

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

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



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

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



APOLONOM LEKAROM I AESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ČU OVU
ZAKLETUV 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,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
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. Učestalost balkanske endemske nefropatije i drugih bubrežnih bolesti u jablaničkom okrugu - 30 godina

The frequency of Balkan endemic nephropathy and other kidney diseases in the jablanic district - 30 years

Stevan M. Glogovac, Z. Dimitrijević, B. Mitić, M. Prokopović, M. Sokolović, M. Stojanović, D. Tasic, Lj. Dinić, R. Babić, M. Pavlović

7. Komplikacije tokom korišćenja Archimedes pumpe za intratekalnu primenu baklofena

Complications during the use of the Archimedes pump for the intrathecal administration of baclofen

Ivan Stefanović, B. Stanojević, P. Milošević, S. Živković

13. Epidemiologija karcinoma janika u jablaničkom okrugu u 2016. godini

Epidemiology of Janika cancer in the jablanic district in 2016.

Goran Živković, J. Randelović, Z. Milovanović

18. Dobra kontrola metastatskog triple-negativnog karcinoma dojke – prikaz pacijentkinje

Good control of metastatic triple-negative breast cancer - a patient's presentation

Kosta Z. Zdravković, J. Zdravković, M. Stošić, M. Rašić-Popović

24. Anemija u hroničnoj bubrežnoj slabosti - naša zapažanja

Anemia in chronic renal failure - our observations -

Stojan Stojanović, M. Sokolović

ODABRANI RADOVI

SELECTED ARTICLES

31. Magnetna rezonantna holecistopankreatografija

Magnetic resonant cholecystopancreatography

Rade R. Babić, A. Nagorni, I. Nagorni, D. Mitrović, S. Babić, A. Marjanović, N. Babić

35. Aktivnosti Podružnice srpskog lekarskog društva u Leskovcu u 2017. godini

37. IN MEMORIAM

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

UČESTALOST BALKANSKE ENDEMSKE NEFROPATIJ E I DRUGIH BUBREŽNIH BOLESTI U JABLANIČKOM OKRUGU - 30 GODINA

Stevan M. Glogovac¹, Z. Dimitrijević¹, B. Mitić¹, M. Prokopović², M. Sokolović², M. Stojanović¹, D. Tasić¹, Lj. Dinić³, R. Babić⁴, M. Pavlović⁵

¹ Klinika za nefrologiju i hemodijalizu, Klinički centar, Niš

² Nefrologija sa Centrom za dijalizu, Opšta bolnica, Leskovac

³ Klinika za urologiju, Klinički centar, Niš

⁴ Centar za radiologiju, Klinički centar, Niš

⁵ Služba za patologiju, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Balkanska endemska nefropatija (BEN) je hronična familijarna bolest bubrega koja uglavnom dovodi do progresivnog propadanja bubrežnog parenhima i do nastajanja hronične bubrežne insuficijencije. Pretežno se javlja u ravničarskim krajevima Srbije, Bosne i Hercegovine, Republike Srpske, Hrvatske, Bugarske i Rumunije. Poslednjih tridesetak godina nisu jasni podaci o učestalosti bolesti, kao ni udeo ove bolesti u odnosu na druge osnovne uzroke terminalne hronične bubrežne insuficijencije, zajedničke celom regionu.

Cilj rada je praćenje učestalosti pojave BEN i drugih bubrežnih bolesti (DBB) u Jablaničkom okrugu u dužem periodu. Studija je obuhvatila 611 bolesnika koji su lečeni hroničnim dijalizama duže od 90 dana u Centru za hemodijalizu Opšte bolnice Leskovac. Ispitivanje je izvršeno u periodu od 1980. do 2009. godine. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički u apsolutnim vrednostima i stopom na 100.000 stanovnika. U Jablaničkom okrugu, u periodu od 1980. do 2009. godine, na hroničnom programu HD u Leskovcu bilo je 611 bolesnika od kojih je 99 (16.20%) bolesnika imalo BEN, a 512 (83.80%) DBB. Prosečna godišnja stopa incidencije svih hemodijaliziranih bolesnika u Jablaničkom okrugu je 7.98; za BEN je iznosila 1.29, a za DBB 6.69. Linearni trend incidencije BEN-a u posmatranom periodu bio je u statistički značajnom opadanju ($y = -0.2127x + 6.6966$; $r^2 = 0.8529$), a za DBB u statistički značajnom porastu ($y = 0.4245x + 10.487$; $r^2 = 0.3857$). Objašnjenje pada incidencije HD-bolesnika sa BEN u Jablaničkom okrugu, u periodu 1980-2009. godine, treba tražiti u stvarnom padu pojave BEN-a, boljem terenskom nefrološkom radu, u pravovremenoj dijagnostici, boljem konzervativnom lečenju obolelih u ranoj i početnoj fazi BEN, boljem vodosnabdevanju, manjoj toksičnosti nokse, a moguće i u pogrešnoj dijagnozi.

Ključne reči: balkanska endemska nefropatija, druge bubrežne bolesti, hemodijaliza, jablanički okrug

SUMMARY

Balkan endemic nephropathy (BEN) is chronic family type of kidney disease, mostly leading to progressive deterioration of kidney parenchyma up to the appearance of chronic kidney insufficiency. It mostly appears in low land regions of Serbia, Bosnia and Herzegovina, Republika Srpska, Croatia, Bulgaria and Romania. Over the last 30 years there have not been clear facts about the frequency of this disease, nor the participation of this disease in relation to the other basic causes of terminal chronic kidney insufficiency common in the all region. The objective/aim is following the frequency of BEN and other kidney diseases (OKD) in Jablanica Region in longer time period. This study took into account 611 patients who are treated with chronic dialysis for longer than 90 days in the Center for hemodialysis of General Hospital in Leskovac. The examination was done in the period 1980-2009. The results are shown in a table form and graphically in absolute values and with the rate per 100.000 people. In Jablanica Region, in the period from 1980. to 2009. on chronic programme HD in Leskovac there were 611 patients from who 99 (16.20%) had BEN and 512 (83.80%) OKD. Approximate annual step of incidence with hemodialysis patients in Jablanica Region is 7.98 for BEN and was 1.29 for DBB 6.69. Linear trend of BEN incidence in regarded period was in statistical fall ($y = -0.2127x + 6.6966$; $r^2 = 0.8529$), and for OKD in significant increase ($y = 0.4245x + 10.487$; $r^2 = 0.3857$). Explanation of HD incidence fall - patients with BEN in Jablanica Region in the period from 1980-2009 should be searched in real fall of BEN incidence, better terrain - outdoor type of nephrological work, in - time diagnosis, better conservatory treatment of the patients in early and starting phase of BEN, better water supply system, less nox toxicity and possibly in wrong diagnosis.

Key words: balkan endemic nephropathy, other kidney diseases, hemodialysis, jablanica region

Uvod

Bubrežne bolesti u opštoj patologiji zauzimaju značajno mesto i predstavljaju veliki socijalno-medicinski problem iz više razloga: zbog velikog broja obolelih, mogućeg povećanog uticaja na opštu i specifičnu smrtnost stanovništva, ugroženosti stanovnika u generativnom dobu, velikog broja invaliditeta, kao i velikih troškova lečenja i rehabilitacije. Balkanska endemska nefropatija (BEN) je hronična familijarna bubrežna bolest koja dovodi uglavnom do progresivnog propadanja bubrežnog parenhima i do nastajanja hronične bubrežne insuficijencije (HBI). Poseban napredak u lečenju bubrežnih bolesti evidentiran je šezdesetih godina prošlog veka, kada je počela masovna primena hemodijalize u terminalnom stadijumu bubrežnih bolesti.

Danas se dijagnoza BEN postavlja na osnovu osnovnih i dopunskih kriterijuma utemeljenih od strane Danilovića, Stefanovića i Strahinjića, mada se govori i o upotrebi drugih dijagnostičkih kriterijuma.¹⁻⁴ Nedovoljna tačnost dijagnoze BEN može biti problem, koji bitno utiče na rezultate kliničkih i epidemioloških studija, jer neki slučajevi nisu prepoznati kao bolest, ili se vode pod netačnom dijagnozom.

Poslednjih tridesetak godina nisu jasni podaci o učestalosti bolesti, kao ni udeo ove bolesti u odnosu na druge osnovne uzroke terminalne hronične bubrežne insuficijencije. Uzroke tome treba tražiti u znatno smanjenoj aktivnosti na izučavanju BEN, zbog poljuljanog entuzijazma istraživača kao i u dubokoj društveno-ekonomskoj krizi, koja je manje-više zajednička celom regionu.⁵

Sva dosadašnja istraživanja su pokazala da su mnoga pitanja o BEN ostala bez odgovora, a u međuvremenu su se pojavila i neka nova.⁶ Tokom poslednje decenije prošlog veka događaji na Balkanu su gotovo zaustavili istraživanja BEN. Međutim, nerešena pitanja o ovoj bolesti i bolji uslovi za istraživački rad podstiču da se ovoj bolesti ponovo pokloni pažnja.

Cilj rada

Cilj rada je praćenje učestalosti bolesnika sa BEN i DBB u Jablaničkom okrugu u dužem periodu.

Materijal i metode

Ispitivanje kretanja BEN i DBB u Jablaničkom okrugu učinjeno je na 611 hemodijalizirana bolesnika, od kojih je 99 bolesnika bilo sa BEN, a 512 sa DBB. Ispitivanje je izvršeno u periodu od 1980. do 2009. godine u Centru za hemodijalizu Opšte bolnice Leskovac. Hemodijalizirani bolesnici su bili na hroničnom programu dijalize duže od 90 dana.

Dijagnoza BEN je postavljena na osnovu kriterijuma koji su formirali Strahinjić i Stefanović na osnovu iskustva u dijagnostikovanju i praćenju više stotina obolelih od endemske nefropatije iz sledećih naselja jablaničkog okruga: Brestovac, Kutleš, Donje Brijanje, Draškovac, Šarlince, Lipovica i Lapotince.

U ispitivanoj grupi pacijenata sa BEN, 96 pacijenata potiče iz navedenih endemskih naselja i 3 pacijenta su sporadični slučajevi iz neendemskih naselja Jablaničkog okruga (Gornje Brijanje, Donja Lokošnica i Rudare).

Iz praktičnih razloga posmatrani period je podeljen na prvi (1980-1994) i drugi (1995-2009).

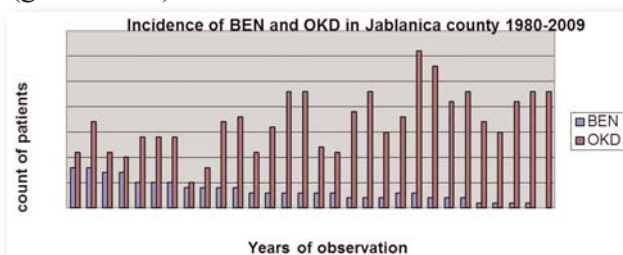
Za prikaz rezultata korišćeni su programi Microsoft Office XP. Analize su rađene upotrebom SPSS 8.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). Test signifikantnosti kod Kaplan-Meier analize urađen je upotrebom Long rank testa. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički u apsolutnim vrednostima i stopom na 100.000 stanovnika. Broj stanovnika naselja korišćen je prema zvaničnom popisu iz 1981, 1991. i 2002. godine.

Rezultati

U Jablaničkom okrugu, u periodu od 1980. do 2009. godine, na hroničnom programu HD u Leskovcu bilo je 611 bolesnika od kojih je 99 (16.20%) bolesnika imalo BEN, a 512 (83.36%) DBB. Starost grupe pacijenata sa BEN kretala se od 47 do 75 godina ($X_{sr}=58,18$; $SD=26,87$), dok su pacijenti sa DBB bili starosti od 16 do 81

godine ($X_{sr} = 51,21$; $SD = 24,95$). Zastupljenost prema polu u prvoj grupi bila je skoro podjednaka (49 muškaraca i 50 žena) a u drugoj grupi 324 muškarca i 188 žena (1,72:1).

Najveća incidencija bolesnika sa BEN u posmatranom periodu bila je 8 (1980. i 1981.), a najmanja 1 (2006-2009), dok je za DBB najveća incidencija bila 31 (2001), a najmanja 5 (1987) (grafikon 1.)



Grafikon 1. Novootkriveni slučajevi bolesnika sa BEN i DBB u jablaničkom okrugu u periodu 1980-2009.

Prosečna godišnja stopa incidencije svih hemodijaliziranih bolesnika u Jablaničkom okrugu iznosi 7.98; za BEN je iznosila 1.29, a za DBB 6.69.

Pratećem incidencije bolesnika sa BEN unutar posmatranog perioda, gledajući dva navedena perioda, uočava se da je ona veća u prvom periodu, kada je iznosila 67, u odnosu na drugi period, kada je iznosila 32. DBB su imale rast incidencije u posmatranim periodima: u prvom 218, a u drugom 294.

Prosečna godišnja stopa incidencije BEN-a u endemskim naseljima jablaničkog okruga u celokupnom posmatranom periodu iznosila je 37.53, dok je u neendemskim naseljima bila 0,04, što znači da je incidencija BEN-a bila veća u endemskim naseljima 938,25 puta u odnosu na incidenciju BEN-a neendemskih naselja. Stopa incidencije DBB (6,74) bila je veća u neendem-

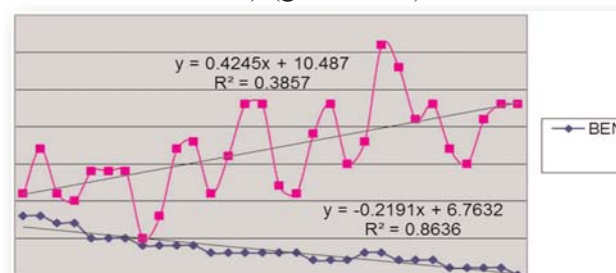
Tabela 1. Novootkriveni slučajevi BEN i DBB u Jablaničkom okrugu u periodu 1980-2009.

		1980.-1994.		1995.-2009.		Total 1980.-2009.	
		broj	PGSI	No	AAIR	No	AAIR
endemska naselja	BEN	66	50.04	30	25.02	96	37.53
	OKD	4	3.13	10	7.82	14	5.47
	Total	70	53.17	40	32.84	110	43.00
ne-endemska naselja	BEN	1	0.027	2	0.05	3	0.04
	OKD	214	5.79	284	7.68	498	6.74
	Total	215	5.81	286	7.73	501	6.78
Jablanički okrug	BEN	67	1.70	32	0.89	99	1.29
	DBB	218	5.70	294	7.69	512	6.69
	ukupno	285	7.40	326	8.58	611	7.98

PGSI- prosečna godišnja stopa incidencije

skim naseljima u odnosu na endemska (5,47) (tabela 1).

Linearni trend incidencije BEN-a u posmatranom periodu bio je statistički u značajnom opadanju ($y = -0.2127x + 6.6966$; $r^2 = 0.8529$), a za DBB u značajnom porastu ($y = 0.4245x + 10.487$; $r^2 = 0.3857$) (grafikon 2).



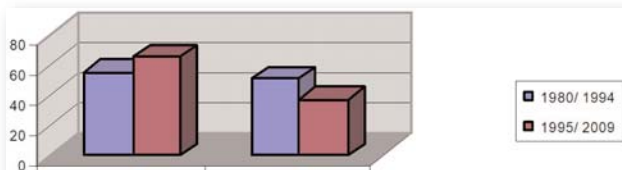
Grafikon 2. Trend pojave novootkrivenih bolesnika sa BEN i DBB u Jablaničkom okrugu u periodu 1980-2009.

Posmatrajući distribuciju pacijenata sa BEN u endemskim naseljima Jablaničkog okruga u periodu od 1980. do 2009. godine možemo zaključiti, da je najviše bolesnika bilo iz Brestovca (44,79%), a najmanje iz Draškovca (4,17%). U posmatranim naseljima uočava se trend opadanja bolesti, osim u Donjem Brijanju (tabela 2).

Tabela 2. Distribucija BEN u endemskim naseljima Jablaničkog okruga u periodu 1980-2009.

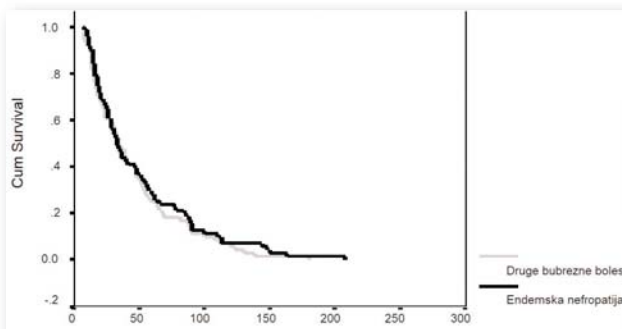
Endemska naselja	1980-1994	1995-2009	1980-2009	PGSI (37.53)
	No (%)	No (%)	No (%)	
Brestovac	33 (50)	10 (33.33)	43 (44.79)	66.235
Kutleš	5 (7.57)	4 (13.33)	9 (9.38)	37.64
D. Brijanje	7 (10.61)	7 (23.33)	14 (14.58)	28.38
Lipovica	7 (10.61)	1 (3.34)	8 (8.33)	18.265
Lapotince	4 (6.06)	3 (10)	7 (7.29)	33.816
Dražkovac	3 (4.54)	1 (3.34)	4 (4.17)	16.142
Šarlince	7 (10.61)	4 (13.33)	11 (11.46)	38.801
Ukupno	66 (100)	30 (100)	96 (100)	37.532

U posmatranom periodu evidentno je da se uzrast bolesnika sa BEN pomerio udesno, a preživljavanje ulevo (grafikon 3).



Grafikon 3. Prikaz uzrasta i preživljavanja bolesnika sa BEN u Jablaničkom okrugu u periodu 1980-2009.

Nema statistički značajne razlike ($p = 0.736$) između preživljavanja obolelih od BEN (46,74 meseci) i preživljavanja bolesnika DBB (47,80) (grafikon 4).



Grafikon 4. Preživljavanje bolesnika sa BEN i DBB u Jablaničkom okrugu u periodu 1980-2009.

DISKUSIJA

Balkanska endemska nefropatija je u ranijem periodu, tj. od 1957. do 1981. godine, u slivu Južne Morave, bila je shvaćena kao „tiha endemija“ koja se ravnomerno održavala tokom čitavog posmatranog perioda.⁷

Pre više od 40 godina ispitivači su dali veliki socijalni, strateški i ekonomski značaj problematici BEN, a danas i u skoroj budućnosti svi su izgledi da bi BEN mogao izgubiti na svom značaju. I pored stagnacije pojave učestalosti BEN, došlo je do znatnih promena u pojavi i prirodnom toku bolesti. Oboljenje se stalno pomeralo ka starijim uzrasnim grupama. Promene uzrasne dobi, kao i produžen tok, predstavljaju nesumljive predskazatelje opadanja učestalosti oboljenja.

