

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU ISSN 0352-4825





Šifra koja čuva srce!



- Smanjuje rizik od moždanog i srčanog udara
- Sprečava slepljivanje i nagomilavanje krvnih pločica (trombocita)
- Sprečava nastajanje krvnih ugrušaka (tromba)
 - inhibicija agregacije trombocita
- Za prevenciju tromboembolije posle operacije na krvnom sudu ili hirurške intervencije

Obavezno konsultujte Vašeg lekara pre nego što prvi put primenite ovaj lek.

Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo!
O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama
na lek posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.

svako dobro  **Hemofarm**
član STADA grupe

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 ČU OVU
ZAKLETU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM
MOĆIMA I SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI
OČUVATI...

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
Vladimir Marković
Miomir Prokopović**

Uređivački odbor:

**Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radomir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Tomislav Tasić,
Đorđe Cekić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Vidica Popović-Cakić,
Marija Davidović,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Nenad Zdravković,
Goran Mladenov**

Redakcijski kolegijum:

**Dragan Krasić (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Slobodan Obradović (Kragujevac)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjić (Niš)
Milenko Uglješić (Beograd)
Stojanka Arsić (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miodrag Damjanović (Niš)
Radmilo Janković (Niš)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Desimir Mladenović (Niš)
Željko Miković (Beograd)
Jovica Hadži-Đokić (Beograd)
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)
Dejan Petrović (Kragujevac)**

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Štampa: **SVEN - Niš**
Tiraž: 300

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

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs i sldle@open.telekom.rs

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

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

1. MALT limfom tvrdog i mekog nepca

Hard and soft palate MALT lymphoma

Milan Mihajlović, D. Krasić, M. Zarev,
A. Ćosić, P. Radović, I. Đokić-Igić

7. Gojaznost kod dijabetičara tip 2 na insulinskoj terapiji u Vojvodini

Obesity in type 2 diabetics on insulin
therapy in Vojvodina

Danijela Karamarković,
G. Dolić, M. Karamarković

14. Fibrilacija pretkomora - naša iskustva u dijagnostici i lečenju

Atrial fibrillation - our experience in
diagnostic and treatment

Goran Cvetanović, S. Milutinović

18. Metabolički dizbalans kod pacijenata na terapiji Olanzapinom

Metabolic imbalance in patients treated
with Olanzapine

Goran Tojaga

24. Agranulocitoza kao komplikacija medikamentne terapije hipertireoidizma - prikaz slučaja

Agranulocytosis as komplikacija medical
treatment of hyperthyroidism
- a case report

Goran T. Cvetanović, M. D. Živković

29. Uloga esencijalnog mikronutrijenta cinka u regulaciji lipidnog statusa i telesne težine gojaznih osoba

Role of essential micronutrients zinc in
regulation lipid and body weight of obese
persons

Besim Bilalović, E. J. Antić, R. Maksimović

ODABRANI RADOVI

THE CHOSEN SUBJECT

36. Salpingitis - histerosalpingografska prezentacija

Salpingitis - hysterosalpingographical
presentation

Rade R. Babić, S. Babić,
A. Marjanović, N. Babić

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

MALT LIMFOM TVRDOG I MEKOG NEPCA

Milan Mihajlović, D. Krasić, M. Zarev, A. Ćosić, P. Radović, I. Đokić-Igić

Služba za maksilofacijalnu hirurgiju, Klinika za stomatologiju Niš

SAŽETAK

Uvod. Prvi put opisani pre tri decenije od strane Isaacson-a i Wright-a, prema SZO klasifikaciji limfoma iz 2008. godine, MALT limfomi su označeni kao ekstranodusni non-Hodžkin limfomi porekla od B ćelija, niskog stepena maligniteta. Ova vrsta limfoma vodi poreklo od B-limfocita, marginalne zone reaktivnih limfnih folikula i karakteriše se hiperplazijom i kolonizacijom plazmocitnih, centrocitoidnih i monocitoidnih ćelija, infiltracijom interfolikularnih i perifolikularnih delova intersticijuma, kao i invazijom epitelnih struktura u limfoidnim ćelijama, stvarajući patognomonične limfoepitelne lezije MALT limfoma.

Prikaz bolesnika. Prikazan je slučaj bolesnice starosti 53 godine sa MALT limfomom tvrdog i mekog noca, alveolarnog nastavka gornje vilice i nazofaringsa, koja je podvrgnuta hirurškoj intervenciji i hemioterapiji. Nakon ekscizije tumefakta, učinjena je fiksacija u 10% rastvoru formaldehida. U cilju verifikacije limfoepitelijalne lezije, parafinski preseci patohistološkog preparata bojeni su klasičnom, histohemijskom i imunohistohemijskom metodom, uz korišćenje monoklonskih antitela za B- i T-ćelijske limfome. Po završenoj hemioterapiji bolesnica je podvrgnuta redovnim kontrolama na kojima recidiv nije registrovan naredne tri godine.

Zaključak. MALT limfom je retka neoplazma u predelu glave i vrata, najčešće zahvata parotidnu pljuvačnu žlezdu, ali i štitnu žlezdu, strukture Waldeyer-ovog prstena, adenekse oka kao i male pljuvačne žlezde. U opisanom slučaju imao je spor klinički tok, bez znakova deseminacije bolesti. Terapija je bila hirurška, praćena adjuvantnom hemioterapijom.

Ključne reči: MALT, limfom, neoplazme; hirurgija; imunohistohemija; hemioterapija; radioterapija.

SUMMARY

Introduction. First described three decades ago by Isaacson and Wright, according to the WHO classification of lymphoma in 2008. MALT lymphomas are classified as extranodal marginal zone non-Hodgkin's lymphoma of B cell origin, low-grade malignancy. This type of lymphoma originates from B- lymphocytes, marginal zone of reactive lymph follicles and it's characterized by both hyperplasia and colonization of plasmocytic, centrocytoid and monocytoid cells, by the infiltration of interfollicular and parafollicular parts of interstitium, as well as by the invasion of clusters of neoplastic lymphoid cells of the glandular epithelium, forming the pathognomic lymphoepithelial MALT lymphoma lesions.

Case report. In this article we present a female aged 53 with MALT lymphoma of soft and hard palate, alveolar process of the maxilla and nasopharynx, which is subjected to surgical intervention and chemotherapy. After extirpation, tumefaction underwent fixation in 10% formaldehyde. In order to verify the lymphoepithelial lesions, paraffin section blocks were stained by routine histochemical and an immunohistochemical method by using monoclonal antibodies for both B-cell and T-cell lymphomas. Upon completion of chemotherapy patient underwent regular checks on which relapse is not registered in a follow up of three years.

Conclusion. MALT lymphoma is a rare neoplasm in the head and neck, most commonly affecting the parotid salivary gland, but also a thyroid gland, structures of Waldeyer's lymphatic ring, orbita, eye adnexa, minor salivary glands etc. In the present case lymphoma had a slow clinical course, with no signs of disease deseminatation. The surgical therapy was accompanied by adjuvant chemotherapy.

Key words: MALT, lymphoma, neoplasms, surgery, immunohistochemistry, chemotherapy, radiotherapy.

Uvod

Koncept MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) limfoma prvi put su predstavili Isaacson i Wright 1983. godine.¹ Opisali su dva slučaja gastrointestinalnog limfoma koji je histološki vodio poreklo od difuznog neinkapsuliranog tkiva sluzokože (MALT) želudca. Godinu dana kasnije limfomi slične histologije su registrovani ekstraintestinalno kod istih pacijenata. REAL (Revised European-American Lymphoma) kla-

sifikacija iz 1994. godine prvi put ih opisuje kao poseban oblik limfoma, dok su prema važećoj SZO klasifikaciji iz 2008. godine svrstani u grupu B-limfoma marginalne zone, koju čine splenični, nodusni i ekstranodusni (MALT). Nakon 30 godina kliničkih ispitivanja, MALT limfomi su danas označeni kao poseban podtip B ćelijskih limfoma - Ekstranodusni non-Hodžkin limfomi marginalne zone B-limfocita.

MALT limfomi predstavljaju grupu neoplazmi sa sličnim kliničkim, patološkim, molekularnim i imunološkim karakteristikama, koje se ra-

Adresa autora: **dr Milan Mihajlović**, Služba za maksilofacijalnu hirurgiju, Klinika za stomatologiju Niš

zvijaju na polju postojeće dugotrajne limfoidne proliferacije na različitim područjima mukoze.

Limfno tkivo iz koga potiču MALT limfomi može imati primarnu lokalizaciju na mestu nastanka (Waldeyer-ov limfatični prsten, Peyer-ove ploče) ili je posledica nagomilavanja limfoidnog tkiva kao rezultat autominuih oboljenja ili hroničnih infekcija (Epstein Barr virus, HIV, Hepatitis C virus, Chlamydia psittaci, Borrelia burgdorferi, Helicobacter pylori, Hashimoto thireoiditis, Sindroma Sjögren). Pacijenti koji boluju od sicca sindroma imaju povećan rizik i do 6% godišnje od nastanka B ćelijskog limfoma, uključujući i MALT limfom. Kumulativni rizik od razvoja limfoma kreće se od 3.4% u prvih 5 godina bolesti, do 9.8% ukoliko bolest traje 15 godina.²

Histološki posmatrano MALT limfomi su heterogeni, i obuhvataju citološki spektrom centrocitoidnih, preko manjih limfoidnih do monocitoidnih ćelija. Važna karakteristika je prisustvo limfoepitelijalnih lezija, koje se formiraju invazijom tkiva agregatima limfoidnih ćelija. Imunohistohemijski svi MALT limfomi dele iste citološke karakteristike i imunofenotip marginalne zone B ćelija (CD20+, CD21+, CD35+, IgM+, IgD-), ali nedostaju CD5, CD10 CD23, što je važno za razlikovanje od drugih non-Hodgkin limfoma (NHL).³ Pozitivna ekspresija CD5 uglavnom je vezana za negastrične oblike i pokazuje veću tendenciju diseminacije oboljenja.⁴ Na molekularnom nivou karakteristične su tri recipročne translokacije t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), and t(14;18)(q32;q21).

Ova vrsta limfoma čini 7-8% svih NHL. Najčešća lokalizacija je gastrointestinalni trakt 50%, respiratorni trakt 10%, glava i vrat 10% i drugi organi 30% (bubrezi, urogenitalni trakt, jetra, dojka, pancreas). U maksilofacijalnoj regiji najčešće je zahvaćena parotidna žlezda, potom strukture Valdejerovog prstena, ali i pljuvačne žlezde, štitna žlezda, gingiva, pod usne duplje, nepce, očna duplja, sinusi, dura.⁵ U fazi dijagnoze najčešće je zahvaćen samo odgovarajući organ, dok je zahvatanje drugih organa posledica diseminacije bolesti.

Najčešće se javljaju u periodu od 3 do 5 decenije života i to češće kod žena. Povezani su sa pojedinim genetskim malformacijama te je tako trizomija 3 hromozoma (3q27) prisutna u 60% slučajeva.⁶

U periodu od 2003. do 2013. godine u našoj ustanovi postavljena je dijagnoza MALT limfoma kod 14 pacijenata. Od toga je kod 6 pacijenata parotidna žlezda bila zahvaćena jednostrano, kod dvoje obostrano, u dva slučaja primarna lokalizacija bila je obrazna regija, dok su kod dve pacijentkinje hirurški tretirani limfomi mekog i tvrdog nepca.

Prikaz bolesnika

Novembra meseca 2011. godine u klinici je hospitalizovana bolesnica, 53 godine stara, radi hirurškog lečenja tumefakta u predelu tvrdog i mekog nepca, alveolarnog nastavka gornje vilice i nazofaringsa sa leve strane. Poslednjih 16 godina lečena je od strane reumatologa zbog dokazanog Sjogrenovog sindroma, kortikosteroidima i nesteroidnim antiinflamatornim lekovima. Anamnestički su dobijeni podaci o redovno regulisanoj hipertenziji više godina unazad, negirala je ranije hirurške intervencije u opštoj anesteziji.

Nastanak tumefakta na granici tvrdog i mekog nepca sa leve strane promera ispod 1cm, primetila je septembra 2011. godine. Promena je postepeno uvećavala volumen, šireći se ka zubnom nastavku gornje vilice, mekom nepcu i jezično nepčanom luku levostrano. U to vreme negira prisustvo bolova, otoka niti pojačanu sekrecije iz leve nozdrve. Javila se maksilofacijalnom hirurgu novembra 2011. godine, te je nakon uvida u MSCT viscerokranijuma konstatovan tumefakt u pomenutoj regiji i indikovao je hirurški tretman tumefakcije.

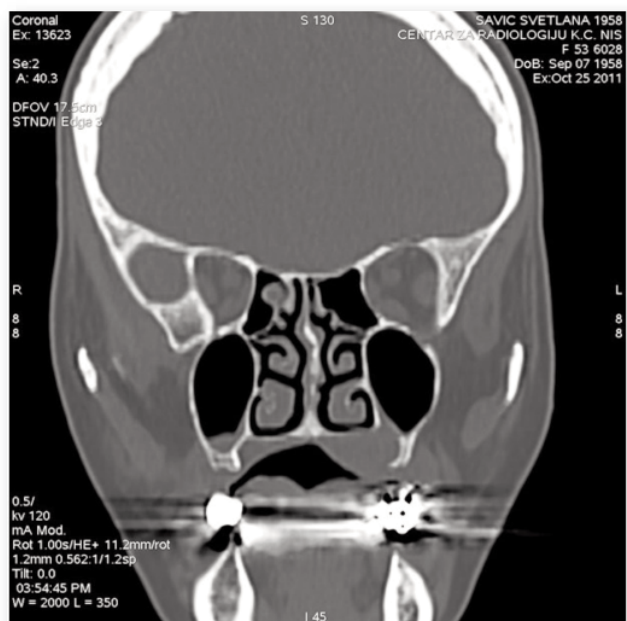
Nakon ambulatne pripreme hospitalizovana je novembra 2011. godine. Kliničkim pregledom konstatovan je tumefakt promera 15 x 20 mm u predelu tvrdog i mekog nepca sa leve strane, koji lateralno zahvata i deo bezubog alveolarnog nastavka gornje vilice, medijalno ne dopirući do sredine nepce i prominira oko 5 mm nad okolnim predelom. Posteriorno ponire ka

mekom nepcu i nepčanojezičnom luku iste strane te delimično prodire i u nazofarings. Mukoza nad promenom bila je normalnih karakteristika bez inflamacije i ulceracija. Palpatorno tumefakt je jasno ograničen, tvrd, konzistentan, polupokretan i bezbolan.

Otvaranje usta kod bolesnice bilo je u granicama normale, atrofično izmenjena sluzokoža obraza i jezika sa prisutnim ragadama. Parcijalna bezubost u vilicama i sindrom suvih usta. Prisutan keratokonjunktivit obostrano. Parotidne pljuvačne žlezde obostrano difuzno uvećane, grublje građe, bezbone.



Slika 1.



Slika 2.

MSCT nalaz potvrđuje klinički i dodatno ukazuje na lokalnu destrukciju kosti gornje vilice bez prodora u nosnu šupljinu i maksilarni sinus sa leve strane. Zastojni maksilarni sinuzit desnostrano (slike 1,2 i 3).



Slika 3.

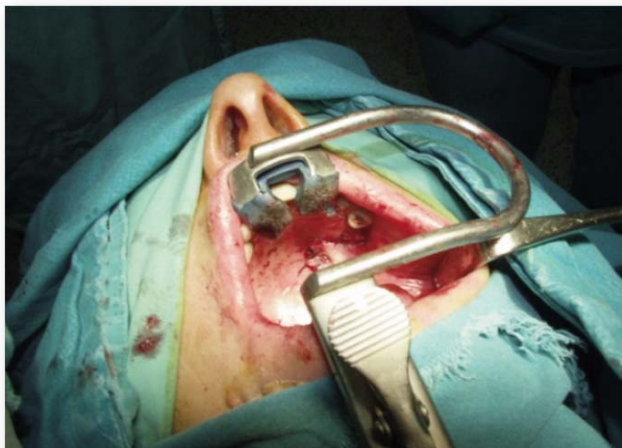
Operativno lečenje činila je ekstirpacija tumefakcije mekog i tvrdog nepca, alveolarnog nastavka maksile i nazofaringsa sa leve strane i rekonstrukcija defekta lokalnim sluzokožno mišićnim režnjem. Na slikama 4. i 5. prikazan je nalaz pre i nakon hirurške intervencije.



Slika 4.

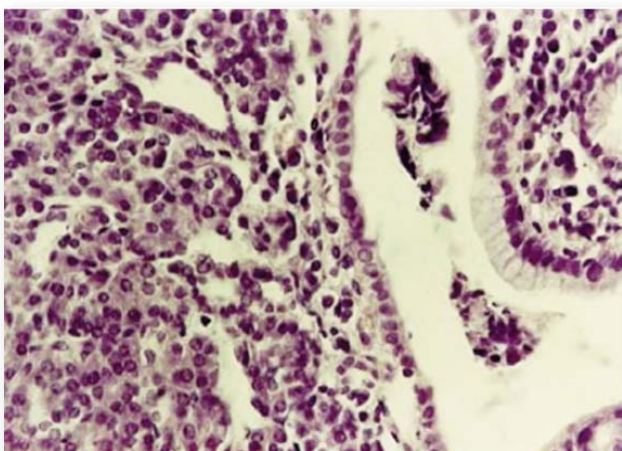
Tkivni isecci fiksirani su u 10% formalinu i rutinski obrađeni za mikroskopsku analizu. Bojenja tkivnih preseka izvršena su hematoksilinom i eozinom, kao i imunohistohemijskom

LSAB+kit tehnikom. Korišćena su primarna antitela: CD20 (za B-ćelijske limfome), CD45Ro (za T-ćelijske limfome), CD5 (za Mantle cell limfome), CD10 (za folikularne limfome) i panCitokeratin (za imunohistohemijsku verifikaciju limfoepitelne tkivne lezije).



Slika 5.

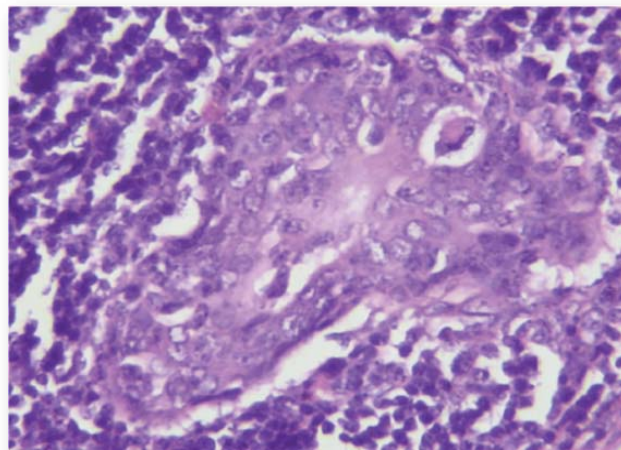
Patohistološke karakteristike ukazale su na perivaskularni i periduktalni infiltrat, koji je formirao prave limfne folikule sa germinativnim centrima. Hiperplastični pokrovni epitel duktusa izazivao je njihovu opstrukciju. Parenhim je bio atrofičan uz manja i veća polja onkocitne degeneracije, lipomatozu i fibrozu. Izrazita hiperplazija cetrocitoidnih, momnocitoidnih i ređe plazmocitoidnih ćelija, uz infiltraciju strome i germinativnih centara (slike 6 i 7).



Slika 6. Cistična dilatacija duktusa i gust infiltrat od hiperplastičnih plazmocita

Nakon završenih ispitivanja postavljena je patohistološka dijagnoza: Sialoadenitis lymphoepithelialis vergens ad MALT type lymphoma

(Extranodal Non-Hodgkin lymphoma of MALT type). Prisutna je monoklonalnost kapa lanaca molekula antitela.



Slika 7. Invazija cetrocitičnih ćelija i formiranje limfoepitelijalne lezije

Bolesnica je potom prikazana Konzilijumu za mešovitu patologiju KC Niš na kome je odlučeno da se sprovede postoperativna hemioterapija. U periodu od februara do juna 2012. godine primila je osam ciklusa hemioterapije po CHOP protokolu uz dobru subjektivnu toleranciju. Redovno kontrolisana od strane hematologa i maksilofacijalnog hirurga naredih godinu i po dana, bez znakova recidiva i diseminacije bolesti.

Diskusija

MALT limfomi čine 8% svih slučajeva non-Hodžkinovog limfoma, uz predominantnu lokalizaciju u želudcu. Van gastrointestinalnog trakta mogu da nastanu na različitim mestima, kao što su pljuvačne žlezde, respiratorni trakt, tiroidna žlezda, dojka, koža, bubreg, jetra, tvrdo nepce i paranazalni sinusi. MALT limfomi pljuvačnih žlezda čine 2.5 do 4.5% svih neoplazmi pljuvačnih žlezda, pri čemu je najčešće zahvaćena parotidna žlezda.

Maligni limfomi usne duplje su retki i čine 3.5% svih oralnih neoplazmi.⁷ Oko 20% NHL nastaju u mekim tkivima nepca.⁸

Najčešće se manifestuju kao lokalizovani oblici bolesti, sa oskudnom kliničkom slikom, pretežno kod odraslih bolesnika u šestoj deceniji života, češće kod žena, kao u opisanom slučaju. U direktnoj su vezi sa postojanjem hroničnih infla-

macija i autoimunih bolesti. To su najčešće neoplazme kod pacijenata sa Sjogrenvim sindromom. Iako je put od hroničnog zapaljenja do nastanka malignog limfoma višestepeni proces koji još uvek nije u potpunosti razjašnjen, postoji sve više dokaza da hronična stimulacija od strane egzoantigena i autoantigena ima suštinsku ulogu u limfoproliferaciji vezanu za sicca sindrom.⁹ Pacijenti koji boluju od LESA (Lymphoepithelial sialoadenitis) i SS (sicca sindroma) imaju visok rizik od razvoja MALT limfoma.¹⁰

Patohistološke karakteristike MALT limfoma predstavlja prisustvo limfoidnih folikula i difuzna infiltracija limfocita koji okupiraju perifernu zonu. Glandulni epitel je multifokalno infiltriran i razoren diskretnim agregatima limfoidnih ćelija, što je poznato kao limfoepitelna lezija. One su patognomonične za dijagnozu MALT limfoma i u ovom trenutku, kada nema specifičnog imunohistohemijskog markera za njegovu dijagnozu, ove lezije predstavljaju najvažniju dijagnostičku kariku.

