

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 ESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ČU OVU
ZAKLETVU 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. Prostata-specifični antigen - biohemijski parametar na putu do pravog mesta u kliničkom radu

Prostate-specific antigen - a biochemical parameter on the way to the right place in clinical work

Jelena Zdravković, Kosta Z. Zdravković

8. Trend kretanja kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i malignih bolesti registrovanih u opštoj medicini Doma zdravlja „Petrovac na Mlavi“

Trend of movement of cardiovascular diseases, diabetes and malignant diseases registered in general medicine Health Center "Petrovac na Mlavi"

Tamara Stanulović, D. Ćirić, B. Mladenović

13. Miksom leve pretkomore - prikaz slučaja

Left atrial myxoma – case report

*Goran Z. Cvetanović, A. Stanković,
O. Božić, S. Milutinović*

17. Majka i novorođenče sa patuljastim rastom - prikaz slučaja

Mother and newborn with dwarf growth - case report

Valentina Videnović, D. Mitić Kocić, N. Videnović

22. Kalcifikovane nadbubrežne žlezde - prikaz bolesnika

Calcified adrenal glands - case report

Rade R. Babić, S. Babić, N. Babić

26. Tretman krvarenja iz gastroezofagealnih variksa – retrospektivno ispitivanje

Treatment of bleeding from gastroesophageal varices - retrospective examination

Ivan Grgov, M. Sretenović, B. Radovanović-Dinić

36. Anoreksija nervosa i neuroplastičnost

Anorexia nervosa and neuroplasticity

Dragana Krasić, J. Kostić, N. Ilić

42. Rehabilitacija i resocijalizacij narkomana

Rehabilitation and resocialization of drug addicts

Goran Tojaga

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

PROSTATA-SPECIFIČNI ANTIGEN - BIOHEMIJSKI PARAMETAR NA PUTU DO PRAVOG MESTA U KLINIČKOM RADU

Jelena Zdravković¹, Kosta Z. Zdravković²¹. Služba za laboratorijsku dijagnostiku, Zdravstveni centar Vranje². Dnevna bolnica za hemioterapiju, Zdravstveni centar Vranje

SAŽETAK

Već trideset godina je prostata-specifični antigen (PSA) marker koji kliničarima svakodnevno pomaže u selekciji pacijenata za dalju invazivnu dijagnostiku pretpostavljene maligne bolesti prostate. Mnoga istraživanja na ovom polju su tokom ovog vremena pokušala da odabiru prave grupe ispitanika, uz kombinaciju različitih cut-off vrednosti ovog parametra jasno etabliraju i pozicioniraju PSA kao što pouzdaniji prediktivni faktor za karcinom prostate, odn. tumor-marker. Naponi biohemičara koji su rezultovali pronalaskom različitih hemijskih izoformi PSA su omogućili povećanje pozitivne prediktivne vrednosti kao skrining parametara za karcinom prostate. Naročito mesto su pojedine forme PSA dobile u praćenju pacijenata nakon već sprovedene indikovane terapijske opcije, sa ciljem procene uspešnosti preduzete intervencije i ranog otkrivanja relapsa, odn. recidiva bolesti. Dodatno određivanje tzv. „derivata“ PSA, kao što su dinamika rasta PSA u toku vremena (PSA velocity, PSAV), PSA gustina (PSA density, PSAD), vreme dupliranja PSA (PSA doubling time, PSADT) može značajno doprineti pri pravilnom tumačenju aktuelnog stanja bolesti u pacijenata.

Ključne reči: prostata-specifični antigen (PSA), tumor-marker, „derivati“ PSA

SUMMARY

For thirty years, prostate-specific antigen (PSA) is a marker that helps clinicians daily to select patients for further invasive diagnostic procedures with the aim to diagnose eventually presented malignant disease. Many studies in this field have tried to establish the PSA as a more reliable predictive factor for prostate cancer. With this aim, different groups of patients were selected and different cut-off values of PSA were combined. The efforts of biochemists that resulted in the findings of various chemical isoforms of PSA have enabled the increasing of positive predictive value as screening parameters in prostate cancer. Certain forms of PSA have become special importance in the follow-up of patients after performing of different therapeutic options, all with the aim to assess therapeutic success and to detect eventually tumor recurrence. Additional determination of the PSA derivatives (PSA velocity, PSA density, PSA doubling time) can significantly contribute to the correct interpretation of the current state of the disease in patients.

Key words: prostate specific antigen (PSA), tumor marker, PSA derivatives

Biohemija PSA

Biomarker je termin koji u medicini podrazumeva karakteristiku koja se objektivno meri i evaluiše kao indikator normalnog biološkog procesa, patološkog procesa ili farmakološkog odgovora na terapijsku intervenciju.¹ Tumor-markeri su supstance proizvedene od samih tumorskih ćelija ili od ćelija ljudskog organizma kao odgovor na prisustvo tumora. Većina tumor-markera sintetišu i normalne ćelije, ali je njihova produkcija značajno povećana u prisustvu tumorskih ćelija. Ove supstance mogu biti prisutne u krvi, urinu, čvrstim tkivima i teoretski, u svim telesnim tečnostima ljudskog organizma.

Adresa autora: dr Jelena Zdravković, Zdravstveni centar Vranje, Služba za laboratorijsku dijagnostiku.

E-mail: kosta.zdravkovic@gmail.com

Većina tumor-markera su proteini, iako su poznati i markeri koji su po hemijskom sastavu nukleinske kiseline, ugljeni hidrati, lipidi i mali molekuli.

Jedan od tumor-markera koji već dve decenije čini minimum standarda za dijagnozu i praćenje pacijenata sa karcinomom prostate je prostata-specifični antigen (PSA). Prostata je histološki gledano jedna fibromuskularna žlezda čiji je duktalni i acinarni epitel odgovoran za sekreciju PSA. Bazalna membrana formira zapravo barijeru koja sprečava prolazak PSA u perifernu cirkulaciju.² Prva saznanja o prostata-specifičnom antigenu (tada još uvek ne pod današnjim imenom poznatom antigenu) kreću još šezdesetih godina dvadesetog veka, kada se imunološkim

metodama otkriva nekoliko antigena iz ekstrakta tkiva prostate.^{3,4} Tek će početkom devedesetih godina biti razjašnjeno da su molekule pronađene od više istraživačkih grupa, od kojih su primarno različito i nazvane – zapravo jedna ista sekvenca aminokiselina kodirana istim genskim lokusom, odnosno da se radi o prostata-specifičnom antigenu (PSA).⁵

Prostata-specifični antigen je poznat i kao humana kalikrein-peptidaza 3 (hK3) i član je familije humanih kalikreina (kojih ima ukupno 15), sa kojima deli i svoju strukturnu i funkcionalnu homologiju, ali i zajednički lokus na dugom kraku humanog hromozoma 19 (q13.2-q13.4).⁶ PSA ispoljava aktivnost serin-proteaze, slično himotripsinu. On predstavlja jedan glikoprotein, koji se iz duktalnog epitela prostate oslobađa prvo u formi zimogena, tzv. preproPSA, sastavljenom od ukupno 261 aminokiselina. Proteolizom sekvence od 17 aminokiselina nastaje proPSA i na kraju, daljom proteolizom lanca od 7 aminokiselina nastaje zreli molekul prostata-specifičnog antigena. Ovaj molekul se konačno sastoji od ukupno 237 aminokiselina povezanih sa pet disulfidnih mostova i sa 8% ugljenih hidrata u formi oligosaharida, sa ukupnom težinom od 28.400 Da.⁷ Biološka funkcija PSA je likvefakcija koaguluma semene tečnosti proteolitičkim dejstvom, čime se ostvaruje bolja pokretljivost spermatozoida i omogućuje njihova dalja biološka uloga u fertilizaciji.⁸ Pored ove glavne uloge, PSA može i da aktivira transformišući faktor rasta β (TGF- β), da interaguje sa proteinom vezanim za faktor rasta sličan insulinu (IGFBP-1), ali i da, inhibicijom proliferacije endotelne ćelije indukovanu faktorom rasta fibroblasta (FGF-2) i vaskularnim endotelnim faktorom rasta (VEGF) ostvaruje izvesnu antiangiogenetsku aktivnost.⁹⁻¹¹ Sa druge strane, mogućnost PSA da izvrši proteolizu određenih proteina ekstracelularnog matriksa je ono što joj pripisuje ulogu u širenju, odnosno metastaziranju karcinomske bolesti prostate.¹² Pri normalnim okolnostima, samo niski nivo PSA može biti detektovan u krvi i povećanje nivoa serumskog PSA odslikava abnormalnost u arhitekturi žlezdanog tkiva i

poremećaj vaskularizacije, iako tačni mehanizmi do detalja, kako dolazi do toga, ostaju još uvek nerazjašnjeni.¹³

PSA kao tumor-marker

Već oko pre 30 godina unazad znalo se za dve forme PSA, i to ona sa manjom i većom molekularnom težinom. Tek kasnije se otkrilo da se radi o tzv. slobodnom PSA (free-PSA, fPSA) i PSA vezanom u kompleksu sa drugim proteinima. Svi zajedno čine ukupni PSA (total-PSA, tPSA). Predominantna molekularna forma prisutna u serumu je kompleks sa α 1-antihimotripsinom (α 1-ACT).¹⁴ Druge forme vezanog PSA se nalaze u kompleksu sa drugim proteaznim inhibitorima i to: α 2-makroglobulinom (α 2-MG), α 1-proteaza inhibitorom (α 1-PI), inter- α -tripsin inhibitorom ($I\alpha$ TI), a u semenoj tečnosti i sa protein-C-inhibitorom.¹⁵ Slobodna forma PSA (fPSA) predstavlja zapravo inaktivnu formu, koju najverovatnije dobija još pre definitivne sekrecije iz epitelne ćelije u kojima se stvara i upravo iz ovog razloga nije vezana za neki od proteaznih inhibitora.¹⁶ Bitan deo otkrića fPSA je zapravo njegova korelacija sa benignom prostatnom bolešću, odnosno benignom hiperplazijom prostate.

Vrednost PSA u serumu i dalje je jedan od značajnih parametara u dijagnostici, a potom i u planiranju terapije, pa i praćenju odgovora na primenjeno lečenje, kao i detekcije progresije maligne bolesti prostate. Testovi koji su osamdesetih godina dvadesetog veka primenjivani za detekciju i merenje PSA u serumu pacijenata bili su prilično nesenzitivni i metodom imunoelektroforeze bilo je moguće detektovati PSA tek kada bi on prešao granicu od 500 ng/mL.¹⁷ Danas je modernim tehnikama imunoseja moguće detektovati koncentraciju PSA u serumu manje od 0,01 ng/mL.

Da li PSA može biti tumor-marker pri čijoj bi se jasnoj graničnoj vrednosti pacijentima preporučile dalje dijagnostičke, odnosno terapijske procedure, ostaje predmet velikih naučnih diskusija već dugo godina unazad. Američka agencija za hranu i lekove odobrava 1986. godine PSA za monitoring karcinoma prostate, a 1994.

godine se zvanično odobrava kao sredstvo za detekciju bolesti u muškaraca sa ≥ 50 godina.¹⁸ I pored kontroverzi u prvim godinama nakon zvaničnog uvođenja testiranja PSA, a u smislu nedostatka dovoljnog broja randomizovanih prospektivnih istraživanja koji dokazuju realan značaj PSA-skrininga na smanjenje mortaliteta, ovaj marker dobija veliki značaj u medicinskoj zajednici i njegovo praktično određivanje u praksi počinje dramatično da raste.¹⁸ Dodatni ultrasonografski pregled prostate u kombinaciji sa određivanjem serumskog nivoa PSA i sa digitorektalnim pregledom predstavlja brzi trijas neinvazivne dijagnostike kod pacijenata sa sumnjom na karcinom prostate.

Normalna gornja granica PSA u serumu od 4ng/mL je inicijalno bila predložena upravo 1986. godine, kada je ova cut-off vrednost utvrđena na osnovu ispitivanja koncentracije ovog molekula na skrining-populaciji zdravih muškaraca.¹⁶ Devedesetih godina su još tri sledeće studije dokazale da je nivo PSA ≥ 4 ng/mL u kombinaciji sa abnormalnim nalazom pri digitorektalnom pregledu bio prediktivan za postojanje karcinoma prostate.¹⁹⁻²¹ Kasnije se u jednoj od studija dokazuje da je procenat registrovanih klinički značajnih karcinoma prostate u muškaraca sa nivoom PSA između 2,6-4,0 ng/mL zapravo skoro isti kao i kod onih koji su imali serumsku koncentraciju PSA ≥ 4 ng/mL.²³ Onda se kroz vreme ide korak dalje sa ciljem pronalazjenja pouzdane referentne vrednosti PSA u serumu. Trajal za prevenciju karcinoma prostate (Prostate Cancer Prevention Trial, PCPT) ispitivao je prevalencu karcinoma prostate u muškaraca kod kojih je dokazan nivo PSA bio \leq (!)4 ng/mL.²² Ovde je u studijskoj kohorti od 2.950 muškaraca dokazan iznenađujuće visoki procenat biopsijom utvrđenih karcinoma, i to u 15,2% ispitanika sa zvanično normalnim nivoom PSA u serumu (≤ 4 ng/mL). Čak je značajni postotak potvrđenih karcinoma prostate (14,9%) bilo visokog gradusa (Gleason score ≥ 7). Prevalenca postavljene dijagnoze karcinoma bila je u pozitivnoj korelaciji sa nivoom izmerene PSA, te je tako npr. u grupi obolelih sa nivoom PSA između 3,1-4,0 ng/mL detektovano ukupno 26,9% karcinoma, dok je karcinom dijagnostikovao sa

6,6% kod pacijenata u kojih je izmereni nivo PSA bio čak $< 0,5$ ng/mL. Tako je ova studija otvorila početkom 21. veka novo pitanje u smislu "preteranog lečenja" (overtreating) pacijenata sa klinički nesignifikantnom bolešću ukoliko se cut-off vrednost PSA za biopsiju promeni na < 4 ng/mL, odn. da klinički značajna bolest ostane biopsijom nedetektovana – za slučaj da cut-off vrednost ostane pri ≥ 4 ng/mL.

U to vreme se i Gilbert sa saradnicima bavio ispitivanjem zastupljenosti karcinoma prostate u odnosu na serumski nivo PSA.²⁴ Oni su na osnovu ispitivanja više od 36 hiljada pacijenata pokušali da odgovore na pitanje da li je cut-off vrednost PSA od 2,0 ng/mL, 2,5 ng/mL ili od 4,0 ng/mL adekvatnija kao indikator za biopsiju prostate. Pošto je u ovoj studiji utvrđena slična incidenca karcinoma u grupi pacijenata sa nivoom PSA između 2,5-4 ng/mL i u grupi sa nivoom između 4-10 ng/mL (27,48% vs. 30,08%, retrospektivno), odgovor na apsolutnu cut-off vrednost pri kojoj se preporučuje dalja biopsijska dijagnostika ostaje nejasan, sa preporukom da bi granična vrednost mogla biti snižena na 2,5 ng/mL.

Dakle, ne postoji jasno ograničena cut-off vrednost PSA kojom bi se mogla odvojiti signifikantna maligna bolest (visokog gradusa i velikog volumena) od indolentne forme, koja klinički ne predstavlja signifikantnu bolest. Na izmerenu vrednost serumске koncentracije PSA utiču mnoga druga stanja, a ne samo prisustvo maligne tumorske bolesti. Tu se pre svega misli na rasu, godine starosti, indeks telesne težine, prisustvo benigne hiperplazije prostate, određene hirurške intervencije ili sami pojedini lekarski pregledi, a i farmakološke mere koje se preduzimaju u smislu terapijskih mera pri postojanju drugih patoloških stanja. Jedna meta-analiza koja je ispitala nivo PSA u serumu i digitorektalni pregled kao skrining-testove za karcinom prostate pokazala je ukupnu pozitivnu prediktivnu vrednost PSA kao skrining-parametra od 25,1%, što znači da je u skoro 75% slučajeva biopsija prostate kao invazivni dijagnostički postupak sa povezanim eventualnim komplikacijama urađena, a da nije bila nužna.²⁵

S obzirom na sve navedeno, PSA sama po sebi sigurno nije idealan marker prisutnosti maligne bolesti prostate u ispitanika. U PLCO skrining-programu (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) učestvovalo je više od 76 hiljada ispitanika i intervencijska grupa je podlegla godišnjem testiranju PSA u serumu u narednih šest godina u kombinaciji sa godišnjim digitorektalnim pregledom u naredne četiri godine. Kontrolna grupa je ispitanika se podvrgavala daljim dijagnostičkim, odn. terapijskim koracima po tipu oportunističkog skrininga koji je deo inače uobičajene zdravstvene zaštite.²⁶ Posle 13 godina praćenja nije dokazan statistički značajan benefit organizovanog skrininga u smislu smanjenja mortaliteta od karcinoma prostate u odnosu na oportunistički skrining.

Derivati PSA

Upravo iz razloga što pojedinačno ispitivanje nivoa PSA u serumu ima malu prediktivnu vrednost za karcinom prostate, uvedene su dinamičke varijable u kliničku praksu, koje bi ovu prediktivnu vrednost kao bitan klinički skrining-pokazatelj povećale. U ove tzv. "derivate" PSA spadaju: dinamika PSA kroz vreme (PSA velocity - PSAV), PSA gustina (PSA density - PSAD), vreme dupliranja PSA (PSA doubling time - PSADT).

Dinamika rasta PSA kroz vreme (PSA velocity - PSAV) podrazumeva promenu vrednosti PSA u serumu u dužem vremenskom periodu, kroz godine. Ovaj princip je uveo Carter sa saradnicima još 1992. godine, kada je kroz vreme pratio vrednosti PSA kod tri različite grupe ispitanika: zdravih, onih sa benignom hiperplazijom prostate i sa karcinomom prostate.²⁷ Merenja nivoa PSA je vršeno godinama, pa i decenijama (kod nekih ispitanika) pre histološkog potvrđivanja dijagnoze karcinoma prostate ili isključivanja istog. On je na toj manjoj grupi ispitanika (ukupno 54) mogao da dokaže da je promena koncentracije PSA već pet godina pre postavljanja dijagnoze bila statistički značajnije veća u grupi sa karcinomom u odnosu na dve preostale. Odatle se godišnji porast PSA za više od 0,75

ng/mL smatra već indikatorom malignosti, što iziskuje dalje kliničke korake. Upravo ova cut-off vrednost totalnog PSAV od 0,75 ng/mL/godini obezbeđuje sa 79% senzitivnosti i više od 90% specifičnosti detekciju karcinoma prostate, ali samo kod grupe muškaraca kod kojih je PSA vrednost inicijalno iznosila između 4-10 ng/mL.²⁷ Ukoliko je inicijalna vrednost PSA niža od 4 ng/mL, onda specifičnost ostaje viša od 90%, ali sa drastičnim padom senzitivnosti na 11%. I pored tako visoke specifičnosti, senzitivnost je u pojedinoj grupi ispitanika izuzetno niska da bi mogla isključiti potrebu biopsije prostate kod pacijenata sa povišenim nivoom PSA koji su inače zdravi i imaju dobar izgled za kurativnu terapiju.²⁸

Egger je sa saradnicima na velikom broju ispitanika dokazao da PSAV sam po sebi omogućuje nezavisnu predikciju histološkog nalaza.²⁹ Tako se među muškarcima kod kojih je utvrđen PSAV od < 0,5 ng/mL/godini beleži incidenca karcinoma prostate između 27 i 36%, u drugoj grupi sa PSAV 0,5-3,0 ng/mL/godini incidenca iznosi 24-28%, a u grupi sa PSAV > 3,0 ng/mL/godini znatno niža incidenca karcinoma prostate, i to od 13-18%. Odatle su zaključili da je dramatičniji porast PSA (> 3 ng/mL/godini) statistički značajnije povezan sa zapaljenjskim promenama u prostati, a da je upravo nizak porast PSA (< 0,5 ng/mL/godini) u asocijaciji sa povećanim rizikom od karcinoma. Iako su neke veće studije univarijantnim analizama uspele pokazati da je PSAV prediktivni faktor za karcinom prostate, pa čak i za klinički signifikantan karcinom prostate (u smislu jake korelacije sa rizikom od dijagnoze pri biopsiji)^{30,31}, multivarijantnim analizama PSAV nije se pokazao kao nezavisni bolji prediktivni faktor u odnosu na ostale (PSA, digitorektalni pregled, volume prostate). Iako je u PLCO skrining-trajalju pokazano da je PSAV nezavisni prediktor postojanja bolesti visokog gradusa, dodavanje totalnog PSAV na nivo PSA je samo neznačajno povećalo performansu za predikciju tumora sa visokim gradusom.³²

Kada se govori o prognostičkom značaju PSAV, dokazano je da je mortalitet od karcino-

ma prostate povećan u grupi pacijenata kod kojih je zabeležen PSAV > 2 ng/mL/godini, bez obzira na to što su pacijenti tretirani radikalnom hirurškom intervencijom kao terapijskom opcijom.³ Druga studija koja je ispitivala prognostičku vrednost PSAV kod pacijenata sa lokalizovanim karcinomom prostate, a koji su tretirani zračnom terapijom, došla je do zaključka da su oboleli sa PSAV > 2 ng/mL/godini imali 16 puta veću stopu smrtnosti od karcinoma prostate u slučaju bolesti niskog rizika (T1c-T2a, PSA < 10 ng/mL, Gleason score < 7), odnosno 10 puta veći mortalitet ako se radilo o visokorizičnoj bolesti.³⁴ PSAV je dakle praktičan parameter nakon terapijskih mera u pacijenata sa karcinomom prostate, kada PSA predstavlja senzitivnu meru karcinoma, a to kolika je vrednost određivanja PSAV u muškaraca sa prostatom, kod kojih povišenje PSA može biti izazvano mnoštvom drugih faktora, ostaje da se definitivno razjasni.³⁵

PSA gustina (PSA density - PSAD) predstavlja odnos izmerene serumske koncentracije PSA i volumena prostate izmerenog pomoću transrektalne ultrasonografije. Više vrednosti PSAD su udružene sa karcinomom prostate, dok su niže vrednosti u asocijaciji sa benignom hiperplazijom.³⁶ Iako su vrednosti PSAD $> 0,15$ ng/mL/cm³ visoko sugestivne za postojanje malignog procesa, kliničke studije nisu pokazale dovoljnu dijagnostičku senzitivnost.¹⁵ Tako će npr. 5 cm³ malignog tkiva u 40 cm³ prostati rezultirati visokom PSAD, dok će isti volumen karcinoma u prostati ukupnog volumena 80 cm³ dati mnogo manji PSAD i samim tim će se izbeći detekcija malignog procesa. Jasni konsenzus oko cut-off vrednosti za PSAD ne postoji, i to ne samo iz razloga niske senzitivnosti, već i iz razloga nemogućnosti uvek jednakopreciznog merenja volumena prostate metodom transrektalne ultrasonografije.

