekspimiraju HLA-G molekule u značajno manjem broju, dok u isto vreme postoji trofoblastna ekspresija ostalih MHC molekula klase I.^{15,16} Posledice ovakve ekspresije MHC molekula klase I su nemogućnost adekvatnog prepoznavanja tumorskih i trofoblastnih ćelija od strane CTL, dok NK ćelije zbog dobre ekspresije HLA-G molekula na tumorskim i trofoblastnim ćelijama aktiviraju mehanizme supresije sopstvene

aktivnosti ili apoptoze.^{13,15}

Izostanak ekspresije kostimulatornih i adhezionih molekula na tumorskim, trofoblastnim i den dendritičnim ćelijama

Kostimulatorni molekuli kao što su CD80 i CD86 veoma slabo se ekspimiraju na tumorskim i dendritičnim ćelijama koje infiltrišu tumorsko tkivo. Zapravo, ekspresija CD86 molekula se u izvesnoj meri može dokazati na dendritičnim ćelijama i APCs (Antigen Presenting Cells), međutim ove ćelije aktiviraju pretežno Th2 limfocite, doprinoseći dominaciji Th2 tipa imunskog odgovora.¹⁷ Trofoblastne ćelije normalno ne ekspimiraju CD80 i CD86 kostimulatorne molekule, dok decidualne dendritične ćelije veoma slabo ekspimiraju ove molekule. Slaba ekspresija kostimulatornih molekula od strane dendritičnih ćelija je karakteristika normalnih i uspešnih trudnoća, dok se na decidualnim dendritičnim ćelijama i APCs, dobijenim posle spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja može dokazati značajna ekspresija CD80 molekula, koji doprinosi razvijanju Th1 tipa imunskog odgovora.¹⁸

Navedeni mehanizmi predstavljaju samo najvažnije faktore koji učestvuju u modulaciji/supresiji imunskog odgovora kod pacijenata sa malignim oboljenjima i u trudnoći. Postoji čitav niz važnih mehanizama i faktora koji podjednako doprinose razvijanju navedenih fenomena. Vredi pomenuti faktore kao što su FasL (Fas Ligands), progesteronom indukovani blokirajući faktor (PIBF), faktori humoralnog imuniteta, citokini kao što su LIF, IL-4, IL-5, IL-12 i IL-18, i td.

Odnosi navedenih i ostalih faktora kod pacijenata sa porogresivnim malignim oboljenjima i u normalnoj trudnoći su skoro identični. Nasuprot ovome, ovi odnosi su takođe identični kod pacijenata čije je maligno oboljenje u regresiji i pacijentkinja sa ugroženom trudnoćom ili pacijentkinja čija se trudnoća završila spontanim pobačajem.^{1,2}

Tumori, sisari i nesisarske klase kičmenjaka

Pripadnici nesisarskih grupa kičmenjaka, kao što su ribe vodozemci, gmizavci i ptice oboljevaju od malignih tumora ali je incidenca pojavljivanja malignih tumora kod nesisarskih klasa kičmenjaka daleko niža nego kod sisara. Osim toga, najčešći tipovi malignih tumora kod nesisarskih klasa kičmenjaka su virusima izazvani sarkomi, dok sisari najčešće oboljevaju od karcinoma različite etiologije.^{19,20} Effron i sar.¹⁹ navode incidencu malignih tumora kod raznih kičmenjaka. Prema njihovom istraživanju maligni tumori su identifikovani u obdukcijom nalazu kod 2,75% sisara, 1,89% ptica, 2,19% gmizavaca i 0% vodozemaca.¹⁹ S obzirom da su komparativni podaci o incidenciji i vrstama malignih tumora kod različitih grupa kičmenjaka teško dostupni, pretpostavko o rastućoj incidenciji malignih tumora na evolucionoj skali kičmenjaka je sasvim realna.² Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za pomenute fenomene, i ona se uglavnom baziraju na organizaciju imunskog sistema kičmenjaka, apoptotičkom senzibilitetu tumorskih ćelija i rezistenciji DNK na onkogene agense.²

a) Primitivni imunski sistem nižih kičmenjaka poseduje efikasnije antitumorske mehanizme u odnosu na imunski sistem sisara. Anti-tumorski imunski odgovor nižih kičmenjaka se uglavnom bazira na aktivnosti urođenog imunskog odgovora, dok je jedan od faktora slabosti antitumorskog imuniteta kod sisara sadržan upravo u slaboj komunikaciji između urođenog i adaptivnog imunskog sistema.²¹

b) Nesisarske klase kičmenjaka (izuzev ptica) veoma sporo odbacuju alotransplantate, zbog toga što njihove ćelije ne ekspimiraju ili veoma slabo ekspimiraju MHC molekule.²² Slaba ekspresija ili izostanak ekspresije MHC molekula, kod nižih kičmenjaka uslovljava mehanizme imunskog odgovora koji nisu ograničeni prisustvom MHC molekula. Imunski odgovor sisara je udružen sa prisustvom MHC molekula, zbog toga svako

odsustvo MHC molekula na ciljnim ćelijama dovodi do duboke kompromitacije imunskog odgovora, kao što je to slučaj sa tumorskim i trofoblastnim ćelijama.^{2,14}

c) Primitivni imunski sistem i imunska reakcija koja se ne temelji na prisustvu MHC molekula, uslovljava razvijanje sasvim drugačije citokinske mreže u odnosu na citokinsku mrežu imunskog sistema sisara. Citokina kao što su IL-10 i TGF- β su nepoznati kod riba i vodozemaca, ali je TGF- β dokazan kod gmizavaca i ptica.^{23,24}

d) Postoji mogućnost da imunski sistem sisara toleriše tumorske ćelije zbog njihove sličnosti sa trofoblastnim ćelijama.²

e) Jedna od potvrđenih mogućnosti je da su maligne ćelije nesisarskih klasa kičmenjaka osetljivije na apoptotičke signale od malignih ćelija sisara.²⁵

f) Veća rezistentnost DNK nižih kičmenjaka na kancerogene agense je takođe dokazana, tako da bi i ovo mogao biti još jedan od faktora niže incidence malignih tumora kod nižih kičmenjaka u odnosu na sisare.^{25,26}

Ovo je samo deo pretpostavki i delimično dokazanih mogućnosti koje manje ili više uspešno pokušavaju da objasne odnose imunskog sistema i tumora i sisarskog načina razmnožavanja, kao i incidencu malignih tumora kod različitih grupa kičmenjaka.