Kojima et al. opisuju dva šablona nastanka primarnog intraoralnog MALT limfoma. Prvi šablon karakteriše umerena folikularna kolonizacija i prisustvo limfoepitelijalnih lezija. Kod drugog oblika kolonizacija je mnogo izraženija, te se stvara slika nalik folikularnom limfomu.¹¹ Histopatološka razlika između reaktivnog limfoidnog infiltrata i MALT limfoma može biti teška. Vega et al. navode da je razvoj limfoma u direktnoj vezi sa veličinom infiltrata.¹²

MALT limfom se može dijagnostikovati patohistološkom analizom nakon biopsije promene. Inciziona biopsija tumorske lezije parotidne žlezde je kontraindikovana zbog rizika od rasejavanja tumorskih ćelija, kao i zbog eventualne lezije facijalisa i stvaranja salivarne fistule. Po navodima Stewart - a i sar. može doći do insuflacije neadekvatnog materijala, što može dovesti do nemogućnosti postavljanja patohistološke dijagnoze, a u boljem slučaju do nemogućnosti klasifikacije stepena malignosti promene, a samim tim i terapijske procedure.

MALT limfomi su stadirani prema Ann Arbor klasifikaciji u IV stadijuma. Kod stadijuma I i II (low grade MALT) indikovana je hirurška ter-

apija u kombinaciji sa subsekventnom radioterapijom, kod prisutnih znakova stadijuma III i IV neophodna je hemoterapija. Pacijenti sa limfomima nodalne lokalizacije su najčešće podvrgavani lokalnoj radioterapiji, dok se u slučajevima prisutnih ektranodalnih limfoma primenjuje hirurška terapija. Opisani su slučajevi spontane regresije biopsiranog MALT limfoma tvrdog nepca, razvijenog na polju dokazanog Sjogrenovog sindroma. U opisanom slučaju bolesnica je podvrgnuta hirurškom lečenju, nakon čega je sprovedena hemioterapija.

Zaključak

MALT limfom je redak tumor pljuvačnih žlezda, sa najčešćom lokalizacijom u parotidnoj žlezdi. U konkretnom slučaju primarna lokalizacija je meko i tvrdo nepce. Imao je spor klinički tok, bez diseminacije bolesti. Dijagnoza, postavljena patohistološki, potvrđena je imunohistohemijski. Hirurška terapija bila je praćena adjuvantnom hemioterapijom.

Literatura

1. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52(8): 1410-6.
2. Klusmann JP, Guntinas-Lichius O, Heilig B, Wagner M, Jungehülsing M, Michel O. Sjögren syndrome and bilateral MALT lymphoma of the parotid gland; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10463116> 1999; 47(7):637-41.
3. Routsias John G. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: An update on the pathogenesis and treatment; *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Volume 43, Issue 2, October 2013, Pages 178-186.
4. Jaso J, Chen L, Li S, et al. CD5-positive mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a clinicopathologic study of 14 cases. *Hum Pathol*. 2012 Sep; 43(9):1436-43.
5. Casanova E.R. Parotid gland non-hodgkin lymphoma – malt type. Clinical case. Molecular analysis. Faculty of biologic science, Chile, 2005.
6. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue. *Blood* 1995; 85(8): 2000-4.
7. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorski M. Characterisation of oral et paraoral malignant Lymphoma: A population-based review of 361 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2001;92: 519-25.
8. Kemp S, Gallagher G, Kabani S, Noonan V, Hara C. Oral non-Hodgkin's lymphoma: review of the litera-

- ture and World Health organization classification with reference to 40 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2008;105:194 -1.
9. Yokoyama T, Miyazawa K, Otawa M, Kawakubo K, Kuriyama Y, Serizawa H, Mukai K, Ohyashiki K. Spontaneous regression of MALT lymphoma of the hard palate accompanied by Sjögren syndrome *Rinsho Ketsueki*. 2003 Jul;44(7):468-70.
 10. Agale SV, D'Costa GF, Hastak MS, Shedge RT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the salivary gland: a spectrum of lymphoepithelial sialadenitis, low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with transformation to high-grade lymphoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010 Apr-Jun;53(2):364-7.
 11. Kojima et al: Histopathological variant of primary Mucosa- associated lymphoid tissue lymphoma of the oral cavity: *Pathol Oncol Res* 2007; 13(4): 245-9.
 12. Vega P, Lin F, Medeiros J. Extraoral lymphomas of the head and neck. *Ann Diag Pathol*, 2005; 9: 340-50.

GOJAZNOST KOD DIJABETIČARA TIP 2 NA INSULINSKOJ TERAPIJI U VOJVODINI

Danijela Karamarković¹, G. Dolić², M. Karamarković³

¹. Specijalna bolnica Merkur Vrnjačka banja

². Dom zdravlja Leskovac

³. Student medicinskog fakulteta u Beogradu

SAŽETAK

Uvod: Gojaznost je bolest koja je udružena sa dijabetesom tipa 2 što potvrđuje i podatak da 80-90% dijabetičara tipa 2 gojazno. Cilj ovog istraživanja bio je da se ispituju karakteristike dijabetičara tip 2 na insulinskoj terapiji koji su iz Vojvodine. Metode istraživanja: ispitivanje je sprovedeno u grupi od 231 ispitanika obolelih od dijabetesa tip 2 na insulinskoj terapiji iz Vojvodine koji su bili u okviru desetodnevnog edukativnog programa u Specijalnoj bolnici "Merkur" Vrnjačka Banja u periodu januar-februar 2009. godine. Evaluirani su sledeći parametri: trajanje dijabetesa i insulinske terapije (god); antropometrijski: stepen uhranjenosti (body mass index (BMI) u kg/m²), raspodela masnog tkiva (OS-obim struka u cm) i metabolički: glikoregulacija (glikemija našte u 7h, postprandijalno -10h u mmol/l i HbA1c u %) trigliceridi (Tg) u mmol/l, kao i insulinska terapija (humani insulin i analozi). Rezultati su statistički obradjeni. Stepenn korelacije je procenjen po Spirmanu. Rezultati istraživanja: U grupi je bilo 49,4% osoba muškog pola (M) i 50,6% osoba ženskog pola (Ž) starosti od 35-80 godina. Prosečno trajanje šećerne bolesti bilo je 12,7 godina kod M i 15,2 kod Ž; trajanje insulinske terapije bilo je 5,62 godine kod M i 5,89 godina kod Ž; BMI ≤ 24,9 kg/m² imalo je 15,2% ispitanika; BMI od 25-29,9 kg/m² imalo je 41,5% ispitanika i BMI ≥ 30kg/m² imalo je 43,3% ispitanika. Kod muškaraca OS < od 94 cm imalo je 20,3%; OS od 94-102 cm imalo je 26,3% i OS>102 cm imalo je 53,4%. Kod žena OS < 80 cm imalo je 4,3%; OS 80-88 cm imalo je 11,1% i OS> 88 cm imalo je 84,6%. Glikoregulacija: Glikemija našte: <6,0mmol/l imalo je 13,5%; ≥ 6,0 mmol/l imalo je 86,5% ispitanika, a postprandijalnu glikemiju: < 7,5 mmol/l imalo je 20,4% ispitanika, dok je njih 81% imalo postprandijalnu glikemiju > 7,5 mmol/l. Što se tiče HbA1c; HbA1c < 7,0% imalo je 2,1% ispitanika, dok je HbA1c≥7,0% bio kod 97,9% ispitanika. Tg>1,7 mmol/l (hipetrigliceridemiju) je imalo 54,98 % ispitanika. Na terapiji humanim insulinima bilo je 73,2% ispitanika i primalo je prosečnu dozu od 30,1 IJ, a analoge insulina primalo je 26,8% ispitanika u prosečnoj dozi od 12,9 IJ. Zaključak: Gojaznost je bolest koja je udružena sa dijabetesom tip 2. Abdominalna gojaznost je izraženija kod žena u Vojvodini. Nađena je značajna povezanost BMI sa dozom insulina kao i sa vrednostima Tg.

Ključne reči: *dijabetes, insulinoterapija, gojaznost, Vojvodina*

SUMMARY

Introduction: Obesity is a disease that is associated with type 2 diabetes as evidenced by the fact that 80-90% of type 2 diabetics are overweight. Objective of this study was to examine the characteristics of type 2 diabetics on insulin therapy who are from Vojvodina.

Research methods: examination was conducted in a group of 231 patients suffering from type 2 diabetes on insulin therapy from Vojvodina who were within the ten-day educational program in the Special Hospital "Merkur" Vrnjačka Banja in the period from January-February 2009. The following parameters were evaluated: the duration of diabetes and insulin therapy (in years); Anthropometric: the BMI (body mass index (BMI) in kg/ m²), the distribution of adipose tissue (OS-waist in cm) and metabolic: glycemic control (fasting glucose in 7h, postprandial -10H in mmol/ l and HbA1c in%) triglycerides (Tg) in mmol/ l, as well as insulin treatment (human insulin and analogues). The results were statistically processed. The degree of correlation was estimated by Spearman. Research results: The group consisted of 49.4% males (M) and 50.6% of females (F) aged 35-80 years. The average duration of diabetes was 12.7 years for M and 15.2 for F; duration of insulin therapy was 5.62 years for M and 5.89 years for F; BMI ≤ 24.9 kg/ m² had 15.2% of the respondents; BMI of 25-29.9 kg/m² had 41.5% of the respondents and BMI ≥ 30kg/ m² had 43.3% of the respondents. In men OS < 94 cm had 20,3%; OS from 94-102 cm had 26,3% and OS > 102 cm had 53,4%. In women OS < 80 cm had 4,3%; OS 80-88 cm had 11,1% i OS> 88 cm had 84,6%. Glycoregulation: Fasting glucose: <6,0mmol/l had 13,5%; ≥ 6,0 mmol/l had 86,5% of respondents, and postprandial glycemia: <7,5 mmol/l had 20,4% of respondents, while 81% of them had postprandial glycemia > 7,5 mmol/l. Regarding HbA1c; HbA1c<7,0% had 2.1% of the respondents, while HbA1c≥7,0% was at 97.9% of respondents. Tg>1,7 mmol/l (Hypertriglyceridemia) had 54.98% of the respondents. On therapy human insulin was 73.2% of respondents, and were receiving an average dose of 30.1 IU, and the insulin analogues were receiving 26.8% of the average dose of 12.9 IU. Conclusion: Obesity is a disease that is associated with type 2 diabetes. Abdominal obesity is more prevalent among women in Vojvodina. Significant correlation between BMI with a dose of insulin, as well as with the values of Tg was detected.

Keywords: *diabetes, insulin therapy, obesity, Vojvodina*

Uvod

Kod bolesnika koji su genetski predisponirani, tip 2 djabetesa najčešće nastaje sa progresivnom gojaznošću, posebno sa pojavom visceralne ili ektopične gojaznosti po svojoj distribuciji.

Diabetes mellitus predstavlja jedan od najčešćih problema sa kojim će se susretati lekari u 21. veku. Oko 90% svih slučajeva pripada dijabetesu tipa 2 i pretpostavljena ekspozicija bolesti se može pripisati delom populaciji koja stari i povećanju prevalencije gojaznosti i sedatarnog načina života.

Gojaznost je oboljenje koje se karakteriše uvećanjem masne mase tela u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja niza komplikacija.¹

Usvajajući ovu definiciju kao opšteprihvaćenu, Svetska zdravstvena organizacija jasno je istakla razliku gojaznosti od drugih oboljenja koja prati uvećanje telesne mase, s obzirom da uvećanjem masne mase dolazi do razvoja čitavog niza komplikacija. Često uvećanje telesne mase podrazumeva uvećanje masne mase, međutim primenom savremenih postupaka za određivanje telesne kompozicije, uočena su određena odstupanja. Kod sportista poput: bodibildera, rvača, vaterpolista i drugih uvećana telesna masa nije nastala na račun masne mase već mišićne mase, pa se oni ne mogu klasifikovati kao gojazni. Slična situacija je kod pacijenata sa generalizovanim edemima, ascitesom, anasarkom, u kojih telesna masa raste na račun nakupljanja telesnih tečnosti i oni se ne mogu smatrati gojznim. Dakle, gojaznost predstavlja uvećanje telesne mase isključivo na račun masne mase.

U odraslih osoba, gojaznost je definisana kao $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$.² Komitet eksperata Svetske zdravstvene organizacije kritički je ocenio ranije korišćene metode i preporučio izračunavanje indeksa telesne mase (BMI) kao najpovoljniji za ocenu stanja uhranjenosti i gojaznosti. Međutim u izvesnim stanjima indeks telesne mase ima određena ograničenja, odnosno neprihvatljiv je kod dece u fazi rasta i razvoja, kod trudnica i do-

jilja, kao i kod osoba kod kojih postoji razvijena muskulatura (bilderi, atlete...), kao i kod osoba sa deformitetom kičme (skolioza, kifoza...) gde se visina ne može tačno izmeriti.

Komitet eksperata Svetske zdravstvene organizacije kritički je ocenio ranije korišćene metode i preporučio izračunavanje indeksa telesne mase (BMI) kao najpovoljniji za ocenu stanja uhranjenosti i gojaznosti. Abdominalna gojaznost udružena je sa metaboličkim i kardiovaskularnim bolestima, a može se proceniti merenjem obima struka.^{3,4} Ona govori o distribuciji masnog tkiva, tj. veličini intraabdominalnog masnog tkiva odgovornog za pojavu insulinske rezistencije i pre svega metaboličkih komplikacija. Žene sa obimom struka $>80 \text{ cm}$ imaju povećan rizik a $>88 \text{ cm}$ jako povećan rizik od komplikacija na kardiovaskularnom sistemu; muškarci sa obimom struka $>94 \text{ cm}$ imaju povećan rizik, a $>102 \text{ cm}$ jako povećan rizik od komplikacija na kardiovaskularnom sistemu.

Svi bolesnici sa indeksom telesne mase manjim od 40.0 kg/m^2 trebalo bi da izmere i obim struka jer on sam ili udružen sa povišenim BMI predstavlja faktor rizika. Osobe koje imaju preko 40.0 kg/m^2 ne moraju da mere obim struka jer je njihov zdravstveni rizik već ekstremno visok.⁵

Poslednjih godina, naročito u industrijski visoko razvijenim zemljama gojaznost pokazuje tendenciju stalnog porasta, u nekim područjima je od 20-40 %, a u nekim i preko 50% odraslog stanovništva. Smatra se da ako tendencija rasta broja gojaznih nastavi tempom kao do sada, u SAD 2030. godine biće 100% gojaznog stanovništva.^{6,7}

U našoj zemlji gojaznost poprima karakteristike masovne metaboličke bolesti s ozbiljnim perkusijama na opšte zdravstveno stanje.

Po poslednjim istraživanjima koje je objavio IZZS iz 2000. godine, epidemiološki podaci za našu zemlju su sledeći:

„Više od polovine odraslog stanovništva Srbije (54%) ima problem prekomerne uhranjenosti (predgojaznost i gojaznost), pri čemu je 36,7% odraslih predgojazno, dok je 17,3% go-

jazno. Najveću ukupnu prevalencu (pregojaznost+gojaznost) ima Vojvodina (58,5%). Prosečna vrednost BMI u populaciji odraslog stanovništva Srbije je $26 \pm 4,74 \text{ kg/m}^2$. U ruralnim predelima je nešto viši prosečan BMI od $26,3 \pm 4,93 \text{ kg/m}^2$ u odnosu na urbane gde je $25,8 \pm 4,61 \text{ kg/m}^2$.

Cilj rada

Ovog istraživanja bio je da se ispituju karakteristike dijabetičara tip 2 na insulinskoj terapiji koji su iz Vojvodine.

Metodologija rada

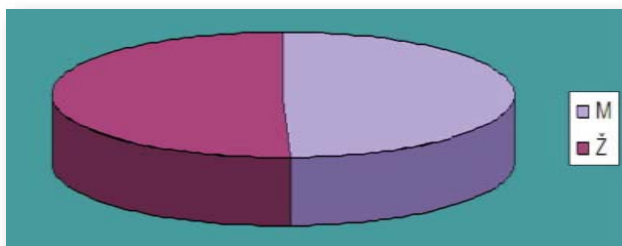
Ispitivanje je sprovedeno u grupi od 231 ispitanika, obolelih od dijabetesa tip 2 na insulinskoj terapiji iz Vojvodine koji su bili u okviru desetodnevno edukativnog programa u Specijalnoj bolnici "Merkur" Vrnjačka Banja u periodu januar-februar 2009. godine.

Evaluirani su sledeći parametri:

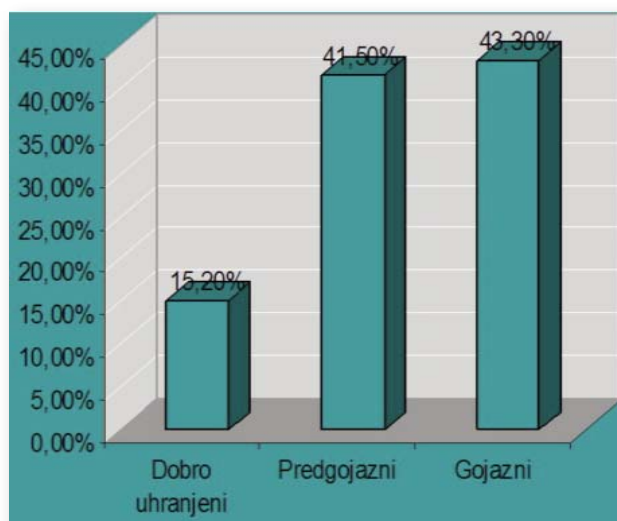
- trajanje dijabetesa i insulinske terapije (god);
- antropometrijski: stepen uhranjenosti (body mass index (BMI) u kg/m^2),
- raspodela masnog tkiva (OS-obim struka u cm) i metabolički:
- glikoregulacija (glikemija našte u 7h, postprandijalno -10h u mmol/l i HbA1c u %)
- trigliceridi (Tg) u mmol/l, kao i insulinska terapija (humani insulin ii analozi).

Rezultati su statistički obradjeni. Stepenu korelacije je procenjen po Spirmanu.

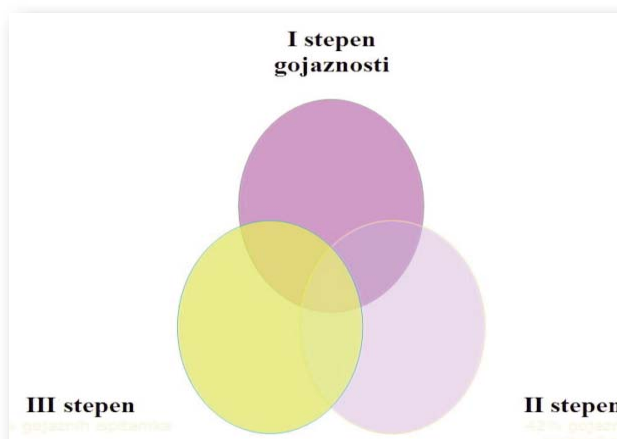
Rezultati



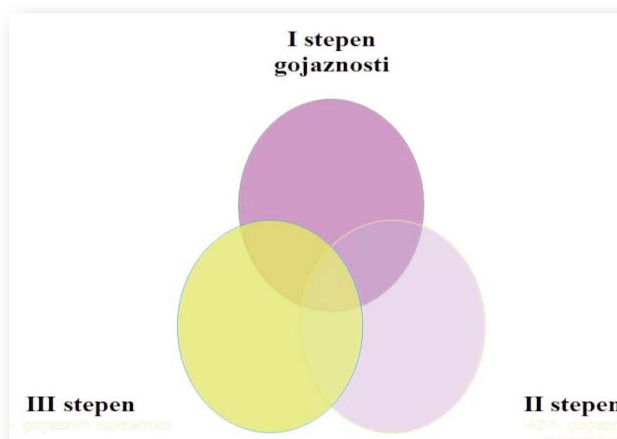
Grafikon 1. Struktura ispitanika prema polu: Muškaraca je bilo 49,4% a žena 50,6%



Grafikon 2. Struktura ispitanika prema stepenu uhranjenosti



Grafikon 3. Distribucija gojaznih pacijenata prema stepenu gojaznosti: I stepen 53%; II stepen 42% ; III Stepenu 4% ispitanika



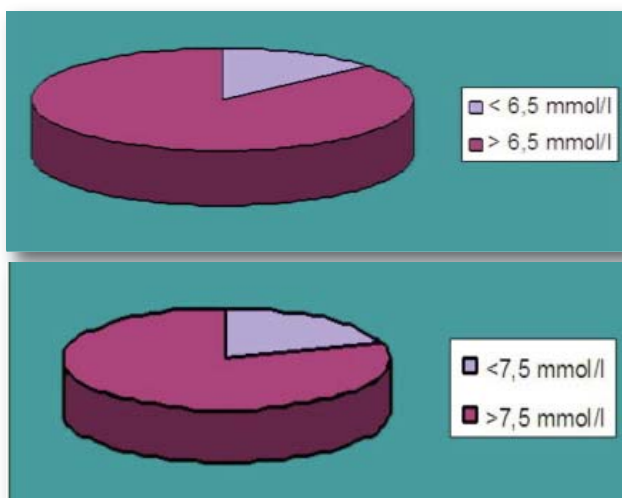
Grafikon 4. Distribucija obima struka prema stepenu rizika kod muškaraca i žena
muškarci:
20,3% nizak st.; 26,3% povišen;
53,3% visok;
žene:
4,3 nizak; 11,1 povišen i 84,6% visok stepen.