Vreme dupliranja PSA (PSA doubling-time - PSADT) se definiše kao vreme potrebno da se bazični nivo PSA u serumu udvostruči. To je dakle funkcija bazičnog nivoa PSA, ali istovremeno i funkcija PSAV. Tako je interpretacija PSAD komplikovana i limitirana biološkim i varijabilnostima između različitih eseja za PSA.¹⁸

Ova kalkulacija podrazumeva eksponencijalni rast PSA i time zahteva logaritamski proračun. Male devijacije u metodi proračuna ove vrednosti mogu rezultirati u vrednosti PSAD od čak nekoliko meseci, što je dovoljno za donošenje eventualno pogrešnih daljih koraka u lečenju obolelih. U svakom slučaju, pokazano je da je brzi PSAD (< 10 meseci) udružen sa lošijim preživljavanjem.³⁷ PSAD per se zvanično važi za jak prediktivni faktor ishoda pacijenata sa karcinomom prostate, naročito u grupi obolelih sa registrovanim biohemijskim relapsom posle radikalne prostatektomije preduzete kod klinički lokalizovane bolesti. Tako ovaj parametar identifikuje pacijente sa povećanim rizikom od umiranja i doprinosi boljoj optimizaciji daljih terapijskih opcija.

U današnjoj praksi se pored ukupnog PSA rutinski određuje i nivo slobodnog PSA (fPSA). Kao što je već pomenuto, fPSA je upravo onaj deo ukupnog PSA koji ne formira komplekse sa inhibitorima proteaza i njegov nivo je generalno manji u karcinomu prostate nego li u benignoj hiperplaziji, a iz razloga što PSA sekretovan od strane malignih ćelija karcinoma prostate učestalije stvara komplekse sa proteaznim inhibitorima. Odnos između fPSA i tPSA je korisni klinički pokazatelj koji povećava prediktivnu vrednost u smislu dalje detekcije maligne bolesti posredstvom biopsije prostate. Oko 25-30% molekula PSA koji cirkuliše krvlju je neaktivno, i to iz razloga menjanja konformalne strukture PSA još u acinusima od strane acinarnih enzima, dok oko 70-75% PSA ulazi u sistemsku cirkulaciju, vezuje se ireverzibilno za gore pomenute proteazne inhibitore i čini zapravo aktivnu formu. Početkom 21. veka je Mikolajczyk sa saradnicima otkrio postojanje 3 molekularnih formi slobodnog PSA.³⁸ To su: proPSA, BPSA (benign-PSA) i inPSA (intact, nonnative PSA). BPSA i proPSA predstavljaju izoforme udružene sa benignom, odnosno malignom bolešću prostate, retrospektivno. Ove dve forme zajedno predstavljaju jednu vrstu "jing-jang" oblika slobodnog PSA.¹⁶ ProPSA kao prirodni prekursor PSA pokazuje najveću prediktivnu vrednost za karcinom prostate, naročito u pacijenata kod kojih je nivo PSA između 2,5-4,0 ng/mL, a pored toga se

karakteriše i mogućnošću obezbeđivanja informacije o tome da li se radi o klinički nesigntifikantnoj ili o agresivnoj formi karcinoma prostate.^{39, 40}

U novije vreme, upravo zbog mnogih ograničenja određivanja samo nivoa PSA u serumu kako u smislu detekcije eventualno obolelih, pa i u smislu praćenja istih kroz dalji terapijski režim, razvijen je tzv. prostata-zdravstveni indeks (Prostate Health Index – PHI). Beckman Coulter Prostate Health Index se računa po sledećoj formuli: $\text{phi} = (\text{p2PSA}/\text{fPSA}) \times \sqrt{(\text{tPSA})}$.⁴¹ Ovaj parametar je u više prospektivnih studija⁴²⁻⁴⁴ pokazao superiornost u odnosu na određivanje nivoa PSA, odn. fPSA. Evidentna vrednost određivanja PHI je već pri samom početku upotrebe posmatrana kao vrlo smisljena⁴¹, jer je mogućnost postojanja klinički signifikantnog karcinoma prostate veća u muškaraca sa višim nivoom tPSA i p2PSA (kao jedne od izoformi proPSA), ako se istovremeno beleži niži nivo fPSA. Iz tog razloga bi ovaj indeks trebalo razmotriti kao standardni parametar u okviru stratifikacije rizika, donošenja odluke o biopsiji i, konsekvntno, odabira eventualnih daljih terapijskih procedura.

Zaključak

I pored puno kontroverznih saznanja o pravom značaju PSA kao tumor-markera, on se i dalje rutinski određuje u osoba potencijalno obolelih od karcinoma prostate, a još bitniju ulogu ima njegovo određivanje nakon postavljanja dijagnoze, u periodu sprovođenja različitih terapijskih opcija i naknadnog praćenja obolelih, sa ciljem pravovremenog otkrivanja eventualne progresije bolesti. Iako se era novih biomarkera za karcinom prostate polako nazire, s obzirom da se isti daju detektovati posredstvom zahtevnijih tehnika iz domena tehnologije genoma, PSA i parametric izvedeni od njega imaju sigurno mesto u kliničkoj praksi i nadalje. Tako upravo kombinacija određivanja PSA i različitih formi fPSA (naročito proPSA) nudi danas već značajno veću prediktivnu vrednost nego li bilo koji drugi marker zasebno. Dakle, ono što je već davno donelo revoluciju u pristupu pacijentima sa karcinomom prostate danas je širenjem saz-

nanja o upravo istoj biološkoj molekuli dobilo još značajnije mesto u kliničkom radu, a da li će neki potpuno novi parametri biti u mogućnosti da dopune, ili možda da potpuno istisnu iz upotrebe današnji biohemisjski standard, ostaje da se vidi.

Literatura

1. Ilyin SE, Belkowski SM, Plata-Salaman CR. Biomarker discovery and validation: technologies and integrative approaches. *Trends in biotechnology*. 2004; 22(8):411-6.
2. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB et al. Serum prostate specific antigen and prostate pathology in men having a simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol*. 1989; 92:760-764.
3. Ablin RJ. On the identification and characterization of prostate-specific antigen. *Hum Pathol*. 1993; 24:811-812.
4. Ablin RJ. A retrospective and prospective overview of prostate-specific antigen. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1997; 123:583-594.
5. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. *Urol. Clin. North Am*. 1997; 24:253-259.
6. Reigman PH, Vlietstra RJ, Suurmeijer L et al. Characterisation of the human kallikrein locus. *Genomics*. 1992; 14:6-11.
7. Belanger A, van Halbeek H, Graves HC et al. Molecular mass and carbohydrate structure of prostate specific antigen: studies for establishment of an International PSA standard. *Prostate*. 1995; 27:187-197.
8. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G et al. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest*. 1987; 80:281-285.
9. Cohen P, Graves HC, Peehl DM et al. Prostate specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73:401-407.
10. Killian CS, Corral DA, Kavinsky E et al. Mitogenic response of osteoblast cells to prostate specific antigen suggests activation of latent TGF- β and proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 92:940-947.
11. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, et al. Antiangiogenic activity of prostate specific antigen. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91:1635-1640.
12. Webber MM, Waghray A, Bells D. Prostate specific antigen, a serin protease, facilitates human prostate cancer cell invasion. *Clin Cancer Res*. 1995; 1(10):1089-1094.
13. La Thangue NB, Kerr DJ. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8(10):587-596.
14. Lilja H, Christensson A, Dahlen U et al. Prostatespecific antigen in serum occurs predominantly in complex with α 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*. 1991; 37:1618-1625.

15. A Milford Ward A, Catto JWF, Hamdy FC. Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38:633-651.
16. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD et al. Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker. *Reviews in Urology.* 2007; 9(3):113-123.
17. Takayama TK, Carter CA, Deng T. Activation of prostate-specific antigen precursor (pro-PSA) by prostin, a novel human prostatic serine protease identified by degenerate PCR. *Biochemistry.* 2001; 40:1679-1687.
18. Fitzpatrick JM, Banu E, Oudard S. Prostate-specific antigen kinetics in localized and advanced prostate cancer. *BJU International.* 2009; 103:578-587.
19. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.* 1990; 143:1146-1152.
20. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991; 324:1156-1161.
21. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol.* 1992; 147:841-845.
22. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350:2239-2246.
23. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology.* 2002; 60:469-73.
24. Gilbert SM, Cavallo CB et al. Evidence suggesting a PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: a review of 36 316 biopsies. *Urology.* 2005; 65:549-553.
25. Mistry K, Cable G. Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003; 16:95-101.
26. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104:125-132.
27. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA.* 1992; 267:2215-2220.
28. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology.* Apr. 1995; 45(4):591-596.
29. Eggener SE, Yossepowitch O, Roehl KA et al. Relationship of prostate-specific antigen velocity to histologic findings in a prostate cancer screening program. *Urology.* 2008; 71:1016-1019.
30. Wolters T, Roobol MJ, Bangma CH et al. Is Prostate-Specific Antigen Velocity Selective for Clinically Significant Prostate Cancer in Screening? European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam). *European Urology.* 2009; 55:385-393.
31. Ulmert D, Serio AM, O'Brien MF et al. Long-term prediction of prostate cancer: prostate-specific antigen (PSA) velocity is predictive but does not improve the predictive accuracy of a single PSA measurement 15 years or more before cancer diagnosis in a large, representative, unscreened population. *J Clin Oncol.* 2008; 26:835-841.
32. Pinsky PF, Andriole G, Crawford ED et al. Prostate-specific antigen velocity and prostate cancer Gleason grade and stage. *Cancer.* 2007; 109(8):1689-1695.
33. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004; 351:125-135.
34. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B et al. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA.* 2005; 294:440-447.
35. Shariat SF, Semjonow A, Lilja H et al. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta oncologica.* 2011; 50(1):61-75.
36. Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol.* 1991; 145:984-987.
37. Prensner JR, Rubin MA, Wei JT et al. Beyond PSA: The next generation of prostate cancer biomarkers. *Science translational medicine.* 2012; 4(127):127rv3.
38. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW et al. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology.* 2002; 59:797-802.
39. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD et al. Proenzyme PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. *Urol.* 2003; 61:274-276.
40. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG et al. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol.* 2004; 171(6 pt 1):2239-2244.
41. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Therapeutic Advances in Urology.* 2014; 6(2):74-77.
42. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol.* 2013; 63:986-994.
43. Lazzeri M, Haese A, Abrate A et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheUS project. *BJU Int.* 2013; 112:313-321.
44. Tosoian J, Loeb S, Feng Z et al. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol.* 2012; 188:1131-1136.

TREND KRETANJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI, DIJABETESA I MALIGNIH BOLESTI REGISTROVANIH U OPŠTOJ MEDICINI DOMA ZDRAVLJA „PETROVAC NA MLAVI“

Tamara Stanulović¹, D. Ćirić², B. Mladenović³

1. Dom zdravlja „Petrovac na Mlavi“, Petrovac na Mlavi
2. Zdravstveni centar, Zaječar
3. Dom Zdravlja, Niš

SAŽETAK

Hronične nezarazne bolesti (HNB) su veoma raširene u populaciji (masovne), imaju dugotrajni tok (hronične) i kod njih etiološki faktori nisu biološki agensi (nezarazne). Posledica su dugotrajnog delovanja brojnih faktora koji se zbog toga nazivaju faktorima rizika (pušenje, nepravilna ishrana, nedovoljna fizička aktivnost, ...)

Cilj rada je analiza i procena trenda kretanja kardiovaskularnih bolesti (KVB), dijabetes melitusa (DM) i malignih bolesti u Službi opšte medicine Doma zdravlja „Petrovac na Mlavi“, u periodu 2012-2016. godine.

Analiza je obuhvatala podatke o registrovanom morbiditetu, koji se odnosi na hronične nezarazne bolesti u Domu zdravlja Petrovac na Mlavi, za period od 2012. do 2016. godine, a koji su dobijeni retrospektivnom studijom. Analizirane su incidence obolelih, procenat novoobolelih i stope incidence na 1000 stanovnika. Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

U periodu od 2012. do 2016. godine u Domu zdravlja Petrovac na Mlavi prijavljeno je 2.493 pacijenta obolelih od hroničnih nezaraznih bolesti od čega bolesti sistema krvotoka (15,0%), šećerna bolest (17,4%), maligne bolesti (12,0%).

Dobijeni rezultati pokazuju da je broj novoobolelih osoba od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i maligniteta i dalje u porastu, kako na lokalnom, regionalnom tako i na evropskom nivou. U opštini Petrovac na Mlavi linearni trend incidencije za KVB i malignitete u posmatranom periodu bio je statistički u porastu dok je za dijabetes u opadanju. Objašnjenje porasta pomenutih bolesti treba tražiti prvenstveno u faktorima rizika.

Ključne reči: masovne nezarazne bolesti, trend kretanja, prevencija.

SUMMARY

Chronic non-communicable diseases are very widespread in the population (massive), have a long-term flow (chronic) and etiological factors are not biological agents (non-infectious). The long-term effects of many factors are the consequence of this so-called risk factors (smoking, malnutrition, insufficient physical activity, ...).

Objective of this paper is an analysis and evaluation of a trend of the movement of chronic non-communicable diseases in the General Health Department "Petrovac na Mlavi" in the period year 2012-2016.

The analysis included data on registered morbidity, related to chronic non-communicable diseases in the Health Center "Petrovac na Mlavi", for the period from year 2012 to 2016, obtained by a retrospective analysis. Incidence of the diseased, percentage of new infected and incidence rate per 1000 inhabitants were analysed. The data are presented in tabular and graphical form.

In the period 2012-2016, 2,449 patients with chronic non-communicable diseases were reported in the Health Center "Petrovac na Mlavi". Diseases of the blood system (15%), diabetes (17.4%), malignant diseases (12%).

The results show that the number of new patients of cardiovascular disease, diabetes and malignancy continued to increase, both at local, regional and European level. In the municipality of Petrovac linear trend in the incidence of cardiovascular disease and malignancies in the reporting period was statistically increased while diabetes is declining. Explanation of increase these diseases should be sought primarily in the risk factors.

Key words: non-communicable diseases, trend of movement, prevention

Uvod

Hronične masovne nezarazne bolesti (HNB) su veoma raširene u populaciji (masovne), imaju dugotrajni tok (hronične) i etiološki faktori nisu biološki agensi (nezarazne). U njihovoj pojavi,

nastanku i toku značajnu ulogu imaju faktori rizika, kao i faktori spoljne sredine, javljaju se masovno u epidemijskom obliku, kosmopolitski su rasprostranjene, ugrožene su sve kategorije (pol, uzrast, profesija, socijalni status...) stanovništva, izazivaju ozbiljne posledice, obično traju doživotno, predstavljaju vodeće uzroke

Adresa autora: dr Tamara Stanulović, Dom zdravlja „Petrovac na Mlavi“, Petrovac na Mlavi, Srbija

E-mail: tamarastanulovic@gmail.com

smrtnosti u svetu, u njihovoj kontroli najvažnije su mere prevencije.¹

Hronične nezarazne bolesti imaju multifaktorsku etiologiju i nastaju kao rezultat kompleksne interakcije između pojedinca i sredine u kojoj oni žive. Individualne karakteristike (kao što su pol, etnička pripadnost, genetska predispozicija i dr.) zajedno sa socijalno-ekonomskim determinantama, kao i uslovima spoljašnje sredine (kao što su dohodak, obrazovanje, uslovi života i radni uslovi) određuju razlike u ekspoziciji osetljivosti pojedinca za nastanak hroničnih nezaraznih bolesti.²

Vodeći faktori rizika za nastanak hroničnih nezaraznih bolesti su pušenje, hipertenzija, hiperholesterolemija, alkohol, gojaznost, nepravilna ishrana i fizička neaktivnost.

Navedeni faktori rizika zajednički su za brojne hronične nezarazne bolesti, čiji je nastanak, s obzirom na multifaktorsku etiologiju, povezan sa prisustvom dva ili više od navedenih faktora rizika.^{3,4}

Klinički entiteti hroničnih nezaraznih bolesti su: bolesti sistema krvotoka, šećerna bolest, maligne bolesti, duševni poremećaji i poremećaji ponašanja, hronične bolesti sistema za disanje, hronične bolesti sistema za varenje i druge.

Cilj rada

Cilj rada je određivanje, analiza, i procena trenda kretanja kardiovaskularnih bolesti (KVB), dijabetes melitusa (DM) i malignih bolesti u Službi opšte medicine Doma zdravlja „Petrovac na Mlavi”, u periodu 2012-2016. godine.

Metod

Analiza je obuhvatala podatke o registrovanom morbiditetu, koji se odnosi na hronične nezarazne bolesti u službi opšte medicine Doma zdravlja Petrovac na Mlavi, za period od 2012. do 2016. godine, a koji su dobijeni retrospektivnom studijom.

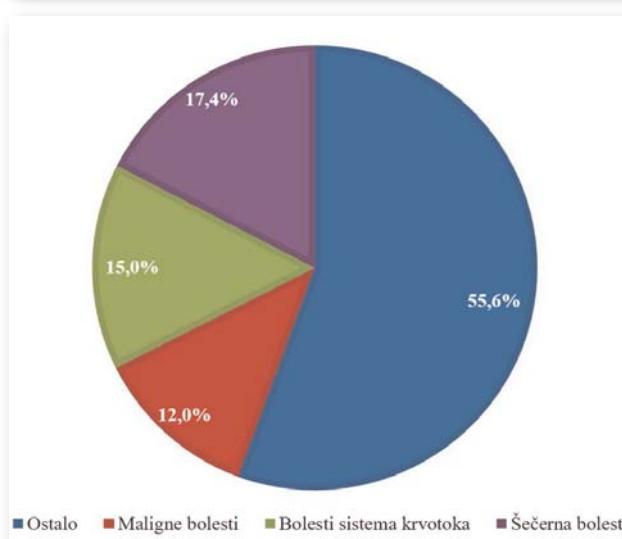
Analizirani su incidence obolelih, procenat novoobolelih i stope incidence na 1000 stanovnika. Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

Rezultati

U periodu od 2012. do 2016. godine u Domu zdravlja Petrovac na Mlavi prijavljeno je 2.493 pacijenta obolelih od hroničnih nezaraznih bolesti (tabela 1): bolesti sistema krvotoka (15%), šećerna bolest (17,4%), maligne bolesti (12%). Rezultati su prikazani na grafikonu 1.

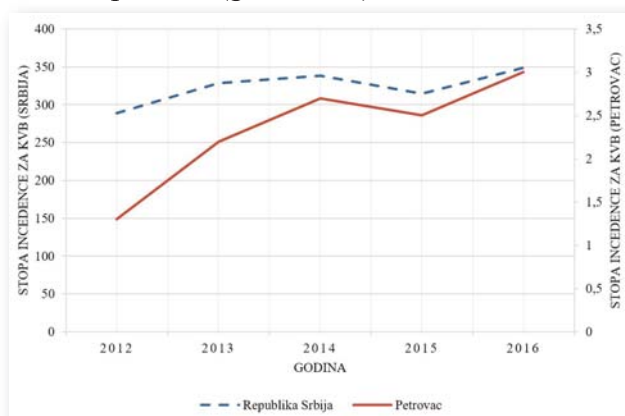
Tabela 1. Morbiditet obolelih od kardiovaskularnih bolesti (KVB), dijabetes melitus (DM) i malignih bolesti u Domu zdravlja „Petrovac na Mlavi“

	Godina	2012	2013	2014	2015	2016
KVB	broj novoobolelih	41	70	85	79	94
	% novoobolelih	21.1	25.8	30.5	38.3	40.5
	Stopa incidence na 1000	1.3	2.2	2.7	2.5	3
DM	broj novoobolelih	80	132	114	68	60
	% novoobolelih	41.2	48.7	40.9	33	25.9
	Stopa incidence na 1000	2.5	4.2	3.6	2.2	1.9
Maligne bolesti	broj novoobolelih	55	50	64	49	65
	% novoobolelih	28.4	18.5	22.9	23.8	28
	Stopa incidence na 1000	1.7	1.6	2	1.5	2.1
	Ukupan broj obolelih od HNB	194	271	279	206	232

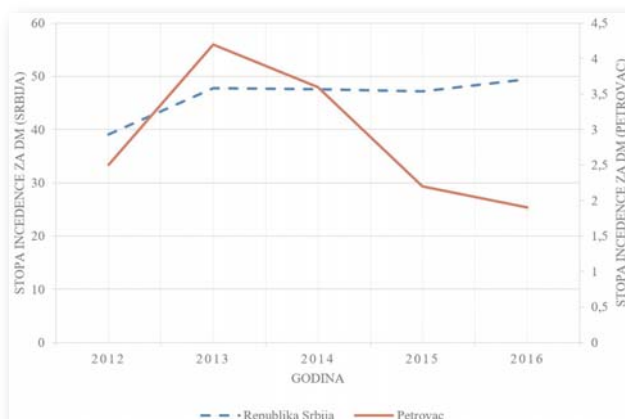


Grafikon 1. Struktura morbiditeta registrovanog u Službi opšte medicine Doma zdravlja „Petrovac na Mlavi” u periodu 2012-2016. godine

U 2012. godini od KVB u opštini Petrovac na Mlavi registrovan je 41 novooboleli, tj. 21,1%, do 2016. godine broj novoobolelih se postepeno povećavao i iznosio 94 odnosno 40,5% od ukupnog broja obolelih u toj godini. Vrednost stope incidence prikazuje porast u pomenutom periodu sa 1,3 u 2012. godini na 3 u 2016. godini (grafikon 2). Trend kretanja pokazuje rast u posmatranom periodu (grafikon 5).



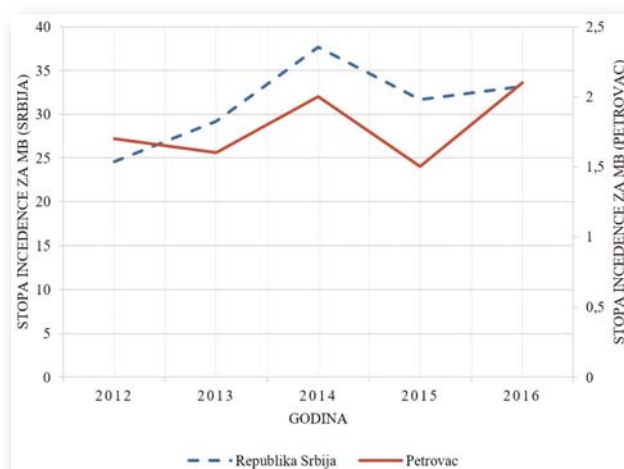
Grafikon 2. Stopa incidence za kardiovaskularne bolesti (KVB) u periodu 2012-2016. godina za Republiku Srbiju (isprekidana plava linija, leva vertikalna osa) i Petrovac na Mlavi (puna crvena linija, desna vertikalna osa)



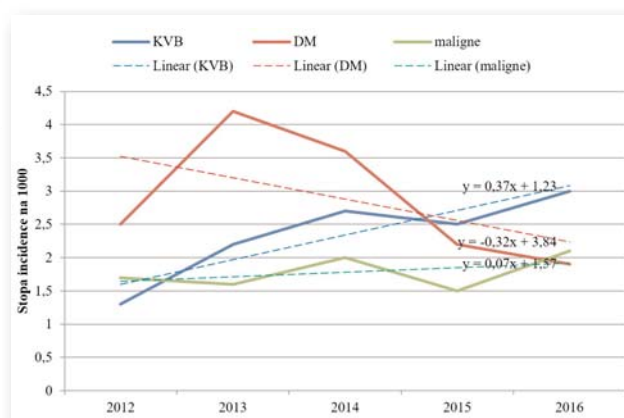
Grafikon 3. Stopa incidence za dijabetes melitusa (DM) u periodu 2012 – 2016 godina za Republiku Srbiju i Petrovac na Mlavi. Linije i vertikalne ose označene su kao na prethodnom grafiku

Prema podacima sa kojim raspolaže Zavod za javno zdravlje Požarevac na teritoriji Braničevskog okruga u 2014. godini registrovano je 803 novoobolela lica, tj. 40,3%, naredne godine je taj broj iznosio 850 novoobolela lica, tj. 39,6% od ukupnog broja obolelih za tu godinu. Broj novobolelih za 2016. godinu iznosi 814, ali još uvek ne postoji podatak za broj novoobolelih od malignih bolesti za pomenutu godinu, zato procenat nije dat. Vrednost stope incidence prikazu-

je blagi porast sa 4,65 u 2014. godini na 4,72. u 2016. godini.