Zaključak

Pitanje slabosti anti-tumorskog imunskog odgovora kod sisara je još uvek otvoreno. Mogućnost da sisari plaćaju cenu u visokoj incidenciji malignih tumora zbog sopstevnog načina razmnožavanja je sasvim realna. Iako znamo da su mehanizmi anti-tumorskog imunskog odgovora kod nesisarskih grupa kičmenjaka sasvim drugačiji u odnosu na ove mehanizme kod sisara, još uvek ne postoji jasan odgovor zbog čega niži kičmenjaci i ptice retko oboljevaju od malignih tumora. Ukoliko je fenomen slabosti anti-tumorskog imunskog odgovora kod sisara zaista imunoreproduktivne prirode i ukoliko moderna imunologija

uspe da rasvetli mehanizme imunskog odgovora kod nesisarskih klasa kičmenjaka, otvoriće se velike mogućnosti za dizajniranje imunoterapeutskih procedura i protokola sa potpuno novim konceptom.

Literatura

1. Bubanović I. Kamenov B., Najman S. Imunobiološke osnove trudnoće 2002, monografija, Mrlješ - Beograd.
2. Bubanović I. Origin of anti-tumor immunity failure in mammals and new possibility for immunotherapy. *Medical Hypotheses* 2003; 60/2, 152-158.
3. Zhang G.J., Adachi I. Serum interleukin-6 levels correlate to tumor progression and prognosis in metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 104(1): 1427-1432.
4. Raghupathy R., Maksheed M., Azizieh F., Al-Azemi M.M. K., Hassan N.A. Bandar A. Th1 and Th2 cytokine profiles in successful pregnancy and unexplained recurrent abortions. In: Gupta S.K. *Reproductive Immunology*. Kluwer Academic Publisher, Norsa Publishing House, Delhi 2000; 149-166.
5. Fortis C., Foppoli M., Gianotti L., Galli L., Citterio G., Consogno G., Gentilini O., Braga M. Increased interleukin-10 serum levels in patients with solid tumors. *Cancer Lett* 1996; 104(1): 1-5.
6. Groux H., Cottrez F., Rouleau M. et al. A transgenic model to analyze the immunoregulatory role of IL-10 secreted by antigen-presenting cells. *J Immunol* 1999; 162:1723-1729.
7. Krasagakis K., Tholke D., Farthmann B., Eberle J., Mansmann U., Orfanos C.E. Elevated plasma levels of transforming growth factor (TGF)-beta 1 and TGF-beta 2 in patients with dissemination malignant melanoma. *Br J Cancer* 1998; 77(9): 1492-1494.
8. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interaction in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immunol Today* 1993; 14: 353-356.
9. Menetrier Caux C. Renal cell carcinoma induces interleukin 10 and prostaglandin E-2 production by monocytes. *Brit J Cancer* 1999; 79(1): 119-130.
10. Popt-Trajković Z., Najman S., Kamenov B., Savic V., Bubanović I. Effects of indometacin on allogenic and syngenic pregnancy. *Facta universitatis* 2002; 9/2:13-17. anti-trophoblast activity. *Cell Immunol* 1989; 120(1): 61-74.
11. Salmaggi A., Eoli M., Frigerio S., Ciusani E., Silvani A., Boiardi A. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and plasma thrombomodulin levels in glioblastoma patients. *Cancer Lett* 1999; 146(2): 169-172.
12. Beaman K., Angkathachai V., Gilman-Sachs A. TJ6: The Pregnancy-Associated Cytokine. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 338-341.
13. Geertsen R.C., Hofbauer G.F., Yue F.Y., Manolio S., Burg G., Dummer R. Higher frequency of selective losses of HLA-A and HLA-B allospecificities in metastasis than in primary melanoma lesions. *J Invest Dermatol* 1998; 111(3): 497-502.
14. Cabrera T., Angustias Fernandez M., Sierra A. et al. High frequency of altered HLA class I in invasive breast carcinomas. *Human Immunol* 1996; 50(2): 127-134.
15. Kovats S., Main E.K., Librach C., Stubblebine M., Fisher S.J., DeMars R. A class I antigen, HLA-G expressed in human trophoblast. *Science* 1990; 248: 220-233.
16. Pasnany L. Protection from natural killer cell-mediated lysis by HLA-G expression in target cells. *Science* 1996; 274: 279-295.
17. Enk A.H., Jonuleit H., Saloga J., Knop J. Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma. *Int J Cancer* 1997; 73(3): 309-316.
18. Oliver C., Cowdrey N., Abadia-Molina A.C., Olivares E.G. Antigen phenotype of cultured decidual stromal cells of human term decidua. *J Reprod Immunol* 1999; 45(1): 19-30.
19. Effron M., Griner L., Benirschke K. Nature and rate of neoplasia in captive wild mammals, birds and reptiles at necropsy. *J Nat Cancer Inst* 1977; 59: 185-198.
20. Schumberger H.G. Tumor of fishes, amphibians, and reptiles. *Canc Res* 1948; 8: 657-753.
21. Robert J., Cohen N. Evolution of immune surveillance and tumor immunity: studies in *Xenopus*. *Immunol Rev* 1998; 166: 231-243.
22. Contrafatto G. *Comparative Immunology*. <http://contra.biology.und.ac.za/comp/default.htm>
23. Reboul J., Gardiner K., Monneron D., Uze G., Lutfalla G. Comparative genomic analysis of the interferon/interleukin-10 receptor gene cluster. *Genome Res* 1999; 9(3): 242-250.
24. Paulesu L. Cytokines in mammalian reproduction and speculation about their possible involvement in nonmammalian viviparity. *Microsc Res Tech* 1997; 38(1-2): 188-194.
25. Laurens N. R. Cancer resistance in amphibia. *Developmental and Comparative Immunology* 1997; 21 (2): 102-106.
26. Harshbarger J.C. *Activities Report Registry of Tumors in Lower Animals*. RTLA 1385. Washington, D.C., Smithsonian Institution, 1976.

