

ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU



MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

UREĐIVAČKI ODBOR – EDITORIAL BOARD

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK – EDITOR-IN-CHIEF

Prof. dr Đorđe Radak, dopisni član SANU

UREDNIK – EDITOR

Prof. dr Aleksandar Ljubić

SEKRETAR – SECRETARY

Prof. dr Zvezdana Kojić

Članovi – Members:

Akademik Miodrag Ostojić
Akademik Vladimir Kostić
Akademik Vladimir Bumbaširević
Akademik Dragan Micić
Akademik Predrag Peško
Akademik Nebojša Lalić
Prof.dr Lazar Davidović
Prof.dr Gordana Basta-Jovanović
Prof.dr Vesna Bošnjak-Petrović
Prof.dr Tanja Jovanović
Prof.dr Dragan Delić
Prof.dr Laslo Puškaš
Prof.dr Sandra Šipetić-Grujičić
Prof.dr Nada Dimković
Prof.dr Ivanka Marković
Prof.dr Vladimir Trajković
Doc.dr Petar Otašević
Doc.dr Vojislav Parezanović

Članovi odbora iz inostranstva:

Members of the board from foreign countries:

Евгений Иванович Чазов – Rusija, Russia
Николај Романович Палеев – Rusija, Russia
Basil D. Thanopoulos – Grčka, Greece
Nicholas Kastilambros – Grčka, Greece
Александар Аметов – Rusija, Russia
Manuel Serrano – Rios – Španija, Spain
Felipe F. Casanueva – Španija, Spain
Maria Angelica Milgino – Brazil, Brazil
Ralf Ferdinand Basting – Nemačka, Germany
Albert Hofman – Holandija, Nederland
Guido Macchiarelli – Italija, Italy

TEHNIČKI SEKRETAR

Mr Viktorija Joksimović

MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

GODINA 2013.

SADRŽAJ – CONTENTS

VOL. 47. Sveska 3

STREMLJENJA I NOVINE U MEDICINI
ORGANIZACIONI ODBOR 42. SIMPOZIJUMA

MINI SIMPOZIJUM**DOSTIGNUĆA I KONTROVERZE U HIRURGIJI**

KLINIKA ZA NEUROHIRURGIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE - JUČE, DANAS, SUTRA D. Grujić	11
REVIZIONA HIRURGIJA KUKA KOD ODRASLIH Z. Blagojević	11
POVREDA TRAHEJE I BRONHA R. Jaković	12
UROLOŠKA HIRURGIJA – PROŠLOST I BUDUĆNOST Z. Džamić	13
HIRURŠKO LEČENJE PRIMARNOG KARCINOMA ŠTITASTE ŽLJEZDE U CISTI TIREOGLOSNOG KANALA – ISKUSTVO JEDNE USTANOVE R. Džodić	13
HIRURŠKO LEČENJE PARALIZE NERVUS FACIALIS TRANSPOZICIJOM MUSCULUS ORBICULARIS ORIS SA SUPROTNE ZDRAVE STRANE M. Jovanović	14
PRIMENA ULTRAZVUKA U ANESTEZIJI N. Lađević	14
PRISUSTVO SVESTI TOKOM ANESTEZIJE P. Stevanović	15
SAVREMENI PROTOKOLI U LEČENJU SEPSE B. Stefanović, V. Bumbaširević	16
MIKROHIRURŠKE OPERATIVNE TEHNIKE U LEČENJU TEŠKO TRAUMATIZOVANIH EKSTREMITETA M. Bumbaširević	16
LAPAROSKOPSKA HIRURGIJA NADBUBREŽNE ŽLJEZDE I. Paunović	17
TRANSPLANTACIJE BUBREGA U DEČJEM UZRASTU - DESETOGODIŠNJE ISKUSTVO UNIVERZITETSKE DEČJE KLINIKE Z. Krstić	18
SAVREMENI TRETMAN OPERATIVNIH POVREDA ŽUČNIH PUTEVA D. Bilanović	18
HIRURŠKO LEČENJE NEUROENDOKRINIH TUMORA PANKREASA S. Matić, S. Knežević	19
LAPAROSKOPSKA HIRURGIJA BENIGNIH OBOLJENJA GORNJEG DIGESTIVNOG SISTEMA A. Simić, P. Peško	20
PERITONEALNA DISEMINACIJA KAO HIRURŠKI IZAZOV M. Pavlov, D. Kecmanović	20
ZNAČAJ STRAŽAREĆEG LIMFNOG NODUSA ZA RAZVOJ MINIMALNO INVAZIVNE HIRURGIJE KARCINOMA ŽELUCA N. Mitrović, D. Stojanović	21
SAVREMENI TERAPIJSKI MODALITETI I DILEME U ZBRINJAVANJU POVREDA JETRE Z. Lončar	22

ANEURIZMATSKA BOLEST AORTE L. Davidović	22
EVERZIONA KAROTIDNA ENDARTEREKTOMIJA – ISKUSTVO SA 10.000 OPERACIJA Đ. Radak	23
PERKUTANA IMPLATACIJA AORTNE VALVULE P. Milojević	23
TRIDESET GODINA PEDIJATRIJSKE KARDIOHIRURGIJE INSTITUTA ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU MAJKE I DETETA SRBIJE “DR VUKAN ČUPIĆ” M. Stajević	24
HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA NA KUCAJUĆEM SRCU S. Putnik	25

MINI SIMPOZIJUM**FARMAKOLOŠKA I NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA GOJAZNOSTI I ŠEĆERNE BOLESTI**

FIZIČKA AKTIVNOST U PREVENCIJI I TERAPIJI HRONIČNIH NEZARAZNIH OBOLJENJA - OSNOVNI POJMOVI S. Mazić	26
SAVREMENA FARMAKOTERAPIJA TIPA 2 DIJABETESA N. M. Lalić	27
MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA GOJAZNOSTI – NOVE MOGUĆNOSTI D. Micić	27
NON-PHARMACOLOGICAL THERAPY OF OBESITY AND DIABETES TYPE 2: ARE WE ON THE RIGHT TRACK? M. Halle	28

MINI SIMPOZIJUM**ŠTA JE OBELEŽILO NEUROLOGIJU U PROTEKLOJ DECENIJI**

TIHI NEPRIJATELJ IZ POZADINE: BOLEST MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA N. Čovičković Šternić	29
AKUTNI MOŽDANI UDAR JE BOLEST KOJA SE LEČI! Lj. Beslač Bumbaširević	29
KOGNITIVNO-BIHEJVIORALNI ASPEKTI U NEURODEGENERATIVNIM OBOLJENJIMA: LUKSUZ ILI NUŽNOST? E. Stefanova	30
BOLESTI NEVOLJNIH POKRETA: POGLED IZ PROŠLOSTI U SADAŠNJOST M. Svetel	31
NEUROGENETIKA U PROTEKLIH 20 GODINA: PUT OD LABORATORIJE DO KLINIČKE PRAKSE I. Novaković	31
U CENTRU EPILEPSIJE N. Vojvodić	32
DIJAGNOSTIKA I LEČENJE STEČENE AUTOIMUNEMIJASTENIJE GRAVIS – GDE SMO NAKON 30 GODINA? D. Lavrić	32
POLINEUROPATIJE – TAMO GDE TEORIJA POSTAJE PRAKSA Z. Stević	33
KONCEPT PATOGENEZE MULTIPLE SKLEROZE: NOVA SAZNANJA I BUDUĆI IZAZOVI J. Drulović	33
NEUROEPIDEMIOLOGIJA OD PRINCIPA DO PRAKSE: GDE SMO, KUDA STREMIMO? T. Pekmezović	34

MINI SIMPOZIJUM**SAVREMENI PRISTUP GERIJATRIJSKOM PACIJENTU**

STRUČNI I NAUČNI DOPRINOS PROF. DR PETRA KOROLIJE RAZVOJU GERIJATRIJSKE MISLI I PRAKSE U SRBIJI	35
D. Milošević, N. Despotović, P. Erceg, M. Davidović	
PROMENE U ĆELIJI U PROCESU STARENJA	35
Ž. Milićević	
SPECIFIČNOSTI GERIJATRIJSKOG PACIJENTA	36
M. Davidović, P. Erceg, N. Despotović, D. Milošević	
IMA LI ETIČKIH DILEMA U LEČENJU OTKAZIVANJA BUBREGA U STARIH?	36
N. Dimković	
NOVINE U LEČENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U STARIH	37
S. Dimković	
PRIMENA NOVIH MOLEKULA U TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI U STARIH	38
T. Beljić Živković	
JATROGENEZA U KLINIČKOJ GERIJATRIJSKOJ PRAKSI	38
P. Erceg, N. Despotović, M. Davidović, D. Milošević	
SVEOBUHVAATNOST PROCENE SOCIJALNOG, FUNKCIONALNOG I ZDRAVSTVENOG STATUSA STARIH	39
N. Despotović, P. Erceg, M. Davidović, D. Milošević	

MINI SIMPOZIJUM**BOLESTI DIGESTIVNOG SISTEMA I JETRE U GOJAZNOSTI – ZNAČAJNE VEZE ILI SLUČAJNE UDRUŽENOSTI?**

CREVNA MIKROFLORA U GOJAZNOSTI	40
T. Milosavljević	
OD INFLAMACIJE DO NEOPLAZIJE U DIGESTIVNOM TRAKTU GOJAZNIH OSOBA	40
A. Sokić Milutinović	
GOJAZNOST: OD REFLUKSNOG EZOFAGITISA, PREKO BARETOVE MUKOZE DO KARCINOMA JEDNJAKA	41
D. Popović	
KOLOREKTALNI KARCINOM I GOJAZNOST	42
M. Krstić	
STEATOZA JETRE I NEALKOHOLNI STEATOHEPATITIS – IZAZOVI DIJAGNOSTIKE I LEČENJA	43
T. Alempijević	
TRANSPLANTACIJA JETRE KOD GOJAZNIH – RIZICI, OGRANIČENJA I PREŽIVLJAVANJE	43
Đ. Čulafić	
DIJAGNOSTIČKA I TERAPIJSKA ENDOSKOPIJA KOD GOJAZNIH OSOBA	44
I. Jovanović	

MINI SIMPOZIJUM**HIV I PRIDRUŽENE INFEKCIJE**

PROGNOZA HRONIČNOG HEPATITISA B KOD PACIJENATA SA HBV MONOINFEKCIJOM U POREĐENJU SA HIV/HBV KOINFEKCIJOM	45
Đ. Jevtović, D. Salemović, J. Nikolić, J. Ranin, G. Dragović	
MOLEKULARNA EPIDEMIOLOGIJA VIRUSA HEPATITISA C KOD KOINFEKCIJE VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE TIP 1 U SRBIJI	45
I. Pešić Pavlović, M. Stanojević, D. Salemović, J. Ranin, S. Žerjav, Đ. Jevtović	
UTICAJ CIROZE JETRE NA KONCENTRACIJE NEVIRAPINA U PLAZMI KOD PACIJENATA SA HIV/HCV KOINFEKCIJOM	46
G. Dragović, Đ. Jevtović, C. Smith, M. Youle, D. Back	
HUMANI PAPILOMA VIRUSI I HIV INFEKCIJA	47
A. Knežević	

TUBERKULOZA I HIV INFEKCIJA U ERI VISOKO AKTIVNE ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE J. Nikolić, D. Salemović, J. Ranin, Đ. Jevtović	47
 MINI SIMPOZIJUM	
STARE PATOFORENZIČKE DILEME I MOGUĆI NOVI ODGOVORI	
TROMBNA EMBOLIJA PLUĆA POSLE PUTOVANJA AVIONOM: DVA PRIKAZA SLUČAJA, PREGLED LITERATURE I SUDSKOMEDICINSKE IMPLIKACIJE V. Popović	48
SUDSKOMEDICINSKI ASPEKTI TROVANJA VODOM: PRIKAZ ČETIRI SLUČAJA I PREGLED LITERATURE B. Radnić	48
UBISTVA DECE NA TERITORIJI BEOGRADA S. Savić	49
EFEKTI NOVOG REPUBLIČKOG ZAKONA O SAOBRAĆAJU NA UPRAVLJANJE PUTNIČKIM VOZILIMA POD DEJSTVOM ALKOHOLA V. Lukić	49
ETIČKA I PRAVNA RAZMATRANJA ŠTRAJKA GLAĐU ZATVORENIKA U SRBIJI Đ. Alempijević	50
DA LI HEMIJSKA ANALIZA ZUBNIH ISPUNA MOŽE BITI OD KORISTI U ODREĐIVANJU VREMENA SMRTI I IDENTIFIKACIJI SKELETNIH OSTATAKA? D. Đonić	50
SAMOUBILAČKE USTRELINJE GLAVE – LOKALIZACIJA ULAZNE RANE I SMER KRETANJA PROJEKTILA KOD DESNORUKIH I LEVORUKIH V. Živković	51
ODREĐIVANJE VREMENA SMRTI NA OSNOVU KONCENTRACIJE JONA KALIJUMA U TEČNOSTI STAKLASTOG TELA: DA LI PONOVLJENO UZORKOVANJE DAJE PRECIZNIJE REZULTATE? Z. Mihailović	51
ZNAK SVEŠNJIKOVA KAO POTENCIJALNI POKAZATELJ UTOPLJENJA KOD POSTMORTALNO PROMENJENIH TELA IZ VODE S. Nikolić	52
 MINI SIMPOZIJUM	
PENILNA REKONSTRUKTIVNA HIRURGIJA	
UROĐENE ANOMALIJE PENISA I NAČINI KOREKCIJE N. Đaković	53
INTERSEKSUALNA STANJA ILI POREMEĆAJI U DIFERENCIJACIJI POLA Z. Krstić	53
PEJRONIJEVA BOLEST – HIRURGIJA IZAZOVA V. Kojović	54
MODALITETI HIRURŠKOG LEČENJA UVEĆANJA PENISA M. Bižić	55
EREKTILNA DISFUNKCIJA I ULOGA PENILNIH PROTEZA A. Kadioglu	55
MIKROHIRURŠKE PROCEDURE ZA FALOPLASTIKU S. Monstrey	56
 90 GODINA INSTITUTA ZA HEMIJU U MEDICINI MEDICINSKOG FAKULTETA U BEOGRADU	
HEMIJA U MEDICINI - NEKAD I SAD B. Radosavljević, D. Krstić	57
MAGNEZIJUM I ZDRAVLJE B. Radosavljević	58

INHIBITORI ATPaza: FARMAKOLOGIJA I TOKSIKOLOGIJA D. Krstić, M. Čolović, N. Avramović, V. Vasić	59
MOGUĆNOSTI GENSKE TERAPIJE POREMEĆAJA PROMERA PROTEINA U PRIMARNOJ HIPEROKSALURIJI: ŠTA MOŽEMO NAUČITI OD EVOLUCIJE? N. Tomić	60
LAKTAT DEHIDROGENAZA, KATALAZA I SUPEROKSID DISMUTAZA U TKIVU PACIJENTKINJA SA TUMOROM DOJKE – KORELACIJA SA MAMOGRAFSKIM NALAZIMA S. Radenković, G. Konjević, K. Gopčević	61
MATRIKS METALOPROTEINAZE -2 I -9 I POKAZATELJI OKSIDATIVNOG STRESA U ODABRANIM PATOLOGIJAMA B. Rovčanin, D. Kekić, S. Radenković, V. Dragutinović, K. Gopčević	61
BIOANALITIČKE METODE ZA EVALUACIJU TOKSIČNOSTI ORGANOFOSFATNIH INSEKTICIDA I NJIHOVIH DEGRADACIONIH PROIZVODA M. Čolović, V. Vasić, D. Krstić	62
ISPITIVANJE TOKSIČNIH EFEKATA POLIOKSOMETALATA SA POTENCIJALNIM ANTITUMORSKIM OSOBINAMA N. Avramović, M. Čolović, N. Bošnjaković Pavlović, I. Holclajtner Antunović, V. Vasić, D. Krstić	63
MINI SIMPOZIJUM	
MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP ISPITIVANJU I LEČENJU DISPNEJE	
DISPNEJA U PLUĆNIM BOLESTIMA B. Milenković	65
DISPNEJA KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM SRČANOM INSUFICIJENCIJOM P. Seferović	65
AKUTNA DISPNEJA – KLINIČKI PRISTUP BOLESNIKU U HITNOJ SLUŽBI D. Jovanović	66
PANIČNI POREMEĆAJI I DISPNEJA M. Latas	67
MINI SIMPOZIJUM	
ZNAČAJ GENETSKIH ČINILACA U ISPOLJAVANJU I TOKU PLUĆNIH BOLESTI	
UTICAJ GENOTIPA EGFR NA IZBOR TERAPIJE I ISHOD KARCINOMA PLUĆA D. Jovanović	68
FENOTIP HRONIČNE OPSTRUKCIJSKE BOLESTI PLUĆA M. Mitić Milikić	68
GENETSKI ASPEKT HRONIČNE OPSTRUKCIJSKE BOLESTI PLUĆA Lj. Nagorni Obradović	69
SAVREMENI POGLED NA GENETIKU BRONHIJALNE ASTME B. Milenković	70
FAKTORI GENETSKE PREDISPOZICIJE ZA TUBERKULOZU V. Škodrić Trifunović, S. Pavlović, I. Buha, A. Blanka, T. Adžić Vukićević, M. Kontić	70
FAMILIJARNA POJAVA ARTERIJSKE PLUĆNE HIPERTENZIJE S. Radovanović	71
CISTIČNA FIBROZA I BRONHIEKTAZIJE P. Minić	72
GENETIKA SARKOIDOZE I RETKIH BOLESTI PLUĆA D. Pešut	72
PERSPEKTIVA I ZNAČAJ BUDUĆIH ISTRAŽIVANJA U GENETICI PLUĆNIH BOLESTI M. Kontić	73
PRISUSTVO LUPUS ERYTHEMATOSUS ĆELIJA U PEDIJATRIJSKIM BRONHOALVEOLARNIM LAVATIMA: MOGUĆA MANIFESTACIJA RANOG RADIOADAPTIVNOG ODGOVORA U RADIJACIONOM ALVEOLITISU S. Žunić	74

MINI SIMPOZIJUM**SAVREMENI PRISTUP HIRURŠKOM LEČENJU PRIMARNOG KARCINOMA PLUĆA**

RADIOLOŠKE METODE PROCENE LOKALNE PROŠIRENOSTI MALIGNNE BOLESTI – STANDARDNA RADIOGRAFSKA OBRADA, SKENER I MAGNETNA REZONANCA R. Stević	75
POZITRONSKA EMISIONA TOMOGRAFIJA U PROCENI PROŠIRENOSTI KARCINOMA PLUĆA D. Šobić Šaranović	75
BRONHOSKOPIJA U DIJAGNOSTICI KARCINOMA PLUĆA S. Popević	76
PERKUTANA BIOPSIJA POD ULTRAZVUKOM U DIJAGNOSTICI KARCINOMA PLUĆA M. Savić	76
PROCENA PREOPERATIVNOG RIZIKA KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA M. Ercegovac	77
PROGNOСТИČKI ZNAČAJ PLEURALNOG IZLIVA KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA D. Moskovljević	78
PROŠIRENE RESEKCIJE KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA D. Subotić	78
SPECIFIČNOSTI PREOPERATIVNE PRIPREME I POSTOPERATIVNE REHABILITACIJE PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA I HOBP N. Mujović	79
ADJUVANTNA I NEOADJUVANTNA TERAPIJA PRIMARNOG KARCINOMA PLUĆA D. Jovanović, D. Marić, M. Kontić	80

STREMLJENJA I NOVINE U MEDICINI
ORGANIZACIONI ODBOR 42. SIMPOZIJUMA

Prof. dr Đuro Macut, predsednik

Prof. dr Miloš Bjelović

Prof. dr Kristina Gopčević

Prof. dr Dragana Matanović

Prof. dr Predrag Minić

Prof. dr Tatjana Radosavljević

Prof. dr Olivera Stanojlović

Prof. dr Zoran Džamić

Doc. dr Jelena Sopta

Tehnički sekretar

Mr Viktorija Joksimović

MINI SIMPOZIJUM

DOSTIGNUĆA I KONTROVERZE U HIRURGIJI

Klinika za neurohirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

KLINIKA ZA NEUROHIRURGIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE - JUČE, DANAS, SUTRA

D. Grujičić

Osnivanje Klinike za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije, a samim tim i neurohirurgije u Srbiji vezuje se za 1923. godinu kada je prof. dr Milivoje Kostić prvi put objavio nekoliko slučajeva operisanih tumora hipofize transsfenoidalnim putem. Iste godine je započeo i nastavu iz neurohirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Neurohirurgija kao zasebna specijalnost je zaživela 1938. godine, kada je otvoreno i prvo Neurohirurško odeljenje Hirurške klinike u Beogradu. Neurohirurška klinika kao posebna ustanova je formirana 1951. godine. U tim vremenima su naši neurohirurzi pratili sve dijagnostičke i terapijske procedure koje su se izvodile u svetu. Prof. dr Slobodan Kostić je nastavio tradiciju Milivoja Kostića i godinama bio direktor klinike. Osnovne dijagnostičke metode tada su bile angiografija, pneumoencefalografija i ventrikulografija. Do dolaska anesteziologa Prof. dr Velizara Blagojevića operacije su izvođene u etarskoj anesteziji sa brojnim komplikacijama. Nije bilo mikroskopa, a poseban problem su predstavljali patološki procesi u zadnjoj lobanjskoj jami. Aneurizme su dijagnostikovane sporadično, operisane u odloženoj fazi. Ali, šezdesetih godina su izvođene stereotaksičke intervencije, kao i operacije hidrocefalusa ugradnjom šantova. Pravi preokret predstavlja uvođenje mikroskopa i pojava kompjuterizovane tomografije sedamdesetih

godina, razvoj mikrohirurgije aneurizmi i tretmana spontanih subarahnoidalnih hemoragija po najsavermenijim principima osamdesetih, hirurgije epilepsije i tumora orbite.

Na žalost, zbivanja u društvu su se odrazila i na način rada u Klinici za neurohirurgiju devedestih sa izraženim tehnološkim zaostajanjem.

U poslednjoj deceniji, međutim, ponovo se rad u klinici modernizuje, uvodi se monitoring intrakranijalnog pritiska, ultrasonični aspirator, navigacija, intraoperativni monitoring motornih i somatosenzornih potencijala, nabavljeni su operativni mikroskopi poslednje generacije, instalirana je sala za digitalnu angiografiju, nabavljen 128 redni spiralni skener, embolizacije intrakranijalnih vaskularnih anomalija i tumora, kao i operacije epilepsije su postale standardni način lečenja, rekonstruisana je intenzivna nega.

Kada su u pitanju ljudski resursi, Klinici za neurohirurgiju mogu pozavideti mnogi centri u svetu.

U planu je izgradnja dnevne bolnice, rekonstrukcija operacionog bloka sa 6 sala, kao i svih odeljenja, nabavka dodatne opreme za intenzivnu negu, patohistološku i biohemijsku laboratoriju, novog rentgen aparata, robota za stereotaksičku hirurgiju, sale za digitalnu angiografiju i gama noža za radiohirurgiju.

Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

REVIZIONA HIRURGIJA KUKA KOD ODRASLIH

Z. Blagojević

Implantacija totalne proteze kuka u nekim slučajevima je jedini a ponekad i poslednji u nizu hirurških zahvata

koje imaju za cilj da obezbede stabilan, bezbolan i pokretan kuk. Možemo govoriti o dve vrste revizione

hirurgije kuka. Ponovna operacija kuka posle ranije urađenih bioloških operacija, koja je najčešće rešava standardnim implantatom i ponovna operacija posle već implantirane proteze, koja se rešava posebnim revizionim implantatima ponekad uz nadoknadu koštanog tkiva. Ovo je zahtevna hirurgija za koju je

preduslov veliko iskustvo kao i mogućnost izbora implantata. Višedecinijsko iskustvo u hirurgiji kukova i implantaciji proteza kukova stvorilo je osnov da se na Institutu "Banjica" mogu rešavati najsloženiji slučajevu u okviru ove hirurgije.

Klinika za grudnu hirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

POVREDA TRAHEJE I BRONHA

R. Jaković

Povrede traheje i bronhija mogu biti izolovane, udružene (traheja i bronhije) ili u sklopu politraume. One su retke, a nastaju delovanjem tupe i penetrantne traume (najčešće u saobraćajnim nezgodama, dejstvom vatrenim oružjem ili ubodom hladnim oružjem). Povrede disajnih puteva mogu ugroziti život neposredno posle povređivanja ili odloženo, nekoliko sati posle akutne traume. Kliničke manifestacije i nalaz kod ovih povreda su karakteristični, ali mogu ostati i neprepoznati. Penetrantna ili tupa trauma vrata može povrediti larinks ili vratnu traheju, a povrede toraksa mogu oštetiti torakalnu traheju i bronhije.

Traheobronhijalna laceracija je retka i direktna komplikacija endotrahealne intubacije ili drugih instrumentalnih endoskopskih manipulacija, najčešće prilikom pokušaja ekstrakcije stranog tela ili perkutane dilatacije traheostomije.

U Klinici za grudnu hirurgiju, Kliničkog Centra Srbije, je od 1977 - 2012.godine lečeno 53 bolesnika sa povredama traheje i bronhija.

Analizirani su vrsta, lokalizacija, mehanizam nastanka povreda, dijagnostika, način zbrinjavanja povreda i ishod lečenja. Bilo je 35 (66%) muškaraca i 18 (34%) osoba ženskog pola, starosti od 3- 64 godine (10 povređenih uzrasta od 3-14 godina).

Mehanizam povređivanja: tupa trauma kod 25 (traheja 10 i bronhije 15), penetrantna povreda 8 (traheja 5 i

bronhije 3), jatrogena povreda 20 (traheja 17, bronhije 3).

U dijagnostici su značajni klinički nalaz, standardna radiografija, bronhoskopija i CT toraksa.

Povreda vratne traheje kod 23 (15-jatrogena povreda posle intubacije ili traheotomije), torakalna traheja kod 10, a traheja i glavni bronh i/ili lobani bronh kod 20 povređenih.

Povrede zida disajnog puta: kartilaginozni kod 26, a membranozni kod 27.

Lečenje: hirurško kod 49 povređenih (cervikalni pristup kod 20, i incizija toraksa kod 29) i konzervativno kod 4 povređena.

Prikazana je rana hirurška korekcija tupe i penetrantne traume traheje i bronhija kod odraslih i dece kao i zbrinjavanje laceracije traheje i bronha.

Hirurška rekonstrukcija nije primenjena u slučaju kada je uzdužna laceracija kraća od 2 cr i kod hemodinamski stabilnih bolesnika sa odsustvom pneumomedijastinuma i povrede jednjaka ili teškoća prilikom ventilacije.

Hiruska rekonstrukcija traumatskih lezija traheobronhijalnog stabla je jednostavna i uspešna u slučaju da izostanu komplikacije u vidu bakterijske infekcije.

Klinika za urologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

UROLOŠKA HIRURGIJA – PROŠLOST I BUDUĆNOST

Z. Džamić

Početak izdvojene urologije kao hirurške discipline na našim prostorima datira još od 1919. godine, kada je osnovano hirurško urološko odeljenje na čelu sa dr Leonom Koenom u Beogradu, kao upravnikom Urološke klinike. Godine 1947. obrazovana je druga hirurška klinika sa urološkim odsekom. Odlukom Saveta Medicinskog fakulteta od 12. aprila 1951. godine, obrazovana je Urološka klinika, a za upravnika klinike postavljen je profesor dr Sava Petković, koji je na ovoj dužnosti ostao do 1978. godine. Od 1973. godine Urološka klinika se nalazi na sadašnjoj adresi u Resavskoj ulici. Hirurški rad urologa Urološke klinike bio je u početku baziran na klasičnim hirurškim procedurama, da bi se vremenom pod patronatom prof. dr Save Petkovića uvodile, u to vreme, vrlo inovativne hirurške i dijagnostičke procedure.

Noviju istoriju Urološke klinike obeležava uvođenje velikog broja novih terapijskih metoda: transplantacija bubrega, lečenje kalkuloze uroinarnog trakta (ESWL, litoklast, ureterorenoskopija), hirurške metode substitucije mokraćne bešike segmentom ileuma,

kontinentne i ortotopske urinarne derivacije, anatomski radikalna retropubična prostatektomija kod karcinoma prostate, rekonstruktivne operacije penisa kod Peyronijeve bolesti primenom grafta, primana bukal mukoza grafta u lečenju stenoza uretre, rekonstrukcije glansa penisa slobodnim kožnim graftom kod karcinoma penisa, modifikovana ingvinalna limfadenektomija sa transpozicijom muskulusa sartorijusa, „nerv-sparin“ operacije, operacije TVT kod inkontinencije žena, i muški sling kod inkontinencije muškaraca, parcijalna nefrektomija kod tumora bubrega. Na Urološkoj klinici se prvi put u našoj zemlji počela primenjivati intermitentna hormonska terapija za lečenje diseminovanog karcinoma prostate. Sadašnjost i budućnost urološke hirurgije usmerena je ka laparoskopskoj hirurgiji, robotskoj hirurgiji kao i novim metodama minimalno invazivnih procedura u lečenju benigne hiperplazije prostate (Green-laser), kao i perkutanim metodama tretmana kalkuloze urinarnog trakta.

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

HIRURŠKO LEČENJE PRIMARNOG KARCINOMA ŠTITASTE ŽLJEZDE U CISTI TIREOGLOSNOG KANALA – ISKUSTVO JEDNE USTANOVE

R. Džodić

Karcinom u cisti tiroglosnog kanala (TDC) je redak entitet i strategije lečenja nisu standardizovane. U ovom radu predstavljeni su rezultati lečenja pacijenata sa karcinomom u TDC originalnom hirurškom tehnikom.

Studijom je obuhvaćeno 12 pacijenata sa karcinomom u TDC koji su lečeni u našoj ustanovi u periodu od 1986. do 2012. godine. Kod 10 pacijenata je prethodno učinjena Sistrunkova operacija u drugim ustanovama i upućeni su radi reoperacije nakon dijagnostikovanja karcinoma u TDC, a preostala dva pacijenta imala su inicijalni operativni zahvat u našoj ustanovi. Kod 11 pacijenata potvrđen je papilarni, a jedan je imao folikularni karcinom u TDC. Kod 11 pacijenata

urađena je totalna, a kod jednog limitirana tiroidektomija. Ukupno 3 pacijenta (25%) imala su sinhroni karcinom u štitastoj žlezdi. Učinjena je rutinska disekcija limfnih čvorova (LN) I regije vrata obostrano i metastaze su nađene kod 6 od 11 pacijenata (55%) sa papilarnim histološkim tipom karcinoma TDC. LN sa spoja II i III nivoa su biotirani i ukoliko je patohistološki nalaz bio pozitivan, učinjena je disekcija LN od II do IV regije vrata. Za 3 pacijenta sa sinhronim tiroidnim karcinomom učinjena je disekcija VI regije vrata i kod dva su nađene metastaze.

Do danas, jedan pacijent je imao metastaze u plućima lečene J-131, a nijedan od pacijenata iz naše studije nije egzistirao zbog karcinoma. Za hirurško lečenje

karcinoma u TDC, pored Sistrunkove operacije, neophodna je i totalna tiroidektomija sa disekcijom I regije vrata obostrano. Odluku o disekciji LN II-IV regije vrata treba doneti na osnovu ex tempore nalaza

LN sa spoja II i II regije. Disekcija VI regije vrata je takođe za preporuku ukoliko se nađe sinhroni tiroidni karcinom.

Klinika za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

HIRURŠKO LEČENJE PARALIZE NERVUS FACIALIS TRANSPOZICIJOM MUSCULUS ORBICULARIS ORIS SA SUPROTNE ZDRAVE STRANE

M. Jovanović

Osobe koje imaju paralizu facijalisa pate od funkcionalnih, emocionalnih i socijalnih problema. Nijedna hirurška tehnika ne može da reši ove probleme i nijedna pojedinačna tehnika nije indikovana kod svih pacijenata. Funkcionalni problemi su mnogo značajniji i treba im dati prioritet u lečenju.

Kod paralize facijalisa težina problema proporcijalna je dužini vremena koje je prošlo od početka paralize. Specifični nalaz facijalne paralize zavisi od nivoa lezije.

Cilj ovoga rada je prikazivanje operativne metode transpozicije orbikularnog mišića sa suprotne zdrave strane sa kombinacijom transplantacije fascije latae u cilju uspostavljanja: (1) povratk normalne funkcije (kontrole okularnog, oralnog i nazalnog sfinktera), (2) normalnog izgleda u mirovanju, (3) simetrije kod voljnih pokreta i (4) simetrije kod nevoljnih i emocionalnih pokreta.

Prilikom rekonstrukcije facijalne paralize moraju se razmotriti mnogi faktori. Izbor rekonstruktivnog zahvata zahteva: detaljnu analizu etiologije, trajanja i veličine deformiteta, kao i da li je paraliza parcijalna, segmentna ili potpuna.

Za pokrete lica potrebna su dva bitna elementa: intaktni facijalni nerv i zdravi facijalni mišići. Međutim značajna mišićna degeneracija može da onemogući

reanimaciju nervnim transferom, pa je potrebno koristiti druge operativne metode.

Klinički se paraliza facijalisa može podeliti na paralizu gornjeg, srednjeg i donjeg dela facijalisa, zavisno od toga koji deo lica reanimiramo.

Transpozicija regionalnih mišića za rehabilitaciju paralizovanog lica je indikovana kod atrofije mimičnih mišića ili kod potreba za dodatnom mišićnom masom i mioneurotizacijom.

Transpozicija musculus orbikularisa orisa je jedna od novijih tehnika koja koristi transpoziciju orbikularnog zdravog mišića sa suprotne strane. Paralizovan mišić se odkloni i napravi se sekundaran defect koji se rekonstruiše mišićem sa suprotne strane. Rezultati su jasno vidljivi odmah nakon operacije.

Za zbrinjavanje lagoftalmusa koristimo kantoplastiku naročito kod izraženog ektropiona i mlitavosti donjeg kapka. Najčešće se koristi lateralna kantoplastika koja je dosad dala najbolje rezultate. U nekim slučajevima je potrebno uraditi i medijalnu kantoplastiku.

Zaključak: Našom tehnikom rešavanja paralize facijalisa uspostavljamo: a) povratak normalne funkcije (kontrola okularnog, oralnog i nazalnog sfinktera), b) normalni izgled u mirovanju, c) simetrija kod voljnih pokreta i d) simetrija kod nevoljnih i emocionalnih pokreta.

Centar za anesteziologiju i reanimatologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PRIMENA ULTRAZVUKA U ANESTEZIJI

N. Lađević

U danasnje vreme primena ultrazvuka u anesteziji privlači mnogo pažnje. Anesteziolozi u svom

svakodnevnom radu izvode mnogo različitih invazivnih procedura koristeći anatomske karakteristike tela što je

praćeno različitim stepenom uspeha, rizika i komplikacija. Danas primena ultrazvuka igra veliku ulogu u anesteziologiji, intenzivnoj medicini i terapiji bola jer pre svega povećava preciznost i smanjuje komplikacije. Pored toga procedure postaju i brže izvodljive, jeftinije, komfornije za pacijenta i efikasnije. Ultrazvuk (UZ) u anesteziji se koristi kod vaskularnog pristupa, u regionalnoj anesteziji i u transesofagealnoj ehokardiografiji.

Kod uspostavljanja vaskularnog pristupa koristi se kod plasmana centralnog venskog katetera (CVK) i kod kanulacije arterije. Ipak, najčešće se primenjuje kod kanulacije v.jugularis.interna, v.subclavia i v.femoralis. Prednosti primene UZ pri kanulaciji vene pri plasiranju CVK su: lakša identifikacija vene, detekcija različite anatomije, izbegavanje pukcije arterije, povrede nerava, pneumotoraksa, malpozicije katetera i mnogobrojnih punkcija. UZ se može koristiti direktno za vizuelizaciju prilikom punkcije vene ili indirektno kada se pre punkcije koristi samo za orijentaciju i identifikaciju anatomskih struktura. Za ove procedure koriste se UZ sonde od 2,5-10MHz. Primena UZ za vaskularni pristup je izuzetno korisna kod pacijenata na hemodijalizi jer oni zahtevaju plasiranje CVK širokog lumena, obično su do tada imali već više kanulacija, veoma često ne mogu da leže ravno na leđima i mogu imati razne oblike koagulopatije.