U našem ispitivanju trend novootkrivenih bolesnika sa BEN u celokupnom posmatranom periodu bio je statistički u značajnom opadanju, a DBB u značajnom porastu. Posmatrajući 99 is-

pitanika sa BEN, može se zaključiti da je najveći broj pacijenata bio iz endemskih naselja u slivu Južne Morave, a veoma mali broj iz neendemyških naselja (Rudare, Donja Lokošnica i Gornje Brijanje) koji predstavljaju sporadične slučajeve BEN-a u tim naseljima. Analizirajući prosečnu godišnju stopu novootkrivenih bolesnika na hemodijalizi u jablaničkom okrugu u odnosu na tip naselja, nalazimo 6,34 puta veću stopu u endemskim naseljima u odnosu na neendemska.

Posmatrajući prosečnu godišnju stopu novootkrivenih bolesnika sa BEN u našem ispitivanju zaključujemo da je, u prvom i drugom periodu primetan pad iste za 2.09 puta, dok je prosečna godišnja stopa za DBB u posmatranim periodima bila u porastu 1.35 puta. Rezultati Čukuranovića i saradnika koji su pratili stopu novootkrivenih bolesnika sa BEN u Brestovcu, Kutlešu, Mezgraji i Donjoj Trnavi u periodu od 1978. do 1997. godine ukazuju pad prosečne stope u periodu od 1978. do 1987. godine u odnosu na period od 1988. do 1997. za 3,31 put.⁸

U radu, Đukanovića i saradnici ukupna godišnja stopa novootkrivenih HD-bolesnika sa BEN u tri endemska regiona: okolina Niša i Leskovca (Južna Morava), okolina Požarevca (Pek i Mlava) i okolina Lazarevca (Kolubara) u periodu od 1991. do 2000. godine kretala se 22-58, u zavisnosti od regiona. Ista grupa autora nalazi prosečnu stopu HD-bolesnika u endemskim naseljima 3,5-28,0, u zavisnosti od endemskog regiona u istom periodu.⁹

Ispitivanjem 110 HD bolesnika iz endemskih naselja u posmatranom tridesetogodišnjem periodu došli smo do sledećih podataka: da je u prvom periodu posmatranja bilo 94,12% bolesnika sa BEN; da je u drugom bilo 76,19% bolesnika sa BEN; u ukupno posmatranom periodu bilo je 87,27%, što znači da je 6.86 puta veća stopa novootkrivenih bolesnika sa BEN u odnosu na bolesnike DBB. U odnosu na naše podatke Čukuranović i saradnici, analizirajući kretanje BEN u pojedinim endemskim naseljima (Brestovac, Kutleš, Mezgraja i Donja Trnava), u periodu od 1976. do 2000. godine, utvrdili su zastupljenost BEN kod 68,46% svih HD-bolesnika navedenih sela.¹⁰ Posmatrajući kretanje BEN u jablaničkom

okrug u naseljima koji su kategorisani kao endemska naselja, prema kriterijumima Instituta za nefrologiju i hemodijalizu Niš, uočavamo da jedino u Donjem Brijanju postoji kontinuitet pojave bolesti, dok je primetan pad učešća bolesti u ostalim endemskim naseljima.

Prema polnoj strukturi analiziranih bolesnika sa BEN, u jablaničkom okrugu nije bilo razlike u polu. Postoji podjednaka zastupljenost muškaraca i žena. Naši podaci su u skladu sa podacima Mešić i saradnika u BIH.¹¹ Međutim, bugarski autori navode da je bolest 2,5 puta češća u žena.¹² Rumunski autori takođe navode da je BEN češća u žena, ali ne navode kolika je ta razlika.¹³ Upoređujući prosečnu starost ispitanika sa BEN koja je u prvom periodu iznosila je 54.11 godina, a u drugom 65.56 godina, sa prosečnom starošću ispitanika sa BEN u periodu pre 1980. godine koja je iznosila 45.75 godina može se zaključiti da je došlo do pomeranja starosne strukture bolesnika udesno.¹⁴ Postoji više razloga za takvo ponašanje starosne strukture: razvijenija nefrološka služba, veća zdravstvena prosvetnost bolesnika, pravovremena i rana dijagnoza bolesti, bolja preventiva, manja izraženost nokse, bolje vodosnabdevanje i dr. Pomeranje starosne strukture bolesnika sa BEN udesno sa prolaskom vremena potvrđuju brojni radovi. Danilović i saradnici u svojim radovima navode da je prvih 70 bolesnika iz Lazarevca bilo prosečne starosti 38.1 godina, da bi se uz stalno javljanje sve starijih bolesnika na ovom području došlo do prosečne starosti 64,56 ili 26.46 godina više.¹⁵ Posmatrajući oba perioda u tridesetogodišnjem ispitivanju u jablaničkom okrugu, kod hemodijaliziranih bolesnika sa BEN, nalazimo da se preživljavanje bolesnika sa BEN pomeralo ulevo zbog mnogih komorbiditeta u starijih bolesnika. Nismo našli statistički značajnu razliku u preživljavanju bolesnika sa BEN i DBB ($p=0.736$) u posmatranom periodu.

Iz navedenih podataka može se zaključiti da postoji pad učestalosti BEN-a u poslednje tri decenije u jablaničkom okrugu, a DBB imaju trend porasta. Međutim, u drugim endemskim regionima (Kolubara, Semberija) Bukvić i saradnici pokazuju isti trend pojave BEN u poslednjih ne-

koliko decenija.¹⁶ Chernozemsky je, ispitujući područje Vraca, primetio povećani trend širenja BEN-a i tumora urotelijuma, uz postepeno zahvatanje novih domaćinstava i novih sela.¹⁷

ZAKLJUČAK

U našem ispitivanju trend novootkrivenih hemodijaliziranih bolesnika sa BEN u posmatranom periodu bio je statistički u značajnom opadanju, a DBB u porastu. Objašnjenje pada incidencije BEN u jablaničkom okrugu u periodu od 1980. do 2009. godine treba tražiti u stvarnom padu pojave BEN, boljem terenskom nefrološkom radu, u pravovremenoj dijagnostici, boljem konzervativnom lečenju obolelih u ranoj i početnoj fazi bolesti, boljem vodosnabdevanju, manjoj toksičnosti nokse, a moguće i u pogrešnoj dijagnozi.

LITERATURA

1. Danilović V. Diagnosis of endemic nephropathy. Radovi XIV AN BIH, 1973;17, 53-64
2. Stefanović V. Diagnostic criteria for Balkan Endemic Nephropathy. In: Strahinjić S. and Stefanović V., eds. Proceedings of the 5th Symposium on Endemic (Balkan) Nephropathy, University Press, Niš, 1983; 351-363
3. Đukanović Lj, Marić I, Marinković J, Ignjatović S, Bukvić D. Evaluation of criteria for the diagnosis of Balkan endemic nephropathy. Renal failure 2007; 29 (5):605-14
4. Đukanović Lj, Marinković J, Marić I, Ležaić V, Dajak M, Petronić D, et al. Contribution to the definition of diagnostic criteria for Balkan endemic nephropathy, Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the EDTA-ERA 2008;23(12):3932-8
5. Radovanović Z, Sindić M, Polenaković M, Đukanović Lj, Petronić V. Endemska nefropatija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000; 12 (Serbian)
6. Đukanović Lj, Stefanović V, Basta-Jovanović G, Bukvić D, Glogovac S, Dimitrijević J, et al. Istraživanja endemske nefropatije u Srbiji. Kako dalje?, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2010 mar-apr; 138(3):256-261
7. Strahinjić S, Tasić M, Stefanović V, Čukuranović R. Endemic nephropathy in the Brestovac area. A retrospective study 15 years later. In: Current Research in Endemic (Balkan) Nephropathy. Proc. Of the 5th Symp., Nis, Eds S. Strahinjić, V. Stefanović, University Press, Nis, 1983; 319-323
8. Čukuranović R, Petrović B, Čukuranović Z, Stefanović V. Balkan Endemic Nephropathy: A decreasing incidence of the disease. Pathol. Biol.2000; 48:558-561
9. Đukanović Lj, Bukvić D, Marić I, Čukuranović R, Vukomanović M, Glogovac S, et al. Open questions on

- Balkan nephropathy, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 16 (2001) Supplement 6: 27-29
10. Čukuranović R, Petrović B, Stefanović V. Balkan endemic nephropathy. Last 25 years, Proceedings of the 5th BANTAO Congress, Thessaloniki, 2001;39,40
 11. Mešić E, Lukić Lj, Dolenec Lj, Petković N, Stipančić Ž, Resić H. et al. Balkans endemic nephropaty in Bosnia and Herzegovina-renal registry report, MEDARH 2006; 60(4):240-242
 12. Tsvetan D. Balkan endemic nephropathy in Bulgaria. Facta universitatis, 2002; 9:7-14
 13. Gluhovschi G. Margineanu F, Trandafirescu V. et al. Balkan endemic nephropathy in Romania. Facta universitatis, 2002; 9:15-25
 14. Glogovac S, Đorđević V, Kostić S, Prokopović M, Davinić S, Milenković S. Uzrast i preživljavanje hemodijaliziranih bolesnika sa endemskom nefropatijom, VII jugoslovenski kongres za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, 16-19 oktobar, Niš, 2002:72
 15. Bukvić D. Endemska nefropatija, pregled istraživanja u području Lazarevca, Beograd-Lazarevac, 2004
 16. Bukvić D, Marić I, Arsenović A, Janković S, Đukanović Lj. Prevalence of Balkan endemic nephropathy has not changed since 1971 in the Kolubara region in Serbia. Kidney blood pressure research 2007; 30(2): 117-23
 17. Chernozemsky I.N.: Balkan endemic nephropathy and the associated tumours of the urinary system: A summary of epidemiological features in Bulgaria. In: Micotoxin, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours. Eds. M.Castegnaro et al. IARC Scientific Publikacions No,115, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1991; 3-4

KOMPLIKACIJE TOKOM KORIŠĆENJA ARCHIMEDES PUMPE ZA INTRATEKALNU PRIMENU BAKLOFENA

Ivan Stefanović, B. Stanojević, P. Milošević, S. Živković

Klinika za neurohirurgiju, Klinički centar Niš

SAŽETAK

Terapija spasticiteta, kao posledice lezije centralnog motornog neurona i senzitivnog refleksnog luka, zbog izostanka centralne inhibicije, podrazumeva brojne modalitete terapije. Kada se iscrpu opcije peroralne medikacije, ugradnja Baklofenske pumpe u lečenju spasticiteta je najbolje rešenje. Ponekad je korišćenje ove pumpe skopčano sa mogućim komplikacijama.

Rad ima za cilj da utvrdi vrstu komplikacija, njihovu učestalost i analizu razloga koji bi bili od koristi da se procenat komplikacija i dalje smanjuje.

Tokom 2007-2011. godine operisano je 25 pacijenata, dominantno zbog spasticiteta uslovljenog multiplom sklerozom ili lezijom vratne kičme u visokim segmentima. Ukupan procenat komplikacija je 4/25, od čega su neke od komplikacija trajno rešene bez radikalne hirurške intervencije – eksplantacije pumpe.

Slučaj eksplantacije pumpe izazvane netraumaskim subkutanom krvarenjem oko pumpe, uz značajno narušanje agregacionih svojstava krvi, je izuzetno redak i predstavlja novo iskustvo. To obavezuje pacijente koji imaju ugrađenu Archimedes pumpu za terapiju baklofenom, da u slučaju uzimanja preparata koji utiču na koagulabilnost i agregaciju, odmah rade INR, proveru koagulabilnosti i adhezivnih svojstava krvi, a u slučaju glavobolje i nestabilnosti odmah se radi MR ili CT mozga i vratne kičme.

Ugradnja i dopuna Baklofenske pumpe, od stalnog tima, pruža visok stepen bezbednosti pumpe i značajno smanjuje rizike komplikacija.

Ključne reči: Baklofenska pumpa, komplikacije

SUMMARY

The spasticity therapy as a consequence of a central motor neuron lesion and a sensitive reflex arc due to lack of central inhibition implies numerous modalities of therapy. When the options for oral medication are exhausted, the installation of the Baklofen pump in the treatment of spasticity is the best solution. Sometimes the use of this pump is clasped with possible complications.

The paper aims to determine the type of complications, their frequency and the analysis of the reasons that would be beneficial for the percentage of complications to be further reduced.

During 2007-2011. In 2005, 25 patients were treated, mainly due to spasticity caused by multiple sclerosis or lesion of the neck spine in high segments. The total percentage of complications is 4/25, of which some of the complications have been permanently resolved without radical surgery-pump explantation.

The case of pump explantation caused by non-causative subcutaneous bleeding around the pump, with significant disturbance of aggregation properties of blood, is extremely rare and represents a new experience. This obligates patients who have a built-in Archimedes pump for therapy with baclofen, in the case of taking the preparations that affect coagulation and aggregation, immediately do INR, coagulation test and adhesive blood capabilities, and in the case of headache and instability, MR or CT brain and spinal cord are immediately done.

Installation and completion of the baklofenic pump from a permanent team, provides a high level of pump safety and significantly reduces the risks of complications.

Key words: Baklofen pump, complications

Uvod

Terapija spasticiteta, kao posledice lezije centralnog motornog neurona i senzitivnog refleksnog luka, zbog izostanka centralne inhibicije, podrazumeva brojne modalitete terapije.¹⁻³ Pri tom, termin "spasticitet" podrazumeva hipertoniju koja ima za posledicu nemogućnost ubrzanja pokreta i njihove kontrole sa aspekta blago-

vremenog zaustavljanja u određenim zglobovima ili mišićnim pripojima. Pri tom, permanentna hipersenzitivnost refleksnog luka posledica je lezije gornjeg motornog neurona centralnog nervnog sistema uključujući i kičmenu moždinu kao mesto moguće lezije. Hipertonija je po pravilu udružena sa kontrakturama, mišićnom slabošću ili oduzetošću.⁴ Spasticitet je poznati fenomen koji se sreće kao posledica cerebralne paralize, multiple skleroze, moždanih udara, moždane trauma, povrede kičmene moždine.⁵ U

Adresa autora: **prof. dr Ivan Stefanović**. Klinika za neurohirurgiju Klinički centar Niš
E-mail: ivanstefmd@gmail.com

nastojanju da se permanentni bol, kao posledica hipertonije i kontraktura ublaži, primenjuju se peroralno ili na drugi način brojni preparati. Njihov uticaj na neuromišićnu transmisiju je ključan. Tako, davanje benzodijazepina (Diazepam) izaziva medularnu i supraspinalnu inhibiciju pri čemu je efekat posredovan preko GABA A receptora.⁶ Vremenom doze moraju da se podižu što utiče na radnu i ostalu aktivnost pacijenta.

Primena Dantrolena koji deluje direktno na mišićne ćelije i blokira oslobađanje kalcijuma iz endoplazmatskog retikuluma, u kombinaciji sa Diazepamom u početku daje dobre rezultate. Nažalost, vremenom se sedativni efekat pojačava, a lek opterećuje jetru i izaziva hepatotoksičnost.⁷

Treću grupu preparata u lečenju spasticiteta čine $\alpha 2$ adrenergički agonisti poput klonidina ili tizanidina.⁸ Oni imaju mogućnost hiperpolarizacije ćelijske membrane motornih neurona. Nažalost, hronična upotreba ovog leka rezultuje vrtoglavicama, povraćanjem, ataksijom i glavoboljom. Dugotrajna upotreba rezultuje abusom potencijalom.

Ipak, u praksi se u lečenju spasticiteta pokazao Baklofen kao najkorisniji lek. Deluje preko agonist GABA B receptora dovodeći do presinaptičke inhibicije mono ili polisinaptičkih refleksnih puteva. Obzirom da peroralno unošenje leka vremenom zbog porasta doze i pasiranja hematoencefalne barijere dovodi do nus efekata poput vrtoglavica, mučnine, povraćanja, osećaja slabosti, to je intratekalna aplikacija baklofena Archimedes pumpom sa lociranjem vrha katetera u srednjoj torakalnoj regiji, odlično rešenje.^{9,10}

Ipak, bez obzira na brojne prednosti koje se postižu kontinuiranom intratekalnom aplikacijom leka, postoje okolnosti koje takvu terapiju mogu u određenim momentima kompromitovati. Opisani su različiti primeri malfunkcije Archimedes pumpe.

Yasser Awaad i saradnici 2012. godine¹¹ izveštavaju u seriji od 44 pacijenta sa ugrađenom baklofenskom (Archimedes) pumpom sa stalnim protokolom, da je 8 pacijenata imalo neadekvatan terapijski odgovor. Dodatnim ispitivanjem utvrđeno je da se radi o mehaničkim problemima na

relaciji pumpa - završni deo intratekalnog katetera, u smislu da je postojala diskonekcija kod 2 pacijenta, uvrtnje do potpunog preloma i slobodnog okrajka katetera kod 2 pacijenta, subkutana migracija sa transkutanom ekspresijom katetera u lumbalnoj regiji, curenje medikamenta kroz neadekvatan spoj konektora i katetera sa pojavom subkutane kolekcije leka u predelu implantirane pumpe kod jednog pacijenta, kao i pojava duralnog defekta na mestu ulaska katetera sa pojavom cerebrospinalnog fluida (CSF), odnosno likvora duž puta katetera kod dva pacijenta. Kod jednog pacijenta je zabeležena infekcija u zoni implantirane pumpe. Kod pomenutih pacijenata je izvršeno ukupno 17 revizionih operacija.

Yusuf Tunali i saradnici¹² izveštavaju o razvoju duboke kome unutar nekoliko minuta od redovnog punjenja pumpe, kao posledicu prekomerne isporuke leka usled neispravnosti mikrocipa u pumpi sa fiksiranim protokolom.

Benjamin Bernuz i saradnici¹³ izveštavaju o slučaju 42-godišnje žene bez anamneze na alergijske reakcije ili kontaktni dermatitis, pojavu odbacivanja stranog tela - Baklofenske pumpe 4 meseca nakon njene ugradnje.

Neil Haranhalli i saradnici 2010. godine¹⁴ izveštavaju o pojavi komplikacija u 17% pacijenata sa Archimedes pumpom, pri čemu je dominantna komplikacija lomljenje intratekalnog katetera pod nepovoljnim uglom, potom subkutana kolekcija leka, a nešto ređe migracija katetera ili kvar na samoj pumpi.

Helena Aniansson i saradnici¹⁵ izveštavaju o 14 od 18 dece sa komplikacijama nakon ugradnje Baklofenske pumpe, sa dominacijom kateeterske disfunkcije.

Zabeleženi su slučajevi komplikacija kod pacijenata sa Archimedes pumpom gde je zbog duralne lezije na mestu ulaska katetera, kao posledica pokreta došlo do rascepa dure na tom mestu sa konsektivnim naglim isticanjem likvora i pojavom obostranog akutnog subduralnog hematoma.¹⁷

Cilj rada

Analizirati učestalost i vrste komplikacija kod pacijenata sa ugrađenom Archimedes pumpom.