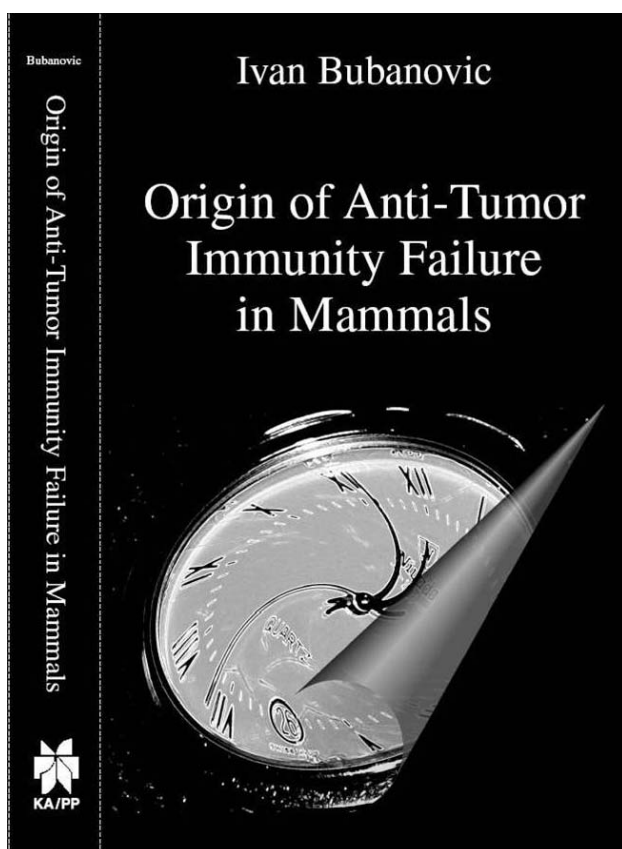
PRIKAZ KNJIGA

Origin of Anti-tumor Immunity Failure in Mammals

Autor: **Ivan Bubanović**

Izdavač: **Kluwer/Springer**

Godina izdavanja: **2004.**



U drugoj polovini 2004. godine, iz štampe je izašla monografija „**Poreklo slabosti anti-tumorskog imuniteta kod sisara**“ na engleskom jeziku. Izdavač monografije je poznata

svetska kuća Kluwer/Academic/Plenum Publisher/Springer sa sedištem u Bostonu. Autor monografije je dr Ivan Bubanović, ginekolog, magistar medicinskih nauka. Svoje prve korake u svetu nauke napravio je još u studentskim danima, učestvujući u projektima laboratorije za biologiju medicinskog fakulteta u Nišu, gde su i rođene ideje iznete u ovoj monografiji. Put je bio dug, a ideje su sazrevale godinama, brušene i razrađivane kroz mnogobrojne radove, objavljene većim delom u stranim časopisima. Preko četrdeset objavljenih radova je teško ovom prilikom pobrojati pa preporučujemo da ih potražite na sajtu autora www.geocities.com/ibubanovic.

Monografija je izazvala veliku pažnju stručne i naučne javnosti u svetu i po prodavanosti je zauzela prvo mesto u oblasti tumorske imunologije, u svim zapadnoevropskim zemljama, Americi i Kanadi.

Monografija ima izuzetan značaj u edukativnom i naučnom smislu, jer predstavlja presek stanja i znanja svetske nauke u oblasti tumorske i reproduktivne imunologije, dajući smernice za njihov dalji razvoj. Analizom tumorske i reproduktivne imunologije kod sisara i uporednom analizom sa tumorskom imunologijom kod nesisarskih klasa kičmenjaka, autor izvlači originalne zaključke i zapažanja. Svi stavovi izneseni u knjizi zasnovani su na mnogobrojnim eksperimentalnim i bibliografskim podacima.

Dr Milorad Pavlović

KONGRESI, SIMPOZIJUMI, OBAVEŠTENJA**Aktivnost Okru'ne podru'nice SLD Leskovac u 2004.****A) Izveštaj Komisije o radu Okru'ne podru'nice SLD Leskovac u 2004.**

Okružna podružnica SLD Leskovac za sobom ima veoma uspešnu i bogatu godinu, koja se ogleda najpre u 20 organizovanih stručnih sastanaka, samostalno ili u saradnji sa farmaceutskim kućama "ZDRAVLJE" Actavis company, PFIZER, HEMOFARM, PANFARMA, AVENTIS PASTEUR, Očnom klinikom "Palas" iz Oltena u Švajcarskoj, sa Medicinskim fakultetom u Skoplju i dr. Sastanci su obuhvatali širok spektar tema iz oblasti medicine od kardiologije, gastroenterologije, reumatologije, oftalmologije, ortopedije, endokrinologije, radiologije, epidemiologije, dermatovenerologije, neurologije, do sudske medicine.

Novina u radu Podružnice je organizovanje Edukacionog seminara, sa podelom sertifikata, iz oblasti gastroenterologije. Održana su i tri sekcijaska sastanka (onkologija, maksilofacijalna hirurgija i gastroenterologija), proslavljena dva jubileja u okviru rada sekcija, 20 godina postojanja maksilofacijalne hirurgije u Leskovcu i 20 godina digestivne endoskopije u Leskovcu.

Organizovan je Okrugli sto iz medicine rada sa temom **Služba medicine rada, juče, danas**. Temelji organizacije i perspektive. Održana je tribina na temu **Prevenција bolesti zavisnosti**.

Posebna čast je bila organizovati sastanak o aterosklerozi i za predavača na ovu temu imati akademika prof. dr Miodraga Ostojića.

Aktivnost su pokazale komisije podružnice

SLD. Komisija za normativna akta se aktivno uključila u izmen i dopunu Statuta Podružnice. U više navrata zasedala je komisija za primarijat i stručno zvanje primarijus dobila su dva člana Podružnice, dr Slađana Mojašević i dr Milka Mićović.

Glavni i odgovorni urednik časopisa Podružnice SLD u Leskovcu Mr. sc. med. dr Đorđe Cekić i Uređivački odbor su uložili napor i uspeali da u prethodnoj godini izađu dva dvo-broja časopisa APOLLINEM MEDICUM AESCULAPIUM.

Aktivnost Podružnice se ogleda kroz aktivnost i angažovanje njenih članova. Stručnim sastancima, simpozijumima, kongresima i edukacijama iz raznih oblasti medicine prisustvovalo je 538 članova Okružne podružnice, koji su imali prilike da na njima dobiju nova saznanja iz više oblasti medicinske nauke.

Kao ranijih godina, i 2004. godine je svečano obeležena Lekarska slava, Sveti vračevi Kuzma i Damjan. Domaćin slave bio je Dr Saša Grgov. Održana je tradicionalna lekarska zabava u hotelu "Beograd".

Na kraju se može zaključiti da je Okružna podružnica Srpskog lekarskog društva Leskovac radila aktivno i uspešno. Predsedniku Podružnice Dr Saši Grgovu i članovima Predsedništva srdačna zahvalnost za dosadašnji rad.