UZ vođena regionalna anestezija obuhvata izvođenje blokova perifernih nerava, centralne nervne blokove (posebno kod dece i kod odraslih sa izmenjenom anatomijom) kao i kod procedura u terapiji bola. UZ vođena blokada perifernih nerava nam omogućava direktnu vizuelizaciju nerava kao i okolnih struktura, vođenje igle u realnom vremenu, izbegavanje

komplikacija kao što je intraneuralna ili intravaskularna aplikacija leka, praćenje širenja datog anestetika i repozicioniranje igle. Od velike je pomoći i kod pacijenata koji imaju slab odgovor na električnu nervnu stimulaciju. Za interskalenski, supraklavikularni blok i blok pleksusa brahijalisa se obično koriste UZ sonde od 10-15 MHz dok se za infraklavikularni i poplitealni koriste UZ sonde od 4-8 MHz. U poslednje vreme je popularna primena UZ i kod centralnih nervnih blokova i to posebno kada postoje anatomske promene kao i kod dece.

Primena UZ u terapiji bola se najčešće vidi kod izvođenja kaudalnog bloka, impar bloka, TAP bloka, intraartikularnih injekcija, lumbarne simpatičke blokade, blokade pleksusa celijakusa, stelatnog ganglionia i identifikacije miofascijalnih trigger zona.

Transezofagealni UZ se sve više koristi za održavanje funkcije leve i desne komore i njihovog punjenja odnosno volumena punjenja kod hemodinamski nestabilnog pacijenta. Koristi se i za detekciju disfunkcije valvula, dijagnozu ishemije putem detekcije poremećaja pokretljivosti zida komore, za detekciju plućne embolije kao i za transezofagealnu stres ehokardiografiju.

Najnovije aplikacije podrazumevaju upotrebu UZ za merenje subglotičnog dijametra, kalkulaciju veličine tubusa, vizuelizaciju curenja cerebrospinalnog likvora posle punkcije dure i aplikaciju krvnog epiduralnog pača.

Kao što vidimo primena UZ ima snažan pozitivan uticaj na razvoj anestezije i primena UZ će postati rutinska procedura u budućnosti za anesteziologe koji će morati ovu metodu da uvedu kao jednu od neophodnih veština u svojoj specijalizaciji.

KBC „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PRISUSTVO SVESTI TOKOM ANESTEZIJE

P. Stevanović

Prisustvo svesti tokom operacije (awareness) je komplikacija kojoj se u savremenoj anesteziji pridaje sve veći značaj. Javlja se kod 0,2-40% operisanih pacijenata, u zavisnosti od vrste hirurgije (1). Češća je kod urgentnih stanja, u akušerskoj anesteziji i u traumi, tokom operacija srca, a može se javiti praktično uvek ukoliko anestezija nije adekvatna. Ukoliko se javi „awareness“ tokom anestezije, pacijenti najčešće

(preko 90%) opisuju različite zvučne ili taktilne doživljaje uz paniku i strah, a jedan značajan broj (oko 40%) opisuje i osećaj bola koji su doživeli tokom operacije (2). Ne retko takvi doživljaji mogu prouzrokovati brojne druge neposredne i odložene komplikacije. Može doći do egzitusa tokom ili neposredno posle operacije, a dugoročno se javlja PTSD (Post traumatic stress disorder) – posttraumatski

stres. Takav poremećaj se može manifestovati noćnim morama sa nesanicom, flešbekovima, panikom, mentalnim poremećajima koji se mogu razviti čak do suicidalnih ideja (3). Upravo zato se u savremenoj anesteziologiji velika pažnja pridaje što egzaktnijoj

proceni dubine i adekvatnosti anestezije. To zahteva iskustvo, korišćenje savremenih monitora i tehnika anestezije koje se moraju prilagoditi brojnim situacijama koje svakodnevna klinička praksa nameće.

Centar za anesteziologiju i reanimatologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAVREMENI PROTOKOLI U LEČENJU SEPSE

B. Stefanović, V. Bumbaširević

Pojava sepse u svetu je u velikom porastu. Podaci koji dolaze iz razvijenih zapadnoevropskih zemalja i SAD, ukazuju na to da je sepsa najčešća bolest - češća od srčanog udara, moždanog udara i mnogih drugih bolesti kojima se pridaje veći značaj i o kojima javnost daleko više zna. Istovremeno, smrtnost od sepse je višestruko veća nego od pomenutih bolesti.

Sepsu može da dobije bilo ko, bez obzira na pol, uzrast, ili rasnu pripadnost, a glavni razlozi za porast broja obolelih od sepse jesu: produženje životnog veka (starenje) humane populacije, sve veća populaciona kategorija hroničnih bolesnika, kao i sve šira primena mnogobojnih invazivnih dijagnostičkih i terapijskih metoda i postupaka u lečenju pacijenata raznih profila. S toga se danas kaže da saavremena medicina produžava život, ali istovremeno povećava rizik od nastanka sepse. Najzad, sigurno je da i bolja dijagnostika sepse doprinosi zvaničnom porastu broja ovih pacijenata.

Sepsa je 2010. godine proglašena za hitno medicinsko stanje. Ona nastaje kao reakcija organizma na infekciju.

U ovoj reakciji odbrambeni imunski sistem gubi sposobnost da se izbori sa infekcijom, pri čemu generiše autodestruktivan proces koji dovodi do oštećenja sopstvenog organizma. To je kontinuiran proces koji brže ili sporije dovodi do stanja šoka i slabosti u funkciji više organa.

Smrtnost od sepse može da se smanji programom prevencije infekcije, bržom dijagnostikom i protokolarnim lečenjem. Lečenje sepse se sprovodi u jedinicama intenzivnog lečenja, a lekari koji se bave intenzivnim lečenjem, mogu da ukažu na značaj brzine i šire znanje o protokolarnom lečenju sepse.

Da bi se smrtnost od sepse smanjila, doneta je odluka o pokretanju velike svetske kampanje koja je počela 13. Septembra 2012. godine - Prvim svetskim danom u borbi protiv sepse. Ovaj problem postoji i u našoj zemlji, a u okviru Udruženja intenzivista, anesteziolozi Kliničkog centra Srbije priključili su se ovoj velikoj svetskoj akciji.

Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MIKROHIRURŠKE OPERATIVNE TEHNIKE U LEČENJU TEŠKO TRAUMATIZOVANIH EKSTREMITETA

M. Bumbaširević

Pod teškim povredama ekstremiteta podrazumevaju se povrede izazvane odsecanjem, čupanjem ili gnječenjem, što dovodi do toga da povređeni ekstremitet nekada ne može da se prepozna.

Ove povrede obično predstavljaju kombinovane povrede više vrsta tkiva – povrede kosti, kože, arterije i nerava.

Teške povrede ekstremiteta nastaju delovanjem sile velike energije i mogu biti udružene sa povredama drugih organa opasnih po život i stoga se uvek pre

započinjanja bilo kakvog lečenja mora imati na umu zlatno pravilo u ortopedskoj hirurgiji: „život pre ekstremiteta“ (eng. „life before limb“)

U suštini postoje dva metoda lečenja teško povređenih ekstremiteta, amputacije ili hirurška rekonstrukcija. Sa napretkom razumevanja fiziologije i bazičnih nauka i sa razvojem novih tehnika fiksacije preloma, modernih mikrohirurških tehnika i mogućnošću primene različitih tehnika koštane i mekotkivne rekonstrukcije, rezultati lečenja su znatno poboljšani i sigurno prihvatljiviji nego kad se lečenje završi upotrebom i najsavremenijih proteza.

Ovo je posebno slučaj kod primene proteza gornjih ekstremiteta koje pacijenti teže prihvataju i koje su manje funkcionalne u odnosu na proteze donjih ekstremiteta. Rana ili urgentna mikrohirurška rekonstrukcija ekstremiteta uvek daju bolje rezultate nego kod odloženog lečenja, te stoga treba da bude metoda izbora u lečenju teško povređenih ekstremiteta. Pre svakog pokušaja mikrohirurške rekonstrukcije teško povređenog ekstremiteta, potrebno je isključiti povrede drugih organa i organskih sistema .

Svaka faza u proceni i lečenju teško povređenih ekstremiteta je od najveće važnosti. Tako, mehanizam povrede najčešće određuje oblik i anatomski nivo traume. Distalne i oštre povrede imaju uvek bolju prognozu nego proksimalne, trakcione i povrede nastale gnječenjem. Poseban problem predstavljaju hemijske i termičke povrede koje izazivaju još obimnija oštećenja tkiva, kao i kraš i blast povrede.

Lečenje povređenog ekstremiteta obuhvata radikalni debridman mekih i koštanih tkiva, profilaktičnu primenu antibiotika, opsežnu irigaciju, stabilnu fiksaciju kosti, revaskularizaciju, rekonstrukciju nerava i pokrivanje mekotkivnih defekata. Spoljašnja fiksacija je metod izbora lečenja većine teških otvorenih preloma , mada je u nekim slučajevima moguća inicijalna unutrašnja , stabilna fiksacija. Dobro planirano lečenje i rana rehabilitacija daju bolji krajnji rezultat lečenja. Uprkos primeni savremenih scoring sistema koji su od pomoći pri donošenju odluke o lečenju ,odluka o tome da li je bolje rekonstruisati ili amputirati ekstremitet još uvek se zasniva na ličnoj hirurškoj proceni i iskustvu hirurga.

Centar za endokrinu hirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

LAPAROSKOPSKA HIRURGIJA NADBUBREŽNE ŽLEZDE

I. Paunović

Laparoskopski pristup u operativnom lečenju tumora nadbubrega je danas „zlatni standard“. Laparoskopski pristup je minimalno invazivan, optika omogućava uvećano operativno polje, a samim tim i mnogo bolju kontrolu hemostaze, Postoperativni period je znatno kraći u odnosu na otvorenu adrenalektomiju kao i učestalost postoperativnih komplikacija.

Indikacije za laparoskopsku operaciju tumora nadbubrežne žlezde su još uvek predmet diskusije, pogotovo za hormonski neaktivne tumore kod kojih je definitivni patohistološki nalaz od presudnog značaja za dalje lečenje. Danas, možemo reći da je laparoskopska adrenalektomija indikovana kod funkcionalnih tumora nadbubrega (Konov sindrom, Kušingov sindrom, virilizirajući tumor manji od 3 cm), tj. kod onih tumora nadbubrega kod kojih ne postoji

sumnja na malignitet i/ili ne postoji sumnja na lokalnu proširenost. Naš stav je da je najvažnija kontraindikacija za laparoskopski pristup u hirurškom lečenju tumora nadbubrega veličina tumora, sumnja na karcinom (funkcionalni ili afunkcionalni), kao i prethodne abdominalne operacije, oboljenja jetre i bubrega, intrakranijalna hipertenzija, prethodni CVI i koagulopatija. Relativne kontraindikacije su starost, telesna težina, kardiovaskularna i/ili respiratorna oboljenja.

Prva laparoskopska adrenalektomija u Kliničkom centru Srbije urađena je 2012. godine u Centru za endokrinu hirurgiju, koji je nastavna baza Katedre hirurgije Medicinskog fakulteta u Beogradu. Na ovaj način značajno je unapređeno lečenje pacijenata sa tumorom nadbubrežne žlezde.

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TRANSPLANTACIJE BUBREGA U DEČJEM UZRASTU - DESETOGODIŠNJE ISKUSTVO UNIVERZITETSKE DEČJE KLINIKE

Z. Krstić

Transplantacija bubrega na UDK definitivno ulazi u "rutinsku" proceduru formiranjem samostalnih timova. Počevši od 2001. na UDK "samostalno" je izvedeno 68 transplantacija, 49 sa živog srodnog donora i 19 kadaveričnih kao i 4 autotransplantacije. Uspešnost transplantacije bubrega kod dece zasnovana je na napretku hirurške tehnike, imunosupresivne terapije, kao i znanja i iskustva dečjih hirurga, pedijatarata – nefrologa kao i pedijatrijskih sestara. Kod starije dece hirurške tehnike su bivale uglavnom iste kao kod adultnih bolesnika, ali kod mlađe dece su specifične (veličina grafta tj. disproporcija, duže vreme vaskularne anastomoze, duže vreme ishemijske, intraabdominalna pozicija grafta, aorta i vena kava se koriste najčešće za anastomoze, često je potrebna nefrektomija nativnih

bubrega...). Uspešna transplantacija bubrega kod dece ne uklanja samo simptome uremije već omogućava značajno poboljšanje skeletnog rasta, polnog sazrevanja, kongitivnih sposobnosti, sveukupnog psihosocijalnog statusa...i četiri puta je jeftinija nego dijaliza. Transplantirana deca žive duže od dijalizirane (očekivana dužina života dijalizirane dece uzrasta do 14 godina iznosi 18 godina dok transplantirane 50). Trenutno na listi čekanja UDK za transplantaciju bubrega u svega četvoro pacijenata (28%) moguća je transplantacija sa živog donora dok devetnaestoro dece (72%) očekuje kadaveričnu donaciju...

U našoj prezentaciji detaljno će biti izneta dosadašnja iskustva i rezultati UDK u transplantaciji bubrega u dečjem uzrastu.

KBC "Bežanijska Kosa", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAVREMENI TRETMAN OPERATIVNIH POVREDA ŽUČNIH PUTEVA

D. Bilanović

Operativne povrede žučnih vodova najčešće se dešavaju u toku holecistektomije, bilo da je reč o otvorenoj (OC) ili laparoskopskoj operaciji (LC). Smatra se da je učestalost povreda skoro dvostruko veća kod laparoskopije nego kod otvorene holecistektomije (0,6% prema 0,3%). Najčešći uzrok nastanka povreda je koncentrisanost i iskustvo hirurga, mada težak patološki supstrat i anatomske varijacije mogu imati značaja. Nastala povreda može biti utvrđena u toku same operacije, u neposrednom postoperativnom toku ili znatno kasnije, kada se razvije benigna stenoza ili hronična bilijarna fistula. Najprihvatljivija klasifikacija povreda je Strasberg-ova, jer ona uključuje i raniju Bismuth-ovu i ističe specifičnosti laparoskopskih povreda, a odnosi se na tipove od A do E. Povrede pri LC su teže nego pri OC jer je najčešće reč o eksciziji dela žučnog voda, naknadnoj ishemijskoj nekrozom njegovog zida zbog upotrebe dijatermije i klipseva, kao

i zbog toga što se obično ne prepoznaju tokom operacije. Ove povrede su često udružene sa vaskularnom lezijom.

Cilj rada je da na osnovu našeg iskustva od preko 100 rekonstrukcija povreda i benignih stenoza žučnih vodova i podataka iz literature, istaknemo kliničke znake koji ukazuju na nastalu povredu i adekvatan tretman, kako bi se izbegla opasnost od teških posledica neprepoznavanja i pogrešnog tretmana bolesnika koji sve češće dobija sudski epilog.

Operativne povrede se klinički ispoljavaju kao spoljašnja bilijarna fistula, bilijarni peritonitis ili progresivni ikterus. Ukoliko se povreda utvrdi u postoperativnom toku sa reintervencijom ne treba žuriti, nego najpre treba stabilizovati bolesnika, izvršiti adekvatnu spoljnu drenažu žuči (perkutano ili hirurški), sanirati infekciju i utvrditi tip i visinu lezije (PTC, ERCP, drenografija i MRCP). Klinički znaci holangitisa su značajniji od intenziteta žutice. Ukoliko

se povreda utvrdi u vreme inicijalne operacije, preporučuje se pomoć iskusnog HB hirurga ili transport u specijalizovani centar, uz prethodnu konsultaciju i najavu. Podatak iz literature koji govori da se dobar rezultat može ostvariti u 94% slučajeva ukoliko zahvat vrši specijalizovana ekipa, a u svega 17% ukoliko rekonstrukciju obavlja ekipa bez većeg iskustva, dovoljno govori u prilog ovakvog stava. Pored toga treba istaći značaj prethodne holangiografije radi boljeg uvida u stanje žučnih vodova.

Principi rekonstrukcije podrazumevaju: maksimalno očuvanje proksimalnog dela žučnog voda, mobilizaciju

krajeva žučnog voda i /ili creva, adaptaciju mukoze (endotela) na mukozu, korišćenje pojedinačnih šavova resorptivnim koncem 4-5/0, adekvatnu drenažu žuči iz cele jetre, dovoljnu dužinu Roux vijuge jejunuma (veća od 70 cm) kako bi se izbegao refluks, a u slučaju uskih žučnih vodova i trananastomotičnu transintestinalnu drenažu žuči, koja se može iskoristiti i za kontrolnu holangiografiju. Odgovarajućim postupkom i rekonstrukcijom može se postići dobar rezultat u preko 90% slučajeva.

Klinika za digestivnu hirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

HIRURŠKO LEČENJE NEUROENDOKRINIH TUMORA PANKREASA

S. Matić, S. Knežević

Neuroendokrini tumori pankreasa (PNET) su retke maligne neoplazme koje čine oko 1-2% svih tumora pankreasa. Ovi tumori uključuju širok spektar neoplazmi koje se klasifikuju na neuroendokrine maligne tumore, koji mogu biti dobro (G1) i slabo (G2) diferentovani i neuroendokrine karcinome (G3) u zavisnosti od prisustva metastaza, histološke diferencijacije, veličine tumora, angioin vazije i Ki-67 indeksa.

Hirurško lečenje neuroendokrinih tumora pankreasa uslovljeno je lokalizacijom, veličinom i brojem tumorskih promena, prisustvom infiltracije okolnih tkiva i organa ili metastatske bolesti, kategorizacijom tumora i hormonskom sekrecijom. Savremeni hirurški stav podrazumeva izvođenje poštredne operacije ukoliko je to moguće, a u slučaju metastatske bolesti u jetri kod dobro diferentovanih neuroendokrinih malignih tumora hirurško lečenje uključuje i metastazektomiju, segmentnu resekciju jetre ili hepatektomiju.

U periodu od 2006. godine do 2013. godine na Prvoj hirurškoj klinici KCS operisano je 58 pacijenata sa PNET, od toga 20 muškaraca i 38 žena prosečne starosti 41.2 (15-82) godine. Dobro diferentovani neuroendokrini tumori verifikovani su kod 42 pacijenta (72.4%), dok je 7 pacijenata imalo insulinom, 2 VIP-om, 2 glukagonom, 3 somatostatinom i 2 PP-om.

Enukleacija tumora učinjena je kod 17 pacijenata (29.3%), odnosno kod svih 7 pacijenata sa insulinomom i još 10 pacijenata sa drugim vrstama tumora. Kod 27 pacijenata izvedena je distalna pankreatektomija sa ili bez splenektomije (46.5%), a kod preostalih 15 (25.9%) cefalična (PPPD). Kod 13 pacijenata (22.4%) bilo je prisutno 1-4 metastaza u jetri i kod njih su izvedene metastazektomije ili druge procedure na jetri..

Dva pacijenta nakon distalne pankreatektomije su umrli (3.4%) zbog posledica tumorske infiltracije celijačnog trunkusa i MOF. Dva pacijenta su reoperisana zbog krvavljenja u ranom postoperativnom toku. Klinički značajna pankreasna fistula koja nije zahtevala reintervenciju javila se kod 7 od 42 pacijenta kod kojih je urađena resekciona procedura (16.7%), i to kod 4 pacijenta nakon PPPD i 3 nakon distalna pankreatektomije. Svi pacijenti su praćeni od strane endokrinologa i hirurga i nisu konstatovane udaljene hirurške komplikacije.

Savremeni tretman PNET zahteva multidisciplinarni pristup i poštrednu hirurgiju. Prognoza lečenja ovih tumora je bolja nego u slučaju drugih malignih tumora pankreasa i stoga ove tumore treba resecirati i u prisustvu metastatske bolesti u jetri.

LAPAROSKOPSKA HIRURGIJA BENIGNIH OBOLJENJA GORNJEG DIGESTIVNOG SISTEMA

A. Simić, P. Peško

Zahvaljujući razvoju minimalno invazivne hirurgije, u poslednjih 20 godina bili smo svedoci značajnih promena u algoritamu lečenja benignih oboljenja jednjaka. Danas laparoskopjska hirurgija predstavlja osnovni modalitet u lečenju ahalazije, kao i za većinu pacijenata sa komplikovanim oblikom gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB), velikih simptomskih hernija hijatusa jednjaka i epifreničnih divertikuluma. U poslednje tri godine na našem odeljenju, načinjeno je ukupno 130 laparoskopjskih operacija benignih oboljenja gornjeg digestivnog trakta. U ovom radu iznećemo naša iskustva o tehničkim aspektima operacija, a prikazaćemo rezultate u smislu intraoperativnih komplikacija, te neposrednih i udaljenih funkcionalnih rezultata.

S obzirom da je tačna etiopatogeneza ahalazije i dalje nepoznata, lečenje ove bolesti je palijativno i ima za cilj da poboljša pražnjenje jednjaka smanjenjem funkcionalne opstrukcije na nivou ezofagogastričnog prelaza. Refinjenost minimalno invazivne tehnike u velikim randomizovanim, kontrolnim istraživanjima sa praćenjem dugoročnog ishoda, omogućila je da laparoskopjska Heller-ova ezofagokardiomiometrija sa prednjom parcijalnom fundoplikacijom po Dor-u postane prvi izbor u lečenju ahalazije, sa apsolutnom prednošću u odnosu endoskopske procedure koje uključuju endoskopsku injekciju toksina botulinuma ili

pneumatske dilatacije. U sklopu funkcionalnih oboljenja jednjaka i u većini slučajeva, laparoskopjska hirurgija epifreničnog divertikuluma predstavlja danas standard i primarni vid lečenja ovog problema. Uvođenje laparoskopjske hirurgije omogućilo je transabdominalni pristup ovom problemu, koji se klasičnom hirurģijom rešavao transtorakalno. Kod bolesnika sa sumnjom na gastroezofagealnu refluksnu bolest nepohodno je načiniti detaljnu preoperativnu dijagnostiku. Nakon uspostavljanja tačne dijagnoze, lečenje gastroezofagealnog refluksa treba da bude individualizovano, a odluka o operaciji se zajednički donosi između hirurga i pacijenta. Indikacije za operaciju GERB-a su se značajno promenile u poslednjih dvadeset godina. Danas, najbolji kandidat za operaciju je pacijent koji ima odličnu kontrolu simptoma sa inhibitorima protonske pumpe. Minimalno invazivna antirefluksna hirurģska procedura omogućava mehaničku kontrolu refluksa na bezbedan način, sa odličnim dugoročnim rezultatima u specijalizovanim tercijarnim centrima. Kao i kod bolesnika sa ahalazijom i GERB-om, lečenje pacijenata sa velikim hernijama hijatusa jednjaka je doživelo veliku evoluciju. Laparoskopjski pristup se pokazao kao bezbedan i tehnički izvodljiv, sa dugoročnim dobrim anatomskim i funkcionalnim rezultatima.

Klinika za digestivnu hirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PERITONEALNA DISEMINACIJA KAO HIRURŠKI IZAZOV

M. Pavlov, D. Kecmanović

Hirurģsko lečenje peritonealne diseminacije je do pre dve decenije bilo rezervisano samo za tretman komplikacija kao što su opstrukcija, krvarenje i perforacija. Posle značajnog produženja preživljavanja lečenjem peritonealne diseminacije karcinoma apendiksa, primenom citoreduktivne hirurgije i intraperitonealne hemioterapije (HIPEC) postignuti su

izuzetni rezultati kod karcinoma jajnika, zatim kod kolorektalnog karcinoma, mezotelioma i pseudomiksoma peritoneuma.

U zavisnosti od proširenosti bolesti, tipa tumora i diferencijacije, kod pacijenta kod kojih je učinjena citoreduktivna hirurgija i primenjena intraperitonealna hemioterapija može se očekivati značajno produženje

preživljavanja. Ovaj kombinovani hirurško-onkološki tip lečenja je dosta složen, obavlja se interdisciplinarno i u tim su, pored hirurga, uključeni anesteziolog, radiolog, patolog, onkolog i tim sestara.

U našem radu želimo da pokažemo kod kojih vrsta tumora treba primenjivati ovaj tip lečenja, koje su relativne a koje apsolutne kontraindikacije, koje vrste citostatika se primenjuju i koji su najvažniji prognostički indikatori.

KBC "Zemun", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ZNAČAJ STRAŽAREĆEG LIMFNOG NODUSA ZA RAZVOJ MINIMALNO INVAZIVNE HIRURGIJE KARCINOMA ŽELUCA

N. Mitrović, D. Stojanović

Novi talas u hirurgiji karcinoma digestivnog sistema pokazuje težnju za individualizacijom hirurgije tj. stvaranju dovoljno sigurne zone u selekciji najprihvatljivijeg operativnog tretmana za svakog pacijenta. Principi hirurškog lečenja menjaju se od ekstenzivne ka rezonskoj, manje radikalnoj hirurgiji zasnovanoj na bezbednosti i postoperativnom kvalitetu života pacijenta(QOL).

Da bi se poboljšao kvalitet života, kod bolesnika od karcinoma želuca, primenjene su razne modifikacije hirurškog tretmana u skladu sa biologijom tumora, kao što su endoskopska mukozna i submukozna resekcija tumora, klasične i laparoskopske parcijalne gastrektomije sa ograničenom limfadenektomijom.

Te minimalno invazivne tehnike su dobile značajnu pažnju zbog boljeg postoperativnog ishoda u poredjenju sa konvencionalnim radikalnim operacijama, kao što su gastrektomije sa ekstenzivnim limfadenektomijama.

Pretpostavke za usvajanje ograničene limfadenektomije za rani želudačni karcinom, su da je regionalna ili sistemska limfadenektomija prikladna za klinički sumnjive ili patološki dokazane metastaze u regionalnim limfnim žljezdama. Dakle, kada ne postoji mogućnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, operacije bez limfadenektomija ili sa

ograničenom limfadenektomijom bi trebale biti dovoljne za odabrane pacijente .

Savremeni pristup ovoj problematici podrazumeva analizu jedne ili više regionalnih limfnih čvorova koji prvi primaju metastaze. Sa obzirom na varijetete limfotoka, ne može se govoriti o standardnim lokalizacijama tih žlezda, u odnosu na lokalizaciju tumora u zahvaćenom organu, te je osnovni cilj savremene hirurgije upravo pronalaženje, ekstirpacija i adekvatna patohistološka analiza tih žlezda koje su nazvane limfne žlezde čuvari.

Koncept biopsije stražarećih limfnih nodusa je jedna od mogućnosti i dijagnostički alat kojim se mogu identifikovati prethodno nedetektovane metastaze u limfnim žljezdama i uticati na promenu terapijske strategije kod karcinoma želuca.

Iako ne postoji dovoljno dokaza o primeni ovog koncepta za karcinom želuca, istraživanja su pokazala da SLN navigacija tokom operacije može uputiti na alternativni hirurški tretman u odnosu na konvencionalne otvorene gastrektomije, pod uslovom da su ispunjene odgovarajuće indikacije.

Sve ove činjenice nam ukazuju na to da biopsija stražarećih nodusa, uz adekvatnu histopatološku obradu može rezultirati još selektivnijem određivanju stepena radikalnosti operativnog zahvata kod karcinoma želuca.

Urgentni centar, Klinika za urgentnu hirurgiju KCS

SAVREMENI TERAPIJSKI MODALITETI I DILEME U ZBRINJAVANJU POVREDA JETRE

Z. Lončar

Povrede jetre mogu nastati dejstvom direktne ili indirektno sile. U slučaju penetrantnih povreda hladnim oružjem dolazi do obilnog krvarenja, ali bez veće destrukcije tkiva., dok prilikom tupih povreda dolazi do većih destrukcija parenhima. Tupe povrede jetre mogu pokazivati niz simptoma; bol pod desnim rebarnim laukom gde postoji palpatorna bolna osetljivost. Primena UZ kod rasprsnuća (pukotine) jetrinog parenhima često omogućuje vizuelizaciju lezije ali i nauplajnje slobodne tečnosti u abdomenu (krv). CT

omogućuje otkrivanje rupture jetre, sigurnije od ultrasonografije. Budući da je ruptura jetre po pravilu praćena krvarenjem u peritonealnu duplju, dijagnostička punkcija abdomena sa lavažom olakšava postavljanje indikacija za operaciju. Hirurško lećenje nije uvek indikovano kod povreda jetre. U proseku 85% pacijenata sa tupom povredom jetre su hemodinamski stabilni. U ovoj grupi neoperativno lećenje se pokazalo bolje od operativnog, radi izbegavanja komplikacija.

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ANEURIZMATSKA BOLEST AORTE

L. Davidović

Razvoj tretmana aortnih aneurizmi omogućio je Carrel fundamentalnim otkrićima početkom XX veka (kreiranje vaskularanih anastomoza; eksperimentalna transplantacija arterija i vena; eksperimentalno izazvana ishemija kičmene moždine klemovanjem torakalne aorte). Njihova klinička realizacija usledila je polovinom XX veka. Dubost je 1951. godine reparirao AAA homograftom. Zbog sklonosti ka dilataciji, homograftovi nisu bili dugoročno rešenje. Prvi sintetski graft od Vinyon-N materijala konstruisali su Voorhes, Blekmoore i Jaretsky 1952. godine. Usledio je polyester (Dacron®) graft bez koga se danas ne može zamisliti hirurgija aorte.

U isto vreme, 1952. godine, Cooley i DeBakey su resecirali sakularnu aneurizmu torakalne aorte i protok restaurirali lateralnom suturom. Sledeće godine, za istu proceduru su koristili dakronski graft. Prvu aneurizmu torakoabdominalne aorte operisao je Etheridge 1955. godine. Crawford je 1973. proceduru usavršio primenom "inkluzione tehnike" (minimalno preparisanje, manje anastomoza, kraća operacija, manje krvarenje) i segmentno-sekvencijalnog klemovanja aorte (kraća ishemija, preduslovi za retrogradnu perfuziju kičmene moždine i visceralnih organa).

Dalji razvoj tretmana aortnih aneurizmi odvijao se u dva pravca. Prvi su radikalne i mutilantne procedure sa sve novijim protektivnim merama: umerena hipotermija-1953; "left heart bypass"-1957; Gottoov šant-1963; centrifugalna pumpa sa izmenjivačem toplote i selektivnom perfuzijom visceralnih organa-1970; drenaža cerebrospinalnog likvora-1988; angiografska identifikacija polazišta a. radicularis magna-1989; MEP-Jacobs.

Drugi pravac predstavljaju minimalno invazivni postupci. Prvi laparoskopski tretman AAA izveo je Kline 1998. godine, a prvi robotski asistirani tretman Kolvenbach 2004. godine. Najveću inovaciju predstavljaju endovaskularne procedure. Voldos je 1988. izveo prvi endovaskularni tretman aneurizmom torakalne, a Parodi 1991. AAA. Usledili su fenestrirani i razgranati stent graftovi, odnosno hibridne procedure. Druga hirurška klinika je u bivšoj Jugoslaviji bila kolevka kardiovaskularne hirurgije. Stojanović, Vujadinović i Marković su 1965. operisali rupturiranu AAA. Aneurizma torakalne aorte je tretirana 1969, a aneurizma torakoabdominalne 1992. godine. Trend se nastavio, pa je, i po broju i dijapazonu operacija, Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS,

vodeća u regionu za aneurizmske bolesti aorte. 2000: ekstrapertonealni pristup abdominalnoj aorti; 2005: operacija disekcije tip III; 2007: EVAR i TEVAR; 2009: aneurizma torakoabdominalne aorte tip II u umerenoj hipotermiji; REVAR; endovaskularni tretman rupturirane aneurizme torakalne aorte; 2010: visceralni „debranching“; 2012: totalni proksimalni „debranching“ i wrapping ascendentne aorte u sklopu TEVAR.

U tretmanu aortnih aneurizmi nema idealne metode. Svaka ima prednosti, nedostatke, odnosno, indikacije i kontraindikacije. Posledenje multicentrične studije sugerišu otvorene hirurške metode kod mlađih, niskorizičnih bolesnika sa dugoročnom životnom prognozom, a endovaskularne ili hibridne kod starijih, rizičnijih bolesnika sa kratkoročnom životnom prognozom.

Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EVERZIONA KAROTIDNA ENDARTEREKTOMIJA – ISKUSTVO SA 10.000 OPERACIJA

D. Radak

Cilj ove studije je da prikaže rezultate hirurškog lečenja aterosklerotske bolesti karotidne arterije (CA) u univerzitetskom centru. Od januara 1991. do februara 2013. godine, urađeno je 11656 primarnih everzionih karotidnih endarterektomija (eCEA) zbog karotidne stenoze visokog stepena. Nakon dugotrajnog praćenja pacijenata stvorili smo bazu podataka koja je obuhvatala demografske podatke, lekove, preoperativnu dijagnostičku evaluaciju, kliničke karakteristike, podatke o hirurškoj intervenciji i postoperativnim kontrolama. Analiza naših podataka je pokazala da u većini slučajeva (82,1%) konačna dijagnoza postavljena na osnovu Duplex ultrasonografskog pregleda. Većina pacijenata bili su simptomatski (moždani udar 41,6% ; prolazni ishemijski atak 53,2%), a skoro svi (99,1%) su operisani u opštoj anesteziji.

Najvažnija tačka naše analize fokusirana je na tehnici eCEA koja obezbeđuje kraće vreme klemovanja (11,7 ± 2,9 minuta), a u kombinaciji sa terapijom statinima

rezultuje niskom stopom ICA restenoze (< 50% , 2,2%; > 50% , 4,2%). Usavršavanje hirurške tehnike i hirurški trening tokom vremena rezultovali su tokom vremena značajnom redukcijom broja komplikacija, kako neurološkog tako i ukupnog mortaliteta, koji u prvoj polovini 2013. godine iznose 0.32%, odnosno 0.83%.

Uporedo sa sticanjem velikog iskustva koje nosi ovako veliki broj operacija menjali su se i naši stavovi u dijagnostičko-terapijskom postupku: Duplex-sonografija danas gotovo potpuno zamenjuje invazivnu angiografiju, osim u nejasnim slučajevima postojanja morfoloških anomalija; MSCT angiografija supraaortičnih grana, kao i intrakranijalnih arterija je postala sastavni deo rutinske dijagnostike; tehnika everzione CEA je potpuno zamenila klasičnu longitudinalnu CEA. Na osnovu prikazanih rezultata zaključujemo da je tehnika everzione CEA bez šanta pouzdana hirurška metoda i superiorna u odnosu na druge tehnike, kada je izvodi iskusan i obučen hirurški tim.

Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PERKUTANA IMPLATACIJA AORTNE VALVULE

P. Milojević

Zamena aortnog zaliska (AVR) klasičnom, otvorenom hirurškom metodom uz upotrebu vantelesnog krvotoka, predstavlja standardni tretman bolesnika sa teškom,

simptomatskom aortnom stenozom. Unazad desetak godina transkateterska implantacija aortne valvule (TAVI) predstavlja novu, alternativnu, minimalno

invazivnu proceduru zamene obolelog zaliska, koja se primenjuje kod odabrane grupe bolesnika koji nisu prihvatljivi za klasičnu AVR hirurgiju ili imaju jako visok operativni rizik (STS score > 10).

Procedura se izvodi u opštoj anesteziji u sali koja ima mogućnosti za izvođenje kateterizacionih i hirurških procedura (hibridna sala) na kucajućem srcu i ne zahteva primenu vantelesnog krvotoka. Tim sastavljen od interventnih kardiologa, kardiohirurga i kardioanesteziologa, kateterizacionom metodom, različitim pristupima, koristeći fluoroskopiju i ehokardiografiju, kolapsibilnu biološku valvulu implantira unutar starog obolelog zaliska, bez njegovog prethodnog odstanjivanja, balonom ili samoekspandirajućim načinom. Najčešće korišćen pri TAVI procedurama je transfemoralnim pristup. Dužina

pristupnog puta i veći broj bolesnika sa izraženom perifernom vaskularnom bolešću ili neadekvatnim lumenom femoralnih arterija, doveli su do razvoja najpre transapikalnog, a potom i drugih alternativnih pristupa za izvođenje TAVI procedura. Posebno značajan za hirurgiju je direktni transaortalni pristup. Koristeći gornju ministernotomiju ili lateralnu desnu minitorakotomiju pristupa se ascendentnoj aorti, preko koje se direktno, najkraćim putem sa najmanjim brojem komplikacija implantira TAVI valvula.

Sa više od 80 000 do danas uspešno implantiranih transkateterskih aortalnih valvula u svetu TAVI procedura postala je sigurna alternativa klasičnoj hirurškoj zameni aortne valvule kod visoko rizičnih ili inoperabilnih bolesnika, predstavljajući najbolji primer korisnosti multidisciplinarnе saradnje u medicini.