Materijal i metod rada

U analizi postojanja komplikacija primene baklofenske pumpe sa intratekalnom terapijom, primenjena je meoda retrospektivne analize.

Rad se odnosi na 25 pacijenata kojima je ugrađena Archimedes pumpa proizvođača Codman, sa fiksnim protokom i fleksibilnim intratekalnim kateterom u periodu 2007-2011. godine. Silikonski kateter koji polazi od pumpe kapaciteta 40 ml, skraćen je na dužinu 10 cm i potom konektovan metalnim konektorom sa fleksibilnim intratekalnim kateterom. Potom je silikonski deo katetera ubačen ispod pumpe u formi poluomče čime je obezbeđena rezervna dužina ukupnih katetera i izbegnuta mogućnost međusobne tenzije dva katetera i postupnog izvlačenja intratekalnog katetera, istovremeno su kateteri zaštićeni od bilo kakve lezije injekcijom u regiju trbuha. Pri svakoj redovnoj dopuni pumpe (18 pacijenata na 1 mesec, 7 pacijenata na 2 meseca) određivan je rezidualni volumen leka u pumpi, beležen lokalni status regije ugrađene pumpe i svaki znak kolekcije fluida, krvni podliv ili hiperemija, praćena je pojava bilo kakve izmene paramedijalno u lumbosakralnoj regiji na mestu intratekalne aplikacije fleksibilnog katetera. Određivan je stepen hipertoničnosti Aschworth skalom, mišićna snaga, a anamnestički je utvrđeno postojanje pospanosti ili drugih tegoba. Evidentirana je svaka intervencija tipa lumbalne punkcije ili endoskopske ili druge intervencije u nivou LS regije i trbušnog zida koja bi predstavljala rizik za leziju pumpe ili nekog od katetera. Po potrebi činjen je CT ili Rtg prednjeg abdomena u dva pravca, Rtg LS kičme u dva pravca radi određivanja položaja i pozicije ugrađenog materijala. U slučaju potrebe, na zahtev pacijenta činjen je vanredni pregled neurohirurga i procenjivana eventualna potreba dodatnog testiranja ili revizije operacije.

Rezultati

Na 25 pacijenata, od toga 14 muškaraca i 11 žena, uzrasta 23-64 godine, ugrađena je pumpa zbog indikovane multiple skleroze kod 14 pacijenata, traume cervikalne kičme kod 4 pacijenta, idiopatske spastične kvadripareze kod 2 pacijenata, postiradijacione neuralgije lumbosakralnog pleksusa kod 2 pacijenta, hroničnog lumbalnog bolnog sindroma nastalog kao posledica više neuspelih operacija ili instrumentalnih fiksacija kičme kod 2 pacijenta i kod 1 pacijenta zbog ekscitativne postoperativne periduralne fibroze.

Archimedes pumpe su punjene Baklofenom, kao jedinim lekom u 16 slučajeva, a u 9 preostalih pacijenata Baklofen je bio kombinovan sa Fentanylom u cilju suzbijanja spazma i bolova.

Vreme praćenja iznosilo je 6-10 godina (prosečno 8 godina).

Sve pumpe je ugradio isti operator koji je uradio gotovo sve refilinge - dopune pumpi.

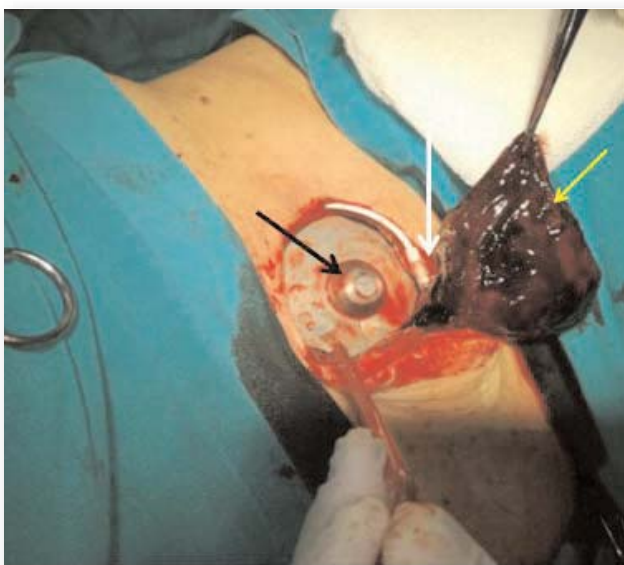
Prva komplikacija zabeležena je posle 5 meseci i predstavljala je rotaciju pumpe za 180 stepeni, kao posledica saginjanja pacijentkinje pri radu. Funkcija pumpe nije bila narušena, ali je punjenje onemogućeno time što je port za punjenje usled komotnog ušivanja za prednju trbušnu fasciju, rotacijom pumpe okrenut uz trbušnu fasciju i pumpa nije mogla da se napuni. Od strane operatora izvršena je derotacija pumpe, ali kako se problem ponovio i narednog meseca, preporučeno je u narednih 6 meseci nošenje elastičnog širokog zavoja oko trbuha, nad pumpom, sve dok fibroza nije ispunila rezervni prostor trbušnog džepa u kome je smeštena pumpa.

Kod muškarca starog 61. godinu, težine 115 kg, u 38 mesecu od operacije nastaje dekubit u lateralnom delu ugrađene pumpe, urađena je ekcizija kože i primarna resutura zbog odsustva infekcije. Rana je uredno zarasla, nije bilo znakova infekcije subkutisa u kome je smeštena pumpa.

U 41. mesecu redovnog korišćenja, kod jednog pacijenta je zabeležena pojava prestanka funkcionisanja pumpe sa rezervoarom iz koga se ne isporučuje lek. Ponovni manevar punjenja nije aktivirao pumpu, rezervoar je ispražnjen, a

pacijent je prestao da dolazi na punjenje i terapiju nastavio peroralnom medikacijom. Praćenjem u narednih godinu dana nije bilo znakova odbacivanja pumpe ili znakova infekcije, te je eksplantacija pumpe odložena do daljnjeg.

Nakon 7 godina od implantacije pumpe, muškarac star 58 godina, TM-94 kg, sklon tranzitornim ishemičnim atacima, pa je u terapiji redovno tretiran antikoagulantnom i antiagregacijskom terapijom, sa brojem Tr 85, INR-3,8, doživljava pojavu fluktuacije levo supraingvinalno, koja ubrzo poprima karakter modrice u predelu urađene baklofenske pumpe. Fluktuacija narednih dana postaje polutvrda, pa se ultrazvučno konstatuje postojanje hematoma u loži ugradjene Archimedes pumpe. Jednog momenta nastupa ishemija u zoni krvnog podliva kože te se evidentira spontana evakuacija subkutanog hematoma, pa se pacijent operativno revidira. Intraoperativno (slika 1) se konstatuje postojanje ekscizivnog subkutanog hematoma koji je potpuno okružio pumpu i izvršio dekonekciju silikonskog, od fleks tipa, katetera. Ceneći navedeno, pumpa se iz rizika skrivene infekcije eksplantira, ivice rane reseiraju do u zdravo i ušiju (slika 2). Medikacija pacijenta nastavljena peroralno, sa mogućnošću naknadne ponovne implanacije, na koju se pacijent još nije javio.



Slika 1. Eksplantacija Archimedes pumpe izazvana spontanom subkutanom krvarenjem. Crna strelica - mesto za dopunu pumpe; Bela strelica - spoj silikonskog i fleks katetera; Žuta strelica - krvni koagulum koji je diskonektovao silikonski kateter



Slika 2. Posle eksplantacije pumpe ivice rane se ekscidiraju i ušiju, a loža drenira

Diskusija

Pojava komplikacija u 4 /25 pacijenta, što čini 6.25% pacijenata sa implantiranom Archimedes pumpom, predstavlja jedanu od najbolje publikovanih serija sa minimalnim brojem komplikacija. Ako se tome doda da je eksplantirana samo 1 od 4 pumpi, da je jedna komplikacija rešena neoperativnim manevrom elastičnog obmotavanja trbuha, te da je u jednom slučaju u lokalnoj anesteziji učinjena preventivna ekscizija početnog dekubita sa primarnom resuturinom, to se ova studija može smatrati najbolje publikovanim do sada.

Razlozi koji prate mali broj komplikacija mogu se pripisati pre svega činjenici da se radi o pumpama sa fiksiranim protokolom, a ne programabilnim Archimedes pumpama, ali i činjenici da je ugradnju pumpe i većinu dopuna pumpi uvek radio isti lekar-operator. Time se izbegava da lekar koji manje poznaje izgled pumpe i poziciju porta za dopunu, čini veći broj nevesitih ubadanja u cilju određivanja rezervnog volumena ili kasnije dopune pumpe, što može oštetiti kateter i dovesti do curenja aktivne substance ili likvora. Istovremeno, uigrani način punjenja od strane istog lekara i osoblja, uz korišćenje adekvatnih filtera, sprečava mogućnost zaostajanja vazduha u sistemu za dopunu pumpe, jer je po-

stojanje vazdušnih mehurića u rezervoaru pumpe glavni razlog za blokadu mikročipa.

Takodje, tehnika kratkog silikonskog i dugog fleksinratekalnog karaktera, smanjuje mogućnost zadesnog ubadanja u silikonski kateter i njegovog curenja leka, pogotovu što se isti smešta ispod pumpe gde ostaje sve vreme. Posebna tehnika ugradnje Archimedes pumpe podrazumeva i fino tuneliranje od mesta aplikacije igle za punkciju do same pumpe, čime se izbegava stvaranje širokog puta za naknadno curenje likvora iz duralne kese. Istovremeno, pre no što se pristupi uvođenju fleksibilnog katetera u duralnu kesu, dok je metalna igla na mestu punkcije, vrši se manji, ali dublji rez uz punkcionu iglu, odakle počinje tuneliranje prema pumpi. Na tom mestu se za razliku od originalne operativne tehnike, ne savlja metalni konektor, jer bi vremenom došlo do istanjenja kože i spontane eksplantacije katetera u spoljnu sredinu.

Lokalni status se redovno prati od iste ekipe, što daje visoku pouzdanost nalazu i omogućava da se i pri početnim promenama u zoni ugradjenog materijala, iste odmah primete i blagovremeno reaguje.

Rizik da se punjenjem rezervoara pumpe sa dva ili više različitih lekova izazove precipitacija i stvaranje čvrstog ostatka koji može da zapuši mikro čip i protok kroz pumpu, postojao sve vreme kod, ali se pokazalo da kombinacija Baklofena i Fentanyla ne dovodi do formiranja nepovoljnih precipitata.

Zaključak

Ugradnja Archimedes pumpe predstavlja veliki benefit za pacijenta i lekare, jer omogućava da se kontinuiranom intratekalnom aplikacijom efekat lečenja postiže višestruko manjim dozama, komotno, kontinuirano bez bolus efekata. Ukoliko se omogućiti da pumpu ugrađuje i dopunjuje isti hirur, to je rizik komplikacija bar tri puta manji nego kod drugih.

Neophodno je najmanje jednom mesečno uraditi uvid u lokalni status i izbeći da komplikacije uznapreduju i završe eksplantacijom pumpe.

Narušavanje koagulacionih i agregacionih svojstava krvi povećava rizik nastajanja potkožnog hematoma, što predstavlja opasnost da isključivanja pumpe iz funkcije.

Neophodna je redovna kontrola lokalnog statusa, faktora kogulacije i agregacije trombocita.

Literatura

1. D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. C. Hall, A.-S. La Mantia, J. O. McNamara et al., Eds., "Upper motor neuron control of the brainstem and spinal cord", Sinauer Publishers, Sunderland, Mass, USA, 3rd edition, 2004. in Neuroscience, pp. 414–415
2. D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. C. Hall, A.-S. LaMantia, J. O. McNamara et al., "Lower motor neuron circuits and motor control," in Neuroscience, Eds, Sinauer Publishers, Sunderland, Mass, USA, 3rd edition, 2004., pp. 379–381
3. R. D. Penn and J. S. Kroin, "Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity," Lancet, vol. 1, no. 8385, p. 1078, 1984.
4. C. B. Ivanhoe and T. A. Reistetter, "Spasticity: the misunderstood part of the upper motor neuron syndrome," American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, vol. 83, no. 10, supplement, pp. S3–S9, 2004.
5. F. Biering-Sørensen, J. B. Nielsen, and K. Klinge, "Spasticity assessment: a review," Spinal Cord, vol. 44, no. 12, pp. 708–722, 2006.
6. R. T. Katz and D. I. Campagnolo, "Pharmacologic management of spasticity," Physical Medicine and Rehabilitation, vol. 8, pp. 473–480, 1994.
7. W. B. Van Winkle, "Calcium release from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum: site of action of dantrolene sodium?" Science, vol. 193, no. 4258, pp. 1130–1131, 1976.
8. T. Dall, R. L. Harmon, and C. M. Quinn, "Use of clonidine for treatment of spasticity arising from various forms of brain injury: a case series," Brain Injury, vol. 10, no. 6, pp. 453–458, 1996.
9. C. F. Terrence, G. H. Fromm, and M. S. Roussan, "Baclofen. Its effect on seizure frequency," Archives of Neurology, vol. 40, no. 1, pp. 28–29, 1983.
10. R. Gil Martin, D. Bruce, B. B. Storrs et al., "Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial," Journal of Child Neurology, vol. 15, no. 2, pp. 71–77, 2000.
11. Yasser Awaad, Tamer Rizk, Iram Siddiqui, Norbert Roosen, Kelly McIntosh, and G. Michael Waines, Neurology, Volume 2012, Article ID 575168, 6 pages, doi:10.5402/2012/575168, 2012.
12. Yusuf Tunali, Hakan Hanimoglu, Taner Tanriverdi; Lale Hanci, Murat Hanci: CASE REPORT: Intrathecal Baclofen Toxicity and Deep Coma in Minutes, J Spinal Cord Med. 2006;29:237–239
13. Benjamin Bernuz, Haudrey Assier, Helene Bisseriex, Jean-Baptiste Thiebaut, Celia Rech and Alexis Schnitzler, INTRATHECAL BACLOFEN PUMP: A FOR-

- EIGN-BODY REACTION CASE REPORT AND ITS SOLUTION. J Rehabil Med 2012; 44: 184–185
14. Neil Haranhalli, Dhanya Anand, Jeffrey H. Wisoff, David H. Harter, Howard L. Weiner, Michelle Blate, Jonathan Roth; Intrathecal baclofen therapy: complication avoidance and management. Child's Nervous System March 2011, Volume 27, Issue 3, pp 421–427].
 15. Helena Aniansson Zdolsek, Christine Olesch, Giuliana Antolovich & Dinah Reddihough; Intrathecal baclofen therapy: Benefits and complications. Pages 207-213. Published online: 10 Aug 2011
 16. Borowski Andrzej; Littleton Aaron G; Borkhuu Battugs ; Presedo Ana; Shah, Suken ; Dabney, Kirk W; Lyons, Sharon ; McMannus, Maura ; Miller, Freeman Complications of Intrathecal Baclofen Pump Therapy in Pediatric Patients. Journal of Pediatric Orthopaedics: January-February 2010 - Volume 30 - Issue 1 - p 76-81
 17. Elsa Magro, Olivier Remy-Neris, Romuald Seizeur, Vincent Allano, Bertrand Quinio, Phong Dam-Hieu: Bilateral Subdural Hematoma Following Implantation of Intrathecal Drug Delivery Device. Neuromodulation, Volume 14, Issue 2, March/April 2011, Pages 179–182

EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA JANIKA U JABLANIČKOM OKRUGU U 2016. GODINI

Goran Živković¹, J. Ranđelović², Z. Milovanović¹

¹ Odeljenje za onkologiju, Služba interne medicine, Opšta bolnica Leskovac

² Služba ginekologije, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Karcinom jajnika je zastupljeniji u ekonomski razvijenim zemljama sveta. U Srbiji je karcinom jajnika šesta vodeća maligna lokalizacija u oboljevanju, a sedma u umiranju u ženskoj populaciji. Oboljevanje i umiranje od ovog karcinoma raste sa uzrastom, a većina obolelih i umrlih ima više od 40 godina, s tim da se ta starosna granica u poslednje vreme pomera prema mlađim uzrasnim grupama, što je i potvrđeno u našem ispitivanju. Rana trudnoća, dojenje i upotreba hormonskih kontraceptiva deluje nepovoljno na pojavu bolesti, dok mutacije gena BRCA1 i BRCA 2 deluju povoljno na razvoj bolesti. Koristeći materijal kartoteke Odeljenja za onkologiju, OB Leskovac dolazi se do saznanja da u jablaničkom okrugu nema bitnih odstupanja u epidemiologiji karcinoma jajnika u odnosu na druge regione i na druge srednje i visoko razvijene zemlje. Uzorak od 21. pacijentkinje za 2016. godinu pokazuje kao osobenost pik incidencije u petoj deceniji života, kao i najzasupljeniji I i III stadijum bolesti pri dijagnozi tumora. Kod pacijenata su sprovedene sve standardne hirurške i hemioterapijske procedure za ovu bolest, uz evidentno odsustvo upotrebe biološke terapije u kombinaciji sa citostaticima, kao jednog od savremenih terapijskih pristupa.

Ključne reči: karcinom, jajnik, epidemiologija, terapija, stadijumi

SUMMARY

Ovarian carcinoma is more prevalent in the more economically developed countries of the world. In Serbia ovarian cancer is the sixth leading malignant localization in the disease, and the seventh in dying in the female population. Sickness and death from this cancer increase with age, and the majority of patients and deaths are more than 40 years old, although this age limit has recently been shifted towards younger age groups, as confirmed in our study. Early pregnancy, breast-feeding and the use of hormonal contraceptives act unfavorably to the onset of the disease, while the mutations of the BRCA1 and BRCA 2 genes act favorably on the development of the disease. Using the material of the Department of Oncology, OB Leskovac, it is known that there are no significant differences in the epidemiology of ovarian cancer compared to other regions and other middle and highly developed countries in the jablanic region. A 21-patient sample for 2016 shows the incidence of peak incidence in the fifth decade of life, as well as the most commonly used I and III stage of the disease in the diagnosis of tumors. All patients were treated with standard surgical and chemotherapy procedures for this disease, with evident absence of the use of biological therapy in combination with cytostats, as one of the modern therapeutic approaches.

Key words: cancer, ovary, epidemiology, therapy, stages

Uvod

Karcinom jajnika je osmi po učestalosti maligni tumor u svetu i sa približno 220.000 novoobolelih svake godine čini 3,7% svih slučajeva raka kod žena. Standardizovane stope incidencije raka jajnika¹ gotovo su dvostruko više u razvijenim (9,3/100.000) nego u slabo razvijenim (4,9/100.000) regionima sveta.