Tabela 1. Spirmanova korelacija koja pokazuje da na 0,01 nivou statističke značajnosti BMI je povezan sa dozom insulina i visinom Tg

Correlations			bmi	ukdozadol	ukdozaodl	ukdozaiaodl	ukdozaiaodl	hba1c	tg
Spearman's rho	bmi	Correlation	1.000	.218**	.135*	-.118	-.144*	-.083	.175**
		Coefficient							
		Sig. (2-tailed)		.001	.040	.075	.029	.220	.008
		N	231	231	231	231	231	218	226
	ukdozadol	Correlation	.218**	1.000	.429**	-.750**	-.599**	-.007	.032
		Coefficient							
		Sig. (2-tailed)	.001		.000	.000	.000	.920	.634
		N	231	231	231	231	231	218	226
	ukdozaodl	Correlation	.135*	.429**	1.000	-.337**	-.447**	-.279**	-.089
		Coefficient							
		Sig. (2-tailed)	.040	.000		.000	.000	.000	.184
		N	231	231	231	231	231	218	226
	ukdozaiaodl	Correlation	-.118	-.750**	-.337**	1.000	.825**	.066	-.025
		Coefficient							
		Sig. (2-tailed)	.075	.000	.000		.000	.331	.704
		N	231	231	231	231	231	218	226
	ukdozaiaodl	Correlation	-.144*	-.599**	-.447**	.825**	1.000	.159*	.050
		Coefficient							
		Sig. (2-tailed)	.029	.000	.000	.000		.019	.450
		N	231	231	231	231	231	218	226
	hba1c	Correlation	-.083	-.007	-.279**	.066	.159*	1.000	.218**
		Coefficient							
		Sig. (2-tailed)	.220	.920	.000	.331	.019		.001
		N	218	218	218	218	218	218	216
	tg	Correlation	.175**	.032	-.089	-.025	.050	.218**	1.000
		Coefficient							
		Sig. (2-tailed)	.008	.634	.184	.704	.450	.001	
		N	226	226	226	226	226	216	226

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

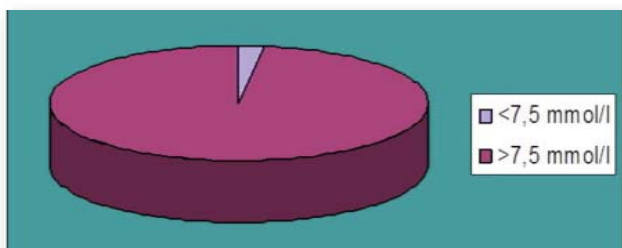
* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Grafikon 5. Glikoregulacija u odnosu na glikemiju našte i postprandijalno

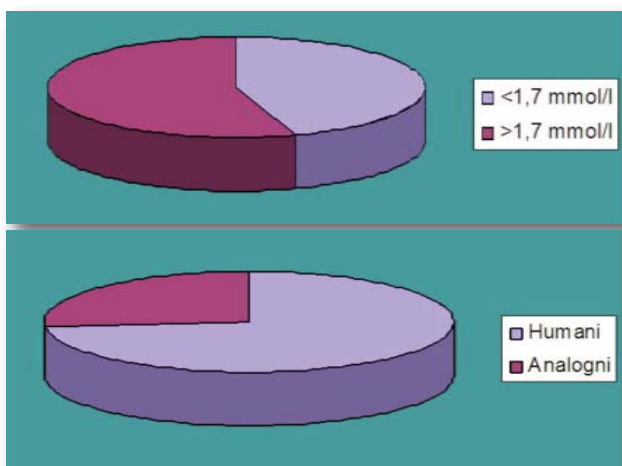
Glikoregulacija našte: < 6,5 mmol/l imalo je 13,5% pacijenata; > 6,5 mmol/l imalo je 86,5% pacijenata

Postprandijalna glikemija: < 7,5 mmol/l imalo je 20,4 % pacijenata ; > 7,5 mmol/l imalo je 79,6 % pacijenata



Grafikon 6. Glikoregulacija kod pacijenata u odnosu na HbA1c

Samo 2,1 % pacijenata imalo je HbA1c < 7,5% ili brojčano to je 5 pacijenata, dok 226 pacijenata ili 97,6% imalo je HbA1c > 7,5%.



Grafikon 7. Struktura pacijenata prema visini TG i vrsti insulinoterapije

Diskusija

Tip 2 šećerne bolesti je heterogeni sindrom koji se karakteriše abnormalnostima u metabolizmu ugljenih hidrata i masti. Uzroci ovog sindroma su multifaktorijalni i uključuju kako genetske, tako i elemente uticaja perifernih tkiva (mišića, jetre, masnog tkiva, pankreasa).

Većina bolesnika sa dijabetesom tipa 2 su gojazne osobe sa visceralnom gojaznošću, tako da se smatra da masno tkivo igra ključnu ulogu u patogenezi tipa 2 šećerne bolesti. Predominantna hipoteza kojom se navedena veza pokušava da objasni jeste, tzv. portalno/visceralna hipoteza koja poklanja pažnju ključnoj ulozi slobodnih masnih kiselina (SMK), ali se u posljednje vreme pojavljuju još dve nove hipoteze koje govore o sindromu ektopičnog masnog tkiva (deponovanju triglicerida u mišiće, jetru, pankreasne ćelije) i masnom tkivu kao endokrinom organu (u kome se proizvode metabolički aktivni hormoni i peptidi – adipocitokini, kao što su leptin, adiponektin, TNF –alfa, rezistin, koji su umešani u nastanak insulinske rezistencije i moguću disfunkciju beta ćelije.^{8,9} Ove dve hipoteze predstavljaju osnovu za ispitivanje anatomije opasne veze koja postoji između gojaznosti i dijabetesa tip 2, kao i osnovu za istraživanje o toksičnom delovanju spoljne sredine (tzv. obezogeni sredina) i rizik za nastajanje dijabetesa tipa 2.

Tip 2 dijabetesa je metaboličko oboljenje koje je uzrokovano defektnom sekrecijom insulina i insulinskom rezistencijom.¹⁰ Što se tiče genetike, tip 2 dijabetesa je poligenetski poremećaj koji se karakteriše multiplim biohemijskim defektima, koji uključuju transkripcione, translacione i posttranslacione abnormalnosti.¹¹ Do sada su razjašnjeni poremećaji na nivou transkripcije i posttranslacione, dok su na nivou translacione još nerazjašnjeni. Nedavno je učinjen korak u smislu razumevanja preopterećenja endoplazmatskog retikuluma sa neomotanim proteinima, što je doprinelo daljem razjašnjenju mehanizma koji dovodi do iscrpljenja pankreasnih beta ćelija. Tu se očekuje identifikacija veze u patogenezi popuštanja beta ćelija u uslovima hiperinsulinemije, hiperglikemije i dugotrajne terapije preparatima sulfonil ureje.

Kod bolesnika koji imaju genetsku predispoziciju za ispoljavanje dijabetesa tipa 2, bolest nastaje sa progresivnom gojaznošću, posebno sa pojavom visceralne ili ektopične gojaznosti po svojoj distribuciji.

U patogenezi dijabetesa tipa 2 veoma je važno prepoznati abnormalni metabolizam ugljenih hidrata, koji započinje veoma rano i traje dugo vremena, pre nego što bolesnik ispuni klasične kriterijume za hiperglikemiju kojima definišemo postojenje dijabetesa tipa 2. U toku tog perioda osobe su izložene povećanom riziku za razvoj kardiovaskularnih oboljenja. Tip 2 dijabetesa je karakterisan hiperinsulinemijom našte, insulinskom rezistencijom i oštećenim oslobađanjem insulina, tj. redukovanom prvom fazom oslobađanja insulina i sniženom masom insulinskog pulsa.

Bliska udruženost između epidemije gojaznosti koja se trenutno odvija širom sveta i razvoja insulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 su ukazale na ključnu ulogu koju ima gojaznost u patogenezi ova dva poremećaja.¹² U poslednje vreme vrše se brojna istraživanja čiji je cilj davanje doprinosa razjašnjenju mehanizma nastanka ova dva poremećaja. Među novim saznanjima je i to da masno tkivo nije samo depo masti u kome je energija deponovana u vidu triglicerida, već istovremeno služi kao važan sekretorni organ, iz koga se oslobađaju brojni peptidi citokini i faktori komplementa u cirkulaciji. Sekretacija ovih činilaca je oštećena povećanjem gojaznosti i u zavisnosti od rasporeda masnog tkiva. Visceralno ili intraabdominalno masno tkivo ima posebno neželjene efekte u poređenju sa subkutanom perifernim masnim tkivom, koje je manje patogeno.¹² Neželjeni efekti ekcesivnog oslobađanja lipida označeno je kao lipidna toksičnost¹³, po analogiji sa glikoznom toksičnošću, koja podrazumeva negativan efekat hiperglikemije na glikozom izazvanu sekreciju insulina iz beta ćelije pankreasa kod bolesnika sa šećernom bolešću.¹⁴

Važan terapijski vodič za redukciju TM kod pacijenata sa dijabetom tipa 2 je da koriste hranu sa manje masti i više vlakana i imaju manju šansu za gojaznost u dijabetesu.¹⁵⁻¹⁷

Rezultati 3 meta analiza pokazuju da je gubitak težine sa niskomasnom dijetom proporcionalan procentu redukcije unosa masti. U Breyovoj meta analizi⁹ koja je obuhvatila 28 kliničkih istraživanja, ocenjeno je da redukcija od 10% energetske unosa iz masti (npr. sa 30% na 20%) je povezana sa gubitkom TM od 6g/dan.

Dve velike prospektivne studije: Finska Diabetes Prevention Study⁷ i US Diabetes Prevention Program⁶ rađene su kod osoba koje imaju povišenu glikemiju našte ili smanjenu glikoznu toleranciju. Primenjene su dijetne sa smanjenim unosom masti i povećanim unosom vlakana uz fizičku aktivnost i pokazano je da su izgubili više težine ili kg od drugih u kontrolnoj grupi, kao i da su 58% manje ispoljili dijabetom u odnosu na kontrolnu grupu.

Rezultati u ovom istraživanju se slažu sa gore navedenim studijama.

Zaključak

Gojaznost je bolest koja je udružena sa dijabetom tip 2. Abdominalna gojaznost je izražena kod žena u Vojvodini. Nađena je značajna povezanost BMI sa dozom insulina kao i sa vrednostima triglicerida.

Literatura:

1. Obesity, Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO, Consultation on Obesity, Geneva 1997;9-12.
2. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000
3. Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen Y-Di: Relationship between glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32:52-55.
4. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al: The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794
5. Herman ME, et al.: The importance of postprandial glucose to treatment outcomes in patients with type 2 diabetes. *Manag Care Interface* 2001;14: 63-9.
6. Stokić Edita Gojaznost je bolest koja se leči Monografija, Novi Sad, 2004
7. Must A, Spadano J, Coakley EH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-1529.

8. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol.* 1990; 132: 501-513
9. Scheen A.J.: Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg* 2003;58:335-341.
10. Saltiel A.R., Kahn C.R.: Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414: 799-806.
11. Shi Y., Tylor S.I., Tan S., Sonenberg N.: When Translation Meets Metabolism: Multiple Links to Diabetes. *Endocrine Reviews* 2003;24: 91-101.
12. Goldstein B.J.: Insulin resistance: From Bening to type 2 Diabetes Mellitus. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 (Suppl 6): S3-S10.
13. Shulman G.I.: Cellular mechanism of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176.
14. De Fronzo R.A.: Patogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1998;5: 177-269.
15. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, Czyzyk A, De Acosto GM, Fuller JH. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO nutritional study. *Diabetes Care* 1983; 6 (4):361-9
16. Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WHM, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1545-52.
17. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr* 1998;68:1157-73.

FIBRILACIJA PRETKOMORA - NAŠA ISKUSTVA U DIJAGNOSTICI I LEČENJU

Goran Cvetanović, S. Milutinović

Kardiološko odeljenje, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Uvod. Fibrilacija pretkomora (FP) je najčešća dugotrajna srčana aritmija. Procenjuje se da 1 do 2% populacije odraslih boluje od ove aritmije. Učestalost raste i dobija epidemijske razmere u starijoj populaciji. FP je udružena sa petostrukim povećanjem rizika za moždani udar a trostrukim povećanjem srčane insuficijencije. Lečenje FP podrazumeva: lečenje aritmije i prevenciju tromboembolijskih komplikacija. U lečenju aritmije postoje dva pristupa: kontrola ritma i kontrola srčane frekvencije (SF).

Cilj. Cilj istraživanja je bio da se ispituju osnovne kliničke karakteristike bolesnika sa FP i lečenje kod tih ispitanika.

Metod. Istraživanjem je obuhvaćeno 30 bolesnika sa FP. Istraživanje je sprovedeno na Kardiološkom odeljenju Opšte bolnice u Leskovcu kod hospitalno lečenih bolesnika. Obuhvaćeni su bolesnici sa različitim tipovima FP i različitim komorbiditetima. Kod svih bolesnika je urađen kardiološki i (transtorakalni ehokardiografski) TTE pregled, kod nekih i 24 - h Holter EKG-a i hormoni štitaste žlezde.

Rezultati. Istraživanjem je obuhvaćeno 30 bolesnika sa FP: 70% muškaraca i 30% žena. Prosečna starost bolesnika je bila $67,5 \pm 13,1$ godina. Starijih bolesnika od 71 godine, je bilo 15 (50%). Starijih bolesnika od 61 godine je bilo 23 (76,7%). Veličina leve komore je bila $5,4 \pm 0,8$ cm, veličina leve pretkomore je bila $4,7 \pm 0,9$ cm. EF, merena po Teicholzu, je bila $51,2 \pm 12,5\%$. U lečenju je kod 43,3% ispitanika primenjena kontrola ritma i svi su uspešno konvertovani u sin ritam. To su uglavnom bili bolesnici sa prvi put registrovanom FP ili sa paroksizmalnom FP. Kod 56,7% ispitanika je primenjena kontrola SF, jer se radilo u starijim ljudima, koji imaju permanentni ili persistentni oblik FP. Kod njih su bili prisutni i komorbiditeti. Oralna antikoagulantna terapija, antagonisti vitamina K, je primenjena kod 73,3% bolesnika.

Zaključak. Bolesnici sa FP, sa našeg odeljenja, su uglavnom bili stariji ljudi i u većem procentu muškaraci. Ehokardiografski je registrovana normalna veličina leve komore, blago umanjena EF i povećana leva pretkomora. Kontrola ritma je primenjena kod 43,3% ispitanika a kontrola srčane frekvencije kod 56,7%. Oralna antikoagulantna terapija je primenjena kod 73,3% ispitanika.

Ključne reci: Fibrilacija pretkomora, kontrola ritma, kontrola srčane frekvencije, oralna antikoagulantna terapija.

SUMMARY

Introduction. Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia. It is estimated that 1-2% of adult population suffered of this arrhythmia. The prevalence is rising and become epidemic in elderly population. AF is associated with five-fold risk of stroke and a three-fold incidence of congestive heart failure. Treatment of AF includes: treatment of arrhythmia and prevention of thrombo-embolic complications. Treatment of arrhythmia have two possibility: rhythm control and rate control.

The aim. The aim of the research was to investigate basic clinical characteristics of patients with AF and treatment of this patients.

Methods. Investigation included 30 patients with AF. Investigation is made in Cardiology Departement of General hospital in Leskovac under hospitalised patients. Patient were with different type of AF and different comorbidity. Cardilogic and (transthoracic echocardiografic) TTE examination were made in all patients, 24-h Holter ECG and thyroid gland hormones were made in some patients.

Results. Investigation included 30 patients with AF: 70% male and 30% female. Average age was $67,5 \pm 13,1$. Elderly patients, with more than 71 years, were 15 (50%). Elderly patients, with more than 61 years, were 23 (76,6%). Left ventricular size was $5,4 \pm 0,8$ cm, left atrial size was $4,7 \pm 0,9$ cm. EF, made by Teicholz, was $51,2 \pm 12,5\%$. Rhythm control was made in 43,3% patients and they were all succesfully converted to sinus rhythm. This patients had for the first time registered AF and paroxysmal AF. Rate control was made in 56,7% patients, because they were elderly, they had permanent or persistent type of AF. They also had comorbidity. Oral anticoagulant therapy, vitamin K antagonists, were prescribed in 73,3 % patients.

Conclusion. Patient with AF, from our departement, were almost elderly and male in bigger percent. Echocardiografic examination has shown normal left ventricular size, slitty decreased EF and increased left atrial size. Rhythm control was made in 43,3% patients and rate control in 56,7% patients. Oral anticoagulant therapy was prescribed in 73,3% patients.

Key words. Atrial fibrillation, rhythm control, rate control, oral anticoagulant therapy.

Uvod

Fibrilacija pretkomora (FP) je najčešća dugotrajna srčana aritmija. Procenjuje se da 1-2% populacije odraslih boluje od ove aritmije.¹ Učestalost raste i dobija epidemijske razmere u starijoj populaciji kod kojih je učestalost veća.² Zbog toga se FP i zove „aritmija milenijuma“. Ako se ovakav trend nastavi, broj obolelih će se udvostručiti za 50 godina. Kod bolesnika sa FP pet puta je povećan rizik za trombo-embolijski moždani udar, tri puta za razvoj srčane insuficijencije i povećan je mortalitet. Lečenje FP podrazumeva: lečenje aritmije i prevenciju trombo-embolijskih komplikacija.³ U lečenju aritmije postoje dva pristupa: kontrola ritma i kontrola srčane frekvencije (SF).⁴ Kod starijih, FP je udružena sa povećanim mortalitetom i povećanom incidencijom moždanog udara, srčane insuficijencije i demencije. Mortalitet, na godišnjem nivou je 11,5% kod starijih od 75 godina dok je svega 3,7% kod mlađih od 75 godina.⁵

Cilj rada

Cilj istraživanja je bio da se ispituju osnovne kliničke i ehokardiografske karakteristike bolesnika sa FP i analizira lečenje kod tih ispitanika.

Metode rada

Istraživanjem je obuhvaćeno 30 bolesnika sa FP. Istraživanje je sprovedeno na Kardiološkom odeljenju Opšte bolnice u Leskovcu kod hospitalno lečenih bolesnika. Obuhvaćeni su bolesnici sa različitim tipovima FP i različitim komorbiditetima. Kod svih bolesnika je urađen kardiološki i TTE pregled prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju.⁶ Kod nekih bolesnika je urađen i 24 h Holter EKG-a i hornoni štitaste žlezde.

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 30 bolesnika sa FP: 21 (70%) muškaraca i 9 (30%) žena. Prosečna starost bolesnika je bila $67,5 \pm 13,1$ godina (tabela 1).

Starosna struktura ispitanika je bila sledeća: grupi starijih bolesnika, koji su imali više od 71

godine, je pripadalo 15 bolesnika, što čini 50% naših ispitanika. Grupi starijih od 61 godine je pripadalo 23 bolesnika, što čini 76,7% naših ispitanika (tabela 2).

Tabela 1. Kliničke karakteristike bolesnika sa fibrilacijom pretkomora

	Bolesnici sa fibrilacijom pretkomora
Godine	$67,6 \pm 13,1$
Muškarci (%)	21 (70%)
Žene (%)	9 (30%)
Srčana frekvencija (udara/minut)	$95,5 \pm 29,6$

Tabela 2. Starosna struktura ispitanika sa fibrilacijom pretkomora

Bolesnici sa fibrilacijom pretkomore					
40 g. <	41-50 g.	51-60 g.	61-70 g.	71-80 g.	>80 g.
2	3	2	8	12	3
6,7%	10%	6,7%	26,7%	40%	10%

Veličina LK, merena iz parasternalnog uzdužnog preseka u M modu, je bila $5,4 \pm 0,8$ cm, veličina LP je bila $4,7 \pm 0,9$ cm. EF, merena po Teicholzu, je bila $51,2 \pm 12,5\%$ (tabela 3).

Tabela 3. Ehokardiografske karakteristike bolesnika sa fibrilacijom pretkomora

	Bolesnici sa fibrilacijom pretkomora
Leva pretkomora (mm)	47 ± 9
Leva komora (mm)	54 ± 8
Ejekciona frakcija (%)	$51,2 \pm 12,5\%$

U lečenju je kod 13 (43,3%) ispitanika primenjena kontrola ritma i svi su uspešno konvertovani u sin ritam. To su uglavnom bili bolesnici sa prvi put registrovanom FP ili sa paroksizalnom FP. Kod 17 (56,7%) ispitanika je primenjena kontrola SF jer se radilo u starijim bolesnicima, koji imaju permanentni ili persistentni oblik FP. Kod njih su bili prisutni i komorbiditeti (tabela 4).

Tabela 4. Strategija lečenja bolesnika sa fibrilacijom pretkomora

	Bolesnici sa fibrilacijom pretkomora
Kontrola ritma (%)	13 (43,3%)
Kontrola srčane frekvencije (%)	17 (56,7%)

Oralna antikoagulantna terapija (OAT), antagonist vitamina K, je primenjena kod 22 (73,3%) bolesnika. Nismo imali bolesnike sa novima antikoagulantnim lekovima.

Diskusija

FP je najčešća dugotrajna srčana aritmija i veliki zdravstveni problem. Učestalost FP raste i dobija epidemijske razmere, naročito u populaciji starijih bolesnika. Starijih je sve više zbog boljih uslova života, bolje zdravstvene zaštite, boljeg lečenja i preživljavanja od akutnih kardiovaskularnih bolesti, kao što je akutni koronarni sindrom. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je mnogo veći broj obolelih među starijim od 60 godina (76,7%) i starijim od 70 godina (50%) što je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja.^{1,2,4,5,9}

Ehokardiografske karakteristike naših ispitanika su pokazale povećanje leve pretkomore na 47 ± 9 mm, što i jeste anatomski supstrat za haotičan nastanak mnogih električnih impulsa u levoj pretkomori. Leva komora je imala normalnu srednju vrednost 54 ± 8 mm i blago smanjenu srednju vrednost EF $51,2 \pm 12,5\%$, ali su to rezultati cele grupe u kojoj je bilo svih tipova FP.

Strategija lečenja je određivana za svakog bolesnika individualno. Kod bolesnika sa prvim atakom FP ili paroksizmalnim oblikom FP primenjivana je kontrola ritma, ustvari vršena je konverzija u sin ritam, najčešće amiodaronom ali i propafenonom. To su uglavnom bili mlađi ljudi sa očuvanom srčanom strukturom i uspeh je postignut kod 13 (43,3%) bolesnika.

Kod starijih bolesnika koji su imali strukturne abnormalnosti, kao na primer proširenu levu komoru i komorbiditete kao na primer srčanu insuficijenciju, valvularnu srčanu manu, dilatantnu kardiomiopatiju, primenjena je kontrola ritma. U tu svrhu su najčešće korišćeni beta blokatori i kardiotonični glikozidi i to kod 17 (56,7%) bolesnika.

Većina istraživača smatra da je kontrola ritma, onda kada je moguća, terapija izbora FP.^{1,2,4} Međutim, rezultati nekih studija, kao što je AFFIRM^{7,8} su pokazali da nema razlike u preživljavanju između bolesnika sa FP kod kojih je

primenjena kontrola ritma u odnosu na bolesnike sa kontrolom SF, pod uslovom da je primenjena i prevencija trombo-embolijskih komplikacija.

Prevenciju trombo-embolijskih komplikacija smo sprovedi kod 22 (73,3%) bolesnika i to primenom OAT, antagonistima vitamina K. To su lekovi koji blokiraju sintezu više vitamin K zavisiših faktora koagulacije (II, VII, IX i X), dugo su u upotrebi ali zahtevaju kontrolu INR-a, imaju produženo dejstvo i sporu eliminaciju, interakciju sa mnogim lekovima.^{4,9,10}

Prevencija trombo-embolijskih komplikacija je neophodna u lečenju bolesnika sa FP prema preporukama ESC iz 2012. godine.⁴ Antagonisti vitamina K pružaju zadovoljavajuću zaštitu bolesnicima od trombo-embolijskih komplikacija, a pre svega od moždanog udara. Antitrombocitni lekovi, aspirin sam ili u kombinaciji sa klopido-grelom, ne pružaju zadovoljavajuću antikoagulantnu zaštitu, ali povećavaju rizik od velikih krvarenja i ne mogu se davati kao zamena za antikoagulantnu terapiju.^{4,9,10}

Novi antikoagulantni lekovi: dabigatran, rivaroxaban i apixaban imaju drugačiji mehanizam dejstva. Dabigatran je direktni inhibitor trombina a rivaroxaban i apixaban su direktni inhibitori Xa faktora koagulacije. Oni su indikovani u prevenciji trombo-embolijskih komplikacija kod bolesnika sa ne-valvularnom FP, što znači da se ne mogu primenjivati kod bolesnika sa reumatskim srčanim manama i bolesnika sa veštačkim zaliscima. Ova grupa lekova ima mnogo prednosti jer imaju kraće dejstvo, jednostavno doziranje, ne zahtevaju kontrolu INR-a.^{3,4,11} Njihova upotreba je tek počela u našoj zemlji i ograničena je cenom tih lekova.