Izveštaj sačinila Komisija u sastavu:

Prim. dr Miomir Prokopović, predsednik

Prim. dr Zoran Marković, član

Dr Marija Davidović, član

B) Stručni sastanci Okružne podružnice SLD Leskovac u 2004.**Seminari**

Edukacioni seminar "Aciditet u oboljenjima jednjaka, želuca i duodenuma"

U organizaciji Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, Podružnice SLD-a u Leskovcu i "Hemofarma", 15. januara 2004. godine, u velikoj sali Doma Zdravlja održan je edukacioni seminar pod naslovom "Aciditet u oboljenjima jednjaka, želuca i duodenuma".

Program seminara:

1. Helicobacter pylori infekcija - nekad i sad
 - Prof. dr Tomica Milosavljević, Klinički centar Srbije, Beograd
2. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i gastroprotekcija
 - Doc. dr Miodrag Krstić, Klinički centar Srbije, Beograd
3. Kliničke manifestacije i dijagnoza gastroezofagusne refluksne bolesti
 - Prim. dr sc. med. Saša Grgov, Zdravstveni centar Leskovac
4. Histološke i histohemijske karakteristike metaplastične mukoze u gornjem gastrointestinalnom traktu
 - Prof. dr Vuka Katić, Klinički centar Niš
5. Medikamentozna terapija gastroezofagusne refluksne bolesti
 - Doc. dr Nikola Milinić, KBC Bežanijska kosa, Beograd
6. Endoskopska terapija gastroezofagusne refluksne bolesti
 - Doc. dr Aleksandar Nagorni, Klinički centar Niš
7. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i digestivni trakt - hirurška terapija
 - Ass. dr Slobodan Krstić, Urgentni centar KC Srbije, Beograd
8. Put u centar protonске pumpe
 - Dr Olivera Beuković, Hemofarm
9. Diskusija
10. Prezentacija web sajta Podružnice SLD Leskovac (www.sld-leskovac.org.yu)

Stručni sastanci

23. 1. 2004. g.

Služba medicina rada juče, danas. Temelji organizacije i perspektive.

29. 1. 2004. g.

Okružna podružnica SLD Leskovac i Farmaceutska kuća "PFIZER".

1. Arterijska hipertenzija - savremeni stavovi
 - Dr Dimitrije Jovanović, Zdravstveni centar Leskovac
2. Pomak u antihipertenzivnoj terapiji - NORVASC
 - Ass. mr. sc. dr Goran Koraćević, Klinika za kardiologiju Niš
3. Klinički program atorvastatina u suzbijanju epidemije kardiovaskularnih bolesti
 - Mr. sc. dr Olivera Jovanović, "Pfizer"

19. 2. 2004. g.

Okružna podružnica SLD Leskovac i "Panfarma"

1. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi u reumatologiji
 - Prof. dr Aleksandra Stanković, Medicinski fakultet Niš
2. Novine u antihipertenzivnom programu "Panfarme"
 - Mr. ph. Ljiljana Radivojević

21. 5. 2004. g.

Udruženje za Maksilofacijalnu hirurgiju povodom 20 godina postojanja MFH u Leskovcu

1. MFH u Leskovcu 1982-2004. sa prikazom slučajeva
 - Mr. sc. med. dr Dragan Stanković, Zdravstveni centar Leskovac
2. Maligni tumori kože u MFH regiji
 - Doc. dr Dragan Petrović, Klinika za stomatologiju Niš

3. Recidivi malignih tumora kože u MFH regiji
- Ass. sc. med. dr Goran Videnović, Klinika za stomatologiju Priština

4. Organizaciona pitanja

21. 5. 2004. g.

Kancerološka sekcija "Hirurgija raka dojke i stereotaksična mamografija"

Preoperativna dijagnostika raka dojke

1. Klinički pregled i aspiraciona biopsija tankom iglom (FNAB)
- Prof. dr Radan Džodić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
2. Citološki pregled FNAB aspirata za lezije u dojci
- NS Dr sc. med. Danica Jovanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
3. Radiodijagnostika raka dojke: mamografija, UZ pregled, indikacija za CT i MMR pregled
- Dr Biljana Jakovljević, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
4. Scintigrafija dojki
- NS Dr se. med. Milica Malešević, Institut za onkologiju Sremska Kamenica

Dijagnostička hirurgija raka dojke

1. Nepalpabilne lezije i mikrokalcifikacije u dojci - dijagnostički problem?
- Dr Olivera Stevanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
2. Stereotaksija - preoperativne vodene mikrobiopsije i markiranje, specimen mamografija
- NS Prim. dr sc. med. Milan Prekajski, Dr Olivera Stevanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
3. Histopatološki nalaz napalpabilnih lezija u dojci sa mikrokalcifikatima - ex tempore ili parafinska obrada?
- NS Dr sc.med. Danica Jovanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

4. Mapiranje i biopsija stražarskog limfnog nodusa (SLN) kod ranog karcinoma dojke (T1NOMO)

- Mr sc. med. Ivan Marković, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

5. Histopatološki postupak sa SLN

- Dr Zorka Milovanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Hirurgija operabilnog raka dojke

1. Poštedna hirurgija raka dojke
- Prof. dr Radan Džodić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
2. Histopatološki postupak - resekcione ivice
- Dr Zorka Milovanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
3. Radikalna hirurgija raka dojke
- Prof. dr Radan Džodić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
4. Rekonstruktivna hirurgija raka dojke
- Dr Olivera Kosovac, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije GE sekcija

28. 5. 2004. g.

Gastroenterološka sekcija SLD

1. Dvadeset godina digestivne endoskopije u Zdravstvenom centru Leskovac - prikaz endoskopskih interventnih procedura
- Grgov S, Dimitrijević J, Stamenković P, Tasić T, Stojanović M.
2. Krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta uzrokovana nesteroidnim anti-inflamatornim lekovima - analiza hospitalizovanih bolesnika u Bolnici Zdravstvenog centra Leskovac
- Stojanović M, Tasić T, Stamenković P, Dimitrijević J, Grgov S.
3. Uloga i značaj LESUX-a (bizmut subcitrat) u lečenju ulkusne bolesti
- Sokolović T.

11. 6. 2004. g.

Oftamološka sekcija

1. Konzervativno lečenje glaukoma - značaj prostaglandina u terapiji glauhoma, i

2. Prikaz kliničkog rada publikovanog u međunarodnim časopisima

- Dr Bojan Pajić, oftalmolog, Očna klinika "Palas" u Oltenu, Švajcarska

18. 6. 2004. g.