Karcinom jajnika je sedmi najčešći uzrok umiranja od raka kod žena, od kojeg u svetu godišnje u proseku umre 140.000 pripadnica ženskog pola. Procenjuje se da će se do 2030. godine broj

žena obolelih i umrlih od raka jajnika uvećati za približno 60%, a stope mortaliteta će i dalje biti veće u razvijenim (5,1/100.000) nego u nerazvijenim (3,1/100.000) zemljama sveta.¹ U pogledu vodećih lokalizacija raka, Srbija se ne razlikuje mnogo od ostalih zemalja u razvoju (grafikon 1 i 2).

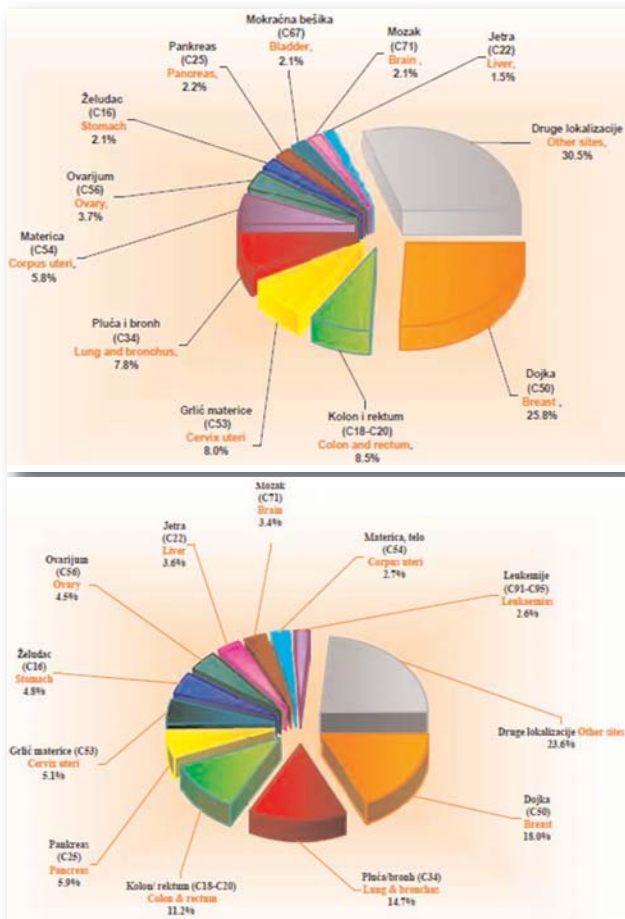
Od karcinoma jajnika godišnje u Srbiji u proseku oboli 820 i umre 420 žena.² Među ženama u Srbiji rak jajnika je šesta vodeća maligna lokalizacija u oboljevanju (5,0%) i sedma u umiranju (4,6%) (grafikon 2).

Širom sveta dve trećine žena oboli i više od polovine njih umre od karcinoma jajnika pre svoje 65. godine života. Oboljevanje i umiranje

Adresa autora: prim. dr Goran Živković, spec. opšte medicine, subspec. onkologije.

E-mail: goran.zivkovic@bolnicaleskovac.org

od ovog karcinoma raste sa uzrastom, a većina obolelih i umrlih ima više od 40 godina.² Tokom 2010. godine u Srbiji se preko 70% smrtnih ishoda od raka jajnika desilo pre 65. godine života. Poslednjih godina uočeno je pomeranje vrha u obolevanju i umiranju od karcinoma jajnika prema mlađim uzrasnim grupama.



Grafikon 1. i 2. Incidenca i mortalitet karcinoma jajnika, Registar za rak u centralnoj Srbiji, 2012. godine²

U periodu od 1999. do 2010. godine², u Srbiji je od raka jajnika zabeležen porast standardizovanih stopa obolevanja za 12,9% (od 9,3/100.000 do 10,5/100.000) i umiranja za 19,6% (od 4,6/100.000 do 5,5/100.000).^{2,6}

Broj žena sa karcinomom jajnika koje prežive pet ili više godina od kraja prošlog veka je u porastu i sada iznosi oko 44% u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). Ako se rak jajnika otkrije i leči pre nego što se proširi van primarne lokalizacije, petogodišnja relativna stopa preživljavanja iznosi 92%. Međutim, samo 15% svih karcinoma jajnika otkriva se u ranoj fazi.

Preživljavanje je veće kod žena mlađih od 65 godina nego kod starijih i znatno varira u zavisnosti od morfološkog tipa raka jajnika, opšteg zdravstvenog stanja obolele osobe i stadijuma raširenosti maligne bolesti u vreme postavljanja dijagnoze.^{3,4}

Epidemiološke studije pokazale su da su žene koje su prvu trudnoću i porođaj imale pre 25. godine života, koje su upotrebljavale kontraceptive i/ili su dojile imale od 30% do 60% manji rizik za nastanak raka jajnika. Nasuprot tome, žene koje nisu rađale ili su prvi porođaj imale nakon 35. godine života imale su povećan rizik za nastanak raka jajnika. Nedavni podaci sugerisu da produžena hormonska terapija estrogenom bez progesterona može da poveća rizik za pojavu kancera jajnika.⁵

Porodična istorija raka jajnika u prvom stepenu srodstva, uključujući i povezanost sa BRCA1 i BRCA2 genotipovima, povećava rizik od raka jajnika.^{6,7}

Cilj rada

Primarni cilj ovog rada je da se prikaže epidemiologija karcinoma jajnika u jablaničkom okrugu u 2016. godini.

Sekundarni ciljevi ove epidemiološke analize su karakteristike karcinoma sa osvrtom na stadijume bolesti, patohistološka zastupljenost, starosna struktura pacijenata i sprovedene terapijske procedure kod pacijenata.

Materijal i metod rada

Retrospektivno su procenjivane karakteristike karcinoma jajnika u jablaničkom okrugu za 2016. godinu, koristeći raspoloživ materijal kartoteke Odeljenja za onkologiju Opšte bolnice u Leskovcu. Obuhvaćen je 21 ispitanik, ženskog pola, koji se je javio za specifično onkološko lečenje u toku 2016. godine. Analizom nisu obuhvaćene ispitanice koje nisu bile kandidatkinje za hemioterapiju.

Diskusija

Karcinom jajnika u jablaničkom okrugu po svojim epidemiološkim karakteristikama globalno ne odstupa od iznesenih podataka u uvodu sa izuzetkom nekih karakteristika.

Analiza starosne strukture ispitanika

Analizom raspoloživog materijala dolazi se do podataka da je, najveći broj, 8 ispitanica u 5. deceniji, u 8. deceniji 6, u 7. deceniji 4, u 6. je 4 i u 3. deceniji po jedna ispitanica. Prikazani rezultat ide u prilog gore iznesenih tvrdnji da se starosna struktura obolelih pomera ka mlađoj životnoj dobi.

Karakteristike bolesti po lokalizaciji:

- Analiza pokazuje da je 7 pacijenkinja imalo karcinom levog jajnika, 7 pacijenkinja desnog jajnika i 7 pacijenkinja oba jajnika.

Analiza primenjenih terapijskih procedura

U pogledu primenjenih terapijskih procedura u Opštoj bolnici Leskovic, kod naših pacijenkinja su sprovedene sve raspoložive terapijske procedure izuzev biološke (ciljane) terapije.

Hirurške terapijske procedure sprovedene kod pacijenata u Opštoj bolnici Leskovic zavise od stadijuma bolesti kod pacijenkinja su sprovedene sledeće vrste operativnih zahvata:

- Laparatomija mediana explorativa cum biopsio ovarii et omenti maioris (inop. Tu), sprovedena kod 6 pacijenata (35%).
- Hysterectomy totalis abdominalis classica cum adnexectomy bilateralis, Resectio omenti maioris partialis (radikalna op.), sprovedena kod 13 pacijenata (61%).
- Adnexectomy unilateralis cum biopsio omenti maioris cum biopsio ovarii contralateralis sprovedena kod 2 pacijenta (9%).

Poštedna hirurška intervencija je kod naših pacijenata bila zastupljena u manjem procentu u odnosu na radikalnu ili eksplorativnu hiruršku intervenciju, jer u velikom procentu su se pacijenti javljali u 3. i 4. stadijumu bolesti. Savremene videolaparoskopske hirurške intervencije kod naših ispitanika nisu sprovedene.

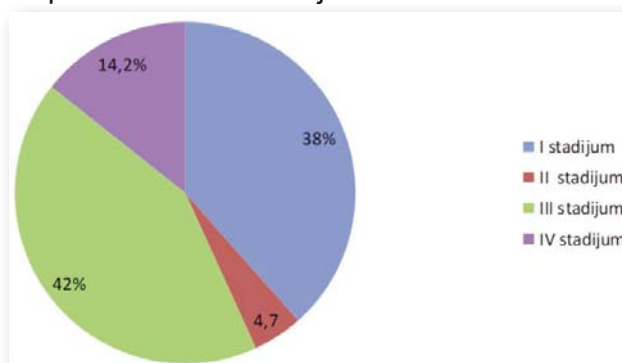
Analiza patohistoloških nalaza

Sem nekoliko patohistoloških tipova u uzorku od 21 pacijenkinje nadjeni su sledeći patohistološki tipovi karcinoma jajnika:

- Epitelni karcinomi 18, i to:
Cystadenocarcinoma papillare serosum ovarii 17
Cistadenocarcinoma papillare mucinosum ovarii 1
- Border line tip 3
- Dissgerminoma (germ cell carcinoma) 1
- Smol cell carcinoma 1
- Tu brenner malignum ovarii 1.

Dakle, iz priloženog vidimo da je najčešći tip epitelni karcinom (85%), da nije bilo mešoviti varijanti, endometrioidni i tzv. clear cell tip u sklopu epitelnih tumora. Border line čine do 10% epitelnih, seroznih neoplazmi jajnika i 56% svih graničnih ovarijalnih neoplazmi, što se u našem slučaju potvrđuje. Najznačajnije nedoumice povezane sa seroznim graničnim tumorima jajnika jesu: kriterijumi za dijagnozu i kliničko ponašanje seroznih graničnih tumora sa stromalnom mikroinvazijom, visoka prevalencija sinhrono ekstraovarijalne bolesti, klasifikacija i histopatološke karakteristike udruženih peritoneumskih implantanata, posebno invazivnih i biološko ponašanje mikropapilarnih seroznih graničnih tumora.⁸ Na germinalne TU prema objavljenim podacima otpada oko 3-5% što u našem slučaju iznosi 4,7%.

Analiza stadijuma bolesti po FIGO klasifikaciji



Grafikon 3. Ia 2, Ib 5, Ic 1, IIa 1, IIb 0, IIIa 0, IIIb 2, IIIc 7, IV 3

Kod naših ispitanika tumor je najčešće otkrivan u 1. i 3. stadijumu bolesti. U prvom stadijumu bolesti, kada je tumor ograničen na sam jajnik bilo je 8 pacijenata (38%). Tumor sa širenjem u malu karlicu, tj. izvan jajnika ima jedan pacijent (4.7%). Sa abdominalnim širenjem i/ili u regionalne limfatike 9 pacijenata (42%). Metastatsku bolest, tj. širenje van peritonealne šupljine imalo je 3 pacijenta (14,2%). Skoro polovina pacijenata, tj. 47,6% je u 3. i 4. stadijumu bolesti što ne ide u prilog dobrog selektivnog skrininga za karcinom jajnika u jablaničkom okrugu (Grafikon 3).

Analiza rezultata specifičnog onkološkog lečenja

Što se tiče specifičnog onkološkog lečenja, hemioterapiju je primilo 20 pacijenata. Jedna pacijentkinja je dobila simptomatsku terapiju zbog lošeg opšteg stanja. Sprovedeni su hemioterapijski protokoli po odluci konzilijuma za određeni stadijum bolesti:

- TC protokol 6c 11 pacijentkinja.
- CBDCA mono th 6 c 7 pacijentkinja
- PE protokol 6 c 1 pacijentkinja
- Alkeran + Pronison + MEGACE 1 pacijentkinja, alternativni protokol za pacijente u lošem stanju.

Iz priloženog se vidi da je dominantna terapijska procedura hemioterapija. Uglavnom je primenjen standardni, kombinovani protokol od Paklitaksela 175 mg /m² + Carboplatin AUC 5 na 21 dan u 6 ciklusa. Kod početnih stadijuma, tj. Ic i IIa, kao i stadijum Ia i Ib sa G2 i G3 diferencijacijom, primenjena je adjuvantna monoterapija sa Carboplatinom AUC5 na 21 dan. Za pacijenta sa neuroendokrinom varijantom tumora primenjen je protokol za mikrocelularni karcinom, tzv. PE protokol, dublet na bazi Platine i Etopozida. Alkeran i Pronizon kombinacija je alternativni protokol za već predhodno tretirane hemioterapijom pacijente, koji su loše odreagovali na predhodne terapije i kao rezervni protokol za pacijente u lošem performans stanju. Megace, steroidni preparat je dodat u cilju po-

pravke apetita i sanacije kaheksije kod pacijenata.

Nije bilo pacijenata na biološkoj terapiji.

Zaključak

Karcinom jajnika je na 6 mestu po učestalosti u ženskoj populaciji sa tendencijom porasta naročito u visoko razvijenim i srednje razvijenim zemljama. Incidenca u Srbiji prati incidenciju u ovim zemljama. U poslednje dve decenije postoji stalni porast incidence i smrtnosti od ovog karcinoma.

Podaci Onkološkog odeljenja u Opštoj bolnici Leskovac u pogledu učestalosti karcinoma jajnika za jablanički region u 2016. godini su približni podacima Instituta za javno zdravlje, s tim što je pik incidence pomen na 5. deceniju. Kod svih pacijenata su sprovedene sve standardne hirurške i hemioterapijske procedure. Zaostaje se u pogledu videolaparoskopskih metoda i inovativnih terapija (biološka terapija Avastinom).

Važna činjenica ovog istraživanja je da se bolest otkriva u velikom procentu u 3. i 4. stadijumu, što zahteva ulagati više napora na planu selektivnog skrininga i ranog otkrivanja bolesti.

Literatura

1. Ferlay, Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C.D., Parkin D.: GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality Worldwide: IARC Cancer BaseN0.10. Lyon, France: International agency for research on cancer; 2010.
2. Dragan Miljuš, Snežana Živković, Sanja Savković, Cancer incidence and mortality in Central Serbia-2010, Incidencija, mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji 2010. Registar za rak u Centralnoj Srbiji, Institut za zastitu zdravlja Srbije, Beograd, 2012.
3. National Cancer Institute 133 SEER Survival Monograph. National Cancer Institute, SEER.2012.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2011
5. March L. S., Lokkegaard E. Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA. 2009; 302:298-305.
6. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Karcinom Ovarijuma. Klinički vodič 25/13 Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije. Beograd 2013.

7. Risch H. A., Mc Laughlin J. R., Cole DE et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 68(3),700–710 (2001).
8. Đorđević B., Pavlović M., Petrić A.: Serozni granični tumori jajnika. *Apollinem Medicum Aesculapium*, 2007;5(1-2)37-42

DOBRA KONTROLA METASTATSKOG TRIPLE-NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE – PRIKAZ PACIJENTKINJE

Kosta Z. Zdravković¹, J. Zdravković², M. Stošić³, M. Rašić-Popović⁴

¹ Dnevna bolnica za hemioterapiju, Zdravstveni centar Vranje

² Služba za laboratorijsku dijagnostiku, Zdravstveni centar Vranje

³ Odeljenje opšte hirurgije, Zdravstveni centar Vranje

⁴ Odeljenje interne medicine, Zdravstveni centar Vranje

SAŽETAK

Uvod. Karcinom dojke je veoma heterogena bolest. Subtip karcinoma dojke čije ćelije ne ekspresiraju estrogeni, progesteronski i HER2 receptor pripada grupi tzv. „triple-negative“ karcinoma dojke (TNKD) i ukupno je zastupljen u 10-20% svih slučajeva raka dojke. TNKD se karakteriše ukupno lošijom prognozom u odnosu na ostale subtipove. Ovaj rad prikazuje slučaj pacijentkinje sa dobrom kontrolom metastatske bolesti. Prikaz pacijentkinje. Pacijentkinja u postmenopauzi, nakon primarno operativnog tretmana u stadijumu pT2N0(0/12)Mx. Adjuvantna terapija sa 6 ciklusa po FEC protokolu (5Fluorouracil, Epirubicin, Ciklofosfamid). Nakon 12 meseci bez progresije bolesti (DFS) raširena metastatska bolest sa depozitima u mozgu i plućima. Neurohirurška terapija, radioterapija i hemioterapija u metastatskom setingu po protokolu TC (Paclitaxel, Karboplatina) dovode do kompletne remisije bolesti i ukupnog preživljavanja (OS) od 107 meseci. Smrtni ishod nije u vezi sa kancerskom bolešću. Zaključak. Sistemska hemioterapija ostaje i dalje stub lečenja pacijentkinje sa TNKD. Efikasnost različitih hemioterapijskih lekova je u vezi sa različitom biološkom pozadinom u okviru same grupe TNKD, a ispitivanje genetske heterogenosti već ima uticaja u razvoju novih terapijskih farmakoloških agenasa koji bi trebali poboljšati ukupnu prognozu pacijentkinje sa TNKD.

Ključne reči: Karcinom dojke, prikazuju slučaja

SUMMARY

Introduction. Breast cancer is a very heterogeneous disease. Triple-negative breast cancer (TNBC) is subtype of breast cancer who do not express estrogen, progesterone and HER2 receptors and represent 10-20% of all breast cancer cases. TNBC is associated with poorer overall prognosis compared with other subtypes. This article represent a case report with good control of metastatic TNBC. Case report. Postmenopausal woman with primary surgery treatment of breast cancer, with pathologic stage pT2N0(0/12)Mx. Adjuvant chemotherapy consisted of 6 cycles of FEC (5Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide). After 12 months of disease free survival (DFS) is identified progression of disease, with brain and lung metastases. Neurosurgical therapy, radiotherapy and chemotherapy in the metastatic setting of the TC protocol (Paclitaxel, Carboplatin) have lead to complete remission and overall survival (OS) of 107 months. Lethal outcome was not related to cancer disease. Conclusion. Systemic chemotherapy remains the treatment of choice for patients with TNBC. The efficacy of different chemotherapeutic drugs is related to a different biological background within the group of TNBC and testing of genetic heterogeneity has an impact in the development of new pharmacological agents that should improve the overall prognosis of patients with TNBC.

Key words: breast cancer, case report

Uvod

Rak dojke je klinički i biološki heterogena bolest koja se, bazirano na ekspresiji različitih gena, klasifikuje u posebne molekularne subtipove. Tako se razlikuje pet biološki posebnih tipova karcinoma dojke: luminalni tip A, luminalni tip B, HER2 pozitivni, tip nalik normalnim i tip nalik bazalnim ćelijama („basal-like“). Poslednji se karakteriše visokom ekspresijom markera bazalnih epitelih ćelija – citokeratina.^{1,2}

Triple-negativni karcinom dojke (TNKD) pripada subtipu karcinoma dojke koji ne ekspresira gene za estrogeni, progesteronski i HER2/neu receptor. Čini oko 10-20% svih karcinoma dojke i oko 75% TNKD ima tzv. „basal-like“ molekularni profil. Bitno je razjasniti da termini TNKD i „basal-like“ nisu sinonimi. Termin „trostruko-negativan“ se odnosi na imunohistohemijsku klasifikaciju, dok se „basal-like“ subtip definiše analizom ekspresije gena. TNKD je češći u premenopauzalnih žena i pacijentkinja sa BRCA 1 mutacijom.^{3,4} Triple-negativni karcinom dojke pokazuje veći rizik od relapsa u poređenju sa os-

Adresa autora: dr Kosta Z. Zdravković, Zdravstveni centar Vranje, Dnevna bolnica za hemioterapiju, Vranje.