Grafikon 4. Stopa incidence za maligne bolesti (MB) u periodu 2012 – 2016 godina za Republiku Srbiju i Petrovac na Mlavi. Linije i vertikalne ose označene su kao na prethodnom grafikonu 2



Grafikon 5. Trend kretanja obolelih od KVB, DM i maligniteta u Domu zdravlja „ Petrovac na Mlavi“

IZJZ Srbije „Dr. Milan Jovanović Batut“ raspolaže podacima za Republiku Srbiju, i u 2012. godini broj novoobolelih od KVB iznosi 1.663.125, tj. 81,9%, tokom posmatranog perioda taj broj se povećavao i iznosi 1.813.803, tj. 79,4% od ukupnog broja obolelih za tu godinu. Vrednost stope incidence prikazuje porast sa 288,47 u 2012. godini na 318,86 u 2016. godini (grafikon 2).

Najveći broj obolelih od šećerne bolesti u opštini Petrovac na Mlavi zabeležen je 2013. godine i iznosio je 132 novoobolela lica (48,7%), tokom godina se ovaj broj smanjivao i u 2016. godini iznosi 60 novoobolelih (25,9%). Vrednost stope incidence prikazuje pad u pomenutom periodu sa 4,2 u 2013. godini na 1,9 u 2016. go-

dini. (grafikon 3). Trend kretanja prikazuje pad u posmatranom periodu (grafikon 5).

Na osnovu broja prijava iz zdravstvenih ustanova, koje su dostavljene u Odeljenje za prevenciju i kontrolu HNB Zavoda za javno zdravlje Požarevac na teritoriji Braničevskog okruga u 2014. godini registrovano je 430 novoobolelih lica, tj. 21,5%. Naredne godine je taj broj iznosio 561 novoobolela lica, tj. 26,1% od ukupnog broja obolelih za tu godinu. Broj novobolelih za 2016. godinu iznosi 568, ali još uvek ne postoji podatak za broj novoobolelih od malignih bolesti za pomenutu godinu, zato procenat nije dat. Vrednost stope incidence prikazuje blagi porast sa 2,38 u 2014. godini na 3,29 u 2016. godini.

IZJZ Srbije „Dr. Milan Jovanović Batut“ raspoložuje podacima za Republiku Srbiju, i u 2012. godini broj novoobolelih od šećerne bolesti iznosi 225.403, tj. 11,1%, tokom godina taj broj se povećavao i iznosi 281.621, tj. 12,3% od ukupnog broja obolelih za tu godinu, što predstavlja porast u posmatranom periodu. Vrednost stope incidence prikazuje porast sa 39,10 u 2012. godini na 49,51 u 2016. godini (grafikon 3).

Broj obolelih od malignih bolesti u opštini Petrovac na Mlavi u praćenom periodu iznosio je 283 od čega je najmanji broj zabeležen u 2015. godini njih 49 (23,8%) a najveći broj u 2016. godini 65 (28,0%). Međutim najveći procenat obolelih u odnosu na ukupan broj obolelih zabeležen je u 2012. godini i iznosi 55 novoobolele osobe odnosno 28,4%. Vrednost stope incidencije u posmatranom periodu na 1000 stanovnika iznosi 2,1 u 2016. godini (grafikon 4). Linija trenda kretanja prikazuje porast u periodu od 2013. do 2016. godine, jedino u 2013. godini trend kretanja beleži pad obolelih od malignih bolesti (grafikon 5).

Prema podacima sa kojim raspoložuje Zavod za javno zdravlje Požarevac na teritoriji Braničevskog okruga u 2013. godini registrovano je 779 novoobolela lica, naredne godine je taj broj iznosio 762 novoobolela lica, tj. 38,2% od ukupnog broja obolelih za tu godinu. Broj obolelih u 2015. godini iznosi 737, tj. 34,3% od ukupnog broja obolelih za tu godinu. Još uvek ne postoje podaci za broj novoobolelih od malignih bolesti

za 2016. godinu. Vrednost stope incidence prikazuje pad sa 4,35 u 2013. godini na 4,22. u 2015. godini.

IZJZ Srbije „Dr. Milan Jovanović Batut“ raspoložuje podacima za Republiku Srbiju, i u 2012. godini broj novoobolelih od malignih bolesti iznosi 141.755, tj. 6,9%, tokom godina se taj broj povećavao i iznosi 188.924, tj. 8,3% od ukupnog broja obolelih za tu godinu. Vrednost stope incidence prikazuje porast sa 24,59 u 2012. godini na 33,21 u 2016. godini (grafikon 4).

Diskusija

Bolesti sistema krvotoka, šećerna bolest i maligne bolesti su tri najzastupljenije grupe hroničnih nezaraznih bolesti u strukturi morbiditeta.

U Opštini Petrovac na Mlavi bolesti sistema krvotoka i maligne bolesti su u porastu. Apsolutan broj novoobolelih od malignih bolesti u 2013. je bio prosečan. Apsolutni broj u ostalim godinama među kojima je u toj godini ukupan broj obolelih od HNB bio najveći u posmatranom periodu, te procenat u ovom periodu biva najniži dok stopa incidence pokazuje porast kao i u ostalim godinama. Kad je šećerna bolest u pitanju zabeležen je trend opadanja.

Analizirajući posmatrane bolesti, može se reći, da su na teritoriji Braničevskog okruga, kardiovaskularne bolesti i šećerna bolest u porastu, dok se što se tiče malignih bolesti beleži manji pad.

U Republici Srbiji u posmatranom periodu bolesti sistema krvotoka, šećerna bolest i maligne bolesti su u porastu. Apsolutni broj novoobolelih pacijenata od KVB je bio najveći u 2014. godini. Apsolutni broj u ostalim godinama, među kojima je u toj godini ukupan broj obolelih od HNB bio najveći u posmatranom periodu, te je i stopa incidence za tu godinu najveća. U 2015. i 2016. je stopa incidence nešto niža nego u 2014, ali u odnosu na 2012. godinu pokažu je značajan porast.

Sprovedeno istraživanje na istu temu zemlje u regionu Federacija Bosne i Hercegovine pokazalo je slične rezultate. U Federaciji BiH u

razdoblju 2010-2014. godine stopa oboljevanja stanovništva, zabeležena u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je imala trend porasta, a poremećaj zdravlja su se najčešće odnosili na nezarazne bolesti (94%). U pomenutom periodu, stopi na 10.000 stanovnika morbiditet od bolesti sistema krvotoka je od 827-910, šećerne bolesti od 198-240, i maligne bolesti od 54-51.^{5,6}

U Federaciji BiH prema podacima ambulantnog morbiditeta prevalenca oboljevanja za šećernu bolest iznosi 2,4%, gde je uočen trend rasta.

Prema Evropskoj statistici za kardiovaskularne bolesti u 2015. bilo je nešto manje od 11,3 miliona novih slučajeva KVB u Evropi i 6,1 miliona novih slučajeva kardiovaskularnih bolesti u EU. Srbija je po broju novoobolelih od KVS oboljenja na 14 mestu u Evropi.⁷

Prema izveštaju SZO broj osoba sa dijabetesom porastao je sa 108 miliona u 1980. na 422 miliona u 2014. Globalna prevalenca dijabetesa među odraslima preko 18 godina je narasla sa 4,7 u 1980 na 8,5 u 2014. godini. Taj broj u evropskom regionu SZO iznosi oko 60 miliona ljudi obolelih od dijabetesa (oko 10.3% muškaraca i 9,6% žena starosti 25 godina i više). Na osnovu podataka Evropske statistike u 2014. po broju novoobolelih 209,5 na 100.000 Srbija se nalazi na 17 mestu u Evropi.⁸

Što se tiče svetske i evropske populacije, najveća stopa novoobolelih od kancera kod oba pola zabeležena je u Danskoj – 338 osoba na 100.000 ljudi 2012. godine. Stopa novih dijagnoza kancera u ukupnoj populaciji veća je od 300 ljudi na 100 000 stanovnika u 9 zemalja (Danska, Francuska, Australija, Belgija, Norveška, SAD, Irska, Republika Koreja i Holandija). Kad je reč o zemljama u regionu Slovenija je na 11 mestu za 296,3, Srbija na 25 mestu sa 269,7, dok u Hrvatskoj na 100.000 muškaraca i žena oboli 266,9 njih. Zatim slede Makedonija sa 239,3, Crna Gora 238,3, Bugarska sa 234,8 i na 45 mestu Rumunija sa 224,2 novoobolele osobe.⁹

Zaključak

Dobijeni rezultati pokazuju da je broj novoobolelih osoba od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i maligniteta i dalje u porastu, kako na lokalnom, regionalnom tako i na evropskom nivou. U opštini Petrovac na Mlavi linearni trend incidencije za KVB i malignitete u posmatranom periodu bio je statistički u porastu, dok je za dijabetes u opadanju. Objašnjenje porasta pomenutih bolesti treba tražiti prvenstveno u faktorima rizika: boljoj kontroli i lečenju hipertenzije, prestanku pušenja i upotrebi alkohola, regulaciji lipidnog statusa i glikemije, favorizovanjem zdravog načina ishrane i redovnim preventivnim pregledima.

Literatura

1. Atanasković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, Koccev N, Laaser U, Marinković J, et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2003.
2. Institut za javno zdravlje Srbije Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2006. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije; 2007.
3. Institut za javno zdravlje Srbije Odabrani zdravstveni pokazatelji za 2015. godinu Beograd: Instut za javno zdravlje Srbije; 2016.
4. Insitut za zastitu zdravlja Srbije „Dr. Milan Jovanović Batut”. Analiza zdravstvenog stanja stanovništva 1997-2007. Analitička studija. Beograd; 2008.
5. Zavod za javno zdravstvo FBiH. Zdravstveno stanje stanovništva i zdravstvena zaštita u Federaciji Bosne i Hercegovine 2011. Sarajevo; 2012.
6. Zavod za javno zdravstvo FBiH. Zdravstveno stanje stanovništva i zdravstvena zaštita u Federaciji Bosne i Hercegovine 2014. Sarajevo; 2015.
7. Global Burden of Disease database <http://www.health-data.org/gbd/data>., dostupno na: http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en/
8. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Mathers CD, Loncar D. PLoS Med, 2006, 3(11):e442.
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. dostupno na: <http://globocan.iarc.fr> [16.01.2015.]

MIKSOM LEVE PRETKOMORE - PRIKAZ SLUČAJA

Goran Z. Cvetanović, A. Stanković, O. Božić, S. Milutinović

Služba interne medicine, Kardiološko odeljenje, Opšta bolnica Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Uvod. Miksomi su najčešći primarni benigni tumori srca. Najčešće su lokalizovani u levoj pretkomori. Kliničke manifestacije su nespecifične, zavise od lokalizacije i veličine tumora. Klinički nalaz kod pacijenata sa miksomom može biti uredan. Najznačajnija metoda za postavljanje dijagnoze miksoma je ehokardiografija.

Prikaz slučaja. Pacijentkinja P. M (rođena 1967.), pregledana je od strane kardiologa na Kardiološkom odeljenju Opšte bolnice u Leskovcu zbog tegoba u vidu povremenog gubitka daha u poslednjih godinu dana. Kardiološki pregled je pokazao uredan nalaz na srcu. Ultrazvučnim pregledom je registrovano prisustvo tumora ovalnog oblika veličine 28x21 mm, koji je bio fiksiran za interatrijalni septum, što je probudilo sumnju da se radi o miksomu. Pacijentkinja je upućena na dopunsku dijagnostiku u KC Srbije. Uradjen je MSCT toraksa. U levoj pretkomori je vidjen defekt u kontrastnom punjenju ovalnog oblika, dimenzija 28x24x33 mm. Po CT karakteristikama odgovarao je miksomu leve pretkomore. Vaskularne strukture medijastinuma su bile bez promena CT morfologije. U plućima nije bilo znakova infiltracije, inflamacije, niti kolapsa. Pleura i perikard su bili bez patološkog sadržaja. MSCT koronarografija: bez značajnih stenoz. Kod pacientkinje je postavljena indikacija za operativno lečenje. Pacijentkinja je operisana na Klinici za kardiorurgiju, KC Srbije. Uradjena je operacija: ECC totalis. Extirpatio myxomatis in toto. Operativni i postoperativni tok protekli uredno. Kontrolni ehokardiografski pregled radjen u KC Srbije: nisu vidjene tumorske mase u levoj pretkomori.

Zaključak. Miksomi srca su retki tumori. Metoda izbora u lečenju je operativna ekscizija i u većini slučajeva je to izlečenje.

Gljučne reči: miksom, leva pretkomora, ultrazvučna dijagnostika, operativno lečenje.

SUMMARY

Introduction. Myxomas are the most common type of primary cardiac benign tumor. The most frequent localisation of myxomas is left atrium. Clinical manifestations are not specific, they depend of localisation and size of tumor. Clinical examination in patients with myxomas can be normal. The most important method for establishing the diagnosis is echosonography.

Case report. Patient P.M, born 1967, has been examined from cardiologist in Cardiology department of General Hospital in Leskovac because she had temporarily breathlessness in the last year. Clinical examination has shown normal findings of the heart. Echosonographic examination has shown the presence of tumor of spheric shape, size 28x21 mm, which was connected to interatrial septum, with suspicion to be myxoma. Patient was exported to clinical diagnostics in KC of Serbia, Belgrade. MSCT of thorax was done. Defect in contrast filling has been seen in left atrium, spheric shape, size 28x24x33 mm. CT characteristics were similar to left atrial myxomas. Vascular structures of mediastinum were without changing in CT morphology. Lungs has not shown any infiltration, inflammation, collapse. Pleura et pericardium were without pathologic findings.

MSCT coronarography: no significant stenosis. The patient must be operated. Operation was performed on Clinic for cardiosurgery, KC of Serbia. Operation was done: ECC totalis. Extirpation myxomatis in toto. Operation et postoperativ time period were without complication. Control echosonographic examination made in KC of Serbia: no tumor mass in left atrium.

Conclusions. Heart myxomas are rare tumors. The treatment of choice is operative excision and in many cases result is complete care.

Key words: myxoma, left atrium, echocardiographic diagnostic, operative treatment.

Uvod

Primarni tumori srca su mnogo redji nego sekundarni, metastatski. Medju primarnim tumorima srca najčešći su miksom, koji su benigni tumori mezenhinskog porekla. Miksom čine 30 do 50% svih operabilnih tumora srca, češće se javljaju kod žena i najčešće su lokalizovani u

levoj pretkomori. Po učestalosti sledi lokalizacija u desnoj pretkomori. Kliničke manifestacije su nespecificne, zavise od lokalizacije i veličine tumora. Najčešće su fiksirani za interatrijalni septum, nekad peteljkom. Veliki miksom mogu vršiti opstrukciju atrio-ventrikularnih ušća i dati sliku mitralne stenoz, mitralne regurgitacije, poremećaje ritma i sprovodjenja, sinkopalne krize, znake insuficijencije levog srca, a mogu izazvati i naprasnu smrt. Miksom lokalizovani u

Adresa za korespondenciju: **prim. mr sci dr Suzana Milutinović**, Služba interne medicine, Kardiološko odeljenje, Opšta bolnica Leskovac, Srbija. E-mail: suzanami@sbb.rs

desnom srcu mogu dati sliku insuficijencije desnog srca. Svi miksomi mogu dati periferne ili plućne embolizacije, a i sistemske nespecifične manifestacije u odmakloj fazi bolesti: slabost, gubitak telesne težine, povišenu temperaturu, leukocitozu, anemiju.¹⁻⁵ Klinički nalaz kod bolesnika sa miksomom može biti uredan. Najznačajnija metoda za postavljanje dijagnoze mikso- ma je ehokardiografija jer je dostupna, široko rasprostranjena metoda, nije skupa i daje dovoljno padataka, pa čak omogućava i diferencijalnu dijagnozu u odnosu na prisustvo tromba u pretkomorama.⁶ Pre operativnog zahvata potrebno je uraditi MSCT ili NMR radi preciznije procene lokalizacije, veličine tumora i procene eventualnog oštećenja okolnih struktura srca.

Prikaz slučaja

Pacijentkinja P. M. (rođena 1967.), pregledana je od strane kardiologa u ambulanti Opšte bolnice u Leskovcu zbog tegoba u vidu povremenog gubitka daha u poslednjih godinu dana. Kardiološki pregled je pokazao uredan nalaz na srcu i uredan 12-kanalni EKG. Ultrazvučnim pregledom je registrovano prisustvo promene ovalnog oblika veličine 28x21 mm koja je bila fiksirana za interatrijalni septum, što je pobudilo sumnju da se radi o miksomu. Pacijentkinja je upućena na dopunsku dijagnostiku u KC Srbije. Uradjen je MSCT toraksa. U levoj pretkomori je vidjen defekt u kontrastnom punjenju bilobularne forme, aksijalno gledano ovalnog oblika, dimenzija 28x24x33 mm. Po denzitetu odgovarao je mekotkivnoj promeni, homogen, jasno ograničen, glatkih ivica, fiksiran za zadnji zid. Po CT karakteristikama odgovarao je miksomu leve pretkomore. Registrovano je uobičajeno kontrastno prebojavanje preostale tri šupljine. Vaskularne strukture medijastinuma su bile bez promena CT morfologije. U plućima nije bilo značкова infiltracije, inflamacije, niti kolapsa. Pleuralni kavumi i perikard su bili bez patološkog sadržaja. MSCT koronarografija je pokazala sledeći nalaz: LM bez stenoza. LAD bez značajnih stenoza. LCX dominantna, bez značajnih stenoza. RCA manjeg kalibra, bez značajnih stenoza. Kod pacijentkinje je postavljena indikacija za

operativno lečenje. Pacijentkinja je nakon preoperativne pripreme operisana na Klinici za kardiohirurgiju, KC Srbije u uslovima OETA. Uradjena je operacija: ECC totalis. Extirpatio myxomatis in toto. Dijagnoza mikso- ma je potvrđena pato-histološki. Operativni i postoperativni tok su protekli uredno. Kontrolni ehokardiografski pregled radjen u KC Srbije: nisu vidjene strane mase u levoj pretkomori. Bolesnica je otpuštena u regionalni zdravstveni centar, hemodinamski stabilna i dobrog opšteg stanja uz dalju terapiju i kontrolu kardiologa.

Diskusija

Tumori srca su veoma retki. Prema mestu nastajanja mogu biti primarni i sekundarni. Primarni tumori rastu u srcu sa svojim biološkim osobinama koje su slične tom tipu tumora nastalom u drugim delovima organizma. Sekundarni tumori srca su posledica širenja malignih tumora iz drugih delova organizma: per kontinuitatem, hematogeno i limfogeno. Sekundarni tumori su češći oko 100 puta od primarnih, lokalizovani su u šupljinama srca.¹⁻³

Miksom je najčešći primarni tumor srca i najčešći benigni tumor srca. Miksomi predstavljaju oko 50% svih primarnih tumora, vidjenih na autopsijama, a u hirurškim serijama 75-80% primarnih tumora srca.^{4,5} Najčešće su lokalizovani u levoj pretkomori, preko 86% i najčešće su solitarni, preko 90%. Po učestalosti sledi lokalizacija u desnoj pretkomori.⁷ Retko su lokalizovani u komorama i tada su u blizini atrioventrikularnih usća.

Do tri puta se češće javlja kod žena nego kod muškaraca. Kao i ostali tumori, mikso- mi su nepoznate histogeneze. Imunohistohemijski je utvrđeno da su miksomi kompleksni tumori nastali od ćelija endotela, epitela, glatkih mišića i neuroendokrinih ćelija.⁸ Obično rastu sa endokardijalne strane, najčešće u pretkomorama. Naziv miksom tumor je dobio zbog mukopolisaharadnog sastojka koji se stvara u mekom tkivu mikso- ma (myxa-sluz). Mogu biti i multilobularni, nekada je prisutna i fibroza, što je znak dugogodišnjeg rasta tumora. Oko tri četvrtine svih mikso- ma raste u levoj pretkomori blizu fose ovalis,

a većina ostalih u desnoj pretkomori i nisu vezani za fosu ovalis. Miksomi sporo rastu. Potrebno je više godina rasta da bi miksom dao kliničke manifestacije. Opisani su miksomi u više članova jedne porodice zbog čega treba da se ehokardiografski pregledaju svi članovi porodice obolelog od miksoma.²

Simptomatologija je različita i zavisi od položaja, veličine i brzine rasta miksoma. Miksomi lokalizovani u levoj pretkomori mogu dati sliku mitralne stenozе zbog delimične ili kompletne opstrukcije mitralnog ušća. Ako je oštećena mitralna valvula daju sliku mitralne regurgitacije. Kada je lokalizovan u desnoj pretkomori miksom može dati sliku trikuspidalne stenozе ili regurgitacije. Kada su lokalizovani u levoj pretkomori mogu dovesti do poremećaja ritma po tipu fibrilacije pretkomora ili smetnji sprovođenja. Veći miksomi mogu dati kliničku sliku insuficijencije levog ili desnog srca, zavisno od lokalizacije. Delovi miksoma leve pretkomore se mogu odvajati i dati embolizacije u sistemskoj cirkulaciji u kevnim sudovima mozga, mezenterijalnoj arteriji, arterijama ekstremiteta, dok delovi miksoma desne pretkomore daju plućne embolizacije. Opisan je miksom u levoj pretkomori koji je dao sliku infarkta miokarda.⁹ U našoj ustanovi je opisan miksom u levoj pretkomori koji je bio udružen sa infarktomiokarda.¹⁰ Miksom u desnoj pretkomori koji je dao kliničku sliku insuficijencije desnog srca sa trikuspidalnom regurgitacijom je takodje dijagnostikovao u našoj ustanovi.¹¹ Miksom može uzrok i do nasprane smrti.

Miksomi obično biološki nisu aktivni, te nema kliničkih i biohumoralnih promena koje bi ukazale na njihovo prisustvo. Ipak, u toku evolucije, komplikacije vezane za miksom mogu biti praćene biološkom aktivnošću. Tada se mogu javiti gubitak telesne težine, febrilnost, sekvele valvularnih opstrukcija ili trombo-embolijskih komplikacija, ubrzana sedimentacija, anemija, leukocitoza.

Postoji više dijagnostičkih postupaka za postavljanje dijagnoze miksoma. Klinička slika nije specifična. Kliničko ispoljavanje je obično neprepoznatljivo. Ehokardiografija je metoda iz-

bora za postavljanje dijagnoze miksoma. Dostupna je, široko rasprostranjena metoda, nije skupa i daje dovoljno padataka, pa čak omogućava i diferencijalnu dijagnozu u odnosu na prisustvo tromba u pretkomorama.⁶ Kateterizacija srca se može koristiti, ali nije sigurna jer može doći do fragmentacija tumora i posledičnih embolijskih komplikacija. MSCT i NMR su dopunske dijagnostičke metode koje se preporučuju radi precizne lokalizacije, definisanja odnosa sa okolinom, urastanja u srčane strukture i oštećenja tih struktura, pre svega interatrijanog septuma i AV zalistaka.