Zaključak

Bolesnici sa FP, lečeni na našem odeljenju, su u velikom procentu bili muškarci (70%) i uglavnom stariji (preko 61 godine je bilo 76,7% ispitanika, preko 71 godine 50% ispitanika). Ehokardiografski parametri su pokazali normalnu veličinu leve komore, blago umanjenu EF i povećanu levu pretkomoru. Kontrola ritma je primenjena kod 43,3% ispitanika, a kontrola SF

kod 56,7%. OAT je primenjena kod 73,3% ispitanika.

Literatura

1. Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of epidemiology of atrial fibrillation in regions: outside North America and Europe. *Chest*. 2012;142:1489-98.
2. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implication on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119-25.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patient who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 33:3719-47.
4. Camm AJ, Lip GYH, DE Caterina R, et al. 2012 focused update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Europace*. 2012;14:1385-1413.
5. Roalfe AK, Bryant TL, Davies MH, et al. A cross-sectional study of quality of life in an elderly population (75 years and over) with atrial fibrillation: secondary analysis of data from the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study. *Europace*. 2012; 14:1420-7.
6. Feigenbaum H. Echocardiography. Philadelphia. Fifth edition. Lee & Fabiger. 1994: 134-58.
7. Olshansky B, Resenfeld LE, Warner AJ, et al. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1201-8.
8. Chang MK, Shemansky L, Sherman DG, et al for the AFFIRM investigators. Functional study in rate versus rhythm control strategies for atrial fibrillation results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status sub-study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1891-9.
9. Aliot E, Breithardt G, Brugada J, Camm J, Lip GY, Vardas PE. Atrial Heart Rhythm Association; Stroke Alliance for Europe; World Health Federation. An international survey of physician and patient understanding, perception and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality. *Europace*. 2010 May; 12(5):626-33.
10. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischaemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005; 36:1115-19.
11. Wilson IG, Rajiv KP, Mrinal MP. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(5):495-511.

METABOLIČKI DIZBALANS KOD PACIJENATA NA TERAPIJI OLANZAPINOM

Goran Tojaga

Odeljenje dnevne psihijatrijske bolnice, Psihijatrijska služba, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Registrowanje pojava metaboličkog dizbalansa pri administraciji antipsihotika datira još od 1956. godine, a vrste i izraženost navedenih disbalansa variraju od neuroleptika do neuroleptika. Izraženi metabolički dizbalansi u delu nuz efekata (povećanja triglicerida holesterola, glukoze i telesne težine) pokazali su kroz višegodišnje praćenje u administraciji najviše nespecifični neuroleptici, čiji je reprezentativni predstavnik Olanzapin.

Cilj našeg rada bio je da u šestomesečnoj studiji sa pacijentima tretiranim Olanzapinom, a dokažemo prisustvo navedenih metaboličkih dizbalansa kako bi dobijene rezultate uporedili sa drugim studijama kod nas i u svetu.

Ispitanici i metode. Ova retrospektivna studija sprovedena je u Službi za psihijatriju Opšte bolnice Leskovac u vremenskom trajanju od 6 meseci. Grupa ispitanika sastojala se od 20 ispitanika heterogenih po polu, starosnoj dobi, obrazovanju i patologiji. Praćeni su parametri nivoa glukoze holesterola i triglicerida u krvi ispitanika kao i merenja telesne težine jednom mesečno.

Rezultati. Dobijene vrednosti pratećih parametara u krvi kao i prateća merenja telesne težine ukazuju da Olanzapin evidentno utiče na pojavu metaboličkih dizbalansa kroz povećanje nivoa glukoze holesterola i triglicerida u krvi kao i porast telesne težine.

Zaključak. Olanzapin počinje da daje metaboličke nuspojave tek u dozama od 5 mg pa naviše i to učestalije kod većih doza, dominantno kod ženskih pacijenata, što se najčešće odražava porastom telesne težine, porastom nivoa triglicerida i holesterola u krvi, a najmanje porastom glikemije. Rezultati naših istraživanja su u gotovo u svemu bili procentualno korelativni sa istraživanjima kolega EU osim za nešto viši skor porasta telesne težine koji je zabeležen u našem istraživanju.

Ključne reči: Olanzapin, glukoza, holesterol, trigliceridi, telesna težina, metabolički dizbalans.

SUMMARY

Phenomenon of metabolic imbalance according to the administration of antipsychotic drugs was registered in 1956. A kind and severity of those disbalance depends from one to the another neuroleptic. In a case to the adverse metabolic effects, but in a part of increasing triglycerides, cholesterol, glucose body weight showed most to nonspecific neither specific neuroleptics especially Olanzapine.

The aims of our study was that in the six monthly study of patients treated with olanzapine proved the presence of metabolic imbalance, and to compare these results to the results with other studies in our country and in the world.

Patients and Methods. This retrospective study was conducted in the Service of Psychiatry of the General Hospital in Leskovac duration of 6 months. Group of subjects consisted of 20 patients heterogeneous by gender, age, education and pathology. We follow levels of glucose, cholesterol and triglycerides in a blood of subjects and measurements of body weight once a month.

Results. Winning values associated parameters in the blood as well as supporting the measurement of body weight suggests that olanzapine evident influence on the occurrence metabolic imbalance affecting the increase of glucose levels of cholesterol and triglycerides in the blood as well as weight gain.

Conclusion Olanzapine provides metabolic side effects in doses of 5 mg and above, more frequent and more intense at higher doses, higher in female patients and is reflected in the increase in body weight increase levels of triglycerides and cholesterol in the blood and the least increase in glycemic levels. The results of our research are almost all were correlated with the percentage of EU research colleagues, except for a little more present record in increase in body weight with us.

Keywords: Olanzapine, glucose, cholesterol, triglycerides, body weight, metabolic imbalance.

Uvod

Prvi opisani slučajevi metaboličkih nuspojava antipsihotika potiču još iz 1956. godine kada su četiri godine nakon uvođenja prvog antipsihotika klorpromazina u terapiju, objavljeni podaci o pojavi hiperglikemije i glukozurije kod

prethodno euglikemičnih pacijenata koji su uzimali klorpromazin.

U isto vreme opisani su i slučajevi o slabijoj kontroli glikemije u dijabetičara koji su uzimali klorpromazin. Nakon isključivanja klorpromazina u opisanim slučajevima došlo je do normaliziranja glikemije, odnosno do uspostavljanja kontrole šećerne bolesti kakva je bila i pre uzimanja antipsihotika.

Adresa autora: dr med. Goran Tojaga, neuropsihijatar-psihoterapeut, šef Odeljenja dnevne psihijatrijske bolnice u Leskovcu.
E-mail: drgorantojaga@yahoo.com

Tabela 1. Pregled potencijala pojedinih antipsihotika za razvoj poremećaja metabolizma lipoproteina

Antipsychotic (generic name)	Potential for lipid disorder development	Daily therapeutic antipsychotic doses (mg)
Haloperidol	+	6-20
Flufenazine	+	1-20
Promazine	+	50-800
Levomepromazine	+	100-400
Zuclopentixol	-/+	10-75
Sulpiride	+	400-1200
Clozapine*	+++	50-500
Olanzapine*	+++	5-20
Ziprasidone*	-	80-160
Quetiapine*	+	300-600
Risperidone*	+	1-6
Sertindole*	++	12-20
Aripiprazole*	+	10-30

*A new generation antipsychotic

U studiji objavljenoj 2000. godine hiperinzulinemija je utvrđena kod 71% bolesnika sa shizofrenijom ili srodnim oblicima psihoza koji su lečeni olanzapinom u trajanju od prosečno 6 meseci. Kod troje ispitanika utvrđena je i hiperglikemija, što je ukazivalo na razvoj šećerne bolesti.

Druga svetska studija pokazala je da u 25 mesečnom lečenju Olanzapinom 44% bolesnika razvija hiperinzulinemiju sa ili bez hiperglikemije.

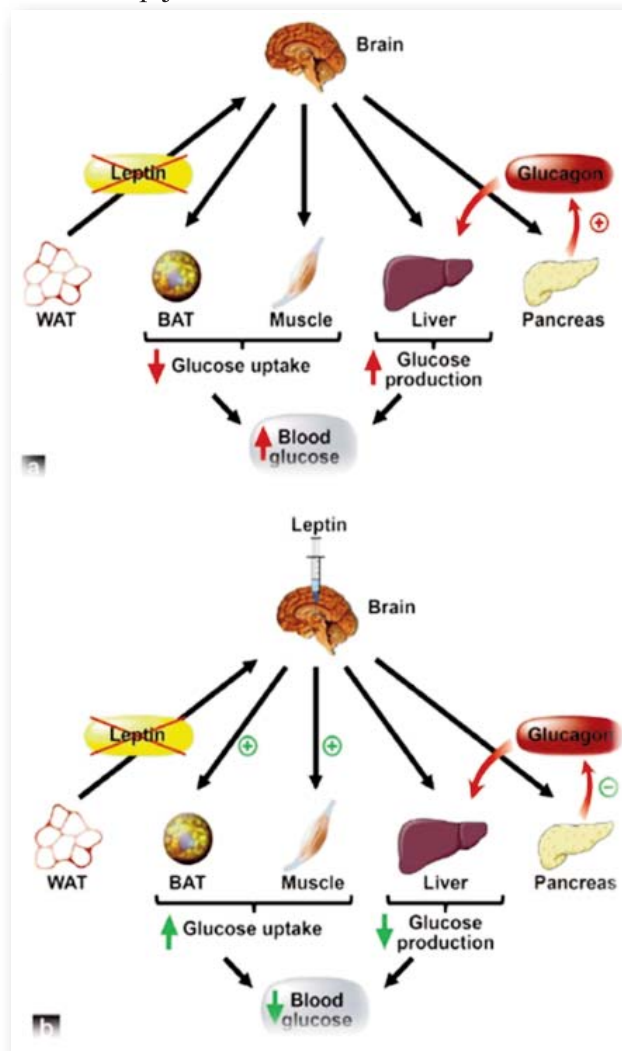
Prospektivna studija u trajanju od 14 nedelja pokazala je da 11% bolesnika lečenih Olanzapinom ima intermitentnu ili trajno prisutnu hiperglikemiju.

Osim povećanja nivoa glukoze i aktivnosti pankreasa značajan je i dramatičan efekat Olanzapina na povećanje telesne težine u preko 95% lečenih pacijenata više od 3 nedelje sa povećanjem body index-a i značajnim povećanjem dijametra struka. Ovo učesalo svojstvo Olanzapina da indukuje porast telesne težine, sa dugotrajnim posledicama po metabolizam glikoze i lipida objašnjava se uticajem da perifernih hormona, leptina iz masnog tkiva, insulina iz pankreasa i grelina iz želuca, zajedno sa centralnim signalima iz hipotalamusa koji moduliraju aktivnost oreksigenih i anoreksigenih peptidergičkih neurona u hipotalamusu što uzrokuje povećen apetit, veći unose kalorične hrane i njen sporiji metabolizam.

U hipotalamusu se integrišu serotoninski i histaminski signali sa perifernim hormonima (lep-

tinom, insulinom i grealinom) u cilju precizne kontrole nutritivnog statusa. Olanzapin deluju preko mnogobrojnih receptora uključujući serotonininske (5HT2a i 5HT2c) i histaminske, smanjujući uticaj anoreksigenih signala (serotonin, histamine, leptin) o sitosti što dovodi do povišenog apetita pa sve do bulemične proždrljivosti.

Opisani su slučajevi porasta telesne težine za 50 kg nakon 5 godina upotrebe ovih lekova. Naša klinička zapažanja nedvosmisleno ukazuju na porast telesne mase kod hospitalizovanih pacijenata na Olanzapinu od 10 do 20 kg nakon tromesečne terapije.

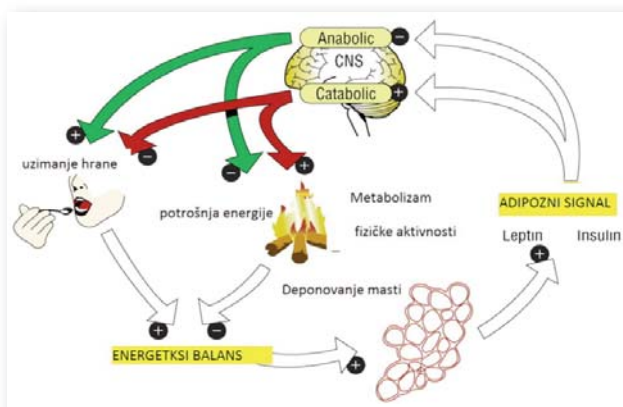


Slika 1.

Rezultati mnogobrojnih studija potvrdili su činjenicu da je Olanzapin uzrokuje gojaznost povećanjem unosa kalorija, ali je isto tako otkriveno da Olanzapin isto tako smanjuje temperaturu tela, što doprinosi smanjenju potrošnje ene-

rgije. Smanjena telesna temperatura nakon tretma na Olanzapinom može usloviti mnoge poznate nuspojave ovog antipsihotika vezane za metabolički dizbalans.

Najnovija istraživanja ukazuju da Olanzapin menja metabolizam periferne glukoze, što može dovesti do smanjena osjetljivosti ćelija na inzulin, a time provocirati hiperglikemiju i smanjenje potrošnje energije što dovodi do sedacije i porasta telesne težine.



Slika 2.

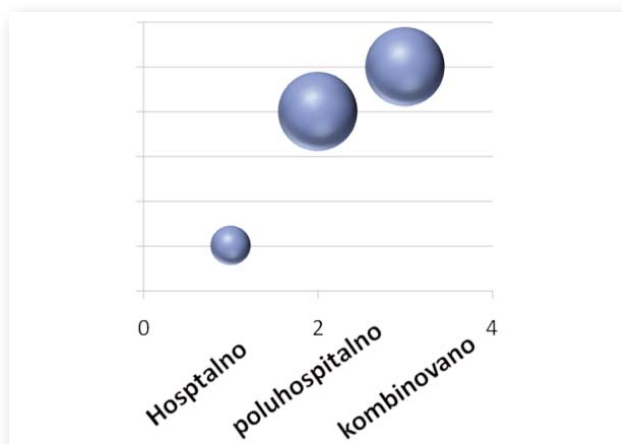
Cilj rada

Cilj našeg istraživanje bio je da na grupi od 20 pacijenata tretiranih Olanzapinom u trajanju od 6 meseci sa šarenolikim dijagnostičkim spektrom, ispitamo učestalost i intenzitet metaboličkih dizbalansa u delu povećanja glikemije, holesterola, triglicerida i telesne težine i da napravimo komparaciju sa sličnim rezultatima kod nas i u svetu.

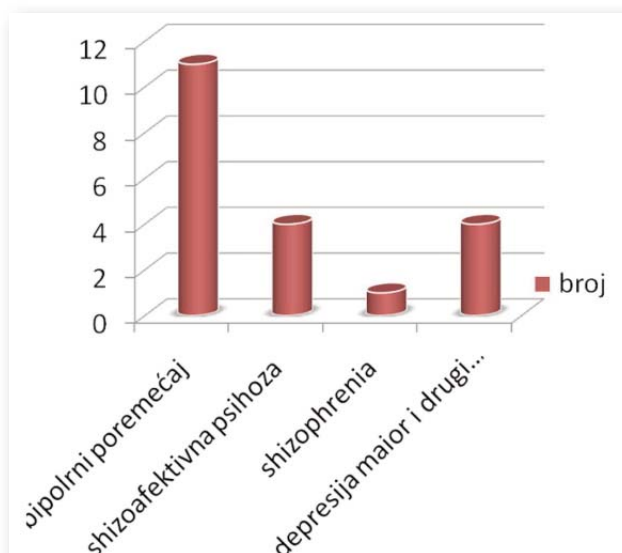
Pacijenti i metode

Istraživanje je obavljeno na 20 pacijenata različitih uzrasnih grupa i polova tretiranih Olanzapinom u periodu od 6 meseci, kod pacijenata lečenih na Odeljenju za bolesti zavisnosti i Odeljenju dnevne psihijatrijske bolnice Psihijatrijske službe u Opštoj bolnici u Leskovcu.

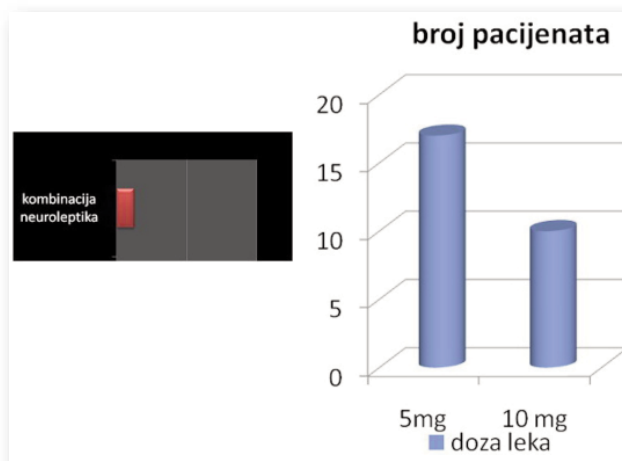
Od ukupno 20 tretiranih pacijenata Olanzapinom 16 je bilo na mono neuroleptičkoj terapiji Olanzapinom, a 4 su tretirani kombinovanom neuroleptičkom terapijom gde prethodno nije bilo bilo kakvog metaboličkog dizbalansa.



Grafikon 1. Režim lečenja



Grafikon 2. Struktura po dijagnozama



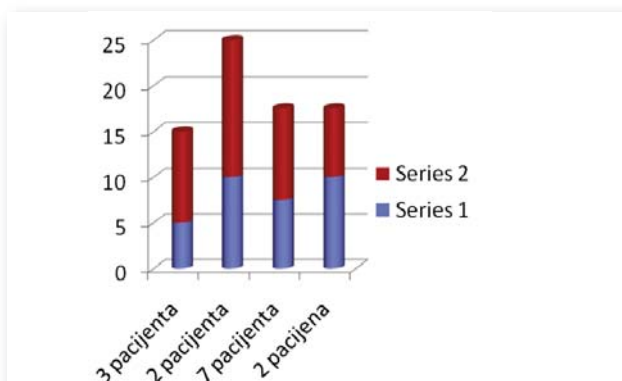
Grafikon 3.

Najveći broj pacijenata je pored neuroleptika imao i terapiju anksioliticima kao i stabilizatorima raspoloženja. Bez obzira na vrstu neuroleptika ni jedan pacijent pre početka lečenja Olanzapinom nije pokazivao znake metaboličkog dizbalansa.

U studiji su praćena 4 parameta. Nivo glukoza u krvi, nivo holesterola, triglicerida i telesna težina. Terapija je trajala 6 meseci, a kontrolni nalazi su radjeni svakih 30 dana. Kod svih pacienata Olanzapin je propisan inicijalno u jednoj terapijskoj dozi i to kod 17 pacijenata 5 mg, a kod 3 pacijenta od 10mg i više.

Rezultati

Doza Olanzapina je prvih mesec dana korigovana u odnosu na promenu kliničke slike osnovnog oboljanja kod 16 pacijenata i to kod 3 pacijena sa 5mg na 10mg, kod 2 pacijenta sa 10mg na 15mg i kod 7 sa 7,5 mg na 10 mg, dok je kod 2 pacijenta teapija u drugom mesecu smanjena sa 10 na 7,5mg.



Grafikon 4.

Tabela 2. Prvi mesec

glikemija	4,1-5,8	16 80%	5,9-6,9	4 20%	6,9-7,9	0 0%	> 7,9	0 0%
trigliceridi	04-1.7	14 70%	1,7-2.7	4 20%	2.7-3.7	1 5%	> 3.7	1 5%
holesterol	3,6-5,2	15 75%	5.2-6.2	4 20%	6.2-7.2	1 5%	> 7.2	0 0%
Porast tt	<1kg	7 35%	1-2 kg	8 40%	2-3kg	4 20%	>3kg	0 0%

Samo kod jednog pacijenta (5%) nije došlo do povećanja telesne mase.

Tabela 3. Drugi mesec

glikemija	4,1-5,8	12 60%	5,9-6,9	6 25%	6,9-7,9	2 10%	> 7,9	0 0%
trigliceridi	04-1.7	9 50%	1,7-2.7	7 35%	2.7-3.7	3 15%	> 3.7	1 5%
holesterol	3,6-5,2	12 60%	5.2-6.2	4 20%	6.2-7.2	2 10%	> 7.2	1 10%
Porast tt	<1kg	5 25%	1-2 kg	9 45%	2-3kg	5 25%	>3kg	1 5%

U drugom mesecu doza Olanzapina je povećana kod 10 pacijenata i to kod 5 sa 5 mg na 10 mg, kod 4 sa 7,5 mg na 10 mg, a kod jednog sa 10 mg na 15mg a istovremeno je jednom pacijentu smanjena doza sa 10 mg na 5 mg zbog pojave neuroleptičkih znakova. Zadnja gupa je tretirana antidiabeticima peroralno.

Tabela 4. Treći mesec

glikemija	4,1-5,8	12 60%	5,9-6,9	6 25%	6,9-7,9	2 10%	> 7,9	0 0%
trigliceridi	04-1.7	9 50%	1,7-2.7	7 35%	2.7-3.7	3 15%	> 3.7	1 5%
holesterol	3,6-5,2	12 60%	5.2-6.2	4 20%	6.2-7.2	2 10%	> 7.2	1 10%
Porast tt	<1kg	5 25%	1-2 kg	9 45%	2-3kg	5 25%	>3kg	1 5%

U trećem mesecu doza Olanzapina je povećan kod osam pacijenata i to sa 10 na 15 mg, kod tri pacijenta, zbog realpsa, a kod 5 sa 7,5 na 10 mg zbog isključivanja ranije korišćenih specifičnih neuroleptika. Samo kod jednog pacijenta (5%) nije došlo do povećanja telesne mase. Zadnja grupa tretirana statinima po preporuci interniste.