E-mail: kosta.zdravkovic@gmail.com

talim tipovima i nisu senzitivni na endokrinu i terapiju usmerenu na HER2 receptor, te je hemioterapija osnova sistemskog lečenja ovih pacijenata. Uprkos nepoznavanju biomarkera koji bi bili eventualni terapijski targeti u lečenju TNKD, pacijenti sa ovim subtipom pokazuju veću stopu odgovora na hemioterapiju u odnosu na pacijente sa ostalim subtipovima karcinoma dojke, što se u literaturi ponekad naziva TNKD paradoksom, iz razloga visokog rizika od ponovnog javljanja bolesti bez ikakve terapije, sa istovremeno velikom verovatnoćom odgovora na primenjeno lečenje. Neoadjuvantna hemioterapija triple-negativnog karcinoma dojke ne samo da može dovesti do smanjenja stadijuma tumorske bolesti (downstaging) i time omogućiti manje ekstenzivno hirurško lečenje, već dozvoljava i ranu evaluaciju odgovora na pojedine hemioterapijske režime, što može olakšati kasnije odgovorom-vođeno adjuvantno lečenje.⁵

Prikaz pacijentkinje

Pacijentkinja starosti 59 godina, u postmenopauzi, prezentuje se nakon što je napipala promenu u desnoj dojci. U okviru kliničkog pregleda utvrđuje se tastabilna promena u desnoj dojci i bolesnica se upućuje na dodatnu dijagnostiku, ultrazvuk dojki i mamografiju. Mamografski nalaz na desnoj dojci opisuje promenu visokog rizika od maligniteta, dimenzija do 35mm, kategorisanu sa BI-RADS 5. Konzilijarno se odustaje od prethodne perkutane biopsije i donosi se odluka za primarno hirurško lečenje – modifikovanu radikalnu mastektomiju (Madden). Patohistološkim pregledom postavlja se dijagnoza invazivnog duktalnog karcinoma dojke, veličina primarnog tumora 32mm, histološki gradus 2, nuklearni gradus 2. Disekcijom desne pazušne jame uklonjeno 12 (dvanaest) limfnih žlezda, patohistološki sve bez dokaza tumorske infiltracije. Patološki stadijum pT2N0(0/12)Mx. Dodatnim imidžing metodama u okviru kliničkog stadiranja bolesti se ne utvrđuje prisustvo udaljenih metastaza, te se pacijentkinja nalazi u kliničkom stadijumu IIA. Imunohistohemijskom analizom tumorskog tkiva se ne dokazuje ekspresija estrogenskih, progesteronskih i HER2 receptora, te se

zaključuje da se radi o triple negativnom karcinomu dojke.

Konzilijarno se donosi odluka za adjuvantno hemioterapijsko lečenje pacijentkinje po FEC protokolu (5Fluorouracil 500mg/m², Epirubicin 75mg/m² i Ciklofosfamid 500mg/m²), ukupno 6 ciklusa. U toku adjuvantne terapije kod pacijentkinje se razvija alopecija, inače dobrog opšteg stanja (ECOG 0), klinički urednog nalaza, laboratorijski bez neželjenih efekata sistemske citotoksične terapije i sa sve vreme očuvanom ejectionom frakcijom leve komore i bez zabeleženih poremećaja frakcionog skraćanja procenjivanih na redovnim ehokardiografskim pregledima. Nakon aplikovanog šestog ciklusa hemioterapije bez znakova progresije maligne bolesti, te se donosi odluka za redovno praćenje pacijentkinje u okviru planiranih tromesečnih kontrola.

Dvanaest meseci nakon poslednjeg ciklusa adjuvantne hemioterapije pacijentkinja se prezentuje sa glavoboljama, mučninom, vrtoglavicom i nestabilnošću pri hodu. Na MSCT-u endokranijskog juma se u frontalnom lobusu desno opisuje par konfluentnih prstenastih formacija, veća 41mm x 27mm i manja, dimenzija 17mm x 16mm, koje se, uzimajući u obzir prethodnu istoriju bolesti pacijentkinje, kvalifikuju kao sekundarni depoziti. U okviru ponovnog stejdžinga bolesti, isprva na rentgengrafiji pluća, a onda i na MSCT-u grudnog koša se uočava solitarna ovalna promena, bazalno u desnom plućnom krilu, najvećeg diametera 19mm i po karakteristikama odgovara takođe metastatskoj promeni. Operativni neurohirurški tretman ekstirpacije tumorskih promena u mozgu u celosti je sproveden dve nedelje nakon verifikacije istih na MSCT-u, sa urednim postoperativnim tokom. Patohistološki se potvrđuju metastaze porekla duktalnog karcinoma dojke, imunohistohemijski opet bez dokaza ekspresije estrogenskih, progesteronskih i HER2 receptora. Disease-free survival (DFS), odn. period bez bolesti kod pacijentkinje iznosi 12 meseci.

Postoperativno se sprovodi palijativna zračna terapija endokranijskog juma i odmah u nastavku polihemioterapija metastatskog triple negativnog karcinoma dojke po protokolu TC (Paklitaksel 175mg/m², Carboplatin AUC5). Kako se nakon

aplikovanog trećeg ciklusa hemioterapije u metastatskom setingu lečenja na MSCT-u grudnog koša više ne detektuje prethodno opisana promena, a na MR nalazu endokranijuma nema znakova recidiva bolesti i novih lezija, konzilijarno je mišljenje da je pacijentkinja u kompletnoj remisiji i nastavlja se sa tretmanom sa još ukupno 6 ciklusa po istom protokolu. U toku hemioterapijskog lečenja metastatske bolesti kod pacijentkinje je od neželjenih efekata zabeležena neuropatija prvog stepena. Nakon završenog devetog ciklusa hemioterapije i sprovedene evaluacije primenjenog lečenja (MSCT pluća, eho abdomena, MR endokranijuma, scintigrafija kostiju), konstatuje se da je pacijentkinja u kompletnoj remisiji, dobrog opšteg stanja (ECOG 1). Daljim kontrolnim pregledima (prvo u tro-, a zatim u šestomesečnim intervalima) se ne utvrđuju znaci povratka bolesti u narednih 78 meseci od trenutka primljenog poslednjeg ciklusa hemioterapije, kada pacijentkinja u svojoj 68-oj godini života umire u snu zbog zatajenja rada srčanog mišića. Overall survival (OS), odn. ukupno preživljavanje iznosi 107 meseci.

Diskusija

Karcinom dojke se prezentuje kao bolest sa različitim stepenom agresivnosti, što je odraz pozadinske genetske heterogenosti. Sa druge strane, upravo ova različitost odlučuje u terapijskom pristupu pri lečenju obolelih. Dok se ranija klasifikacija invazivnog karcinoma dojke završavala na određivanju histološkog tipa, poslednjih dvadeset godina su analize profilisanja ekspresije gena u tkivu karcinoma dojke pokazale da poznavanje molekularnog subtipa ima jasan prediktivni značaj za udaljenu prognozu, odgovor na primenjenu terapiju i klinički ishod.^{6,7}

Triple-negativni karcinom dojke ne eksprimira receptore za estrogen, progesteron i HER2, te hormonska terapija ili terapija usmerena na HER2 receptor nema uticaja na opstanak i dalji razvoj i razmnožavanje karcinomskih ćelija. Našoj pacijentkinji se dijagnoza postavlja 2008. godine, kada osnova sistemske terapije TNKD, baš kao i danas, predstavlja hemioterapija. Iako pacijenti sa TNKD imaju generalno lošiju prognozu,

ovaj subtip nije potpuno rezistentan na hemioterapiju i pokazuje zapravo visok odgovor na primarnu terapiju antraciklinima ili primarno kombinovane antraciklin-taksan režime. Dok jedna retrospektivna analiza⁸ dokazuje superiornost CMF protokola nad antraciklin-baziranoj hemioterapiji, dotle je jedna meta-analiza potvrdila superiornost antraciklinskih režima nad CMF protokolom.⁹ Danas se zna da dodatak taksana s jedne strane poboljšava efikasnost adjuvantne hemioterapije, nezavisno od starosti, nodalnog statusa, veličine tumora i gradusa, dok sa druge strane povećava rizik od pojave ne-srčanih neželjenih efekata.¹⁰ Po ESMO (European Society for Medical Oncology) vodiču iz 2015. godine je sa nivoom preporuke IA upravo preporučen neantraciklinski, taksan-bazirani režim (npr. 4 ciklusa docetaksela sa ciklofosfamidom) kao alternativa antraciklin-baziranoj hemioterapiji u selektovanoj grupi pacijenata, naročito kod obolelih sa povišenim rizikom od pojave srčanih neželjenih efekata.¹⁰

Upravo iz razloga što TNKD ima veći rizik od relapsa u poređenju sa drugim subtipovima, adjuvantna hemioterapija je preporučena za većinu obolelih. Naša pacijentkinja je u okviru adjuvantnog setting-a primila 6 ciklusa po FEC protokolu, sa postignutim periodom bez bolesti (disease-free survival, DFS) od 12 meseci. Neoadjuvantni tretman u lečenju pacijentkinja sa karcinomom dojke zauzima sve veću ulogu i isti ima veliki značaj i kod pacijenata sa TNKD. U jednoj studiji je neoadjuvantni tretman intenziviranim FAC režimom kod basal-like i TNKD pokazao stopu kompletnog patološkog odgovora (pathological complete response, pCR) od 47%.¹⁰ Uopšteno kod primene neoadjuvantne terapije antraciklinima i taksanskim režimima kod pacijenata sa ranim stadijumom TNKD može se očekivati postizanje pCR u 30-40% slučajeva¹², što u današnjem pristupu lečenja mora uvek biti uzeto u obzir, upravo pri donošenju odluka na preoperativnom konzilijumu. Postizanje pCR je u tesnoj vezi sa dugoročnom prognozom i u CTNeo-BC analizi je najveća asocijacija između ova dva parametara dokazana upravo u grupi pacijenata sa TNKD.¹³ Efikasnost kombinovane antraciklin-taksan neoadjuvantne terapije je ispitivana u još

nekoliko studija, i u jednoj od njih, I-SPY, je opet pokazana značajno veća stopa postignutog pCR u grupi TNKD (33%), u odnosu na 10% postignutih kompletnih patoloških remisija u grupi HER2-negativnih i estrogen/progesteron-pozitivnih tumora.¹⁴

Analizama se do sada nije došlo samo do zaključaka da se pet najvećih molekularnih subtipova karcinoma dojke razlikuju bitno u primarnim tumorskim karakteristikama, odgovoru na različite terapijske modalitete, već je jasna i razlika u mogućnosti metastaziranja u pojedine udaljene organe. Tako je u analizi *Smid*-a i saradnika pokazano da se kod relapsa bolesti u kostima statistički značajno češće radi o luminalnim subtipovima, dok se u grupi obolelih sa relapsom u vidu pojave metastatskih promena u mozgu najčešće radilo o basal-like molekularnom subtipu.¹⁵ Kod naše pacijentkinje sa TNKD se upravo beleži relaps bolesti isprva kliničkim pogoršanjem neurološkog stanja, uzrokovano metastatskim promenama u mozgu. To nam u skladu sa literaturnim podacima sugerise da upravo kod različitih subtipova karcinoma dojke dalja praćenja u okviru perioda bez bolesti možda trebamo uže usmeriti na više ciljane ispitivanja u zavisnosti od primarno predilekcionih lokacija pojedinih subtipova za relaps.

Iako je konvencionalna terapija taksanima pokazala veću aktivnost u grupi karcinoma dojke koji ne eksprimiraju endokrine receptore, nakon adjuvantne primene taksana isti ne bi trebalo da budu sastavni deo daljeg lečenja u slučaju kratkog perioda bez bolesti (DFS < 12 meseci).¹⁶ U poslednjoj deceniji se na osnovu više obimnih analiza došlo i do zaključaka da nedeljna u odnosu na tronedeljnu primenu paklitaksela može igrati veoma bitnu ulogu u postizanju boljih ciljeva u svim setinzima. Tako se kod nedeljne primene paklitaksela u neoadjuvantnom režimu beleži veća stopa postizanja pCR u odnosu na tronedeljni režim (28,2% vs. 15,7%)¹⁷, dok je statistički značajno duži DFS zabeležen pri primeni nedelnog u odnosu na tronedeljni režim u adjuvantnom lečenju karcinoma dojke (pri čemu su svi pacijenti taksanske režime primali nakon aplikovanih 4 ciklusa po AC protokolu).¹⁸ Finalni

rezultati studije CALGB 9840, objavljeni 2008. godine, pokazuju da primena nedelnog režima paklitaksela u terapiji metastatskog karcinoma dojke u odnosu na primenu tronedelnog režima statistički značajno povećava stopu odgovora na terapiju (response rate, RR) (42 vs. 29%). Sekundarni ciljevi ove studije su bili: vreme do progresije bolesti (time to progression, TTP), ukupno preživljavanje (OS) i toksičnost. Nedeljni režim primene paklitaksela je bio superiorniji u odnosu na tronedeljni u smislu statistički značajno dužeg TTP (9 vs. 5 meseci), kao i OS (24 vs. 12 meseci). S druge strane, kod pacijentkinja kod kojih je paklitaksel administriran u nedeljnom režimu, značajno češće je beležena neurotoksičnost gradusa 3 u odnosu na grupu sa tronedeljnim režimom (24 vs. 12%).¹⁹

Dok je izlečenje cilj u tretmanu lokalne maligne bolesti, dotle su terapijski ciljevi u lečenju pacijenata sa metastatskom bolešću ograničeni na produženje perioda do progresije bolesti, ukupnog preživljavanja i poboljšanje kvaliteta života. Kod naše pacijentkinje se progresija bolesti ispoljava prisutnošću metastaza na mozgu i plućima i pristupa se, nakon ekstirpacije sekundarnih depozita u mozgu, kombinovanom hemioterapijskom režimu (paklitaksel i karboplatina) uz očekivani bolji odgovor u odnosu na monohemioterapiju, pre svega iz razloga kliničkog iskustva. Današnje preporuke idu u prilog primene pojedinih hemioterapijskih agenasa u metastatskom setingu, uz sekvencionalni pristup, bez jasnih dokaza o tačnom redosledu primene pojedinih, a zbog nedostatka kvalitetnih komparativnih podataka.

U poslednjoj deceniji se probalo doći i do odgovora koji od platinskih derivata pokazuje veću efikasnost u metastatskom TNKD i analiza *Isakoff*-a i saradnika je pokazala numerički veću stopu odgovora (ne i statistički značajnu) pri primeni cisplatine, u odnosu na karboplatinu.²⁰ Mutacije BRCA1 i BRCA2 gena su češće u TNKD u poređenju sa ostalim subtipovima (prisutne čak u do 30% svih TNKD). Sa druge strane, karcinomi dojke u čijim ćelijama je prisutna mutacija BRCA1 gena se čak u do 80% slučajeva ispolja-

va triple negativnim karcinomom dojke, odnosno u do 50% slučajeva – ako je mutiran BRCA2 gen.^{21,22} Zbog visoke prevalencije BRCA1/2 mutacija, u pacijenata mlađih od 60 godina, a sa TNKD je preporučen skrining test na BRCA mutacije.²³ Ako se testiranjem dokaže da je prisutna mutacija u BRCA1/2 genima, onda se može očekivati i povećana osetljivost tumora na terapiju platinskim derivatima. U studiji TNT je poreden efekat primene karboplatine i docetaksela u pacijentkinja sa metastatskim ili rekurentnim lokalno uznapredovalim karcinomom dojke. Kod svih ispitivanih se radilo o triple negativnim ili karcinomom dojke u kojima je dokazana mutacija u BRCA1/2 genima. U neselektovanoj grupi pacijentkinja sa TNKD nije pokazana superiornost jednog od upoređivanih hemioterapijskih agenasa, ali u podgrupi pacijentkinja sa TNKD kod kojih je poznata BRCA1/2 mutacija je karboplatina pokazala statistički značajno višu stopu ukupnog odgovora (overall response rate, ORR), i to 68%, u poređenju sa docetakselom, gde je ORR iznosio 33,3%, dok je PFS iznosio 6,8 meseci vs. 4,8 meseci, u korist karboplatine.²⁴

Brojni su naponi u istraživanju i pronalasku efikasnijih terapijskih modaliteta u lečenju pacijenata sa TNKD, ali je ovaj subtip i dalje okarakterisan nepovoljnim kliničkim tokom i lošijom ukupnom prognozom u odnosu na ostale. S obzirom na ekstremnu molekularnu i genetsku heterogenost triple negativnog karcinoma dojke, u poslednjoj deceniji se upravo na osnovu više istraživanja u pretkliničkim i kliničkim okvirima pokušava doći do etabliranja novih terapijskih agenasa koji bi poboljšali ishod u ovoj grupi obolelih. Tako se očekuje da će se po dokazanoj efikasnosti novih terapeutika u odnosu na pojedine specifične genetske promene u ćelijama TNKD, a u koje se ubrajaju antineoangiogenetski lekovi, poli(ADP-riboza)-polimeraza (PARP) inhibitori, checkpoint inhibitori, inhibitori androgenih receptora, u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim lekovima naći svoje mesto u kliničkoj praksi i time zajedno doprineti do boljih rezultata u lečenju ove grupe pacijenata.

Literatura

1. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology*. 2014; 5(3):412-424.
2. Cassol L, Graudenz MS, Zelmanowicz A, Cancela A, Werutsky G, Rovere RK, Garicochea B. Basal-like immunophenotype markers and prognosis in early breast cancer. *Tumori*. 2010; 96: 966-970.
3. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10, 159 Cases from 12 Studies. *Marincola FM, ed. PLoS Medicine*. 2010; 7(5):e1000279. doi:10.1371/journal.pmed.1000279.
4. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, van de Vijver MJ. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007; 9:R65.
5. Shigematsu H, Ozaki S, Yasui D, Hirata T. A case report of locally advanced triple negative breast cancer showing pathological complete response to weekly paclitaxel with bevacizumab treatment following disease progression during anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017; 39:293-296.
6. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol*. 2009; Apr.20(4):628-35.
7. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(19): 10869–10874.
8. M. Cheang, S. K. Chia, D. Tu et al., “Anthracyclines in basal breast cancer: the NCIC-CTG trial MA5 comparing adjuvant CMF to CEF,” [Abstract] *J Clin Oncol*. 2009. 27 Suppl 15: A-519.
9. A Di Leo, J Isola, F Piette, et al: A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy. *Br Cancer Res Treat*. 107: 214.
10. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015; Volume 26, Issue suppl_5:8-30.
11. Le Tourneau C, Dettwiler S, Laurence V, Alran S, Beuzeboc P, Pierga JY, et al. 47% pathologic complete response rate to anthracyclines-based associated with high cyclophosphamide doses neoadjuvant chemotherapy in basal-like and triple negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 106:Abstr 4010.
12. von Minckwitz G, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012; 30:1796–1804.

13. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384(9938):164-72.
14. Esserman LJ, Perou C, Cheang M, et al. Breast cancer molecular profiles and tumor response of neoadjuvant doxorubicin and paclitaxel: The I-SPY TRIAL (CALGB 150007/150012, ACRIN 6657). *J Clin Oncol*. 2009; 27(Suppl 15S):LBA515. Abstract.
15. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JGM, Foekens JA, Martens JWM. Subtypes of Breast Cancer Show Preferential Site of Relapse. *Cancer Res*. 2008; 68:3108-3114.
16. Isakoff SJ. Triple-negative breast cancer: role of specific chemo therapy agents. *Cancer J*. 2010; 16(1):53-61.
17. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25):5983-5992.
18. Joseph A. Sparano, M.D., Molin Wang, Ph.D., Silvana Martino, D.O., Vicky Jones, M.D., Edith A. Perez, M.D., Tom Saphner, M.D., Antonio C. Wolff, M.D., George W. Sledge Jr., M.D., William C. Wood, M.D., and Nancy E. Davidson, M.D. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2008; 358(16): 1663-1671.
19. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al: Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008; 26(10):1642-1649.
20. Steven J. Isakoff, Erica L. Mayer, Lei He, Tiffany A. Traina, Lisa A. Carey, Karen J. Krag, Hope S. Rugo, Minetta C. Liu, Vered Stearns, Steven E. Come, Kirsten M. Timms, Anne-Renee Hartman, Darrel R. Borger, Dianne M. Finkelstein, Judy E. Garber, Paula D. Ryan, Eric P. Winer, Paul E. Goss, and Leif W. Ellisen. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 1902-1909.
21. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene*. 2006; 25:5846-5853.
22. Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7:702-7.
23. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14:324-54.
24. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Bliss J. The TNT trial: a randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic recurrent or locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res*. 2014; 75(9):abstr S3-01.

ANEMIJA U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ SLABOSTI - NAŠA ZAPAZANJA -

Stojan Stojanović, M. Sokolović

Služba nefrologije sa centrom za dijalizu, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Podaci kažu da svaki deseti čovek na svetu ima hroničnu bubrežnu slabost (HBB). Ona može uzrokovati anemiju bubrežnog porekla. Anemija može, ako nema proteinurije, biti prvi znak bolesti bubrega.

Dokazana je direktna povezanost anemije gledane kroz nivo koncentracije hemoglobina i smanjenja bubrežne funkcije. Rano lečenje anemije usporava napredovanje HBB. Lečenje anemije, takođe, utiče na stanje srca i može usporiti propadanje srčane funkcije, a u nekih bolesnika je dokazano i poboljšanje postojećeg oštećenja.

Anemija je stanje koje pogoršava funkciju oba organska sistema, bubrežnog i kardiovaskularnog, što čini začarani trougao nazvan "srčanobubrežni anemija sindrom". Revoluciju u lečenju donosi upotreba EPO. Njihovom upotrebom se pojačava eritropoeza, čime raste potreba za Fe, pa ga je potrebno nadoknađivati.

Novija istraživanja ukazuju da je i postizanje viših vrednosti hemoglobina rizično, jer može uzrokovati razvoj teških kardiovaskularnih događaja. Lečenje anemije u bolesnika sa HBB temelji se na smernicama. Bitno je održavati nivo HGB u određenim okvirima, kako bi se usporilo bubrežno propadanje i izbegli neželjeni efekti visokih vrednosti HGB.

Ključne reči: anemija, hronična bubrežna slabost, lekovi za stimulisanje eritropoeze, kardio renalni anemija sindrom, Fe, adekvatna hemodijaliza, transplantacija

SUMMARY

HBB can cause kidney anemia. Anemia may, if there is no proteinuria, be the first sign of kidney disease.

A direct correlation of anemia is seen through the level of hemoglobin concentration and renal function reduction. Early treatment of anemia slows HBB progression. Treatment of anemia also affects the heart condition and can slow down the decline in cardiac function, and some patients have been shown to improve the existing damage.

Anemia is a condition that worsens the function of both the organ system, the kidney and the cardiovascular, which makes the vicious triangle called "heartburn" anemia syndrome". The revolution in healing results in the use of EPO. Their use enhances the erythropoiesis, which increases the need for Fe, and it is portable to overcome it.

Recent research suggests that achieving higher hemoglobin levels is at risk because it can cause severe cardiovascular events. Treatment of anemia in patients with HBB is based on guidelines. It is important to maintain the level of hgb in certain frames, in order to slow down kidney failure and avoid the unintended effects of void hgb values.

Key words: anemia, chronic renal failure, drugs to stimulate erythropoiesis, Cardio renal anemia syndrome, Fe, adequate hemodialysis, transplantation

Uvod

Po novim istraživanjima svaki deseti čovek na svetu ima hroničnu bubrežnu slabost. Karakteriše se rastućom prevalencijom, incidencom, komplikacijama, komorbiditetima, smanjenim kvalitetom života i prevremenom smrću.

Bubrežna anemija je jedna od najčešćih komplikacija. Javlja se u ranoj fazi, a pogoršava se sa napretkom bolesti.^{1,2} Tako kod vrednosti glomerularne filtracije ≥ 90 , prevalencija anemije

iznosi 1,8%, a padom vrednosti glomerularne filtracije na 15-29 ml/min, raste na 44,1%, kod bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti učestalost je znatno veća i može biti 75-90%.

Anemija može, ako nema proteinurije, biti prvi znak bolesti bubrega. U istraživanjima bolesnika sa HBB dokazana je direktna povezanost stepena anemije (merena kroz nivo Hb) i stadijuma slabosti bubrežne funkcije.^{5,6}

Rezultati iz našeg centra govore u prilog dobre regulacije vrednosti Fe, HGB i pokazuju upotrebu Fe preparata za održavanje tih ciljnih nivoa.

Adresa autora: dr Stojan Stojanović. Služba nefrologije sa centrom za dijalizu, Opšta bolnica Leskovac.

E-mail: stojandrstojan@hotmail.com

Cilj

Cilj rada je da se pokaže povezanost bubrežne bolesti sa anemijom, njen značaj na brzinu napredovanja bolesti i uticaj na druge organske sisteme, pre svega na kardiovaskularni. Takođe, i da se pokaže značaj upotebe EPO u lečenju anemije, kao i važnost rane korekcije HGB i njegovo održavanje u određenim okvirima.

Primarni uzrok anemije u HBB je manjak eritropoetina (EPO)

Drugi uzroci kojima HBB može dovesti do anemije su skraćen životni vek eritrocita (oko 80 dana kod bolesnika na dijalizi u odnosu na 120 dana kod zdravih osoba), od velikog značaja je i gubitak krvi tokom dijalize.³⁻⁴

U početku anemija ne utiče na kliničko stanje bolesnika, međutim, napredovanjem HBB anemija se pogoršava, a simptomi (slabosti, malaksalosti, nepodnošenja napora, slabljenje kognitivnih funkcija) postaju sve izraženiji. Brojni su komorbiditeti, a kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok smrti povezan sa HBB. Učestalost hipertrofije leve komore, kod bolesnika sa HBB je značajno viša, 25%-50% u odnosu na učestalost u opštoj populaciji (20%).⁸ U pacijenata s transplantiranim bubregom je oko 50%, a u bolesnika koji se leče hemodijalizom (HD) može biti čak oko 75%.¹⁴ Ta povezanost anemije, kardiovaskularnih bolesti i bubrežne slabosti čini kardio renalni anemija sindrom.

U ovoj uzročno recipročnoj vezi akutno ili hronično smanjenje funkcije jednog organa može dovesti do akutnog ili hroničnog smanjenja funkcije drugog organa.¹⁵ Vezu čine renin, angiotenzin aldosteron sistem (RAAS), simpatički nervni sistem i hronične upale.¹⁶

Bubrežna slabost dovodi do smanjenog stvaranja EPO i dolazi do anemije bubrežnog porekla. Ona dovodi do periferne ishemije, vazodilatacije i pada krvnog pritiska. Vazodilatacija preko baroreceptora aktivira simpatički nervni sistem, dolazi do vazokonstrikcije, tahikardije i porasta minutnog volumena. Aktivacija RAAS ima za posledicu smanjenje perfuzije bubrega i smanjenje glomerularne filtracije, ali i porast resorpcije natrijuma i vode, što dovodi do volumen-

skog opterećenja i vremenom dolazi do hipertrofije leve komore.

Smanjenje perfuzije bubrega dovodi do potenciranja bubrežne slabosti, pa tako bolest formira začarani krug, trougao (bubrezi-anemija-srce).¹⁷ Zato je od presudne važnosti lečiti anemiju. Pri lečenju je bitno postizati ciljne vrijednosti hemoglobina, jer i više vrednosti mogu biti štetne.¹⁸

CHOIR studija²⁰ pokazala je da bolesnici sa HBB i vrednostima hemoglobina od 135 mg/L imaju značajno više štetnih kardiovaskularnih događaja od bolesnika s Hb 110.

Meta analize pokazuju da viša ciljna vrednost hemoglobina može biti i kontraindikovana, jer može dovesti do povećanog rizika za razvoj moždanog udara, hipertenzije i tromboze dijaliznog pristupa.^{8,9} Takođe, pokazuju da terapija EPO-om u bolesnika sa hroničnom slabošću srca i blažom anemijom (Hb >110g/L) može imati povoljan učinak na klinički ishod.^{21,22}

Dve studije, CREATE²³ i ACORD²⁴ ispitivale su ima li rana i potpuna korekcija anemije, bolje rezultate od kasne i nepotpune korekcije anemije. CREATE studija²³ pokazala je da bolesnici nisu imali korist od korekcije anemije na vrednost 130-150 g/dL, dok je CHOIR studija²⁰ pokazala veću učestalost kardiovaskularnih događaja kod bolesnika kod kojih je korekcija anemije na nivo od 135 g/dL. ACCORD studija ukazuje da su bolesnici koji su započeli lečenje EPO pre pada Hb ispod 105 g/L imali bolji kvalitet života i manje komorbiditeta od bolesnika koji su započeli lečenje nakon pada Hb ispod tog nivoa.⁹

Dijagnoza bubrežne anemije postavlja se ako postoji oštećenje bubrežne funkcije i ako obradom nije nađen drugi uzrok anemije. Treba da se odredi tip anemije (Hb, MCV, MCH) eritropoetska aktivnost (Rtc), utvrđuje se nivo feritina u plazmi, funkcijski manjak Fe (hipohromni Erc, saturacija transferina, Hb u Rtc).

Lečenje se sastoji u primeni transfuzija, preparata gvožđa, eritropoetina, vitamina, minerala i postizanjem nivoa adekvatne dijalize. Kao posebana se izdvaja anemija kod transplantiranih, koja može biti rešena dobrom funkcijom pressa-

tka, ali često dolazi i do smanjenja stvaranja EPO nakon transplantacije, pa zahteva posebno sagledavanje.

Pre uvođenje u masovnu upotrebu EPO-a transfuzije su bile metoda izbora korekcije anemije. Danas je upotreba transfuzija znatno ređa, a primat pripada EPO preparatima.

Smernice za primenu transfuzije

- Preporučuje se izbegavanje zbog smanjenja opšteg rizika primene transfuzija krvi.
- Izbegavati transfuziju krvi kod kandidata za transplantaciju bubrega, a dati samo u slučaju preke potrebe i tada primeniti filtrirane erirocite.
- Ne preporučuje se primena transfuzije krvi bazirana na nivou Hb, nego na osnovu kliničke slike izražene anemije.

Preporuka za primenu transfuzije

- u slučaju neadekvatnog odgovora na lečenje EPO,
- kod bolesnika sa rizikom za primjenu EPO (maligne bolesti, CVI) u slučaju kada rizik nadvladava korist od liječenja sa EPO.
- u slučajevima krvarenja,
- u pre i postoperativnoj fazi brige o bolesniku.

EPO u lečenju anemije

Revoluciju u lečenju donosi upotreba EPO. Njihovom upotrebom se pojačava eritropoeza. Ljudski EPO prvi je put izolovan 1977. godine. Iz mokraće bolesnika s aplastičnom anemijom.²⁸ Eritropoetin (EPO) se stvara u odraslim bubrezima, a njegovu sintezu indukuje anemija ili hipoksični stres. Izlučen u cirkulaciju (EPO) usmeren je na hematopoetske matične ćelije koštane srži, podstiče diferencijaciju eritroidne loze.

Nakon rođenja bubreg uzima dotadašnju dominaciju od jetre i postaje glavni organ za stvaranje EPO. Intersticijske peritubularne ćelije bubrega stvaraju EPO. Hipoksija podstiče stvaranje EPO-a, čak 100-150 puta ili više, povećanjem broja ćelija koje stvaraju EPO, a ne povećanjem proizvodnje po ćeliji.²⁹ Na proizvodnju

EPO osim hipoksije utiču i drugi činioci kao što su upala, RAAS, slobodni radikali kiseonika i simpatički nervni sistem.

Uticaj EPO

EPO deluje na bubrežno tkivo, ali i na druga tkiva - endotelna, nervna, mišićna i srčana. EPO je takođe povezan s citoprotektivnom i proliferativnom aktivnosti u nehematopoetskim tkivima.

Vrednost kreatin kinaze nakon akutnog infarkta miokarda je bila niža, a time i veličina infarkta^{11,12} u onih koji su imali i višu koncentraciju EPO u plazmi, pacijenti lečeni EPO-om nakon moždanog udara imali su manje moždano oštećenje¹³ i duže su živeli od onih koji nisu lečeni EPO²⁵⁻²⁷, to govori u prilog zaštitnom delovanju na ishemiju.²⁴

Uticaj EPO na hematopoeske organe postiže se manjim dozama od nehematopoetskih. Klinička istraživanja su pokazala da primena lekova za stimulaciju eritropoeze kod predijaliznih bolesnika dovodi do usporavanja napredovanja HBB i odlaze potrebu za dijalizom.^{8,13}

RENAAL studija pokazala je da kod bolesnika sa izraženijim anemijskim sindromom hronična bubrežna slabost napreduje većom brzinom.

Vrste EPO

Kloniranje gena za EPO dovelo je do stvaranja (u ćelijama jajnika kineskog hrčka) rekombinantnog EPO i njegove kliničke upotrebe u lečenju anemija. Danas je u upotrebi više vrsta epo preparata – epoetin alfa (Eprex), beta (Recomon), u novije vreme u upotrebi je darbepoetin alfa (Aranesp) koji sadrži 5 amino kiselinskih promena i ima tri puta duže poluvreme u serumu od epoetina alfa i beta. Methoxy ypolyethylene glycol epoetin beta sa dugim dejstvom od 130h. Uvođenje u upotrebu darbepoetin alfa i metoksi y polyeten eglycol epoetin beta znatno je olakšalo primenu kod predijaliznih pacijenata zbog dugog poluživota i mogućnosti doziranja sa većim vremenskim razmakom.

Isticanje patenta za eportin alfa 2004 i beta 2005 doveo je do razvoja biosimilara. Izraz se

odnosi na zvanično odobrene verzije inovativnih biotehnoških proizvoda sa istim primarnim aminokisecinskim sekvencama, kao i referentni proizvod. Oni se razlikuju od generickih lekova niske molekulske mase, u odnosu na veličinu i složenost aktivne supstance, heterogenost materijala originatora i varijabilnost u proizvodnim procesima. Ovi biotehnoški izvedeni proteini imaju veoma složene velike molekularne strukture i visok stepen heterogenosti. Predstavnicima - Epoetin Teta (Eporatio), Epoetin Zeta (Eqraxis, Retacrit), Binocrit -biosimilar na epoetin alfa.

Znacaj Fe u koekciji anemije

Gubitak gvožđa u bolesnika na hemodijalizi je izražen, a lečenje pacijenata s EPO podstiče eritropoezu čime povećava potrebu za gvožđem. Potrebno je nadohnaditi gvožđe. Procena nivoa gvožđa najčešće je na osnovu koncentracije feritina koja odražava zalihe Fe. Nedostatak feritina kao markera je nespecifičnost. Feritin je reaktant akutne faze upale pa njegova koncentracija raste tokom svake akutne ili hronične upale. Vrednost od 100 pmol/l smatra se donjom granicom. Gotovo celo gvožđe u plazmi vezano je za transferin. Zasićenje transferinskih receptora (TSAT) izražava se kao procenat ukupnog kapaciteta vezanja gvožđa ($\text{Fe} \times 100/\text{TIBC}$). Apsolutni manjak Fe je, kada je koncentracija feritina $<100\text{g/l}$ i $\text{TSAT} < 20\%$. Funkcionalni manjak Fe uzrokovan je povećanom potrebom, iako je nivo feritina dobar, nivo TSAT pada ispod 20% .³⁰

Modaliteti izračunavanja potrebe za nadoknadu Fe -

1. $\text{Fe (mg)} = \text{TT (kg)} \times \text{željeni nivo Hb (g/L)} - \text{sadašnji nivo Hb(g/L)} \times 0.24 + \text{količina za popunu rezervi (odrasli 500 mg, deca 15 mg/kgTT)}$
2. $\text{Fe (mg)} = \text{željeni nivo Hb (g/L)} - \text{sadašnji nivo Hb (g/L)} \times 15 + \text{količina za popunu rezervi}$
3. $\text{Fe (mg)} = 4.4 \times \text{TT (kg)} \times (\text{željeni nivo Hb (g/L)} - \text{sadašnji nivo Hb (g/L)})$
Skrćenice: TT – telesna težina, Hb – hemoglobin.

Preporuke za kontrolu nivoa su:

- da se radi jednom nedeljno.

Tabela 1. Vrednosti Fe naših pacijenata

Vrednosti FE u serumu	-10	10-25	+25	Prosečno
Žene	4	17	8	18
Muškarci	8	39	14	16,5
Ukupno	12	56	22	

Pacijenti su po vrednostima Fe svrstani u četiri grupe i podeljeni po polu. Rezultati pokazuju da je najviše pacijenata (i muškaraca i žena) sa vrednostima u okviru ciljnih.