Lečenje miksoma je hirurško, najčešće bez komplikacija i posledica.¹² Nekada treba uraditi reviziju intaratrijanog septuma ili AV valvula, ako su oštećene miksomom. Mortalitet je ispod 1%. Rekonstrukcija valvula je potrebna u 5% operisanih. Recidivi se javljaju u 2% operisanih. Većina miksoma je izlečiva ako se dijagnoza postavi na vreme. Ako se na tumor ne misli, ako se propusti pravo vreme za dijagnostiku, tumor raste i ugrožava život bolesnika dovodeći do letalnog ishoda.

Kod naše pacijentkinje dijagnoza miksoma je postavljena u vreme kada veličina tumora i njegov odnos sa strukturama srca nije ugrožavao njen život. Uspešnom hirurškom intervencijom je izlečena.

Zaključak

Miksomi srca su benigni tumori srca koji retko recidiviraju. Operacijom se postiže izlečenje tih pacijenata. Kod naše pacijentkinje dijagnoza miksoma leve pretkomore je na vreme postavljena ultrazvučno u našoj ustanovi. Uspešnom operacijom u KCS na Klinici za kardi-hirurgiju pacijentkinja je izlečena.

Literatura

1. Rafajlovski S. Tumori srca. Beograd. Vojnomedicinska akademija. 2010:43-52.
2. Colucci WS, Schoen FJ. Primary tumors of the heart. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (ed). Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia. Sixth edition. W.B.Saunders company. 2001: 1807-22.
3. Todorić M, Jablanov J, Albreaht M, Ilić R, Tatić V, Kanjuh V. Neposredni rezultati hirurškog lečenja intraka-

- rdijalnih miksoma u 45 bolesnika. Vojnosan.pregled 1993; 50(4):353-8.
4. Molina JE, Edwards JE, Ward HB. Primary cardiac tumors: experience at the University of Minnesota. Thorac Cardiovasc Surg 1990;38(Supp21):183-91.
 5. Reynan K. Frequency of primary tumors of the heart. Am J Cardiol 1996;77:107-11.
 6. Feigenbaun H. Echocardiography. Philadelphia. Fifth edition. Lee & Fabiger. 1994: 134-58.
 7. Virmani R, Posey DM, Clark MA, McAllister HA. Right atrial myxoma causing pulmonary emboli and pulmonary hypertension. Am J Forens Med Pathol 1982; 3:249-52.
 8. Kanjuh V, Sećerov Zečević D, Adžić Cemelić N, Rafajlovska S, Novaković A. Benign tumors of the heart. Scripta medica (Banja Luka) 2008; vol 39,1:1-3.
 9. Sachithanandan A, Badmananahan B, McEneaney. Left atrial myxoma presenting with acute myocardial infarction. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 20:543-5.
 10. Cvetanović G, Milutinović S, Stanković A, Božić O. Prikaz slučaja pacijenta sa koronarnom bolešću i miksomom. XXI Kongres Udruženja kardiologa Srbije. Zlatibor. Suplement sažetaka. 2017:208.
 11. Stojković G, Jovanović D, Stanković A, Stojiljković G, Milutinović S, Despotović D. Znacaj ehokardiografije u dijagnostici miksoma desne pretkomore - prikaz bolesnika. Apollinem medicum et aesculapium 2011;9(3):18-21.
 12. Basso C, Valente M, Polleti A et al. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12: 730-8.

MAJKA I NOVOROĐENČE SA PATULJASTIM RASTOM - PRIKAZ SLUČAJA -

Valentina Videnović¹, D. Mitić Kocić¹, N. Videnović²

¹ Služba ginekologije i akušerstva, Odeljenje neonatologije, Opšta bolnica Leskovac

² Služba anestezije i intenzivnog lečenja, Medicinski fakultet, Kosovaska Mitrovica

SAŽETAK

Achondroplazija je nasledna, autozomno dominantna bolest. Ovo oboljenje uzrokuje mutacija u FGFR3 genu (receptor 3 fibroblastnog faktora rasta). Više od 80% osoba sa achondroplazijom ima normalne roditelje, a bolest je posledica mutacije de novo. Roditelji koji imaju jedno dete sa achondroplazijom imaju mali rizik za rađanje drugog deteta sa achondroplazijom. Achondroplazija se karakteriše nenormalnim rastom kostiju, to za posledicu ima kratki trup sa disproporcionalno kratkim rukama i nogama, velikom glavom i karakterističnim osobinama lica. Inteligencija i životni vek, obično su normalni. Cilj ovog rada je prikaz slučaja trudnice koja ima gensku mutaciju za achondroplaziju, sa plodom koji se takođe rađa sa achondroplazijom.

Ključne reči: achondroplazija, genaska mutacija, trudnoća, novorođenče

SUMMARY

Achondroplasia is inherited in an autosomal dominant manner. This disorder is caused by mutation in FGFR3 gene (Fibroblast Growth Factor Receptor 3). Over 80% of individuals with achondroplasia have parents with normal stature and have achondroplasia as the result of a de novo gene mutation. Such parents have a low risk of having another child with achondroplasia. Achondroplasia is characterized by abnormal bone growth that results in short stature with disproportionately short arms and legs, a large head, and characteristic facial features. Intelligence and life span are usually normal. The aim of this study is a case report of pregnant woman with a fetus suffering from achondroplasia.

Key words: achondroplasia, gene mutation, pregnancy, newborn

Uvod



Slika 1. Fenotip novorođenčeta sa achondroplazijom - rendgenski prikaz donjih ekstremiteta

Achondroplazija je nasledna autozomno dominantna bolest koja je uzrokovana mutacijom u

FGFR3 genu (Fibroblast Growth Factor Receptor 3). FGFR3 gen je jedini povezan sa achondroplazijom, a otkrivene su dve njegove mutacije koje dovode do pojave bolesti.

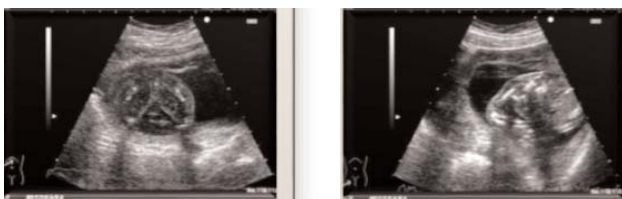
Penetracija je 100% tako da sve osobe koje imaju jedan defektan gen oboljevaju.

Karakteriše se abnormalnim rastom kostiju koji rezultuje niskim rastom sa disproporcionalnim kratkim rukama i nogama, velikom glavom i karakterističnim izgledom lica. Postoji povećan rizik od smrti u ranom detinjstvu zbog kompresije kičmene moždine i/ili opstrukcije gornjih disajnih puteva. Inteligencija i dužina života obično su normalni. Javlja se na 20000-40000 porođaja.¹

Tabela 1. Mutacije FGFR3 gena koje dovode do achondroplazije

Mutacija	Procenat detekcije
G1138A substitucija u <i>FGFR3</i>	~98%
G1138C substitucija u <i>FGFR3</i>	~1%

Adresa autora: prim. dr Valentina Videnović, Služba ginekologije i akušerstva, Odeljenje neonatologije, Opšta bolnica Leskovac. E-mail: valdr_vid@yahoo.com



Slike 2. i 3. (COBISS.SR- ID 81751559 M.Č . ISSN 0350.1221.UDC.61. 2006. 1-2: (38-40)
 2. Achondroplasia ultrasonografski prikaz fetalnog femura
 3. Achondroplasia - ultrasonografski prikaz fetalnog humerusa, ulne i radius

Skeletne displazije su šarolika grupa oboljenja koje utiču na rast i razvoj koštanog tkiva što utiče na normalno formiranje kostiju lobanje, kičme i ekstremiteta. Patuljast rast je čest pokazatelj skeletnih displazija i može se podeliti na patuljast rast zbog kratkih ekstremiteta ili patuljast rast zbog kratkog trupa. Dakle, ahondroplazija predstavlja skeletnu displaziju koja se karakteriše poremećajem enhondralnog okoštavanja, prevashodno u proksimalnim delovima butina i nadlaktica, što rezultuje skraćanjem ovih kostiju i njihovim proširenjem. Često sa ahondroplazijom postoje i anomalije drugih organa i organskih sistema poput urođenih srčanih mana, zapaljenja srednjeg uha (otitis media), neuroloških komplikacija, gojaznosti.^{2,3}

Za nastanak ahondroplazije odgovorna je genetska predispozicija, u vidu autozomno-dominantnog prenošenja, što znači da su neophodne dve kopije gena da bi se bolest ispoljila. Defektni gen se nalazi na kraćem kraku četvrtog hromozoma.^{4,5}

Kada se tokom trudnoće na ultrazvučnom pregledu vide kratki udovi (meri se najčešće dužina butne kosti), može se analizirati plazma majke na mutaciju FGFR3 gena za ahondroplaziju koja potvrđuje dijagnozu.^{6,7} Ultrazvučna dijagnostika u toku trudnoće je validna tek u trećem trimestru kada se uočava diskrepanca glave i dužine femura. Tada se uočava dužina femura koja korespondira sa 27. gestacijskom nedeljom, skraćen skelet šake i stopala, kratki prsti. U slučaju sumnje, može se načiniti amniocenteza i biopsija horionskih čupica za kasnije genetsko testiranje, ali ove procedure su povezane sa rizikom od spontanog pobačaja i prevremenog porodjaja. Rutinski se vrši rendgenski snimak ko-

stiju lobanje, kičme i ekstremiteta kako bi se utvrdio stepen anomalija (slika 2. i 3.).^{8,9}

Skener (kompjuterizovana tomografija) i nuklearna magnetna rezonanca se takodje koriste u dijagnostikovanju ahondroplazije. Često se radi ultrazvučni pregled mozga novorođenčeta kako bi se utvrdila veličina moždanih komora, jer kod ove dece postoji udružen hidrocefalus (povećanje količine moždanog likvora). Kod senzomotornih promena na telu koje nastaju zbog anomalija kičme, vrše se neurološki pregledi i EMNG (elektromioneurografija).⁷

Mogućnost lečenja ahondroplazije, kod rano postavljane dijagnoze, dolazi u obzir primena hormona rasta (somatotropin) kako bi se postigla zadovoljavajuća telesna visina. Definitivan lek za lečenje ahondroplazije ne postoji. Kod postojanja simptoma zbog anomalija na skeletnom sistemu dolazi u obzir ortopedsko lečenje. Takodje, može se načiniti i ortopedsko produžavanje ekstremiteta sa kojim se postiže dobijanje dodatnih 20cm.³

Cilj rada

Prikaz slučaja trudnice sa ahondroplazijom i ishod njene trudnoće sa evaluacijom novorođenčeta uzrasta do 3. meseca života.

Metod i rezultati rada

Trudnica M. B. K. starosti 25 godina koja je sa rizičnom trudnoćom, patuljastog je rasta, nosilac je mutacije gena za ahondroplaziju. Suprug je osoba normalnog izgleda, normalnog rasta i bez verifikovanih genskih mutacija. Trudnica je u toku života imala više ortopedskih operacija na dugim kostima radi ekstenzije donjih ekstremiteta. Ovo je prva trudnoća, začeta spontano, bez komplikacije u prvom trimestru.

Obrađena ultrazvučno i biohemijski kontrolisana, od strane ordinirajućeg ginekologa urednog sistemskog pritiska i drugih parametara trudnoće. U prvom i drugom trimestru trudnoće je ultrazvučnim pregledom viđen smanjen dijametar dugih kostiju (femura) ploda i zbog anamnestičnik podataka pacijentkinji je predložen ekspertski ultrazvuk i genetsko ispitivanje.

Pacijentkinja je odbila dalje ispitivanje ploda, uz pristanak na dalje vođenje trudnoće bez obzira na ishod trudnoće. Takođe je dobila i eventualni prekid trudnoće.

Porodjena je carskim rezom 10 dana pre verovatnog termina porođaja u opštoj anesteziji. Bila je karlična prezentacija ploda i disproporcija majke i ploda. Operativni i postoperativni tok protekao je uredno, opšte stanje pacijentkinje dobro, bez komplikacija (slika 3).



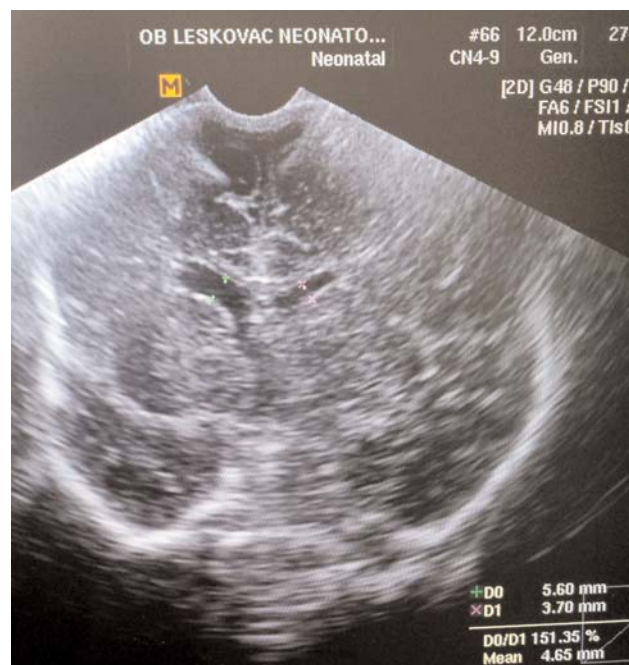
Slika 3.



Slika 4.

Rodila je žensko novorođenče, telesne mase 2900 grama, telesne dužine 48 cm i obima glave 36 cm. Ocena vitalnosti na rođenju bila je 7/9.

Novorođenče je kratkotrajno reanimirano na rođenju, na prijemu je aspirirana plodova voda i observirano u periodu adaptacije. Po svim somatskim karakteristikama novorođenče ima kratak trup i kratke ekstremitete, velika glava, ugnut koren nosa, izbočeno čelo, odgovara novorođenčetu koje je patuljastog rasta i verovatno je nosioc mutacije gena za ahondroplaziju, ali definitivna dijagnoza će biti postavljena nakon genetskog ispitivanja. U prvoj krvnoj slici bili su povišeni leukociti 31,2 dok su ostali parametri bili u referentnim vrednostima, CRP 1,1 mg/l, glikemija 2,9 mmol/l. Kod ovakvog deteta indikovano je ultrazvučni pregled mozga, zbog rizika od razvoja hidrocefalusa kod ove populacije. Na prvom ultrazvučnom pregledu komorski sistem mozga je bio asimetričan, leva bočna komora je šira. Visina tela leve bočne komore bila je 4,1 mm, a desne 2,4 mm. Na kliničkom pregledu novorođenče je vitalno, sa odgovarajućim neurološkim statusom, motivisano na ishranu majčinim mlekom (slika 5). Majka je imala dobro razvijenu laktaciju.



Slika 5.

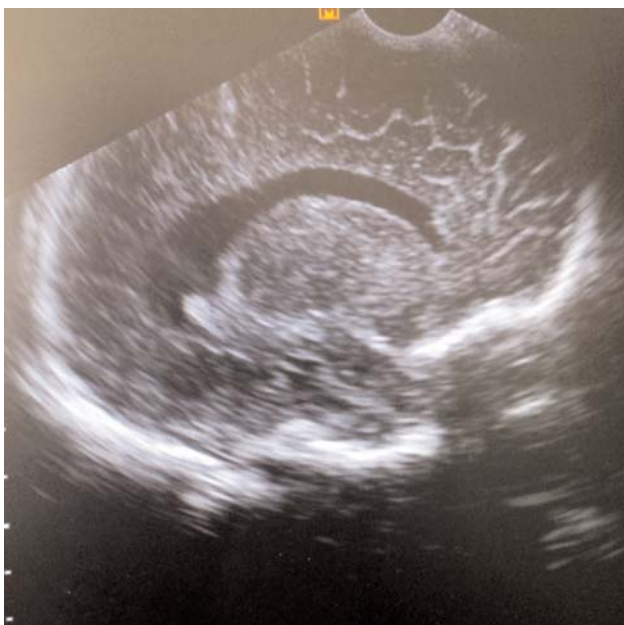
Novorođenče je otpušteno u šestom danu nakon rođenja sa preporukom kontrole ultrazvuka glave za 15 dana.

Na prvoj kontroli 27. 12. 2017. (15 dana od otpusta) urađen je kontrolni ultrazvuk mozga i

uočava se blaga progresija dimenzija komora. Visina tela leve bočne komore je 7,2 a desne 4,4 mm.



Slika 6.



Slika 7.

Na kontroli nakon mesec dana, takođe se uočava izraženija ventrikulomegalia sa dimenzijama komora koje imaju znatniju progresiju. Visina tela leve bočne komore je 8,2 mm, a desne 3,7 mm. Radi dalje evaluacije ventrikulomegalije i neurološkog statusa, dete je upućeno na pre-

gled dečjem neurohirurgu i dečjem neurologu (slika 6. i 7.).

Diskusija

Mutacija u FGFR3 genu uzrokuje abnormalno formiranje hrskavice i skraćen rast kostiju. FGFR3 gen je jedini povezan sa ahondroplazijom, a otkrivene su dve njegove mutacije koje dovode do pojave bolesti. Penetracija je 100% tako da sve osobe koje imaju jedan defektan gen oboljevaju.

Više od 80% pacijeta sa ahondroplazijom ima normalne roditelje, tj. bolest je rezultat de novo mutacije. Roditelji imaju mali rizik za rađanje sledećeg deteta sa ahondroplazijom. Osobe sa ahondroplazijom i normalnim partnerom imaju rizik od 50% da dobiju dete sa ahondroplazijom. U slučaju kada obe osobe boluju od ahondroplazije rizik od rađanja deteta sa ahondroplazijom je 25%, homozigota sa letalnim ishodom 50%, a verovatnoća rađanja normalnog deteta 25%.¹⁰ Dijagnoza se, posle rođenja, postavlja na osnovu karakterističnog kliničkog i radiografskog nalaza, a definitivna potvrda se može dobiti jedino genetskim ispitivanjem. Ovo je posledica postojanja više od 100 skeletalnih displazija. Veliki broj od njih su izuzetno retke, ali neke mogu radiografski biti vrlo slične ahondroplaziji, tako da može doći do pogrešne dijagnoze. Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir različite tipove hipohondroplazije, tataroforičnu displaziju i pseudoahondroplaziju.¹¹

Terapije ahondroplazije praktično nema, a u poslednje vreme se pokušava sa hormonom rasta. Pacijenti koji su podvrgnuti ovoj terapiji još uvek nisu dostigli adultno doba pa su i definitivni rezultati ovakve terapije nepoznati.

Rutinski prenatalni ultrazvučni pregled može, u drugom trimestru, otkriti skraćenje dugih kostiju kod fetusa sa ahondroplazijom.^{12,13} Specifična dijagnostika ahondroplazije nije moguća samo ultrazvučnim pregledom zbog postojanja drugih oboljenja koja se, takođe, manifestuju skraćenjem dugih kostiju fetusa. Definitivna dijagnoza se postavlja posle rođenja uz radiografski i patohistološki nalaz ili genetskim ispitivanjem. Kod trudnoća sa visokim rizikom za ahondro-

plaziju moguća je prenatalna dijagnostika bilo iz materijala dobijenog biopsijom čupica (CVS) ili amniocentezom.^{4,10}

Zaključak

Rutinski prenatalni ultrazvučni pregled može, u drugom trimestru, otkriti skraćenje dugih kostiju kod fetusa sa ahondroplazijom, što je dovoljno za davanje prenatalnog saveta trudnici, ali nije dovoljno za postavljanje definitivne dijagnoze ahondroplazije. Ona se može postaviti prenatalno određivanjem specifične mutacije iz materijala dobijenog biopsijom horiona, amniocentezom ili kordocentezom ili posnatalno kliničkim, radiografskim i genetskim ispitivanjem.

Mogućnost odlučivanja o zadržavanju trudnoće gde postoji prenatalna sumnja na mogućnost rađanja deteta sa ahondroplazijom ostaje na roditeljima.

Planiranje porodice treba biti sagledano kroz sve aspekte. Obzirom da je u slučaju zdravog jednog partnera mogućnost rađanja zdravog deteta 50%, suprotno treba razmisliti o svim aspektima deteta koje bi bilo nosilac gena za ahondroplaziju i o psihosociološkim stanjima sa kojima će se susresti u životu i u zajednici.

Literatura

1. Rajko Nikolić, Žarko Puzigaća, Sanja Grković, Biljana Milanović, Ubavka Radivojević, Zoran Aleksov, Verica Ivanovski, Dijana Smolović. COBISS.SR- ID 81751559 M.Č. ISSN 0350.1221.UDC.61. 2006. 1-2: (38-40)
2. Bellus GA, Escallon CS, Ortiz de Luna R, Shumway JB, Blakemore KJ, McIntosh I, Francomano CA. First-trimester prenatal diagnosis in couple at risk for homozygous achondroplasia. *Lancet* 1994; 344:1511
3. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet* 1995; 56:368-73
4. Hall JG. The natural history of achondroplasia. *Basic Life Sci* 1988; 48:3-9
5. Hall JG, Horton W, Kelly T, Scott CI. Head growth in achondroplasia: use of ultrasound studies. *Am J Med Genet* 1982;13:105
6. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet* 1987; 41:454-64
7. Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Renier D, Metzger J, Maroteaux P (1980) Hydrocephalus and achondroplasia. A study of 25 observations. *Childs Brain* 1980; 7:205-19
8. Zoran M. Belopavlović i saradnici. Ultrasonografija fetalnih anomalija. Univerzitet Novi Sad; 2016 : 330-340
9. Asim Kurjak i saradnici. Ultrazvuk u ginekologiji i perinatologiji; Medicinska naklada Zagreb; 2007; 46:732-733
10. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Filder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994;78:335-46
11. Azouz, E. M., Teebi, A. S., Chen, M.-F., Lemyre, E., and P. Glanc. "Achondroplasia, Hypochondroplasia, and Thanatophoric Dysplasia: Review and Update [Bone Dysplasia Series], "Canadian Association of Radiologists Journal 1999; 50(3): 185.
12. Ruano R, Molho M, Roume J, Ville Y Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:134-40
13. Cordone M, Lituanica M, Bocchino G, et al. Ultrasonographic features in a case of heterozygous achondroplasia at 25 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1993; 13:395-401.

KALCIFIKOVANE NADBUBREŽNE ŽLEZDE - PRIKAZ BOLESNIKA -

Rade R. Babić^{1,2}, S. Babić³, N. Babić³

¹ Centar za radiologiju KC Niš

² Visoka zdravstvena škola struktovnih studija "Hipokrat" Bujanovac

³ Medicinski fakultet u Nišu

SAŽETAK

Uvod: Kalcifikovane nadbubrežne žlezde najčešće se javljaju kod tuberkuloze. Medjutim svaka kalcifikacija u nadbubrežnim žlezdama nije tuberkulozne etiologije. Kalcifikovane nadbubrežne žlezde mogu da se jave kod traume, cističnih tumora, metastaza, gljivične infekcije, vaskularnih promena, Wolman-ove bolesti i dr. Kadkada uzrok kalcifikacija u nadbubrežnim žlezdama ostaju nepoznanica, kao što je bio slučaj sa našim bolesnikom.

Cilj rada: Rad ima za cilj da prikaže rendgenološko-kliničku sliku kalcifikiranih nadbubrežnih žlezdi.