Ortopedska sekcija

1. Stabilizacija preloma dugih kostiju intramedularnom fiksacijom i operativno lečenje povreda kičmenog stuba

- Prof. dr Jordan Saveski, dekan Medicinskog fakulteta u Skoplju
- Ass. dr Slobodan Vučkov, načelnik traumatologije Gradske bolnice u Skoplju

2. Acetabularno femoralni impidžment

- Mr. sc. med. dr Zoran Anđelković, Zdravstveni centar Leskovac

10. 9. 2004. g.

1. Prezentacija Službe hitne medicinske pomoći ZC Leskovac i savremenog načina zbrinjavanja urgentnih stanja na terenu

- Dr Lilian Filipović

2. Prikaz načina pristupa on-line bazi podataka HINARI ustupljenoj od strane Medicinskog fakulteta u Nišu

- Prim. dr se. med. Saša Grgov

12. 10. 2004. g.

Tribina "Prevenција bolesti zavisnosti"

1. Rezultati istraživanja upotrebe supstanci među mladima u Republici Srbiji

- Doc. Dr Ivan Dimitrijević, neuropsihijatar, Medicinski fakultet Beograd, direktor Psihijatrijske klinike "Dr Laza Lazarević" u Beogradu

26. 10. 2004. g.

Aventis Pasteur

1. Vakcinacija protiv pneumokoknih infekcija - Pneumo 23

- Mr. sc.med.dr Ilija Rosić, stručni saradnik

2. Vakcinacija protiv gripa Vaxigrip Vakcinacija protiv hepatitisa B - Euvax B

- Prim. dr Tomislav Radulović, GZZZ Beograd

29. 10. 2004. g.

1. Rana dijagnostika, terapija, praćenje i preživljavanje bolesnika sa karcinomom štitaste žlezde, i

2. Korist scintimamografije u dijagnostici i praćenju bolesnika sa tumorom dojke

- Prim. dr se. med. Milica Malešević-Aleksić, naučni saradnik Instituta za onkologiju Sremska Kamenica

4. 11. 2004. g.

Okružna podružnica SLD Leskovac i ZDRAVLJE Actavis companv.

1. Promocija knjige "Radiološka dijagnostika bolesti debelog creva" Prof. dr Tomislava Jovanovića, Medicinski fakultet u Prištini

2. Perkutana vertebroplastika

- Prof. dr Petar Bošnjaković, Medicinski fakultet u Nišu

3. "ZDRAVLJE" Actavis companv u terapiji osteoporoze

- Mr. sc. med. dr Tatjana Sokolović, menadžer za osteoporozu

23. 11. 2004. g.

Okružna podružnica SLD u Leskovcu i ZDRAVLJE Actavis company: Ulkusna bolest u fokusu - od RANISAN-a do LESUX-a

1. Mesto i značaj antisekretornih lekova i bizmuta u terapiji oboljenja gornjeg segmenta gastrointestinalnog trakta

- Doc. dr Aleksandar Nagorni

2. Preporuke za prevenciju i lečenje ulkusne bolesti želuca i duodenuma izazvane nesteroidnim antiinflamatornim lekovima

- Prim. dr sc. med. Saša Grgov

26. 11. 2004. g.

Okružna podružnica SLD u Leskovcu i PFIZER.

1. Statini u akutnom koronarnom sindromu
 - Prim. dr sc. med. Miodrag Damjanović
2. Stop aterosklerozi! Statini za svakoga i za-
uvek?
 - Akademik prof. dr Miodrag Ostojić

17. 12. 2004. g.

1. Klinički pristup sindromu vaskulitisa
 - Ass. mr sc. med. dr Jovan Nedović, Institut
za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju srčanih i reumatskih bolesnika, Niška Banja

23. 12. 2004. g.

1. Krivična dela u vezi sa obavljanjem lekar-
ske delatnosti
 - Prof. dr Slobodan Savić, Medicinski fakul-
tet Beograd, Institut za sudsku medicinu

24. 12. 2004. g.

1. Upotreba vitamina C u dermatologiji i me-
dicini
 - Prof.dr Milenko Stanojević, Klinika za ko-
žne i venerične bolesti, Niš
2. Klinički aspekti AIDS-a
 - Dr Bojana Spasić, ZC Leskovac

28. 12. 2004. g.

1. Predstavljanje nacionalnog vodiča za leče-
nje akutnog ishemičnog moždanog udara
 - Dr Vladan Marinković i Dr Zoran Tomić,
Zdravstveni centar Leskovac

KONGRESI, SIMPOZIJUMI, OBAVEŠTENJA**Aktivnost Okru'ne podru'nice SLD Leskovac u 2004.****A) Izveštaj Komisije o radu Okru'ne podru'nice SLD Leskovac u 2004.**

Okružna podružnica SLD Leskovac za sobom ima veoma uspešnu i bogatu godinu, koja se ogleda najpre u 20 organizovanih stručnih sastanaka, samostalno ili u saradnji sa farmaceutskim kućama "ZDRAVLJE" Actavis company, PFIZER, HEMOFARM, PANFARMA, AVENTIS PASTEUR, Očnom klinikom "Palas" iz Oltena u Švajcarskoj, sa Medicinskim fakultetom u Skoplju i dr. Sastanci su obuhvatali širok spektar tema iz oblasti medicine od kardiologije, gastroenterologije, reumatologije, oftalmologije, ortopedije, endokrinologije, radiologije, epidemiologije, dermatovenerologije, neurologije, do sudske medicine.

Novina u radu Podružnice je organizovanje Edukacionog seminara, sa podelom sertifikata, iz oblasti gastroenterologije. Održana su i tri sekcijaska sastanka (onkologija, maksilofacijalna hirurgija i gastroenterologija), proslavljena dva jubileja u okviru rada sekcija, 20 godina postojanja maksilofacijalne hirurgije u Leskovcu i 20 godina digestivne endoskopije u Leskovcu.

Organizovan je Okrugli sto iz medicine rada sa temom **Služba medicine rada, juče, danas**. Temelji organizacije i perspektive. Održana je tribina na temu **Prevenција bolesti zavisnosti**.

Posebna čast je bila organizovati sastanak o aterosklerozi i za predavača na ovu temu imati akademika prof. dr Miodraga Ostojića.