Tabela 2. Prosečna potrošnja intravenskog FE po pacijentu

	Broj. amp. FE/pac/nedeljno	Bez Fe terapije	Prosečno amp/pac/nedeljno
Žene	17/11	15	17/26-0,65
Muškarci	43/34	30	43/64-0,61

Tabela 3. Vrednosti hgb

Hg u g/l	-100	100-110	110-120	+120	Prosečno
Žene	10	7	7	5	107
Muškarci	9	28	15	9	109
	19	35	22	14	108

Tabela 4. Doziranje EPO preparata u fazi korekcije i održavanja¹⁹

Faza	Epoetin alfa	Epoetin beta	Darbepoetin alfa	C.E.R.A
Korekcija	50 i.j./kg TT 3 x nedeljno	s.c. 20 i.j./kg TT 3 x nedeljno	0,4 µg/kg TT nedeljno	0,6 µg/kg TT na 2 nedelje
		i.v. 40 i.j./kg TT 3 x nedeljno	Bez dijalize: 0,75 µg/kg TT na 2 nedelje	
Održavanje	75-300 i.j./kg TT Nedeljno	Individualno	Dvostruka dnevna doza na 2 nedelje	Dvostruka prethodna doza 1 x mesečno
	Bez dijalize 17-33 i.j./kg TT nedeljno		Bez dijalize: dvostruka prethodna doza 1 x mesečno	

Tabela 3 pokazuje vrednosti HGB. Pacijenti su podeljeni na četiri grupe i po polu. Vidi se na osnovu rezultata da je najviše pacijenata koji imaju vrednosti u ciljnim okvirima od 100-120 g/l. Zapaža se i to da muškaci imaju nešto više

vrednosti hgb i Fe kao i to da ove vrednosti postižu upotrebom manje količine intravenskog Fe (tabela 2.).

Tabele 1, 2 i 3 pokazuju stanje u našem centru (podaci iz novembra 2017.)

Smernice za korekciju nivoa Hgb-

Optimalni nivo HGB je 110-120g/L. Nivo Hb> 120 g/L ne preporučuje se bolesnicima s teškom kardiovaskularnom bolešću (NYHA III-IV), osim ako to ne zahtevaju simptomi bolesti (npr. ishemijska bolest srca).

Potreban je oprezan pristup pri porastu Hb> 120 g/L u bolesnika sa šećernom bolesti, naročito ako postoji bolest perifernih krvnih sudova.

Bolesnici s hroničnom opstruktivnom bolesti pluća mogu imati koristi od višeg ciljnog Hb.

Ciljni Hb ne odnosi se na bolesnike koji se leče transfuzijama krvi.

Skraćenice: NYHA – New York Heart Association; Hb – hemoglobin.

Unos vitamina i minerala ne povećava koncentraciju hemoglobina, međutim, njihova upotreba može poboljšati kontrolu anemije.

Vitamin E (jaki antioksidant) inhibira peroksidaciju lipida i dugoročno štiti od oksidativnog stresa.³¹ Upotrebom vitamina C dolazi do porasta koncentracije hemoglobina i saturacije transferina i smanjenja potreba za EPO.³² Vitamini B potrebni su za normalnu ćelijsku proliferaciju. Manjak L karnitina može dovesti do mišićne slabosti, dislipidemije. Sintetiše se u mozgu, bubrezima, jetri, a odstranjuje se dijalizom. Više je studija dokazalo da uzimanjem L-karnitina raste koncentracija hemoglobina i da se smanjuje potreba za EPO.³³

Za lečenja bubrežne anemije kod pacijenata na dijalizi je potrebno osigurati adekvatnu dijalizu (Kt/V 1,2.) redovnim i adekvatnim dijalizama nivo uremijskih toksina je niži, sa manje fluktuacija koje predstavljaju naročito opterećenje za organizam, čime se postiže bolja efikasnost EPO i bolja osetljivost koštane srži na njihovo delovanje.

Stepen anemije kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi u odnosu na one na hemodijalizi je

blaži i potrebna je manja doza EPO za održavanje ciljnih vrednosti hemoglobina. To se povećuje s manjim gubitkom krvi (nema van telesne cirkulacije i upotrebe antikoagulanasa), manjim stepenom upale i kontinuiranim odstranjivanjem uremijskih inhibitora eritropoeze peritonealnom dijalizom.

Transplantacija bubrega i anemija

Transplantacija bubrega smatra se metodom izbora u liječenju bolesnika u terminalnoj fazi HBI. Nakon transplantacije dolazi do uspostave endokrine funkcije bubrega sa sintezom aktivnog oblika vitamina D i eritropoetina pa dolazi do postupnog porasta hemoglobina koji normalnu vrednost dostiže za 8-12 nedelja posle transplantacije.²⁹ Međutim kod nekih pacijenata i nakon transplantacije bubrega ne dolazi do uspostave endokrine funkcije bubrega i stvaranja EPO, ili pak slabi s vremenom i potpuno prestaje.

Studija Mixa i sar. pokazuje da četiri godine nakon transplantacije 36% bolesnika ima izraženu anemiju, u odnosu na nakon godinu dana kada je anemija bila prisutna tek u 21% bolesnika.³¹

Posttransplantacijska anemija može se podeliti na ranu i kasnu.

Rana, neposredno nakon transplantacije nastaje zbog gubitka krvi tokom operacije, postoperativnog krvarenja, upala, imunosupresivne terapije. Tome doprinosi i nagli prekid terapije eritropoetinom.³²

Najčešći uzrok kasne posttransplantacijske anemije je loša funkcija implantata ili rezistencija na eritropoetin.³³ Ukoliko postoji anemija u bolesnika s dobrom funkcijom implantata može biti posledica upotrebe supresiva.

Zaključak

Bubrežna anemija deluje sistemski, utiče na više organskih sistema, pogoršava kvalitet života i ukupno zdravlje čoveka. Lečenje anemije kod bolesnika s hroničnom bubrežnom bolešću temelji se na smernicama.

Istraživanja navode da rano lečenje anemije primenom EPO u predijaliznoj fazi usporava napredovanje hronične bubrežne slabosti, a čime značajno odgađa i dijalizu kao metod lečenja terminalnih bubrežnih pacijenata. Korekcija anemije je vrlo važana za kvalitet života i manje komorbiditeta, ipak potreban je oprez kod viših vrednosti hemoglobina, jer može dovesti do povećanog rizika za razvoj moždanog udara, hipertenzije, tromboze AVF pristupa i ukupnog povećanja kadiovaskularne smrtnosti.

Literatura

- Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease. *Guy's Hosp Rep* 1836;1:338-79.
- Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401-8.
- Rossert J, Froissart M. Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006;26:283-9.
- Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, Maffei C, Del Vecchio L, Aterini S et al. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:991-8.
- Valderrábano F, Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anemia management. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:89-100.
- Howard AD, Moore JJr, Welch PG, Gouge SF. Analysis of the quantitative relationship between anemia and chronic renal failure. *Am J Med Sci* 1989;297:309-13.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 3):112-9.
- Rački S, Zaputović L, Vujčić B, Mavrić Z, Grzetić M, Ravlić-Gulan J. Cardiovascular risk factors and disease strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance Hemodialysis patients. *Croat Med J* 2005;46:936-41.
- Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753-60.
- Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenne BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:1131-8.
- Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148-56.
- Portolés J. The beneficial effect of intervention in early renal disease. *Nephro Dial Transplant* 2001;16(Suppl.2):12-5.
- Massimetti C, Pontillo D, Feriozzi S, Costantini S, Capuzzo A, Ancarani E. Impact of recombinant human erythropoietin treatment on left ventricular hypertrophy and cardiac function in dialysis patients. *Blood Purif* 1998;16:317-24.
- Jungers P, Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B et al. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:898-902.
- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardio renal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008;34:957-62.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardio renal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11-7.
- Scriebner H. B., Oreopoulos G. D. (2010). *Dialysis & Transplantation*, New Jersey, USA, p. 13-15
- De Palma J.R., Pittard J. (2001) Dialysis dose. *Dial Transplant*, 252-61, Part I
- Kristijan Mužić, Sanjin Rački: Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti, *Medicina fluminensis* 2010, Vol. 46, No. 4, p. 471-481
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153:23-33.
- Ngo K, Kotecha D, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, van Veldhuisen DJ et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in chronic heart failure patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2:7613.
- Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
- Ritz E, Laville M, Bilous RW, O'Donoghue D, Scherhag A, Burger U et al. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:194-207.
- Kagaya Y, Ohta J, Shiba N, Sugi M, Oikawa M. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1406-12.

26. Ehrenreich H, Hinze-Selch D, Stawicki S, Aust C, KnolleVeentjer S, Wilms S et al. Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Mol Psychiatry* 2007;12:206-20.
27. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002;8:495-505.
28. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977;252:5558-64.
29. Obara N, Suzuki N, Kim K, Nagasawa T, Imagawa S, Yamamoto M. Repression via the GATA box is essential for tissue-specific erythropoietin gene expression. *Blood* 2008;111:5223-32.
30. Bašić-Jukić N, Kes P, Jurić I. Principles of iron therapy in hemodialysis patients. *Acta Med Croatica* 2006;60:457-62
31. Lubrano R, Taccone-Gallucci M, Mazzearella V, Bandino D, Citti G, Elli M et al. Relationship between red blood cell lipid peroxidation, plasma hemoglobin, and red blood cell osmotic resistance before and after vitamin E supplementation in hemodialysis patients. *Artif Organs* 1986;10:245-8.
32. Deved V, Poyah P, James MT, Tonelli M, Manns BJ, Walsh M et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1089-97.
33. Wanic-Kossowska M, Kazmierski M, Pawliczak E, Kobelski M. Combined therapy with L-carnitine and erythropoietin of anemia in chronic kidney failure patients undergoing hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117: 14-9.
34. 56. Ehrenreich H, Fischer B, Norra C, Schellenberger F, Stender N, Stiefel M et al. Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:2577-88.

ODABRANI RADOVI

MAGNETNA REZONANTNA HOLECISTOPANKREATOGRAFIJA

Rade R. Babić^{1,2}, A. Nagorni^{3,4}, I. Nagorni⁴, D. Mitrović⁴,
S. Babić⁴, A. Marjanović⁴, N. Babić⁴

¹ Centar za radiologiju KC Niš

² Visoka zdravstvena škola strukovnih studija "Hipokrat" u Bujanovcu

³ Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KC Niš

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

SAŽETAK

Magnetna rezonantna holecistopankreatografija (engleski: Magnetic Resonance Cholecystopancreatography - MRCP) predstavlja tehniku snimanja MR kojom se vizualizuju žučni vodovi, žučna kesica i pankreatični kanal. MRCP je proizašla iz standardne tehnike MR, a bazira na T2 sekvenci.

Rad ima za cilj da prikaže dijagnostične mogućnosti magnetne rezonantne holecistopankreatografije (MRCP), a bazira na znanju, višegodišnjem radnom iskustvu, saopštenjima u relevantnim domaćim i stranim časopisima, filmoteci autora i koatora i literarnim saopštenjima.

Ilustruju se slike magnetne rezonantne holecistopankreatografije (MRCP) - uredan nalaz, prepapilarna fistula, suženje duktus choledochusa, multipla kalkuloza žučne kese i žučnih kanala.

Autori zaključuju da je MRCP dominantna, bez premca i od relevantnog značaja u dijagnostici žučnih vodova, žučne kese, pankreasa i njegovog kanala i da je njihova MRCP slika patognomonična.

Ključne reči: magnetna rezonantna holecistopankreatografija, radiologija, endoskopskom retrogradnom holangiopankreatografijom, gastroenterologija

SUMMARY

Magnetic resonance cholecystopancreatography (MRCP) is an MR recording technique used for visualization of the bile ducts, gall bladder and pancreatic duct. MRCP is derived from standard techniques of MR, which is based on the T2 sequences.

The paper aims to show the diagnostic possibilities of magnetic resonance cholecystopancreatography (MRCP), based on knowledge, many years of work experience, statements in relevant national and international journals, authors and film archive which literary and communications.

Illustrate the magnetic resonance image cholecystopancreatography (MRCP) - normal findings, the optic disc fistula, a narrowing of the common bile duct, multiple calculosis gallbladder and the bile ducts.

The authors conclude that the dominant MRCP, unrivaled and of relevant importance in the diagnosis of bile duct, gallbladder, pancreas and its channels and that their MRCP image is pathognomonic.

Key words: magnetic resonance cholecystopancreatography, radiology, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, gastroenterology

Uvod

Magnetna rezonanca (MR, Magnetna rezonantna tomografija - MRT, Nuklearna magnetna rezonanca - NMR, engleski: Magnetic Resonance Imaging - MRI) predstavlja nejonizujuću i neinvazivnu radiološku (slikovnu) metodu pregleda pomoću koje se vizualizuju i dijagnostikuju anatomska, morfološka i funkcionalna stanja organa ljudskog tela.¹⁻¹⁰ Rad se zasniva na primeni jakog homogenog magnetnog polja i savremene računarske tehnike pomoću koje se virtualna MR slika prevodi u digitalnu.¹⁻⁴ Jačina magnetnog polja MR aparata izražava se jedini-

com tesla (T).¹⁻⁴ Tesla je SI izvedena jedinica za magnetnu rezonancu (gustina magnetnog fluksa). MR jedna je od karika radiološkog informacionog sistema (RIS).¹⁻⁶

Tehnike snimanja (sekvence) magnetne rezonance baziraju na osnovnim principima rada MR aparata. Tehnike snimanja magnetne rezonance su brojne i raznovrsne, a mogu se razvrstati na:

I Sekvence MR koje koriste spin:

- Spin-echo (SE) imaging;
- Fast Spin - echo (FSE) imaging;
- Inversion Recovery (IR) imaging;

Adresa autora: **prof. Rade R. Babić**, radiolog. Centar za radiologiju Klinički centar Niš.

E-mail: gordanasb@mts.rs

- Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) imaging;
- Short Tau Inversion Recovery (STIR) imaging;

II Sekvence MR koje koriste gradijent:

- T2* Weighted imaging;
- Steady-State Free Precession (SSFP) imaging;
- Fast Low Angle Shot (FLASH) imaging;

III Ostale (posebne) sekvence MR:

- Magnetic Resonance Cholecystopancreatography (MRCP);
- Magnetic Resonance Imaging Angiography (MRA);
- Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI);
- Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS);
- Diffusion Weighted Imaging (DWI)
- Diffusion Tensor Imaging (DTI) MRI
- Tractography Imaging (TI).

Sa razvojem računarske opreme za očekivati je evoluciju postojećih sekvenci i radjanje novih sekvenci MR.

Cilj rada bio je da prikaže dijagnostičke mogućnosti magnetne rezonantne holecistopankreatografije (MRCP).

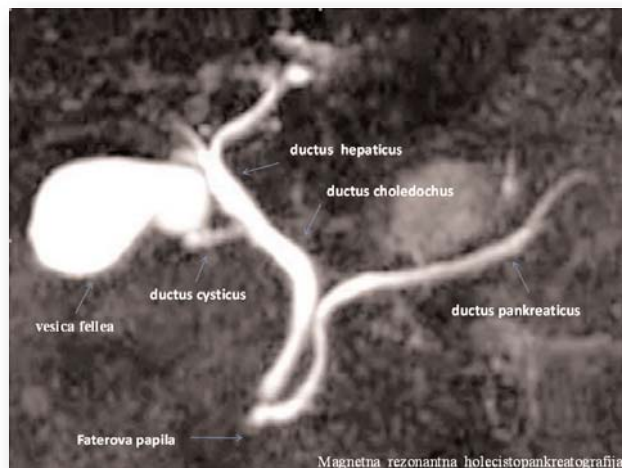
Rad bazira na znanju, višegodišnjem radnom iskustvu, saopštenjima u relevantnim domaćim i stranim časopisima, kliničkoj radiološkoj filmoteci autora i koatora¹¹ i literalnim saopštenjima.¹⁻¹⁰

Ilustruju se slike magnetne rezonantne holecistopankreatografije (MRCP): uredan nalaz, preepilarna fistula, suženje duktus holedohusa, kalkulusi žučne kese i žučnih kanala.

Magnetna rezonantna holecistopankreatografija

Magnetna rezonantna holecistopankreatografija (engleski: Magnetic Resonance Cholecystopancreatography - MRCP) predstavlja sekvencu (tehniku snimanja) MR kojom se vizualizuju

žučni vodovi, žučna kesica i pankreatični kanal.^{1-4,7,8} Proizašla je iz standardne tehnike MR. Bazira na T2 sekvenci.

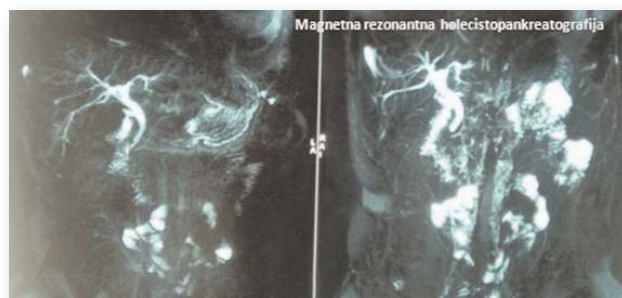


Slika 1.

Na slici 1 prikazana je sekvenca MRCP (magnetna rezonantna holecistopankreatografija) imidžing.

Vizualizuju se: ductus pankreaticus, intrahepatični i ekstrahepatični kanali i žučna kesa. Sve spomenute anatomske strukture urednog su položaja, oblika, toka, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjene kontratsnim sredstvom.

Zaključak: MR nalaza u granicama normalnog.

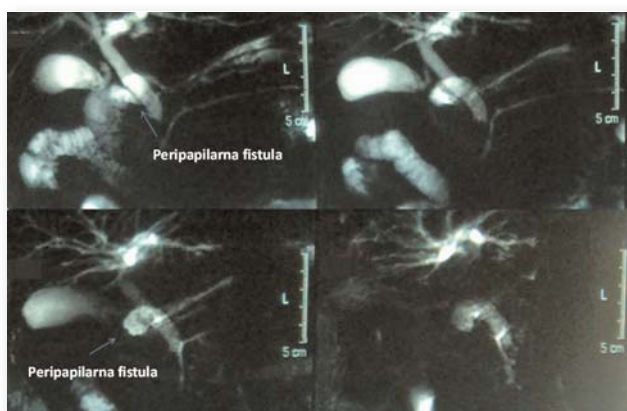


Slika 2.

Na slici 2 je pregledna slika MRCP urednone prezentacije. Gadolinijumsko MR kontratsno sredstvo ispunjava žučne kanale i tanko crevo.

MRCP je od relevantnog značaja u dijagnostici patoloških stanja i obolenja žučne kese, žučnih kanala, pankreatičnog kanala, cističnih lezija pankreasa i dr. MRCP se primenjuje u dijagnostici neobjašnjivih bolova u abdomenu, kalkulusa u žučnoj kesi i žučnim kanalima, tumora pankreasa, žučne kese i hepatopankreatičnog

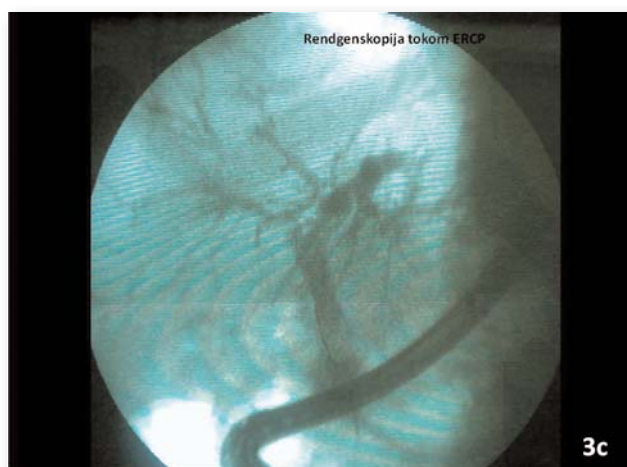
kanala, pankreatitisa i drugih zapaljenskih stanja date regije.