Prikaz bolesnika: Prikazujemo rendgenološko-kliničku sliku kalcifikovanih nadbubrežnih žlezda kod 74-godišnjeg bolesnika, iz Merošine, kod kojeg smo kalcifikovane nadbubrežne žlezde dijagnostikovali slučajno urografskim pregledom (IVU). Urografski pregled je obavljen nejonskim jednim kontrastnim sredstvom (JKS) - Ultravist 370®, u dozi 1,0 ml/kg telesne težine bolesnika. Davanje JKS obavljano je preko i.v. plasirane i fiksirane braunile, kao spori bolus, u vremenu od 1-1,5 minute. Načinjeni su nativni rendgenogram urotrakta, urogrami u toku 5, 10, 15 minuta, descedentni cistogram i postmikcioni urogram. Rendgenološkim pregledom vizualizujemo da su bubrezi ortotopičnog mesta, urednog oblika i veličina, oštre i jasno ortotane konture, funkcionalni, razgranatih pijelokaliksnih sistema, urednih čašica i pijelona. Ureteri su pravilnog položaja, toka, dijametra u granicama normalnog i prohodni. Mokraćna bešika urednog položaja, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjena, lučno potisnute baze, zbog uvećane prostate, postmikciono zaostaje manja količina rezidualnog urina. Obostrano, paravrtbralno, u visini dvanaestog torakalnog pršljena (Th12), iznad gornjih polova oba bubrega, po jedna nepravilna senka inteziteta kalcijuma, oštro ocrtane konture, dijametra oko 3 cm koje odgovaraju kalcifikovanim nadbubrežnim žlezdama.

Zaključak: Prikazana je rendgenološko-klinička slika kalcifikovanih nadbubrežnih žlezda kod 74-godišnjeg bolesnika. Kalcifikovane nadbubrežne žlezde dijagnostikovane su slučajno, nativnim rendgenogramom urotrakta i intravenskom urografijom (IVU). Rendgenska slika kalcifikovanih nadbubrežnih žlezda je patognomonična. Uzrok kalcifikacija nadbubrežnih žlezda u našeg bolesnika je nepoznat. Prikaz smatramo interesantnim jer se kalcifikovane nadbubrežne žlezde retko sreću, a iz nama dostupne literature u našoj sredini ovo je prvi ovakav prikaz.

Ključne reči: kalcifikovane nadbubrežne žlezde, radio-loška slika, urografija, jedno kontrastno sredstvo

SUMMARY

Introduction: calcified adrenal gland commonly occurring in tuberculosis. However, any calcification in the adrenal glands is not tuberculous etiology. Calcified adrenal glands can occur with trauma, cystic tumors, metastases, fungal infections, vascular changes, Wolman's disease, etc. On occasion cause calcification in the adrenal glands remains unknown, as was the case with our patient.

Objective: The paper aims to present the radiological-clinical calcified adrenal gland.

Case report: We report the clinical-radiological picture calcified adrenal gland in 74-year patient, Merošina, in which we have calcified adrenal glands diagnosed accidentally examination urography (IVU). Urographyc review was conducted nonionic iodinated contrast media (ICM) - Ultravist 370®, at a dose of 1.0 ml / kg body weight of the patient. Giving ICM was performed through the iv cannula placed and fixed, as a slow bolus, at the time of 1-1.5 minutes. They are made native radiograph of the urinary tract, for 5, 10, 15 minutes, descedntn X-ray radiograph of the bladder and after urinating. Radiographic examination to visualize the kidneys ortotopic places, proper shape and size, sharp and clear-cut contours, functional, branched pijelokaliks system, neat glasses and pyelon. Ureters are the proper position, the flow, the diameter of the normal range and unobstructed. Bladder proper position, sharply delineated contours, homogeneously filled, arch-suppressed base for enlarged prostate. Both sides, at the height of the twelfth thoracic vertebra (Th12) above the upper poles of both kidney, one irregular shadow intensity of calcium, sharply delineated contours, a diameter of about 3 cm corresponding to calcified adrenals.

Conclusion: There are clinical-radiological picture calcified adrenal gland in 74-year patient. Calcified adrenal glands are diagnosed native x-ray of the urinary tract and intravenous urography (IVU). X-ray images of calcified adrenal gland is pathognomonic. Cause calcified adrenal glands in our patient is unknown. Showing find interesting because calcified adrenal glands rarely seen, and the literature available to us in our region, this is the first such show.

Keywords: calcified adrenal gland, radiological images, urography, iodine contrast agent

Uvod

Radiološki pregled urosistema treba uvek započeti nativnom rendgenografijom urotrakta. Nativna rendgenografija urotrakta je najjednostavnija i najčešće primenjivana metoda pregleda urosistema. Predstavlja samostalnu i dovoljnu metodu pregleda, a ujedno je obavezna i sastavni deo urografije (IVU). Osim uvida u prisustvo, veličinu, oblik, konturu i položaj bubrega, pruža i podatak o eventualnim patološkim senkama u projekciji urosistema, koje bi primenom jednog kontrastnog sredstva mogle ostati neapažene i patološkim senkama koja se nalaze van urosistema npr. porculanska žučna kesa, holelitijaza, kalcifikacije u pankreasu, kalcifikovana hidatigena cista u jetri, kalcifikovane nadbubrežne žlezde, kalcifikovani krvni sudovi i dr.

Kalcifikovane nadbubrežne žlezde najčešće se javljaju kod tuberkuloze. Međutim, ne može se svaka kalcifikacija u nadbubrežnim žlezdama da prepíše tuberkuloznoj etiologiji. Kalcifikovane nadbubrežne žlezde mogu da se jave kod traume, cističnih tumora, metastaza, gljivične infekcije, vaskularnih promena, Wolman-ove bolesti i dr. Kadkada uzrok kalcifikacija u nadbubrežnim žlezdama ostaju nepoznanica, kao što je bio slučaj sa našim bolesnikom.

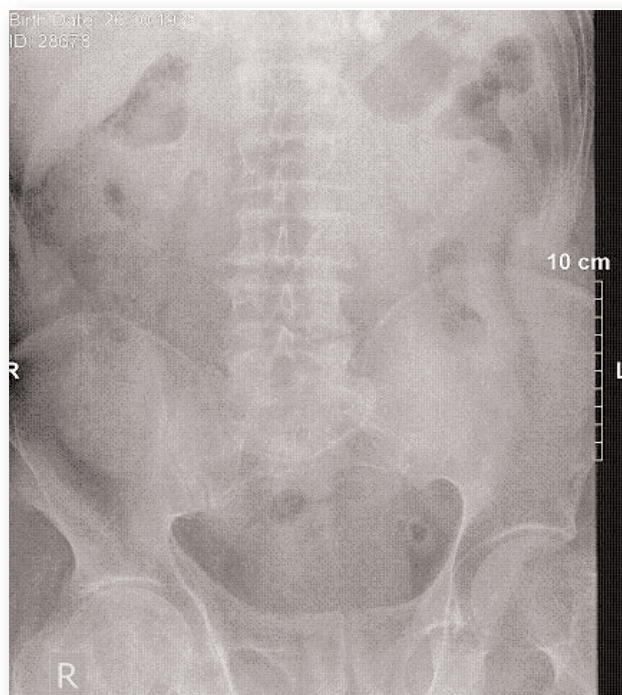
Cilj rada je da prikaže rendgenološko-kliničku sliku kalcifikiranih nadbubrežnih žlezdi.

Prikaz bolesnika

U periodu od 1994. do 2013. godine, u Specijalističkoj službi Centra za radiologiju Kliničkog centra Niš u Nišu, uradjeno je 18.138 IVU. Kalcifikovane nadbubrežne žlezde dijagnostikovale smo prvi put i to slučajno tokom native rendgenografije urotrakta i intravenske urografije.

Bolesnik, rođen 1939. g., telesne mase oko 70 kg, sa mestom življenja u Merošini, javlja se na rendgenološki pregled - nativna rendgenografija urotrakta i IVU. Uputna dijagnoza: Disuria. Laboratorija: ureja - 7,2 mmol/l; kreatini - 115 μmol/l. Anamneza: Urografski pregled se izvodi po drugi put, bolesnik nije alergičan na medikamente, ne boluje od idiosinkrazijskih oboljenja (bronhijalna astma, alergijski rinitis i dr.). Bolesnik zna da ima kalcifikovane nadbubrežne

žlezde. Po prvi put su promene dijagnostikovane sa 18 godina života, u Vojnoj bolnici u Skoplju (SFR Jugoslavija, danas R. Makedonija), tokom služenja Jugoslovske narodne armije. Uzrok kalcifikovanih nadbubrežnih žlezda nije otkriven. Od tada do našeg pregleda nije radio druge pretrage radi kalcifikovanih nadbubrežnih žlezdi. Jodno kontrastno sredstvo (JKS): Ultravist 370 ®. Preko intravenozno (i.v.) plasirane i fiksirane braunile dato je 70 ml nejonskog JKS, injeksiono, kao spori bolus, u vremenu od 1-1,5 minute. Čine se nativni rendgenogram urotrakta i urogrami u toku 5, 10, 15, minuta, descedentni cistogram i postmukcioni urogram. Za prikaz rendgenološkog nalaza izdvojeni su nativni rendgenogram urotrakta (slika 1) i urogrami u toku 5 (slika 2) i 15 minuta (slika 3).



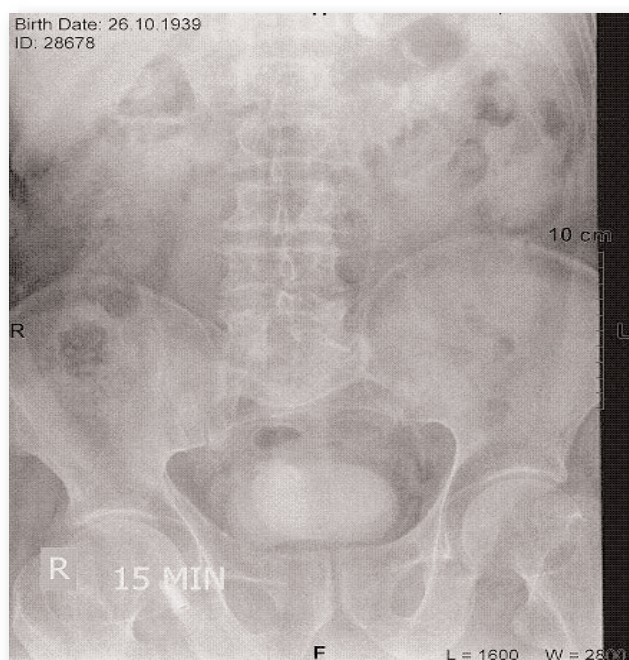
Slika 1. Kalcifikovane nadbubrežne žlezde. Digitalni nativni rendgenogram urotrakta. Obostrano, paravertebralno, u visini dvanaestog torakalnog pršljena (Th12), iznad gornjih polova oba bubrega, po jedna nepravilna senka intenziteta kalcijuma, oštro ocrtane konture, dijametra oko 3 cm koje odgovaraju kalcifikovanim nadbubrežnim žlezdama

Rendgenološki nalaz: Bubrezi su ortotopičnog mesta, urednog oblika i veličina, oštre i jasno ocrtane konture, funkcionalni, razgranatih pijelokaliksnih sistema, urednih čašica i pijelona. Ureteri su pravilnog položaja, toka, dijametra u granicama normalnog i prohodni. Mokraćna be-

šika urednog položaja, oštro ocrtane konture, homogeno ispunjena, lučno potisnute baze, zbog uvećane prostate, postmikciono zaostaje manja količina rezidualnog urina. Obostrano, paravertebralno, u visini dvanaestog torakalnog pršljena (Th12), iznad gornjih polova oba bubreba, po jedna nepravilna senka inteziteta kalcijuma, oštro ocrtane konture, dijametra oko 3 cm koje odgovaraju kalcifikovanim nadbubrežnim žlezdama.



Slika 2. Kalcifikovane nadbubrežne žlezde. Digitalni urogram u toku 5 minuta. Jodno kontrastno sredstvo: Ultravist 370 ®. Bubrezi funkcionalni, razgranatih pijelokaliksnih sistema, urednih čašica i pijelona. Obostrano, paravertebralno, u visini dvanaestog torakalnog pršljena (Th12), iznad gornjih polova oba bubreba, kalcifikovane nadbubrežne žlezde.



Slika 3. Kalcifikovane nadbubrežne žlezde. Digitalni urogram u toku 15 minuta. Jodno kontrastno sredstvo:

Ultravist 370 ®. Bubrezi urednog položaja, oblika, funkcionalni, razgranatih pijelokaliksnih sistema, urednih čašica i pijelona. Ureteri pravilni i prohodni. Mokraćna bešika lučno elevirane baze zbog uvećane prostate. Obostrano, paravertebralno, u visini dvanaestog torakalnog pršljena (Th12), iznad gornjih polova oba bubreba kalcifikovane nadbubrežne žlezde.

Zaključak

Prikazana je rendgenološko-klinička slika kalcifikovanih nadbubrežnih žlezda kod 74-godišnjeg bolesnika. Kalcifikovane nadbubrežne žlezde dijagnostikovane su slučajno, nativnim rendgenogramom urotrakta i intravenskom urografijom (IVU). Rendgenska slika kalcifikovanih nadbubrežnih žlezda je patognomonična. Uzrok kalcifikacija nadbubrežnih žlezda u našeg bolesnika je nepoznat. Prikaz smatramo interesantnim jer se kalcifikovane nadbubrežne žlezde retko sreću. Iz nama dostupne literature u našoj sredini ovo je prvi ovakav prikaz.

Literatura

1. Babić RR: Digitalna vizualizacija urosistema. U knjizi po. dr Strahinjića S. doc. Pavlovića N. i dr sc. Babića RR: Novi trendovi u nefrologiji. "Sven" – Niš. Niš. 2013.
2. Babić RR, Milošević Z, Stanković-Babić G: Web technology in health information system. Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš: 2012; 29 (2): 81-87.
3. Babić S: Zdravstveni informacioni sistem. Seminarski rad. Medicinski fakultet Niš; 2012.
4. Babić RR, Milošević Z, Đinđić B, Stanković-Babić G: Radiology information system. Acta Medica Medianae 2012; 51 (4): 39-46.
5. Babić RR, Stanković-Babić G, Krstić M, Marković N, Živić S, Dinić Z: Hirurška stanja abdomena na nativnom rendgenogramu abdomena u stojećem stavu. Acta Medica Medianae 2007; 2: 68-70.
6. Babić RR, Stamenić T: Prilog poznavanju rendgenološke slike traume urosistema. Acta Medica Medianae 2002; 3: 55-61.
7. Babić RR, Stamenić T: feohromocitom. Povodom jednog nalaza. Acta Medica Medianae 2004; 1: 71-75.
8. Babić RR: Radiološke metode pegleda u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja urosistema. Acta Medica Medianae 2004; 2: 53-57.
9. Strahinjić S, Babić RR, Stanković-Babić G, Nikolić I, Stefanović V, Milatović S. i sar. Nefrologija - principi i praksa. Niš. Pelikan Print. 2002
10. Babić RR, Mitrović D, Radovanović Z, Djordjević V, Mitić B: Dijagnostičke mogućnosti nativnog rendgenograma urotrakta u rendgendijagnostici patoloških stanja i oboljenja urosistema. Acta Medica Medianae 2000; 5: 53-62.

11. Babić RR: Neželjene pojave od kontrastnih sredstava pri urografiji sa predlogom mera za smanjenje rizika. Medicinski fakultet u Beogradu. Beograd. 1998.
12. Robbins LS. Patologijske osnove bolesti I. Školska knjiga Zagreb. 1985.
13. Robbins LS. Patologijske osnove bolesti II. Školska knjiga Zagreb. 1985.
14. Ruckij VA, Mihailov AN: Rendgenski diagnostičeskij atlas. Visoka škola. Minsk. 1987.
15. Goldner B, Trbojević B, Božović B: Klinička rendgenologija endokrinog sistema. Dečje Novine. Gornji Milanovac. 1989.
16. Schmid F: *Pediatric Radiologic*. Spring - Verlag. Berlin - Heidelberg - New York. 1973.
17. Smokvina M: Klinička rentgenologija – Kosti i zglobovi. Jugoslovenska akademija znanosti i umetnosti. Zagreb. 1959.

TRETMAN KRVARENJA IZ GASTROEZOFAGEALNIH VARIKSA – RETROSPEKTIVNO ISPITIVANJE

Ivan Grgov¹, M. Sretenović¹, B. Radovanović-Dinić²

¹ Student, Medicinski fakultet Univerziteta Niš

² Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta Niš

SAŽETAK

Uvod. Varikozno krvarenje predstavlja etiološki faktor gornjeg gastrointestinalnog krvarenja u 4-20% slučajeva.

Cilj rada je procena učestalosti i kliničkih karakteristika krvarenja iz variksa jednjaka i želuca, kao i analiza dijagnostičkih postupaka i tretmana krvarenja.

Metode rada. Retrospektivnom studijom je analizirano 42 pacijenta sa kliničkim znacima aktivnog (12 ili 28.5%) ili nedavnog krvarenja (30 ili 71.4%), uglavnom iz variksa jednjaka (40 ili 95.2%), ređe iz variksa želuca (2 ili 4.7%). U pogledu etiologije variksa najčešće se radilo o alkoholnoj cirozi jetre (61.9%). Prema vrednostima Glasgow Blatchford skora (GBS) pacijenti su stratifikovani u one sa niskim i one sa visokim rizikom od rekrvarjenja i mortaliteta. Izračunavanjem Child-Pugh skora vršena je procena težine kliničkog stanja pacijenata. Svim pacijentima sa krvarenjem iz variksa su praćene vitalne funkcije. Tretman je uključivao primenu vazoaktivnih agenasa, antibiotika i transfuzija eritrocita. Proksimalna endoskopija je urađena odmah po prijemu pacijenta ili nakon hemodinamske stabilizacije. Korišćenjem multiband tehnike rađeno je ligiranje variksa u slučaju aktivnog krvarenja i nedavnog krvarenja iz variksa. U slučajevima životno ugrožavajućeg krvarenja i nemogućnosti primene endoskopske hemostaze plasirana je Sengstaken-Blakemore sonda. Nakon sanacije krvarenja primenjena je endoskopska terapija variksa ligaturama.

Rezultati. Prema GBS pacijenti su najčešće klasifikovani kao visoko rizični od daljeg krvarenja iz variksa i mortaliteta (80.9%) i iziskivali su, pored ostalog, hitan endoskopski tretman. Utvrđeno je da je veći broj pacijenata koji su bili sa komorbiditetom imalo visok GBS i da su bili u težoj Child C klasi u odnosu na pacijente bez komorbiditeta, ali razlika nije bila statistički značajna ($p > 0.05$). Kod većine pacijenata (91.6%) sa aktivnim krvarenjem iz variksa postignuta je sanacija krvarenja plasiranjem Sengstaken-Blakemore-ove sonde i/ili endoskopskim ligiranjem. Kod jednog pacijenta (2.3%) sa krvarenjem iz variksa fundusa želuca došlo je do letalnog ishoda zbog iskrvarjenja i kod 2 pacijenta zbog pogoršanja funkcije jetre i razvoja komplikacija ciroze. Nije bilo ozbiljnih komplikacija nakon ligiranja variksa.

Zaključak. Kod pacijenata sa krvarenjem iz variksa jednjaka i želuca prognostičke skale su od koristi u identifikaciji visoko rizičnih pacijenata kojima je neophodan hitan endoskopski tretman. U većine pacijenata sanacija krvarenja se postiže farmakološkom terapijom u kombinaciji sa endoskopskom terapijom. Ligiranje variksa je najbolja endoskopska opcija.

Ključne reči: krvarenje, variksi jednjaka, variksi želuca, dijagnoza, tretman

SUMMARY

Introduction. Bleeding from varices is the etiological factor of upper gastrointestinal bleeding in 4-20% of cases.

The aim of this study is to evaluate the frequency and clinical characteristics of bleeding from esophageal and gastric varices, as well as the analysis of diagnostic procedures and bleeding treatments.

Methods. A retrospective study analyzed 42 patients with clinical signs of active (12 or 28.5%) or recent bleeding (30 or 71.4%), mainly from esophageal varices (40 or 95.2%), rarely from gastric varices (2 or 4.7%). In terms of the etiology of varices, the most common was alcoholic liver cirrhosis (61.9%). According to the values of Glasgow Blatchford score (GBS) patients are stratified into those with low and those at high risk of rebleeding and mortality. Calculation of the Child-Pugh score was performed to assess the severity of the clinical condition of patients. All patients with bleeding from varices were followed by vital functions. The treatment involved the use of vasoactive agents, antibiotics and erythrocyte transfusions. Proximal endoscopy was performed immediately after receiving the patient or after hemodynamic stabilization. Using multiband technique, variceal ligation was performed in case of active bleeding and recent bleeding from varices. In cases of life-threatening bleeding and inability to apply endoscopic haemostasis, Sengstaken-Blakemore probe was placed. After the cessation of bleeding endoscopic variceal band ligation was applied.

Results. According to GBS, patients were most often classified as high risk of further bleeding from varices and mortality (80.9%) and required, among other, urgent endoscopic treatment. It was found that a higher number of patients with co-morbidity had high GBS and were in severe Child C class compared to patients without co-morbidity, but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). In most patients (91.6%) with active bleeding from varices, bleeding was stopped by placing Sengstaken-Blakemore probe and / or endoscopic ligation. In one patient (2.3%) with bleeding from fundal gastric varices there was a lethal outcome due to bleeding and in 2 patients due to deterioration in liver function and the development of complications of cirrhosis. There were no serious complications after variceal band ligation.

Conclusion. In patients with bleeding from esophageal and gastric varices prognostic scale are useful in identifying high-risk patients who requiring urgent endoscopic treatment. In most patients, sanation of bleeding is achieved by pharmacological therapy in combination with endoscopic therapy. Ligation of varices is the best endoscopic option.