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TRIDESET GODINA PEDIJATRIJSKE KARDIOHIRURGIJE INSTITUTA ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU MAJKE I DETETA SRBIJE "DR VUKAN ČUPIĆ"

M. Stajević

Istorijat jugoslovenske/srpske pedijatrijske kardiohirurgije se može vezati za rane šezdesete godine prošlog veka i pionirske pokušaje dva velikana hirurgije - Prof Dr Isidora Papa i Prof Dr Vojislava Stojanovića. Specifičnosti lečenja urođenih srčanih mana dovode do formiranja odeljenja pri Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije na Novom Beogradu u februaru 1982. godine.

Prvih osam godina rada ovog odeljenja se može zaista smatrati revolucionarnim. Od jednostavnih operacija na početku, tim na čelu sa Dr Velimirom Stojanovićem i Dr Vladimirom Hrnjakom, brzo uspostavlja standard od preko 250 operacija godišnje. Saradnja sa dečjom bolnicom u Bostonu, kardiohirurškom bolnicom u Hanoveru i dečjom klinikom u Londonu, usvajanje modernih postulata lečenja urođenih srčanih mana stvara referentni centar za pedijatrijsku kardiohirurgiju za celu Jugoslaviju. Jednogodišnji studijski boravci u The Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, u Londonu, čine da se za nepunu deceniju rada lečenje dece sa urođenim srčanim manama podigne na zavidan nivo.

Raspad SFRJ i ekonomski sunovrat zemlje daje neposredne i brze posledice po pedijatrijsku kardiohirurgiju. Nedostatak oksigenatora i ostalog

potrošnog materijala dovodi do porasta palijativnih operacija, odlaganja intervencija, i paradoksalno, postojanja finansijskih sredstava za slanje dece u inostranstvo na kardiohirurško lečenje. Krajem devedesetih godina 20.veka dovodi do stvaranja novog centra u drugoj pedijatrijskoj bolnici u Beogradu i cepanju institutskog tima. Uz pomoć jedne američke organizacije, novih mladih i ambicioznih lekara, institutski tim se revitalizuje kako sa opremom tako i sa uvođenjem novih principa rada i okretanju kardiohirurgiji kompleksnih mana.

Trenutno pedijatrijski kardiohirurški tim Instituta se sastoji od dva pedijatrijska kardiohirurga, 3 kardioanesteziologa, 2 lekara intenzivne nege pedijatra, 2 perfuzera i oko 20 medicinskih sestara. Iza nas je deset godina od uvođenja operacije arterijskog switcha, Norwood I operacije i redo kardiohirurgije kao rutine. Operišemo preko 90% ukupne kardiopatologije dečjeg uzrasta. Ukupni mortalitet se kreće između 7% i 9% što odgovara zemljama srednje razvijenog standarda. Unazad pet godina objavljeno je oko 30 radova u priznatim svetskim časopisima sa našim podacima. Lekari učestvuju u misijama koje leče decu sa srčanim manama po nerazvijenim zemljama.

HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA NA KUCAJUĆEM SRCU*S. Putnik*

Hirurška revaskularizacija na kucajućem srcu u protekloj deceniji prihvaćena je kao nova metoda u tretmanu najtežih koronarnih bolesnika. Još uvek nije u potpunosti definisana grupa bolesnika koja bi mogla imati najveći benefit od upotrebe ovog alternativnog pristupa u hirurškom tretmanu koronarnih bolesnika. Studije sprovedene u nekoliko najvećih evropskih kardiohirurških centara specijalizovanih za off pump hirurgiju nisu dovele do razrešenja ove dileme.

Cilj je analiza rezultata hirurgije na kucajućem srcu sa Klinike za Kardiohirurgiju KCS

Na Klinici za Kardiohirurgiju KCS u periodu od 01.01.2009.do 30.06.2013. „off pump“ metodom operisano je ukupno 417 koronarnih bolesnika. Predominirale su osobe muškog pola, prosečne starosti 67,2 godine (46-81). Preoperativnim skringom utvrđena je visoka učestalost pridruženih oboljenja (HTA 83,8%, DM 59,4%, HLP 88,9%, HOBP 37,3%, HBI

33,1%, periferna vaskularna bolest 23,9%, CVI 28,14%). Prosečna EF je iznosila 42% (23%-68%), a koronarografijom je utvrđena jednosudovna bolest kod 95 bolesnika, dvosudovna 142, trosudovna 169 a stenoza glavnog stabla kod 11 bolesnika. Kod 208 bolesnika urađen je jednostruki bajpas, kod 117 dvostruki, a kod 92 trostruki. Leva a.mamarija korišćena je kod 82,5% bolesnika, a kod pet bolesnika urađena je revaskularizacija uz pomoć obe mamarije. Ukupna učestalost postoperativnih komplikacija iznosila je 9,2 %(reintervencija zbog krvavljenja, medijastinitis bolesnika, CVI, AIM , terminalno srčano popuštanje). U našoj seriji bolesnika hospitalni mortalitet je iznosio 3,7%.

Hirurška revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu može dovesti do redukcije mortaliteta i stope komplikacija operativnog lečenja najteže grupe koronarnih bolesnika.

MINI SIMPOZIJUM

FARMAKOLOŠKA I NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA GOJAZNOSTI I
ŠEĆERNE BOLESTI

Institut za medicinsku fiziologiju, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu

FIZIČKA AKTIVNOST U PREVENCIJI I TERAPIJI HRONIČNIH
NEZARAZNIH OBOLJENJA - OSNOVNI POJMOVI

S. Mazić

U eri drastičnog povećanja učestalosti hroničnih nezaznih oboljenja, npr. gojaznosti i dijabetesa, ne treba zaboraviti da se individualno dozirana, programirana i kontrolisana fizička aktivnost može koristiti ne samo kao mera prevencije, već i u terapiji ovih oboljenja. Kao i kod svakog leka, postoje pravila doziranja. Program fizičke aktivnosti ima tačno određeni intenzitet, trajanje, učestalost i oblik-tip (FITT princip). Zato je od izuzetne važnosti poznavanje osnovnih pojmova o fizičkoj aktivnosti. Fizička aktivnost (*engl. physical activity*), prema definiciji Američkog Koledža Sportske Medicine (ACSM, 2001), je svaki pokret tela koji je posledica mišićne kontrakcije i koji dovodi do potrošnje energije. Fizičko vežbanje (*engl. exercise*), podgrupa fizičke aktivnosti, predstavlja osmišljene, definisane, repetitivne pokrete, koji se izvode u cilju održanja ili unapređenja jedne ili više komponenti fizičke sposobnosti. Fizička sposobnost, forma, fizička pripremljenost, fizički fitness (*engl. physical fitness*) je sposobnost da se određena fizička aktivnost izvrši na odgovarajući i efikasan način, odnosno skup karakteristika koje osoba ima ili razvija, a koje su povezane sa sposobnošću za obavljanje određene fizičke aktivnosti. Vežbanje-trening (*engl. physical conditioning*) podrazumeva redovnu, ponavljaju i strukturisanu fizičku aktivnost na nivou većem od uobičajenih aktivnosti, koja ima za cilj poboljšanje jedne ili više komponenti fizičke sposobnosti. Aerobni trening se definiše kao trening čiji je cilj da održi ili poveća sposobnost preuzimanja i

iskorišćenja maksimalne količine kiseonika na jedinicu telesne mase za relativno dug vremenski period. Doprinosi povećanju funkcionalne sposobnosti kardiorespiratornog sistema i efikasnosti aerobnog metabolizma. Trening izdržljivosti podrazumeva ponavljanje velikog broja mišićnih kontrakcija pri manjim radnim opterećenjima. Ovim tipom treninga mišići postaju efikasniji u preuzimanju i korišćenju kiseonika, a kao krajnji rezultat imaju veću produkciju ATP. Očigledna promena koju osoba primećuje, kao posledicu treninga mišićne izdržljivosti, je mogućnost da se vremenski duže vrši fizički rad ili produži trajanje treninga bez pojave nelagodnosti i zamora. Trening snage ostvaruje se kontrakcijom mišića ili grupa mišića pri maksimalnom naporu protiv otpora. Rezultat povećanja mišićne snage je povećanje veličine mišića i mogućnost podizanja veće težine bez zamora. Treninzi snage dovode do povećanja sinteze proteina u mišićima.

Preporuke za prevenciju oboljevanja u opštoj populaciji (ACSM, AHA 2007) su: 30 minuta dnevno, vežbe umerenog intenziteta, najmanje 5 dana nedeljno (po mogućstvu svakog dana) aerobne po svom karakteru. Program se prilagođava polu, starosti, stepenu fizičke pripremljenosti i zdravstvenom stanju osobe. Za muškarce starije od 40, i žene starije od 45 godina pre otpočinjanja programa vežbanja preporučuje se zdravstveni pregled.

Preporuke za terapijsku primenu fizičke aktivnosti su specifične za svako oboljenje.

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAVREMENA FARMAKOTERAPIJA TIP 2 DIJABETESA

N. M. Lalić

Poslednjih godina su intenzivirana izučavanja lečenja i praćenja obolelih od dijabetesa što je rezultiralo brojnim novim saznanjima, posebno u oblasti dijagnostike i lečenja dijabetesa. U poslednjih 5 godina razvijene su brojne nove preporuke, uključujući i zajednički konsenzus Američke dijabetesne asocijacije (ADA) i Evropske asocijacije za studiju dijabetesa (EASD). Značajne novine u ovim preporukama se odnose na terapijske ciljeve i postupke koji treba da budu individualizovani, kao i na mesto i ulogu oralnih antihiperглиkemijskih agenasa u terapiji tipa 2 dijabetesa (T2D), posebno na ulogu novih preparata zasnovanih na inkretinskom konceptu. Medikamentna terapija u T2D obuhvata individualiziranu i sekvencijalnu primenu agensa u 4 osnovna koraka. U svakom od koraka, uvođenje monoterapije ili kombinacije agensa se određuje individualno, uzimajući u obzir potrebnu efikasnost agensa u postizanju ciljnih vrednosti HbA1c, sklonost ka hipoglikemijskim epizodama, promene u telesnoj težini pri primeni agensa, glavna neželjena dejstva i troškove primene terapijskog agensa. Ako ne postoje ograničenja, metformin je lek izbora za započinjanje medikamentne terapije T2D, a ukoliko se u periodu od 3-6 meseci ne postigne ciljna vrednost HbA1c preporučuje se prelazak na sledeći terapijski korak. Nakon metformina, ne postoje striktno preporuke koje bi sugerisale način daljeg uvođenja drugih farmakoloških agenasa. Preporučuje se dalja kombinovana terapija sa uvođenjem dodatnih 1-2 agenasa, oralnih ili injektabilnih, u cilju ostvarenja individualnih terapijskih ciljeva uz minimalne neželjene efekte. U toku poslednje decenije

reafirmisane su i činjenice da je insulinska terapija u T2D najefikasniji antihiperглиkemijski pristup, kao i da je neophodno postići striktnu kontrolu glikemije da bi se prevenirale komplikacije dijabetesa. U tom smislu, prema savremenim stavovima insulinska terapija se može uvesti u pacijenata čak i u vreme otkrivanja T2D ako postoji izražena hiperглиkemija ($HbA1c \geq 9.0\%$). U slučaju postojanja perzistentne hiperглиkemije na terapiji metforminom ili na kombinovanoj terapiji metformin+drugi oralni agens, uvodi se terapija insulinom dodavanjem jedne doze bazalnog insulina po pravilu pre spavanja. Ukoliko se na ovom nivou terapije ne ostvari $HbA1c \leq 7\%$, često je neophodno dalje intenziviranje insulinske terapije. U cilju postizanja uspešnog intenziviranja, preporuke i studije ukazuju da je potrebno sagledati veličinu i raspored hiperглиkemija kako našte tako i postprandijalno. U tom smislu, ciljne vrednosti glikemije se mogu postići, posle podešavanja doze i uz odgovarajuću komplijansu pacijenta, kombinovanjem srednedelujućeg i kratkododelujućeg insulina odnosno primenom bifaznih insulina pre doručka i pre večere. Podešavanje insulinske terapije se odvija na osnovu procene individualnih varijabilnosti glikemija, i zavisno od potreba pacijenta se primenjuje manje fleksibilan pristup, korišćenjem bifaznih insulina, ili više fleksibilan pristup, korišćenjem bazal-plus ili bazal-bolus terapijskog režima. Sve odluke o terapiji, kad god je moguće, trebalo bi donositi u dogovoru sa pacijentom, uzimajući u obzir njegove sklonosti, potrebe i prioritete, a glavni fokus terapije treba da bude usmeren ka sveobuhvatnom sniženju kardiovaskularnog rizika u pacijenata sa T2D.

*Centar za gojaznost, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA GOJAZNOSTI – NOVE MOGUĆNOSTI

D. Micić

Postoji nekoliko farmakoloških pristupa u strategijskom pristupu za lečenje gojaznosti: redukcija apsorpcije

energije iz gastrointestinalnog trakta ili perifernih tkiva; smanjenje unosa hrane kroz povećanje sitosti; redukcija

apetita; redukcija telesne masti kroz stimulaciju energetske potrošnje ili inhibiciju dopremanje energije u masno tkivo. Dva nova leka su registrovana prošle godine za humanu upotrebu u lečenju gojznosti: Lorcaserin (Belviq) (FDA odobrenje 27 Juna 2012) i kombinacija phentermin / topiramatom sa produženim oslobadjanjem (Qsymia) (FDA odobrenje 17 Juli 2012). Lorcaserin je serotonin 5-HT_{2CRA} koji ostvaruje svoje delovanje kroz supresiju apetita. Topiramatom/phentermin je simpatikomimetički amin iz grupe antikonvulzanata koji ostvaruje svoje delovanje kroz supresiju apetita i /ili oštećenu percepciju sitosti. Qsymia je indikovana kao dodatak na redukcionu dijetu i povećanu fizičku aktivnost za hroničnu terapiju gojznosti u odraslih osoba sa indeksom telesne mase većim od 30 kg/m² ili većim od 27 kg/m² uz prisustvo

najmanje jednog komorbiditeta koji se odnosi na gojznost kao što je povišeni krvni pritisak, tip 2 dijabetesa ili povišen holesterol. Efekat terapije sa fenterminom/topiramatom na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Treća kombinacija dva leka (naltrexon i bupropion – Contrave) deluje kroz redukciju apetita i povećanje energetske potrošnje i podnošenje zahteva za registraciju FDA se upravo očekuje, imajući u vidu pozitivan ishod velike studije koja je analizirala kardiovaskularni ishod pri dužoj primeni ove kombinacije. Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-₁R) agonisti koji su već prethodno registrovani za terapiju tipa 2 dijabetesa su pokazali pozitivne efekte na gubitak telesne težine (exenatid i liraglutid).

Department of Prevention and Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar, Medical Faculty, TUM, Munich, Germany

NON-PHARMACOLOGICAL THERAPY OF OBESITY AND DIABETES TYPE 2: ARE WE ON THE RIGHT TRACK?

M. Halle

Obesity is a major cause of metabolic disease and it precedes type 2 diabetes mellitus by approximately 15 years, whereas they both lead to a substantial increase in cardiovascular disease. Prevention strategies are therefore crucial for public health and should be initiated as early as possible. In addition, it has been shown that exercise improves physical fitness as well as insulin resistance thus substantially reducing cardiovascular events. Therefore, preventing obesity and increasing physical fitness are major strategies that have been implemented in medicine.

However, recent studies have raised questions on this concept. Patients suffering from a cardiac disease or type 2 diabetes do not profit from weight reduction regarding subsequent cardiovascular event rate. This is in accordance with results from diabetic and lipid lowering trials that have failed to show a reduction in cardiovascular event rate in these populations. Therefore a discussion has emerged whether obesity or the metabolic syndrome are completely understood and whether our current strategies on non-pharmacological, as well as pharmacological, therapy will eventually improve survival in obese and diabetic population.

MINI SIMPOZIJUM

ŠTA JE OBELEŽILO NEUROLOGIJU U PROTEKLOJ DECENIJI

Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TIHI NEPRIJATELJ IZ POZADINE: BOLEST MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA

N. Čovičković Šternić

Akutni teritorijalni moždani udar je klinička katastrofa koja se zbog dramatičnosti ispoljavanja s pravom ubraja u oboljenja prvog reda hitnosti. Međutim, od druge polovine XX veka postaje sve više jasno da na polju vaskularnih bolesti mozga postoji još jedan neprijatelj, tih i podmukao, čije je delovanje dugo prikriiveno, a kada se ispolji, najčešće je kasno. To su sve aktuelnije bolesti malih krvnih sudova mozga (BMKS). Mali krvni sudovi mozga potiču od površnih arterija, penetratora i dubokih, perforatora. Dva sistema konverguju jedan ka drugom i uranjaju u najdublje delove subkortikalne bele mase dajući zone „poslednjih livada“. Posebno je važno da su to terminalni krvni sudovi bez anastomoza ! Izraz “BMKS mozga” odnosi se na grupu različitih patoloških procesa koja pogađa male arterije, arteriole, venule i kapilare mozga.

Najčešće forme su BMKS povezane sa starijim životnim dobom i arterijskom hipertenzijom. Histopatološki nalazi kod BMKS su: lakunarni infarkti, leukoarajoza i mikro- krvavljenja. Klinički se ispoljavaju kao fokalni nalaz (ataksična hemipareza), kognitivno oštećenje, vaskularna depresija, nestabilnost pri hodu, ali BMKS može biti i asimptomatska u nekim fazama. Tako, 20% starijih osoba ima “neme” ishemijske, dok 25% simptomaticke ishemijske infarkta nastaje kao posledica BMKS. Postavlja se pitanje nisu li BMKS mozga najčešći oblik cerebrovaskularnih bolesti jer se vidaju kod bolesnika sa velikim teritorijalnim infarktima, neurodegenerativnim bolestima, ali i zdravih starijih osoba sa i bez vaskularnih faktora rizika. BMKS treba da budu glavni cilj za preventivne i terapijske strategije.

Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

AKUTNI MOŽDANI UDAR JE BOLEST KOJA SE LEČI!

Lj. Beslač Bumbaširević

Akutni moždani udar (AMU) je bolest od koje se najviše umire u Srbiji, i od koje u našoj sredini boluje preko 3000 bolesnika na 1 000 000 stanovnika. Devedesetih godina prošlog veka uspostavljen je novi koncept lečenja AMU koji podrazumeva lečenje u visoko specijalizovanim jedinicama za moždani udar i hitnu primenu rekanalizacione intravenske terapije. Jedinice za moždani udar (JMU) su regionalne organizacione celine u kojima radi multidisciplinarni, specijalno obučeni tim, kod svakog bolesnika se primenjuje monitoring osnovnih vitalnih funkcija, a sve aktivnosti su protokolisane. JMU mogu biti napredne

(univerzitetske) i primarne a lečenje u njima značajno smanjuje mortalitet, invaliditet i institucionalizaciju obolelih. NINDS studija je 1996 godine dokazala da intravenska rekanalizaciona terapija rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena u prva tri sata dovodi do uspešnog izlečenja jednog od tri bolesnika, uz izvestan rizik od intracerebralnog krvavljenja koje se retko može završiti i fatalno. ECASS 3 studija je pokazala da je ova terapija efikasna i u prva 4,5 sata, s tim što je poznato da je terapija značajno uspešnija ukoliko se ranije primeni. Produženje terapijskog prozora neuroimidžing tehnikama, kao i primena

intrarterijskih rekanalizacionih procedura u prvih 6-8 sati iako još uvek nije u preporukama za rutinsku kliničku primenu značajno doprinosi povećanju broja lečenih bolesnika sa AMU. Takodje, definitivno je potvrđen uspeh dekompresivnih hirurških intervencija u lečenju malignih infarkta mozga, kao i urgentnih

hirurških intervencija na krvnim sudovima vrata. Definisani su i uspešni terapijski protokoli kako u ranoj tako i u kasnoj sekundarnoj prevenciji. Sve ovo je doprinelo da se značajno smanji umiranje i invaliditet bolesnika sa AMU, tj da AMU postane bolest koja se leči.

Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

KOGNITIVNO-BIHEJVIOURALNI ASPEKTI U NEURODEGENERATIVNIM OBOLJENJIMA: LUKSUZ ILI NUŽNOST?

E. Stefanova

U poslednjih nekoliko decenija kognitivno-bihejvioralni ispadi u neurodegenerativnim oboljenjima su dobili na značaju ne samo u oblasti demencija, već i u bolestima koje su dugi niz godina bili isključivo razmatrani kao motorne bolesti.

U Parkinsonovoj bolesti (PB), koja je poznata kao oboljenje poremećaj pokreta, depresija, apatija, anksioznost su zastupljeni u značajnom procentu ne samo u svim stadijumima bolesti nego i kao prodromalni simptom. Najinteresantnije je da su gore pomenuti ispadi od najvećeg značaja za kvalitet života i svakodnevno funkcionisanje bolesnika sa PB. U okviru kognitivnih poremećaja poznati su bili izolovani blagi ispadi u egzekutivnom domenu, da bi u poslednjih nekoliko godina sve prisutniji izveštaji o blagom kognitivnom poremećaju (BKP) i demenciji u PB kao značajni miljkazi u toku same bolesti.

Najnovija istraživanja su pokazala i mogućnosti da su Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) i Frontotemporalna demencija (FTD) dva različita pola istog kontinuuma.

Na planu demencija, napravljen je najveći pomak u smislu sagledavanja bioloških osnova, a posebno genetskih predispozicija i biološke dijagnoze različitih tipova bolesti. Pored definisanih autozomno dominantnih genetskih formi Alchajmerove bolesti (AB) sa familijarnim javljanjem na 21, 14 i 1 ovom hromozomu, GWAS pristup je pokazao značajne genetskih varijabilnosti na 19 hromozomu za APO E,

kao i nekoliko drugih genskih polimorfizama koji objašnjavaju rizik za pojavu sporadične AB u opštoj populaciji koji su na veliko iznenadjenje povezani sa metabolizmom lipoproteina i imunološkim odgovorom. U svetlu saznanja da demencija počinje mnogo godina ranije ispitivanje beta amiloida, ukupnog i fosforilisanog tau proteina u cerebrospinalnoj tečnosti, kao i određivanje beta amiloida pomoću radioaktivnih obeleživača sa Pozitronom emisionom tomografijom (PET) mozga, napravljen je veliki iskorak u ranom otkrivanju kako BKP tako i AB. Na ovom planu ne zaostaju ni različite dopunske tehnike koje su razvijene u okviru ispitivanja mozga pomoću Magnetne rezonance koje su omogućile nova saznanja o moždanim strukturama koji su zahvaćeni u određenim stadijumima AB.

U sferi FTD definisan je jedan poptuno novi spektar različitih oboljenja koje imaju svoja jasna klinička ispoljavanja bilo na jezičkom i bihejvioralnom planu, ali i različite patofiziološke osnove sa posebnim osvrtom na metabolizam i eliminaciju različitih proteina sa promenjenom strukturom (tau, granulin, ubikvitin), koji su u osnovi ovih oboljenja.

Sagledavanje kognitivno-bihejvioralnih poremećaja koje je ranije smatrano kao ekskluzivnost dobija karakteristike neophodnog nužnog koraka u pristupu u okviru celokupnog ispitivanja i lečenja neurodegenerativnih oboljenja.

BOLESTI NEVOLJNIH POKRETA: POGLED IZ PROŠLOSTI U SADAŠNJOST

M. Svetel

Dve nezavisne naučne discipline spojile su bolesti nevoljnih pokreta međusobno. Klinička i patološka neurologija prepoznala je da oštećenja bazalnih ganglija i njihovih međusobnih veza dovode do bolesti nevoljnih pokreta, a neurofarmakologija analizom povezanost efekta lekova i njihovog uticaja na motorno ponašanje doprinela razumevanju njihove trasmiterske osnove. Bolesti nevoljnih pokreta danas se definišu kao neurološki sindromi koji se karakterišu ili viškom pokreta ili siromaštvom voljnih i automatskih pokreta, koji nisu posledica slabosti i spasticiteta. Prve klasifikacije bolesti nevoljnih pokreta bazirane su na anatomskoj lokalizacija patološkog nalaza, ali su one evoluirala sa vremenom uz nova saznanja vezana za kliniku, etiologiju, patologiju, biohemijske osnove

problema i genetiku. Izdvajanje niza bolesti od kojih su neke pripadale i drugim disciplinama stvorila su danas korpus bolesti koje nazivamo bolestima nevoljnih pokreta. Definisane genetske osnove mnogih bolesti omogućila je i uvođenje naslednih faktora u klasifikaciju, ali i doprinela raumevanju prirode bolesti i patofizioloških mehanizama koji do nje dovode. Patološke i imidžing studije su takodje uticale na razumevanje prirode, naizgled, poptuno različith bolesti i njihovo svrstavanje u iste grupe. Na nekoliko primera bolesti nevoljnih pokreta (distonije, ataksije, parkinsonizam...) autori će se osvrnuti na promenu vizira kroz koji ove bolesti posmatramo na Klinici za neurologiju poslednjih godina.

Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

NEUROGENETIKA U PROTEKLIM 20 GODINA: PUT OD LABORATORIJE DO KLINIČKE PRAKSE

I. Novaković

Neurogenetika je neizostavan deo moderne neurološke prakse u čitavom razvijenom svetu, pa i u našoj sredini. Svoju punu afirmaciju neurogenetika je stekla upravo u poslednjih 20 godina, kada su identifikovani geni odgovorni za veliki broj monogenih poremećaja, intenzivno proučavani faktori predispozicije za multifaktorske bolesti, razvijene metode za integrativnu analizu genske ekspresije, postavljene osnove farmakogenetike u neurologiji... Kroz usavršavanje svojih stručnjaka u najjemenitnijim stranim centrima, samostalan i timski istraživački rad, i konačno, praktičnu primenu osvojenih znanja, Klinika za neurologiju KCS je svakako lider neurogenetike u našoj sredini, i istaknuti učesnik na međunarodnoj sceni. Osvrt unazad ukazuje na dva bitna momenta. Pored tradicionalne saradnje sa bazičnim institutima Medicinskog fakulteta, od 1995. god. uspostavljen je tesan kontakt sa Centrom za PCR tehnologiju na Biološkom fakultetu. Tokom više od 10 godina plodne

saradnje u laboratoriji prof. Romac urađena je molekularno genetička analiza različitih entiteta, pre svega neurodegenerativnih i neuromišićnih bolesti. Po obimu i značaju, izdvajaju se istraživanja bolesti trinukleotidnih ponovaka. Novo poglavlje počinje 2008. godine, kada je na samoj Klinici otvorena Laboratorija za molekularnu i genetičku dijagnostiku neuroloških bolesti. U saradnji neurologa i genetičara u toj laboratoriji se danas primenjuju testovi za dijagnostiku više desetina neuroloških poremećaja, od dobro poznate Hantingtonove bolesti i Fridrajhove ataksije, do retkih entiteta kao što je CADASIL. Ovi testovi su sastavni deo dijagnostičkih protokola, na njima se bazira genetički savet i prenatalna dijagnostika. O naučnoj vrednosti našeg rada govore brojne publikacije u prestižnim časopisima, a naš specifični „potpis“ su istraživanja iz oblasti genetike distonija, Parkinsonove bolesti i demencija.

U CENTRU EPILEPSIJE

N. Vojvodić

Epilepsija je jedna od najstarije poznatih i jedna od najčešćih bolesti u opštoj populaciji. Usled spontanog i neočekivanog ponavljanja epileptičkih napada, bolesnici sa epilepsijom su češće od drugih izloženi fizičkim povredama pri padovima, psihosocijalnoj neprilagođenosti, ograničenjima i stigmatama, kao i sveukupno lošijem kvalitetu života. Najvažniji i najjednostavniji vid lečenja epilepsije jeste primena antiepileptičkih lekova sa ciljem da se spreče recidivi epileptičkih napada bez provociranja značajnih neželjenih efekata. To je ujedno i najbolji postupak sprečavanja svih spomenutih komplikacija u vezi sa epilepsijom. Ipak, kod od oko 20-30% bolesnika antiepileptičkim lekovima se ne postiže kontrola napada, tj. epilepsija je farmakorezistentna. Kod jednog broja bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom resektivna hirurgija mozga predstavlja optimalan način lečenja. Iskustvo našeg i drugih epileptoloških centara ukazuje na to da je operacija epilepsije korišćenjem adekvatnih metoda

preoperativne pripreme i savremenih hirurških tehnika, efikasna i sigurna metoda lečenja farmakorezistentne epilepsije, naročito epilepsije temporalnog režnja. Hirurško lečenje farmakorezistente fokalne epilepsije dovodi do pune kontrole napada kod oko 60-80% operisanih bolesnika. Kako bi uspeh operativnog lečenja bio potpun, neophodno je resektivnom hirurškom tehnikom ukloniti (ili diskonektovati) ono područje (ili deo mozga) koje je odgovorno za inicijaciju epileptičkih napada. Taj deo mozga (moždane kore) se naziva *epileptogena zona* i potrebno ga je ukloniti uz maksimalnu poštedu onih delova mozga koji su odgovorni za neku važnu funkciju ("elokventni" korteks). Različiti modaliteti dijagnostičkih ispitivanja koji se danas primenjuju u sklopu prehirurške evaluacije (video-EEG telemetrija, nuklearna magnetna rezonanca, neuropsihološko testiranje, funkcionalna neuroradiologija), omogućavaju kod većine bolesnika precizno definisanje lokalizacije i veličine epileptogene zone.

Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

DIJAGNOSTIKA I LEČENJE STEČENE AUTOIMUNE MIJASTENIJE GRAVIS – GDE SMO NAKON 30 GODINA?

D. Lavrnić

Stečena autoimuna MG (SAMG) predstavlja organspecifično autoimuno oboljenje u kome antitela usmerena prema nitkotinskom acetilholinskom receptoru postsinaptičke membrane mišića dovode do oštećenja neuromišćnog prenosa sa kliničkom slikom prekomerne slabosti i zamorljivosti skeletnih mišića. Sa incidencijom od 3 do 30 na million stanovnika i prevalencijom od 15 do 200 na milion stanovnika SAMG spada u relativno retke bolesti, ali je i pored toga, a pre svega zbog težine kliničke slike koja može dovesti i do vitalne ugroženosti pacijenta, njoj poslednjih decenija posvećena posebna pažnja. SAMG se danas smatra jednom od bolesti kod kojih je postignut najveći napredak u dijagnostici i lečenju.

Poznato je da SAMG predstavlja heterogen entitet u više aspekata koji određuju dijagnostički postupak i lečenje obolelih. Nova klinička klasifikacija bolesti je usvojena 2000. godine, a već 2001.godine su identifikovana i nova autoantitela prema mišićspecifičnoj tirozin kinazi (MuSK) za koja je pokazano da imaju patogenetski značaj u bolesti. Deset godina kasnije su registrovana i antitela na "low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) koji se danas izučava kao novi target imunog odgovora. U istom vremenskom periodu je dokazana genetska predispozicija za razvoj određenih subtipova bolesti (DQ5 kod MuSK MG), a takodje i nedvosmislen uticaj faktora iz spoljašnje sredine (stres, infekcija itd).

Dijagnostički napredak je postignut kroz široko rasprostranjenu detekciju anti-AChR i anti-MuSK antitela, visoko sofisticiranu elektrofiziološku (SFEMG) i radiološku dijagnostiku (multislajсни CT i NMR), a terapijski uspeh kroz uvodjenje efikasnijih i

bolje tolerabilnih imunosupresivnih i imunomodulatornih lekova (Deflazacort, Cyclosporin, Mycofenolat-mofetil, monoklonska antitela, intravenski imunoglobulini itd) i savremenih tehnika izmena plazme sa imunoadsorbicijom patogenih autoantitela.

Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

POLINEUROPATIJE – TAMO GDE TEORIJA POSTAJE PRAKSA

Z. Stević

Polineuropatije predstavljaju heterogenu grupu bolesti koja je etiološki heterogena, ima različito kliničko ispoljavanje i može dovesti do oštećenja kvaliteta života pacijenata. Svaki deseti stanovnik ima polineuropatiju. Od osnivanja Neurološke klinike u Beogradu možemo izdvojiti tri perioda razvoja u dijagnostici i lečenju polineuropatija: prvi, u trajanju od tri do četiri decenije koji je obeležen samo kliničkom i vrlo ograničenom patološkom evaluacijom, drugi, od šezdesetih do kraja osamdesetih godina prošlog veka koju je obeležen primenom elektromiografije kao ključne metode u kliničkoj dijagnostici neuromišićnih bolesti i treći najznačajniji period, od kraja prošlog veka do danas, u kome se, zahvaljujući brojnim otkrićima na polju genetike, dijagnostikuju različite hereditarne polineuropatije, odnosno, registrovanjem brojnih autoantitela (anti GM1, anti GQ1B, anti MAG, anti neuralna antitela), dokazuje autoimuna

proiroda brojnih neuropatija. Tehnološki razvoj otvorio je vrata egzaktnoj dijagnostici različitih oblika polineuropatija, ali i potpuno novi metodološki pristup u dokazivanju neuropatija tankih mijelinizovanih A δ i nemijelinizovanih C vlakana kod kojih u kliničkoj slici dominiraju neuropatski bol i autonomni simptomi. Iako izuzetan napredak u razjašnjenju etiopatogeneze nije još uvek krunisan pravim izborom kauzalne terapije, moguće je da blagovremena primena specifične imunosupresivne terapije (terapijska izmena plazme, primena intravenskih imunoglobulina i monoklonska antitela), pozitivno menja klinički tok i kvalitet života najvećeg broja ovih pacijenata. Sve veći broj eksperimentalnih i kliničkih istraživanja etiopatogeneze neuropatija tankih vlakana predstavlja važan preduslov za pronalaženje specifične terapiju za neuropatskog bola.

Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

KONCEPT PATOGENEZE MULTIPLE SKLEROZE: NOVA SAZNANJA I BUDUĆI IZAZOVI

J. Drulović

Multipla skleroza (MS) je hronično, inflamatorno-demijelinizaciono oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS), koje predstavlja najčešći uzrok ne-traumatske neurološke onesposobljenosti kod mladih odraslih osoba. Ovu bolest je prvi detaljno opisao Jean-Martin Charcot 1868. godine, korelirajući kliničke i histopatološke nalaze kod osoba sa MS koju je tada nazvao "le sclerose en plaques". Etiologija MS je od tada do danas ostala nepotpuno razjašnjena, a njena patogeneza

delimično rasvetljena. Rezultati mnogobrojnih studija ukazali su na značaj interakcije kompleksnih genetskih i sredinskih faktora za razvoj ove bolesti, i sugerisali ključnu ulogu imunskih mehanizama u pokretanju patoloških procesa u MS. Oni započinju infiltracijom cirkulišućih auto-reaktivnih limfocita u CNS, koja posledično dovodi do inflamacije, demijelinizacije i oštećenja aksona. Relapsi se smatraju kliničkom manifestacijom akutne inflamatorne demijelinizacije u

CNS, a progresija onesposobljenosti pre svega posledicom neurodegeneracije. Danas je jasno pokazano da patološke promene u MS zahvataju aksone i neurone, i da je gubitak aksona glavni korelat trajnog neurološkog deficita kod obolelih. Patologija neurona je u osnovi od nedavno jasno prepoznate zahvaćenosti sive mase u MS, dok je patologija aksona prisutna pre svega u fokalnim inflamatornim lezijama bele mase, ali se takođe uočava i u takozvanoj "naizgled normalnoj

beloj masi". Nov koncept patogeneze MS poslednjih godina zasniva se, stoga, pre svega na spoznaji da je reč o oboljenju CNS, koje je, kako inflamatorno, tako i neurodegenerativno. Rasvetljavanje mehanizama koji su u osnovi neurodegenerativnog procesa u MS trebalo bi da doprinese razvoju neuroprotektivnih i reparatornih terapijskih strategija, što bi dovelo do ogromnog napretka u lečenju ovog oboljenja.

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

NEUROEPIDEMIOLOGIJA OD PRINCIPA DO PRAKSE: GDE SMO, KUDA STREMIMO?