Tabela 5. Četvrti mesec

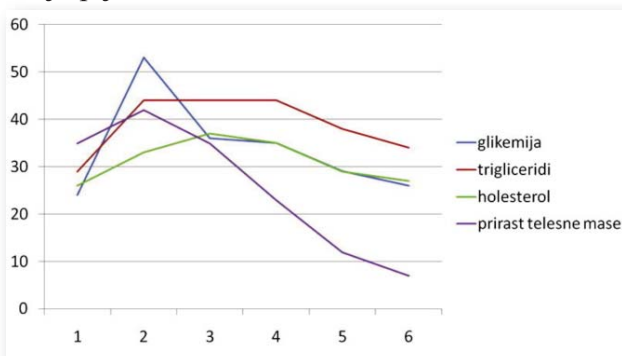
glikemija	4,1-5,8	10 50%	5,9-6,9	6 30%	6,9-7,9	3 15%	> 7,9	1 5%
trigliceridi	04-1.7	10 50%	1,7-2.7	8 40%	2.7-3.7	1 5%	> 3.7	1 5%
holesterol	3,6-5,2	12 60%	5.2-6.2	8 40%	6.2-7.2	0 0%	> 7.2	0 0%
Porast tt	<1kg	8 40%	1-2 kg	4 20%	2-3kg	1 5%	>3kg	1 5%

U četvrtom mesecu smanjenje trapije kod šest pacijenata i to kod dva sa 10 mg na 7,5mg , a kod 4 sa 10 na 5 mg zbog izraženih metaboličkih nuzefakata. Nema porasta telesne mase kod 6 pacijenta (30%). Intenziviran je rad sa pacijentima u delu peporuka higijensko dijetalnih režima ishrane i fizičkih aktivnosti.

Tabela 6. Peti mesec

glikemija	4,1-5,8	13 65%	5,9-6,9	5 25%	6,9-7,9	1 5%	> 7,9	1 5%
trigliceridi	04-1.7	12 60%	1,7-2.7	8 40%	2.7-3.7	1 5%	> 3.7	1 5%
holesterol	3,6-5,2	13 65%	5.2-6.2	7 35%	6.2-7.2	0 0%	> 7.2	0 0%
Porast tt	<1kg	6 35%	1-2 kg	2 10%	2-3kg	1 5%	>3kg	0 0%

U petom mesecu, administracija dnevnih doza Olanzapina je smanjena kod 6 pacijenata sa 7,5 na 5 mg, a povećana kod jednog zbog novonastalog relapsa, i to sa 10mg na 15 mg. Kod 8 pacijenta nije došlo do povećanje telesne mase (40%) 5 pacijenta je po savetu interniste i dalje pije statine.



Grafikon 4. Metaboličke promene u šestomesečnom praćanju

Diskusija

Kod 95% ispitanika administracija Olanzapina uticala je na porast telesne težine u različitim opsezima od 5 kg pa do 25kg. Higijensko dijetetskim merama i fizičkim aktivnostima prirast telesne težine je redukovao kod približno 35% ispitanika koji su se vratili na svoju predjašnju telesnu težinu, dok je kod 40% ostalih ista, manje-više telesna težina je redukovana u opsegu od 35% do 45% manje no pre postizanja maksimalne telesne težine u toku lečenja. Jedna, manja, grupa nije uspela da smanji ni malo svoju težinu i ona broji 25%.

Nešto manji je bio dizbalans sa povećanjem triglicerida naročito prvih meseci sa tendencijom redukovanja u kasnijoj fazi lečenja. Četiri pacijenta su zbog povraćanja morali da uzimaju stitine dok su ostali dizbalans rešili higijensko dijetetskim režimom ishrane. Još manji je bilo dizbalans sa povišenim holesterolom, pacijenti su pokazivali slične tendencije kao i kod prethodnog dizbalansa kako na početku tako i na kraju. Četiri (20%) od 20 pacijenta su po savetu interniste bili na farmakoterapiji statinima, dok su ostali rešili problem higijensko dijetalnim režimom ishrane i fizičkim aktivnostima.

Najmanje je bilo ispitanika sa povećanjem nivoa glukoze u krvi. Tu je više od 60% bilo bez

promena vrednosti, 25% je imalo diskretna povišenja glikemije, dok je samo kod 15 % bila potrebna internistička intervencija, dok je samo 10% je prebačeno na oralne antidijabetike. Zapaženo je svaki od pomenutih dizbalansa zavisi od visine terapijske doze i od pola, gde su žene regovala većim porastom na manju količinu leka.

Ovo povećanje telesne težine bitno se redukovalo smanjenjem doze inicijalnog leka (olanzapina) kao i primenom higijensko dijetalnog režima ishrane sa povećanjem fizičkih aktivnosti. Ovi neželjeni efekti su najizraženiji kod pacijenata na terapijskim dozama većim od 15 mg. Vidno smanjenje glikemije triglicerida holesterola i prirasta telesne mase u petom i šestom mesecu objašnjava se smanjenjem terapije olanzapina kao i korišćenja antidijabetika, statina i higijensko dijetetskog načina ishrane. Iz etičkih i medicinskih razloga (ugrožavanje zdravstvenog stanja pacijenta navedenom pojavom metaboličkih dizbalansa) nije postojala kontrolna grupa koja ne bi bila tretirana statinima i antidiabeticima, što bi svakako promenilo rezultate, naročito u poslednja 3 meseca lečenja. Nema indicija da kombinacije dva nespecifična neuroleptika utiče sa povećanje ili smanjenje metaboličkog dizbalansa, osim u slučaju clozapina čija interferencija sa Olanzapinom može da utiče na povećanje telesne mase i ostalih metaboličkih efekata.

Zaključak

Zaključak ovog istraživanja je da Olanzapin evidentno utiče na pojavu metaboličkih dizbalansa u organizmu, kako na nivo glikemije u krvi, tako i na povećanje holesterola i triglicerida u krvi kao i telesna mase.

Olanzapin daje metaboličke nus efecte u dozama od 5 mg pa naviše, učestalije i intenzivnije kod većih doza, više kod ženskih pacijenata što se manifestuje najviše porastom telesne težine, triglicerida i holesterola, te najmanje porastom glikemije u krvi, što se najčešće kupira smanjivanjem doze i primenom higijensko dijetetskog režima ishrane i promenom životnog stila (sa više fizičkih aktivnosti i češćim, a manjim obrocima), dok manji broj pacijenata zahteva i tretman

antidiabeticima i statinima. Rezultati naših istraživanja su u gotovo svemu bili procentualno korelatni sa istraživanjima kolega EU, osim za nešto veći skor porasta telesne težine kod našeg istraživanja.

Literatura

1. Goran Tojaga: ORIGINAL ARTICLES 20. Prikaz slučaja tretmana SCH pacijenta Olanzapinom Case report of the treatment of SCH patient with olanzapine Apollinem medicum et aesculapium, časopis Podružnice srpskog lekarskog društva u Leskovcu, ISSN 0352-4825 vol. 14 broj 1 (janur –mart 2016)
2. "Olanzapine Prescribing Information" (PDF). Eli Lilly and Company. 2009-03-19. Retrieved 2009-09-
3. Drugs.com international listings for Olanzapine Page accessed August 4, 2015
4. Burton, Michael E.; Shaw, Leslie M.; Schentag, Jerome J.; Evans, William E. (May 1, 2005). Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Theapeutic Drug Monitoring (4th ed). Lippincott Williams & Wilkins. p. 815. ISBN 978-0-7817-4431-7.
5. "PRODUCT INFORMATION OLANZAPINE SANDOZ® 2.5mg/5mg/7.5mg/10mg/15mg/20mg FILM-COATED TABLETS" (PDF). TGA eBusiness Services. Sandoz Pty Ltd. 8 June 2012. Retrieved 26 November 2013.
6. "Zyprexa, Zyprexa Relprevv (olanzapine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more". Medscape Reference. WebMD. Retrieved 26 November 2013.
7. "Olanzapine Prescribing Information" (PDF). Eli Lilly and Company. 2009-03-19. Retrieved 2009-09-06.
8. National Collaborating Centre for Mental Health (25 March 2009). "Schizophrenia: Full national clinical guideline on
9. "Schizophrenia Fact sheet N°397". WHO. September 2015. Retrieved 3 February 2016.
10. "Schizophrenia". National Institute of Mental Health. January 2016. Retrieved 3 February 2016.
11. Keith Parker; Laurence Brunton; Goodman, Louis Sanford; Lazo, John S.; Gilman, Alfred (2006). "Chapter 18. Pharmacotherapy of psychosis and mania". Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11 izd.). New York: McGraw-Hill. ISBN 0-07-142280-3.
12. Thomas L. Lemke, David A. Williams, ur. (2002). Foye's Principles of Medicinal Chemistry (5 izd.). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. str. 408-420. ISBN 0-7817-4443-1.
13. Vladislav Varagić, Milenko Milošević (2001). Farmakologija. Beograd. ISBN 86-7222-022-6.
14. Keith Parker; Laurence Brunton; Goodman, Louis Sanford; Lazo, John S.; Gilman, Alfred (2006). "Chapter 20. Treatment of central nervous system degenerative disorders". Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11 izd.). New York: McGraw-Hill. ISBN 0-07-142280-3.
15. Grupa autora (2006). Nenad Ugrešić. ur. Farmakoterapijski vodič 3. Beograd. Arhivirano iz originala 15. 7. 2011.
16. Vladislav Varagić, Milenko Milošević (2001). Farmakologija. Beograd. ISBN 86-7222-022-6.
17. Grupa autora (2006). Nenad Ugrešić. ur. Farmakoterapijski vodič 3. Beograd. Arhivirano iz originala 15. 7. 2011.
18. Blumer, Dietrich. "[<http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/159/4/519>] "Van Gogova mentalna bolest", American Journal of Psychiatry, 2002
19. Owen, MJ; Sawa, A; Mortensen, PB (14. 1. 2016). "Schizophrenia.". Lancet (London, England). doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6. PMID 26777917.
20. Chadwick B; Miller ML; Hurd YL (2013). "Cannabis Use during Adolescent Development.

AGRANULOCITOZA KAO KOMPLIKACIJA MEDIKAMENTNE TERAPIJE HIPERTIREOIDIZMA – PRIKAZ SLUČAJA

Goran T. Cvetanović, M. D. Živković

Kabinet za nuklearnu medicinu, Internistička služba, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Hipertireoza se leči na tri načina: medikamentima, radiojodom i operativno.

Tireosupresivna terapija je udružena sa pojavom neželjenih efekata, koji se mogu podeliti na blage, teže i vrlo retko opasne po život. „Minor“ blagi neželjeni efekti obuhvataju: kožne promene (urtikariju ili makuloznu ospu), artralgijske, gastrointestinalne tegobe i veoma retko promene ukusa i mirisa, glavobolje i sialadenitis. „Major“ teži neželjeni efekti su: poliartritis, vaskulitis, agranulocitoza, imunoalergijski hepatitis iolestaza i veoma retko hipoprotrombinemija, pankreatitis i hipoglikemija.

Prikazan je pacijent koji je prvi put lečen tireosupresivima od hipertireoze 1994. i 1995. godine, posle remisije od dvadeset godina dolazi do recidiva bolesti maja 2015. godine. Uključuje se tireosupresivna terapija koja dovodi do leukopenije i agranulocitoze. Upućen je u višu ustanovu radi pripreme i definitivnog lečenja. Daje se prednost radiojodnoj terapiji u odnosu na hirurški tretman. Predhodno se pokušalo lečenje kalijum perhloratom, plazmaferezom i intratireoidnom aplikacijom dexametazona, ali bez uspeha, tj. uvođenja pacijenta u stabilnu remisiju. Pacijentu je 4. 7. i 19. 12. 2015. godine aplikavano po 20 mCi radiojoda. U martu 2016. godine registruje se hipotireoza, uključena je supstituciona terapija.

Agranulocitoza je retka i vrlo ozbiljna komplikacija tireosupresivne terapije. Svakog pacijenta treba upozoriti na mogućnost njene pojave i na dijagnostičko-terapijske procedure u slučaju njenog javljanja.

Ključne reči: Hipertireoidizam, tireosupresivna terapija, neželjeni efekti

SUMMARY

Hyperthyroidism is treated in three ways: medically, radioiodine and operationally. Thyrostatic therapy is associated with, a variety of side effects that can be granted on, a mild, severe and rarely life-threatening. "Minor" mild side effects include: skin reactions (urticaria or macular rashes), gastrointestinal discomfort and rarely changes in taste and smell, headache and sialadenitis. "Major" heavier side effects are: arthritis, vasculitis, agranulocytosis, hepatitis and cholestasis immunoallergic and very rarely hypoprotrombinaemia, pancreatitis and hypoglycemia. We present, a patient who was first treated tireosupresivima of hyperthyroidism in 1994. and 1995. after twenty years of remission from disease recurrence occurs in May 2015. Includes the tireosupresivna therapy, which leads to leukopenia and agranulocytosis. Was sent to, a higher institution for preparation and final treatment. Data is the advantage of radioiodine in relation to the surgical treatment. Prior attempts to treat potassium perchlorate, plasmapheresis and intratireoidnom application of dexamethasone but without success, ie the introduction of patients in stable remission. The patient was 4. 7. i 19. 12. 2015. the aplikavano 20 mCi radioactive iodine. In March 2016. the registered hypothyroidism, included replacement therapy. Agranulocytosis is, a rare and serious complication thyrostatic therapy. Every patient should be warned of the possibility of its occurrence and the diagnostic and therapeutic procedures in case of its occurrence.

Key words: Hyperthyroidism, thyrostatic therapy, side effect

Uvod

U lečenju hipertireoidizma medikamentna terapija je jako efikasna, ali je vrlo retko održana sa pojavom različitih neželjenih efekata.^{1,2}

Tireosupresivi izazivaju puno blagih neželjenih efekata, ali i mali broj ozbiljnih, ponekad i opasnih. Neželjeni efekti tiamazola su dozno zavisni dok kod primene propiltiouracila zavisnost nije tako jasna.¹

Blagi „minor“ neželjeni efekti najčešće se manifestuju kožnim reakcijama (urtikarija i makulozna ospa), artralgijskim, gastrointerstinalnim tegobama, tranzitornom granulocitopenijom, promenama mirisa i ukusa, sialadenitisom i glavoboljom. Opisane promene javljaju se u 5% pacijenata bez obzira koji od tireosupresiva uzimaju. Blage kožne reakcije se leče antihistaminicima dok se terapija tireosupresivima nastavlja. Pacijent se može prevesti sa jednog anti-tireoidnog leka na drugi, ali ukrštena reakcija može postojati u oko 50%. Nastanak artralgijske,

Adresa autora: Dr Goran Cvetanović, Kabinet za nuklearnu medicinu, Opšta bolnica Leskovac.
E-mail: gcvetanovic@mts.rs

iako spada u blage neželjene efekte zahteva uklanjanja leka, zato što može dovesti do veoma teškog migratornog poliartritisa poznatog kao „antitiroidni artritis sindrom”.¹⁻³

Major” ili teški neželjeni efekti se javljaju u 0,2-0,5% lečenih pacijenata. To su poliartritis, ANCA (antineutrofilna citoplazmatska antitela) pozitivni vaskulitis, hepatotoksičnost (imunoalergijski hepatitis iolestaza), agranulocitoza, i veoma retko trombocitopenija, aplastična anemija, hipoprotrombinemija, pankreatitis i hipoglikemija.¹⁻⁵

Predpostavlja se da postoji udruženost antimijeloperoksidaznih antineutrofilnih citoplazmatskih At (MPO-ANCA) sa primenom antitiroidnih lekova. Mehanizam indukcije autoantitela nije u potpunosti razjašnjen. Moguće je da se antitiroidni lekovi vezuju za mijeloperoksidazu (MPO) i delujući kao haptene, izazivaju produkciju antitela kod posebno osetljivih osoba. Takođe, vezujući se za MPO mogu izazvati konformacione promene koje vode prepoznavanju MPO kao stranog antigena. MPO i vodonik peroksid produkovan od strane neutrofila mogu metabolisati lek što vodi stvaranju reaktivnih intermedijera koji su imunogeni za T ćelije i stimulišu imunski sistem. Postoji mogućnost da antitela na mikrozomne antigene koji se sastoje uglavnom od tiroidne peroksidaze, mogu ukršteno reagovati sa MPO. I pored visoke pozitivnosti MPO-ANCA kod pacijenata na antitiroidnoj terapiji (uglavnom Propiltiouracilom), mali broj razvije kliničke i laboratorijske manifestacije vaskulitisa. Spektr kliničkog ispoljavanja antitiroidnim lekovima indukovanih ANCA vaskulitisa je različit, najčešće obuhvata: kožne ulceracije, anafilaktoidnu purpuru, artritis, bubrežne lezije – nekrotizirajući glomerulonefritis i simptome od strane gornjih i donjih respiratornih puteva, uključujući sinuzitis i hemoptizije.^{1,4,6,7}

Agranulocitoza izaziva najviše opreza zbog mogućeg fatalnog ishoda u slučaju ne blagovremenog prepoznavanja i adekvatne terapije. Agranulocitoza je broj granulocita ispod 500 u kubnom milimetru krvi i nalazi se u 3,7 promila lečenih propiltiouracilom i u 3,5 promila lečenih tiamazolom. Važno je razlikovati agranulocitozu

od prolazne leukopenije koja je česta u hipertireoidizmu pre uvođenja terapije, a naročito po uvođenju tionamida. Najčešće se agranulocitoza ispoljava u prva tri meseca od početka terapije, ali je moguća i posle više od godinu dana lečenja, interesantno je da se može javiti i kod recidiva, a češća i opasnija je kod starije populacije pacijenata.^{8,9}

Agranulocitoza je posledica imunskih mehanizama, prisutna su antigranulocitna antitela sa citotoksičnim efektom. Antineutrofilna citoplazmatska autoantitela mogu da imaju ulogu u nastanku agranulocitoze pošto je nađeno da se ciljani antigen može ispoljiti na površini neutrofila. Rutinsko praćenje broja leukocita nije od koristi pošto agranulocitoza nastaje iznenada. Zbog toga se svakom pacijentu posle uvođenja tireosupresivne terapije savetuje da u slučaju bola u grlu i skoka telesne temperature odmah javi lekaru da bi se izbrojali leukociti.^{10,11}

Prikaz slučaja

Pacijent starosti 66 godina, kod koga je prvi put dijagnostikovana hipertireoza 1994.godine. Lečen je tireosupresivnom terapijom oko 4 godina, kada je postignuta remisija. Do recidiva dolazi 2004. godine, opet se administriraju tireosupresivi, koji posle mesec dana izazivaju leukopeniju, nakon čega bivaju obustavljeni iz terapije. Na kontrolnim pregledima posle dva meseca registruje se eumetabolično stanje i povlačenje leukopenije, takvo stanje se održava do maja 2015. godine. Tada se pacijent javlja sa kliničkim znacima izražene hipertireoze (lupanje srca, toplina, znojenje, gubitak na težini oko 30 kilograma), orbitopatija umereno izražena i blago uvećana štitasta žlezda. Registrovane su ekstremne vrednosti hormona FT4 =46,37 pmol/l, FT3= 15,63 pmol/l, TSH =0,004mU/l.

Pacijent biva upućen u Klinički centar Srbije u Beogradu, na kliniku za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma radi definitivnog lečenja. Lečenje tireosupresivima je bilo kontraindikovano, a zbog oftalmopatije, komorbiteteta i kardiovaskularnog statusa takođe i lečenje radiojodom je bilo relativno kontraindikovano. Naš stav bio je da se uz brzu, adekvatnu pripremu

uradi totalna tireoidektomija, a potom pacijenta proprati par dana u hospitalnim uslovima. Pacijent je lečen na klinici od 15. 6. do 3. 7. 2015. godine, prvo je lečen kalijum perhloratom (Irenat) i lokalno je aplikovan dexamethason (u štitaštu žlezdu), dva puta po jedna ampula u svaki lobus, nije registrovano poboljšanje. Nakon dobijanja saglasnosti od strane kardiologa pristupa se plazmaferezi. Anesteziolog plasira dijalizni kateter i u četiri navrata su sprovedene terapijske izmene plazme. Od jedne do druge plazmafereze redovnim praćenjem registrovano je značajno sniženje tiroxina. Pacijent je procedure dobro tolerisao. Tokom plazmafereze registrovana je hipokalijemija, hipoproteinemija i hipalbuminemija (ordiniran je kalijum per os i albumini u dve doze intravenski 20% od 50 ml). Odlučeno je da pacijent primi terapijsku dozu radiojoda, te je upućen je u specijalnu bolnicu za bolesti štitaste žlezde na Zlatiboru. Dana 4. 7. 2015. godine aplikovano je 20 mCi radiojoda, a pre aplikacije tireoidni status bio je FT4= 36,1 pmol/l, FT3= 7,74 pmol/l, TSH= 0,17mU/l. Pacijent se hospitalizuje od 7. 7. do 3. 8. 2015. godine na Klinici za endokrinologiju u Beogradu, zbog procene efikasnosti terapijske doze radiojoda. Kontrolni hormonski status: TSH= 0,005 mU/l, FT4= 22,0 pmol/l, FT3= 6,52 pmol/l. EHO nalaz: štitasta žlezde je uvećana, hipoehogena, nehomogene ehostrukture, izrazito pojačanog CD signala, bez fokalnih promena. Pacijent se subjektivno oseća bolje. Tireoidni status od 31. 8. 2015. godine je FT4= 9,35 pmol/l i TSH=0,05 mU/l (zadovoljavajuće), ali je od 24.11.2015. FT4= 42,18 pmol/l i TSH= 0,01 mU/l. S obzirom da prva terapijska doza nije postigla pun efekat, odlučeno je da se aplikuje druga terapijska doza.

Pacijent je hospitalizovan na Zlatiboru 8 i 9. 12. 2015. godine. Pri pregledu pacijent je hipermetaboličan, koža topla, lako vlažna, tremor diskretno pozitivan, oči blaga proturzija bulbusa sa retrakciom kapaka, periorbitalni edem, srčana radnja je ritmična, ubrzana puls 81/min. FT4= 40,3 pmol/l TT3= 4,9 nmol/ TSH= 0,005 mU/l.

Test fiksacije 131I posle 24h je 46%. EHO nalaz: uvećana štitasta žlezda, hipoehogena, ne-

homogena, naglašene vaskularizacije, brzina protoka oko 65 cm/s.

Dana 19. 12. 2015. godine aplikovano je 20 mCi 131I, pacijentu je objašnjen higijensko dijetetski režim u narednih mesec dana.

U međuvremenu se pacijent oseća bolje. Javlja se na pregled 3. 3. 2016. godine sa sledećim tegobama: hladnoća, umor, otoci, dobija na težini, promuklost. Urađen je tireoidni status FT4= 3,2 pmol/l TSH= 25mU/l. Pacijentu je ordinirana supstituciona terapija.