Key words: bleeding, esophageal varices, gastric varices, diagnosis, treatment

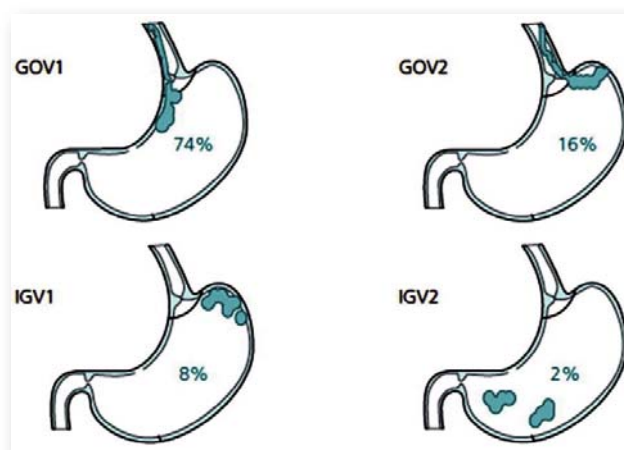
Uvod

Incidencija krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta iznosi 87 slučajeva na 100.000 odraslih godišnje. I pored napretka u medikamentoznoj terapiji krvarenja, smeštaja u savremeno opremljenim jedinicama intenzivne nege, primene urgentne endoskopije i hirurgije, mortalitet od krvarenja decenijama nije promenjen i iznosi 6-14%, u Srbiji 13-14%. Smatra se da je razlog tome povećan broj starijih pacijenata koji umiru uglavnom zbog pogoršanja komorbiditeta, a ne zbog iskrvavljenja, kao i povećan broj pacijenata sa cirozom jetre i varikoznim krvarenjem. Varikozno krvarenje predstavlja etiološki faktor gornjeg gastrointestinalnog krvarenja u 4-20% slučajeva.¹

Ezofagealni variksi (EV) su prisutni u oko 40% pacijenata sa cirozom jetre i preko 60% pacijenata sa cirozom i ascitesom. U cirozi bez variksa na inicijalnoj endoskopiji doći će do pojave variksa u oko 5% godišnje. Progresija malih u velike varikse dešava se u 10% godišnje i povezana je sa stepenom jetrine disfunkcije. Oko 25% pacijenata sa postavljenom dijagnozom variksa u naredne 2 godine imaće epizodu krvarenja. Nezavisni rizični faktori predikcije prisustva EV su produženo protrombinsko vreme (PV), smanjen broj trombocita, splenomegalija i ultrazvučni dijametar portne vene preko 13 mm.²⁻⁴ Odnos broja trombocita i dijametra slezine (PSR) pokazatelj je prisustva variksa u pacijenata sa cirozom jetre sa visokom tačnošću i može smanjiti potrebu za endoskopijom. Ipak, endoskopija je najbolja skrining metoda za varikse u pacijenata sa suspektom ili dokazanom cirozom jetre.⁵

Oko 25% pacijenata sa portnom hipertenzijom ima gastrične varikse (GV), koji su povezani sa težim stepenom portne hipertenzije. Krvarenje iz GV je ređe nego iz EV ali je približno iste učestalosti u težem stepenu oboljenja jetre po Child-Pugh skor. Najčešće korišćena je Sarinova klasifikacija gastričnih variksa (slika 1): Tip I gastroezofagealnih variksa (GOV1), GV u kontinuitetu sa EV i protežu se 2-5 cm distalno od gastroezofagealne junkcije; Tip II gastroezofagealnih variksa (GOV2), GV na kardiji i fun-

dusu želuca i u kontinuitetu sa EV; Tip I izolovanih GV (IGV1), GV fundusa u odsustvu EV; Tip II izolovanih GV (IGV2), GV korpusa želuca i antruma ili pilorusa. Intrahepatični uzroci portne hipertenzije mogu biti udruženi sa GOV1 i GOV2. Tromboza lijenalne vene najčešće doводи do IGV1.^{2,6}



Slika 1. Sarinova klasifikacija gastričnih variksa

Kod pacijenata sa krvarenjem iz gornjeg gastrointestinalnog trakta dijagnostički algoritam otpočinje procenom vitalnih znakova, procenom težine hemoragije (šoka) i procenom komorbiditeta. Fizikalnim pregledom pacijenta vrši se primarna procena gubitka krvi i volumena. Pad arterijskog krvnog pritiska za više od 10 mm Hg i uvećanje frekvencije srčanog rada za više od 10 otkucaja u minuti ukazuje na gubitak krvi veći od 800 ml. Tahikardija i tahipneja sa hipotenzijom i pospanošću su znaci velikog gubitka cirkulišućeg volumena (preko 1500 ml). Takođe, određuje se nivo elektrolita i azotnih materija, koagulacioni status i krvna grupa sa interakcijom. U vremenu inicijalne procene krvarenja važno je identifikovati pacijente sa značajnim oboljenjem jetre. Većina tih pacijenata ima istoriju konzumiranja alkohola, virusnog hepatitisa, kliničke pokazatelje bolesti jetre i biohumoralne abnormalnosti funkcije jetre.³

Prognostičke skale se preporučuju za ranu stratifikaciju pacijenata u one sa niskim i one sa visokim rizikom od rekrvarenja i mortaliteta. Glasgow Blatchford skor (GBS) uključuje vrednosti hemoglobina, ureje, pulsa, sistolnog krvnog pritiska, prisustvo sinkope ili melene, oboljenja jetre ili srca (tabela 1). Klinički i laborato-

rijski parametri su dostupni vrlo brzo nakon inicijalne procene kliničkog stanja. Ovaj skor je značajan u predikciji potrebe za endoskopskim tretmanom krvarenja. Dobro identifikuje visoko rizične pacijente sa varikoznim krvarenjem.^{7,8}

Tabela 1. Glasgow-Blatchford skor

MODIFIKOVANI GBS	Klinički parametri (vrednosti)	Skor	
Srčana frekvencija/min	≥ 100	1	
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	100-109	1	
	90-99	2	
	<90	3	
Ureja u krvi (mmol/L)	6.5-7.9	2	
	8-9.9	3	
	10-24.9	4	
	≥25	6	
Hemoglobin (g/dL)	Muškarci	Žene	
	12-12.9	10-12	1
	10-11.9	3
	<10	<10	6
POTPUNI GBS			
Komorbiditeti	Bolest jetre	2	
	Popuštanje srca	2	
Prezentacije	Sinkopa	2	
	Melena	1	

U proceni težine ciroze jetre i mortaliteta najčešće korišćen je Child-Pugh skor, koji uključuje procenu vrednosti ukupnog serumskog bilirubina, albumina, INR, encefalopatije i ascitesa (tabela 2). U Child A klasi jednogodišnje preživljavanje iznosi 100%, u Child B 80%, dok je u Child C 45%.² MELD skor koji uključuje vrednosti serumskog kreatinina, INR i bilirubina je validniji u proceni preživljavanja pacijenata sa cirozom jetre, posebno onih koji su podvrgnuti transjugularnom intrahepatičnom portosistemskom šantu (TIPS).⁹

Tabela 2. Child-Pugh skor

Karakteristika	1 poen	2 poena	3 poena
Ukupni bilirubin (μmol/l)	<34	34-50	>50
Serumski albumin (g/L)	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.71-2.3	>2.3
Ascites	Odsutan	Lak za tretman	Težak za tretman
Hepatična encefalopatija	Odsutna	Minimalna	Teška

Child A klasa: 5-6 poena; Child B: 7-9 poena; Child C: 10-15 poena.

Cilj rada je procena učestalosti i kliničkih karakteristika krvarenja iz variksa jednjaka i želuca, kao i analiza dijagnostičkih postupaka i tretmana krvarenja.

Materijal i metod rada

Retrospektivnom studijom je analizirano 42 pacijenta hospitalizovanih na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra Niš u toku 2016. godine, sa kliničkim znacima aktivnog (12 ili 28.5%) ili nedavnog krvarenja (30 ili 71.4%), uglavnom iz variksa jednjaka (40 ili 95.2%), ređe iz variksa želuca (2 ili 4.7%). Varikozno krvarenje je smatrano aktivnim u slučaju endoskopske verifikacije krvarenja iz variksa. Pod nedavnom varikoznom hemoragijom podrazumevalo se endoskopsko prisustvo velikih variksa sa rizičnim znacima od krvarenja bez drugog izvora krvarenja.

Variksi jednjaka su bili kod 18 ili 42.8% pacijenata II stepena, kod 22 ili 52.3% pacijenata III stepena veličine, dok su dva pacijenta (4.7%) imali varikse jednjaka I stepena sa variksima fundusa želuca od kojih je jedan imao aktivno drugi nedavno krvarenje iz fundusnih variksa. Prosečna starost bolesnika iznosila je 61 ± 11.2 godine (30-81 godinu). Muški pol je bio učestaliji (73.8%). Komorbiditet je imalo 29 (69%) pa-

cijenata i to su bili: hipertenzija, dijabetes, srčana insuficijencija, stanja posle cerebrovaskularnog inzulata i hronična obstruktivna bolest pluća. Klinički simptomi i znaci koji su ukazivali na krvarenje su bili: hematemeza, melena ili hematohezija, ortostatske promene u krvnom pritisku ≥ 20 mm Hg ili promene u srčanoj frekvenciji ≥ 20 /min, sistolni krvni pritisak ≤ 90 mm Hg, srčana frekvencija ≥ 110 /min i pad u hematokritu za 0.06 tokom 12 sati. Načešća prezentacija krvarenja je bila melena (61.9%) (tabela 3).

U pogledu etiologije variksa najčešće se radi o alkoholnoj cirozi jetre (61.9%), dok su dva pacijenta imala mešovitu alkoholnu i B virusnu cirozu (tabela 4).

Svim pacijentima sa krvarenjem iz variksa su praćene vitalne funkcije. Kod aktivnog krvarenja odmah su plasirane dve venske linije. Tretman je uključivao rehidratacionu terapiju i primenu vazoaktivnih agenasa, sandostatina (100 mcg/ml) 2 ampule iv bolus, potom 6 ampula 24h infuzija, antibiotici tipa hinolona ili cefalosporina oralno ili ako oralno nije bilo moguće parenteralno u trajanju od 7 dana.

Tabela 3. Osnovne karakteristike pacijenata sa krvarenjem iz variksa (n=42)

Karakteristika		Broj (n)	Procenat (%)
Pol	Muški	31	73.8
	Ženski	11	26.1
Komorbiditet	Hipertenzija, dijabetes, koronarna bolest, stanje posle CVI, HOBP	29	69
Prezentacija krvarenja	Hematemeza	11	26.1
	Melena	26	61.9
	Hematemeza i melena	5	11.9
	Sinkopa	5	11.9
Karakteristika krvarenja	Aktivno	12	28.5
	Nedavno	30	71.4
Veličina variksa	I stepen	2	4.7
	II stepan	18	42.8
	III stepen	22	52.3

CVI, cerebrovaskularni inzult; HOBP, hronična obstruktivna bolest pluća.

U slučaju pada vrednosti Hb ispod 7 g/dl, nastavka hematemeze i/ili melene, povećanja pulsa na više od 100 udara u minuti ili pada sistolnog pritiska na manje od 100 mmHg, ordinirane su transfuzije eritrocita.

Tabela 4. Etiologija variksa

Etiologija variksa	Broj pacijenata (n)	Procenat (%)
Alkoholna ciroza jetre	26	61.9
B virusna ciroza jetre	6	14.2
C virusna ciroza jetre	7	16.6
Mešovita ciroza jetre	2	4.7
Kriptogena ciroza jetre	1	2.3

Od svih pacijenata je zatražen pristanak za proksimalnu endoskopiju, koja je urađena odmah po prijemu pacijenta ili nakon hemodinamske stabilizacije. Endoskopija je urađena uz primenu topikalne orofaringealne anestezije. Endoskopsko ligiranje variksa je rađeno korišćenjem multiband tehnike.

U slučajevima životno ugrožavajućeg krvarenja iz variksa jednjaka ili želuca, nemogućnosti primene endoskopske hemostaze i neefikasnosti

medikamentozne vazokonstriktorne terapije plasirana je Sengstaken-Blakemore sonda koja je zadržana do 24 h. Nakon sanacije krvarenja i desuflacije balona primenjena je endoskopska terapija variksa ligaturama.

U statističkoj obradi materijala korišćene su deskriptivne statističke metode, kao što su mere centralne tendencije (srednja vrednost,) i mere disperzije (standardna devijacija, SD). U proceni značajnosti razlika korišćen je Fisher-ov test egzaktne verovatnoće nulte hipoteze. Postojanje statističke značajnosti razlika između pojedinih obeležja je smatrano pri vrednostima $p < 0.05$.

Rezultati rada

Na tabeli 5 su prikazane inicijalne vrednosti pojedinih kliničkih i biohumoralnih parametara koji su služili za izračunavanje GBS i stratifikaciju pacijenata u one sa niskim i one sa visokim rizikom od rekrvarjenja i mortaliteta.

Na tabeli 6 su prikazane inicijalne vrednosti pojedinih kliničkih i biohumoralnih parametara koji su služili za procenu težine kliničkog stanja pacijenta Child-Pugh skorom.

Na osnovu određenih inicijalnih kliničkih i biohumoralnih parametara, prema GBS, pacijenti su najčešće klasifikovani kao visoko rizični od daljeg krvarenja iz variksa i mortaliteta (80.9%) i iziskivali su, pored ostalog, hitan endoskopski tretman (grafikon 1).

Pacijenti su najčešće bili u Child B klasi (59.5%), ređe u Child C klasi (38%), dok je samo jedan pacijent (2.3%) bio u Child A klasi (grafikon 2).

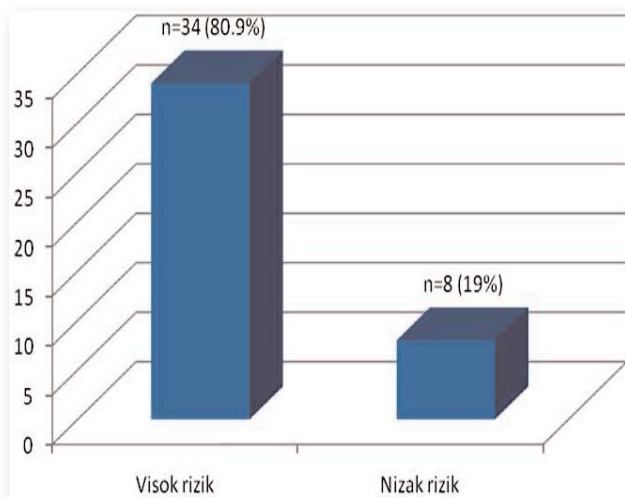
Ispitivanjem odnosa GB skora i komorbiditeta utvrđeno je da je veći broj pacijenata (82.7%) koji su bili sa komorbiditetom imalo visok GB skor u odnosu na pacijente bez komorbiditeta (76.9%), ali razlika nije bila statistički značajna ($p > 0.05$) (grafikon 3).

Tabela 5. Inicijalne vrednosti pojedinih kliničkih i biohumoralnih parametara kod pacijenata sa krvarenjem iz variksa (n=42)

Karakteristika	Vrednost	Broj pacijenata (n)	Procenat (%)
Srčana frekvencija (broj udara u minuti)	≥ 100	16	38.1
	100-109	32	76.1
Sistolni pritisak (mmHg)	90-99	6	14.2
	<90	4	9.5
	<6.5	9	21.4
Ureja u krvi (mmol/L)	6.5-7.9	7	16.6
	8-9.9	2	4.7
	10-24.9	17	40.4
	≥ 25	7	16.6
	<10	30	71.4
Hemoglobin (g/dL)	10-11.9	7	16.6
	12-12.9	5	11.9

Tabela 6. Inicijalne vrednosti pojedinih kliničkih i biohimičnih parametara kod pacijenata sa krvarenjem iz variksa (n=42)

Karakteristika	Poeni	Broj pacijenata (n)	Procenat (%)
Encefalopatija	1 (odsutna)	6	14.2
	2 (minimalna)	29	69
	3 (teška)	7	16.6
Ascites	1 (odsutan)	8	19
	2 (lak za tretman)	28	66.6
	3 (težak za tretman)	6	14.2
Bilirubin (µmol/l)	1 (<34)	19	45.2
	2 (34-51)	9	21.4
	3 (>51)	14	33.3
Albumin (g/L)	1 (>35)	5	11.9
	2 (28-35)	17	40.4
	3 (<28)	20	47.6
INR	1 (<1.7)	20	47.6
	2 (1.71-2.3)	18	42.8
	3 (>2.3)	4	9.5

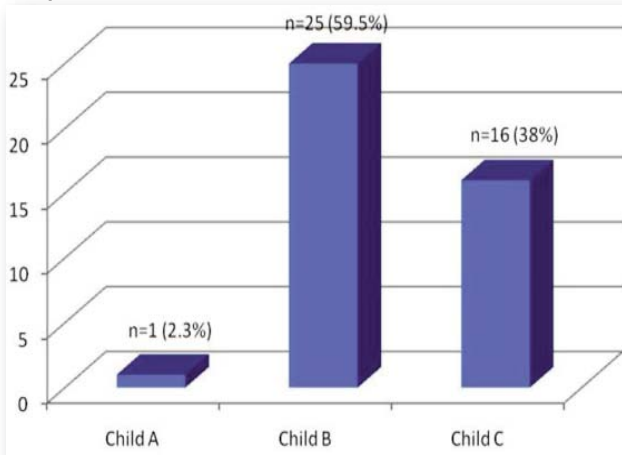


Grafikon 1. Učešće pacijenata prema riziku stratifikovanim Glasgow-Blatchford skorom

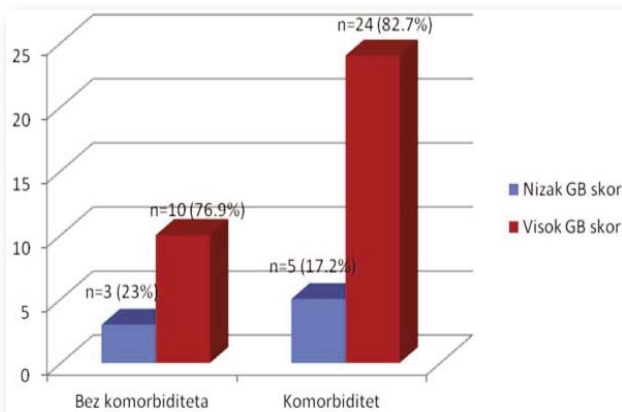
Ispitivanjem odnosa komorbiditeta i Child klase utvrđeno je da je veći broj pacijenata koji su bili u težoj Child C klasi bio sa komorbiditetom (41.3%) u odnosu na pacijente bez komorbiditeta (30.7%), ali razlika nije bila statistički značajna ($p>0.05$) (grafikon 4).

Korišćenjem multiband tehnike (slike 2-6) endoskopsko ligiranje variksa je započeto u nivou gastroezofagusne jukcije, a zatim je nastavljeno proksimalno u vidu spirale do ligiranja svih variksa. Kod aktivnog krvarenja iz variksa ligiranje je započeto na samom mestu krvarenja ili u neposrednoj blizini, nakon toga je nastavljeno ligiranje ostalih variksa. Sesije ligiranja su ponavljane uglavnom na 14 dana do potpune

obliteracije variksa ili redukcije veličine variksa do I stepena. Nakon saniranja variksa gornja endoskopija je ponavljana na 3-6 meseci u cilju detekcije recidiva variksa koji su rešavani religiranjem.

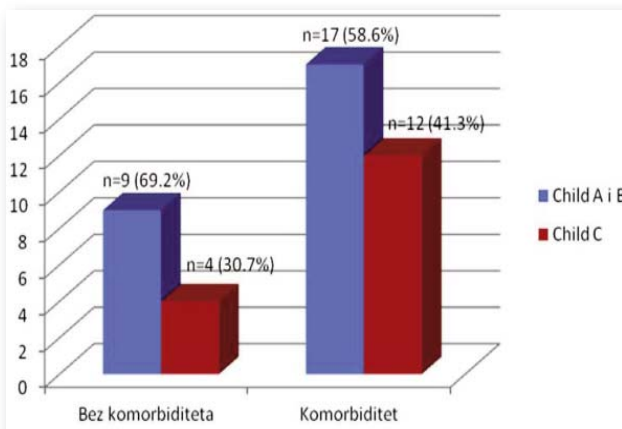


Grafikon 2. Učešće pacijenata prema Child-Pugh klasifikaciji



Fisher test: $p=0.68 > 0.05$ ns Odds ratio=1.44(0.22<OR<9.13), RR=1.27(0.45<RR<3.59)
Taylor Series 95% Confident Limits for RR

Grafikon 3. Odnos komorbiditeta i Glasgow Blatchford skora

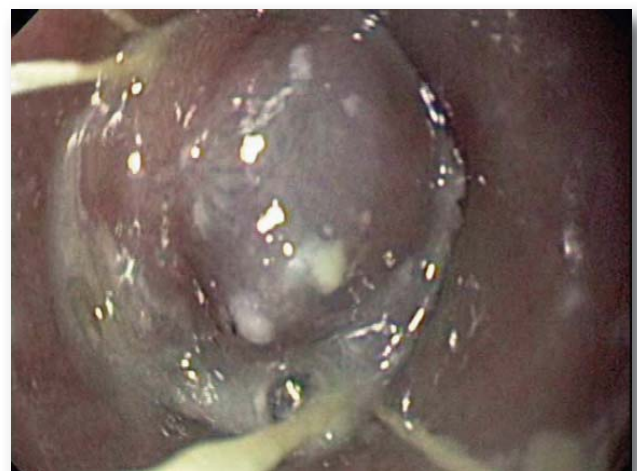


Fisherov test: $p=0.73 > 0.05$ ns Odds ratio =1.59(0.33<OR<8.02), RR=1.38(0.51<RR<3.76) Taylor Series 95% Conf. Limits for RR.

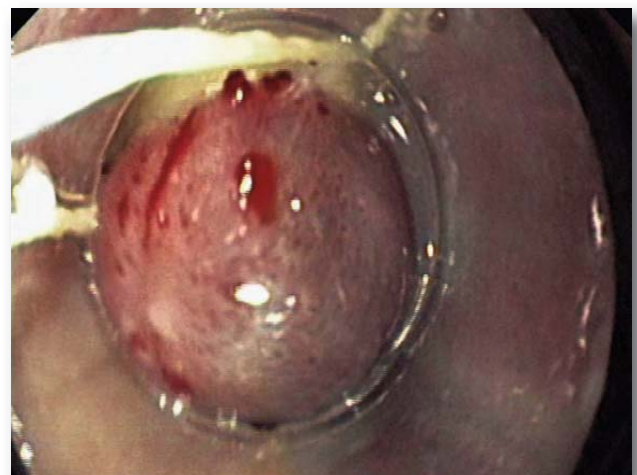
Grafikon 4. Odnos komorbiditeta i Child-Pugh klase



Slika 2. Sistem za multiband ligiranje variksa



Slika 3. Približavanje variksu vrha endoskopa sa multi-band ligatorom do potpunog kontakta sa variksom.



Slika 4. Uisavanje ezofagealne mukoze, submukoze i variksa.

Kod pacijenata sa aktivnim krvarenjem iz variksa (12 ili 28.5%), postignuta je sanacija krvarenja kod 11 (91.6%) pacijenata plasiranjem Sengstaken-Blakemore-ove sonde i/ili endoskopskim ligiranjem. Blakemore-ova sonda je plasirana kod 7 pacijenata (16.6%), dok je endoskopsko ligiranje urađeno ili nakon desuflacije balo-

na ili inicijalno. Kod jednog pacijenta (2.3%) sa krvarenjem iz variksa fundusa želuca i pored svih mera intenzivnog lečenja uključujući i plasiranje Blakemore-ove sonde i endoskopskog ligiranja došlo je do ponovnog izraženog krvarenja iz fundusnih variksa i letalnog ishoda. Do letalnog ishoda je došlo još kod 2 pacijenta zbog pogoršanja funkcije jetre i razvoja komplikacija ciroze. Nije bilo ozbiljnijih komplikacija nakon plasiranja Blakemore-ove sonde i nakon ligiranja variksa jednjaka, sem tranzitornog retrosternalnog bola nakon ligiranja.



Slika 5. Podvezivanje variksa sa gumenim prstenom.



Slika 6. Tri podvezana variksa u donjem delu jednjaka.

Diskusija

Većina naših pacijenata (80.9%) sa krvarenjem iz variksa imala je, prema vrednostima GBS, visok rizik od daljeg krvarenja i mortaliteta te je bilo neophodno hitno zbrinjavanje pacijenata. Odmah su plasirane dve venske linije i primenjena je terapija vazoaktivnim lekovima. Za ordiniranje transfuzija deplazmatisane krvi

korišćen je tzv. restriktivni pristup, odnosno transfuzije su ordinirane pri vrednostima hemoglobina ispod 7 g/dl. Smatra se da je ovaj pristup povezan sa boljim preživljavanjem u odnosu na liberalni pristup ($Hb < 9$ g/dL) kod pacijenata sa Child-Pugh klasom A i B ciroze jetre.¹⁰

Ispitivanjem odnosa GBS i komorbiditeta utvrdili smo da je veći broj naših pacijenata koji su bili sa komorbiditetom imalo visok GBS, u odnosu na pacijente bez komorbiditeta, ali razlika nije bila statistički značajna. To se može objasniti time što komorbiditet utiče ali ne značajno na nastanak krvarenja iz variksa i nije jedini činioc krvarenja. Prediktori nastanka krvarenja iz variksa su mnogobrojni: teže oboljenje jetre (Child B i C klasa), proksimalna ekstenzija variksa jednjaka verifikovana endoskopski (63% krvarenje kad su i u proksimalnoj trećini jednjaka prema 26% kad su samo u distalnoj trećini), veličina variksa, prisustvo rizičnih znakova na variksima kao što su crveni znaci i hematocistične promene, hepatični venski gradijent pritiska (HVPg) preko 12 mmHg, kontinuirani abususi alkohola i značajan komorbiditet, kao što je prisustvo hepatocelularnog karcinoma.^{11,12} Istim razlozima se može objasniti i činjenica da je veći broj naših pacijenata koji su bili u težoj Child C klasi bio sa komorbiditetom u odnosu na pacijente bez komorbiditeta, ali razlika nije bila statistički značajna.