T. Pekmezović

Savremena neuroepidemiološka istraživanja imaju ultimativni cilj da odgovore na pitanje kako smanjiti opterećenje populacije neurološkim bolestima, imajući u vidu da ova grupa poremećaja čini 6,3% ukupnog bremena bolesti na globalnom nivou i predstavlja njegov vodeći uzrok. S druge strane, proteklih nekoliko decenija bilo je praćeno značajnim dostignućima u oblastima dijagnostike, terapije i prevencije neuroloških oboljenja, što je rezultovalo produženjem preživljavanja kod mnogih neuroloških bolesti. Život sa hroničnim neurološkim poremećajem gotovo uvek ima za posledicu određeni stepen onesposobljenosti, koja onemogućava obolelu osobu da se maksimalno ispolji u svim željenim sferama života. U takvim okolnostima, merenje kvaliteta života dobija sve veći značaj u cilju sveobuhvatne procene opterećenja bolešću, odnosno dopune objektivnih kliničkih pokazatelja subjektivnim indikatorima, koje saopštava bolesnik i koji bi trebalo da odražavaju sve „ne-

biološke“ faktore koji mogu uticati na ishod bolesti. Intenzivan razvoj i sve šira praktična primena koncepta kvaliteta života doveli su do pojave različitih teorijskih modela i upitnika za njegovo merenje i evaluaciju, iako odabir najcelishodnijeg isturumenta koji će obuhvatiti sve značajne aspekte ispitivane bolesti i populacije, još uvek predstavlja izuzetno senzitivno i složen postupak. Istraživanja kvaliteta života osoba sa neurološkim poremećajima u Srbiji ukazala su, da osim stepena neurološkog deficita i dužine bolesti, značajan uticaj na njen ukupni ishod mogu imati različiti faktori, počev od psiholoških do onih vezanih za lična i kulturološka ubeđenja, socijalno-ekonomski status, dostupnost zdravstvene zaštite. U ovim istraživanjima je takođe skrenuta pažnja na pojedine aspekte bolesti kod pojedinačnih bolesnika, što može biti od koristi u izradi individualnih terapijskih protokola i predikciji napredovanja bolesti.

MINI SIMPOZIJUM

SAVREMENI PRISTUP GERIJATRIJSKOM PACIJENTU

*KBC „Zvezdara“, Interna klinika, Kliničko odeljenje gerijatrije „Prof. dr Petar Korolija“
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

STRUČNI I NAUČNI DOPRINOS PROF. DR PETRA KOROLIJE RAZVOJU GERIJATRIJSKE MISLI I PRAKSE U SRBIJI

D. Milošević, N. Despotović, P. Erceg, M. Davidović

Prof. dr Petar Korolija (1925-2004) završio je Medicinski fakultet 1951 u Beogradu. Profesionalnu karijeru lekara započinje 1955 u Golupcu, a iste godine i specijalizaciju interne medicine u Gradskoj bolnici. Po završetku specijalizacije 1960 izabran je za stalnog asistenta na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, pri nastavnoj bazi Gradske bolnice na Katedri interne medicine. Prošao je sva nastavna zvanja do redovnog profesora 1984.

Osnivač je i prvi načelnik Gerijatrijskog odeljenja u Gradskoj bolnici koje započinje sa radom 1963, prvog te vrste na ovim prostorima. Načelnik Interne klinike, KBC „Zvezdara“ u Beogradu, postaje 1983, ostajući i dalje veran savojoj najvećoj ljubavi gerijatrijskoj medicini. Višedecenijski rad sa starima ljudima rezultirao je objavljivanjem preko 150 naučno stručnih radova iz oblasti gerijatrijsko-gerontološke problematike. Među prvima promovise realnu potrebu proučavanja lečenja osoba trećeg životnog doba, kao i medicinski značaj primarne, sekundarne i terciarne

prevencije oboljenja u starosti. Bio je mentor gotovo svih odbranjenih doktorskih i magisterskih teza iz oblasti gerijatrijske medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Kao promoter gerijatrijske medicine učestvuje u osnivanju 1973 Gerontološkog društva Srbije i prvi je njegov predsednik. Kao predsednik SLD-a (1984-1988), veliki doprinos je dao omasovljenju i daljem razvoju Društva. Svojim naučnim i stručnim kvalitetima značajno doprinosi radu Medicinske Akademije SLD-a, kao stalni član.

Najveći doprinos Prof. dr Petra Korolije ogledao se u njegovom kliničkom radu. Svakodnevno, zaštitinički, sa mnogo znanja i pažnje, nesebično je prenosio svoje ogromno kliničko iskustvo mlađima kolegama i u pravoj meri učestvovao u formiranju Prve gerijatrijske škole u Srbiji.

Kliničko odeljenje za gerijatriju KBC „Zvezdara“ u Beogradu, sa velikim zadovoljstvom, imalo je čast da na 50-godišnjicu osnivanja ponese ime svog prvog učitelja Prof dr Petra Korolije.

Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PROMENE U ĆELIJI U PROCESU STARENJA

Ž. Miličević

Starenje je rezultat interakcije genetskih faktora, faktora okoline i načina života. Biološke promene, koje se javljaju za vreme procesa starenja, pogađaju sve komponente životnih sistema, od molekularnog nivoa do čitavog organizma. I ćelije, kao strukturne jedinice svih živih organizama, tokom starenja karakterišu promene na morfološkom i molekularnom nivou.

Danas je opšte prihvaćeno da vremenski zavisno nakupljanje ćelijskih oštećenja predstavlja glavni uzročnik starenja. Stare ćelije imaju jasno izražene promene u načinu ekspresije gena, značajno povećanje nivoa mRNK i povećanje sekrecije brojnih citokina, hemokina, faktora rasta i proteaza. Ovakav fenotip se naziva „starenju pridružen sekretorni fenotip“ i

pojavljuje se kod ćelija koje proliferišu, kao što su fibroblasti, epitelne ćelije, endotelne ćelije, astrociti itd. Osnovni procesi zajednički svim ćelijama, kao što su sinteza DNK i razmnožavanje ćelije, regulacija i ekspresija gena, sinteza i degradacija proteina, stvaranje energije u mitohondrijama, prijem i

spvođenje signala i aktivnost enzima, menjaju se tokom starenja. Neophodna su dalja istraživanja mehanizama koji leže u osnovi promena u ćelijama tokom starenja, što bi u budućnosti omogućilo intervencije usmerene ka produžavanju dužine i kvaliteta ljudskog života.

*KBC „Zvezdara“, Interna klinika, Kliničko odeljenje gerijatrije „Prof. dr Petar Korolija“
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

SPECIFIČNOSTI GERIJATRIJSKOG PACIJENTA

M. Davidović, P. Erceg, N. Despotović, D. Milošević

Sa biološke tačke gledišta, starost se karakteriše poremećenom homeostatskom funkcijom, opadanjem psihofizioloških adaptivnih kapaciteta kao i promenama u biološko-molekularnim funkcijama. Postoje određene osobenosti oboljevanja u starosti: tih i neupadljiv početak bolesti, veći broj hroničnih bolesti istovremeno, polipragmazija u tretmanu i izuzetno velika interindividualna varijabilnost. Atipičnost kliničkih manifestacija, interreakcija između

istovremenih bolesti, kao i interakcija između primenjenih lekova takođe komplikuju lečenje starog bolesnika. Za razliku od bolesnika srednje životne grupe, idealno lečenje starijih osoba sprovodi se radije u kućnim nego u hospitalnim uslovima. Lečenje je često simptomatsko, dok je u prvom redu nega bolesnika. Navedene osobenosti u prilazu i tretmanu starijeg bolesnika, čini pristup gerijatrijskom bolesniku tako posebnim.

*KBC „Zvezdara“, Kliničko odeljenje za bubrežne bolesti i bolesti metabolizma sa centrom za dijalize „Prof. dr Vasilije Jovanović“
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

IMA LI ETIČKIH DILEMA U LEČENJU OTKAZIVANJA BUBREGA U STARIH?

N. Dimković

Postojeći registri ukazuju da porast obolelih od definitivnog otkaza rada bubrega je u najvećoj meri posledica povećanja osoba starije životne dobi (između 74-85 godina). Stoga nije iznenadjujuće što se i broj publikacija o lečenju starih značajno povećao poslednjih decenija. Ovo sa sobom nosi nov pristup u svakodnevnoj kliničkoj praksi: suočavanje sa dijagnostičkim teškoćama, poznavanje specifičnosti vezane za osobe starije životne dobi, socijalne specifičnosti, odabir dijalizne tehnike i odluka da li starim bolesnicima nuditi dijalizni tretman ili ne. U odluci o lečenju, težište se stavlja na važnost blagovremenog upućivanja starih ljudi nefrologu i blagovremenoj informaciji bolesnika i rodbine o svim vidovima lečenja uključujući i konzervativno lečenje.

Danas nemamo randomizovanih studija koje bi poredili razne vidove lečenja kod starih ali postoji dosta podataka od strane pojedinih centara koji ukazuju na prednosti peritoneumske dijalize kod starih. Peritoneumskom dijalizom se 'štede' ionako loši krvni sudovi i omogućava kontinuirani, blag postupak koji se lakše podnosi od strane kardiovaskularnog sistema. Kako se radi o kućnom tretmanu, to je primena asistirane peritoneumske dijalize od posebnog značaja a ovakav vid lečenja je dobro poznat i u našoj sredini. U daljem planiranju potrebno je u većoj meri angažovati i patronažnu službu i gerontološke centre kao i domove za smeštaj starih lica. Važno je napomenuti da se uspeh u lečenju primenom asistirane peritoneumske dijalize ne razlikuju od samostalne peritoneumske dijalize.

Poslednjih godina se sve više govori o konzervativnom lečenju uremije kod starih ljudi. Imajući u vidu očekivani životni vek, kod ovih bolesnika se postiže dobar kvalitet života i razumno preživljavanje. Poredjenjem preživljavanja, došlo se do zaključka da je preživljavanje starih osoba duže ukoliko se primeni dijalizni tretman a u odnosu na konzervativni. Međutim, ova razlika se gubi ako se u obzir uzme i komorbiditet bolesnika, posebno ishemijska bolest srca. Jako je važno napomenuti bolesniku i članovima

porodice da je konzervativno lečenje takodje priznati vid lečenja a ne 'otsustvo lečenja' te da pruža odgovarajuće prednosti starima sa ograničenim životnim vkom. Posle detaljne informisanosti, potrebno je potstaći 'advance directive' ili pisanu odluku bolesnika što će pomoći medicinskom timu kada za to dodje vreme.

Plan o lečenju starih ljudi koji imaju uremiju svakako zahteva multidisciplinarni tim gde pored nefrologa, gerijatar ima značajno mesto.

*KBC „Zvezdara“, Interna klinika, Kliničko odeljenje kardiologije,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

NOVINE U LEČENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U STARIH

S. Dimković

Stari i opšte prihvaćeni postulati lečenja arterijske hipertenzije kod odraslih osoba ostaju kao neodvojive preporuke za lečenje hipertenzije kod starih osoba. To su : prvi i stalan korak u lečenju hipertenzije je promena načina života; na nju se nadovezuje medikamentna terapija (kod starih osoba izbor leka diktiraju osnovni principi farmakokinetike i farmakodinamike lekova koji nastaju procesom normalno starenja); pri izboru leka treba uvek voditi računa o postojanju oštećenja ciljnih organa ili postanju komorbiditeta(naročito treba obratiti pažnju na komorbiditete jer su oni mnogo učestaliji i ozbiljniji nego kod mladih osoba).Od komorbiditeta naročito obrati pažnju na postojanje ishemijske bolesti srca, cerebrovaskularne bolesti, dijabetes melitusa, bubrežnih bolesti i bolesti perifernih arterija koje su takođe, višestruku učestalije kod osoba preko 65 godina.

I pored ovih razloga dosadašnja medikamenta terapija hipertenzije stariih osoba se bitno nije razlikovala u izboru antihipertenzivnih lekova koji u su upotrebi kod osoba srednjeg životnog doba (diuretici, antagonisti kalcijuma, inhibitori ACE, sartani i u slučaju neuspeha

centralno delujući agensi.To su najbolje pokaze škotske preporuke za lečenje hipertenzije starijih osoba.

Do sada je uveliko bilo zapostavljeno pitanje hipertenzije i kognitivne funkcije starih osoba tj demencije. Poremećaji kognitivne funkcije mogu nastati na dva načina: zbog cerebrovaskularne bolesti sa posledičnim oštećenjem talamusa ili kao posledica Alzhajmerove bolesti koja se do sada objašnjavala kao neurodegenerativno oboljenje usled taloženja amiloid beta peptida označenog kao tau protein.

Veza između hipertenzije srednjeg doba i poremećaja kognitivne funkcije starih osoba dokazana je u većem broju studija ali kao tercijarni ishod (ARIC, HYVET, Framinghamska studije, studije iz Holandije i Finske). Tako, npr skok vrednosti SKP za 10mmHg u srednjem dobu povećava rizik nastanka kognitivnih poremećaja kasnije za 9%. Pokazalo se da ima patogenetskih sličnosti između demencije i hipertenzije i u tom smislu trebalo bi pokušati pronaći one agense koji bi istovremeno delovali na normalizaciju vrednosti krvnog pritiska i usporenje procesa demnecije.

To bi bili novi ciljevi u lečenju hipertenzije starijih osoba koji bi imali nesaglediv efekt na kvalitet života starih osoba.

KBC „Zvezdara“, Interna klinika, Kliničko odeljenje endokrinologije
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PRIMENA NOVIH MOLEKULA U TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI U STARIH

T. Beljić Živković

Diabetes u starih osoba nije lako regulisati. Polifarmacija i drugi problemi zdravlja (smanjena kognitivna funkcija, katarakta, neuropatija, kompromitovana kardiorespiratorna funkcija i oslabljena funkcija bubrega) otežavaju donošenje terapijske odluke. Odabir lekova ne sme povećati mortalitet u starih, a mora sprečiti nastanak akutnih i hroničnih komplikacija dijabetesa. Lekovi koji se najčešće koriste u lečenju dijabetesa, derivati sulfonilureje, metformin i NPH insulin, upotrebljavaju se sa oprezom. Derivati sulfonilureje mogu indukovati ozbiljne hipoglikemije i smanjiti preishemijsko kondicioniranje. Metformin nema absolutne kontraindikacije vezane za godine života, ali ima vezano za funkciju bubrega. Pioglitazone uzrokuje retenciju tečnosti i ne savetuje se osobama sa kardiomiopatijom. Humani insulini u starih osoba izazivaju veliku glikoznu varijabilnost. Kada se dijabetes prvi put otkrije kod stare osobe, lek izbora je metformina. Ukoliko postoji bubrežna insuficijencija ili se metformin ne podnosi, može se pokušati sa malom dozom glimepirida. Umesto glimepirida, savetuju se meglitinidi i inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4).

Repaglinid se ne metaboliše u bubrezima, retko izaziva hipoglikemije i može se davati uz obroke sa visokim postprandijalnim odgovorom. Inhibitori DPP-4 su nova grupa lekova koja stimuliše sekreciju insulina i inhibiše glukagon, glukoza zavisnim putem. Na skoro fiziološki način održavaju normalnu postprandijalnu glikemiju, bez rizika od hipoglikemija. Vildagliptin je novi DPP-4 inhibitor koji ima indikaciju za lečenje dijabetesa u starih (65-74) i veoma starih (>75 godina) osoba. Smanjuje HbA1c za 1.1% bez hipoglikemija. Ne metaboliše se preko CYP-450 enzima i može se upotrebljavati u renalnoj insuficijenciji. Sitagliptin je bezbedan i efikasan kod starih do 75 godina čiji je HbA1c <9%. Upotrebu DPP-4 inhibitora ograničava cena. Insulin se nepravedno manje upotrebljava u lečenju dijabetesa starih osoba. Bazalni insulinski analozi jednodnevnom davanjem idealno obezbeđuju bazalne potrebe za insulinom. Insulin detemir i glargin imaju pouzdanu farmakokinetiku, bez veće glikozne varijabilnosti, hipoglikemija i dobijanja u težini. Insulin degludek, ima još bezbedniji profil sa dejstvom do 40 sati i manje hipoglikemija od insulina glargin.

KBC „Zvezdara“, Interna klinika, Kliničko odeljenje gerijatrije „Prof. dr Petar Korolija“
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

JATROGENEZA U KLINIČKOJ GERIJATRIJSKOJ PRAKSI

P. Erceg, N. Despotović, M. Davidović, D. Milošević

Pod jatrogenozom se podrazumeva bilo koja bolest ili stanje koje je nastalo kao posledica primene dijagnostičke ili terapijske procedure. Jatrogene bolesti zauzimaju 3. mesto na listi najčešćih uzroka smrti u SAD, odmah posle kardiovaskularnih bolesti i malignih neoplazija.

Jatrogene komplikacije su češće u starijoj populaciji i podaci iz literature nam govore da je njihova incidenca kod hospitalizovanih bolesnika od 6-65%. Najčešće jatrogene bolesti su posledice neželjenih dejstava lekova, padovi, bolničke infekcije, dekubiti, delirijum i komplikacije hiruških intervencija. Faktori rizika za

nastanak ovih komplikacija u starih su prisustvo komorbiditeta, veći broj lekara koji leče stare bolesnike, polifarmacija i hospitalizacija.

Smatra se da su jatrogene komplikacije u velikom procentu preventabilne. Prevencija ovih komplikacija se sastoji u identifikovanju onih bolesnika sa visokim rizikom, stvaranju interdisciplinarnih gerijatrijskih timova, akutnih gerijatrijskih odeljenja, kao i stalnim konsultacijama sa farmakolozima, s obzirom da je najveći broj jatrogenih bolesti uzrokovan neželjenim dejstvima lekova.

*KBC „Zvezdara“, Interna klinika, Kliničko odeljenje gerijatrije „Prof. dr Petar Korolija“
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

SVEOBUHVAATNOST PROCENE SOCIJALNOG, FUNKCIONALNOG I ZDRAVSTVENOG STATUSA STARIH

N. Despotović, P. Erceg, M. Davidović, D. Milošević

Gerijatrijska procena je planirana nova zdravstvena usluga u sistemu zdravstvene zaštite. Zašto je potrebna? U gerijatrijskoj populaciji veoma često se postoje ograničenja tretmana osnovne bolesti, zbog koje stariji bolesnik dolazi na lečenje. Šta podrazumeva? Gerijatrijska procena podrazumeva procenu 3 oblasti: socijalnog statusa, funkcionalnog statusa i zdravstvenog stanja. Socijalni status: stariji bolesni čovek koji živi sam, više će profitirati rešavanjem socijalnog statusa nego povremenim primanjem infuzije zato što nema ko da hrani i poji. Funkcionalni

status: stariji pacijent koji je već teško pokretan, npr. posle cerebrovaskularnog infarkta, neće imati koristi od implantacije veštačkog kuka. Zdravstveno stanje: kod lečenja starijih bolesnika važno je orijentisati se šta se može lečiti a šta ne- pokušaj aktivacije pacijenta koji je godinama neaktivan je nepotreban pokušaj, dok je ispitivanje uzroka akutnog krvarenja neophodan postupak.. Primena gerijatrijske procene u svakodnevnoj praksi omogućava sagledavanje socijalnog, funkcionalnog i zdravstvenog stanja starijeg bolesnika čineći njegov tretman suštinski kvalitetnijim.

MINI SIMPOZIJUM

BOLESTI DIGESTIVNOG SISTEMA I JETRE U GOJAZNOSTI – ZNAČAJNE VEZE ILI SLUČAJNE UDRUŽENOSTI?

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

CREVNA MIKROFLORA U GOJAZNOSTI

T. Milosavljević

Crevnu mikrofloru i njen značaj za normalno funkcionisanje digestivnog sistema prvi je pominjao Ilya Mečnikov, početkom XX veka, iznoseći hipotezu da je sastav mikroflore odgovoran za dužinu života čoveka i da je delovanjem na crevnu mikrofloru moguće u budućnosti produžiti život. Mikroflora creva učestvuje u velikom broju bitnih procesa u organizmu čoveka. U digestivnom sistemu čoveka broj bakterija koje čine normalnu mikrofloru je oko 100.000 milijardi. Oko 40-50% crevne mikroflore nasledimo rođenjem (sastav između ostalog zavisi i od načina rođenja – vaginalnim putem ili carskim rezom), a tokom života menja se sastav mikroflore zavisno od načina života, ishrane, uticaja različitih spoljašnjih faktora. Crevna flora učestvuje u digestiji ali značajno doprinosi i apsorpciji hranljivih materija kao i energetskej potrošnji koja igra ključnu ulogu u gubitku telesne težine. Poremećaj biološke ravnoteže između patogene (štetne) i fiziološke (prirodne i korisne) mikroflore u organizmu čoveka predstavlja disbakteriozu. Danas je disbakterioza vrlo

rasprostranjena pojava. Navike u ishrani, način života, nekontrolisano uzimanje antibiotika i drugih lekova, doprinose pojavi disbakterioze. Nepravilna ishrana (mala količina kiselo-mlečnih proizvoda kao i dijetalnih vlakana) ne obezbeđuje crevnoj flori dovoljno hrane. Upotreba hrane koja sadrži konzervanse i toksične materije ubija crevnu floru. Uticaj mikroflore u crevima u razvoju gojaznosti utvrđen je najpre na animalnom modelu. Crevna flora pacova sa ubrizganim mikroorganizmima gojaznih životinja značajno je bila promenjena, a životinje su se uskoro znatno ugojile, na osnovu čega je zaključeno da crevne bakterije imaju uticaja na gomilanje masnih materija u živim organizmima. Sastav mikroorganizama u crevnoj flori gojaznih znatno je različit od ostalog dela populacije, i kod njih prevladavaju mikroorganizmi iz grupe Bakteroidetes dok nedostaju bakterije iz grupe Firmicutes. Menjanje mikroflore i uticaj na kvalitet i kvantitet u prevenciji i lečenju gojaznosti oblast je neophodnih dodatnih istraživanja.

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

OD INFLAMACIJE DO NEOPLAZIJE U DIGESTIVNOM TRAKTU GOJAZNIH OSOBA

A. Sokić Milutinović

Broj gojaznih osoba u svetu je poslednjih decenija u stalnom porastu. Rezultati epidemioloških studija pokazali su da je u Evropi gojazno 65% muškaraca i 56% žena. Do devedesetih godina dvadesetog veka smatralo se da je masno tkivo metabolički neaktivno, da bi potom

brojna istraživanja ukazala su na metaboličke, endokrine i imunološke funkcije masnog tkiva. Visceralno masno tkivo je metabolički aktivnije od subkutanog i uključeno je u proces karcinogeneze. Naime, povećana količina masnog tkiva u organizmu dovodi do stanja kontinuirane niskoaktivne inflamacije

koja ima uticaja na proliferaciju tumorskih ćelija, angiogenezu, povećava rizik nastanka metastaza i opredeljuje pacijentov odgovor na onkološku terapiju. Epidemiološke studije pokazale su povezanost gojaznosti sa adenokarcinomom jednjaka, pankreasa, dojke (u postmenopauzi), endometrijuma, bubrega, kolona i rektuma.

Visceralna mast u abdomenu parakrinim, za sada nedovoljno ispitanim, mehanizmima utiče na nastanak i progresiju tumora. Studije na nivou proteoma masnih ćelija sisara ukazale su na produkciju različitih proteinskih molekula koji su uključeni u interćelijsku komunikaciju, procese rasta, imunski odgovor i apoptozu, a pokazano je i prisustvo različitih signalnih molekula (hormona, citokina i faktora rasta). Dosadašnja istraživanja su identifikovala signalne puteve koji mogu imati ulogu u procesu karcinogeneze i to: osovinu vezanu za insulin i insulinu sličan faktor rasta (IGF), adipocitokine i polne hormone.

Insulin ima mitogeno dejstvo i povezan je sa nastankom različitih tumora. Naime, pokazana je veza kolorektalnog karcinoma i insulinske rezistencije, dijabetesa tip 2 i metaboličkog sindroma. Smatra se da su adipocitokini uključeni u mehanizam nastanka insulinske rezistencije koju prate povišene koncentracije TNFa, IL6 i IL1b, uz istovremeno snižene vrednosti adiponektina. IGF utiče na intenziviranje ćelijske proliferacije, diferencijacije i apoptozu i smatra se da ima ulogu u karcinogenezi. In vitro studije su pokazale prisustvo IGF receptora na ćelijama karcinoma kolona, dok serumski nivo IGF1 korelira sa dubinom invazije, patološkim nalazom i lošijom prognozom u pacijenata sa adenokarcinomom jednjaka.

Adipocitokini, kao što su leptin i različiti citokini (TNFa, IL6, IL8, IL10...) mogu delovati na proces

karcinogeneze utičući na povećanje proliferacije i invazivnog potencijala tumorskih ćelija, kao i na angiogenezu. Vrednosti adiponektina koji ima antiinflamatorne efekte i suprimira angiogenezu su obrnuto proporcionalne indeksu telesne mase pacijenta (BMI).

Hipoksija u masnom tkivu povećava sekreciju leptina, doprinosi nastanku insulinske rezistencije, hronične inflamacije i povećava nivo hipoksijom indukovanih faktora (HIF) koji utiču na nastanak tumora, ali i njegovu progresiju, metabolizam i angiogenezu.

Masno tkivo gojaznih osoba sadrži makrofagnu infiltraciju porekla preadipocita ili monocita iz periferne krvi. Aktivirani makrofagi utiču na nastanak insulinske rezistencije. Imunski sistem pod određenim okolnostima može uticati na nastanak tumora i njegovu progresiju. Naime, aktivirani makrofagi (M2 makrofagi) nishodno regulišu proces inflamacije utičući na povećanu produkciju IL10 i na taj način suprimiraju stečeni imunski odgovor, a utiču i na intenziviranje procesa angiogeneze. Tumorske ćelije hemotaktički privlače makrofage utičući na njihovu diferencijaciju u pravcu M2 ćelija. Sa druge strane konverzija makrofaga iz M2 fenotipa u M1 proinflamatorni fenotip dovodi do daljeg porasta nivoa TNFa i IL6 u masnom tkivu.

Proces niskoaktivne hronične inflamacije u gojaznih osoba, posebno onih sa povećanom količinom visceralne masti, ima ulogu u procesu karcinogeneze i dalje rasvetljavanje patogenetskih mehanizama može biti od značaja u terapijskom pristupu pacijentima. Prevencija i terapija gojaznosti u opštoj populaciji je značajna u cilju smanjenja rizika za nastanak nekih vrsta karcinoma.

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

GOJAZNOST: OD REFLUKSNOG EZOFAGITISA, PREKO BARETOVE MUKOZE DO KARCINOMA JEDNJAKA

D. Popović

Po definiciji Svetske zdravstvene organizacije, gojaznost predstavlja metaboličko oboljenje koje se karakteriše uvećanom masnom masom tela. Savremeni način života, smanjena fizička aktivnost, način ishrane koji podrazumeva visokokalorijsku instant hranu, kao

faktori okoline a takođe sa druge strane i genetski predisponirajući faktori u najvećoj meri doprinose učestalosti pojavi gojaznosti u savremenom svetu. Gojaznost predstavlja bitan faktor rizika za nastanak bolesti jednjaka, uključujući gastroezofagusnu

refluksnu bolest, Barrett-ov jednjak i adenokarcinom jednjaka. Centralna gojaznost je faktor rizika za gore navedena patološka stanja. Aktuelna istraživanja sugerišu da bi adipocitokini mogli biti ključna veza između centralne gojaznosti i Barrett-ove karcinogeneze. Određivanje nivoa adiponektina, rezistina i leptina zajedno sa parametreima centralne i visceralne gojaznosti može biti vrlo bitno u predikciji nastanka Barrett-ovog jednjaka. Određivanje obima struka, obima kukova kao i njihov odnos, više nego indeks telesne mase, mogu da budu parametri predikcije nastanka refluksne bolesti a naročito Barrett-ovog jednjaka. Njihove vrednosti su značajno povišene u pacijenata sa Barrett-ovim jednjakom u odnosu na pacijente sa gastroezofagusnom refluksnom bolešću kao i zdrave osobe. Centralna i visceralna gojaznost su

više zastupljenije u osoba muškog pola pa je to doprinoseći faktor češće pojave adenokarcinoma jednjaka kod njih (7-10:1 u odnosu na ženski pol). Adipocitokini kao i parametri centralne gojaznosti predstavljaju rane parametre u razvoju Barrett-ovog jednjaka, pre nego što dođe do pojave metaplazije. U ranom prepoznavanju rizika od adenokarcinoma, metaplazija mukoze predstavlja ključni parameter mada i molekularni biomarkeri mogu perspektivno biti od koristi. Naravno ovo ne umanjuje značaj gojaznosti u nastanku gastroezofagusne refluksne bolesti i sledstvenih komplikacija putem povećanja intraabdominalnog pritiska, gradijenta pritiska i stepena ekspozicije jednjaka acidopeptičkom delovanju refluksata.

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

KOLOREKTALNI KARCINOM I GOJAZNOST

M. Krstić

Rak debelog creva je ubedljivo najčešća maligna bolest digestivnog sistema sa godišnjom incidencom od oko milion novih slučajeva u celom svetu. Naša zemlja je, na žalost, pri vrhu u svetu po godišnjoj incidenci. Danas se smatra da je rak debelog creva, sem u retkim genetski uslovljenim sindromima, velikim delom preventibilna bolest. Faktori rizika za nastanak raka debelog creva su danas, srećom jasno definisani i dobrim delom su istovetni sa faktorima rizika za nastanak koronarne bolesti, tako da preventivne mere istovremeno sprečavaju ove dve veoma česte hronične, nezarazne bolesti. Glavni faktori rizika su: nepravilna ishrana bez dovoljnog unosa ribe, živinskog mesa, povrća i svežeg voća a bogata crvenim mesom, masnoćama i ugljenim hidratima, smanjena fizička aktivnost i gojaznost.

Odnos gojaznosti prema raju debelog creva je gotovo linearan i to u pogledu opšte incidence, metastaziranja,

reagovanju na terapiju a ono što se sve više nameće kao posebno zabrinjavajući podatak je dečija gojaznost koja je sve češća i češća u našoj zemlji. Gojaznost u dečijem dobu je izrazito povezano sa ranom kancerogenezom debelog creva i lošijim odgovorom na multimodalnu terapiju. Interesantno je napomenuti daje gojaznost veoma opasna i u pacijenata koji imaju metatstatku bolest obzirom da je u tih pacijenata verovatnoća pozitivnog odgovora na polihemioterapiju najmanje 4x manja nego u pacijenata sa normalnim BMI.

Primarna prevencija raka debelog creva je izuzetno važna jer se incidenca bolesti primenom jednostavnih mera može dramatično smanjiti. To se pre svega odnosi na sprečavanje gojaznosti od samog rođenja, korekcija loših navika u ishrani kao i redovna fizička aktivnost tokom celog života.

STEATOZA JETRE I NEALKOHOLNI STEATOHEPATITIS – IZAZOVI DIJAGNOSTIKE I LEČENJA

T. Alempijević

S obzirom na porast incidence gojaznosti, masna bolest jetre je postala opterećenje zdravstvenog sistema u celom svetu. Masna bolest jetre se dijagnostikuje i kod dece i kod odraslih i uključuje steatozu i nealkoholni steatohepatitis (NASH). S obzirom da se NASH karakteriše steatozom jetre sa nekroinflamacijom i i posledičnom fibrozom, pacijenti sa sa NASH-om imaju povećani rizik za razvoj kompenzovane i dekompenzovane ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma uz sveukupni porast mortalitet svih uzroka. Uopšteno, masna bolest jetre je udružena sa različitim kliničkim stanjima i predstavlja nezavisni faktor rizika za razvoj hepatocelularnog karcinoma. Patogeneza masne bolesti jetre i specifičnih stepena razvoja koji vode ka nealkoholnom steatohepatitisu i izraženoj fibrozi jetre nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se smatra da je veoma kompleksna i uključuje stanje "lipotoksičnosti" sa razvijenom insulinskom rezistencijom, koje uključuje povećano oslobađanje slobodnih masnih kiselina u jetru koje imaju hepatotoksični efekat. Naučnici su utvrdili da se radi od kombinaciji genetskih, metaboličkih i faktora okoline koji dovode do razvoja odmakle bolesti. Dijagnostika

masne bolesti jetre je veoma izazovna, s obzirom da je većina pacijenata asimptomatska, mada rutinski program *screening*-a još nije uveden. Neophodna je analiza kompletne medicinske dokumentacije radi isključenja drugih potencijalnih uzroka masne bolesti jetre (zloupotreba alkohola, upotreba odrđenih lekova itd.). Porast enzima jetre i nalaz ultrasonografije su od velike pomoći za dijagnostikovanje, ali je biopsija jetre i dalje zlatni standard u dijagnostici ovog oboljenja. Takođe je postignut je napredak u dijagnostici pomoću neinvazivnih biohemijskih i radioloških metoda. Danas se primenjuje multimodalni pristup lečenja pacijenata sa steatozom jetre i nealkoholnim steatohepatitisom, međutim još uvek nije ustanovljen standardni algoritam. Cilj je pre svega sprečiti sa gojaznošću udruženu lipotoksičnost i insulinsku rezistenciju putem promene načina života. I dalje nije pronađen adekvatan farmakološki preparat, mada je pokazano u randomiziranim kontrolisanim studijama da vitamin E (kod pacijenata bez insulin nezavisnog dijabetesa) i tiazolidinedioni pioglitazoni (kod pacijenata sa i bez insulin nezavisnog dijabetesa) imaju zadovoljavajuće rezultate, mada se dalja istraživanja neophodna.

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TRANSPLANTACIJA JETRE KOD GOJAZNIH – RIZICI, OGRANIČENJA I PREŽIVLJAVANJE

D. Čulafić

U skladu sa najnovijim saopštenjem National Health and Nutrition Examination Surves, dve trećine odrasle populacije u USA ima *body mass index* (BMI)>25 kg/m² i/ili gojaznost sa BMI>30 kg/m². Podaci Svetske zdravstvene organizacije iz 2010. godine ukazuju da 1,6 biliona odrasle populacije ima prekomernu težinu a da je 400 miliona gojazno. Prevalenca nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD) i nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) usko je povezana sa gojaznošću i metaboličkim sindromom. Mada se smatra da je

NAFLD relativno benigni entitet 1–5% pacijenata, sa ovim poremećajem, razvije cirozu jetre. Prosečno preživljavanje obolelih od NASH-uzrokovane ciroze iznosi 7 godina sa petostruko povećanom incidencom od razvoja hepatocelularnog karcinoma. Pretpostavlja se da je veliki broj kriptogenih ciroza koje zahtevaju, transplantaciju jetre, uzrokovano NASH-om iako je karakteristična histološka slika promenjena usled nodulskih regenerata i fibroze. U većini transplantacionih centara doktrinarno je prihvaćeno da

gojaznost ($TM > 100\text{kg}$), odnosno $BMI > 35\text{ kg/m}^2$, predstavlja relativnu kontraindikaciju za transplantaciju jetre. Pacijenti sa povećanim BMI imaju znatno više post-operativnih komplikacija uključujući prolongiranu mehaničku ventilaciju i sporije zarastanje rane. Prospektivnim histološkim studijama, potvrđeno je da se unutar pet godina od transplantacije, steatoza jetre razvija u 100% slučajeva. Aproximativno kod 5–10% ovih pacijenata doći će do progresije u cirozu sa gubitkom grafta u 50% slučajeva. Važno je istaći da parametri hepatograma nisu validni prediktori za nastanak de-novo NESH-a u transplantiranoj jetri. Naime u prvoj post-transplantacionoj godini dolazi do prosečnog porasta BMI za $2,2\text{ kg/m}^2$ do $3,5\text{ kg/m}^2$ u drugoj post-transplantacionoj godini. Najvažniji faktori

rizika postoperativnog povećanja težine su kortikosteroidi i imunospresivi iz grupe kalcineurinskih inhibitora. Usled poremećenog metabolizma, indukovano imunosupresivima, raste incidenca diabetes mellitusa, arterijske hipertenzije, dislipidemije što povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti. Osim toga individue sa $BMI > 35\text{ kg/m}^2$ isključuju se iz donorskog programa zbog izraženih post-operativnih komplikacija uzrokovanih steatozom grafta. Ukoliko je zastupljeno više od 15% makrovezikularne steatoze u donorskoj jetri značajno se povećava mortalitet i morbiditet recipienta.

Zaključak: gojaznost značajno povećava post-transplantacioni morbiditet i mortalitet i ograničava broj potencijalnih donora.

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

DIJAGNOSTIČKA I TERAPIJSKA ENDOSKOPIJA KOD GOJAZNIH OSOBA

I. Jovanović

Rastuća učestalost gojaznosti i preterane telesne mase kod dece imaće za neposrednu posledicu povećanje broja gojaznih osoba koje će zahtevati neki metod lečenja u bliskoj budućnosti. Postoji veliko interesovanje za nove, sigurne i jednostavne procedure, između ostalih i endoskopske, sa ciljem gubitka u telesnoj masi.

Cilj je pružiti pregled novih endoskopskih metoda za lečenje gojaznosti.

Korišćeni metod je pretraživanje literature na engleskom jeziku (Medline, Cochran Library) o endoskopskim intervencijama, endoskopski plasiranim sredstvima i bezbednosti pacijenata konzervativno lečenih zbog gojaznosti.