Diskusija

U lečenju pacijenata obolelih od hipertireoze od medikamenata na raspolaganju su nam preparati tioureje: metimazol (tiamazol) i propiltiouracil. U više od polovine pacijenata za najviše 2 godine postigne se stabilna, trajna imunološka remisija. Kod jedne grupe pacijenata nemoguće je postići imunološku medikamentnu remisiju, već samo privremenu endokrinološku, pa se kod tih pacijenata razmišlja o radiojodnoj ili operativnoj terapiji.^{1,4,5}

Retki su neželjeni efekti tireosupresivne terapije, ali najozbiljniji su agranulocitoza, hepatitis i vaskulitis.

Jednom registrovana teža leukopenija do agranulocitoze znači apsolutnu kontraindikaciju za lečenje tireosupresivima.¹ U našem konkretnom slučaju pokušalo se na klinici lečenje kalijum prehloratom, plazmaferezom i intratireoidnom aplikacijom dexametazona, ali bez uspeha. Aplikovana je jedna terapijska doza radiojoda koja nije postigla željeni efekat (postoji mogućnost da je štitasta žlezda bila delimično blokirana u vreme aplikacije radiojoda), a onda se nakon 6 meseci odlučilo za drugu dozu koja je posle tri meseca izazvala hipotireozu tj došlo je do destrukcije tireocita. Radiojod je konformniji od operativne terapije, sa manje neželjenih pojava, ali sporiji u postizanju trajnog izlečenja, dok se operativno izlečenje tj hipotireoza kao željeno stanje postiže brzo i više je rezervisano u koliko pacijent ima i druge ozbiljnije bolesti.^{2,4-6}

Trbojević opisuje mehanizam nastanka i način lečenja pacijenata sa tireosupresivnom

agranulocitozom.¹ On kaže da je agranulocitoza posledica imunskih mehanizama, rutinsko praćenje broja leukocita se ne preporučuje, ali kada njihov broj padne ispod 1000/mm³, terapija tiamamidima se odmah prekida i bolesnik upućuje endokrinologu, a ne hematologu. Ako je broj granulocita između 500 i 1000/mm³, savetuje se svakodnevno praćenje broja granulocita. Temperatura i bol u grlu su znaci agranulocitoze, ali i moguće sepse, terapija se sastoji u aplikaciji antibiotika i stimulatora granulocitopoeze.

Ginsberg u svom članku dijagnoza i tretman gravesove bolesti navodi da agranulocitoza nije registrovana kod postepenog uvođenja metimazola i u maksimalnoj dozi od 30mg.⁸

Avram i saradnici su u svojoj meta-analizi dokazali da je režim titracije doze u odnosu na režim blokada nadoknada povezan sa manje neželjenih efekata tireosupresivne terapije.⁹

Gao i saradnici su ispitivali učestalost javljanja antineutrofilnih citoplasmatskih antitela u pacijenata lečenih tireosupresivima od hipertireoze. Zaključili su da je titar nešto viši te je mogućnost za agranulocitozu veća, ali ne statistički značajno.¹⁰

Van der klauw i saradnici su ispitivali hospitalizovane pacijente zbog agranulocitoze. Ispitivali su etiološke faktore, između ostalih faktora ispitivana je i štitasta žlezda.¹¹

Dr B. Beleslin u svom članku opisuje minor i major komplikacije medikamentne terapije hipertireoidizma.¹² Akcenat je stavila na major komplikacije i šta u terapijskom smislu uraditi sa tom grupom pacijenata.

U nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za poremećaj rada štitaste žlezde stoje sledeće konstatacije i preporuke: agranulocitoza je ozbiljni neželjeni efekat tiamazola i treba ga razlikovati od prolazne leukopenije (leukociti preko 1500) koja može biti posledica hipertireoze. Stoga su neophodne redovne kontrole krvne slike tokom terapije, naročito kada se jave bolovi u grlu i povišena temperatura.

Agranulocitoza je drugi ozbiljni neželjeni efekat propiltioracila posle hepatotoksičnosti. Postoji ukrštena reakcija između tireosupresiva te

zamena jednog drugim se ne preporučuje. Važna je preporuka 08 (stepen preporuke I, nivo dokaza B), kod pacijenata koji se leče tiamamidima nepohodno je određivanje broja leukocita i leukocitarne formule uvek kada imaju povišenu temperaturu ili bolove u grlu. Rutinsko praćenje broja leukocita se ne preporučuje.¹³

Pearce i saradnici su ispitivali spontano prijavljivanje neželjenih reakcija na karbamazol i propiltioracil, zaključili su da je agranulocitoza vrlo ozbiljna nus pojava.¹⁴

Zaključak

Tireosupresivi su prva terapijska linija u lečenju pacijenata obolelih od hipertireoze. Retki su neželjeni efekti, ali o njima treba uvek misliti i pacijenta blagoveremeno sa njima upoznati. Najčešće su blagi i prolazni, a od ozbiljnijih neželjenih efekata su vaskulitis, hepatitis i naročito leukopenija sa agranulocitozom.

Rutinsko praćenje krvne slike i leukocita sa formulom se ne preporučuje jer agranulocitoza nastaje iznenada i u bilo kojoj fazi lečenja bolesti. Češća je u prva tri meseca lečenja i kod starijih. Lečenje tireosupresivima se prekida, a pacijent se priprema za definitivno lečenje radiojodom ili operacijom, čime se uvodi odmah ili odloženo u hipotireozu, kao definitivni terapijski ishod.

Literatura

1. Trbojević B.: Tiroidna žlezda. Čip štampa Beograd, Beograd, 1998.
2. Stefanović LJ., Borota R.: Nuklearna medicina. Medicinski fakultet Novi Sad, 1992.
3. Lepšanić L., Kovač T. Endokrinologija. Savremena administracija, Beograd, 1996.
4. Harrison TR. Principi interne medicine, prvo hrvatsko izdanje. Placebo, Split, 2001.
5. Ilic S. Interna medicina. Prosveta, Nis, 2004.
6. Paunković N., Paunković J. Tireologija kroz poglavlja i vreme. Megatrend Beograd, Beograd, 2004.
7. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005; 352: 905-917.
8. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. CMAJ 2003; 168 (5), 575-585.
9. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS., a systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. European Journal of Endocrinology 2005; 153: 489-498.
10. Gao Y, Zhao MH, Guo XH, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis indu-

- ced by antithyroid agents. *Endocrinol Res* 2004; 30: 295-13.
11. Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie RH, Van't Veer MB, Herings MC, Wilson HP. Stricker BH., a Population-Based Case-Cohort Study of Drug-Associated Agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 369-374.
 12. Beleslin B. Agranulocitoza kao komplikacija medikamentne terapije hipermetabolizma. *Medicinski glasnik Zlatibor.* 2007;12:4.
 13. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Poremećaj rada štitaste žlezde. Klinički vodič 3/11, Beograd, 2012.
 14. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clinical Endocrinology* 2004; 61 (5), 589-594.

ULOGA ESENCIJALNOG MIKRONUTRIJENTA CINKA U REGULACIJI LIPIDNOG STATUSA I TELESNE TEŽINE GOJAZNIH OSOBA

Besim Bilalović, E. J. Antić, R. Maksimović

Farmaceutsko zdravstveni fakultet, Travnik

SAŽETAK

Mikronutrijenti su vitamini i minerali koje moramo unositi u svoj organizam. Za prevenciju, a naročito kod pojave nekih bolesti, dobro je uz poboljšanje kvaliteta ishrane unositi i dodatne količine mikronutrijenata u tabletama ili kapsulama. Važno je da se ukaže na značaj uticaja esencijalnog mikronutrijenta cinka kao aktivatora hormona leptina, u regulisanju lipidnog statusa i telesne težine gojaznih osoba.

Cink smanjuje osećaj gladi tako što povećava nivo leptina, ključnog hormona koji upozorava da smo siti, tako da ne nastavljamo da jedemo jer leptin „šalje“ poruku mozgu da više nismo gladni.

Utvrđeno je da je vrednost cinka u belom hlebu tri puta manja nego što je u hlebu za mršavljenje. Cink je esencijalni oligoelement, koji je neophodan za optimalnu funkciju više od 300 enzima u čovekovom organizmu.

Cink i leptin su veoma bitni u regulisanju energetskog balansa organizma.

Ključne reči: cink, leptin, mikronutrijenti, enzimi, gojaznost.

SUMMARY

Micronutrients are vitamins and minerals that we need to enter into our body. For prevention, especially with the onset of some diseases, it is good to improve quality of the food and bring additional quantities of micronutrients in tablets or capsules. It is important to emphasize the significance of the impact of essential micronutrients zinc as an activator of the hormone leptin in the regulation of lipid and body weight of obese patients.

Zinc reduces the feeling of hunger by increasing the level of leptin, a key hormone that warns that we're full, so you do not continue to eat because leptin "send" message to the brain that we are no longer hungry.

It has been found that the value of zinc in the white bread is three times lower than in the bread for weight loss.

Zinc is an essential oligo element, which is required for optimal function of more than 300 enzymes in the human body.

Zinc and leptin are important in regulating the energy balance of the organism.

Key words: zinc, leptin, micronutrients, enzymes, obesity.

Uvod

Mikronutrijenti su vitamini i minerali koje moramo unositi u svoj organizam. Čoveku je potrebno njih 35. Najpoznatija mera za određivanje količine unosa mikronutrijenata je RDA - preporučena dnevna količina koja je vidljiva na većini ambalaža prehrambenih proizvoda.

Naziv mikronutrijenti proizlazi iz činjenice da su potrebni u relativno malim količinama (i vitamini i minerali) u poređenju sa makronutrijentima – ugljenim hidratima, mastima, belančevinama i vodom. Vitamini su organske supstance koje unosimo hranom, a deluju kao katalizatori odnosno supstance koje pomažu aktiviranju

drugih reakcije u organizmu. Minerali u tragovima su neorganske supstance koje imaju važne uloge u nizu metaboličkih procesa.

Prilikom unosa mikronutrijenata važno je znati razliku između vitamina koji se rastvaraju u mastima, kao što je slučaj sa A, D, E i K vitaminima, od onih koji se rastvaraju u vodi kao što su vitamini B, C, biotin, folna kiselina, niacin, pantotenska kiselina, riboflavin i tiamin. Vitamini koji se rastvaraju u vodi puno su manje opasni od onih koji se rastvaraju u masti, jer se oni mogu nataložiti u tkivima, dok se višak rastvorljivih u vodi može izlučiti urinom.

Svaki od tih vitamina bitan je za određenu funkciju u našem organizmu te njihov nedostatak može uzrokovati ozbiljne probleme. S druge strane, treba imati na umu kako njihova preter-

ana količina takođe može biti opasna, zato treba pripaziti kada se konzumiraju vitaminske tablete.

Minerali su takođe važni za normalan rad ljudskog organizma, koji ih ne može sam sintetizovati, nego ih treba unositi hranom, kao i vitamine.

Mnogi drugi mikronutrijenti imaju važnost za održanje zdravlja. Na primer, alfa-linolenska kiselina (ima je u lanu, soji i orasima) deluje protivupalno, snižava nivo holesterola u krvi, doprinosi zaštiti od raka dojke i poboljšava imunitet. Likopen (ima ga u paradajzu, lubenici, crvenom grejpu) je važan antioksidans koji smanjuje opasnost od pojave raka prostate te kardio-vaskularnih bolesti.

Čoveku današnjice je vrlo teško (skoro nemoguće) da u potpunosti podmiri svoje potrebe za vitaminima, mineralima i ostalim mikronutrijentima iz svakodnevne ishrane:

- zbog odabira neodgovarajućih namirnica,
- zbog gubitka mikronutrijenata kuvanjem, konzerviranjem, stajanjem i skladištenjem hrane,
- zbog opšteg zagađenja okoline,
- zbog osiromašenja zemljišta mineralima i elementima u tragovima (naročito selen), jer se sve više iscrpljuje,
- zbog genetski modificirane hrane,
- zbog stresnog načina življenja savremenog čoveka, pri čemu se potrebe za mikronutrijentima višestruko povećavaju, itd.

Za prevenciju, a naročito kod pojave nekih bolesti, dobro je uz poboljšanje kvaliteta ishrane unositi i dodatne količine mikronutrijenata u tabletama ili kapsulama. Vrlo je važno da tako uneti mikronutrijenti budu pravilno zastupljeni, kako nečega ne bi bilo previše, a drugog premalo. S druge strane, ne bi bilo dobro da oni koji uzimaju mikronutrijente kroz dodatke ishrani, zanemare kvalitet svoje ishrane. Treba istaći da u pojedinim namirnicama postoje i drugi mikronutrijenti koji još nisu ni poznati i čiji značaj nije još dokazan. Najbolje je svoju ishranu učiniti što kvalitetnijom (preporučljiva je umerena lakto-ovo-vegetarijanska ishrana), a uz to, po

potrebi i preporuci lekara, unositi suplemente u kojima su vitamini, minerali i drugi mikronutrijenti.³

Cilj

Cilj ovog rada je da se ukaže na značaj uticaja esencijalnog mikronutrijenta cinka kao aktivatora hormona leptina, u regulisanju lipidnog statusa i telesne težine gojaznih osoba.

Metodologija

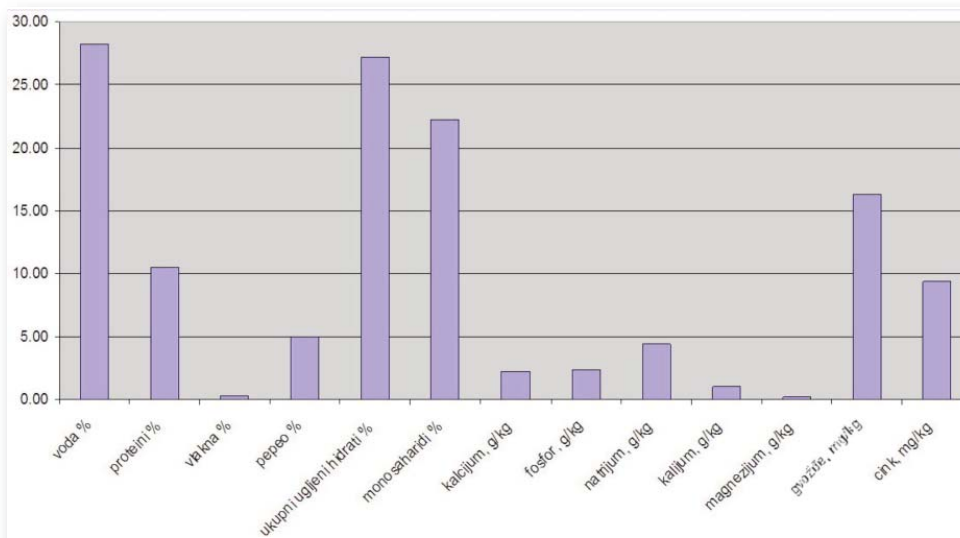
Ispitali smo uticaj konzumiranja hleba sa različitim sadržajem cinka na promenu telesne težine gojaznih osoba. U Institutu za krmno bilje analiziran je hemijski sastav konzumiranog hleba. Kako su za proizvodnju belog hleba i hleba za mršavljenje korišćene žitarice uzgajane na Peštorskoj visoravni, još uvek ekološki čistom području, što je od prvorazrednog značaja za korenov sistem, biljke su se bez poteškoća snabdevale svim raspoloživim nutrijentima, pa je kvalitet i jednog i drugog hleba izvanredan. No, zbog različitog sastava žitarica od kojih je proizvedeno brašno, imamo i različite vrednosti ispitivanih parametara.

Za naše istraživanje je naročito interesantno da je koncentracija cinka, kao aktivatora hormona sitosti, u hlebu za mršavljenje bila tri puta veća nego u belom hlebu. Da bismo proverili u praksi uticaj ovog nutrijenta na telesnu težinu, ispitivali smo 4 grupe gojaznih osoba i kontrolnu grupu (N=30). Dve grupe gojaznih osoba su konzumirale beli hleb. Jedna grupa nije imala dodatnu fizičku aktivnost (N=22), a druga (N=15) je imala nešto pojačanu fizičku aktivnost u odnosu na period pre početka ispitivanja.

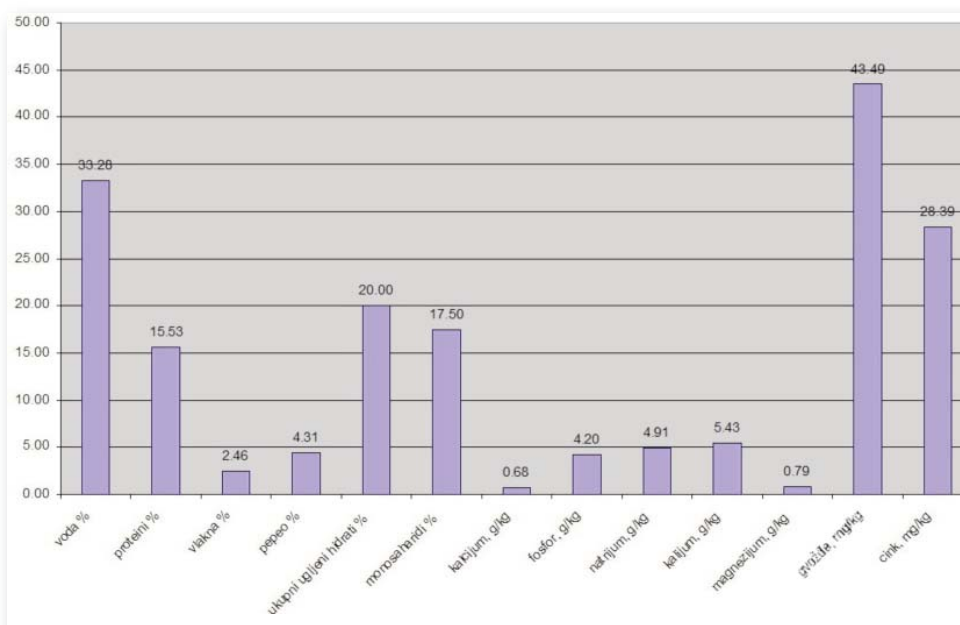
Druge dve grupe konzumirale su hleb za mršavljenje. Jedna od njih nije imala pojačanu fizičku aktivnost (N=32), a druga (N=17) jeste.

Sve grupe su zamoljene da nastave sa uobičajenim načinom ishrane, ali da se malo „uobroče“ tj. da za ručak uzmu samo jednu porciju hrane, koje god i da se uzdržavaju od grickanja između obroka.

Rezultati



Grafikon 1. Hemijski sastav belog hleba



Grafikon 2. Hemijski sastav hleba za mršavljenje.

Utvrđeno je da je vrednost cinka u belom hlebu 9,38 mg/kg, dok je u hlebu za mršavljenje vrednost cinka 28,39 mg/kg što je tri puta veća vrednost.

Cink je esencijalni oligoelement, koji je neophodan za optimalnu funkciju više od 300 enzima u čovekovom organizmu.

Cink i leptin su veoma bitni u regulisanju energetskeg balansa organizma.

Telesni sastav čoveka tj. njegov energetski balans je pod kompleksnim uticajem gena, spoljne sredine i razvoja pojedinca. Epidemiolo-

ške studije i klinička ispitivanja su pokazale da je telesna težina kod odraslih ljudi relativno konstantna. Ta relativna konstantnost telesne težine, teškoće pri održavanju namernog gubitka u telesnoj težini, metaboličke promene kao i promene u ponašanju udružene sa promenom telesne težine snažan su dokaz da je masno tkivo biološki kontrolisano. Količina deponovane energije u vidu masnog tkiva utiče na rast, pubertet, fertilitet i tireoidnu funkciju što je odavno sugerisalo da postoje humoralni signali koji održavaju količinu masnog tkiva, a koji interreaguju sa mnogim neuroendokrinim sistemima.

Dakle, leptin je signal gladi, tj. u gladovanju dolazi do pada nivoa leptina zajedno sa padom nivoa insulina. Pad leptina dovodi do smanjenja energetske potrošnje, povećanja apetita i dolazi do neuroendokrine funkcionalne adaptacije na stanje gladovanja u smislu gubitka reproduktivne funkcije, smanjenja tireoidne funkcije, a povećava se aktivnost hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine, kao i osovine hormon rasta IGF-I. Povećanje aktivnosti hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine svrsishodno je iz dva razloga, najpre zbog glikoneogeneze, a potom za povećanje fizičke aktivnosti radi potrage za hranom. Pad insulina učestvuje u metaboličkoj adaptaciji na uslove gladovanja, unosom hrane dolazi do porasta nivoa leptina i njegove biološke aktivnosti u smislu smanjenja apetita i povećanja termogeneze, ali je to mogu-

će samo do određene granice. Posle toga dalji unos hrane deluje subverzivno na štedljiv genotip te se razvije rezistencija na biološki efekat leptina zbog čega CNS stalno percipira nestašicu hrane i osoba dalje deponuje energiju pa stoga postaje gojazna.

Van paradigme nutritivnog statusa i energetskog prometa leptin ima i značajne endokrine uloge zbog čega vrednost izučavanja leptina prevazilazi polje gojaznosti. Leptin je hormon sa dnevnim ritmom, tj. sa noćnim skokom.

Noćni skok leptina u oko 2h posle ponoći zavisi od redovnosti dnevnog unosa hrane. Dakle, neredovan dnevni unos hrane remeti dnevni ritam sekrecije ovog hormona. Leptin se sekretuje pulsatilno pa je interesantno kako široko disperzni adipociti sinhrono sekretuju leptin. Masno tkivo svakako nije po strukturi endokrina žlezda, a takođe ima disperznu anatomsku podlogu pa je stoga važno ispitati šta utiče na sinhronu pulsatilnost adipocita.

Leptin se u cirkulaciji nalazi slobodan kao i vezan za vezujuće proteine što dalje govori o njegovoj hormonskoj prirodi i ulozi. Vezujući proteini značajno menjaju metabolički klirens leptina, kao i njegovu biološku aktivnost. Značajno manje vezanog leptina se transportuje kroz hematoencefalnu barijeru pa je tako manja supresija apetita. Tako je pokazano da mršave osobe imaju značajno veći nivo vezanog leptina u odnosu na gojazne čime se sprečava delovanje na smanjenje apetita. Kakva je uloga vezujućih proteina u regulaciji apetita, termogenezi i neuroendokrinim poremećajima ostaje da se izuči.¹²

Nivo leptina je odraz nutritivnog statusa i količine deponovane energije u stanjima neuhranjenosti i stanjima preterane uhranjenosti. Njegova osnovna fiziološka uloga je da informiše CNS o višku ili manjku energetske depoa i aktivno učestvuje u energetske i neuroendokrinog adaptaciji na te promene.

Cink smanjuje osećaj gladi tako što povećava nivo leptina, ključnog hormona koji upozorava da smo siti, tako da ne nastavljamo da jedemo jer leptin „šalje“ poruku mozgu da više nismo gladni.