Aktivnost su pokazale komisije podružnice

SLD. Komisija za normativna akta se aktivno uključila u izmen i dopunu Statuta Podružnice. U više navrata zasedala je komisija za primarijat i stručno zvanje primarijus dobila su dva člana Podružnice, dr Slađana Mojašević i dr Milka Mićović.

Glavni i odgovorni urednik časopisa Podružnice SLD u Leskovcu Mr. sc. med. dr Đorđe Cekić i Uređivački odbor su uložili napor i uspeali da u prethodnoj godini izađu dva dvo-broja časopisa APOLLINEM MEDICUM AESCULAPIUM.

Aktivnost Podružnice se ogleda kroz aktivnost i angažovanje njenih članova. Stručnim sastancima, simpozijumima, kongresima i edukacijama iz raznih oblasti medicine prisustvovalo je 538 članova Okružne podružnice, koji su imali prilike da na njima dobiju nova saznanja iz više oblasti medicinske nauke.

Kao ranijih godina, i 2004. godine je svečano obeležena Lekarska slava, Sveti vračevi Kuzma i Damjan. Domaćin slave bio je Dr Saša Grgov. Održana je tradicionalna lekarska zabava u hotelu "Beograd".

Na kraju se može zaključiti da je Okružna podružnica Srpskog lekarskog društva Leskovac radila aktivno i uspešno. Predsedniku Podružnice Dr Saši Grgovu i članovima Predsedništva srdačna zahvalnost za dosadašnji rad.

Izveštaj sačinila Komisija u sastavu:

Prim. dr Miomir Prokopović, predsednik

Prim. dr Zoran Marković, član

Dr Marija Davidović, član

B) Stručni sastanci Okružne podružnice SLD Leskovac u 2004.

Seminari

Edukacioni seminar "Aciditet u oboljenjima jednjaka, želuca i duodenuma"

U organizaciji Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, Podružnice SLD-a u Leskovcu i "Hemofarma", 15. januara 2004. godine, u velikoj sali Doma Zdravlja održan je edukacioni seminar pod naslovom "Aciditet u oboljenjima jednjaka, želuca i duodenuma".

Program seminara:

1. Helicobacter pylori infekcija - nekad i sad
 - Prof. dr Tomica Milosavljević, Klinički centar Srbije, Beograd
2. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i gastroprotekcija
 - Doc. dr Miodrag Krstić, Klinički centar Srbije, Beograd
3. Kliničke manifestacije i dijagnoza gastroezofagusne refluksne bolesti
 - Prim. dr sc. med. Saša Grgov, Zdravstveni centar Leskovac
4. Histološke i histohemijske karakteristike metaplastične mukoze u gornjem gastrointestinalnom traktu
 - Prof. dr Vuka Katić, Klinički centar Niš
5. Medikamentozna terapija gastroezofagusne refluksne bolesti
 - Doc. dr Nikola Milinić, KBC Bežanijska kosa, Beograd
6. Endoskopska terapija gastroezofagusne refluksne bolesti
 - Doc. dr Aleksandar Nagorni, Klinički centar Niš
7. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i digestivni trakt - hirurška terapija
 - Ass. dr Slobodan Krstić, Urgentni centar KC Srbije, Beograd
8. Put u centar protonске pumpe
 - Dr Olivera Beuković, Hemofarm
9. Diskusija
10. Prezentacija web sajta Podružnice SLD Leskovac (www.sld-leskovac.org.yu)

Stručni sastanci

23. 1. 2004. g.

Služba medicina rada juče, danas. Temelji organizacije i perspektive.

29. 1. 2004. g.

Okružna podružnica SLD Leskovac i Farmaceutska kuća "PFIZER".

1. Arterijska hipertenzija - savremeni stavovi
 - Dr Dimitrije Jovanović, Zdravstveni centar Leskovac
2. Pomak u antihipertenzivnoj terapiji - NORVASC
 - Ass. mr. sc. dr Goran Koraćević, Klinika za kardiologiju Niš
3. Klinički program atorvastatina u suzbijanju epidemije kardiovaskularnih bolesti
 - Mr. sc. dr Olivera Jovanović, "Pfizer"

19. 2. 2004. g.

Okružna podružnica SLD Leskovac i "Panfarma"

1. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi u reumatologiji
 - Prof. dr Aleksandra Stanković, Medicinski fakultet Niš
2. Novine u antihipertenzivnom programu "Panfarme"
 - Mr. ph. Ljiljana Radivojević

21. 5. 2004. g.

Udruženje za Maksilofacijalnu hirurgiju povodom 20 godina postojanja MFH u Leskovcu

1. MFH u Leskovcu 1982-2004. sa prikazom slučajeva
 - Mr. sc. med. dr Dragan Stanković, Zdravstveni centar Leskovac
2. Maligni tumori kože u MFH regiji
 - Doc. dr Dragan Petrović, Klinika za stomatologiju Niš

3. Recidivi malignih tumora kože u MFH regiji
- Ass. sc. med. dr Goran Videnović, Klinika za stomatologiju Priština

4. Organizaciona pitanja

21. 5. 2004. g.

Kancerološka sekcija "Hirurgija raka dojke i stereotaksična mamografija"

Preoperativna dijagnostika raka dojke

1. Klinički pregled i aspiraciona biopsija tankom iglom (FNAB)
- Prof. dr Radan Džodić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
2. Citološki pregled FNAB aspirata za lezije u dojci
- NS Dr sc. med. Danica Jovanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
3. Radiodijagnostika raka dojke: mamografija, UZ pregled, indikacija za CT i MMR pregled
- Dr Biljana Jakovljević, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
4. Scintigrafija dojki
- NS Dr se. med. Milica Malešević, Institut za onkologiju Sremska Kamenica

Dijagnostička hirurgija raka dojke

1. Nepalpabilne lezije i mikrokalcifikacije u dojci - dijagnostički problem?
- Dr Olivera Stevanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
2. Stereotaksija - preoperativne vodene mikrobiopsije i markiranje, specimen mamografija
- NS Prim. dr sc. med. Milan Prekajski, Dr Olivera Stevanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
3. Histopatološki nalaz napalpabilnih lezija u dojci sa mikrokalcifikatima - ex tempore ili parafinska obrada?
- NS Dr sc.med. Danica Jovanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

4. Mapiranje i biopsija stražarskog limfnog nodusa (SLN) kod ranog karcinoma dojke (T1NOMO)

- Mr sc. med. Ivan Marković, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

5. Histopatološki postupak sa SLN

- Dr Zorka Milovanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Hirurgija operabilnog raka dojke

1. Poštedna hirurgija raka dojke
- Prof. dr Radan Džodić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
2. Histopatološki postupak - resekcione ivice
- Dr Zorka Milovanović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
3. Radikalna hirurgija raka dojke
- Prof. dr Radan Džodić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
4. Rekonstruktivna hirurgija raka dojke
- Dr Olivera Kosovac, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije GE sekcija

28. 5. 2004. g.