Pretraživanje literature dalo je sledeće rezultate koji se tiču postojećih endoskopskih metoda lečenja gojaznosti i mršavljenja: a) prostor-okupacione procedure (u širokoj upotrebi) želuca, b) modifikacija motornih funkcija želuca, c) malabsorptive procedure. Komercijalno dostupan i endoskopski plasiran intragastrični balon je najčešće korišćen uređaj za

lečenje gojaznosti. U specifičnim pogrupama bolesnika, njime se poboljšava kvalitet života, smanjuje komorbiditet i može poslužiti kao „most“ do operacije. Potrebno je više dokaza u pogledu potencijalne koristi i bezbednost komercijalno dostupnih intragastričnih balona da bi se razjasnilo da li su i koji baloni bolji od drugih. Štaviše, početna iskustva sa transoralnom gastroplastikom i duodenojejunalnim bypass „rukavom“ i podešavajućim potpuno implantibilnim intragastričnim protezama, ukazuju na to da oni mogu biti pogodna i održiva opcija za lečenje gojaznosti. Drugi metodi, kao što su botulinum toksin i uređaj poznat kao „leptir“, trenutno su u eksperimentalnoj fazi istraživanja.

Zaključimo, novi endoskopski metodi primenjeni sa ciljem gubitka telesne mase mogu biti dragoceni u lečenju gojaznosti, međutim, potrebno je značajno više kliničkog iskustva i tehničkog poboljšanja uređaja koji su trenutno u upotrebi i značajan tehnološki napredak u dizajnu novih pre njihovog uvođenja u široku upotrebu.

MINI SIMPOZIJUM

HIV I PRIDRUŽENE INFEKCIJE

*Klinika za infektivne i tropske bolesti KCS,
Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

PROGNOZA HRONIČNOG HEPATITISA B KOD PACIJENATA SA HBV MONOINFEKCIJOM U POREĐENJU SA HIV/HBV KOINFEKCIJOM

Đ. Jevtović, D. Salemović, J. Nikolić, J. Ranin, G. Dragović

Infekcija Hepatitis B virusom (HBV) povezana je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom, bilo kao mono-infekcija ili udružena sa infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV). Ishod lečenja HBV infekcije primenom lamivudina kod osoba sa HBV mono-infekcijom u odnosu na one s udruženom HIV/HBV infekcijom je analizirano u ovoj kohortnoj studiji.

U studiju je ukupno uključeno 243 pacijenta sa hroničim B hepatitisom (HBH), od kojih je njih 70 (28.8%) imalo konkomitantnu HIV infekciju. Cilj studije je bio da se analiziraju faktori koji utiču na preživljavanje, uključujući i terapiju lamivudinom, jedino dostupnim antivirusnim lekom za lečenje HBV infekcije.

Prevalenca HBeAg pozitivnih od 60% u podgrupi sa HIV/HBV koinfekcijom, je veća od prevalence

HbeAg+ od 35.1% kod pacijenata sa HBV mono-infekcijom ($P < 0.01$). Preterapijski nivo viremije (HBV-RNK) se takođe razlikovao u dve podgrupe (6.3 vs 3.8 log₁₀ IU HBV RNK IU/ml plazme), kod onih sa HIV/HBV ko-infekcijom i HBV mono-infekcijom ($P = 0.008$). Sveukupno, procenjeno srednje preživljavanje je bilo 5.8 godina i nije se značajno razlikovalo kod HBV monoinficiranih u odnosu na pacijente sa HIV/HBV ko-infekcijom (5.2 vs. 5.7 godina, $P = 0.8$, log rank). Terminalna bolest jetre je bila uzrok smrti kod 9 ispitanika s HBV mono-infekcijom, a kod 6 pacijenata s HIV/HBV koinfekcijom ($P = 0.4$). Kod naših pacijenata s HBH lečenih lamivudinom, nije bilo razlike u prognozi, bez obzira da li su imali pridruženu HIV infekciju.

*Klinika za infektivne i tropske bolesti, KCS,
Institut za mikrobiologiju i imunologiju,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

MOLEKULARNA EPIDEMIOLOGIJA VIRUSA HEPATITISA C KOD KOINFEKCIJE VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE TIP 1 U SRBIJI

I. Pešić Pavlović, M. Stanojević, D. Salemović, J. Ranin, S. Žerjav, Đ. Jevtović

Virus hepatitisa C je čest uzročnik komorbiditeta kod pacijenata inficiranih virusom humane imunodeficijencije tip 1 (HIV-1). Pokazano je da HIV koinfekcija ima negativan uticaj na prirodni tok HCV infekcije, koji se ispoljava ubrzanom progresijom oboljenja jetre koje je ujedno značajan uzrok smrtnosti

kod lečenih HIV-1 obolelih osoba. S druge strane, pokazano je da HCV infekcija negativno utiče na tok HIV bolesti kod dualno inficiranih osoba, kao i na uspešnost visoko aktivne antiretrovirusne terapije (engl. highly active antiretroviral therapy - HAART). Oba uzročnika spadaju u visoko varijabilne RNK viruse.

HIV-1 je svrstan u četiri genetičke grupe: M (od engl. major), O (od engl. outlier), N (od engl. non-M, non-O) i najnovije otkrivena grupa P. Virus iz grupe M, koji čine 95% HIV izolata u svetu, su dalje klasifikovani u 9 podtipova (A, B, C, D, F, G, H, J i K), pod-podtipova (A1-A2/A4 i F1-F2), cirkulišućih rekombinantnih formi (CRF) kao i jedinstvenih-unikatnih rekombinantnih formi (URF) (AIDS 2006, 20:W13-23). Do sada je opisano preko 40 vrsta CRF širom sveta. Virus hepatitisa C je takođe klasifikovan u šest genotipova (označenih brojevima 1-6), koji su dalje svrstani u brojne podtipove.

Procenjuje se da je oko 30% osoba inficiranih HIV-om u Severnoj Americi i Evropi u isto vreme inficirano i virusom HCV. Procene pokazuju da je oko 20% osoba inficiranih HIV-om u Srbiji konificirano i virusom HCV, premda je studija koja je obuhvatila pacijente na terapiji u periodu od 1998-2006 pokazala dualnu infekciju kod 35.4% pacijenata (Biomed Pharmacother. 2008, 62:21-5). Analiza učestalosti pojedinih HCV genotipova u opštoj populaciji u Srbiji pokazala je predominaciju genotipova 1 i 3 (World J Gastroenterol 2007, 13: 355-360.). Naši rezultati pokazuju značajne razlike u distribuciji HCV genotipova kod HCV/HIV dualno inficiranih osoba u Srbiji.

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Centar za HIV/AIDS Instituta za infektivne i tropske bolesti "Dr Kosta Todorović", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,

Department of Primary Care and Population Sciences, Royal Free and University College Medical School, London, United Kingdom,

Royal Free Centre for HIV Medicine, Royal Free and University College Medical School, University College London, London, United Kingdom,

Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

UTICAJ CIROZE JETRE NA KONCENTRACIJE NEVIRAPINA U PLAZMI KOD PACIJENATA SA HIV/HCV KOINFEKCIJOM

G. Dragović, Đ. Jevtović, C. Smith, M. Youle, D. Back

Koinfekcija hepatitis-C-virusom (HCV) i posledična ciroza jetre kod pacijenata sa HIV-infekcijom mogu da utiču na farmakokinetiku antiretrovirusnih lekova. Cilj ove studije je da se odredi koncentracija (C_{trough}) nevirapina u plazmi kod HIV-pacijenata sa ili bez ciroze jetre indukovene HCV-infekcijom.

Prospektivna studija je uključila HIV+pacijente na terapiji nevirapinom (200 mg BID) kao sastavnim delom visoko aktivne antiretrovirusne terapije (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART), lečene u Centru za HIV/AIDS, Klinike za infektivne i tropske bolesti, Beograd, Srbija. Koncentracija (C_{trough}) nevirapina u plazmi je određivana metodom tečne hromatografije sa ultravioletnom detekcijom (high-performance-liquid-chromatography with ultraviolet detection, HPLC-UV method) u Liverpulu (Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, United Kingdom). Statistička analiza, je rađena korišćenjem SPSS-11.0 softverskog paketa.

Uključeno je 26 pacijenata: 18 pacijenata HIV-om inficiranih bez ciroze jetre i bez HCV-ko-infekcije (I-

grupa) i 8 pacijenata HCV/HIV ko-inficiranih sa cirozom jetre (II-grupa). Kod svih pacijenata je HIV-RNA bio <50 kopija/mL; srednja vrednost CD4-limfocita 375 ćelija/mm³. Srednja vrednost koncentracije (C_{trough}) nevirapina u plazmi je bila 4632ng/mL (2432-8699ng/mL) u I-grupi pacijenata i 5972ng/mL (4972-12813ng/mL) u II-grupi pacijenata. Statističkom analizom je utvrđeno da u poređenju sa pacijentima sa HIV-mono-infekcijom i bez ciroze, pacijenti sa HCV/HIV ko-infekcijom i sa cirozom imaju značajno više vrednosti koncentracija (C_{trough}) nevirapina u plazmi ($p=0.04$; 95%CI=+98-+2940ng/mL).

Srednje vrednosti koncentracija (C_{trough}) nevirapina u plazmi su signifikantno više u grupi pacijenata sa HCV/HIV ko-infekcijom i cirozom jetre. Ovi rezultati ukazuju da HCV/HIV ko-infekcije i ciroza na jetre imaju značajan uticaj na farmakokinetiku nevirapina. Upravo zato se preporučuje smanjenje doze nevirapina kod HIV-pacijenata sa cirozom jetre uzrokovanom HCV-infekcijom.

HUMANI PAPILOMA VIRUSI I HIV INFEKCIJA

A. Knežević

Infekcije prouzrokovane Humanim papiloma virusima (HPV) su jedne od najčešćih seksualno prenosivih infekcija u svetu i predstavljaju veliki zdravstveni problem zbog svoje učestalosti i veoma lakog prenošenja. Brojne studije su pokazale udruženost HPV infekcije i razvoja karcinoma anogenitalne i orofaringealne regije. Jedan od najvažnijih uslova za razvoj karcinoma je uspostavljanje perzistencije virusa što je uslovljeno imunskim odgovorom domaćina.

Značaj prisustva HPV u odnosu na HIV infekciju se može posmatrati dvojako. Veći broj studija je pokazao da prisustvo HPV infekcije povećava rizik za sticanje HIV infekcije. Naime u toku HPV infekcije dolazi do

proliferacije i aktivacije T limfocita čime se povećava broj ciljnih ćelija za HIV i olakšava nastanak infekcije. S druge strane, imunodeficijencija odnosno smanjeni celularni imunitet u toku HIV infekcije olakšava uspostavljanje HPV perzistencije i uslovljava razvoj karcinoma. Brojne studije su pokazale veću učestalost HPV infekcije, kao i veću učestalost karcinoma anogenitalne i orofaringealne regije kod HIV pozitivnih u odnosu na HIV negativne osobe.

Iz navedenih razloga, sve češće se u naučnoj javnosti govori o značaju uspostavljanja programa praćenja, kontrole i prevencije HPV infekcije, kako kod HIV pozitivnih, tako i kod HIV negativnih osoba.

Klinika za infektivne i tropske bolesti KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TUBERKULOZA I HIV INFEKCIJA U ERI VISOKO AKTIVNE ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE

J. Nikolić, D. Salemović, J. Ranin, Đ. Jevtović

U eri visoko aktivne antiretrovirusne terapije (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART) registruje se kontinuirani pad incidence tuberkuloze u zemljama gde je antiretrovirusna terapija dostupna. Uspešna primena HAART značajno utiče na imunsku rekonstituciju, smanjuje rizik od pojave oportunističkih infekcija, tumora i poboljšava kvalitet života. Međutim u zemljama u razvoju, gde je većina novodijagnostikovanih pacijenata u uznapredovaloj fazi bolesti i dalje postoji značajan rizik od pojave oportunističkih infekcija, koje su često i prva manifestacija bolesti.

U našoj zemlji je od početka epidemije HIV infekcije, odnosno od 1985. godine do kraja 2011. godine registrovano 2725 osoba sa HIV infekcijom, od kojih 1594 osoba sa teškim stepenom imunodeficijencije (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS) među kojima je 21% (328) inficiranih *M. tuberculosis*. Pored latentne, tj. asimptomatske infekcije *M. tuberculosis*, kod naših pacijenata sa HIV infekcijom se registruju plućna (32%) i vanplućna/diseminovana tuberkuloza (koja je znatno češća nego kod HIV negativnih osoba), što je čini

jednom od vodećih komorbiditeta i uzroka mortaliteta (20.8% od ukupnog broja umrlih). Pored činjenice da su prezentacija i tok tuberkuloze kod pacijenata sa HIV infekcijom često krajnje nespecifični, dodatne dijagnostičke i terapijske probleme predstavlja i pojava tuberkuloze u sklopu bolesti imunske rekonstitucije (IRIS), a tokom primene HAART. Demaskiranje tj. pojava tuberkuloze u sklopu IRIS je znatno češće kod bolesnika sa težim stepenom imunodeficijencije, ali su rezultati velikih kliničkih studija (SAPIT, CAMELIA, STRIDE) pokazali da je kod bolesnika sa AIDS-om i brojem CD4+ T limfocita ispod 200/mm³, od vitalnog značaja što pre započeti HAART, idealno nakon 2 nedelje od početka terapije tuberkuloze. Dijagnostika i terapija tuberkuloze se nije značajno promenila u toku poslednjih decenija, ali kod pacijenata sa HIV infekcijom dodatan problem predstavlja pojava multirezistentnih sojeva (MDR i XDR) *M. tuberculosis*, odloženo postavljanje dijagnoze, subterapijske koncentracije i interakcije tuberkulostatika sa HAART, slaba komplijansa i druge oportunističke infekcije.

MINI SIMPOZIJUM

STARE PATOFORENZIČKE DILEME I MOGUĆI NOVI ODGOVORI

Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TROMBNA EMBOLIJA PLUĆA POSLE PUTOVANJA AVIONOM: DVA PRIKAZA SLUČAJA, PREGLED LITERATURE I SUDSKOMEDICINSKE IMPLIKACIJE

V. Popović

Putovanje avionom kao faktor rizika za nastanak trombne embolije pluća retko se opisuje u sudskomedicinskoj literaturi. Predstavljamo dva slučaja plućne trombne embolije: u oba su letovi bili interkontinentalni, trajali su više od deset sati, a posle dve nedelje leta javila se tipična tzv. putnička tromboza. U oba slučaja, faktori rizika bile su godine starosti putnika, dužina trajanja avionskog leta i problemi sa venskom cirkulacijom: u jednom slučaju uzrokovana srčanim oboljenjem, a u drugom proširenim venama. Venska staza uzrokovana

produženim mirovanjem i nekretanjem, redukovana funkcija mišićne pumpe potkolenica, dehidracija tokom dugolinijskih avionskih letova i hipobarična hipoksija kao posledica kontrolisanog pritiska u komercijalnim avionima, mogući su patofiziološki mehanizmi nastanka venske tromboze i trombne embolije pluća. U radu su obrađeni i zakonski aspekti u vezi sa nastankom trombne embolije pluća kod putnika posle avionskog leta, kao i eventualna odgovornost avio-kompanija.

Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SUDSKOMEDICINSKI ASPEKTI TROVANJA VODOM: PRIKAZ ČETIRI SLUČAJA I PREGLED LITERATURE

B. Radnić

Trovanje vodom jeste retka povreda sa potencijalnim fatalnim ishodom. Uzrok je prekomerno unošenje vode. Prekomeran unos vode – polidipsija praćena je obilnim mokrenjem razređenog urina i ovo je prvi i glavni simptom trovanja vodom. U ovom radu su prikazana četiri slučaja trovanja vodom. Dva su nesmrtna, pri čemu je na osnovu medicinske dokumentacije i policijskih izveštaja zaključeno da se radi o trovanju

vodom i oba predstavljaju nesvakidašnje pedijatrijske kliničke slučajeve. Jedan od njih je bio i u vezi sa zlostavljanjem deteta. Druga dva prikazana slučaja bila su smrtna trovanja vodom odraslih pacijenata lečenih u psihijatrijskim ustanovama. U radu je predstavljen dijagnostički algoritam za polidipsiju i poliuriju pre smrti, kao i smernice kako ovakve slučajeve treba rešavati u svakodnevnom patoforenzličkom radu.

UBISTVA DECE NA TERITORIJI BEOGRADA

S. Savić

Ubistvo dece, kao specifična kategorija ubistava, prisutno je u svim društvenim sredinama širom sveta. Cilj istraživanja bio je utvrđivanje učestalosti i drugih značajnih epidemioloških i sudskomedicinskih karakteristika ubistava dece u našoj sredini. Izvršena je retrospektivna analiza petnaestogodišnjeg obdukcionog materijala Instituta za sudsku medicinu u Beogradu, perioda od 1991.-2005.godina. Registrovano je 46 slučajeva ubistava u kojima su žrtve bile životnog doba do 14 godina. Najčešće se radilo o deci starosti od jedne do 4 godine, 24 su bile devojčice, a 22 dečaci. U većini slučajeva ubistvo se odigralo u kući žrtve. Šesnaest žrtava usmrćeno je u sklopu višestrukih ubistava ili ubistava praćenih samoubistvom izvršioca. U 32 slučaja izvršilac ubistva bio je jedan od detetovih prirodnih roditelja, češće majka. U 5 slučajeva, sa ukupno 8 žrtava, ubistvo je izvršila osoba koja je

bolovala od nekog psihijatrijskog poremećaja. Povrede glave, uzrokovane dejstvom tupine mehaničkog oruđa, najčešće su bile uzrok smrti, a po učestalosti sledi iskrvarenje. U većini slučajeva smrtni ishod je nastupio ubrzo po povređivanju i to na mestu događaja. U 9 slučajeva kod žrtava ubistva postojali su znaci prethodnog telesnog nasilja nad detetom, a kod 4 žrtve znaci zanemarivanja koje je doprinelo smrtnom ishodu. Deset slučajeva ubistva imalo je obeležja čedomorstva. Posebno treba naglasiti veliku učestalost ubistava dece izvršenih vatrenim oružjem, od kojih je većina u početnoj fazi istrage bila prikazivana kao zadesno povređivanje. Rezultati izvršenog istraživanja ukazuju na neophodnost detaljnog istražnog postupka u svakom smrtnom slučaju deteta van zdravstvene ustanove, koji obavezno mora da uključi blagovremeno i adekvatno izvršenu sudskomedicinsku obdukciju.

Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EFEKTI NOVOG REPUBLIČKOG ZAKONA O SAOBRAĆAJU NA UPRAVLJANJE PUTNIČKIM VOZILIMA POD DEJSTVOM ALKOHOLA

V. Lukić

Do kraja 2009. godine dozvoljena alkoholemija kod vozača putničkih vozila bila je 0,5 g/l. Novim zakonom o saobraćaju ova je granica snižena na 0,3 g/l. Ispitivan je efekat novog zakona o saobraćaju Republike Srbije na upravljanje putničkim vozilima pod dejstvom alkohola, a nakon dve godine njegovog sprovođenja. Urađena je šestogodišnja retrospektivna autopsijska studija – za period od 2006. do 2011. godine, odnosno pre i posle uvođenja novog zakona. Uzorak se sastojao od 161 vozača, smrtno stradalih na licu mesta, kojima je postmortalno određivana koncentracija alkohola u

krvi. Prosečna starost vozača bila je $40,2 \pm 15,4$ godina. Muškaraca je bilo značajno više – 152, nasuprot 9 žena. Naša studija je pokazala da se posle stupanja na snagu novog zakona o saobraćaju nije smanjio broj vozača putničkih vozila smrtno stradalih na licu mesta koji su bili pod dejstvom alkohola (Pirsonov koef.=4.415, $p=0.491$), kao ni njihova prosečna alkoholemija ($1,72 \pm 0,87$ vs. $1,68 \pm 0,95$ g/l, $t=0.177$, $p=0.860$). Efekti novog zakona o saobraćaju na upravljanje putničkim vozilima pod dejstvom alkohola vrlo su ograničeni.

Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ETIČKA I PRAVNA RAZMATRANJA ŠTRAJKA GLAĐU ZATVORENIKA U SRBIJI

D. Alempijević

Štrajk gladu osuđenika i pritvorenika i dalje predstavlja veliki problem sa aspekta zaštite ljudskih prava i profesionalne etike zdravstvenih radnika. Prikazali smo slučaj muškarca, starog 48 godina, koji je bio na izdržavanju kazne zatvora, intravenskog korisnika heroina, koji je stupio u štrajk gladu i umro 15 dana kasnije. Tokom perioda gladovanja, zatvorenik, koji je bio sposoban da samostalno donosi odluke, odbijao je bilo kakav lekarski pregled. Obdukcioni nalaz nije

ukazivao na duže gladovanje, a toksikološkom analizom utvrđeno je prisustvo benzodiazepina i opijata u krvi i urinu (6-MAM). Uzrok smrti je označen kao „trovanje heroinom“. Pravna i etička pitanja u vezi sa lekarskim pregledom i tretmanom zatvorenika koji štrajkuju gladu, istražena su u skladu sa zakonima i profesionalnim etičkim standardima u Srbiji. Data je preporuka dobre obdukcione prakse za slučajeve štrajka gladu.

Institut za anatomiju, Laboratorija za antropologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

DA LI HEMIJSKA ANALIZA ZUBNIH ISPUNA MOŽE BITI OD KORISTI U ODREĐIVANJU VREMENA SMRTI I IDENTIFIKACIJI SKELETNIH OSTATAKA?

D. Đonić

Tokom rutinskih građevinskih radova u jednom od prigradskih naselja otkrivena je manja masovna grobnica. Postojala je mogućnost da su u pitanju bili sahranjeni nemački vojnici ubijeni krajem Drugog svetskog rata. Trebalo je utvrditi da li su skeletni ostaci zaista pripadali njima, ili su u pitanju posmrtni ostaci osoba sahranjenih kasnije. Na sačuvanim zubima primećeni su mnogobrojni stomatološki radovi. Polazeći od činjenice da su različiti stomatološki materijali korišćeni u različitim vremenskim periodima, pokušano je da se na osnovu hemijskog sastava zubnih ispuna utvrdi vrsta korišćenog materijala i time pomogne u identifikaciji i određivanju vremena proteklog od smrti. Pomoću optičke emisije

spektrometrije određeno je da hemijski sastav ispuna odgovara bakarnom i srebrnom amalgamu, silikatnom i cink-fosfatnom cementu. Hemijski sastav ispuna zajedno sa antropološkom analizom, kao i istorijski podaci o vremenu kada su i gde su ustanovljeni ispuni korišćeni u stomatološkoj praksi, ukazali su na to da su skeletni ostaci pripadali osobama koje su živele između 1910. i 1960. godine, u zemlji sa dobro razvijenom zubarskom praksom. Dakle, hemijska analiza zubnih ispuna može biti od koristi prilikom određivanja vremena proteklog od smrti osoba čiji se posmrtni ostaci ispituju, kao i u identifikaciji područija na kojem su živele.

Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAMOUBILAČKE USTRELINE GLAVE – LOKALIZACIJA ULAZNE RANE I SMER KRETANJA PROJEKTILA KOD DESNORUKIH I LEVORUKIH

V. Živković

Cilj studije bio je da se utvrdi razlika u anatomskoj lokalizaciji ulazne rane i smeru kretanja projektila kod desnorukih i levorukih osoba koje su izvršile samoubistvo vatrenim oružjem i to jednim projektilom ispaljenim u glavu, iz blizine. Urađena je retrospektivna autopsijska studija. Uzorak se sastojao od 479 osoba, prosečne starosti $47,1 \pm 19,1$ godinu, i to 432 muškarca i 47 žena. U uzorku je bilo 317 desnorukih, 25 levorukih, a u 137 slučajeva nije bilo poznato koja je ruka dominantna. Najčešće mesto ulazne rane bio je desni slepoočni predeo (oko 67%), usna duplja (16%), čelo (7%), levi slepoočni predeo (6%), donjovilični predeo (2%) i temeni predeo (1%). Statistička analiza je

pokazala da mesto ulazne rane može da ukaže na to da li je samoubica bio desnoruk (desni slepoočni i čeonni predeo) ili levoruk (levi slepoočni predeo) (Spirmanov koef.=0.149, $p=0.006$). Smer kretanja projektila bio je još bolji prediktor dominantne ruke (Spirmanov koef.=0.263, $p=0.000$; Wald=149.503, $P=0.000$). Smerovi projektila i to zdesna ulevo, unazad i naviše; zdesna ulevo, unazad i naniže; kao i zdesna ulevo, unapred i naviše – tipični su za desnoruke, bez obzira na mesto ulazne rane. Sa druge strane smer projektila sleva udesno, unazad i naviše, bio je tipičan za levoruke osobe.

Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ODREĐIVANJE VREMENA SMRTI NA OSNOVU KONCENTRACIJE JONA KALIJUMA U TEČNOSTI STAKLASTOG TELA: DA LI PONOVLJENO UZORKOVANJE DAJE PRECIZNIJE REZULTATE?

Z. Mihailović

Mnogi su autori određivali vreme smrti i dužinu tzv. postmortalnog intervala na osnovu koncentracije jona kalijuma u tečnosti staklastog tela. Međutim, sve su studije imale neko ograničenje: uziman je uzorak samo jednom tokom eksperimenta, materijal za analizu uziman je sa različitih osoba (različite starosti, različiti uzroci smrti, postojanje oboljenja) itd., a sve je to činilo da su uzorci u serijama bili različiti, a serija nehomogena. Naša je studija bila prospektivna: analizirana je tečnost staklastog tela kod 32 osobe, kod kojih je vreme smrti bilo poznato i koji su umrli nasilnom smrću, tokom prolećnih i jesenjih meseci. U

jednakim vremensim intervalima, na svaka tri sata, uzorkovan je po 0,1 ml tečnosti staklastog tela, a tela su čuvana pod kontrolisanim spoljašnjim temperaturnim uslovima, na 20 stepeni Celzijusovih. Dobijene su prosečne koncentracije jona kalijuma od 6,11-14,46 mmol/l. Na osnovu dobijenih rezultata kreirana je i matematička funkcionalna zavisnost dužine postmortalnog vremenskog intervala i koncentracije jona kalijuma u tečnosti staklastog tela: postmortalni interval = $2.749 \times [\text{jon kalijuma}] - 11.978$. Ova je jednačina izgleda preciznija i opravdanija, nego ranije ustanovljene.

ZNAK SVEŠNJKOVA KAO POTENCIJALNI POKAZATELJ UTOPLJENJA KOD POSTMORTALNO PROMENJENIH TELA IZ VODE

S. Nikolić

Kod tela iz vode promenjenih putrefakcijom, teško je reći da li se radi o utopljenicima. Znak Svešnjikova bi možda mogao da bude od koristi, ako se prihvati kao vitalna reakcija. Zato smo prospektivno pratili prisustvo tečnosti u etmoidnim sinusima u slučajeva gde je ustanovljeno da je uzrok smrti utopljenje (29 slučajeva, količina tečnosti u sfenoidnim sinusima $1,36\pm 1,48$ ml), kao i u slučajevima tela izvađenih iz vode koja su bila zahvaćena postmortalnim promenama (22 slučaja,

$1,26\pm 1,40$ ml). Kao kontrolna grupa polužila su tela promenjena putrefakcijom, a koja su nađena u zatvorenim prostorima – stanovima (52 slučaja, $0,57\pm 0,92$ ml). U slučajevima tela iz vode promenjenih postmortalno, količina od najmanje 0,55ml tečnosti u sfenoidnim sinusima može se preihvatiti kao vitalna reakcija: osoba je dospela u vodu živa, pa je možda i uzrok smrti utopljenje.

MINI SIMPOZIJUM

PENILNA REKONSTRUKTIVNA HIRURGIJA

Abteilung für Urologie, Allgemeine Krankenhaus Mühlendorf, Mühlendorf am Inn, Germany

UROĐENE ANOMALIJE PENISA I NAČINI KOREKCIJE

N. Daković

Urođene anomalije penisa predstavljaju jedne od najčešćih anomalija u dečjoj urologiji.

Hipospadija, koja se javlja u 1:200 do 1:300 živorođene muške dece, definiše se kao poremećaj razvoja uretre, koja se ne otvara na vrhu glansa penisa, već niže, sa ventranle strane. Hipospadija je vrlo često udružena sa kurvaturom penisa, a proksimalne forme hipospadije mogu biti udružene sa penoskrotalnom transpozicijom ili bifidnim skrotumom, jednostranim ili obostranim kriptorhizmom, preponskim kilama, ili udružene sa interseksualnim stanjima. Postoji veliki broj hirurških tehnika za tretman hipospadija, što samo pokazuje da još uvek nije pronađena idealna tehnika za njeno rešavanje.

Hirurška korekcija hipospadije morala bi da uključuje rekonstrukciju uretre, ispravljanje prateće penilne kurvature, i redistribuciju i rekonstrukciju abnormalnog prepucijuma, koji je takođe jedna od karakteristika ove anomalije.

Kongenitalna penilna kurvatura se javlja ili kao odvojena anomalija penisa ili u sklopu hipospadije odnosno epispadije. Najčešće se javlja ventralni oblik kurvature penisa, sa blagom lateralnom zakrivljenošću, mada se ponekad može sresti i kombinacija različitih pravaca krivljenja penisa. Postoji više teorija koje

objašnjavaju nastanak kongenitalne penilne kurvature i sve se slažu u tome da je u pitanju poremećaj tokom razvoja penisa. Jedini način lečenja penilne kurvature jeste hirurška intervencija, kojom će se kurvatura ispraviti. Indikacije za lečenje predstavljaju kurvature preko 20-30 stepeni, nemogućnost vaginalne penetracije, erektilna disfunkcija, psihogeni problemi i iz estetskih razloga.

Epispadija predstavlja najtežu urođenu anomaliju penisa. Može se javiti kao izolovana anomalija ili u sklopu ekstrofija-epispadija kompleksa. Poremećaj se sastoji u veoma izraženoj dorzalnoj kurvature penisa, sa skraćanjem kavernoznih tela penisa, sa delimično ili potpunom otvorenom uretrom koja je postavljena sa dorzalne strane penisa i sa širokim i pljosnatim glansom penisa. Koža prepucijuma nedostajke sa dorzalne strane, a prisutna je sa ventralne. Kod proksimalnih formi epispadije, često može biti prisutna i inkontinencija, u slučaju zahvaćenosti unutrašnjeg sfinktera. Epispadija se javlja sa incidencom od 1:120000 živorođenih dečaka. Jedini način lečenja kod epispadije, jeste hirurško lečenje, koje ima za cilj kreiranje funkcionalnog penisa, koji je i estetski prihvatljiv za pacijenta uz maksimalno očuvanje dužine kavernoznih tela penisa.

Univerzitetska dečja klinika, Beograd

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

INTERSEKSUALNA STANJA ILI POREMEĆAJI U DIFERENCIJACIJI POLA

Z. Krstić

Pol svake osobe čini kombinacija karakteristika, koje se u ogromnoj većini podudaraju, tako da odgovaraju samo jednom, muškom ili ženskom polu. Te

karakteristike koje čine pojam pola su: genetski pol, gonadni pol, fenotipski-somatksi pol, hormonski pol, pol vaspitanja i identitet roda.

Poremećaj u diferencijaciji pola (Disorders of Sex Differentiation-DSD) postoji ukoliko ima nesaglasnosti u jednom ili više morfoloških kriterijuma pola, kao što su: kariotip, gonadna struktura, morfologija spoljašnjih i/ili unutrašnjih genitalija.

Za sada još uvek ne postoji opšte prihvaćena međunarodna klasifikacija niti idealna klasifikacija poremećaja u diferencijaciji pola (interseksualnih stanja), mada se iz praktičnih razloga u svakodnevnom radu koristi sledeća klasifikacija:

1. 46,XX DSD neodgovarajuća virilizacija 46,XX fetusa, (ženski pseudohermafroditizam-PH po staroj klasifikaciji, prisutno samo ovarijalno tkivo),
2. 46,XY DSD neadekvatna virilizacija 46,XY fetusa, (muški PH, prisutno samo testikularno tkivo),
3. Gonadalna disgeneza: spektar gonadalnih i genitalnih abnormalnosti koje su udružene sa

odsustvom jednog od polnih hromozoma, sa često prisutnim mozaicizmom 45X, 45,X/45XY.

4. Ovotestikularni DSD (pravi hermafroditizam po staroj klasifikaciji, prisutno i ovarijalno i testikularno tkivo kod iste individue). Genotip i fenotip mogu biti različiti.

Lečenje dece sa poremećajima polne diferencijacije je veoma teško i često je bilo predmet evolutivnih stavova i tehnika i kontroverzno. Standardni protokol je zahtevao ranu dijagnozu, označavanje roda i odgovarajuću hiruršku intervenciju. Danas, međutim, postoje autori, koji tvrde da su hirurške intervencije vezane za diferencijaciju pola, mutilantne i oštećujuće po pacijenta, te da ih ne treba raditi, osim ako sam pacijent ne da saglasnost za izvođenje navedene hirurške intervencije. Ovi autori smatraju da je identitet roda multifaktorijalan, i da uključuje anatomske, genetske i endokrine faktore.

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“, Novi Beograd

PEJRONIJEVA BOLEST – HIRURGIJA IZAZOVA

V. Kojović

Iako opisana još 1561. godine od strane Falopijusa, Pejronijeva bolest je svoje ime dobila po francuskom lekaru Francois Gigot de la Peyronie, koji je prvi objavio seriju pacijenata sa istim stečenim anomalijama. Pejronijeva bolest obuhvata poremećaj u tuniki albuginei i karakteriše je pojava fibroznog ili kalcifikovanog plaka, a klinički se manifestuje u vidu kuvature penisa, bolnih erekcija, a u težim slučajevima i erektilne disfunkcije. U nekim slučajevima Pejronijevoj bolesti može prethoditi manja trauma penisa, i takođe može biti udružena sa drugim bolestima vezivnog tkiva (Dipitrenova kontraktura).

Početna faza bolesti se najčešće karakteriše veoma bolnim erekcijama, a po formiranju i sazrevanju plaka, dolazi i do krivljenja penisa, najčešće put dorzalno, ili lateralno, ali su u nekim slučajevima prisutne i ventralne kurvature, kao i skraćenje dužine penisa.

Postoji nekoliko načina lečenja Pejronijeve bolesti i izbor zavisi od stadijuma u kojem je bolest primećena. U početnoj fazi bolesti hirurška korekcija deformiteta je kontraindikovana, već se tada predlaže medikamentozni tretman erektilne disfunkcije do stabilizacije promena. Kod pacijenata sa zreлим oblikom bolesti i čvrsto formiranim plakom, savetuje se

hirurška korekcija deformiteta. Konzervativno lečenje Pejronijeve bolesti, i pored brojnih pokušaja, nije dalo zadovoljavajuće rezultate. Hirurško lečenje, kao jedni efikasni oblik lečenja, podrazumeva primenu plikacionih ili grafting tehnika. Plikacionim tehnikama moguće je ispraviti penis, ali često dolazi do neželjenog dodatnog skraćenja penisa. Prednost grafting tehnika je što se korigovanjem deformiteta aficirana strana penisa produžava, što je naročito dobro prihvaćeno od strane pacijenata. Grafting materijali su menjali u cilju dobijanja kvalitetnijih rezultata, pa su u početku primenjivani graftovi vene safene, temporalne fascije i prepucijalne kože, da bi se poslednjih godina dobri rezultati postigli primenom grafta bovinog ili konjskog perikarda, ili grafta svinjske intestinalne submukoze. Najteži oblici Pejronijeve bolesti podrazumevaju velike i kompleksne deformitete penisa praćene erektilnom disfunkcijom. Hirurška korekcija ovih formi Pejronijeve bolesti podrazumeva primenu penilnih proteza sa ili bez graftovanja defekta tunike albugineje. Pacijentu kome se dijagnostikuje Pejronijeva bolest, mora se ukazati da je ona progresivna, ali da pravovremena hirurška korekcija, ma koliko bila kompleksna, pruža mogućnost za definitivno izlečenje.

MODALITETI HIRURŠKOG LEČENJA UVEĆANJA PENISA

M. Bižić

Veličina penisa predstavlja veoma važnu temu kako u krugovima laika, tako i u medicinskim krugovima. Savremeni muškarac želi da uveća svoj penis, zbog samopouzdanja ili zbog svog partnera. Kozmetska genitalna hirurgija se u poslednjih desetak godina veoma razvila, i zauzima značajno mesto kako po broju različitih procedura, tako i po broju pacijenata u genitalnoj rekonstruktivnoj hirurgiji. Do skoro, jedina dijagnoza za hirurško uvećanje penisa je bila mikropenis. Međutim danas, i dalje postoje dileme kako etičke tako i medicinske u vezi sa hirurgijom uvećanja penisa, obzirom da još uvek ne postoje uniformni stavovi u pogledu indikacija za ovim lečenjem.