U većine naših pacijenata (91.6%) sa aktivnim krvarenjem iz variksa postignuta je sanacija krvarenja farmakološkom terapijom u kombinaciji sa endoskopskom terapijom ligiranjem variksa, dok je u slučajevima izraženog krvarenja plasirana balon tamponada kao privremena hemostatska metoda. I prema podacima u literaturi endoskopska terapija u kombinaciji sa farmakološkom terapijom je u prednosti u odnosu na samo farmakološku terapiju. Kontrola krvarenja se postiže u 85-90% pacijenata kombinacijom farmakološke i endoskopske terapije. Farmakološku terapiju vazoaktivnim lekovima (somatostatin, octreotide, vapreotide ili terlipresin) treba primeniti što pre i nastaviti 5 dana u prevenciji ranog rekrvarjenja. Što se tiče endoskopske terapije, ligiranje variksa je najbolja endoskopska

opcija, jedino kad nije izvodljivo treba pokušati skleroterapijom.^{13,14}

Nakon neuspeha dva endoskopska tretmana za 24h, spašavajuća terapija je izvođenje TIPS-a. Faktori visokog rizika za neuspeh endoskopske terapije su: Child-Pugh klasa C, Child-Pugh klasa B sa aktivnim krvarenjem, MELD skor >18 i potreba za > 4 jedinica transfuzija eritrocita. Primenjen TIPS unutar 72h od kontrole krvarenja redukuje učestalost mortaliteta i terapijskog neuspeha.^{2,15}

Kod jednog našeg pacijenta (2.3%) sa krvarenjem iz variksa fundusa želuca i pored svih mera intenzivnog lečenja uključujući i plasiranje Blakemore-ove sonde i endoskopskog ligiranja došlo je do ponovnog izraženog krvarenja iz fundusnih variksa i letalnog ishoda. Prema podacima u literaturi krvarenje je najčešće u GOV2 i IGV1. Veći GV (>20 mm) u pacijenata sa MELD skorom >17 češće krvare od malih GV.⁶ Vazoaktivni lekovi se preporučuju što pre, najmanje 30 minuta pre endoskopske terapije. Cijanoakrilat (N-butyl-2-cyanoacrylate) je u prednosti u odnosu na ligiranje variksa i skleroterapiju (sodium tetradecyl sulfat, ethanolamine oleate, sodium morrhuate). Obliteracija variksa je uspešnija kod GOV1 nego kod GOV2 i IGV1. Ligiranje gastričnih variksa bi moglo imati uspeha ali samo za one prečnika do 10 mm, eventualno i do 20 mm. Linton-Nachlas sonda je privremeno rešenje kod neuspeha farmakološke i endoskopske terapije. TIPS se primenjuje kod neuspeha farmakološke i endoskopske terapije, sa kontrolom krvarenja u preko 90% pacijenata.^{16,17}

Sesije ligiranja variksa kod naših pacijenata su ponavljane uglavnom na 14 dana do potpune obliteracije variksa ili redukcije veličine variksa do I stepena što se takođe smatra sanacijom variksa. Nema potpune saglasnosti o dužini intervala između sesija. Ovaj interval varira od 1-4 nedelje. Prema pojedinim autorima dvomesečni interval daje veći eradikacioni efekat i manje rekurentnih variksa. Ipak, favorizuje se mesečni interval. To se ne može primeniti za profilaksu rekurentnog krvarenja iz variksa gde je rizik od rekrvarenja najveći u prvih nekoliko nedelja. U

ovoj situaciji prihvatljiv interval između sesija je 1-2 nedelje.¹⁸ Pojedini autori preporučuju nakon inicijalne sesije ligiranja i sanacije krvarenja sledeću sesiju uraditi za 7-14 dana, nakon toga na 3-4 nedelje do sanacije variksa.²

Nakon ligiranja variksa jednjaka nije bilo ozbiljnijih komplikacija kod naših pacijenata sem tranzitornog retrosternalnog bola, koji se objašnjava dizmotilitetom jednjaka. Ligiranje variksa jednjaka može dovesti do lokalnih komplikacija kao što su ezofagealni ulkusi, strikture, poremećaj motiliteta jednjaka, ali komplikacije su znatno ređe i lakše u odnosu na skleroterapiju koja dovodi i do sistemskih komplikacija. Takođe, ligiranjem se sa manjim brojem sesija postiže sanacija variksa u odnosu na skleroterapiju.¹⁹ Ligiranje koje se primenjuje kod akutnog krvarenja iz variksa ne dovodi do značajnog povećanja HVPG za razliku od skleroterapije.²⁰

Zaključak

S obzirom na to da je moguć letalni ishod u oko 30% pacijenata pri prvoj epizodi krvarenja iz variksa neophodno je što pre proceniti težinu hemoragije i izvršiti procenu komorbiditeta. Prognostičke skale kao što je GBS su od koristi u identifikaciji visoko rizičnih pacijenata kojima je neophodan hitan endoskopski tretman. Visok GBS i težu Child-Pugh klasu imaju pacijenti sa komorbiditetom ali razlika nije statistički značajna. U većine pacijenata sa aktivnim krvarenjem iz variksa postiže se sanacija krvarenja farmakološkom terapijom vazoaktivnim lekovima u kombinaciji sa endoskopskom terapijom, dok je u slučajevima izraženog krvarenja neophodno plasiranje balon tamponade kao privremene hemostatske metode. Što se tiče endoskopske terapije, ligiranje variksa je najbolja endoskopska opcija.

Literatura

1. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Bjornsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scan J Gastroenterol* 2013; 48 (4): 439-47.
2. Shah VH, Kamath PS. Portal hypertension and variceal bleeding. Ch 92. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's, Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology / Diagnosis /*

- Management, Elsevier Saunders. Philadelphia. 10th ed. 2016.
3. Carale J, Anand BS, Azer SY, Mekaroonkamol P. Portal hypertension. *Medscape medical news*. Nov 30, 2017.
 4. Bambha K, Kim W, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008; 57:814-20.
 5. Ying L, Lin X, Xie ZL, Hu YP, Shi KQ. Performance of platelet count/spleen diameter ratio for diagnosis of esophageal varices in cirrhosis: a meta analysis. *Dis Sci* 2012; 57 (6): 1672-81.
 6. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011; 54:1161-7.
 7. Cheng DW, Lu YW, Teller T, Sekhon HK, Wu BU. A modified Glasgow Blatchford Score improves risk stratification in upper gastrointestinal bleed: A prospective comparison of scoring systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:782-9.
 8. Lafferty HD, Morris J. Acute gastrointestinal haemorrhage. *Medicine* 2015; 43 (3): 161-6.
 9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33 (2): 467-70.
 10. Villaneuva C, Colombo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11-21.
 11. Al Mofleh IA. Variceal bleeding: Current issues. *Saudi J Med Med Sci* 2014; 2: 3-11.
 12. Thuluvath PJ. Management of upper gastrointestinal hemorrhage related to portal hypertension. Ch 124. In: Yamada T. *Textbook of gastroenterology*. Willey Blackwell. Fifth edition. 2009.
 13. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: Vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1267-78.
 14. Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salih M, Abbas Z, Abid S, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: A randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol* 2012; 56:819-24.
 15. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appendrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-9.
 16. Sarin S, Jain A, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1010-5.
 17. Rao AS, Misra S, Buttar NS, Baron TH, Wong Kee, Song LM. Combined endoscopic-interventional radiologic approach for the treatment of bleeding gastric varices in the setting of a large splenorenal shunt. *Gastrointest Endosc* 2012; 76:1064-5.
 18. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl 1): 68-92.
 19. Dai C, Liu W-X, Jiang M, Sun M-J. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2534-41.
 20. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, Mathou N, Vlachogiannakos J, Kougioumtzian A, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1623-30.

ANOREXIJA NERVOSA I NEUROPLASTIČNOST

Dragana Krasić, J. Kostić, N. Ilić

Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja, dečja i adoelscentna psihijatrija, KC Niš

SAŽETAK

Uvod: Anoreksija nervosa je poremećaj ishrane koji je definisan namernim smanjenjem telesne težine, sa gubitkom ispod 25% telesne mase, strahom od debljine i hrane, perceptivnom distorzijom telesne šeme, stalnim mislima o smanjenju telesne težine uz hormonski disbalans.

Prikaz slučaja: Radi se o adolescentkinji staroj 17 godina, sa razvijenom kliničkom slikom anoreksije nervose. Evidentirani su: indeks telesne mase (engl. Body Mass Index -BMI) 13kg/m², kognitivni anoreksični sadržaji, depresivni afekat, otežano mnestičko funkcionisanje. Načinjeno je psihološko testiranje i nuklearna magnetna rezonanca (NMR) endokranijuma u dva navrata. NMR mozga načinjen je na početku dispanzerskog lečenja i sedam meseci nakon uspostavljanja ciljane težine (BMI 18,5kg/m). Na prvom snimku NMR mozga evidentiraju se atrofične promene na mozgu, dok na ponovljenom snimku imamo nalaz bez reduktivnih promena.

Zaključak: Promene nastale gladovanjem kod anoreksije nervose se ogledaju brojnim psihičkom (depresivnom) i telesnom simptomatologijom, koje su utoliko intenzivnije koliko je trajanje bolesti bilo dovoljno dugo da patofiziološke promene dovedu do trajnih strukturalnih promena na mozgu usled delovanja glutamata i ekscitotoksičnog dejstva. Reverzibilnost reduktivnih promena na mozgu može se sagledavati u okviru neuroplastičnosti, svojstva mozga da se menja, odgovara na stimuluse, u čemu učestvuje glutamat koji je odgovoran u normalnim koncentracijama za stimulaciju neurogeneze i omogućavane neurogeneze.

Ključne reči: anorexia nervosa, reduktivne promene mozga, glutamat, neuroplastičnost

SUMMARY

Introduction: Anorexia is an eating disorder, defined as a deliberate body weight loss (weight loss below 25%), including fear from food and gaining body weight, a perceptible distortion of body image, obsessive thoughts of losing weight, as well as a hormonal disbalance.

Case Outline: A female patient, 17 years old, with extensive anorectic symptoms, BMI (body mass index) 13 kg/m², anorectic cognitive contents, depressive affect, difficult mnestic functioning. A psychological testing on two occasions and a nuclear magnetic resonance (NMR) of the endocranium were done. The NMR of the brain was done at the beginning of the dispensary treatment and after reaching the aimed body weight (BMI 18 kg/m²) after seven months. On the first record of the NMR brain, atrophic brain changes are registered, and on the repeated image there are no pathological changes.

Conclusion: Changes in the occurrence of starvation in anorexia of the nervous system are reflected in a number of psychological (depressive) and physical symptomatology, which are even more intense as the duration of the disease was long enough for pathophysiological changes to lead to permanent structural changes in the brain due to the action of glutamate and excitotoxic effect. The reversibility of reductive changes in the brain can be seen in the framework of neuroplasticity, the ability of the brain to change, responds to stimuli, which involves the glutamate that is responsible in normal concentrations for stimulating neurogenesis and facilitated neurogenesis.

Keywords: anorexia nervosa, reductive brain alterations, glutamate, neuroplasticity

Uvod

Anoreksija nervosa je po Međunarodnoj klasifikaciji o duševnim poremećajima ICD-10 obeležena šifrom F50.0.¹ Radi se o psihičkom poremećaju u kojem mlade osobe u strahu od debljine, namerno sve više smanjuju unos hrane u odbijanju da održe minimalnu normalnu telesnu težinu. Prisutna je ekstremna zabrinutost zbog gojenja, izmenjena percepcija oblika i ve-

ličine tela i kod žena izostanak menstrualnog ciklusa tri uzastopna meseca. Smatra se da osoba ima ispod minimalne normalne težine tela ako je njena težina manja od 85% normalne težine u odnosu na visinu i uzrast, odnosno ako ima indeks telesne težine (Body Mass Index- BMI) 17,5 kg/m² ili manje.²

Poremećaj je češći kod ženskog pola i u njihovu korist je u odnosu 5:1, ali nije retkost sreći je u dečaka, posebno u mlađoj dobi. Bolest je prvi put opisana u 17. veku, godine 1694. od strane Ričarda Mortona. Savremeni koncept po-

Adresa autora: prim. dr Dragana Krasić, neuropsihijatar, šef odeljenja dece i adolescentne psihijatrije, Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja, dečja i adoelscentna psihijatrija, KC Niš.

E-mail: drkrasic@yahoo.com

stavlja se u 19. veku od strane Gulla (1893) i Lasagwa (1893), kada se govori se o epidemiji poremećaja ishrane. Boluje od anoreksije ukupno 5%, što znači da od 100 mladih osoba 5 boluje od ove bolesti. Prema izveštajima Kraljevskog psihijatrijskog koledža, oko 60 000 mladih u Velikoj Britaniji pati od nekog oblika poremećaja ishrane. Svaka četvrta žena mlađa od 35 godina ima problem sa nekim poremećajem u ishrani, a 1% onih od 15-30 godina boluje od anoreksije.³

Anoreksija je istovremeno bolest i tela i duha, uslovljena biološkim, psihološkim i socijalnim faktorima, čija kombinatorika dovodi do ispoljavanja bolesti. Faktori koji dovode do bolesti, mogu se podeliti na predhodeće, faktore neposrednog pokretanja (okidajuće) i održavajuće faktore.

Kliničku sliku bolesti čine simptomi: strah od debljine i hrane, poremećaj percepcije telesne šeme, stalne misli o smanjenju telesne težine, amenoreja (izostanak menstrualnog ciklusa).

Osobe koje boluju od ove bolesti u početku su euforične, veoma zadovoljne sobom, potom kako ideja o mršavom telu opstaje i jača, postaju tiše, povučnije, razdražljivije, emocionalno nestabilne, manje efikasne i manje zainteresovane, sa sve nižom socijalnom aktivnošću, ali i sa sve intenzivnijom željom za mršavošću, kojom održavaju privid psihičke kontrole koja im nedostaje. Strah od debljine i hrane postepeno narasta, ponašanje postaje bizarnije, samonametnuta pravila funkcionisanja preuzimaju dominaciju u ponašanju. Vidljivi su telesni simptomi: bleđa, suva koža, kahektični izgled, često otečeni ekstremiteti, poremećaj srčanog ritma, pojava lanugo dlaka na koži, hipotermija, izostanak sekundarnih seksualnih karakteristika, sniženje libida u okviru simptomatskog hipogonadizma. Život sa anoreksijom nervozom je život pod stresom, traumatičan, iscrpljujuć, depresivan.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, laboratorijskih pokazatelja (anemija, hipoproteinemija, metaboločka alkalozna, povećanje azotnih materija, hipoglikemija, hipokalijemija, hipokalcemija), kao i hormonskih analiza: niži nivo estrogena, povišen nivo kortikostero-

mona, adrenokortikotropnog hormona, kortizola, nizak nivo 3-jod tironina -T3 hormona.

Pokazatelji oporavka su porast telesne težine i uspostavljanje menstrualnog ciklusa.

Promene kod anoreksije nervose mogu imati reverzibilni karakter kako na nivou somatske ćelije tako i na nivou nervne ćelije. Promene na mozgu u anoreksičnih pacijenata uočene su zahvaljujući neuroimidžing metodama u predelu parijetalnog, temporalnog (prednjeg dela cingularnog girusa hipokampalnog područja) i frontalnog korteksa, amigdaloidnog jedra, strijatnog područja, kao i hipotalamusa, što objašnjava simptomatologiju bolesti u sferi mišljenja, emocija, percepcije, i ponašanja. Patofiziološki mehanizmi su na osovini hipotalamo-hipofizno-adrenalnoj, to jest ispoljavaju se, aktivacijom kortikosteroizirajućih hormona, kortikotropina i kortikosteroizirajućih hormona.⁴ Glutamat je najprisutniji neurotransmiter u mozgu odgovoran za učenje, pamćenje i kogniciju. U slučaju povećanog lučenja koje se dešava u situacijama stresa i depresivnog afekta, njegovo dejstvo gubi efekat pospešivanja trofike ćelije, već postaje ekscitotoksičnog dejstva što narušava strukturu ćelije i dovodi do njenog uništenja. Transmitter glutamat vrši i modulaciju aktivnosti dopamina u smislu smanjenja njegove aktivnosti, što se klinički manifestuje padom motivacije, volje, inicijative. Bez aktivnosti glutamatnih transportera, glutamat bi ekscitotoksičnošću ubijao ćelije, kao toksin izazivajući niz biohemijskih kaskada. Glutamat je, u osnovi, odgovoran za neuroplastičnost nervnog tkiva putem neurogeneze, a pojam i pojava neuroplastičnosti je sposobnost mozga da odgovori sopstvenom promenom na različite stimulse. Kod životinja, u regijama zaduženim za učenje i pamćenje, mogu se formirati novi neuroni.^{4,6}

Prikaz slučaja

Devojčica stara 17 godina, upućena je psihijatru nakon hospitalnog lečenja na gastroenterologiji u trajanju od dvadeset dana. Kahektičnog je izgleda, apatoabulične ekspresije depresivnog pacijenta. Na otpusnoj listi evidentirana je uputna dijagnoza: Laesio hepatitis, Hiperbilirubinemija, kao i otpusna dijagnoza: Sy. Gillbert. Bio-

hemijsko-laboratorijski nalazi su sledeći na prijemu: WBC 3.8 x10⁹ L, RBC 3.75x 10¹² L, Hgb 114 g/l, HCT 34 l, GLY 4.0 mmol/l, TBIL 50.0 umol/l, AST 16 U/L, ALT 8 U/L, a na otpustu su sledeći rezultati: WBC 3.9x 10⁹ L, RBC 3.7x 10¹²L, Hgb 34 g/l, GLY 3.9 mmol/l, TBIL 34.2 umol/l, AST 19 U/L, ALT 9 U/L. Na prvom pregledu psihijatra zabeležena je niska telesna težina 42 kg, telesna visina 178 cm, BMI 13.0 kg/m². Gubitak telesne težine od 25 kg u periodu od prethodnih šest meseci, sa gubitkom menstrualnog ciklusa, strahom od debljine i hrane, opsesijom o daljem smanjenju težine, koju prati sve intenzivnije izbegavanje hrane. Početno osećanje moći zbog smanjenja težine, dobijeno anamnestički, postepeno se smenjivalo depresivnošću i bezvoljnošću. Prisutne promene ponašanja tipa socijalnog povlačenja, izbegavanja komunikacije.

Lečenje devojčice započeto je visokoenergetskim preperatima i medikamentnom terapijom uz prethodno neophodno adekvatno uspostavljanje empatskog saveza terapeuta i pacijenta. Od medikamenata uveden atipični neuroleptik u kratkom vremenskom periodu do mesec dana, sa paralelnom individualnom psihoterapijom i porodičnom terapijom. Potom uključen i antidepresiv, koji je ordiniran narednih godinu dana. Četiri meseci od početka lečenja uspostavljena je dogovorna, ciljna težina od 57 kg, granični BMI 18 kg/m². Sa nadoknadom telesne težine reduju se znaci anemije, ali je i dalje ostao prisutan granični nivo bele krvne loze. Adolescentkinja praćena od strane imunologa i hematologa.

Nivo hormona izmeren na početku lečenja ogleđa se u niskim vrednostima sledećih hormona: FSH 6.0 U/l, LH 8.1 U/l, estradiol 5.9 pg/ml, progesteron 1.0 nmol/l. Vrednosti kortizola visoke, 864.0 nmol/l povišene. Nivo hormona koji je načinjen nakon uspostavljanja menstrualnog ciklusa (četiri meseca nakon započete terapije) je sledeći: FSH 7.0 U/l, LH 4.1 U/l, estradiol 39.0 pg/ml, kortizol 413.0 nmol/l.

Psiho test je rađen nedelju dana nakon prvog pregleda. Primenjene su sledeće tehnike: psihodijagnostički intervju, Vekslerova (Wechsler)

skala za procenu inteligencije za decu (Wechsler Intelligence Scale for Children-WISC), slobodan crtež, crtež porodice, test Ego-percepcije. Izmerene su vrednosti nivoa prosečne inteligencije, sa padom efikasnosti u okviru asocijativno-apstraktnog misaonog koncepta. Pažnja je kratka, distraktibilna, u okviru pada opšte koncentracije. Visoka samokontrola sa anoreksičnim stilom učenja. Karakteristike ličnosti se svode na depresivni aspekt koji se i potvrđuje visokim parametrima na skalama D (depresija) i Pt (psiastenija) u okviru Minnesota multifazični inventar ličnosti upitnika (MMPI). Tipični su pad volje, pasivizacija, amotivacija. Ličnost obeležava afekt depresivnog kvaliteta, niske modulacije raspoloženja, nesigurnost, neadaptibilnost, sklonost potiskivanju, zatvaranju, povlačenju, disimulaciji, pasivnom biheviornom stavu sa pasivnim ekspresijama agresije. Projektivne tehnike ukazuju na regresiju i infantilno ponašanje kojim odbija da odraste.

Psihološko testiranje obavljeno godinu dana kasnije sa istim ranije navedenim primenjenim tehnikama, ukazuje na bolju efikasnost u okvirima intelektualnog funkcionisanja, znatno nižim parametrima na skalama D (depresija) i Pt (psiastenija) u okviru Minnesota multifazični inventar ličnosti (MMPI) upitnika. Ličnost je afektivno stabilnija, sa prisutnim pratećim osećanjem nesigurnosti, uz potrebu za prikazivanjem u što boljem svetlu, dobrim naporima pažnje, dobrom emocionalnom i socijalnom efikasnošću.

U cilju dijagnostike načinjen je NMR (Avanto, Siemens 1,5 Tesla) mozga u dva navrata. Urađeno snimanje NMR mozga u vreme niskog BMI prikazuje izraženu kortikalnu atrofiju. NMR mozga načinjen u vreme kada je BMI u normalnoj vrednosti, pokazuje da nema patoloških promena na mozgu, bez reduktivnih promena.

Sa uspostavljanjem telesne težine postepeno se redukuje kognitivni deo simptoma anoreksije. Potom u daljem toku dolazi do postepene redukcije emocionalno-afektivnih i raspoložajnih simptoma.

Diskusija

Evidentiranje atrofičnih promena na mozgu pacijenata obolelih od anoreksije opisano je i verifikovano neuroimaging metodama. Uočena je i reverzibilnost atrofičnih promena, što je ukazalo na potrebu objašnjenja ovih zbivanja. Rana dijagnostika i terapijsko delovanje su bitni upravo zbog bržeg izlječenja i sprečavanja definitivnih oštećenja mozga.

U osnovi reverzibilnosti atrofičnih promena mozga stoji neuroplastičnost.