Gastroenterološka sekcija SLD

1. Dvadeset godina digestivne endoskopije u Zdravstvenom centru Leskovac - prikaz endoskopskih interventnih procedura
- Grgov S, Dimitrijević J, Stamenković P, Tasić T, Stojanović M.
2. Krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta uzrokovana nesteroidnim anti-inflamatornim lekovima - analiza hospitalizovanih bolesnika u Bolnici Zdravstvenog centra Leskovac
- Stojanović M, Tasić T, Stamenković P, Dimitrijević J, Grgov S.
3. Uloga i značaj LESUX-a (bizmut subcitrat) u lečenju ulkusne bolesti
- Sokolović T.

11. 6. 2004. g.

Oftamološka sekcija

1. Konzervativno lečenje glaukoma - značaj prostaglandina u terapiji glauhoma, i

2. Prikaz kliničkog rada publikovanog u međunarodnim časopisima

- Dr Bojan Pajić, oftalmolog, Očna klinika "Palas" u Oltenu, Švajcarska

18. 6. 2004. g.

Ortopedska sekcija

1. Stabilizacija preloma dugih kostiju intramedularnom fiksacijom i operativno lečenje povreda kičmenog stuba

- Prof. dr Jordan Saveski, dekan Medicinskog fakulteta u Skoplju
- Ass. dr Slobodan Vučkov, načelnik traumatologije Gradske bolnice u Skoplju

2. Acetabularno femoralni impidžment

- Mr. sc. med. dr Zoran Anđelković, Zdravstveni centar Leskovac

10. 9. 2004. g.

1. Prezentacija Službe hitne medicinske pomoći ZC Leskovac i savremenog načina zbrinjavanja urgentnih stanja na terenu

- Dr Lilian Filipović

2. Prikaz načina pristupa on-line bazi podataka HINARI ustupljenoj od strane Medicinskog fakulteta u Nišu

- Prim. dr se. med. Saša Grgov

12. 10. 2004. g.

Tribina "Prevenција bolesti zavisnosti"

1. Rezultati istraživanja upotrebe supstanci među mladima u Republici Srbiji

- Doc. Dr Ivan Dimitrijević, neuropsihijatar, Medicinski fakultet Beograd, direktor Psihijatrijske klinike "Dr Laza Lazarević" u Beogradu

26. 10. 2004. g.

Aventis Pasteur

1. Vakcinacija protiv pneumokoknih infekcija - Pneumo 23

- Mr. sc.med.dr Ilija Rosić, stručni saradnik

2. Vakcinacija protiv gripa Vaxigrip Vakcinacija protiv hepatitisa B - Euvax B

- Prim. dr Tomislav Radulović, GZZZ Beograd

29. 10. 2004. g.

1. Rana dijagnostika, terapija, praćenje i preživljavanje bolesnika sa karcinomom štitaste žlezde, i

2. Korist scintimamografije u dijagnostici i praćenju bolesnika sa tumorom dojke

- Prim. dr se. med. Milica Malešević-Aleksić, naučni saradnik Instituta za onkologiju Sremska Kamenica

4. 11. 2004. g.

Okružna podružnica SLD Leskovac i ZDRAVLJE Actavis companv.

1. Promocija knjige "Radiološka dijagnostika bolesti debelog creva" Prof. dr Tomislava Jovanovića, Medicinski fakultet u Prištini

2. Perkutana vertebroplastika

- Prof. dr Petar Bošnjaković, Medicinski fakultet u Nišu

3. "ZDRAVLJE" Actavis companv u terapiji osteoporoze

- Mr. sc. med. dr Tatjana Sokolović, menadžer za osteoporozu

23. 11. 2004. g.

Okružna podružnica SLD u Leskovcu i ZDRAVLJE Actavis company: Ulkusna bolest u fokusu - od RANISAN-a do LESUX-a

1. Mesto i značaj antisekretornih lekova i bizmuta u terapiji oboljenja gornjeg segmenta gastrointestinalnog trakta

- Doc. dr Aleksandar Nagorni

2. Preporuke za prevenciju i lečenje ulkusne bolesti želuca i duodenuma izazvane nesteroidnim antiinflamatornim lekovima

- Prim. dr sc. med. Saša Grgov

26. 11. 2004. g.

Okružna podružnica SLD u Leskovcu i PFIZER.

1. Statini u akutnom koronarnom sindromu
 - Prim. dr sc. med. Miodrag Damjanović
2. Stop aterosklerozi! Statini za svakoga i za-
uvek?
 - Akademik prof. dr Miodrag Ostojić

17. 12. 2004. g.

1. Klinički pristup sindromu vaskulitisa
 - Ass. mr sc. med. dr Jovan Nedović, Institut
za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju srčanih i reumatskih bolesnika, Niška Banja

23. 12. 2004. g.

1. Krivična dela u vezi sa obavljanjem lekar-
ske delatnosti
 - Prof. dr Slobodan Savić, Medicinski fakul-
tet Beograd, Institut za sudsku medicinu

24. 12. 2004. g.

1. Upotreba vitamina C u dermatologiji i me-
dicini
 - Prof.dr Milenko Stanojević, Klinika za ko-
žne i venerične bolesti, Niš
2. Klinički aspekti AIDS-a
 - Dr Bojana Spasić, ZC Leskovac

28. 12. 2004. g.

1. Predstavljanje nacionalnog vodiča za leče-
nje akutnog ishemičnog moždanog udara
 - Dr Vladan Marinković i Dr Zoran Tomić,
Zdravstveni centar Leskovac

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, stomatologije i srodnih medicinskih grana, stručne radove, prethodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehnika, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske radove po pozivu, radove sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i abstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu i pravilima "Ujedinjenih zahteva za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima" ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") izmenjeno četvrto izdanje od 1993. godine izdatih od Internacionalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa ("International Committee of Medical Journal Editors") objavljenih u časopisu JAMA (1993; 269:2282–2286) i Srpski arhiv za celokupno lekarstvo u vidu posebnog izdanja sa preovodom 1995. godine.