Zaključak

Potrebe za esencijalnim metalima čovek zadovoljava normalnim unosom vode i hrane.

Nedostatak nekih biometala u organizmu može biti izazvan poremećajem bilansa, nedovoljnim unosom ili nekim bolestima.

Do težih bolesti dovodi i višak biometala koji se nagomilavaju usled narušavanja odgovarajućeg sistema, koji reguliše njihovu koncentraciju, ili usled prekomerne izloženosti organizma njihovom dejstvu.

Naročito su industrijski radnici ugroženi pri povećanim koncentracijama metala u svojoj radnoj sredini. Na njihovo zdravlje, zavisno od prirode procesa proizvodnje, utiču kako biometali, tako i toksični metali. Metali mogu delovati kao ćelijski otrovi, ili pak mogu istisnuti i zameniti esencijalni metal u telu i time izazvati njihov deficit.

Tokom proizvodnog procesa radnici mogu biti izloženi dejstvu jednog ili više metala, što može dovesti do njihove interakcije.

Cink je esencijalni oligoelement, koji je neophodan za optimalnu funkciju više od 300 enzima u čovekovom organizmu. Uloga cinka u tim metaloenzimima uključuje udeo u katalitičkoj funkciji, održavanje stabilnosti struktura i regulaciju funkcija. Cinkmetaloenzimi učestvuju u formiranju ili hidrolizi svih glavnih endogenih sastojaka.

U cinkmetaloenzimima spadaju enzimi iz svih šest kategorija enzima: karboanhidraza, alkalna fosfataza, karboksipeptidaza, aminopeptidaza, laktatdehidrogenaza i dr. Među brojnim ulogama cinka ističe se regulacija sinteze DNA, RNA, uloga u sinaptičkoj transmisiji interakcijom sa specifičnim mestima proteinskih receptora za inotropnu neurotransmisiju i uloga u održavanju aktivnosti proteinkinaze C. Proteinkinaza C kao fosfolipid i kalcijum zavisna proteinkinaza igra ulogu u prenošenju impulsa s površine u unutrašnjost ćelija. Cink menja aktivnost ovog enzima i aktiviranjem njegovu ulogu u indukciji metalotioneinskog mesendžera RNA. Cink i metalotionein cinka kao deo antioksidativnog sistema sprečavaju delovanje kiseoničnih

radikala. Struktura i funkcija mozga umnogome zavise od cinka, naročito neurofiziološke funkcije i razvoj motorike kod dece. Cink ima značajnu ulogu i u imunom sistemu. On utiče na brojne aspekte imunog sistema, od zaštitne uloge kože do regulisanja gena unutar limfocita.

Cink i njegova jedinjenja, ako se unose u višku u organizam, mogu delovati i toksično. Na primer, deluju iritativno na kožu i sluzokožu respiratornog trakta. Oštećuju jetru, bubrege (akutna tubularna nekroza, intersticijalni nefritis), miokard (poremećaj intraatrijalnog i intraventrikularnog sprovođenja, hipoksije, hipertrofija). Umanjuju proliferaciju i funkciju limfocita. Uticaj cinka na T-limfocite se usklađuje sa faktorima kao što su: ko-stimulatori molekula, tip antigena, i drugi. Redukuju fagocitozu polimorfonuklearnih leukocita. Kod dece izazivaju nedostatak bakra, anemiju, poremećaj rasta i imunodepresiju. Kod odraslih nije indukovana imunosupresija pod uticajem visoke doze cinka. Cink utiče na funkciju monocita i neutrofilnih granulocita. Dovodi do poremećaja centralnog i perifernog nervnog sistema. Utiče na rad pankreasa, metabolizam ugljenih hidrata, proteina i masti. Cink fosfid uzrokuje metanoličku acidozu i hipotenziju.

Različita istraživanja pokazala su da visoka koncentracija gvožđa ima negativan efekat na resorpciju cinka, kada se ovi oligoelementi daju kao rastvori. Kad se oni dodaju u hrani ti efekti nisu uočeni.

Nedostatak cinka i gvožđa prati nedostatak ostalih mikronutrienata, kakav je vitamin A, naročito kad je ishrana siromašna u životinjskim proizvodima, ili kad paraziti i infekcije dovode do malresorpcije. Interakcija cinka i vitamina A bila je predmet pažnje nekoliko autora.

Status cinka utiče na različite aspekte metabolizma vitamina A, uključujući i resorpciju, transport i ćelijsko iskorišćenje vitamina A. Postoje dva objašnjenja te međuzavisnosti.¹⁴

- 1) Regulatorska uloga cinka u transportu vitamina posredstvom sinteze proteina
- 2) Oksidativna konverzija retinola do retinola koji "zahteva" akciju cink-zavisnih retinol dehidrogenaza.

Dakle, cink je mineral, koji je neophodan za rad našeg organizma. On se nalazi u zemlji odakle ga posredstvom korenovog sistema uzimaju biljke. Izvori cinka su žitarice, pasulj, grašak, boranija, pečurke, seme suncokreta, sok od grožđa, vino, pivski kvasac, meso (naročito organi), riba, džigerica, ostrige, kao i mleko i jaja.

Zn je posle Fe najzastupljeniji element u tragu u organizmu. Kod osobe telesne mase od 70 kg nalazi se u količini od 1,4-2,3 g. Tkiva i tečnosti bogate Zn su prostata, semena tečnost, jetra, bubrezi, hipokampus, retina, kosti i mišići. Sadržaj Zn u eritrocitima je 10 puta veći nego u plazmi, s obzirom da su oni bogati karbo-anhidrazom i drugim enzimima koji sadrže Zn. U biološkim sistemima Zn se nalazi samo u pozitivnom dvovalentnom stanju.⁴

Cink je, zbog toga, potreban za:¹³

- rast, razmnožavanje i normalno trajanje života.
- sintezu belančevina i DNK, ćelijskih membrana, glukoze, kolagena, fermenta.
- izgradnju reproduktivnih organa.
- izgradnju i rad enzimskog sistema.
- svaku mišićnu kontrakciju.
- proizvodnju insulina.
- razvoj mozga, i njegov pravilan rad.
- funkcije čula ukusa i čula mirisa.
- imunitet, jer aktivira limfno tkivo, a naročito T-Ly („Te“ limfocite, tj. „timus zavisne limfocite“, koji su odgovorni za ćelijski imunitet).
- proces deobe ćelija. Kada ćelija počne da stari, ona se, pravilnom deobom, deli na dve mlade ćelije pod uslovom da ima cinka. Ako ga nema ćelije umiru.
- varenje i metabolizam belančevina, ugljenih hidrata i masti.

Kada cinka ima dovoljno u organizmu, onda se ugljendioksid iz pluća oslobađa 5000 puta brže.

On štiti želudac i duodenum od erozija. Cink vezuje za sebe kancerogene materije iz vazduha, vode, hrane, kao npr. kadmijum iz dima cigarete; otrovni benzen iz vazduha.

- On ograničava aktivnost gvožđa u njegovoj proizvodnji slobodnih radikala.
- Od ukupne količine cinka u koži se nalazi 20% u obliku metaloenzima. Ako nema cinka koža postaje rapava, ima bubuljice, a rane teško zarastaju.
- Cink se nalazi u korenu kose i tako sprečava opadanje kose i pojavu ćelavosti.
- Ako nema cinka onda je mnogo slab noćni vid.
- Cink koči porast LDL Holesterol
- Ako dete ne unosi cink u periodu rasta, a naročito u dobu od 8 -10 godina života, ono zaostaje u rastu, a može da dođe i do pojave hipogonadizma (nedovoljna razvijenost polnih žlezda).
- Život i rad u jako toplim prostorijama dovodi do gubitka cinka putem znoja i urina.
- Cink je prvi i najvažniji pomoćnik u stresnoj situaciji.
- Cink se koncentriše u prostati i tako sprečava njeno uvećanje – BHP (benigna hiperplazija prostate).
- Cink, selen i prirodni vitamin C su nam, trenutno, najsigurnija zaštita od malignih bolesti, a isti se uključuju u lečenje malignih oboljenja.

Klinička slika deficijencije Zn uključuje zaostajanje u rastu, sazrevanju mišića, testikularnu atrofiju i hepatosplenomegaliju. Starost, trudnoća, laktacija i alkoholizam su povezani sa većom incidencom nedostatka Zn. Kako deficijencija Zn napreduje manifestacije se mogu kretati u širokom spektru od blagih do veoma ozbiljnih simptoma. Manifestacije ozbiljnih slučajeva nedostatka Zn uključuju alopeciju, dijareju, neuropsihijatrijske poremećaje i ponovljene infekcije. Osim nutricionih faktora, mnoga oboljenja i medicinski tretmani mogu dovesti do deficijencije Zn.

Deficijencija Zn kod pacijenata sa hepatičnom cirozom (npr. alkoholizam, virusni hepatitis) karakteriše se niskom koncentracijom Zn u serumu, uz visoku koncentraciju u urinu. Snižene koncentracije Zn potvrđene su i kod pacijenata sa gastrointestinalnim poremećajima (ulku-

si), ulcerativnim kolitisom, Cron-ovom bolešću, intestinalnim bajpasom, regionalnim enteritisom. Pojava deficijencije Zn kod pacijenata sa renalnim oboljenjima pripisuje se gubitku proteina koji sa Zn grade komplekse. Jatrogezi uzroci deficijencije Zn uključuju davanje anabolika ili helatnih agenasa koji vezuju metale, kao što su kortikosteroidi i penicilin. Deficijencija cinka kod pacijenata sa neoplastičnim i inflamatornim oboljenjima (arthritis, lupus eritematosus) pripisuju se anoreksiji, gladovanju, gubitku Zn iz katabolizovanog tkiva i povećanoj urinarnoj ekskreciji nakon njegove mobilizacije interleukinom-1. Trudnice imaju visok rizik od deficijencije Zn zbog velikih potreba fetusa, i stoga normalan razvoj fetusa kao i ishod trudnoće u velikoj meri zavise od ovog elementa. Smatra se da velike količine gvožđa i folne kiseline koje trudnice uzimaju kao dodatak ishrani, interferiraju sa apsorpcijom i iskorišćavanjem Zn. Najjasnije definisan genetski poremećaj metabolizma Zn je acrodermatitis enteropatica.

Literatura

1. Maksimović R. Kliničko laboratorijska dijagnostika, APERION, Banja Luka, 2010.
2. Jaredić M, Vučetić J. Mikroelementi u biološkom materijalu, Privredni pregled, Beograd, 1982.
3. WHO Trace elements in human nutrition and health, Geneva, Switzerland, 1996.
4. Maksimović R. Hemija u zdravstvu, APERION, Banja Luka, 2011.
5. Lauwerys RR. Biological Monitoring of Exposure to Inorganic and Organometallic Substances. In: Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring Davis CA:Biomedical Publications, 1983: 243-57.
6. da Silva JJR, Williams RJP. The Inorganic Chemistry of Life. Oxford: Clarendon Press, 1991.
7. Reyes JG. Am J Physiol 1996; 401 – 10.
8. Hinkle W, Cordell M, Leibel R, Rosenbaum M, Hirsch J.: Effects of reduced weight maintenance and leptin repletion on functional connectivity of the hypothalamus in obese humans; PLoS One. 2013;8(3):e59114. doi: 10.1371/journal.pone.0059114. Epub 2013 Mar 21.
9. David S Weigle, Patricia A Breen, Colleen C Matthys, Holly S Callahan, Kaatje E Meeuws, Verna R Burden, Jonathan Q Purnell: A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations; Am J Clin Nutr July 2005 vol.82 no.1 (41-48)
10. Burger KS, Berner LA (2014): "A functional neuroimaging review of obesity, appetitive hormones and

- ingestive behavior". *Physiol. Behav.* doi:10.1016/j.physbeh.2014.04.025. PMID 24769220.
11. Peter Stralfors, Rupert C.Honnor: Insulin-induced dephosphorylation of hormone-sensitive lipase; *Eur. J. Biochem.* 182, 379-385 (1989)
12. Chen MD, Yang VC, Alexander PS, Lin PY, Song YM. Effects of selected minerals on leptin secretion in streptozotocin-induced hyperglycemic mice. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001;226:836-40.
13. Ott ES, Shay NF. Zinc deficiency reduces leptin gene expression and leptin secretion in rat adipocytes. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001;226:841-6.
14. Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract* 2012;27:8-20.
15. Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FW, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, et al. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. *J Am Coll Nutr* 1998;17:270-5.

ODABRANI RADOVI

SALPINGITIS - HISTEROSALPINGOGRAFSKA PREZENTACIJA

Rade R. Babić^{1,2}, S. Babić³, A. Marjanović³, N. Babić³¹ Cenar za radiologiju KC Niš² Visoka zdravstvena škola strukovnih studija "Hipokrat" u Bujanovcu³ Medicinski fakultet u Nišu

SAŽETAK

Salpingitis predstavlja akutno ili hronično zapaljenje jednog ili oba jajovoda. Odgovoran je za neplodnost žene, reproduktivne smetnje, vanmateričnu trudnoću, infekciju partnera endometritis, opstrukciju jajovoda, apsces jajovoda (pyosalpinx) i dr. Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike, laboratorijskih analiza, ginekološkog pregleda, laparoskopije i rendgenološkog pregleda - histerosalpingografija (HSG), magnetna rezonanca (MR) i ultrazvuk (EHO). Radom se ilustruju histerosalpingografske slike salpingitisa. Autori zaključuju da je histerosalpingografska slika salpingitisa tipična, a da su od prednog značaja znanje i iskustvo radiologa, ginekologa, radiološkog tehničara i ginekološke medicinske sestre koji čine "dream team".

Ključne reči: histerosalpingografija, radiologija, ginekologija, salpingitis

SUMMARY

Salpingitis represents acute or chronic inflammation of one or both of the fallopian tubes. He is responsible for infertility women, reproductive disorders, ectopic pregnancy, infection partners endometritis, fallopian tube obstruction, abscess of the fallopian tubes (pyosalpinx) and others. Diagnosis is based on history, clinical presentation, laboratory analyzes, gynecological examination, laparoscopy and roentgen - hysterosalpingography (HSG), magnetic resonance (MR) and ultrasound (EHO). We illustrate hysterosalpingographical image salpingitis. The authors conclude that the hysterosalpingographical salpingitis typical picture, that are of importance prednog knowledge and an experience of the radiologist, gynecologist, radiological technicians and gynecological nurses who make the "dream team".

Key words: hysterosalpingography, radiology, gynecology, salpingitis

Uvod

Salpingitis predstavlja akutno ili hronično zapaljenje jednog ili oba jajovoda. Odgovoran je za neplodnost žene, reproduktivne smetnje, vanmateričnu trudnoću, infekciju partnera endometritis, opstrukciju jajovoda, apsces jajovoda (pyosalpinx) i dr.¹⁻³

Izazivači: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trichomatis*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus*, *Staphylococcus*, aerobne i anaerobne bakterije i dr.

Žarište upale je u vagini, odakle se ascendentno uzdiže i prenosi na jajovod. Infekcija se može preneti limfnim sudovima sa jednog jajovoda na drugi.

Faktori rizika za nastanak upale jajovoda su:

- otvaranje grlića materice tokom menstruacije što omogućava transport infekcije iz vagine do jajovoda,

- hirurške intervencije na unutrašnjim ženskim polnim organima koje narušavaju odbrambenu barijeru grlića materice, kao npr. biopsija endometrija, kiretaža, histeroskopija i dr.,
- nekontrolisana upotreba antibiotika,
- menstruacija,
- ovulacija,
- prenosive polne bolesti,
- seksualni odnos tokom kojeg kontrakcije materice, sperma i drugo ascendentno transportuju infekciju i dr.

Klinički se salpingitis manifestuje jakim bolom u donjem delu trbuha i maloj karlici, bolnim ovulacijama, bolom u toku seksualnog odnosa, bol u krstima, muka, gadjenje, povraćanje, nadihanje, povišena telesna temperatura, sekret izmenjene boje, konzistencije i mirisa. Obično se simptomi ponavljaju posle menstruacije.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike, laboratorijskih analiza, gineko-

Adresa autora: Dr sc. Rade R. Babić, radiolog, Centar za radiologiju KC Niš.

E-mail: gordanasb@mts.com

loškog pregleda, laparoskopije i rendgenološkog pregleda.

Radiološke metode pregleda u dijagnostici salpingitisa su suverene i dominantne. U primeni su histerosalpingografija (HSG), magnetna rezonanca (MR) i ultrazvuk (EHO).⁴⁻¹¹

Histerosalpingografska slika salpingitisa je karakteristična.^{1-3,12} Odlikuje se solitarnim, češće multiplim, nodularnim proširenjima lumena jajovoda, koja izgledom podsećaju na divertikulu, izazvana stenotičnim suženjem na mestu preležane upale. Nodularna proširenja i suženja se naizmenično smenjuju, dajući jajovodu izgled "niske bisera". Obično su promene lokalizovane u proksimalne dve trećine jednog ili oba jajovoda. Salpingitis sa ovakvom rendgenološkom slikom zove se salpingitis isthmica nodosa ili perisalpingitis ishemica nodosa.

Ukoliko su nodularna proširenja na jajovodu enormnih razmera, izgledom slična "cepinu", označava se sa hydrosalpinx.

Stenotične promene mogu da zatvore lumen jajovoda u potpunosti kada se jajovod kontrastno ne vizualizuje u celosti, već parcijalno, do mesta opstrukcije. U slučaju da je opstruiran rog materice jajovod se kontrastno ne vizualizuje. Kadkad se u kontrastno ispunjenoj materičnoj šupljini mogu vizualizovati multipli, trakasti i linearni defekti isprepleteni poput "paukove mreže", koji odgovaraju fibroznim atezijama.

Terapija salpingitisa se sprovodi mirovanjem, antibioticima prema antibiogramu, analgeticima i hirurško ukoliko postoje komplikacije.

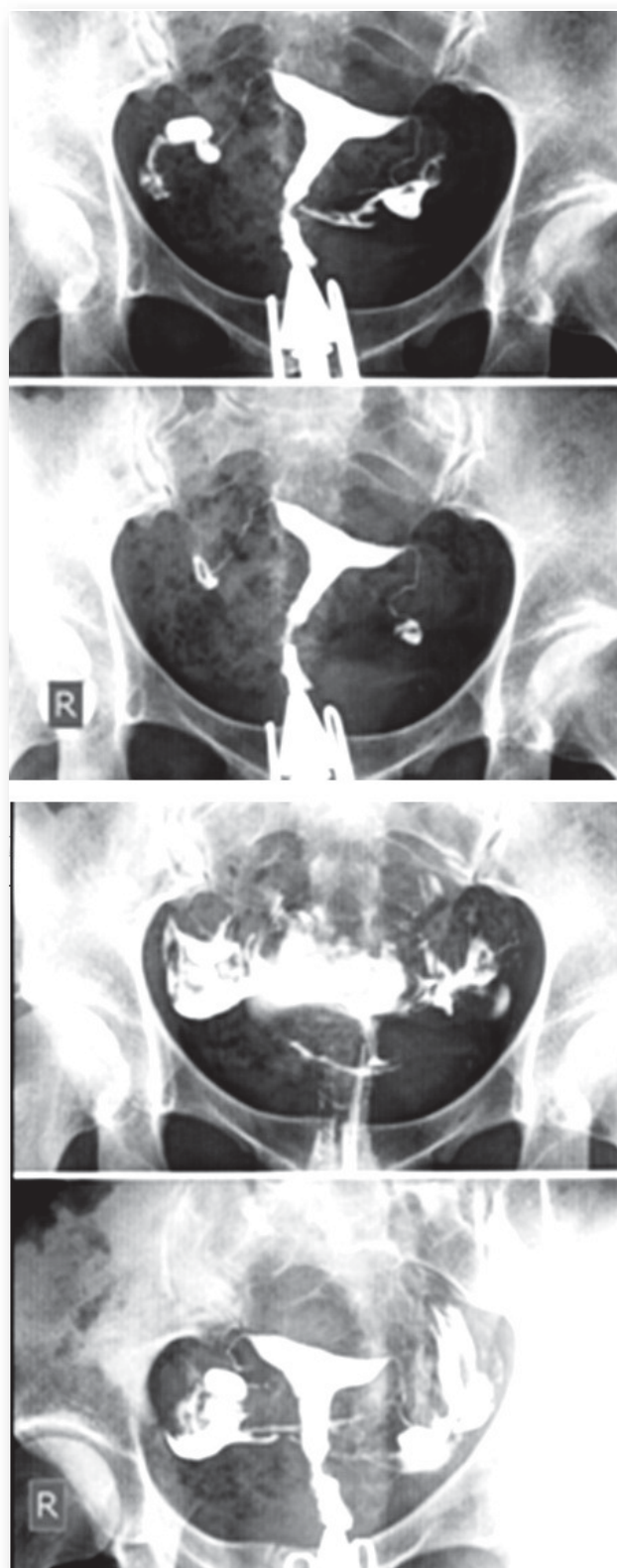
Naš rad

Rad ima za cilj da prikaže raznolikost histerosalpingografske slike salpingitisa, dok materijal rada čine analogni i digitalni histerosalpingogrami sa varijetetima salpingitisa odabrani iz filмотеке dr sc. med. Radeta R. Babića, nastale višedecenijskim radom u struci.¹³

Ilustracijama prikazujemo rendgenske slike pojedinih varijeteta salpingitisa.