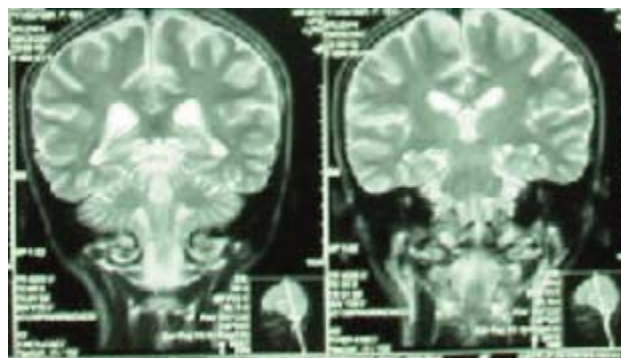
Neuroplastičnost se ostvaruje putem vaskulogeneze, simpatogeneze i neurogeneze. Glutamat omogućava neurogenezu. Najveća količina glutamata se nalazi u cerebralnom korteksu, hipokampusu, amigdalama, talamusu.^{4,5} Kod pacijenata sa depresijom, koja inače prati anoreksiju, narušava se neuroplastičnost, zbog povećanja glutamata i kortizola i dolazi do strukturalnih promena u regijama CNS koje su odgovorne za regulaciju emocija.^{4,6}

U kliničkom ispoljavanju anoreksije imamo kognitivne, emotivne i ponašajne smetnje, što bi upućivalo na određena anatomo-patofiziološka zbivanja u određenim oblastima limbičkog sistema i kore velikog mozga. Odricanje od hrane je lišavanje zadovoljstva, ali vremenom poprma nivo stresa upravo zbog egzistencijalne uloge hrane za čoveka.

Kontinuirano izlaganje kortizolu, do čega dolazi tokom perioda hroničnog stresa, može dovesti do propadanja i umiranja neurona hipokampusa, što je utvrđeno kod eksperimentalnih životinja. Analize mozгова ljudi sa posttraumatskim stresnim poremećajem pokazale su smanjenu zapreminu hipokampusa.^{5,6} Takano i saradnici su pronašli hipoperfuziju u medijalnom prefrontalnom korteksu i prednjem cingulumu, kao i hipoperfuziju u talamusu i amigdala-hipokampus kompleksu^{5,6}, dok su Rastam i saradnici pronašli temporo-parietalnu i orbito-frontalnu hipoperfuziju kod subjekata obolelih i oporavljenih od anoreksije.⁷

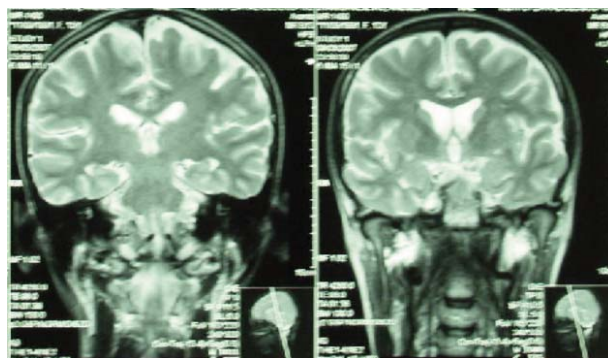
Opisano je da pacijenti oboleli od anoreksije imaju uvećane komore i proširene sulkuse.^{7,8} Na snimcima NMR-a urađenih u prvom navratu opisane su promene atrofičnog izgleda sa prošir-

renjem moždanih sulkusa, definisane kao izražena kortikalna atrofija (Slika 1). U periodu NMR snimanja mozga, kada je evidentirana izražena kortikalna atrofija, u kliničkoj slici su ispoljeni simptomi emocionalne, kognitivne, voljne i ponašajne neefikasnosti i bradipsihičnosti, te pad asocijativno-apstraktnog misaonog funkcionisanja, apato-abulična ekspresija, depresivni afekat.



Slika 1. Atrofične promene mozga na NMR snimku

Kurouglu i saradnici su imali dva obolela subjekta od anoreksije sa bilateralnom hipoperfuzijom u frontalnim, temporalnim i parijetalnim regionima, koji su se normalizovali nakon 3 meseca remisije.⁸⁻¹⁰ U našem slučaju ponovljeno snimanje ukazuje na restituciju koja se desila u periodu od sedam meseci (Slika 2). Evidentirano je da je telesni oporavak pacijentkinje bio praćen psihičkim oporavkom, na šta ukazuju i rezultati hormona.



Slika 2. NMR mozga bez redukcije moždane mase

Pacijentkinja je na početku dispanzerskog praćenja imala biohemijske i kliničke parametre anemije i leukopenije, koji se prate od strane hematologa i imunologa. Hormonske analize ukazuju na nizak nivo polnih hormona, uz visok nivo kortizola na početku lečenja. Evidentiran je

pad kortizola u periodu kada dolazi do somatskog oporavka i povlačenja anoreksične simptomatologije. Pad nivoa hormona na nivou-hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine je indirektni pokazatelj pada nivoa stresa. Smatramo da dužina izlaganja glutamatom nije bila dovoljna da bi osporila neurogenezu i onemogućila reverzibilnost promena nervne ćelije, odnosno odvijanje plastičnosti neurona.

Sumarno, sve kompjuterizovane tomografske studije su pokazale temporalne promene, a takođe frontalne i parijetalne promene. One ukazuju da regije mozga uključene u modulaciju raspoloženja, kognicije, kontrole impulsa i donošenja odluka mogu biti izmenjene kod anoreksije. Step en izmenjenosti je u korelaciji sa izraženošću kliničkih simptoma.¹⁰

Postojeća ispitivanja ukazuju na zbivanja u delovima mozga koja odgovaraju simptomatologiji i održavaju u uverenju da su istraživanja u ovom pravcu opravdana, utoliko više što klinička simptomatologija korelira sa promenama na mozgu i oporavak sa povlačenjem reduktivnih promena^{8, 11, 12}, što potvrđuje tok bolesti i lečenja našeg pacijenta.

Izmenjenost bočnog dela okcipitalnog režnja, koji se još zove „ekstrastrijatna-bodi area“ je funkcionalno odgovoran za simptome anoreksije kao što su izmena percepcije telesne šeme i kognitivna opsesivna simptomatologija. Prostor strijatuma i frontalne kore (fronto-strijalna oblast), koji čini takozvani self-control sistem, ne funkcioniše u anoreksiji.¹³ Anoreksični pacijenti ispoljavaju problem kontrole nad svojim psihičkim životom, koji pokušavaju da regulišu eksternim fokusom, u ovom slučaju hranom. Otuda imamo najpre odricanja od hrane do postizanja željenih rezultata, a potom brza nadoknada težine, upravo zbog nemogućnosti održavanja umerenosti, odnosno kontrole.

Svezj i saradnici su pronašli samo redukciju ukupne bele mase, ali ne i sive mase, kod obolelih od anoreksije nervoze sa relativno niskom telesnom težinom. Unakrsna studija magnetnih rezonanci otkrila je normalne zapremine moždanog tkiva nakon dugotrajnog oporavka pacijenta sa anoreksijom nervozom koji su bili nešto

manje zahvaćeni bolešću i čija je bolest kraće trajala. Težina anoreksije je bila jedina klinička varijabla koja je korelirala sa sadržajem sive mase segmenta prednjeg cingularnog korteksa.^{14,15}

Smatra se da težina bolesti i dužina trajanja određuju progresiju i reverzibilnost reduktivnih promena. Prikaz slučaja je ilustracija neuroplastičnosti, i govori o velikom značaju ranog detektovanja ove bolesti i njenom politerapijskom lečenju, koje dovodi do pozitivnog ishoda i adekvatne psiho-socijalne rehabilitacije mlade osobe.

Literatura

1. World Health Organisation, The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Geneva: WHO; 1992.
2. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed (DSM-IV). Washington DC. American Psychiatric Association. 2000.
3. Jurčić Z, Juran A, Žaja-Franulović O. Poremećaji u jedenju u adolescenata: 15 godina kasnije. *Pediatr. Croat.* 2000; 42 (supl 3): 135.
4. Milovanovic D, Jankovic S. Osnovi glutamatergičke transmisije. *Vojnosanitetski Pregled.* 2004; vol 1, 61(1), 59-64.
5. Toševski J, Sazdanović P, Živanović I, Stanković M, Jeremić D. Neuroanatomska i funkcionalna osnova anksioznosti. U: Mihajlo M. Pantović, *Neuronauke*, u susret novom veku. Medicinski fakultet Kragujevac, 2006.
6. Jean-Pierre O, Jean Paul M, Jorge Alberto Costa e Silva. Neuroplasticity, a new approach to the pathophysiology of depression. 2004; Science Press Ltd
7. Takano A, Shiga T, Kitagawa N, Koyama T, Katoh C, Tsucamoto E et al. *Psychiatry Research Neuroimaging.* 2001; 107 (1) Jul 2001, 45-507.
8. Mühlau ZM, Gaser C, Ilg R, Conrad B, Leibl C, Cebulla M et al. Gray Matter Decrease of the Anterior Cingulate Cortex in Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry.* 2007; 164:1850-189.
9. Kaye W, Berrettini H, Gwirtsman E, Chretien M, Gold W. Brain lesions and eating disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76:852-893.
10. Barbarichl N, Kayel W, Jimerson D. Neurotransmitter and Imaging Studies in Anorexia Nervosa: New Targets for Treatment, *Current Drug Targets – CNS&Neurological Disorders.* 2003; 2: 61-72.
11. Castro-Fornieles J, Bargallo N, Lazaro L, Andres S, Falkon C. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2007 ; 164(12):1850-7.
12. Uher R, Treasure J. Brain lesions and eating disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76:852-85725.

13. Suchan B, Busch M, Schulte D, Gronermeyer D, Herpertz S. Reduction of gray matter density in the extrastriate body area in women with anorexia nervosa. *Behav Brain Res.* 2010; 5;206(1):63-66.
14. Swayze V, Andersen E, Andreasen C, Arndt S, Sato Y. Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *Int J Eat Disord* 2003; 33:33-44.
15. Zastrow A, Kaiser S, Stippich C, Walther S, Hercog W. Neutral correlates of impaired cognitive-behavioral flexibility in anorexia nervosa. 2009 May; *Am J Psychiatry.* 166(5):608-167-63.

REHABILITACIJA I RESOCIALIZACIJ NARKOMANA

Goran Tojaga

Odeljenje dnevne psihijatrijske bolnice, Psihijatrijska služba, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Nakon detoksikacije i višenedeljne terapije blokatorima ili metdonom, lečeni narkoman se suočava sa mnoštvom problema proisteklim iz višegodišnjeg socijalnog otudjenja.

To potencira potrebu i prioritet rane socijalne rehabilitacije čiji je osnovni cilj rekonstrukcija i restitucija narkomanijom izmenjene ličnosti zavisnika, a radi njenog što bržeg i celishodnijeg povratka u zajednicu.

Socijalna rehabilitacija i resocijalizacija narkomana se odnosi na dalji oporavak u delu vraćanja privremeno izgubljenih psihičkih i socijalnih veština i uspostavljenja zdravih inter personalnih relacija u užem i širem okruženju, a radi bržeg i celishodnijeg povratka adikcijom kompromitovane ličnosti u zajednicu.

Rehabilitacija i resocijalizacija narkomana odvija se kroz različite vidove psihosocijalnog angažmana stručnjaka volontera (iz redova izlečenih narkomana) i zajednice u celini u pravcu osnaživanja prisutnih radnih i socijalnih potencijala, kao i podrške u inplementaciji zdravijih obrazaca funkcionisanja kroz usvajanja novih i adaptibilnijih modela ponašanja funkcionisanja.

To su dugotrajni procesi koji uključuju angažman cele zajednice po principu socijalne mreže sa osnovnim ciljem davanja što manjeg prostora manipulacijama, kao i podršci u procesu destigmatizacije i dezalijancije kompromitovane ličnosti zavisnika.

Ključne reči: narkomanija, adikcija, socijalna rehabilitacija, resocijalizacija, stigmatizacija, alijenacija, inplementacija, adaptibilni modeli, socijalna mreža

SUMMARY

Drug addicts after detoxification and many weeks of therapy with blockers or methonas, are confronted with a multitude of problems arising from years of social misery

This potency has necessitated the emergence of the priority of early social rehabilitation, which is the main goal of reconstruction and restitution by the addiction of altered drug addiction, for the sake of making it as quick and quicker returns to the community.

Social rehabilitation and resocialization of drug addicts is due to a further recovery in the return of temporarily lost mental and social skills and the establishment of healthy interpersonal relations in a wider and wider environment, and the work of a quick and quickgoing ward by the addition of compromised individuals to the community.

Rehabilitation and resocialization of drug addicts takes place through various forms of psychosocial engagement of volunteer experts (from redundant drug addicts) and communities in the field of empowerment of existing working and social potentials, as well as support in the implementation of healthier forms of functioning through the adoption of new and more adaptive models of functioning behav

These are long-term processes involving angazm entire communities according to the social network principle, with the basic aim of giving as little space as possible manipulations as well as support in the process of destigmatization and disassociation of compromised licenses of addicts.

Key words: narcomania, adication, social rehabilitation, resocialization, stigmatization, allienation implementation, adaptive models, social network

Uvod

Izgubljen u lavirintu zavisnosti, napušten od svih, dezorjentisan, usko fokusiran do nedavno, u svom adiktivnom autizmu, isključivo na zadovoljenje svog cravinga, lečeni narkoman se nakon detoksikacije i višenedeljne terapije blokatorima ili metdonom, suočava sa mnoštvom problema proisteklim iz višegodišnjeg socijalnog otudjenja.

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

To potencira prioritet rane socijalne rehabilitacije čiji je osnovni cilj rekonstrukcija i restitucija narkomanijom izmenjene ličnosti, a radi njenog što bržeg i celishodnijeg povratka u zajednicu.

Razvoj zdravih mehanizmima adaptacije (sублиmacija) inplantiranih višemesečnim, psihosocijaterapijskim radom u okviru terapijskih zajednica odeljenja, velikih i malih psihosocijoterapijskih grupa jedan je od najuspešnijih načina željenih postignuća.



Tako se od ranijeg socijalno duhovnog slepila i adiktivnog balasta kompromitovana i stigmatizirana ličnost narkomana vraća sada mnogo permissivnijem i benevolentnijem svetu realnosti i svakodnevice, uspostavivši tu novu psihosocijalnu ravnotežu i pronasavši svoj duhovni balans.



Terapijske zajednica u ovoj priči kao univerzalni i jedini medicinski priznati model sociotepijskog lečenja predstavlja, ključni faktor u realizaciji gore pomenutih ciljeva.



Ona je duboko implantirana u niz funkcionalno organizacionih jedinica u okviru sekundarne i tercijalne prevencije od specijalizovanih odeljenja za bolesti zavisnosti, dnevnih bolnica, preko klubova lečenih zavisnika, niza grupa samopomoći, pa do raznih oblika verskih i ne verskih komuna.

Rehabilitacija



Rehabilitacija predstavlja metodu psiho-fizičke i socijalne pomoći pojedincima sa hendikepom u samostalnom vraćanju izgubljenih sposobnosti da bi se isti uprkos teškoćama mogli aktivno uključiti u život.

Savremeni pristup socijalne rehabilitacije oslanja se na osnaživanje osoba za korišćenje njihovih najboljih kapaciteta i sposobnosti što zahteva timski rad stručnjaka različitog profila, a posebno socijalnih radnika,



Resocijalizacija je planski i sistematski programiran proces korigovanja društveno neprilagođenih stavova, uverenja, sistema vrednosti i asocijalnog ponašanja sa ciljem integrisanja pojedinca sa problemima u ponašanju u društvenu sredinu.

Svaka bolest ili povreda privremeno ili trajno menja čovekov integritet.

Zavisnosti kao problem volje grubo narušava lični integritet i socialne interakcije adiktora sa sredinom.

Između zavisnika i sredine tada dolazi do uspostavljanja posebnih, izmenjenih, patoloških odnosa. Zbog prirode same bolesti adiktor se izdvaja iz porodice i zajednice i otudjujući se od istih što bezuslovno implicira poremećaj ranije izgradjenih odnosa.

Resocijalizacija, podrazumeva niz socioterapijskih metoda, mera i postupaka sa ciljem vraćanja starih zdravih ili uspostavljanja novih pozitivnih odnosa između narkomana i sredine u koju se vraća kao apstinent.



Nakon završene detoksikacione terapije narkoman ostaje u nestabilnoj apstilnenciji zbuđen novim načinom funkcionisanja, sa još uvek krhkom motivacijom ophrljen balastom vlastitih moralnih, socijalnih i ekonomskih problema proisteklim iz njegovog višegodišnjeg neadekvatnog adiktorskog odnosa prema sebi i sredini.

Zatim, pomaganjem pacijentu u obnavljanju pokidanih socijalnih kontakata sa porodicom i zajednicom, kao i učenjem novih zdravih obrazaca funkcionisanja i vraćanje na zdrave životne stilove.

Ciljevi rane rehabilitacije su:

1. rad na negaciji, projekciji i racionalizaciji, a u sklopu prihvatanja vlastite zavisnosti i sveukupnog psihosocijalnog tereta koje ona nosi. Borba protiv svih oblika neadekvatnog adiktornog ponašanja u delu delikvencije, nasilja, trgovine drogama.

2. davanje stručnih saveta iz oblasti (zlo) upotrebe toksičkih preparata, u cilju produbljivanja apstinencijalne motivacije.
3. edukativni rad u oblasti prevencije naknadnih zloupotreba PAS upozoravanjem o opasnosti droga, o rizičnim poslovima i boravak u rizičnim sredinama.
4. obnavljanje porodičnih veza narušenih adiktorskim ponašanjem.
5. ovladavanje kriznim situacijama vezanim za ranu apstinenciju.
6. promovisanje zdravih stilova življenja u delu rekreativnih, okupacionih i radnih aktivnosti.
7. učenje novih veština zdrave socijalne komunikacije.

Ciljevi kasnije rehabilitacije i resocijalizacije

Odnose se na dalji oporavak u delu vraćanja privremeno izgubljenih psihičkih i socijalnih veština i uspostavljanja zdravih interesonalnih relacija u užem i širem okruženju i konačnoj socijalnoj inkorporaciji.

1. Obučavanje raznim specijalnostima i prikladnim zanatima, kao i aktivno i savesno bavljenje ranijom profesijom sa ciljem socijalne adaptacije i inkorporacije.
2. Učenje novih veština zdrave socijalne komunikacije u porodici i široj zajednici kroz:
 - Uglavnom postoje dve grupe komuna u zavisnosti od principa i bazičnih tehnika na kojima se zasniva njihov program, a to su verske (hrišćanske i nehrišćanske) komune i one koje koriste više psihološko-sociološke tehnike i metode.
 - Zatim, ima onih koje koriste reletivno dobro strukturisane medicinske i sociopsihološke modele i programe, i komune po principu samoorganizovanja.

Uspešnost lečenje je individualna i u mnogome zavisi od poteba adiktora, kao i stepene njegove kvalitativne i kvantitativne alijenacije, pa će nekima odgovarati medicinski model, a dugim model u crnoj reci.

I NA KRAJU

Rehabilitacija i resocijalizacija narkomana su dugotrajni vrlo značajni procesi koji se paralelno primenjuju sa različitim ciljevima odmah nakon faze detoksikacije sa osnovnim zadatkom vraćanja izgubljenih psihičkih, fizičkih i socijalnih sposobnosti adiktora, postepenom i progresivnom korekcijom maladaptivnih socijalnih obrazaca ponašanja u delu njegovog socijalnog otudjenja i stigmatizacije sa osnovnim ciljem aktivnog vraćanja i uklapanja u porodicu i širu društvenu zajednicu.

Literatura

1. "Psychosocial Rehabilitation Services". *Mental Health: A Report of the Surgeon General*. Washington, DC: United States Department of Health and Human Services. ISBN 978-0-16-050300-9. OCLC 166315877.
2. Dion, George L.; Anthony, William A. (March 1987). "Research in psychiatric rehabilitation: A review of experimental and quasi-experimental studies". *Rehabilitation Counseling Bulletin*. 30 (3): 177–203. ISSN 0034-3552.
3. "Psychiatric Rehabilitation". MeSH. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Archived from the original on 17 November 2016. Retrieved 17 November 2016.
4. Pratt, Carlos W.; Gill, Kenneth J.; Barrett, Nora M.; Roberts, Melissa M. (2002). *Psychiatric rehabilitation*. San Diego: Academic Press. ISBN 978-0-12-564431-0. OCLC 64627515.
5. Racino, Julie Ann (May 1995), "Personal Assistance Services in the Field of Psychiatric Disabilities", *Personal Assistance Services (PAS): Toward Universal Access to Support (Annotated Bibliography)* (PDF), Washington, DC: National Institute on Disability and Rehabilitation Research (U.S. Department of Education/OSERS), pp. 48–67 (PDF 53–72), ERIC ED-405705
6. Anthony, William A.; Cohen, Mikal; Farkas, Marianne; Gagne, Cheryl (2002). *Psychiatric Rehabilitation* (2nd ed.). Boston, MA: Boston University, Center for Psychiatric Rehabilitation. ISBN 978-1-878512-11-6. OCLC 48958329.
7. Racino (1999). "Psychiatric survivors and the international self-help movement". In Racino, J.A. *Policy, Program Evaluation and Research in Disability: Community Support for All*. London: Haworth Press.
8. Carling, Paul J. (1995). *Return to Community: Building Support Systems for People with Psychiatric Disabilities*. New York: Guilford Press. ISBN 9780898622997. OCLC 30979396.
9. Racino, Julie Ann (2000). *Personnel Preparation in Disability and Community Life: Toward Universal Approaches to Support*. Springfield, IL: Charles C. Thomas. ISBN 9780398070779. OCLC 43913226.
10. Stroul, Beth A. (January 1989). "Community support systems for persons with long-term mental illness: A conceptual framework". *Psychosocial Rehabilitation Journal*. 12 (3): 9–26. doi:10.1037/h0099536. .
11. Chamberlin, Judi (1978). *On Our Own: Patient-controlled Alternatives to the Mental Health System*. New York: Hawthorn Books. ISBN 9780801555237. OCLC 3688638.
12. Howie the Harp (May 1993). "Taking a new approach to independent living". *Hospital & Community Psychiatry*. 44 (5): 413. doi:10.1176/ps.44.5.413. PMID 8509069.
13. Stewart, Lorelee (1992). "PAS for People with Psychiatric Disabilities". In Weissman, Julie; Kennedy, Jae; Litvak, Simi. *Personal Perspectives on Personal Assistance Services* (PDF). Oakland, CA: World Institute on Disability. pp. 67–71 (PDF 75–79).
14. Liberman, R.P. (2008). "Principles and Practice of Psychiatric Rehabilitation". *Recovery from Disability: Manual of Psychiatric Rehabilitation*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. ISBN 978-1-58562-205-4. OCLC 672234137 – via Google Books.
15. Robison AJ, Nestler EJ (November 2011). "Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction". *Nat. Rev. Neurosci.* 12 (11): 623–637. doi: 10.1038/nrn3111. PMC 3272277. PMID 2198919416The treatment of addiction in twentieth-century Britain A Mold - 2008 - researchonline.lshrm.ac.uk
16. Development of a heroin-addiction treatment program: Effect on urban crime RL DuPont, RN Katon - JAMA, 1971 - jamanetwork.com

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 korišćenju literature 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 zagradama. 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, jednodimenzionalno na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diskusija: Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i detaljno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnovu 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 najbitinija 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 odštampane na papiru. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

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.

Prpratno 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