Prosečna dužina penisa u erekciji se kreće od 12.7-17.7 cm i sa cirkumferencijom od 11.3-13cm, dok u opuštenom stanju dužina penisa prosečno iznosi oko 7.6-13cm a cirkumferenca 8.5-10.5cm.

Do danas postoji nekoliko različitih tehnika za uvećanje penisa, koje se mogu izvoditi samostalno, ili se dve ili više tehnika mogu kombinovati do dobijanja zadovoljavajućeg rezultata.

Tehnike koje se koriste u cilju produženja penisa obuhvataju: liposukciju suprapubične regije, presecanje suspenzornih i fundiformnih ligamenata penisa, korišćenje kožnih flapova u cilju produženja penisa u kombinaciji sa ligamentolizom ili disasembli tehnikama u kombinaciji sa graftom hrskavice. U cilju uvećanja penisa u obimu takođe postoji više priznatih tehnika: autologi transfer masti, dermalni graft, venski graft, biodegradabilni skefoldi tretirani serumom pacijenta, ili tehnike ubrizgavanja tečnog silikona, metakrila, ili preparata hijalurona. Za uvećanje glansa penisa za sada je priznata tehnika ubrizgavanja preparata hijaluronske kiseline, sa zadovoljstvom od oko 73% tretiranih pacijenata prema podacima iz literature.

Department of Urology, Medical School, University of Istanbul, Turkey

EREKILNA DISFUNKCIJA I ULOGA PENILNIH PROTEZA

A. Kadioglu

Eretilna disfunkcija predstavlja nemogućnost postizanja i održavanja čvrstine penisa neophodne za normalan seksualni odnos. Iako eretilna disfunkcija predstavlja benigno oboljenje, dokazano je da ona ima veliki uticaj na psihološko i psihosocijalno zdravlje pacijenta i značajno utiče na kvalitet života pacijenata i njihovih partnera. Više objavljenih studija ukazuje na visoku prevalencu i incidencu eretilne disfunkcije u opštoj populaciji, što podvlači potrebu za aktivnim lečenjem ovih pacijenata.

Dijagnostičke procedure obuhvataju testove i upitnike pomoću kojih treba razlučiti da li se radi o psihogenoj, vaskularnoj, neurogenoj ili hormonskoj eretilnoj disfunkciji.

Poslednjih godina dolazi do velikog porasta popularnosti oralne terapije eretilne disfunkcije (inhibitori 5 fosfodiesteraze), što predstavlja prvu liniju terapije. Drugu liniju terapije čine intrakavernozne

injekcije ili vakuum aparati, ali, nažalost, znatan broj pacijenata, posebno onih sa vaskularnom ili neurogenom eretilnom disfunkcijom, ne reaguje na primenjenu konzervativnu terapiju. Ovoj grupi pacijenata jedina opcija za restauraciju eretilne funkcije predstavlja ugradnja penilnih proteza, što čini treću liniju terapije. Postoje dve velike grupe penilnih proteza: polutvrde (semirigid, malleable) i inflatablene penilne proteze (dvo- i trokomponentne). Prednost ugradnje polutvrdih proteza je u jednostavnosti hirurške tehnike, manjem broju mogućih komplikacija i nižoj ceni. Negativne strane su postojanje stalne i neprirodne erekcije i izvestan stepen smanjenja obima penisa. Inflatibilne proteze svakako predstavljaju znatno kvalitetnije rešenje, omogućavaju postizanje prirodnije erekcije, ali su praćene nešto češćim komplikacijama, znatno su skuplje i hirurška procedura za njihovu ugradnju je kompleksnija.

Bez obzira što ugradnja penilnih proteza predstavlja najagrasivniji vid lečenja erektilne disfunkcije, velika većina pacijenata (preko 90%), najviše je zadovoljna upravo ovim načinom lečenja. Prema sprovedenim ispitivanjima, ovako visok stepen zadovoljstva

potvrđen je i kod partnera pacijenata kojima su ugrađene penilne proteze. Takvi rezultati nalažu aktivan pristup pacijentima koji su kandidati za ovakvu vrstu lečenja erektilne disfunkcije.

Department of Plastic Surgery, Medical School, University of Gent, Belgium

MIKROHIRURŠKE PROCEDURE ZA FALOPLASTIKU

S. Monstrey

Termin "faloplastika" je u medicinsku terminologiju uveo još 1858. godine Sprengler označavajući rekonstrukciju pokrivača penisa nakon odvajanja površnih slojeva tkiva penisa. Kasnije, Bogoras, koji je uradio kompletnu rekonstrukciju penisa, koristeći abdominalni tubularizovani flap svoju tehniku naziva "penis plastica totalis". Nakon toga, termin "faloplastika" počinje da se koristi i da označava rekonstrukciju penisa.

Do danas postoji veliki broj tehnika za faloplastiku, kojima se kreira falus adultne veličine koje koriste različite graftove ili vaskularizovane režnjeve, a danas najčešće korišćeni su: režanj podlaktice, abdominalni režanj i muskulokutani režanj latisimus dorzi mišića. Falus kreiran faloplastikom, posle formiranja neouretre, rekonstrukcije glansa i implantacije penilne proteze, pacijentu omogućava zadovoljavajući seksualni život i mokrenje u stojećem stavu.

Indikacije za kreiranje falusa različitim tehnikama faloplastike su: 1. Teška insuficijencija penisa (afalija, ili agenezija penisa, ili mikropenis), 2. Parcijalna ili totalna resekcija penisa u sklopu lečenja karcinoma penisa, 3. Traumatska amputacija penisa, 4. Promena pola iz ženskog u muški, sada kao najčešća indikacija za operativnim lečenjem.

U kreiranju falusa tehnikom reznja podlaktice, uzima se režanj sa unutrašnje strane nedominantne ruke pacijenta, a mikrovaskularna anastomoza se kreira između radijalne i arterije femoris komunis, između cefalične i vene safene, i povezivanjem senzitivnog nerva podlaktice za ilioingvinalni nerv i za klitoralni

nerv. Defekt donorske regije se pokriva dermalnim graftom sa natkolenice pacijenta.

Za kreiranje falusa tehnikom abdominalnog flapa koristi se vaskularizovani režanj na superficijalnim ilijačnim i epigastričnim krvnim sudovima. Uretra i telo neofalusa se kreiraju tehnikom "cev-u-cevi". Veličina penisa zavisi od građe pacijenta, a defekt donorske regije se najčešće pokriva direktnom aproksimacijom, ili dermalim graftom. Ovom tehnikom falus se kreira i ostaje u donorskoj regiji radi razvoja vaskularizacije u periodu od oko 2 meseca, a potom se vrši njegov transfer u recipijentnu regiju.

Kreiranje falusa tehnikom latisimus dorzi flapa, omogućava kreiranje falusa adekvatnih dimenzija, obzirom na dobru veličinu, volumen i dužinu neurovaskularne peteljke. Muskulokutani latisimus dorzi režanj se mobilise sa nedominantne strane pacijenta zajedno sa torakodorsalnim nervom, arterijom i venom. Tubularizovan flap se prenosi u prethodno pripremljenu recipijentnu regiju, i vrši se mikrovaskularna anastomoza.

Ove tri najčešće korišćene mikrohrurške tehnike za kreiranje falusa adultne veličine zahtevaju lečenje u nekoliko aktova do postizanja finalnog rezultata. Komplikacije koje se mogu javiti su vezane za donorsku regiju, ali i za recipijentnu regiju, a kasnije i za rekonstrukciju uretre. Na izbor tehnike utiče više faktora, a jedni od najbitnijih su preferencija pacijenta i familijarnost hirurga sa izabranom tehnikom, kao i anatomija pacijenta.

90 GODINA INSTITUTA ZA HEMIJU U MEDICINI MEDICINSKOG FAKULTETA U BEOGRADU

Institut za hemiju u medicini, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

HEMIJA U MEDICINI - NEKAD I SAD

B. Radosavljević, D. Krstić

Među najstarijim institutima Medicinskog fakulteta u Beogradu ističe se Institut za Hemiju u medicini, osnovan 1923. godine pod nazivom Hemijski zavod. Prvi upravnik je bio prof. dr Petar Matavulj, kasnije v.d. dekan Fakulteta, koji je angažovanjem prof. dr Đorđa Jovanovića i prof. dr Riharda Burjana pozvan sa Hemijskog instituta u Lozani. Prostorije Instituta su se nalazile u zgradi Interne propodevitičke klinike na Guberevcu, a predavanja je držao na Filozofskom fakultetu prof. Milivoje Lozanić. Godine 1925. Institut se preselio u zgradu Patološkog instituta, kada je stasala prva generacija studenata koja je slušala celokupnu nastavu hemije na Medicinskom fakultetu kod prof. dr Petra Matavulja. Praktična nastava je izvođena u sadašnjem Institutu za mikrobiologiju do 1932. god., kada je opremljena prva vežbaonica sa 24 mesta. Godine 1938. Institut je preseljen u levo krilo zgrade Histofiziološkog instituta. Od 1936. god. organizovana je praktična nastava iz hemije za studente Veterinarskog fakulteta, a 1939. god. pri Institutu je osnovan Farmaceutski odsek. U Institutu su tada radili docenti dr Pavle Trpinac, Miloš Mladenović, član SANU, i Đorđe Stefanović. 6. aprila 1941. god. razrušena je zgrada Histofiziološkog instituta i Institut je potpuno uništen. Sa nešto spašenog materijala, a obustavljajući nastavu, Institut se tokom okupacije nalazio u zgradi Patološkog instituta. Zbog osnivanja Farmaceutskog fakulteta, 1947. god., Institut se preselio u zgradu Interne B klinike i napokon, 1950. god., obnovom zgrade Histofiziološkog instituta, Institut je smešten u desno krilo ove zgrade gde se i danas nalazi. Od 1948. god. do 1994. god. u Institutu je izvođena i nastava za studente Stomatologije. Posle smrti prof. dr Petra Matavulja, 1948. god., za upravnika Hemijskog instituta je izabran prof. dr Pavle Trpinac koji se smatra utemeljivačem Instituta. Nastavnici i saradnici Instituta su učestvovali u organizovanju, a negde i izvođenju nastave iz hemije, na Medicinskim fakultetima u Nišu, Novom Sadu, Kragujevcu, Skoplju,

Prištini i Podgorici kao i na Farmaceutskom i Veterinarskom fakultetu u Beogradu. U Institutu su radili ili bili demonstratori kasnije ugledni akademici, dekani i profesori našeg Fakulteta. Diplomirani hemičar prof. Božica Rotović obavljala je funkciju Dekana i Prodekana Fakulteta. Studenti našeg Fakulteta su ravnopravno sa studentima Hemijskog fakulteta učestvovali na brojnim takmičenjima iz hemije i postizali zavidne rezultate. Institut je dobitnik brojnih zahvalnica i priznanja kako od same Škole, tako i od drugih fakulteta i ustanova u zemlji.

Od osnivanja Instituta pa sve do 1977. god. nastava hemije je bila dvosemestralna, u početku čak sa pet časova predavanja i deset časova praktične nastave nedeljno, a od 1947. god. sa šest časova predavanja i tri časa vežbi u prvom, tj. četiri plus šest časova u drugom semestru. U periodu od 1977. god. do 2004. god. nastava je postala jednosemestralna sa ukupnim fondom od 135 časova. Danas se osnovna nastava realizuje kroz svega 60 časova tokom devet nedelja u sklopu zajedničkog predmeta Medicinska biohemija i hemija.

Institut raspolaže sa tri studentske vežbaonice sa po 30 radnih mesta, jednom računarskom učionicom, kao i sa šest laboratorija za naučnoistraživački rad. U Institutu su zaposlena dva redovna profesora, tri vanredna profesora, četiri docenta, jedan stručni saradnik, sekretar, četiri tehničara i dve spremačice. U Institutu se, tokom trećeg semestra integrisanih akademskih studija medicine, izvodi teorijska i praktična nastava iz predmeta Hemija u medicini, kao deo zajedničkog predmeta Medicinska biohemija i hemija. Urađen je znatan broj studentskih i diplomskih radova. Takođe se realizuje i izborna nastava kroz 11 modula za studente skoro svih godina studija. U okviru poslediplomskih studija, za razliku od ranijeg perioda kada je predmet Hemija u medicini bio neuporedivo više zastupljen, danas se realizuje predmet Odabrana poglavlja hemije, fizičke hemije i instrumentalnih metoda u okviru

specijalističkih studija iz Kliničke biohemije. Takođe zaposleni učestvuju u realizaciji izbornih modula u okviru doktorskih studija iz Fizioloških nauka. Od osnivanja Studija medicine na engleskom jeziku, 1995. god., Institut izvodi teorijsku i praktičnu nastavu na engleskom jeziku iz predmeta Hemija u medicini. Katedra učestvuje u realizaciji prijemnog ispita iz hemije za upis na naš Fakultet, a izvodi i pripremnu nastavu iz hemije kako za domaće kandidate tako i za stipendiste – strance u okviru projekta „Svet u Srbiji“. Zaposleni su autori više udžbenika, praktikuma i zbirki pitanja za potrebe nastave.

U naučnoistraživačkom radu, zaposleni učestvuju u nekoliko domaćih i međunarodnih projekata, članovi su više domaćih i međunarodnih udruženja i ostvaruju

uspešnu saradnju sa drugim institutima i nastavnim bazama, kako našeg Fakulteta tako i drugih fakulteta, i naučnoistraživačkim institucijama u zemlji i inostranstvu. Prvenstveno se baveći biohemijskom i analitičkom problematikom, nastavnici su autori brojnih radova u renomiranim svetskim i domaćim časopisima.

Predmet Hemija u medicini se na svim medicinskim fakultetima u svetu smatra jednim od glavnih bazičnih predmeta. Doprinos predmeta je stručni i pedagoški, on usmerava način studiranja doprinoseći boljem razumevanju i sveobuhvatnijem sagledavanju složene medicinske problematike. Takođe, svršenim doktorima medicine predmet Hemija u medicini omogućava kvalitetno usavršavanje.

Institut za hemiju u medicini, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MAGNEZIJUM I ZDRAVLJE

B. Radosavljević

Danas se smatra da velikom delu svetskog stanovništva nedostaje magnezijum (Mg). Najvažniji uzroci tome su osiromašenje zemljišta, tehnološka obrada hrane, izmenjeni način ishrane i življenja kao i povećane potrebe. Magnezijum je koencijalni elemenat, prirodni je antagonist kalcijuma i po dosadašnjim podacima je neophodan za funkcionisanje preko 500 enzimskih sistema. Jonizovani (slobodni) magnezijum (iMg) predstavlja oko 2/3 ukupnog Mg (tMg) i smatra se jedinim fiziološki aktivnim oblikom Mg. Značaj Mg je zanemaren zbog odsustva zadovoljavajućih analitičkih i dijagnostičkih metoda. Razvoj metodologije određivanja Mg, naročito unapređenje jonoselektivnih elektroda za određivanje nivoa iMg i njihova ugradnja u komercijalne biohemijske analizatore, obnovilo je interesovanje za klinička istraživanja ovog „zaboravljenog elementa“.

Za određivanje iMg korišćen je AVL 988/4 analizator sa jonoselektivnim elektrodama dok je koncentracija tMg određivana kolorimetrijski sa ksilidil plavim. Nakon anaerobne venipunktura analizirani su serum i plazma kod različitih stanja i bolesti.

Određivanje je optimalizovano te su utvrđene referentne vrednosti domaće populacije. U prvih 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda (AIM) nivoi iMg, za razliku od nivoa tMg, su bili značajno niži od nivoa referentne grupe i tek su normalizovani desetog

dana hospitalizacije. Nivoi tMg su čak bili povišeni od trećeg dana hospitalizacije, da bi dalje rasli do desetog, poslednjeg dana praćenja nivoa iMg. Bolesnici sa vrednostima maksimalne katalitičke aktivnosti kreatin kinaze većom od 1800 U/L su u odnosu na ostale bolesnike imali značajno smanjene koncentracije iMg, ali ne i tMg, svih deset dana hospitalizacije. Prema načinu promena koncentracija iMg tokom hospitalizacije bolesnici sa razvrstani u četiri grupe. Analizom kliničkih karakteristika ovih grupa je utvrđeno da su za uspešnu normalizaciju nivoa iMg bitni što blaže smanjenje nivoa iMg neposredno nakon AIM i što manja vrednost maksimalne katalitičke aktivnosti kreatin kinaze. Više pojedinačnih slučajeva sugerišu da nivo iMg tokom hospitalizacije pozitivno koreliše sa opštim stanjem bolesnika. Vojnici pripadnici roda pešadije su, u odnosu na referentnu grupu, imali smanjene nivoa iMg, ali povišene nivoa tMg. Vojnici pripadnici Sanitetske oficirske škole su imali normalne nivoa iMg, ali povišene nivoa tMg. Pušači su imali isti nivo iMg kao i nepušači, ali povišeni nivo tMg. Preliminarni rezultati kod različitih vrsta glavobolja, hipertenzije, aritmija i drugih bolesti, kod sportista, kod procesa starenja i kod pojedinih stanja, kao i na eksperimentalnim životinjama afirmišu značaj Mg.

Dobijeni rezultati ukazuju da stres utiče na smanjenje koncentracija iMg, ali ne i tMg. Veći intenzitet akutnog stresa pri AIM uzrokuje veće smanjenje nivoa iMg. Rezultati sugerišu da u uslovima stresa (AIM, služenje vojske, pušenje), a usled povećanih potreba organizma za iMg, on se povlači u ćelije čime se smanjuje njegova koncentracija u cirkulaciji. Organizam nastoji da održi homeostazu, tj. fiziološki nivo iMg u krvi, povlačenjem tMg iz svojih depoa čime se povećava nivo tMg (a time i iMg) u krvi. Stoga, iznenađujuće, povišeni nivoi tMg u krvi mogu ukazati ne samo na prekomerni unos Mg

ili bubrežno oštećenje, već i da je osoba izložena stresu. Shodno dobijenim rezultatima takođe se ističe neophodnost određivanja koncentracija iMg kod osoba izloženih većem riziku za aterosklerozu. Kliničko praćenje nivoa iMg nakon AIM je značajno radi merodavnije procene akutnog stanja bolesnika neposredno nakon infarkta, za kvalitetnije praćenje oporavka kao i za podsticanje, ali i predupređenje mogućih nepovoljnih efekata farmakološke primene Mg. Ispitanim grupama stanovništva se preporučuje veći unos Mg, prvenstveno zdravom ishranom.

Institut za hemiju u medicini, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Labaratorija za fizičku hemiju, Institut za nuklearne nauke „Vinča“, Univerzitet u Beogradu

INHIBITORI ATPaza: FARMAKOLOGIJA I TOKSIKOLOGIJA

D. Krstić, M. Čolović, N. Avramović, V. Vasić

Na⁺/K⁺-ATPaza (natrijumova pumpa) predstavlja enzimsku verziju jonske pumpe i ima centralnu ulogu u uspostavljanju i održavanju elektrohemijskog gradijenta neophodnog za normalno funkcionisanje gotovo svih animalnih ćelija. Poznato je da se farmakološko dejstvo kardioaktivnih steroida zasniva na specifičnim interakcijama ovih jedinjenja sa natrijumovom pumpom, kao i da je toksičnost nekih neorganskih jedinjenja i toksina posledica modulacije aktivnosti Na⁺/K⁺-ATPaze. Pored toga, novija istraživanja pokazuju da natrijumova pumpa ima značajnu ulogu u signalnoj transdukciji, kao i ulogu u razvoju i migraciji malignih ćelija. Ekto-ATPaze (E-NTPDaze) su grupa membranskih enzima koja u prisustvu dvovalentnih jona katalizuje hidrolizu ekstracelularnih nukleotida (ATP-a i ADP-a) i time predstavlja važan deo purinergičke signalne transdukcije.

Imajući u vidu ulogu navedenih ATPaza u funkcionisanju zdrave ćelije, kao i u razvoju patoloških stanja, cilj istraživanja je *in vitro* modulacija aktivnosti ovih enzima u prisustvu jedinjenja sa (potencijalnim) farmakološkim osobinama: kardioaktivni steroidi (digoksin i gitoksin) i nosintetisana jedinjenja iz grupe kardenolida, kompleksi plemenitih metala i jedinjenja iz grupe polioksometalata. Pored modulacije aktivnosti izabranih ATPaza, ispitivani su i toksični efekti ispitivanih jedinjenja praćenjem: modulacije aktivnosti acetilholinesteraze, kao pokazatelja

neurotoksičnosti, parametara oksidativnog stresa, genocitotoksičnosti i viabilnosti.

In vitro modulacija ATPaza praćena je spektrofotometrijski preko koncentracije oslobođenog neorganskog fosfata, pri čemu su kao model sistemi korišćene: sinaptičke plazma membrane pacova, membrane humanih eritrocita i komercijalno dostupan preparat Na⁺/K⁺-ATPaze. Toksični efekti praćeni su standardnim metodama iz literature a kao model sistemi korišćeni su sinaptozomi izolovani iz mozga pacova i kultura ćelija humanih limfocita.

Na svim ispitivanim model sistemima dobijena je dozno-zavisna inhibicija Na⁺/K⁺-ATPaze u prisustvu ispitivanih kardioaktivnih steroida i kardenolida UNBS1450 i pokazano da postoji heterogenost mesta vezivanja ovih specifičnih inhibitora. Pored toga, pokazano je da digoksin i gitoksin inhibiraju proliferaciju humanih limfocita, dok nosintetisani kardenolid UNBS1450 pokazuje snažnu antitumorsku aktivnost na svim ispitivanim *in vitro* i *in vivo* modelima glioblastoma. Pokazano je da su kompleksi plemenitih metala (Au, Pt i Pd) nekompetitivni inhibitori Na⁺/K⁺-ATPaze i da je inhibicija proporcionalna koncentraciji inhibitora, kao i da neki on njih imaju jak citotoksični efekat. Dozno-zavisna inhibicija aktivnost Na⁺/K⁺-ATPaze i E-NTPDaze dobijena je i u prisustvu svih ispitivanih polioksometalata (vanadijuma i volframa), i pokazano da ispitivani polioksovolframati spadaju u grupu najpotentnijih inhibitora E-NTPDaze, do sada opisanih

u literaturi. S druge strane, modulacija aktivnosti acetilholinesteraze, enzima antioksidativne zaštite kao i povećan sadržaj malondialdehida, u odnosu na

kontrolnu vrednost, detektovani nakon izlaganja sinaptozoma poliooksovolframatima ukazuje na toksičnost ovih jedinjenja.

*Hospital Universitario de Canarias – ULL Facultad de Medicina
Laboratorija za molekularnu i ćelijsku patologiju
La Laguna, Tenerife, Španija*

MOGUĆNOSTI GENSKE TERAPIJE POREMEĆAJA PROMERA PROTEINA U PRIMARNOJ HIPEROKSALURIJI: ŠTA MOŽEMO NAUČITI OD EVOLUCIJE?

N. Tomić

Primarna hiperoksalurija I (PH1) je autozomno-recesivni poremećaj metabolizma uzrokovan nedostatkom katalitičke aktivnosti i poremećenom subćelijskom lokalizacijom jetrinog enzima alanin–glioksilat aminotransferaze (AGT), usled čega dolazi do hiperprodukcije oksalata u jetri i njegovog toksičnog taloženja pre svega u bubrezima (u vidu urolitijaze i nefrokalcinoze). Bolest progredira do terminalne bubrežne insuficijencije, sistemske oksaloze i smrti. Jedini efikasan trenutno dostupan tretman je kombinovana transplantacija jetre i bubrega: ukoliko se transplantuje samo bubrežna klinička slika se ubrzo obnavlja jer je jetra primarni izvor genskog poremećaja. S druge strane, parcijalna transplantacije jetre nije dovoljna da neutrališe kliničke efekte masivne depozicije oksalata u bubrezima i uspori otkazivanje renalne funkcije. Stoga postoji očigledna potreba za razvojem racionalnog oblika kauzalnog lečenja i cilj ovog rada je upravo osvetljavanje mehanizama patogeneze kao i razvoj molekularne i ćelijske terapije za primarnu hiperoksaluriju. Ovaj poremećaj je jedinstven po svojoj genskoj, enzimološkoj i biohemijskoj heterogenosti i postavlja fundamentalna pitanja pred ćelijskog biologa, biohemičara, nefrologa, ali i evolucionog biologa, za čiji je odgovor neophodan učinkovit transdisciplinarni napor.

AGT je peroksisomalni enzim koji ima glavnu ulogu u metabolizmu oksalata. Kod jedne trećine svih PH1 pacijenata, 90-95% katalitički sposobnog AGT lokalizuje u mitohondrijama umesto u peroksisomima, što čini PH1 poremećajem proteinskog transporta.

Subćelijska kompartmentalizacija AGTa se menjala tokom evolucije i danas znatno varira u zavisnosti od vrste. Konačna lokalizacija zavisi od 2 ključna faktora: delikatne ravnoteže između mitohondrijalnih i peroksisomalnih uvoznih signalnih puteva i kapaciteta proteinske homeostatske mreže u citosolu koja reguliše savijanje AGT proteina. Najčešći genotip koji uzrokuje poremećen transport ovog enzima od peroksisoma ka mitohondrijama pokazuje sledeće tri promene u sekvenci AGT gena: L (Pro11Leu polimorfizam), A (Gly170Arg mutacija) i M (Ile340Met polimorfizam). Koristeći dostupne informacije o promenljivoj evoluciji subćelijske lokalizacije AGTa, cilj našeg istraživanja je da doprinese razumevanju molekularne patogeneze ovog poremećaja i koriguje pogrešnu lokalizaciju AGT proteina putem dva komplementarna pristupa: genskom terapijom kroz modifikaciju signalne sekvence C–terminusa AGT proteina kao i farmakološkom modifikacijom proteinske mreže šaperona koji determinišu dinamiku savijanja, posledično i dinamiku transporta ovog proteina u hepatocitima. Promenom peroksisomalne signalne sekvence PTS1 iz KKL u SKL (evolutivno jači signal) putem dirigovane mutogeneze i transfekcijom korigovanog gena na nivou 2 ćelijske kulture, pokazali smo da je moguće značajno redukovati transport ka mitohondrijama, i istovremeno povećati transport u peroksisome. Ovo predstavlja “proof of concept” o značaju C–terminusa AGT proteina u proteinskom transportu kao i korisnost evolutivnog razmatranja prilikom eksperimentalnog dizajna genske terapije.

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,

Institut za hemiju u medicini, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

LAKTAT DEHIDROGENAZA, KATALAZA I SUPEROKSID DISMUTAZA U TKIVU PACIJENTKINJA SA TUMOROM DOJKE – KORELACIJA SA MAMOGRAFSKIM NALAZIMA

S. Radenković, G. Konjević, K. Gopčević

S obzirom da je aktivnost laktat dehidrogenaze (LDH) povezana sa procesima proliferacije i invazije tumora, određivanje distribucije njihovih izoenzima važno je u procesu metabolizma tumorske ćelije. Dugo se smatralo da enzimi antioksidativne zaštite, kao što su superoksid dismutaza (SOD) i katalaza (CAT), štite ćelije od kancerogeneze, ali je pokazano da su uključeni u procese izbegavanja ćelijske smrti i proliferacije. Sve češće povezivanje mamografskih karakteristika sa histopatološkim markerima i enzimima, stvara novu klasifikaciju pacijentkinja sa karcinomom dojke u cilju adekvatnog individualnog pristupa.

Iz tih razloga, cilj ovog rada je bio utvrđivanje aktivnosti enzima antioksidativne zaštite (SOD, CAT) i anaerobnog metabolizma (LDH) u tumorskom tkivu i njihovog odnosa sa kliničko-patološkim karakteristikama tumora, kao i sa mamografskim nalazom bolesnica sa karcinomom dojke.

U radu je analizirano 75 uzoraka tumorskog i 75 uzoraka okolnog peritumorskog tkiva bolesnica sa histopatološki potvrđenim karcinomom dojke. Aktivnost SOD, CAT i LDH je određivana odgovarajućim spektrofotometrijskim metodama. Distribucija izoenzima SOD i LDH određivana je

odgovarajućim elektroforetskim metodama. Retrospektivno su analizirani mamografski snimci: struktura dojki i karakteristike lezije prema Breast Imaging Reporting and Data system (BI-RADS) leksikonu.

Aktivnost LDH5, CAT i m-SOD je značajno veća u tumorskom u poredjenju sa peritumorskim tkivom pacijentkinja sa karcinomom dojke. Povećani denzitet parenhima (struktura dojki ACR3 i ACR4) povezan je sa većom aktivnošću LDH enzima u tumorskom tkivu. Pacijentkinje sa senkama i spikuliranim senkama na mamogramima imale su veću aktivnost LDH u tumorskom tkivu u poredjenju sa pacijentkinjama koje su imale fokalnu asimetriju ili narušenu arhitektoniku. Aktivnost LDH statistički značajno se povećava, a aktivnost CAT značajno smanjuje sa povećanjem BIRADS kategorije, što sugerise da tumori klasifikovani kao BIRADS 5 imaju agresivniji fenotip. Navedeni rezultati sugerisu da pokazana povezanost aktivnosti LDH i CAT u tumorskom tkivu sa mamografskim karakteristikama može pomoći u stratifikaciji pacijentkinja sa karcinomom dojke sa agresivnijim fenotipom i većim rizikom za relaps bolesti.

Institut za humanu genetiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za hemiju u medicini, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

MATRIKS METALOPROTEINAZE -2 I -9 I POKAZATELJI OKSIDATIVNOG STRESA U ODABRANIM PATOLOGIJAMA

B. Rovčanin, D. Kekić, S. Radenković, V. Dragutinović, K. Gopčević

Oksidativni stres je stanje disbalansa oksidativno/antioksidativnog statusa u korist oksidanata. Pored nekoliko fizioloških uloga,

oksidativni stres predstavlja uzrok, propratnu pojavu ili oba istovremena faktora za brojna oboljenja. Postoje brojni literaturni podaci o oksidativnom stresu tokom

razvoja akutnog infarkta miokarda i kolorektalne kancerogeneze, međutim, podaci su veoma kontradiktorni. Takođe, postoji vrlo malo podataka o povezanosti aktivacije enzima tkivnog remodelovanja i oksidativnog stresa, za koji se pretpostavlja da je jedan od mogućih aktivacionih faktora.

Ispitivanje postojanja veze između aktivacije matriks metaloproteinaza (MMP) -2 i -9 i postojanja oksidativnog stresa kod obolelih od akutnog infarkta miokarda i kolorektalnog karcinoma. U tu svrhu, određena je ukupna koncentracija lipidnih peroksida u plazmi, kao i aktivnosti sledećih enzima: superoksid dismutaza (SOD), katalaza (CAT), glutation peroksidaza (GPx), glutation reduktaza (GR), laktat dehidrogenaza (LDH), malat dehidrogenaza (MDH) i dezoksiribonukleaza I (DNaza I) u serumu ili u plazmi. Ukupna koncentracija lipidnih peroksida u plazmi određena je spektrofotometrijski TBARS metodom. Aktivnost enzima antioksidativne zaštite (SOD, CAT, GPx i GR), kao i aktivnost LDH, MDH i DNaze I određivani su u plazmi ili serumu spektrofotometrijskom metodom. Elektroforetskom zimografijom određene su relativne aktivnosti MMP-2 i -9, kao i izoformi SOD, LDH i MDH.

Kod obe grupe obolelih ustanovljeno je prisustvo oksidativnog stresa i disbalansa u antioksidativnoj zaštiti. Takođe, detektovana je i povećana propustljivost membrane kardiomiocita, praćena skokom vrednosti pojedinih miokardnih enzimskih izoformi u plazmi. Pojava MMP-2 i -9 u povećanim koncentracijama u serumu bila je visoko senzitivni marker kod obolelih od akutnog infarkta miokarda, dok je kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom obrazac pojave MMP-2 i -9 u serumu bio vrlo heterogen.

U oba ispitivana patofiziološka stanja, akutnom infarktu miokarda i kolorektalnom karcinomu, ustanovljeno je postojanje oksidativnog stresa, na osnovu aktivnosti ispitivanih parametara. Istovremeno, u oba stanja dolazi do smanjenja aktivnosti enzima antioksidativne zaštite, a u kolorektalom karcinomu taj pad je direktno proporcionalan porastu stadijuma bolesti. Takođe, u obe ispitivane patologije, a na osnovu povećanja koncentracije lipidnih peroksida, dolazi do poremećaja membranske permeabilnosti. Povećanje aktivnosti MMP-2 i -9 u oba patološka stanja prati i pojava redoks disbalansa, što navodi na zaključak da oksidativni stres može biti jedan od potencijalnih faktora koji dovodi do aktivacije enzima tkivnog remodelovanja.

Laboratorija za fizičku hemiju, Institut za nuklearne nauke "Vinča", Univerzitet u Beogradu

Institut za

hemiju u medicini, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

BIOANALITIČKE METODE ZA EVALUACIJU TOKSIČNOSTI ORGANOFOSFATNIH INSEKTICIDA I NJIHOVIH DEGRADACIONIH PROIZVODA

M. Čolović, V. Vasić, D. Krstić

Poslednjih dvadeset godina organofosfatni insekticidi predstavljaju najviše primenjivanu grupu insekticida za suzbijanje insekata u poljoprivredi i domaćinstvu. Osim primarnog toksičnog delovanja koje se vezuje za inhibiciju acetilholinesteraze i prekid neurotransmisije, organofosfati pokazuju i nespecifično toksično dejstvo. Zapravo, tokom akutnog, a pre svega subhroničnog ili hroničnog izlaganja, proizvode se reaktivni slobodni radikali kiseonika koji napadaju lipide, proteine i DNK, dovode do oštećenja ćelijske membrane, inaktivacije enzima, genetskog oštećenja i smrti ćelije. Posebnu opasnost predstavljaju proizvodi degradacije organo-tiofosfatnih formi, koji nastaju tokom prirodne transformacije insekticida, fizičko-hemijskih tretmana

za prečišćavanje voda, kao i skladištenja preparata. Nova formirana jedinjenja često poseduju jači neurotoksični, citotoksični i genotoksični potencijal u poređenju sa polaznim jedinjenjem. Zato, za detekciju i monitoring toksičnosti organo-tiofosfata i njihovih degradacionih produkata u vodama koriste se i intenzivno razvijaju bioanalitičke metode koje daju indukovane biološke odgovore. Naime, bioeseji povezuju toksičnost ciljanog jedinjenja i promenu aktivnosti određenog enzima ili biomarkera, koju indukuju prisutna jedinjenja.

Cilj rada je ispitivanje specifičnih i nespecifičnih toksičnih efekata organo-tiofosfatnih insekticida i proizvoda njihove degradacije. Poređeni su

neurotoksični potencijali organo-tiofosfata (malationa, diazinona i hlorspirifosa) i proizvoda njihove izomerizacije, oksidacije i hidrolize određivanjem inhibicije aktivnosti acetilholinesteraze. Kao model sistemi za testiranje inhibitorne moći organo-tiofosfata i strukturnih analoga korišćeni su *in vitro* bioesej slobodnog enzima i protočni biosenzor koji sadrži acetilholinesterazu imobilizovanu na čvrstom nosaču. U cilju ispitivanja uticaja fotolitičkog tretmana za uklanjanja organo-tiofosfatnih insekticida na njihova toksična svojstva, testirane su neurotoksične, prooksidativne i genocitotoksične osobine ozračenih rastvora diazinona. U tu svrhu određivana je aktivnost acetilholinesteraze, sadržaj malondialdehida, aktivnost Na^+/K^+ -ATPaze, učestanost mikronukleusa i indeks ćelijske proliferacije u kultivisanim humanim limfocitima, eritrocitima i fibroblastima u prisustvu ozračenih rastvora diazinona, kao i različitih koncentracija rastvora diazinona i proizvoda njegove oksidacije i hidrolize, diazoksone i 2-izopropil-6-metil-4-pirimidinola. Krajnji cilj ovog istraživanja je mogućnost primene testiranih model sistema kao bioeseja za detekciju i evaluaciju toksičnosti organo-tiofosfatnih insekticida i njihovih degradacionih proizvoda.

Aktivnost acetilholinesteraze i Na^+/K^+ -ATPaze, sadržaj malondialdehida, učestanost mikronukleusa i indeks ćelijske proliferacije, kao i izolovanje membrana

eritrocita i imobilizacija acetilholinesteraze određeni su prema metodama iz literature. Rastvor diazinona je fotodegradiran ksenonskom lampom (Cermax, 125 W) koja emituje svetlost talasnih dužina iznad 200 nm. Za određivanje sastava ozračenih rastvora diazinona korišćen je Waters ACQUITY Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC)-UV/Vis sistem.