Slika 3a.



Slika 3b



Slika 3c

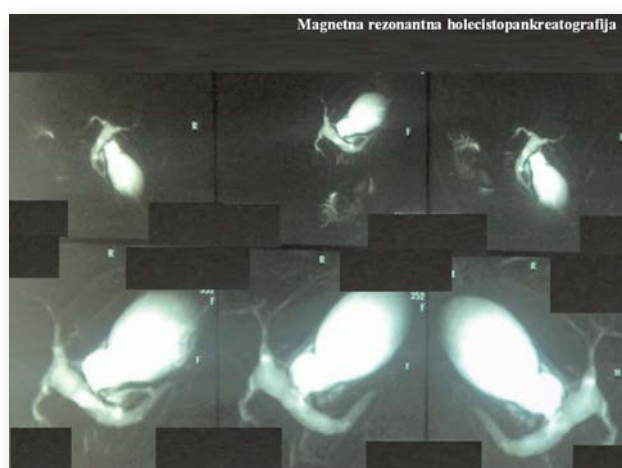
Na slici 3 su slike prepapilarne fistule dijagnostikovane magnetnom rezonantnom holcistopankreatografijom (MRCP; a), endoskopskom retrogradnom holangiopankreatografijom (ERCP; b) i rendgenskopijom u toku endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (c). Za MRCP pregled korišćeno je gadolinijumsko ma-

gnetno rezonantno kontrastno sredstvo (MRKS) dok je za rendgenološki pregled tokom ERCP korišćeno nejonsko jodno kontrastno sredstvo (JKS) Iopromide. MRCP vizualizuje se prevremeno slivanje MR kontrastnog sredstva u tanko crevo. Mesto fistule prikazano strelicom. Postojanje prepapilarne fistule potvrđeno je ERCP i rendgenološkim pregledom u toku ERCP.

Mala je verovatnoća da će aplikovano MRKS dati alergijsku reakciju.

MRCP je bezbedna za bolesnike sa implantantima izuzev za bolesnike sa kohlearnim implantantom, za bolesnike sa implantiranim, ne svih, već nekim varijetetima stenta kod anomalija krvnih sudova mozga i krvnih sudova tela, a gotovo je kontraindikovano kod svih srčanih defibrilatora i pejsmejkeera.

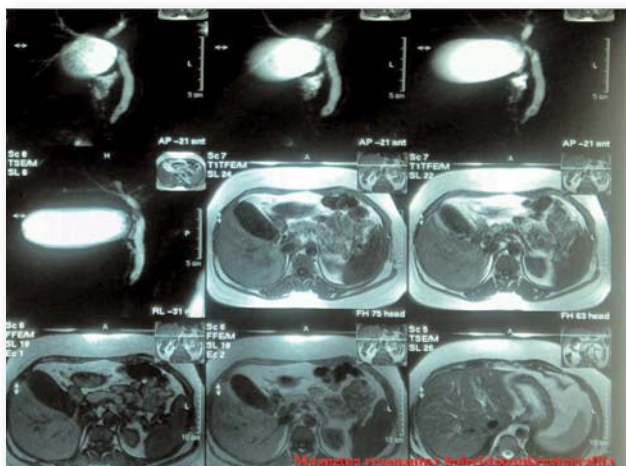
MRCP slike su visokokvalitetne samo ako bolesnik saradjuje sa radiologom tokom pregleda - da ostane savršeno miran tokom MRCP pregleda, da prati komande rendgen tehničara tokom pregleda tj. kada da zadrži dah i sl. Ukoliko je bolesnik tokom MRCP uznemiren, uplašen, zbunjen ili poslat na MRCP pregled sa teškim abdominalnim bolom, pa nemože mirno da leži, onda su po pravilu takve MRCP slike lošeg kvaliteta - zbog pokreta bolesnika i loše saradnje sa radiološkim tehničarem.



Slika 4.

Na slici 4. je MRCP po standardnom protokolu. Dato je gadolinijumsko MR kontrastno sredstvo. Vizualizuje se da je žučna kesu urednog položaja, mesta, oblika, voluminozna, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjena MRKS. Du-

ktus cistikus je pravilan i prohodan. Duktus hepaticus dilatiran, dijametra oko 2 cm, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjen. Duktus holecistohus je oštro ocrtane konture, rigidnog zida, dilatiran u proksimalnoj polovini sa postepenim suženjem lumena prema papili poprimajući infundibularni izgled, sa stopom u završnom delu i odsustvom kontrastne vizualizacije. Posle MRCP, kod bolesnika su urađjen ERCP, biopsija i plasiran stent.



Slika 5.

Na slici 5. je MRCP – aksijalni i koronarni preseki i 3D rekonstrukcija. Dato je gadolinijumsko MR kontrastno sredstvo. Vizualizuje se da je žučna kesa urednog položaja, mesta, oblika, voluminozna, oštro ocrtane konture, sa multiple defektima dijametra oko 5 mm koji odgovaraju anorganskim konkrementima žučne kese. Duktus cistikus i duktus hepaticus su pravilani i prohodni, dok je duktus holecistohus pravilnog položaja, toka, oštro ocrtane konture, umereno dilatiran sa mnoštvom anorganskih konkrementa dijametra do 5 mm.

Zaključak

Magnetna rezonantna holecistopankreatografija predstavlja savremenu slikovnu radiološku dijagnostičku tehniku pregleda kojom se vizualizuju žučni vodovi, žučna kesica i pankreatični

kanal. Bazira na T2 sekvenci. Od relevantnog značaja je za nesmetan rad hirurga i gastroenterologa. Sa razvojem veb tehnologije neminovna je evolucija MRCP. Sjedinjene i prožete, medicina i informacione tehnologije vode napretku medicine i čovečanstva.

Literatura

1. Babić R. Rade, Babić Strahinja, Marjanović Aleksandra, Pavlović M. Dimitrije, Pavlović Milorad, Stanković-Babić Gordana: Magnetna rezonanca. *Materia Medica* 2014; 30 (2): 1121-1130.
2. Babić R. Rade, Babić Strahinja, Marjanović Aleksandra: Osnovi magnetne rezonance. *Apollineum Medicum et Aesculapium* 2014; 12 (1): 45-51.
3. Babić R. Rade, Babić Strahinja, Marjanović Aleksandra: Sekvence magnetne rezonance. *Apollineum Medicum et Aesculapium* 2013; 11 (2): 33-41.
4. Babić Strahinja, Ivanković Nemanja: Tehnike snimanja u magnetnoj rezonanci. *Seminarski rad. Medicinski fakultet. Univerzitet Niš.* 2013.
5. Babić R. Rade, Milošević Zoran, Stanković-Babić Gordana: Web technology in health information system. *Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš:* 2012; 29 (2): 81-87.
6. Babić R. Rade, Milošević Zoran, Djindjić Boris, Stanković-Babić Gordana: Radiološki informacioni sistem. *Acta Medica Medianae* 2012; 51 (4): 39-46.
7. Prasad SR, Sahani D, Saini S: Clinical applications of magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33(5): 362-6.
8. Mitrović Dušan, Nagorni Aleksandar, Branković Branko, Babić Rade, Petković Vladimir: Hronični pankreatitis i promene u biliopankreatičnom kanalikularnom sistemu. 7. godišnji sastanak radiologa Jugoslavije. Subotica. *Radiološki Arhiv Srbije* 1999; Suppl 1: 153.
9. Babić R. Rade: Neželjene pojave od kontrastnih sredstava pri urografiji sa predlogom mera za smanjenje rizika. *Medicinski fakultet u Beogradu.* Beograd. 1998.
10. Babić Radomir: Nuklearno magnetska rezonancija. *Acta medica Medianae* 1983; 22(1): 121-124.
11. Babić RR: Radioloka filmoteka stečena višegodišnjim radom u struci od 1991-2017.g.

AKTIVNOSTI PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU U 2017. GODINI

SLD Neurološka sekcija

Odbor za CME Nacionalni kurs

29. 3. 2017. godine

Tema:

Novi pristupi diagnostici i lečenje multiple-
sklereze

Predavači:

1. Prof. dr Slobodan Vojinović,
Klinika za neurologiju, KC Niš
2. Asist. dr Irena Dujmović Bašuroski,
Klinika za neurologiju, KC Srbije
3. Dr Vladan Simonović,
ZC Leskovac

Stručni sastanak - I. kategorija

7. 4. 2017. godine

Tema:

"Žao mi je imam lošu poruku - principi infor-
misanja pacijenta i roditelja o dijagnozi, leče-
nju"

Predavač:

prof. dr Ivan Dimitrijević,
KCS Klinika za psihijatriju

Nacionalni kurs

19. 5. 2017. godine

Tema:

Da li sm kontrolom simptoma postigli funk-
cionalnost pacijenta sa šifofrenijom Možemo li
više

Predavači:

mr sci. med. dr Tatjana Jovanović,
doc. dr Irena Popović,
dr Dragoslav Gugleta

Nacionalni seminar

26. 5. 2017. godine

Majski seminar radiologije

Predavači:

prof. dr. Viktor Til,
prim. dr Zlatko Širić,
prof. dr Dragan Mašulović,
prof. dr Ružica Maksimović,
doc. dr Jovica Šaponski

Nacionalni kurs seminar - I. kategorija

Sekcija za anesteziju i intenzivnu lečenje i te-
rapiju bolova

Aktiv za akušersku anesteziju

6. 10. 2017. godine

Tema:

Savremeni koncepti u izvođenju lokalnog anestezije i analgezije - iskustva OB Leskovac

Predavači:

dr Ivan Veličković,
dr Borislava Pajić,
dr Slavče Antanasković,
dr Radomir Mitić,
dr Nada Pejčić SLD,

Stručni sastanak - I. kategorija

Pedijarska sekcija

18. 11. 2017. godine

Tema:

Aktualnosti u pedijatriji 2

Predavači:

prof. dr Dejan Škorić,
prof. dr Jelena Vojinović,
Željko Kecman

Stručni sastanak 1. kategorija

23. 11. 2017. godine

Tema:

Aktuelnosti o astmi i HOBP

Predavači:

dr sc. med. dr Miloš Filipović,
mr sc. med. dr Slobodan Petrović

Stručni sastanak - I. kategorija

22. 12. 2017. godine

Tema:

Važni princip rušenja rana, prednosti, problemi i savremena rešenja

Predavači:

Dr Saša Kostadinović
Dr Goran Đorđević

Lekarska slava, Sveti vrači Kozma i Damjan, tradicionalno je obeležena rezanjem slavskog kolača u svečanoj sali Doma zdravlja Leskovac.

Predsenik Podružnice SLD

Dr Goran Stanojević

IN MEMORIAM

Dr VUKADIN RISTIĆ

(1930. - 2016.)

Primarijus dr Vukadin Ristić, specijalista ortopedске hirurgije i traumatologije, rođen je 1930. godine u Leskovcu. Osnovu školu i Gimnaziju završio je u Leskovcu, Medicinski fakultet u Beogradu, a specijalizaciju na Medicinskom fakultetu u Skoplju.

Stručno se usavršavao na klinikama i institutima Medicinskih fakulteta u Beogradu, Nišu, Skoplju i Zagrebu. Bavio se ortopetskom hirurgijom, sportskom i saobraćajnom medicinom i rehabilitacijom.

Doktor Ristić je sa referatima učestvovao na brojnim kongresima, simpozijumima i drugim naučnim skupovima, kako u zemlji tako i inostranstvu. Objavio je u stručnim časopisima i zbornicima 150 naučno-stručnih radova i autor je 11 knjiga.

Posle položene specijalizacije radio je u Službi ortopedije kao lekar specijalista, šef Odseka i Odeljenja za traumatologiju, zatim je bio načelnik Službe za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, a u Zavodu za specijalizovanu rehabilitaciju je bio načelnik Medicinskog sektora.

Bio je i mentor Medicinskog fakulteta u Beogradu i Nišu iz ortopedске hirurgije i traumatologije. Primarijus je postao 1982. godine. Profesor anatomije i fiziologije u Medicinskoj školi, urednik časopisa Podružnice SLD u Leskovcu „Apollinem medicum et Aesculapium“ i član Uređivačkog odbora lista „Lekar“.

Bio je vrlo aktivan u Srpskom lekarskom društvu od samog početka rada kao lekar, obavljao je odgovorne dužnosti potpredsednika (1978-19829) i predsednika Podružnice SLD u Leskovcu (1982-1989), člana Izvršnog odbora Predsedništva SLD (1986-2001), član Komisije SLD za dodelu zvanja primarijus (1985-2004), član Upravnog odbora Hirurške sekcije SLD (1982-1986), član Predsedništva Sekcije za saobraćajnu medicinu (1984-1998) i član Predsedništva Podružnice SLD u Leskovcu (1996-2001) i predsednik i član brojnih organizacionih odbora. Aktivan je bio i u drugim društvenim organizacijama.

Doprinosе je dao u organizovanju sastanaka hirurga Srbije, u organizaciji stručnih sastanaka i sekcija SLD, lekara sportske medicine, kao i Kongresnih odbora i drugih skupova i simpozijuma.

Dobitnik je mnogih priznanja.

Otišao je u penziju 1995. godinu, a preminuo 25. jula 2016. godine.

Dr DRAGANA PETROVIĆ-KENIĆ

(1964. - 2017.)

Doktor Dragana Petrović-Kenić, specijalista - epidemiolog, rođena je 8. maja 1964. godine u Vučju, gde je završila osnovnu školu. Zatim je u Leskovcu završila i Srednju medicinsku školu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Nišu, gde je kasnije završila i specijalističke studije iz oblasti epidemiologije.

Radni vek je provela u Domu zdravlja u Vučju, najpre kao lekar opšte prakse, a kasnije kao epidemiolog. Obavljala je u jednom periodu i poslove upravnika Doma zdravlja u Vučju.

U svom radu isticala se zalaganjem i stručnošću. Aktivno je učestvovala u ostvarivanju akreditacije za Dom zdravlja u Leskovcu. Bila je dugogodišnji član predsedništva podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu.

Doktor Dragana je preminula 22. avgusta 2017. godine.

Iza sebe je ostavila supruga i dve odrasle ćerke.

Među prijateljima i saradnicima ostaće upamćena po svojim ljudskim i stručnim vrednostima.

Dr SNEŽANA S. MARJANOVIĆ

(1956. - 2017.)

Doktor Snežana Marjanović (rođena Živković), rođena je 18. aprila 1956. godine u Leskovcu. Završila je Osnovnu školu „Vasa Pelagić“ u Leskovcu. Potom je završila Gimnaziju „Stanimir Veljković Zele“ u Leskovcu. Medicinski fakultet u Beogradu završila je 1980. godine.

Prvo radno mesto dobila je u Dispanzeru za školsku decu u Zdravstvenom centru „Emilija Holik“ u Bjelovaru, u Hrvatskoj. Nakon toga specijalizirala je pedijatriju na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1993. godine. Zbog ratnog stanja nakon povratka u Srbiju, prvo je radila u Domu zdravlja Bajna Bašta, zatim u Garnizonoj ambulanti u Leskovcu i Domu zdravlja u Grdelici. Od 1995. godine radila je u dečjem dispanzeru u Leskovcu.

Dr Snežana je bila izuzetan radnik, stručna i savesna kao lekar, a kao čovek cenjena u svim krugovima. Iza sebe je ostavila dvoje dece i troje unučadi.

Umrula je, 8. maja 2017. godine, nakon duge i teške bolesti, samo pet meseci pre odlaska u penziju. Sahranjena je na Svetoilijskom groblju.

Dr LEPOJKA NIKOLIĆ

(1949. - 2017.)

Doktor Lepojka Nikolić, rođena je 10. jula 1949. godine u Beogradu. Osnovnu i Srednju medicinsku školu završila je u Nišu. Medicinski fakultet upisala 1968. godine u Nišu i na istom diplomirala 1978. godine. Lekarski staž je završila u Nišu. Specijalistički ispit iz medicine rada položila 1989. godine u Beogradu.

Svoj radni vek provela je u Domu zdravlja Leskovac na Odeljenju medicine rada, Ambulanta „Zeke Veljković“ - gde je i dočekala svoju penziju.

Tokom celog radnog staža bila je aktivni član Lekarske komore i Podružnice SLD u Leskovcu.

U svojoj stručnoj karijeri ispoljavala je svoju stručnost, humanost, odgovornost i predanost profesiji sticanjem velikog poverenja i poštovanja svojih pacijenata. Njene kritike su bile umesne, dobronamerne, uvek u „četiri oka“ i u prijateljskoj atmosferi. Mladim kolegama je nesebično prenosila svoje znanje, koje je prevazilazilo formalna stručna znanja koja je nosila.

U zasluženu penziju odlazi 2008. godine.

Preminula je 5. aprila 2017. godine u Leskovcu.

Ostaće u divnoj uspomeni svih koji su imali zadovoljstvo da sarađuju sa njom.

Dr DUŠAN KOSTIĆ

(1960. - 2017.)

Nakon teške bolesti, 5. oktobra 2017. godine, preminuo je naš uvaženi kolega dr Dušan Kostić, specijalista dečje i preventivne stomatologije.

Dr Dušan je rođen 8. februara 1960. godine u Grdelici. Osnovnu školu završio je u Grdelici, dalje školovanje nastavlja u leskovačkoj Gimnaziji, zatim upisuje Stomatološki fakultet u Nišu koji završava 1985. godine. Nakon završetka studija započinje radni odnos u Medicinskom centru "Moša Pijade" Leskovac u Domu zdravlja u Grdelici, gde dobija specijalizaciju iz dečje i preventivne stomatologije. Specijalističke studije završava 1998. godine i radi kao specijalista.

Dr Dušan je bio izuzetno stručan, sposoban i pošten čovek. Kolege i svi zaposleni u ODZ grdelica izgubili su iskrenog i pravog saradnika. Pamtiće ga generacije djece kojoj je pružao stomatološku zdravstvenu zaštitu, među njima je bio omiljen.

Komemorativni skup povodom smrti dr Dušana Kostića održan je 6. oktobra 2017. godine u Domu zdravlja u Grdelici.

Dr Dušan Kostić sahranjen je 7. oktobra 2017. godine na Svetoilijskom groblju u Leskovcu.

Upravnik ODZ Grdelica
Spec. dr Zoran Stojanović

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, jednostrano 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 podrobno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnova iz rezultata rada.

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

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. 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