Svi poslani radovi moraju biti napisani po uputstvu, a radovi koji nisu po uputstvu vraćaju se autorima na usaglašavanje pre pristupanju recenziji. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti. O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga uređivačkog odbora. Glavni urednik zadržava pravo da uz prihvaćeni rad štampa po pozivu pribavljene komentare istaknutih stručnjaka iz odgovarajuće oblasti.

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

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

Za kucanje rada može se koristiti obična ili električna pisaća mašina sa novom plastičnom trakom, ili se rad može štampati sa računara na matričnom ili laserskom štampaču. Uz rad se prilažu dve kopije celokupnog rada. Rad se kuca sa duplim proredom, na jednoj strani papira formata A4. Slobodna margina sa leve strane

mora biti 5 cm, a sa desne 1 cm. Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane u gornjem desnom uglu. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom kao i legende za ilustracije.

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

Naslovna strana sadrži:

- a) naslov rada koji mora da bude kratak i informativan,
- b) ime, srednje slovo i prezime svakog autora i njegovo najveće akademsko zvanje,
- c) naziv odeljenja i institucije,
- d) naziv institucije kojoj pripada svaki koautor
- e) ime i adresa autora odgovornog za korespondenciju
- f) izvor finansiranja ili pomoć i prilozi za izradu rada.

Rezime i ključne reči: Rezime se nalazi na drugoj stranici i ne sme da prelazi 150 reči. Sadrži opis problema, cilj rada, primenjene metode, rezultate (statistička slučajnost) i glavne zaključke. Ispod rezimea navesti 3–5 ključnih reči koje se koriste, što olakšava indeksiranje rada.

Tekst rada: Nije neophodno, ali je uobičajeno da rad ima podnaslove: uvod, metode, rezultati i diskusija. Druge vrste radova kao što su prikazi slučajeva, revijski radovi, urednički i uvodni radovi, mogu imati druge forme. Od navedene forme može se odstupiti i autorima se preporučuje da se konsultuju sa urednicima i glavnim urednikom.

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

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

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

Rezultati: Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimi-

rati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

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

Zahvalnice: Pored određenih mesta u radu (fusnota na naslovnoj strani, dodatak) odaju se u slučajevima: a) saradnje i pomoć u autorstvu i pripremi rada, kao što je opšta pomoć od šefova i rukovodilaca odeljenja i institucija, b) tehnička pomoć, c) finansijska i druge materijalne pomoći i dr.

Reference: Reference se numerišu redosledom pojavljivanja u tekstu arapskim brojevima, a u popisu literature (reference) se pod tim rednim brojem citiraju autori. Način citiranja se obavlja prema zahtevima za pisanje tekstova u biomedicinskim časopisima prema uputstvu u Index Medicusu. Jugoslavenski časopisi koji se ne indeksiraju i Index Medicusu, skraćuju se na osnovu liste skraćenih naslova jugoslovenskih serijskih publikacija. U popisu citirane literature navoditi sve autore ako ih ima i do 6, a ako ih je više od 6, navesti prvih šest, za ostale staviti "et al." Treba izbegavati upotrebu abstrakta kao referencu, nepublikovana istraživanja i personalne komunikacije.

Primeri citiranja referenci

Standardni rad iz časopisa: Nemlander A, Soots A, von Willebrand E, Husberg B, Hayry P. Redistribution of renal allograft-responding leucocytes during rejection. J Exp Med 1982; 156:1087-100.

Nikolić A, Banić M. Paroksizmalni torticollis u razvojnem dobu. Med Pregl 1989; 42(4):99-101.

Knjige: Nossal GJV, Ada GL. Antigens, lymphoid cells and the immune response. New York: Academic Press; 1971.

Stefanović S. Hematologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989.

Poglavlje iz knjiga: Levo Y, Pick AI, Frohlichmen R. Predominance of type Bence Jones proteins in patients with both amyloidosis and plasma cell dyscrasias. In: Wegwilius O, Pasternak A, editors. Amyloidosis. New York: Academic Press; 1976.p. 291-7.

Magistarske i doktorske teze: Yousself NM. School adjustment of children with congenital

heart disease (dissertation). Pittsburg (PA): Univ. Of Pittsburg, 1988.

Adamov Z. Efekti dugotrajne ekspozicije živi (doktorska disertacija). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 1984.

Ostali i drugi publikovani materijali pri navođenju, videti u datom uputstvu za reference "Ujednačenih zahteva za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima" (JAMA 1993; 269: 2282-2286. ili N Engl J Med 1997; 336:309-15) srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2002;130(7-8):293.

Ilustracije: Ilustracije i slike moraju biti profesionalnog kvaliteta. Slati originalne ilustracije, grafikone u kontrastnoj crno-beloj tehnici i dve jasne Xerox kopije. Mogu se slati kompjuterom generisani grafikoni. Koriste se opšte prihvaćeni simboli. Veličina grafikona ili crteža ne treba da prelazi polovinu A4 formata, a maksimalno veličina može biti do A4. Legende za crteže i grafikone pisati na posebnom papiru.

Slati samo crno-bele fotografije (9x12 ili 18x12cm), ne treba ih savijati, niti pisati nešto na poledjini i spajati. Na poledjini slike lepi se papir sa podacima: redni broj slike, ime prvog autora, oznaka gornje strane, (strelica naviše). Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Tabele se šalju na posebnim listovima, sadrže jedan naslov i obeležavaju se arapskim brojevima po redosledu pojavljivanja u tekstu. Skraćnice u tabeli se definišu u fusnoti. Legende za ilustracije se štampaju na posebnom listu sa duplim proredom i arapskim brojem ilustracije.

Obrada tekstova na računaru: tekstove unositi u Word-u, WordPad-u ili tekst editoru latiničnim pismom i memorisati u *.doc i *.txt formatu zapisa. Skenirani materijal uraditi na 200 dpi veličine do 10 cm.

Glavnom uredniku se podnosi originalno kućani rad i dve kopije teksta sa dva primerka ilustracija. Rad može biti dostavljen i na disketi. Svi rezimeji treba da budu prevedeni na engleski jezik. Svaki rad podnet na štampu mora da ispunjava sve uslove navedene u prethodnom uputstvu. Radovi koji ne budu pripremljeni po navedenom uputstvu neće biti razmatrani za štampu. Rad se šalje poštom, u koverti odgovarajuće veličine, bez presavijanja. Rukopisi se ne vraćaju. Autori treba da poseduju kopije rada koji šalju.

Radove slati na adresu:

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

Biblioteka Podružnice SLD

Ul. Svetozara Markovića br. 116