Okso oblici organofosfata pokazuju nekoliko stotina puta jaču inhibitornu moć prema acetilholinesterazi (slobodnoj ili imobilizovanoj) u odnosu na odgovarajuće tio analoge, dok proizvodi hidrolitičke razgradnje organofosfatnih molekula ne menjaju aktivnost enzima. Fotodegradacija diazinona kompletno uklanja polazni insekticid, ali ne dovodi do njegove detoksikacije. Naime, ozračeni rastvori diazinona dovode do povećanja sadržaja malondialdehida, pada aktivnosti acetilholinesteraze i Na^+/K^+ -ATPaze, kao i do povećanja incidence mikronukleusa i smanjenja indeksa ćelijske proliferacije. Stoga, acetilholinesterazni bioeseji se preporučuju za detekciju niskih koncentracija okso oblika, odnosno evaluaciju neurotoksičnog potencijala organofosfatnih insekticida i/ili njihovih degradacionih proizvoda. S druge strane, kultivisani limfociti, eritrociti i fibroblasti mogu se koristiti i za monitoring toksičnosti i detekciju proizvoda hidrolize organofosfatnih insekticida, koji ne inhibiraju acetilholinesterazu i ne mogu se detektovati acetilholinesteraznim biosenzorima.

Institut za hemiju u medicini, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

Labaratorija za fizičku hemiju, Institut za nuklearne nauke „Vinča“, Univerzitet u Beogradu

Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu

ISPITIVANJE TOKSIČNIH EFEKATA POLIOKSOMETALATA SA POTENCIJALNIM ANTITUMORSKIM OSOBINAMA

N. Avramović, M. Čolović, N. Bošnjaković Pavlović, I. Holclajtner Antunović, V. Vasić, D. Krstić

Poslednjih godina raste interesovanje za primenu polioksometalata (POM) u kliničkoj medicini, pre svega kao antitumorskih, antivirusnih i normoglikemijskih agenasa. Pokazano je međutim, da je glavna prepreka u široj primeni POM u biomedicini njihova izražena toksičnost *in vivo* (hepatotoksičnost, renalna toksičnost i trombocitopenija). Polioksometalati (POM) su polianjonski oligomerni kompleksi prelaznih metala (volframa, molibdena, vanadijuma), koje premošćuju atomi kiseonika i zbog sličnosti u naelektrisanju sa prirodnim supstratima (nukleotidima)

predstavljaju snažne inhibitore nukleotid-zavisnih enzima. Na^+/K^+ -ATPaza je membranski enzim, adenoziinfosfataza P-tipa, koja za aktivni transport jona Na^+ i K^+ koristi energiju oslobođenu hidrolizom adenoziintrifosfata. Pored esencijalne uloge u uspostavljanju i održavanju jonskog gradijenta pokazano je da, preko složenih kaskadnih interakcija sa susednim membranskim proteinima, Na^+/K^+ -ATPaza ima ulogu receptora i medijatora u slanju signala do intraćelijskih organela, kao i ulogu u nastanku i migraciji malignih ćelija. Ekto-nukleozid trifosfat

difosfohidrolaze (E-NTPDaze) su grupa membranskih enzima koji ne pripadaju P-tipu adenozinfosfataza i uz prisustvo Ca^{2+} i Mg^{2+} jona hidrolizuju ekstraćelijske nukleotide (ATP i ADP). Kako kroz aktivaciju P1 i P2 receptora, adenzin i adenin nukleotidi indukuju različite ćelijske odgovore, E-NTPDaze imaju važnu ulogu u purinergičkoj signalnoj transdukciji.

Polazeći od uloge izabranih ATPaza u normalnom funkcionisanju gotovo svih animalnih ćelija, razvoju nekih patoloških stanja i njihovog toksikološkog značaja i u literaturi opisanih antitumorskih efekata i snažnog inhibitornog uticaja na nukleotid zavisne enzime, cilj istraživanja bio je *in vitro* ispitivanje uticaja polioksometalata: 12-volframsilicijumove kiseline (WSiA), 12-volframfosforne kiseline (WPA) i amonijum-dekavanadata na aktivnost Na^+/K^+ -ATPaze i E-NTPDaze. Pored toga, praćena je modulacija aktivnosti acetilholinesteraze, parametara oksidativnog stresa i viabilnosti.

Aktivnost ATPaza praćena je spektrofotometrijski preko koncentracije oslobođenog neorganskog fosfata, koristeći sinaptosome i sinaptičke plazma membrane mozga pacova i komercijalno dostupan preparat Na^+/K^+ -ATPaze kao model sisteme. Toksićni efekti ovih POM praćeni su nakon jednoćasovnog izlaganja sinaptozoma različitim koncentracijama ispitivanih

polioksometalata, standardnim bioesejima iz literature za praćenje viabilnosti (aktivnost laktat dehidrogenaze), odrećivanje aktivnosti acetilholinesteraze, enzima antioksidativne zašćite (katalaze, superoksid dismutaze i glutation peroksidaze) i stepena lipidne peroksidacije (sadržaj malondialdehida).

Dobijeni rezultati pokazuju da POM, u ispitivanom koncentracionom opsegu (1×10^{-8} - 1×10^{-3} mol/L), inhibiraju aktivnost Na^+/K^+ -ATPaze i E-NTPDaze i da je inhibicija proporcionalna koncentraciji inhibitora. U svim model sistemima dobijene su monofazne inhibicione krive, što ne ukazuju na heterogenost mesta vezivanja. Izraćunate vrednosti IC_{50} (10 min) izraćene u mol/L za Na^+/K^+ -ATPazu / E-NTPDazu sinaptičkih plazma membrana su: $3,4 \times 10^{-6}$ / $4,1 \times 10^{-6}$, $4,3 \times 10^{-6}$ / $6,0 \times 10^{-6}$ i $4,74 \times 10^{-7}$ / $1,05 \times 10^{-4}$ za WSiA, WPA i amonijum-dekavanadat. Oćigledno je da su ispitivani POM kompleksi moćni inhibitori datih adenozinfosfataza, a posebno polioksovolframati (WSiA i WPA) koji spadaju u grupu do sada opisanih najpotentnijih inhibitora aktivnosti E-NTPDaze. Pored toga, dobijeno je koncentraciono zavisno smanjenje aktivnosti acetilholinesteraze, modulacija aktivnosti enzima antioksidativne zašćite i povećan stepen lipidne peroksidacije nakon izlaganja sinaptozoma ukazuju na toksićnost ispitivanih polioksometalata.

MINI SIMPOZIJUM

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP ISPITIVANJU I LEČENJU DISPNEJE

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

DISPNEJA U PLUĆNIM BOLESTIMA

B. Milenković

Dispneja nastaje kao rezultat kompleksnih interakcija fizioloških, psihosocijalnih, socijalnih i faktora sredine, a obuhvata najmanje tri različita osećanja, i to: glad za vazduhom, rad/napor i osećaj stezanja u grudima. Smatra se da su za nastanak ovog simptoma odgovorni malobrojni senzorni receptori raspoređeni u celom respiratornom sistemu. Aferentni receptori, koji bi bili isključivo odgovorni za nastanak osećaja dispneje, ne postoje. Informacije dovedene senzornih receptora se prerađuju u korteksu zajedno sa respiratornim motornim komandama iz senzomotornog korteksa i moždanog stabla, sa propratnom aktivacijom limbičkog sistema, naročito insularnog prostora. Neusklađenost između motorne komande i dolazeće aferentne informacije može uzrokovati dispneju.

Dispneja je simptom mnogih bolesti respiratornog sistema, ali i mnogih drugih bolesti. Često je razlog zbog koga osoba sa plućnim obolenjem (astmom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, rakom pluća, plućnom fibrozom, pleuralnim izlivom, alveolitom, neuromuskularnim bolestima, itd.) prvi put zatraži medicinsku pomoć. Pravi uzrok ovog simptoma se može otkriti detaljnom anamnezom, pažljivim lekarskim

pregledom, kao i primenom dopunskih dijagnostičkih metoda.

Cilj lečenja je da se koriguje dispneja, i to u skladu sa patofiziološkim i neurofiziološkim mehanizmima njenog nastanka. Terapija je provenstveno usmerena ka osnovnoj bolesti, a opioidi i anksiolotici se propisuju u slučajevima kada je ovakav pristup neefikasan. Alkalizirajuća sredstva, kao što je soda bikarbona i tris-hidroksimetil aminometan, pokazala su se efikasna na animalnom modelu. U kliničkim studijama je prikazana delimična efikasnost u suzbijanju dispneje sledećih farmakoloških i nefarmakoloških intervencija: oksigenoterapija, inhalacioni furosemid, retrosternalni blok 1% lidokainom, vibracije grudnog koša, vežbanje disajnih mišića, azot-monoksid, sistemski kortikosteroidi, oxygen, nitrous oxide, bronhodilatatori, corticosteroids, hirurško lečenje metodom redukcije plućnih volumena, neinvazivna ventilacija, edukacija i relaksacija. Ipak, još uvek ima slučajeva u kojima lečenje dispneje nije neefikasno. Stoga je potreban multidisciplinarni pristup bolesnicima koji imaju osećaj nedostaka vazduha.

Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

DISPNEJA KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM SRČANOM INSUFICIJENCIJOM

P. Seferović

Hronična srčana insuficijencija (SI) je sindrom koji se karakteriše disfunkcijom srčanog mišića i simptomima loše tolerancije fizičkog napora, dispneom i zamaranjem.

Mehanizmi nastanka dispneje kod bolesnika sa SI su multifaktorijalni. Povećanje pritiska u levoj pretkomori, izazvano lošom funkcijom leve komore, retrogradno povećava pritisak u plućnim venama, što dovodi do transudacije tečnosti u intersticijum. Ovo komprimuje

bronhiole, arteriole, venule i sužava male disajne puteve. Pogoršanjem SI, transudat dospeva u plućne alveole i nastaje plućni edem. Ventilaciono-perfuzioni defekt dovodi do šanta, hipoksemije, pogoršanja ventilaciono-perfuzionog odnosa i gasne razmene.

Smanjenje minutnog volumena srca pogoršava hipoksemiju, a hipoprefuzija mišića, posebno disajnih, dovodi do dispnee. Dilatacija srčanog mišića i pleuralni izliv vrše pritisak, pomeraju pluća i disajne puteve i smanjuju plućne volumene. Metaboličke promene i atrofija skeletnih mišića uzrokuju brzo napredovanje pogoršanja funkcionalnog kapaciteta kod starijih osoba s hroničnom SI.

Promene plućne cirkulacije kod ovih bolesnika su restriktivne, opstruktivne, kao i promene difuzije. Intersticijalni edem, progresivna fibroza i oštećenje alveolarne perfuzije se u hroničnoj SI javljaju kao posledica plućne venske kongestije. Oštećenje alveolo-kapilarne membrane dovodi do oštećenja difuzijskog kapaciteta, a povećanje otpora disajnih puteva i komplikacije pluća dalje pogoršava efikasnost ventilacije.

Lečenje srčane insuficijencije je najefikasniji način da se dispnea poboljša, a primena bronhodilatatora, koji smanjuju otpor disajnih puteva, ima takođe povoljan efekat na efikasnost respiracije.

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

AKUTNA DISPNEJA – KLINIČKI PRISTUP BOLESNIKU U HITNOJ SLUŽBI

D. Jovanović

Dispneja je glavni simptom oboljenja kardiorespiracijskog sistema. Kod javljanja dispnoje bitno je da se definišu okolnosti pod kojima ona nastaje i da se ispituju eventualni prateći simptomi. Iznenađne ili neočekivane epizode dispnoje u mirovanju mogu da budu posledica embolije pluća, spontanog pneumotoraksa, hiperkapnije po zadržavanju daha ili anksioznosti. Epizode noćne teške paroksizmalne dispnoje karakteristične su za popuštanje leve komore. Dispnoja prilikom ležanja, ortopnoja, za koju se mislilo da je uglavnom karakteristična za kongestivno oboljenje srca, može da se javi u nekih obolelih od astme ili hronične opstrukcije disajnih puteva, a redovna je pojava u slučaju obostrane paralize dijafragme. Diferencijalna dijagnoza dispnoje obuhvata puno entiteta; opstruktivna bolest disajnih puteva: opstrukcija protoku vazduha može da nastane bilo gde od vangrudnih disajnih puteva do malih disajnih puteva na periferiji pluća. Opstrukcija velikih vangrudnih disajnih puteva može da nastane akutno, kao što se to dešava pri aspirisanju hrane ili stranog tela ili kod angioedema glotisa. Akutna opstrukcija velikih disajnih puteva je stanje koje zahteva hitnu medicinsku pomoć. Hroničniji oblik ali sa iznenadnim hitnim akutnim pogoršanjima nastaje zbog tumora ili fibrozne stenoze posle traheotomije ili produžene endotrahejske intubacije. Karakteristični znaci su stridor i uvlačenje supraklavikularnih jama tokom inspirijuma. Akutna

intermitentna opstrukcija praćena zviždanjem u grudima tipična je za napade astme. Difuzne bolesti plućnog parenhima mogu biti neprepoznate do razvoja odmakle faze oštećenja plućne funkcije, kada se bolesnici jave u akutnom pogoršanju, tahipnoični sa hipoksemijom i transfer faktorom značajno ispod normalnih vrednosti, a plućni volumeni su smanjeni. Ponavljane akutne epizode dispnoje u mirovanju česte su u rekurentnim plućnim embolijama koje predstavljaju uvek hitno stanje. Podatak o mestu nastajanja embolusa, kao što je to flebitis u donjim ekstremitetima ili maloj karlici, pomaže da se pomisli na ovu dijagnozu, pritom parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi je najčešće snižen. Oboljenje respiracijskih mišića: i slabost i paraliza respiracijskih mišića mogu da izazovu respiracijsku insuficijenciju i akutizaciju dispnoje, ali su obično simptomi i znaci neuroloških ili mišićnih bolesti ispoljeniji u drugim sistemima. Srčane bolesti su svakako najčešći uzrok akutne dispnoje: kod srčanih bolesnika dispnoja u naporu najčešće je posledica povećanja pritiska u plućnim kapilarima, što može da bude posledica disfunkcije leve komore, smanjene komplikacije leve komore i mitralne stenoze. Dijagnoza srčane dispnoje zavisi od prepoznavanja oboljenja srca pomoću kliničkog pregleda upotpunjenog neinvazivnim ispitivanjem. Teškoće u razlikovanju srčane i plućne dispnoje može da potencira koegzistiranje oboljenja ova oba sistema što inače nije redak slučaj.

PANIČNI POREMEĆAJI I DISPNEJA

M. Latas

Napad panike je specifičan, zastrašujući doživljaj intenzivnog straha i nastupajuće katastrofe, uz brojne somatske simptome. Sve ovo oboleli opisuju kao osećaj nastupajuće smrti, gubitka kontrole, srčanog napada, gušenja ili "ludila". Jedan od vrlo učestalih simptoma napada panike je osećaj nedostatka vazduha, koji pacijenti najčešće nazivaju „gušenje“.

U trenucima napada panike, kod obolelog postoji neodložna potreba da napusti mesto napada, ma gde se on zbio, i da traži hitnu medicinsku pomoć, a kasnije i intezivna zabrinutost zbog mogućih posledica paničnih napada, a sve uz značajne promene u opštem funkcionisanju. Tako osobe sa simptomom "gušenja" izbegavaju da samostalno izlaze, da se samostalno kreću, da se bave fizičkom aktivnošću, a sve u strahu da bi mogle da ostanu bez vazduha.

Mnogi pacijenti sa paničnim poremećajem pokazuju zabrinutost za svoje somatsko zdravlje, jer simptomi paničnog napada mogu ličiti na simptome različitih

somatskih oboljenja (poremećaji oto-neurološkog, kardiovaskularnog, respiratornog ili gastro-intestinalnog sistema). Većina njih posećuje lekare različitih somatskih specijalnosti u potrazi za adekvatnom dijagnostikom i lečenjem.

Za pravilnu dijagnozu paničnog poremećaja, potrebno ga je diferencirati od različitih somatskih oboljenja koja mogu imati sličnu simptomatologiju. Tu se pre svega misli na spektar endokrinoloških stanja, različita kardiološka i plućna oboljenja, različita neurološka oboljenja i moguću upotrebu psihoaktivnih supstanci.

Dakle, kod osoba kod kojih se javlja "gušenje" kao simptom, uz duge somatske i afektivne simptome, potrebno je razmotriti i moguće postojanje paničnog poremećaja i eventualno uputiti te osobe na konsultativni psihijatrijski pregled da bi se dobila puna informacija o stanju pacijenta i eventualno diferencirano lečenje radi vraćanja pune funkcionalnosti.

MINI SIMPOZIJUM

ZNAČAJ GENETSKIH ČINILACA U ISPOLJAVANJU I TOKU PLUĆNIH BOLESTI

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

UTICAJ GENOTIPA EGFR NA IZBOR TERAPIJE I ISHOD KARCINOMA PLUĆA

D. Jovanović

Poslednjih nekoliko godina bazična, translaciona i klinička istraživanja su svojim rezultatima dovela do značajnih saznanja i promena medicinskih stavova počev od patogeneze, preko klasifikacije i dijagnostike pa do terapije karcinoma pluća. Na osnovu istraživanja genetike tumora postalo je jasno da NSCLC čine genetski različiti tumori, sa multiplim mutacijama koje i uslovljavaju reagovanje ovih tumora na terapiju. Kompleksnost signalnih puteva NSCLC su primer "smart" karcinoma (multiple mutacije, brza rezistencija). Nemikrocelularni karcinom pluća karakterišu tzv. ekskluzivne „single“ mutacije, a samo u oko 2% se nađu istovremeno dve mutacije. Najbolje ispitane su mutacije EGFR koje se javljaju karakteristično u adenokarcinomu pluća, kod oko 10%-15% bele populacije, a u azijskoj populaciji oko 30% - u nepušača čak i do 60% pacijenata. Bolje razumevanje

genetskih karakteristika naročito Adenokarcinoma pluća ima za posledicu novu klasifikacija, drugačiju citološku i histološku dijagnostiku Adenokarcinoma, sa uvođenjem obaveznih genetskih analiza, iz čega proističu i terapijske implikacije. Tako, sa uvođenjem biološke terapije, raste i značaj histološkog podtipa karcinoma. Danas je tako mutirani tip NSCLC/adenokarcinoma EGFR Mut+ poseban biološki i terapijski entitet sa boljom prognozom ali i predikcijom za bolji terapijski odgovor ne samo na razvijenu ciljanu terapiju (inhibitore tirozin kinaze) već i na hemoterapiju. Ove nove biološke agense za lečenje populacije mutirani tip NSCLC/adenokarcinoma karakteriše značajno veća efikasnost i bolji toksični profil u odnosu na hemoterapiju, tako da se život ovih pacijenata više ne meri mesecima već godinama.

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

FENOTIP HRONIČNE OPSTRUKCIJSKE BOLESTI PLUĆA

M. Mitić Milikić

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je danas, prema preporukama respiratornih udruženja i Globalnoj inicijativi za HOBP (GOD) jasno definisano oboljenje sa kliničkim karakteristikama, patofiziološkim mehanizmima, tokom bolesti, terapijskim procedurama, prognozom i ishodom bolesti. Medjutim, još u 19. tom veku odvajala su se dva različita tipa bolesti nazvana emfizemski i bronhitični tip, odnosno "pink puffer" i "blue bloater" Potreba za jedinstvenim

dijagnostičkim i terapijskim procedurama ove, dugo smatrane ireverzibilne bolesti bez mogućnosti značajnog terapijskog uticaja, potisnula je ideju o različitim tipovima bolesti. Poslednjih 20 tak godina poraslo je interesovanje za podelu pacijenata u podgrupe koje se danas označavaju kao različiti fenotipovi. Fenotipovi se kod HOBP mogu definisati kao" jedna ili kombinacija karakteristika bolesti koje opisuju razlike između osoba sa HOBP, koje su

značajno povezane sa ishodom, simptomima, egzacerbacijama, odgovorom na terapiju, brzinom progresije bolesti ili smrću”.

Ispitivanje odnosa gena i markera inflamacije specifičnih za HOBP fenotipove je danas postalo značajnije nego otkrivanje potencijalno novih mehanizama bolesti. U toku je evaluacija fenotipova kroz brojne longitudinalne studije. Od velike pomoći su nove metode za definisanje fenotipova kao što su: analiza skupina”cluster”, analiza glavne komponente, faktorska analiza i diskriminantna analiza. Zahvaljujući dosadašnjim saznanjima izdvojeni su sledeći potencijalni fenotipovi HOBP: fenotip sa brzim opadanjem plućne funkcije, emfizemski tip, fenotip sa čestim egzacerbacijama bolesti, fenotip sa dominantnom sistemskom inflamacijom, oblici bolesti sa brojnim komorbiditetima i oblik bolesti sa brzim razvojem respiratorne insuficijencije. Značajno je što kod jednog bolesnika može biti prisutno više fenotipova. Postoje mnoge dileme u pogledu

relevantnih terapijskih i prognostičkih elemenata fenotipova HOBP. Nema još uvek odgovora na parametre koji su neophodni za precizno odvajanje fenotipova, kakav je prirodni tok bolesti kod različitih fenotipova, odnos različitih faktora rizika i fenotipova, životno doba i fenotipovi, razlika prema polu, prevalencija fenotipova i koje je opterećenje društva u različitim fenotipovima. Odgovore će u budućnosti dati rezultati brojnih molekularnih, genetskih i kliničkih ispitivanja.

Zaključak: HOBP je sindrom koga čine različiti fenotipovi ili grupe bolesti. Spirometrijska klasifikacija nije dovoljna za definisanje fenotipova. Savremene preporuke osim spirometrijskih parametara za procenu težine bolesti koriste i procenu simptoma i učestalost egzacerbacija. Međutim, ove varijable samo preciznije definišu bolest ali ne i fenotipove za koje je potrebna dalja validacija. Diferenciranje fenotipova bi trebalo da omogući i različite vidove prevencije i terapije.

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

GENETSKI ASPEKT HRONIČNE OPSTRUKCIJSKE BOLESTI PLUĆA

Lj. Nagorni Obradović

Hronične opstrukcije bolesti pluća (HOBP) su danas među vodećim uzrocima morbiditeta u svetu. Očekuje se 2020. godine da HOBP bude treći uzrok mortaliteta i peti uzrok morbiditeta.

HOBP nastaju pod uticajem ekspozicije faktorima spoljne sredine i genetske osetljivosti. Pušenje cigareta je jedan od poznatih faktora rizika spoljne sredine, ali uočeno je da kod pušača postoje varijacije u riziku od nastanka bronhijalne opstrukcije. Istraživanja familija obolelih od HOBP su ukazale na postojanje genetskih komponenti koje su rizik za pojavu HOBP.

Danas, jedini dokazan genetski rizik za nastanak HOBP je težak deficit α -1 antitripsina koji je prisutan u 1-2% obolelih sa HOBP. Deficit α -1 antitripsina je genetski poremećaj koji se dešava kod jednog u 2000-5000 osoba. Klinički se karakteriše kao bolest jetre ili HOBP sa dominacijom rane pojave emfizema. Iako je α -1 antitripsin produkt jetre, njegova glavna uloga je u zaštiti pluća protiv proteolitičke destrukcije neutrofilne elastaze. Najčešća mutacija koja uzrokuje deficit α -1 antitripsina dešava se na SERPINA 1 genu i uzrok je porasta Z alela. Kod zdravih osoba postoji proteaza –

antiproteaza ravnoteža. Kod osoba sa genskom mutacijom dolazi do poremećaja ove ravnoteže u korist proteolitičnih enzima koji dovode do destrukcije plućnih struktura što vodi u razvoj panacinoznog emfizema. Savremena saznanja o ovom genskom aspektu HOBP pomogla su kliničarima u lečenju bolesnika. Supstitucionalna terapija α -1 antitripsina pokazala je dobre rezultate u redukciji progresije bolesti i usporavanju smanjenja vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) kod bolesnika sa emfizemom.

Ispitujući pojavu teškog oblika, rano nastale HOBP, posmatrajući različite faktore rizika kao što su pol, faktori nasleđeni od majke i drugi, multicentrična epidemiološka genetska studija je pokazala da ekspozicija duvanskog dima nije primarni faktor rizika za pojavu bolesti. Ova istraživanja su doprinela da se pažnja usmeri na analizu genskog aspekta HOBP.

Kumulativna meta-analiza 108 studija o genskom aspektu HOBP je pokazala među 27 genskim varijacijama signifikantnu povezanost četiri genske

mutacije i HOBP koje su označene kao: GSTM1; rs₁₈₀₀₄₇₀ u TGB₁; rs₁₈₀₀₆₂₉ u TNF; rs₁₇₉₉₈₉₆ u SOD₃. Istraživanje 100 pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama u porodicama obolelih od HOBP je otkrilo varijaciju na CHRNA 3/5 genskim segmentima kao i HHIP lokusu hromozoma 4. Prisustvo promena na CHRNA 3/5 genskim segmentima je potvrđen faktor rizika u 12.2% za nastanak HOBP u odnosu na opštu

populaciju, a uočen je i kod obolelih sa karcinomom pluća. Ovaj nalaz genskih varijacija je nezavisan faktor rizika za HOBP u odnosu na naviku pušenja cigareta. Varijacije i u lokusu 4q22 u FAM13 A gena su evidentirane kod HOBP i istraživači se nadaju da bi ovo saznanje doprinelo u razvoju novog terapijskog pristupa ovim plućnim bolestima.

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAVREMENI POGLED NA GENETIKU BRONHIJALNE ASTME

B. Milenković

Astma je vrlo česta bolest – od nje boluje 300 miliona ljudi u svetu. Deset posto odraslih obolelih od ove bolesti ima tešku astmu. Većina bolesnika ispolji astmu rano u životu. Definisanje fenotipa astme je u ovom uzrastu teško zato što puno predškolske dece ima respiratorne simptome nalik astmi.

Alergijske bolesti su složene bolesti izazvane kombinacijom genetskih i faktora spoljne sredine. Sprovedena su brojna genetska istraživanja radi utvrđivanja genetskih komponenti ovih bolesti, kao i otkrivanja gena i ćelijskih mehanizama koji izazivaju ova obolenja. Napredak u genetici je omogućio sprovođenje studija celog genoma (genome-wide association study - GWAS), koje imaju sveobuhvatan pristup za identifikaciju lokusa osetljivosti za multifaktorijske bolesti. Kandidati gena u osetljivim lokusima ukazuju na uloge epitela kao barijere, urođeni/stečeni imunitet, interleukin-1 i njegovu signalizaciju, regulatorne T ćelije i vitamin D u patogenezi alergijskih bolesti. Zanimljivo je da se regioni osetljivih lokusa za receptor za IL-1 (IL1RL1),

HLA, IL13 i C11orf30, preklapaju sa lokusima atopijskog dermatitisa i astme ili alergijskog rinitisa. Statističkim analizama latentne klase potvrđeno je postojanje fenotipa prolaznog i perzistentnog šištanja („wheezing“), kao i identifikovale nov fenotip wheezing-a u srednjem životnom dobu koji je snažno povezan sa atopijom i astmom u uzrastu od 8 godina. Međutim, nijedna studija preseka niti longitudinalna studija koja je ispitivala decu sa respiratornim simptomima u detinjstvu nije uspela da predvidi ispoljavanje astme kasnije u životu. Analize citavog genoma (GWA) su identifikovale lokuse na hromozomu 17k12-21 (ORMDL3 i GSDMB) kao faktore rizika za pojavu astme u detinjstvu. Ovi lokusi nisu povezani sa atopijom i astmom u odraslom životnom dobu. Izgleda da ostali lokusi otkriveni analizom GWA povećavaju rizik za nastanak astme i kod dece i kod odraslih. Geni za atopiju ne objašnjavaju nastanak astme u detinjstvu.

Bolje poznavanje genetskih činilaca za nastanak astme će poboljšati lečenje ovih bolesnika i unaprediti mere prevencije.

*Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Beograd*

FAKTORI GENETSKE PREDISPOZICIJE ZA TUBERKULOZU

V. Škodrić Trifunović, S. Pavlović, I. Buha, A. Blanka, T. Adžić Vukićević, M. Kontić

U fokusu najnovijih istraživanja je genska osetljivost na tuberkulozu. Humani NRAMP1 utiče na fagolizozomalnu funkciju makrofaga u transportu

gvozdja, održanje aciditeta i produkciji azot monoksida (NO). NRAMP1 je uključen u ranom i kasnom odgovoru na infekciju. Učestvuje u formiranju

efikasnog granuloma koji predstavlja prirodnu odbranu protiv širenja infekcije uzrokovane *M.tuberculosis*.

Vitamin D reguliše delovanje nekih genetskih faktora koji mogu da doprinesu razvoju tuberkuloze, kao što je receptor za vitamin D (*VDR*), na koga utiče polimorfizam *VDR* gena. Aktivni metabolit (1,25-dihidroksiholekalciferol) vitamina D (25-hidroksiholekalciferol) utiče na aktivaciju makrofaga. Mnogobrojna istraživanja upućuju da je deficit vitamina D povezan sa povećanim rizikom za nastanak tuberkuloze.

Analizirali smo genski polimorfizam za gene: *NRAMP1* (humana prirodna rezistencija povezana sa makrofagnim proteinom-1, takodje poznatim i kao solubilni proteinski nosač 11A1(*SLC11A1*)) i *VDR* (vitamin D receptor).

Metodologija: U našem istraživanju primenjen je PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-Restriction

fragment length polymorphism) kod 46 bolesnika kod kojih je bila postavljena dijagnoza tuberkuloze pluća. Kontrolna grupa se sastojala od 20 zdravih ispitanika. Za ispitivanje genskog polimorfizma u *NRAMP1* genu analizirana je: a) promena pojedinačnog nukleotida (SNP) u intronu 4 (*INT4*) (469+14G/C), rs3731865; b) D543N, nekonzervativna zamena jedne baze u kodonu 543, zamena aspartat kiseline asparaginima, rs17235409;nc) 3'UTR, TGTG delecija u 3 neprepisanom regionu (1729+55del14), rs17235416.

Takodje smo analizirali *VDR* genotip koristeći PCR-RFLP za polimorfna mesta: BsmI/rs1544410, FokI/rs10735810 i TaqI/rs731236.

Zaključimo, analiza genskog polimorfizma u *NRAMP1* i *VDR* genima ukazuje na njihov uticaj na osetljivost prema tuberkulozi.

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

FAMILIJARNA POJAVA ARTERIJSKE PLUĆNE HIPERTENZIJE

S. Radovanović

Familijarna plućna hipertenzija je retko autozomno-dominantno oboljenje koje je posledica smanjene penetracije u regiji 3-cM hromozoma 2q33 (locus *PPH1*). Fenotip se karakteriše monoklonalnom pleksiformnom lezijom koja se manifestuje proliferacijom endotelnih ćelija plućnih arteriola, što dovodi do povećanja plućnog arterijskog pritiska, insuficijencije desnog srca i letalnog ishoda. Klinička slika, tok bolesti i prognoza ne razlikuju se od idiopatske plućne hipertenzije. Bolest se može ispoljiti u detinjstvu, kao i u odrasloj dobi, pri čemu se najčešće klinički ispolji u 36. godini života, dvostruko češće u osoba ženskog nego muškog pola. Bez lečenja, preživljavanje je kraće od tri godine, iako novija

istraživanja sa dugotrajnom prostaciklinskom terapijom i transplantacijom pluća pokazuju značajno poboljšanje kvaliteta života i šansu za dugogodišnje preživljavanje. Iako je familijarna plućna hipertenzija veoma retko oboljenje u odnosu na, već samu po sebi retku, idiopatsku plućnu hipertenziju, istraživanja su pokazala da su geni tipa *BMPR2* defektni ne samo u familijarnoj već i u idiopatskoj plućnoj hipertenziji, naročito kod obolelih u kojih je dokazan uticaj uzimanja lekova za smanjenje apetita.

Istraživanja na tom polju, pokazala su da *BMPR2* može biti predictor za razvoj plućne arterijske hipertenzije. Zaključci još nisu doneseni, a ispitivanja su u toku.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta "Dr Vukan Čupić", Beograd

CISTIČNA FIBROZA I BRONHIJEKTAZIJE

P. Minić

Cistična fibroza (CF) je retka monogenska bolest koja se javlja pretežno kod osoba bele rase. U Evropi se približno jedno od 2000-3000 novorođene dece rađa sa ovom bolešću, a u našoj zemlji se incidencija procenjuje na 1:3500. Da bi se manifestovala, bolesnik mora naslediti defektne alele gena od oba roditelja za protein koji je označen sa CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), transmembranski kanal smešten u apikalnoj membrani epitelnih ćelija koji ima ulogu u transportu jona hlorida i bikarbonata. Gen za CFTR je lociran na dugom kraku sedmog hromozoma na poziciji q31.2. Do danas je prepoznato više od 1900 varijacija u sekvenci CFTR gena od kojih samo 20 ima frekvenciju veću od 0,1%. Najčešća od njih je mutacija F508del sa frekvencijom alela oko 90%. Sve mutacije se uglavnom mogu svrstati u jednu od šest klasa mutacija. Disfunkcija CFTR ima za posledicu poremećaj ravnoteže u epitelskoj sekreciji više organa i organskih sistema – gastrointestinalnog, pankreasa, jetre i respiratornog sistema. Ipak, najznačajnije manifestacije bolesti su vezane za respiratorni istem. U bronhima CFTR je eksprimiran u submukoznim

žlezdama i apikalnoj membrani trepljastih ćelija. Normalno, za efikasni mukocilijarni klirens je potrebna dovoljna hidracija na površini sluznice disajnog puta. Odsustvo ili disfunkcija CFTR dovodi do smanjenog efluksa jona hlorida i neregulisane hiperapsorpcije jona natrijuma. Poremećaj osmotskog gradijenta uzrokuje dehidraciju površinskog sloja tečnosti, povećanu viskoznost mukusa i oštećenje mukocilijarnog klirensa. Bez terapijskih intervencija dolazi do zapušanja malih disajnih puteva, bakterijske infekcije, hronične lokalne inflamacije i, konačno, razvoja bronhiektazija. Još od otkrića gena za CF 1989. godine, istraživanja su imala za cilj otkriće terapija koje mogu da modifikuju osnovni poremećaj u CF. Istraživačke strategije su uključivale razvoj genske terapije i malih molekula koji su imali za cilj korekciju poremećaja jonskog transporta. Jedan od takvih modulatora, CFTR potencijator, skoro je registrovan za kliničku primenu kod bolesnika koji bar na jednom alelu imaju „missense“ mutaciju G551D. Razvoj ovog leka je odličan primer korišćenja farmakogenetike u personalizovanoj medicini.

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

GENETIKA SARKOIDOZE I RETKIH BOLESTI PLUĆA

D. Pešut

Histiocitoza Langerhansovih ćelija (*eng.* Langerhans cell histiocytosis - LCH) je bolest nepoznate etiologije, koja se javlja u 1-2 slučaja na milion stanovnika. Karakteriše se klonskom proliferacijom i nenormalnom akumulacijom dendritičnih LC - u lokalizovanoj formi (zahvaćen jedan sistem organa) koju organizam može da ograniči ili u vidu multisitemske bolesti, u kojoj jedna trećina bolesnika razvija poremećaj funkcije organa sa lošom prognozom. Genetske alteracije na ćelijskom nivou mogu da oštete mehanizme koji kontrolišu proliferaciju i apoptozu LC. Zahvaljujući savremenim tehnikama molekularne genetike, LCH je u

fokusu istraživanja. Ranije studije su ispitivale ekspresiju i funkcijski značaj gena LC ćelija, ali su retko ispitivani geni koji su uključeni u ćelijski ciklus LC kao što su *p53*, *MDM2*, *p16*, *p21*, *ki-67* i *Bcl-2*. Još uvek nije sasvim jasna ekspresija ovih gena i njihov klinički značaj u LCH. Nedavno je objavljen prvi slučaj koji pokazuje povezanost između LCH i limfoproliferativne bolesti vezane za hromozom x. Analiza sekvence SH2D1A na mutacije koje dovode do disfunkcije T limfocita otkrila je zamenu CT na nukleotidu 462. Najnovije studije dovode u vezu ulogu *p53* i vaskularnog endotelnog faktora rasta (*eng.*

vascular endothelial growth factor – VEGF) i patogenezu LCH.