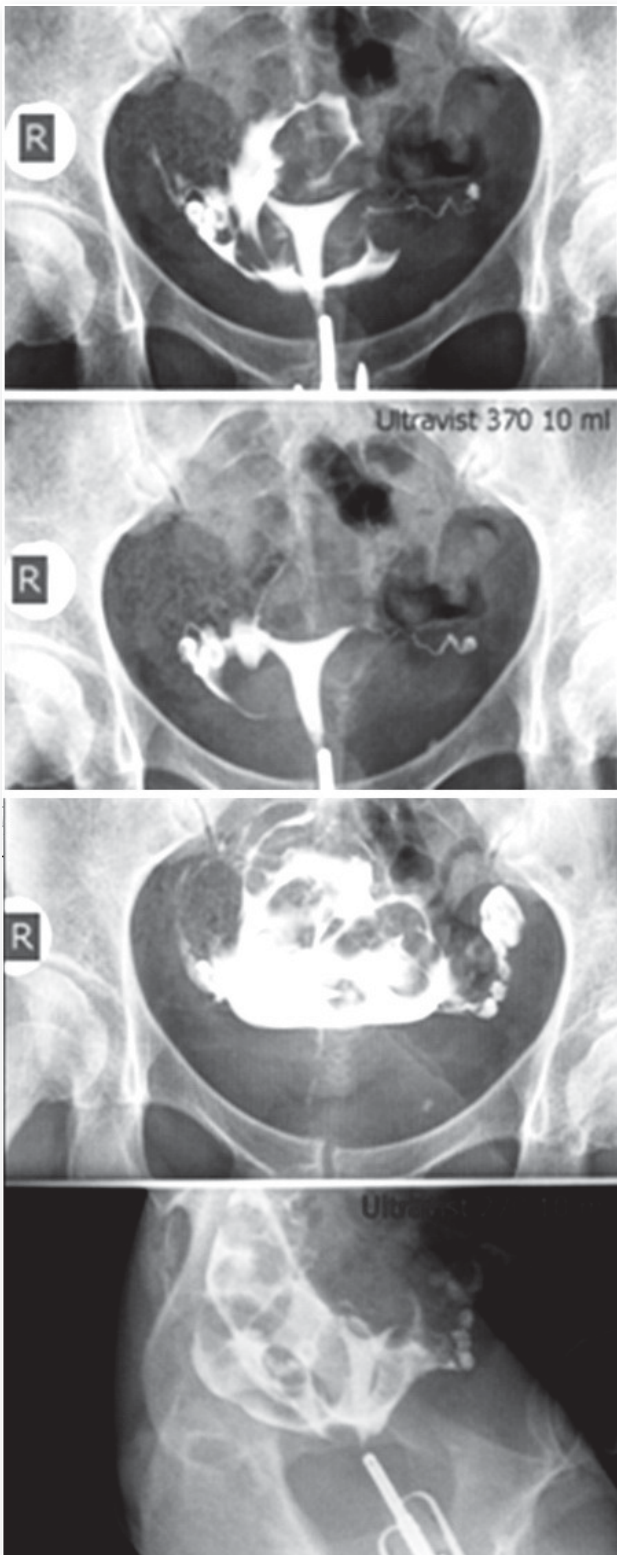
Digitalna histerosalpingografija. Salpingitis isthmica nodosa bilateralis. Stav: ležeći. Prij-

ekcija: aneroposteriorna (AP). Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo.



Slika 1. Salpingitis isthmica nodosa bilateralis

Radiološki nalaz: Cerviks je urednog mesta, oštro ocrtane konture, dijametra u granici normale, prohodan. Kavum materice oštro ocrtane



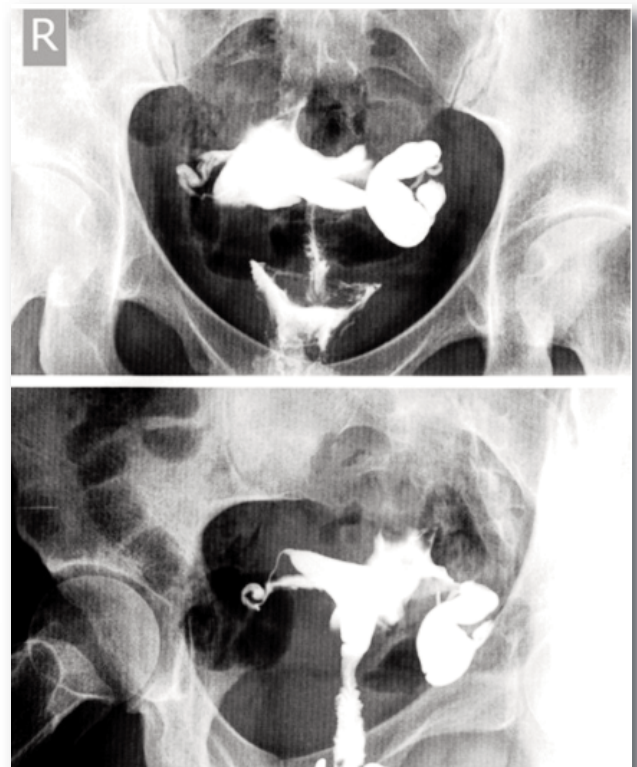
Slika 2. *Salpingitis isthmica nodosa bilateralis*

konture, homogeno ispunjen kontrastnim sredstvom. Rogovi materice infundibularnog izgleda, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjeni kontrastnim sredstvom, prohodni. Jajovodi su urednog mesta, vijugavog toka, oštro ocrtane konture, prohodni, sa dilatacijom lumena u sre-

dišnjoj trećini, dijametra oko 15 mm u dužini oko 3-4 cm.

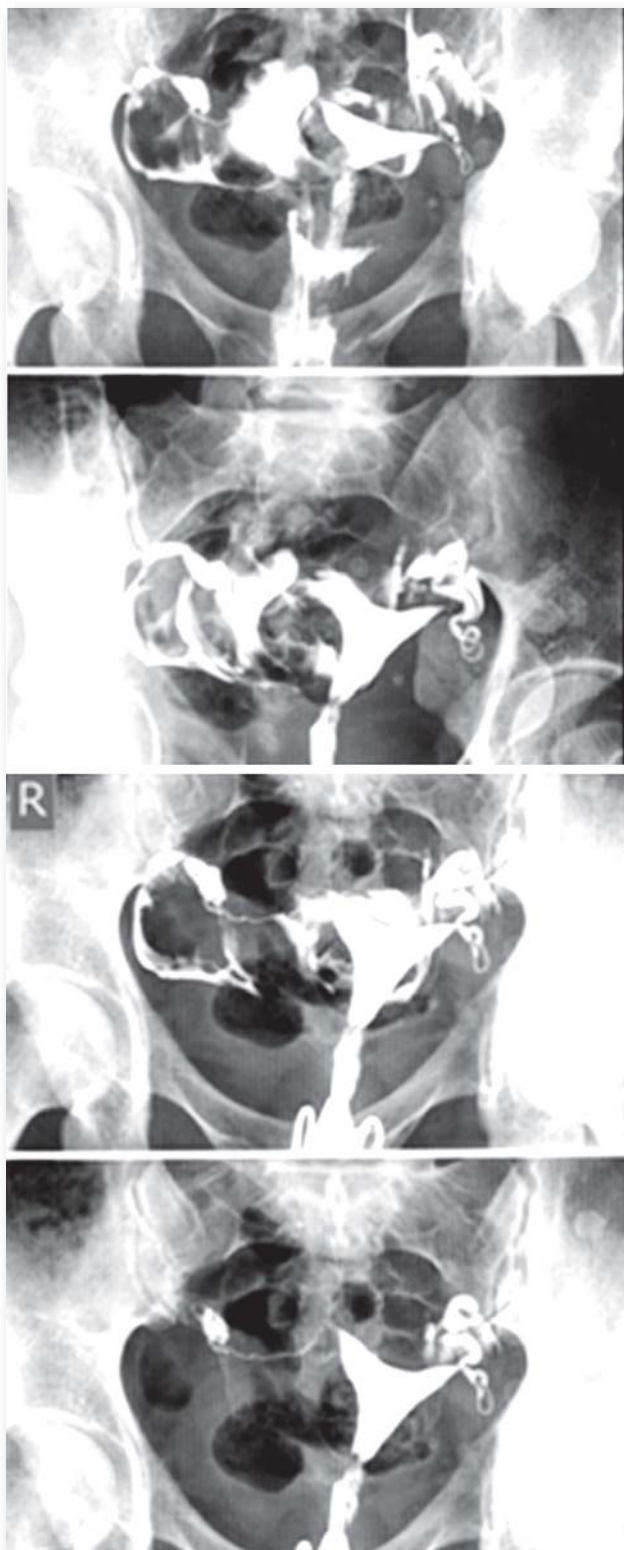
Digitalna histerosalpingografija (slika 2). Salpingitis isthmica nodosa bilateralis. Stav: ležeći. Prijekcija: aneroposteriorna (AP), I kosi. Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo. Radiološki nalaz: Cerviks je pravilan i prohodan. Materica, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjena kontrastnim sredstvom. Rogovi materice infundibularnog izgleda, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjeni kontrastnim sredstvom, prohodni. Jajovodi su urednog mesta, vijugavog toka, oštro ocrtane konture, prohodni. Desni jajovod u srednjoj trećini dilatiran, dijametra oko 10 mm u dužini oko 2-3 cm. Levi jajovod u proksimalnoj trećini izgleda niske bisera.

Digitalna histerosalpingografija (slika 3). Salpingitis isthmica nodosa l. dex. Hydrosalpinx l. sin. Stav: ležeći. Prijekcija: aneroposteriorna (AP). Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo. Radiološki nalaz: Cerviks i materica urednog rendgnološkog nalaza. Rogovi materice pravilni i prohodni. Desni jajovod urednog mesta, vijugavog toka, lako dilatiran u proksimalnoj trećini. Levi jajovod vijugavog toka,

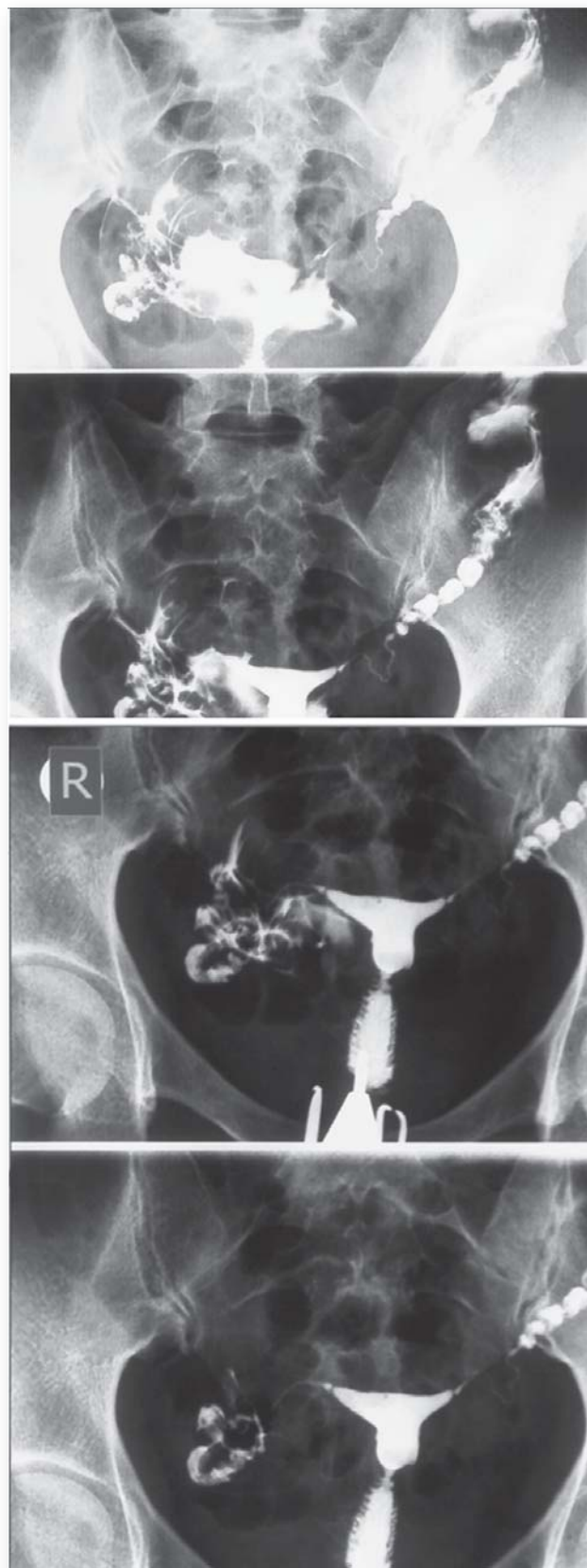


Slika 3. *Salpingitis isthmica nodosa l. dex. Hydrosalpinx l. sin.*

enormno dilatiran u srednjoj trećini, dijametra oko 35 mm, u dužini oko 6 cm, oštrocrtane konture, homogeno ispunjen, sa potpunim prekidom u transport kontrastnog sredstva na prelazu srednje u proksimalnu trećinu jajovoda.



Slika 4. Salpingitis isthmica nodosa bilateralis. Uterus arcuatus



Slika 5. Salpingitis bilateralis

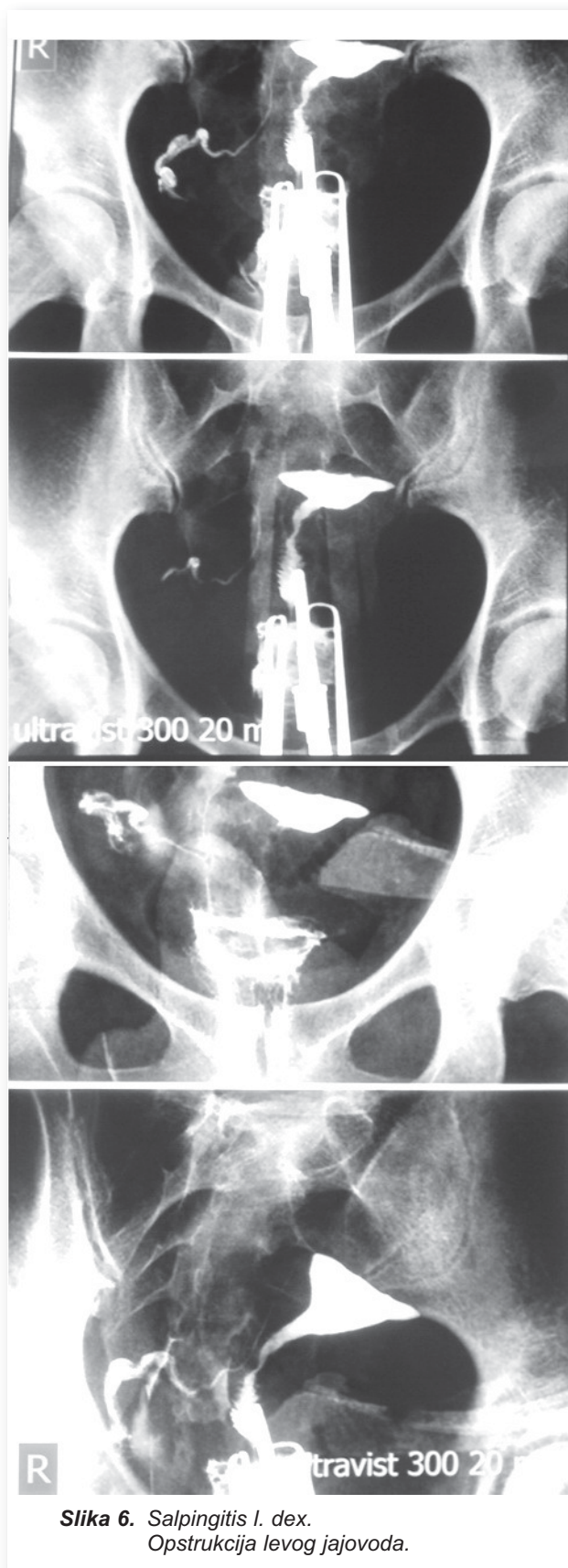
Digitalna histerosalpingografija (slika 4). Uterus arcuatus. Salpingitis bilateralis. Stav: ležeći. Prijekcija: aneroposteriorna (AP), I kosi.

Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo. Radiološki nalaz: Cerviks urednog rendgnološkog nalaza. Kavum materice oštro ocrtan, homogeno ispunjen kontrastnim sredstvom. Fundus materice je medijalno endoluminalno izbočen. Rogovi materice pravilni i prohodni. Oba jajova urednog mesta, vijugavog toka, lako dilatiran u proksimalnoj trećini.

Digitalna histerosalpingografija (slika 5). Salpingitis bilateralis. Stav: ležeći. Prijekcija: aneroposteriorna (AP), I kosi. Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo. Radiološki nalaz: Cerviks i materica urednog rendgnološkog nalaza. Desni jajovod urednog mesta, vijugavog toka, lako dilatiran u srednjoj i proksimalnoj trećini, prohodan. Levi jajovod urednog mesta, usmeren koso naviše upolje, prohodan, izgleda niske bisera, sa nodularnim dilatacijama do 25 mm u srednjoj trećini.

Digitalna histerosalpingografija (slika 6). Salpingitis l. dex. Opstrukcija levog jajovoda. Stav: ležeći. Prijekcija: aneroposteriorna (AP), I kosi. Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo. Radiološki nalaz: Cerviks urednog rendgnološkog nalaza. Kavum materice oštro ocrtan, homogeno ispunjen kontrastnim sredstvom. Desni rog materice pravilan, prohodan, oštro ocrtan. Desni jajovod urednog mesta, vijugavog toka, lako dilatiran u srednjoj i proksimalnoj trećini, prohodan. Levi rog materice urednog mesta sa potpunom opstrukcijom lumena, neprohodan. Ipsilateralni jajovod se kontrastno nevizualizuje.

Analogna histerosalpingografija (slika 7). Salpingitis l. dex. Opstrukcija levog jajovoda. Uterus infantilis. Stav: ležeći. Prijekcija: aneroposteriorna (AP). Kontrastno sredstvo: hidrosolubilno jodno kontrastno sredstvo. Radiološki nalaz: Cerviks urednog mesta, dijamtra u granici normale, prohodan, duži od tela materice koja je homogeno ispunjena kontrastnim sredstvom. Desni rog materice, prohodan, oštro ocrtan, suženog lumena. Desni jajovod urednog mesta, vijugavog toka, dilatiran u srednjoj trećini, dijametra oko 5 mm u dužini oko 5 cm, sa potpunom opstrukcijom na prelazu srednje u proksimalnu trećinu, neprohodan. Levi rog materice



Slika 6. Salpingitis l. dex.
Opstrukcija levog jajovoda.

urednog mesta sa potpunom opstrukcijom lumena, neprohodan Ipsilateralni jajovod se kontrastno nevizualizuje.



Slika 7. *Salpingitis l. dex.
Opstrukcija oba jajovoda.
Uterus infantilis*

Diskusija i zaključak

Salpingitis je odgovoran je za neplodnost žene, reproduktivne smetnje, vanmateričnu trudnoću, infekciju partnera endometritis, opstrukciju jajovoda, pyosalpinx i dr. Salpingitis uzrokuje neplodnost u 75.000-225.000 žena SAD. Sa preležanim jednim salpingitisom rizik za nastanak neplodnosti javlja se u 8-17%, dok preležana tri salpingitisa povećavaju rizik neplodnosti na 40-60%.

Radiološke metode pregleda su u dijagnostici anomalija materice, salpingitisa i drugih oboljenja unutrašnjih organa žene suverene i dominantne.

Histerosalpingografija je od relevantnog značaja u dijagnostici salpingitisa.

Histerosalpingografska slika salpingitisa je tipična.

Od presudnog značaja je znanje i iskustvo radiologa, ginekologa, radiološkog tehničara i ginekološke medicinske sestre koji čine "dream team" i aksiom sveukupne dijagnostike.

Literatura

1. Lazić J i sar. Radiologija. Medicinska knjiga/ Medicinske komunikacije. Beograd. 1997.
2. Mladenović D, Bogdanović Z, Mihajlović A: Ginekologija i akušerstvo. Zavod za nastavna sredstva. Beograd. 1995.
3. Jankov S, Trajkovski J, Garevski K: Histerosalpingografski naodi niz rtg slika. Zbornik na trudovi I kongresa na radiolozite na Makedonija. Ohrid. 1995.
4. Babić RR, Vučetić D, Babić D, Matanović-Todorović D, Petković V, Kitić J: Rendgenološko-ginekološki aspekti anomalija uterusa. Acta medica Medianae 1998; 5: 73-81.
5. Kitić J, Babić RR, Vučetić D, Babić D: Naši nalazi urođenih anomalija uterusa dijagnostikovani histerosalpingografijom. Zbornik sažetaka Tečeg intersekcijskog sastanka radiologa Jugoslavije. Novi Sad. 1992. 29.
6. Rade R. Babić, Zoran Milošević, Boris Đinđić, Gordana Stanković-Babić: Radiology information system. Acta Medica Medianae 2012; 51(4): 39-46.
7. Babić RR, Milošević Z, Stanković Babić G: Web technology in health information system. Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš 2012; 29 (2): 81-87.
8. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Babić N, Stamenković N: Radiološki informacioni sistem i digitalna mamografija. Apollinem Medicum Et Aesculapium 2015; 13 (3): 30-33.
9. Babić RR: Neželjene pojave od kontrastnih sredstava pri urografiji sa predlogom mera za smanjenje rizika. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu. 1998.
10. Babić RR, Milatović S, Radovanović Z, Babić D, Stojanović J, Ilić G, Jelenković A, Krstić M, Mitić S: Neželjene reakcije na jedno kontrastno sredstvo pri urografiji – sudskomedicinski značaj. Medicina forensic 2000; 7: 37-45.
11. Babić RR, Milatović S, Mrvić TM, Stanković-Babić G: Angioneurotski edem izazvan jednim kontrastnim sredstvom pri urografiji. RAS 2001; 10 (1): 51-53.
12. Runalaila I Soofi, s Page: Bilateral hydrosalphix on HSG. Connecting Radiology for Networking, Collaboration, and Education. <http://www.radrounds.com/photo/bilateral-hydrosalphix-on-hsg> (poslednje otvaranje: februar 2016)
13. Filmoteka rendgenograma dr sc. Radeta R. Babića. Niš. 2016.

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. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti.

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

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

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

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme, za koje postoji

odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zgradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{99}Tc , IL-6, O₂, B12, CD8).

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

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na CD-u i odštampan, na laserskom štampaču, jednosstrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

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

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

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faks i e-mail adresu autora zaduženog za korespondenciju.

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

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

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

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

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

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

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

Metode: Opisati selekciju 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, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

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

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

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitnija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

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

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

Tabele. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Word-u, kroz meni Table-Insert-Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija Merge Cells i Split Cells - spajati, odnosno deliti ćelije. Tekst ukucati fontom Times New Roman, veličine slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

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

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

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

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

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3.000 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu Word kroz podmeni Tools-Word Count ili File-Properties-Statistics.

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

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

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

Radove slati na adresu:

Podružnica SLD Leskovac
Glavni i odgovorni urednik
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Leskovac, Ul. Svetozara Markovića br. 116

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Summary (100-250 words)

Original article:

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

Case report:

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

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- Literatura (Vankuverski stil)

Saopštenje ili rad iz istorije medicine
(do 5.000 reči)

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi sa zarezom
- jedinice SI

SLANJE RADA

- poštom ili lično u tri identična odštampana primerka i snimljena na CD; e-mail
- izjave s potpisima svih autora
- opis doprinosa u radu svih autora
- propratno pismo



saurus[®]
solifenacin

film tableta
30x **5 mg**
30x **10 mg**



Preuzmite kontrolu...

rešenje postoji



Lek se izdaje samo uz lekarski recept.

Broj rešenja: 515-01-01153-14-001 od 11.05.2015. za lek Saurus[®], film tablete, 30 x 5 mg

Broj rešenja: 515-01-01154-14-001 od 11.05.2015. za lek Saurus[®], film tablete, 30 x 10 mg

DATUM REVIZIJE TEKSTA April, 2015.

svako dobro  **Hemofarm**
član STADA grupe