Sindrom žutih noktiju (*eng.* yellow nail syndrome - YNS) karakterišu žuti ili zelenkasti distrofični nokti, koji su hiperkonveksni usled longitudinalne ili transverzalne zakrivljenosti, limfedem i poremećaji respiratornog sistema od kojih su najčešći bronhiektazije, a retko pleuralni izliv i/ili rinosinuzitis. Do danas nema jasnih dokaza da bi sindrom žutih noktiju bio genetski uslovljen. Međutim, činjenica da postoji neravnomerna distribucija prema polu, tj. da

žene češće obolevaju, može da bude naznaka uticaja genetskih činilaca u njegovom ispoljavanju. Osim toga, opisani su slučajevi porodične pojave ovog sindroma, njegova kongenitalna pojava, kao i udruženost sa malignitetom i sistemskim bolestima vezivnog tkiva. Ovo ukazuje na polja u kojima je potrebno dodatno ispitivanje ovih povezanosti, koje mogu da doprinesu boljem razumevanju etiopatogeneze poremećaja.

Savremena genetska ispitivanja se primenjuju i kod alveolarne proteinoze i drugih retkih bolesti pluća nepoznate etiologije.

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PERSPEKTIVA I ZNAČAJ BUDUĆIH ISTRAŽIVANJA U GENETICI PLUĆNIH BOLESTI

M. Kontić

Do nedavno se smatralo da su za nastanak malignih tumora odgovorne isključivo promene nukleotidne – kodirajuće sekvence molekula DNK, ali danas se sa sigurnošću može tvrditi da se u molekularnoj osnovi maligne transformacije nalazi akumulacija genetskih ali i epigenetskih promena koje vode disregulaciji ćelijskog rasta.

Hipermetilacija normalno nemetilovanih CpG ostrva je povezana sa inaktivacijom gena. Ona je uzrok transkripcione inaktivacije tumor supresor gena, što znači da je funkcionalno ekvivalentna mutacijama u kodirajućim sekvencama tumor supresor gena, čija je eliminacija deo onkogeneze. Ovakve promene detektovane u DNK tumorskog tkiva, ali i perifernoj krvi ili delu tkiva još nezahvaćenim tumorom, predstavljaju osetljiv marker maligne bolesti sa mogućnošću rane dijagnostike i utvrđivanju prognoze bolesti onkoloških bolesnika.

Cilj naše studije bio je da kvantitativno izmerimo metilaciju u promotorima sedam gena u tumoru,

odgovarajućem normalnom tkivu pluća i perifernoj krvi bolesnika sa nemikroćelijskim karcinomom pluća. Analizirana je i korelacija između kliničko-patoloških karakteristika bolesnika sa metilacijom u tumorskoj DNK. Metilacioni profil je kvantifikovan u svakom uzorku, na svim CpG mestima, unutar promotora 7 analiziranih gena - SOX1, RASSF1A, HOXA9, CDH13, MGMT, ESR1 and DAPK metodom pirosekvenciranja.

U većini gena postojala je značajna razlika između metilacije u tumorima u odnosu na metilaciju u normalnom tkivu pluća i uzorcima krvi. Naši rezultati su pokazali da su hipermetilacije u genima SOX1, RASSF1A, HOXA9, CDH13, MGMT, ESR1 i DAPK uzrok kancerogeneze i povezane su sa nekim kliničko-patološkim karakteristikama bolesnika.

Utvrđivanje genetskog profila osoba sa povećanim rizikom za nastanak tumora pluća može pomoći sagledavanju biološke osnove tumorigeneze ali i doprineti prevenciji i lečenju ove bolesti.

PRISUSTVO LUPUS ERYTHEMATOSUS ĆELIJA U PEDIJATRIJSKIM BRONHOALVEOLARNIM LAVATIMA: MOGUĆA MANIFESTACIJA RANOG RADIOADAPTIVNOG ODGOVORA U RADIJACIONOM ALVEOLITISU

S. Žunić

Evaluacijom rezultata diferencijalnog brojanja ćelija bronhoalveolarnih lavata (BAL) kod 225 pedijatrijskih pacijenata u toku 10 godina (decembar 1992 – decembar 2002) u 47 uzoraka je uočeno prisustvo ćelija sa citomorfološkim karakteristikama lupus ćelije (LEĆ), iako ni kod jednog pacijenta nije dokazano istovremeno prisustvo autoimunog oboljenja. U toku prvih 6 meseci posle bombardovanja ciljeva u Srbiji (jul - decembar 1999), u poređenju sa periodom od 1992. do 24. marta 1999. kao i periodom posle bombardovanja ciljeva u Srbiji (2000 – 2002), nađeno je statistički signifikantno povećanje procenta LEĆ u ispitivanim uzorcima BAL-a. Imajući u vidu nespecifičnu prirodu pojave LEĆ u BAL-u, kako je

diskutovano u radu Žunic i sar. 1996, kao i rezultate aktuelne studije, ne može se isključiti biološki efekat alfa čestica poreklom iz radioaktivnog raspada uranijuma na tkivo pluća. Prisustvo LEĆ u uzorcima BAL-a je detektovano sporadično i posle prethodnih bombardovanja ciljeva u Persijskom Zalivu i u Bosni i Hercegovini. Biodistribucija udahnutih radioaktivnih čestica prenetih vazduhom i karakteristike interakcije alfa zračenja i tkiva ukazuju na moguću uzročnu vezu izloženosti aerozagađenju česticama osiromašenog uranijuma i pojave LEĆ kao ranog radioadaptivnog-radioprotektivnog odgovora tkiva u toku razvoja radijacionog alveolitisa.

MINI SIMPOZIJUM

SAVREMENI PRISTUP HIRURŠKOM LEČENJU PRIMARNOG KARCINOMA
PLUĆA

*Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu, Odeljenje pulmoradiologije, KCS
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

RADIOLOŠKE METODE PROCENE LOKALNE PROŠIRENOSTI MALIGNNE
BOLESTI – STANDARDNA RADIOGRAFSKA OBRADA, SKENER I
MAGNETNA REZONANCA

R. Stević

Pravilna procena lokalne proširenosti maligne bolesti pluća je od izuzetnog značaja kako za izbor najboljeg terapijskog pristupa, tako i za određivanje prognoze bolesti. Za pouzdan klinički staging karcinoma pluća neophodno je da radiolog poznaje TNM klasifikaciju. Radiografija je prva u algoritmu radioloških metoda, ali nedovoljna za preciznu procenu odnosa tumora prema torakosnom zidu i medijastinumu, kao i za ranu detekciju uvećanih regionalnih limfnih čvorova. Kompjuterizovana tomografija, pre svega HRCT (CT visoke rezolucije) omogućava prikaz veličine tumora, stepen invazije tumora i postojanje satelitskih nodusa. Ovom metodom moguće je jasno prikazati odnos tumora prema pleuri, postojanje invazije mekih tkiva grudnog koša i destrukcije naležuće kosti. CT visoke rezolucije u većini slučajeva može jasno da prikaže odnos tumora prema medijastinalnim organima. U retkim slučajevima nije moguće sa sigurnošću potvrditi

ili isključiti zahvatanje perikarda ili prečage, pa je neophodna magnetna rezonanca grudnog koša. Sem odnosa prema torakosnom zidu i medijastinumu, na stepen lokalne uznapredovalosti bolesti utiče i prisustvo satelitskih nodusa. HRCT je vrlo senzitivna u detekciji plućnih nodusa. Lokalno uznapredovalu bolest određuje i prisustvo uvećanih regionalnih limfnih čvorova. Kompjuterizovanom tomografijom grudnog koša sa kontrastom moguće je detektovati sve grupe limfnih čvorova u hilusima, peribronhijalno, u medijastinumu, i subkarinalno (N1 do N3). Zaključak: radiološke metode, pre svega kompjuterizovana tomografija, su izuzetno važne za jasno definisanje veličine i odnosa tumora prema torakosnom zidu i medijastinumu i precizno određivanje nivoa uvećanih limfnih čvorova što je neophodno za pravilan staging lokalno uznapredovale bolesti.

Centar za nuklearnu medicinu, KC S, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

POZITRONSKA EMISIONA TOMOGRAFIJA U PROCENI PROŠIRENOSTI
KARCINOMA PLUĆA

D. Šobić Šaranović

Karcinom pluća je najčešći uzrok oboljevanja i umiranja od malignih tumora u svetu i u našoj zemlji. Nesitnoćelijski karcinom pluća (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) čini oko 80–85% svih karcinoma pluća. Najčešći histološki subtipovi su adenokarcinom,

skvamocelularni karcinom i karcinom velikih ćelija. U ovu grupu karcinoma se ubraja i bronhoalveolarni karcinom pluća. Sitnoćelijski karcinom pluća (*small cell lung cancer* SCLC) je zastupljen u 15% do 20% svih karcinoma pluća. Neuroendokrini tumori takodje

moгу biti lokalizovani u plućnom parenhimu. Radiografija pluća, kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca su vizualizacione morfološke metoda koje se koriste u dijagnostici carcinoma pluća. Pozitronska emisija tomografija (PET), jedinstvena funkcionalno molekularna metoda nuklearne medicine, zauzima značajno mesto u savremenoj dijagnostici i proceni proširenosti carcinoma pluća. Integrisana sa CTom, kao hibridna PET/CT tehnika, istovremeno omogućava procenu vijabilnosti tumorskog tkiva i anatomsku evaluaciju promena, što još više doprinosi dijagnostičkoj tačnosti u evaluaciji carcinoma pluća. U kliničkoj praksi se najčešće koristi radiofarmak ^{18}F -fluor –deoksiglukoza (FDG). FDG se akumulira u ćelijama proporcionalno intenzitetu preuzimanja i

metabolizmu glukoze. Pored FDGa u PET/CT evaluaciji carcinoma pluća mogu se koristiti i drugi radiofarmaci: fluortimidin (FLT) za procenu ćelijske proliferacije tumora, fluormizonidazol (F-MISO, za procenu hipoksije u tumoru), kao i ^{68}Ga obeleženi analozi somatostatinskih receptora za procenu neuroendokrinih tumora. Klinički značaj FDG PET/CTa je u diferencijalnoj dijagnozi solitarnog plućnog nodusa, u proceni proširenosti (“staging” i “restaging”) NSCLC i SCLC, i to posebno u proceni zahvaćenosti medijastinalnih limfnih žlezda (“N staging”) i udaljenih metastaza (“M staging”), u određivanju mesta biopsije tumora, evaluaciji tumorskog odgovora na terapiju, kao i u planiranju radioterapije.

*Klinika za pulmologiju, Odeljenje bronhoskopije i invazivne dijagnostike, KCS
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

BRNHOSKOPIJA U DIJAGNOSTICI KARCINOMA PLUĆA

S. Popević

Bronhoskopija je osnovna minimalno invazivna metoda u dijagnostici i proceni stepena proširenosti carcinoma pluća. Otkrivanje mogućih premalignih lezija se vrši metodama autofluorescentne bronhoskopije i detekcijom patološki izmenjenih krvnih sudova u sluznici bronha (tzv narrow band imaging). Uzimanje uzorka tkiva u cilju dalje histološke, molekularne i genetske evaluacije moguće je kako biopsijom endoskopski vidljivih lezija (endobronhijalna biopsija-EBB) tako i biopsijom pod kontrolom fluoroskopije iz plućnog parenhima (transbronhijalna

biopsija-TBB). Uvodjenje novih metoda kao što je endobronhijalni ultrazvuk (EBUS) omogućava procenu stanja i biopsiju limfnih nodusa na većini lokacija u medijastinumu, što znatno smanjuje potrebu za invazivnim hirurškim pristupima (medijastinoskopija) u proceni proširenosti (staging) carcinoma bronha. Pristup perifernim plućnim promenama znatno je olakšan primenom EBUS sa radijalnom sondom i metodama navigacione bronhoskopije. Razvoj novih bronhoskopskih tehnika omogućava značajan napredak u dijagnostici i terapiji carcinoma pluća.

Klinika za grudnu hirurgiju KCS

PERKUTANA BIOPSIJA POD ULTRAZVUKOM U DIJAGNOSTICI KARCINOMA PLUĆA

M. Savić

Razvojem dinamičkih ehosonografskih real-time aparata i sondi visoke rezolucije sa Doppler opcijom detekcije vaskularizacije i tipa protoka značajno je povećana dijagnostička vrednost u diferenciranju intratorakalnih lezija. Za potpunu dijagnostiku

pleuralnih i perifernih plućnih lezija neophodna je transtorakalna biopsija iglom koja se izvodi pod kontrolom ultrazvuka, rendgenskopije ili CTa.

Cilj je proceniti vrednost transtorakalne ehosonografije u dijagnostici i lečenju bolesnika sa patološkim promenama pluća i pleure.

Materijali i metode: 250 bolesnika sa patološkim nalazom pluća i pleure je podvrgnuto transtorakalnoj ehosonografiji. Pleuralni izliv je konstatovan kod 171 bolesnika, od kojih su 32 imala perifernu plućnu leziju, 29 leziju zida grudnog koša, 9 infiltrovanu pleuru i 4 pacijenta sa plućnom konsolidacijom. Pleuralna punkcija ili drenaža je učinjena kod 114 bolesnika, dok je kod 105 ista procedura primenjena bez direktne ultrazvučne navigacije. Kod 48 bolesnika invazivna dijagnostička i terapijska procedura je učinjena pod kontrolom ultrazvuka. U 65% slučajeva ehosonografskim pregledom otkriven je novi dijagnostički podatak, dok je kod 44 pacijenta konstatovan drugačiji nalaz u odnosu na inicijalnu dijagnozu. Ultrasonografija je korisna metoda u navigaciji 42 od 52 invazivne dijagnostičke procedure i

122 od 171 invazivne terapijske procedure. Ehosonografska dijagnoza je bila u korelaciji sa konačnom dijagnozom u 95% slučajeva.

Zaključimo, ehosonografija je metoda izbora u invazivnom dijagnostičkom i terapijskom tretmanu lokalizovanih pleuralnih izliva. Ultrazvučno vođena transtorakalna iglena biopsija solidnih plućnih lezija je sigurna, visoko precizna metoda. Prednosti biopsije vođene ultrazvukom uključuju:

1. Jednostavnost metode i izbegavanje zračenja bolesnika i operatera,
2. Materijal za analizu se uzima sa najpogodnijeg mesta, u jednom aktu, najkraćim putem od kože toraksa do željenog mesta,
3. Ultrazvučnim praćenjem vrha igle izbegava se nastanak pneumotoraksa, kao i lezija krvnih sudova,
4. Intervencija je izvodljiva kod nepokretnih bolesnika bez posebne pripreme.

Klinika za grudnu hirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PROCENA PREOPERATIVNOG RIZIKA KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA

M. Ercegovac

Pri postavljanju indikacije za hirurško lečenje karcinoma pluća neophodno je, pored kliničkog stadijuma bolesti, uzeti u obzir i procenu rizika za neposredni postoperativni morbiditet i mortalitet kao i procenu efekata hirurške intervencije u odnosu na plućnu funkciju i kvalitet života operisanog bolesnika.

Osnovni ciljevi rada su bili: analiza uticaja pojedinačnih i udruženih kliničkih faktora, plućne funkcije i obima resekcije pluća kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom pluća na postoperativni tok.

Kroz prospektivnu studiju su kod 60 bolesnika kod kojih je planirano hirurško lečenje nemikrocelularnog karcinoma pluća analizirani klinički faktori, plućna funkcija, stadijum i patohistološki tip karcinoma pluća i obim resekcije pluća u odnosu na neposredni postoperativni tok – promene u vrednostima testova plućne funkcije i gasne razmene, morbiditet i mortalitet, dužinu lečenja u Jedinici intenzivne nege i dužinu postoperativnog hospitalnog lečenja. Ispitivanu grupu je činilo 70% bolesnika muškog i 30% ženskog pola, starosti od 41 do 77 godina. Različiti

komorbiditeti i kardiološka oboljenja su bili prisutni kod 43,3% odnosno 55% bolesnika; različit stepen hronične opstruktivske bolesti pluća postojao je kod 55% bolesnika. Značajna većina bolesnika sa postoperativnim komplikacijama je imala preoperativne vrednosti koeficijenta difuzije manje od 80% od predviđenih vrednosti. Predložena granična vrednost povišenog rizika za maksimalnu potrošnju kiseonika (VO₂max) od 15ml/kg/min nije bila povezana sa hirurškim i kardiološkim komplikacijama; nešto je veći procenat bolesnika u grupi sa respiratornim komplikacijama sa VO₂max manjim od 15ml/kg/min.

Hirurške komplikacije su bile vodeći razlog produženog hospitalnog lečenja; slede respiratorne i kardiološke komplikacije. Mortalitet u ispitivanoj grupi bolesnika je iznosio 1,6%. Signifikantni klinički prediktori za nastanak postoperativnih hirurških komplikacija su bili starost bolesnika i kardiološki komorbiditet; za nastanak respiratornih komplikacija značajni su pokazatelji preoperativnog FVC, odnosa FEV₁/FVC kao i HOBP indeksa dok je za nastanak postoperativnih kardioloških komplikacija signifikantan

klinički prediktor bio kardiološki komorbiditet, preoperativne vrednosti FVC i VC. U modelu predikcije bilo koje postoperativne komplikacije značajna je vrednost odnosa FEV1/FVC%.

Pojam „pažljive“ selekcije ne bi trebao da bude izjednačen sa rigoroznom i restriktivnom selekcijom

bolesnika koji su kandidati za hirurško lečenje primarnog karcinoma pluća već sa individualnom procenom i predviđanjem rizika i planom postoperativnog lečenja.

Klinika za grudnu hirurgiju KCS

PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ PLEURALNOG IZLIVA KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA

D. Moskovljević

Pojava pleuralnog izliva kod obolelih od plućnog karcinoma predstavlja negativan prognostički znak obzirom da je većina njih posledica širenja osnovne bolesti. Uzroci nastanka pleuralnog izliva kod obolelih od karcinoma pluća su višestruki:

- a) karcinoma parijetalne pleure sa pojačanom propustljivošću kapilara parijetalne pleure;
- b) opstrukcija limfnih sudova parijetalne pleure malignim ćelijama i smanjena apsorpcija pleuralne tečnosti;
- c) medijastinalna limfadenopatija sa sindromom v.cave sup. i pojačanom propustljivošću plućnih i dijafragmalnih limfatika kao i ductusa thoracicus;
- d) hipoproteinemija (snižen onkotski pritisak) sa pojačanim stvaranjem pleuralne tečnosti;
- e) komorbidna stanja (kongestivna srčana insuficijencija, hepatorenalna insuficijencija...).

Zlatni standard u dijagnostici malignog pleuralnog izliva je citopatološka analiza pleuralnog punktata i bioptata parijetalne pleure i prisustvo malignih ćelija u njima.

U seriji od 853 pacijenta sa karcinomom puća, bez pleuralnog izliva i znakova pleuralne diseminacije, citološki nalaz pleuralnog lavata bio je pozitivan kod 4.8% pacijenata. U ovoj grupi, udaljene metastaze su postojale kod 72%; a relaps na pleuri kod 25% pacijenata uz značajno lošije preživljavanje ($P < 0.05$). U jednoj drugoj seriji, u kojoj je citološki nalaz pleuralne lavaže bio pozitivan kod 13/292 (4.5%) pacijenta, preživljavanje pacijenata sa IIIB stadijumu i negativnim citološkim nalazom, bilo je bolje od preživljavanja pacijenata u nižim stadijumima bolesti (uključujući i prvi stadijum), ali sa pozitivnim nalazom pleuralne lavaže.

Sve veći značaj u dijagnozi subkliničkih pleuralnih mikrometastaza zauzima određivanje tumor markera u pleuralnom lavatu odman nakon torakotomije kod resektabilnih plućnih tumora. Pojačana aktivnost tu markera kao što su telomeraza i CAE u pleuralnom lavatu predstavlja nezavisan prognostički faktor preživljavanja obolelih od karcinoma pluća u I stadijumu bolesti.

Klinika za grudnu hirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PROŠIRENE RESEKCIJE KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA

D. Subotić

Termin “proširna resekcija pluća” odnosi se na resekciju pluća (sublobarnu resekciju, lobektomiju, bilobektomiju ili pneumonektomiju) uz istovremenu resekciju jedne od sledećih struktura: gornje šuplje vene, zida grudnog koša, karine traheje, leve pretkomore,

aorte, ili dijafragme. Izuzev tzahvaćenosti zida grudnog koša, kada se češće radi lobektomija, proširene resekcije su najčešće indikovana zbog lokalno uznapredovalih tumora, kada je jedino izvodljiva pneumonektomija.

Što se tiče zahvaćenosti gornje šuplje vene, prema podacima 4 centra sa ujednačenim dijagnostičkim i terapijskim pristupom, direktna invazija od strane tumora kategorije T4: postojala je kod 22 (79%) pacijenata, a invazija od strane medijastinalnih žlezda kod 6 (21%) pacijenata. Srednje vreme klemovanja krvnog suda bilo je 40 min (15-105 min), a procedure su bile: zamena trunkusa vcs. kod 14 (50%), anastomoza sa vcs. i levom brahiocefaličnom venom kod 9 (32%), kompletna resekcija desne ili leve brahiocefalične vene kod 3 pacijenta. Operativni morbiditet je bio 11(39%), a mortalitet 4(14%) i to uglavnom posle pneumonektomije. Petogodišnje preživljavanje je bilo 32% u slučaju interpozicije grafta, a 15% pri parcijalnoj resekciji vcs. ($p < 0.05$). Induktiona hemioterapija je bila jedini prognostički faktor operativnog morbiditeta. Još uvek nije jasno da li je, tzv. onkološki benefit u slučaju zahvaćenosti gornje šuplje vene takav da opravdava pneumonektomiju i sliv-pneumonektomiju, s obzirom na podatke o 5-

godišnjem preživljavanju ~ 15% i operativnom mortalitetu od 12-22%.

U slučaju zahvaćenosti zida grudnog koša, pneumonektomija predstavlja znatno veći problem od lobektomije. Procenat pneumonektomija pri zahvaćenosti zida grudnog koša, prema podacima iz literature je: 11,5 % (Faciollo, 2001), 20% (Downey, 1999), 24% (Piehler, 1982), 25,5% (Dodolli, 2005), 5.05% (Albertucci, 1992), 27,3% (Magdeleinat, 2001). Iskustvo 3 centra na 309 pacijent bez pethodne terapije pre operacije, sa 25.5% pneumonektomija 5-godišnje u IIB stadijumu bilo je 2%, a u IIIA stadijumu 9%. Kontroverze u slučaju tumora ovog tipa odnose se na značaj nodalnog statusa, vrste zahvaćenosti zida, tj. mesta ekstrapleuralne resekcije u odnosu na resekciju čitavog dela zida, kao i mesto „en block“ u odnosu na diskontinuiranu resekciju.

Objavljena iskustva sa sliv-pneumonektomijom su sledeća:

autor	godina	No pac.	OpMt (%)	OpMb (%)	5-god. Prež (%)
TSUTCHIYA	1990	20	15	40	59 (at 2 years)
MATHISEN	1991	37	8	64.8	19
DARTEVELLE	1995	55	7.2	10.9	40
ROVIARO	2001	49	8.2	10.2	24.5
PORHANOV	2002	191	17.8	24	24.7
SUBOTIC	2007	42	16.6	35.7	35

Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SPECIFIČNOSTI PREOPERATIVNE PRIPREME I POSTOPERATIVNE REHABILITACIJE PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA I HOBP

N. Mujović

Tokom poslednjih deset godina, funkcionalna procena prehirurškog lečenja karcinoma pluća značajno se izmenila. Ne samo da su se izmenile granične vrednosti parametara ventilacije u pogledu bezbedne resekcije, već i metodi predviđanja postoperativne plućne funkcije i procena operativnog rizika, ali i postoperativni kvalitet života ovih bolesnika.

Tehnike respiratorne rehabilitacije se primenjuju i kod bolesnika sa karcinomom pluća koji imaju kao pridruženu bolest i hronični opstruktivni bronhitis pluća (HOBP), naročito kod bolesnika koji se planiraju za torakotomiju sa resekcijom pluća. Ovakvom preoperativnom plućnom rehabilitacijom (PPR) postiže

se smanjenje komplikacija u ranom postoperativnom toku, kada se nastavlja sa programom rane postoperativne rehabilitacije i to od prvog postoperativnog dana. Doprinos fizikalne terapije se uočava u postoperativnoj plućnoj funkciji i podnošenju napora kod pacijenata sa HOBP podvrgnutih hirurškom lečenju zbog karcinoma pluća, a na osnovu poredjenja preoperativnog testiranja respiratorne funkcije i podnošenja napora pre i posle PPR, kao i poredjenjem ovih pacijenata sa grupom pacijenata sa HOBP bez PPR.

Kod pacijenata sa karcinomom gde je bilo potrebno načiniti resekciju pluća, posle PPR, registrovano je

visoko signifikantno povećanje parametara disajne funkcije (FEV₁, VC, FEF₅₀ i FEF₂₅) prema početnim vrednostima. Posle PPR ostvareno je signifikantno poboljšanje u odnosu na pređeno rastojanje u toku 6MTH. Nakon operacije kod bolesnika sa blažim stadijumima HOBP (stadijum 1), došlo je do izraženijeg neto oštećenja funkcije malih disajnih puteva u poredjenju sa bolesnicima sa težim oblicima HOBP, što ukazuje da je značaj PPR ne samo u pravcu poboljšanja FEV₁ i Tiffeneau-ovog indeksa, već i u postizanju stabilne funkcije malih disajnih puteva.

Merama PPR u grupi bolesnika sa HOBP, delimično je amortizovana očekivana redukcija u toleranciji napora nakon resekcije. Osim toga, merama PPR uspešno je očuvan i simptomatski status nakon resekcije pluća i neutralisano je očekivano pogoršanje spontanog osećaja dispneje i simptoma provociranih naporom.

Dobijni rezultati potvrđuju da plućna rehabilitacija predstavlja važan deo preoperativnog i postoperativnog lečenja bolesnika sa karcinomom pluća i HOBP koji su podvrgnuti resekciji pluća.

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ADJUVANTNA I NEOADJUVANTNA TERAPIJA PRIMARNOG KARCINOMA PLUĆA

D. Jovanović, D. Marić, M. Kontić

Odluka za hirurško lečenje karcinoma pluća zasniva se pre svega na kliničkoj proceni stadijuma bolesti i indikovana je kao prvi terapijski postupak, pod uslovom da su ispunjeni standardni kriterijumi u pogledu operativnog rizika u odnosu na planirani obim resekcije. Nema indikacija za rutinsku primenu adjuvantne hemioterapije posle kompletne resekcije u IA i IB stadijumu NSCLC. Terapijske opcije, međutim, za pacijente sa stadijumom IA sa pozitivnim resekcionim rubom (R1 – mikroskopski rezidualna bolest, R2 – makroskopski) obuhvataju i razmatranje re-resekcije tj. dodatne resekcije, hemoradioterapije ili/i radioterapije. Hemoterapija se preporučuje kao adjuvantna terapija i za pacijente sa nekim karakteristikama visokog rizika, kao što je slabo diferenciran tumor, vaskularna invazija, nakon tzv. „wedge“ (klinaste) resekcije, kad su minimalne margine, tumori veći od 4 cm, zahvaćena visceralna pleura, nodalni status nepoznat Nx i dr. Kod kompletno reseciranog II stadijuma NSCLC, adjuvantna hemoterapija predstavlja standard jer je dokazano da poboljšava preživljavanje. Za određene podgrupe pacijenata u II stadijumu bolesti sa tzv. negativnim faktorima (neadekvatna disekcija medijastinalnih limfnih čvorova, ekstrakapsularno širenje, multipli pozitivni hilarni čvorovi i margine

blizu tumora) – razmatra se i hemoradioterapija. Isto i ako je resekcionni rub pozitivan, ali se tu može razmatrati i dodatna resekcija.

Lokalno uznapredovali nemikrocelularni karcinom pluća predstavlja jako heterogenu grupu bolesnika sa stadijumom III bolesti, od nekih resektabilnih slučajeva pa do jako uznapredovalih koji su podobni samo za palijativno lečenje. Kao i kod hirurški lečenog II stadijuma, dublet adjuvantne hemoterapije na bazi platine se najčešće primenjuje i u operisanih stadijuma III NSCLC.

Uvek aktuelan problem u vezi postoperativne hemoterapije je nedovoljno pristajanje na terapiju posle operacije (komplijansa), a posebno nemogućnost podnošenja pune planirane doze lekova.

Cilj neoadjuvantne terapije je poboljšanje preživljavanja putem prevođenja („downstaging“) u niži stadijum bolesti i time mogućnost i hirurškog pristupa. Kod bolesnika kod kojih je indukciona terapija dovela do jasnog odgovora na nivou medijastinuma, i to samo ako je moguća kompletna resekcija, po mogućnosti lobektomija, preporučuje se hirurški pristup. Istovremena primena hemioterapije i radioterapije poboljšava prevođenje bolesnika u niži stadijum bolesti, ali i povećava morbiditet i mortalitet.

INDEX AUTORA

A		Đ	
Adžić Vukićević T.	70	Đaković N.	53
Alempijević Đ.	50	Đonić D.	50
Alempijević T.	43		
Avramović N.	59, 63		
B		E	
Back D.	46	Erceg P.	35, 36, 38, 39
Beljić Živković T.	38	Ercegovac M.	77
Beslač Bumbaširević Lj.	29		
Bilanović D.	18		
Bižić M.	55		
Blagojević Z.	11		
Blanka A.	70		
Bošnjaković Pavlović N.	63		
Buha I.	70		
Bumbaširević M.	16		
Bumbaširević V.	16		
Č		G	
Čolović M.	59, 62, 63	Gopčević K.	61
Čovičković Šternić N.	29	Grujičić D.	11
Ć		H	
Ćulafić Đ.	43	Holclajtner Antunović I.	63
		Halle M.	28
D		J	
Davidović L.	22	Jaković R.	12
Davidović M.	35, 36, 38, 39	Jevtović Đ.	45, 46, 47
Despotović N.	35, 36, 38, 39	Jovanović D.	66, 68, 80
Dimković N.	36	Jovanović I.	44
Dimković S.	37	Jovanović M.	14
Dragović G.	45, 46		
Dragutinović V.	61		
Drulović J.	33		
Dž		K	
Džamić Z.	13	Kadioglu A.	55
Džodić R.	13	Kecmanović D.	20
		Kekić D.	61
		Knežević A.	47
		Knežević S.	19
		Kojović V.	54
		Konjević G.	61
		Kontić M.	70, 73, 80
		Krstić D.	57, 59, 62, 63
		Krstić M.	42
		Krstić Z.	18, 53
L			
		Ladević N.	14
		Lalić N. M.	27
		Latas M.	67

Lavrnić D.	32	S	
Lončar Z.	22	Salemović D.	45, 47
Lukić V.	49	Savić M.	76
		Savić S.	49
M		Seferović P.	65
Marić D.	80	Simić A.	20
Matić S.	19	Smith C.	46
Mazić S.	26	Sokić Milutinović A.	40
Micić D.	27	Stajević M.	24
Mihailović Z.	51	Stanojević M.	45
Milenković B.	65, 70	Stefanova E.	30
Milićević Ž.	35	Stefanović B.	16
Milojević P.	23	Stevanović P.	15
Milosavljević T.	40	Stević R.	75
Milošević D.	35, 36, 38, 39	Stević Z.	33
Minić P.	72	Stojanović D.	21
Mitić Milikić M.	68	Subotić D.	78
Mitrović N.	21	Svetel M.	31
Monstrey S.	56		
Moskovljević D.	78	Š	
Mujović N.	79	Škodrić Trifunović V.	70
		Šobić Šaranović D.	75
N			
Nagorni Obradović Lj.	69	T	
Nikolić J.	45, 47	Tomić N.	60
Nikolić S.	52		
Novaković I.	31	V	
		Vasić V.	59, 62, 63
P		Vojvodić N.	32
Paunović I.	17		
Pavlov M.	20	Y	
Pavlović S.	70	Youle M.	46
Pekmezović T.	34		
Pešić Pavlović I.	45	Ž	
Peško P.	20	Žerjav S.	45
Pešut D.	72	Živković V.	51
Popević S.	76	Žunić S.	74
Popović D.	41		
Popović V.	48		
Putnik S.	25		
R			
Radak Đ.	23		
Radenković S.	61		
Radnić B.	48		
Radosavljević B.	57, 58		
Radovanović S.	71		
Ranin J.	45, 47		
Rovčanin B.	61		

Uputstvo našim saradnicima

"Medicinska istraživanja" je naučni Časopis Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Izlazi kao sveska tri puta godišnje. U sveskama se štampaju originalni radovi i opšti pregledi, po pozivu Redakcije i originalni radovi koji su prethodno referisani na redovnim godišnjim simpozijumima Medicinskog fakulteta "Stremljenja i novine u medicini" u okviru "DANA ŠKOLE", a koje odabere Uređivački odbor.

Budući da prvenstveno odražavaju naučnu aktivnost članova Medicinskog fakulteta i širokog kruga njihovih saradnika i drugih naučnih saradnika i drugih naučnih radnika "Medicinska istraživanja" štampa eksperimentalne radove fundamentalnih naučnih disciplina medicine i biologije, kao i radove kliničke i preventivne medicine.

Za recenziranje radova Uređivački odbor angažuje kompetentne recenzente (koji su anonimni). Časopis ima svoj Izdavački savet i odgovoran je Veću za naučno-istraživački rad Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Uređivački odbor prima samo one radove koji do sada nisu objavljeni i zadržava pravo određivanja redosleda njihovog štampanja. Redosled kojim se radovi objavljuju ne odražava naučnu vrednost rada.

Rad treba da bude uredno pisan u nekom od tekst procesora (Word for Windows, Word Perfect for Windows i sl.). Margine treba da budu 2 cm (gornja i donja) odnosno 2,5 (leva i desna), dok je format papira A4. Prored između redova treba da bude uobičajen (single-spaced). Predaje se original rada, koji ne treba da pređe 10 stranica (odnosno 36000 slovnih mesta).

Rad mora da bude stilski doteran i pisan ili na engleskom ili na srpskom književnom jeziku, u duhu pravopisa i uz upotrebu pravilnih medicinskih termina. Treba izbegavati upotrebu stranih reči i skraćenica. Imena pisana u tekstu rada moraju biti pisana izvorno.

Uvodni deo treba da sadrži ukratko izložene samo najvažnije istorijske podatke. Iz rada treba izostaviti opšte poznate činjenice, izneti samo one podatke koji su od bitnog značaja, a najveći deo rada treba posvetiti ličnim zapažanjima i zaključcima.

Rad treba da ima sažetak (summary) na engleskom jeziku, ako je pisan na srpskom jeziku. Sažetak treba da sadrži naslov, cilj rada (1-2 rečenice), bitne elemente metodologije, koncizno iznete rezultate sa detaljima iz kojih proizilazi zaključak.

Radovi pisani na engleskom jeziku treba da imaju sažetak na srpskom jeziku.

U vrhu rada treba ispisati tačan naziv ustanove, zatim naslov rada, a ispod njega puno ime i prezime autora i saradnika (bez akademskih i drugih zvanja).

Tekst rada (posebno citate i imena autora) treba povezati sa literaturom odgovarajućim brojevima (10, (10), ¹⁰, [10]). Na posebnoj listi na kraju rada treba

ispisati literaturu na izvornom jeziku po abecednom redu.

Podaci o knjigama i monografijama treba da sadrže: prezime i početno slovo imena autora, naziv knjige, izdanje, izdavača, mesto izdavanja i godinu izdavanja.

Ukoliko nije korišćen originalni izvor, u literaturi se navodi izvorno delo.

U podatke o radovima iz časopisa i zbornika treba uneti prezime i početno slovo imena autora, skraćen (intemacionalni) naziv časopisa, godinu, godište ili volumen - broj sveske i stranu (od - do).

Treba nastojati da se što više podataka prikaže shemama, krivuljama i tabelama. Slike, ako je moguće, treba da budu "skenirane" (scanned) i pložene na disketi u nekom od poznatih formata (bmp, jpg, gif i sl.) ili na sjajnom papiru i treba da su jasne i pogodne za izradu klišeja, a tabele da su pregledne. Broj im treba svesti na neophodnu meru. Na njihovoj poledini treba ispisati prezime i ime autora, naslov rada i njihov redni broj. U tekstu rada treba označiti mesto slike, crteža i tabele (bez ostavljanja praznog prostora), a na posebnoj listi treba ispisati i tekstove koji dolaze iznad ili ispod njih, na srpskom i na engleskom jeziku.

Rad treba dostaviti odštampan na papiru i snimljen na disketi.

Uz svaki rad ili dopis treba dostaviti tačnu adresu autora (kućna i ustanove sa brojem telefona) i e-mail adresu.

Rukopisi se ne vraćaju.

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK
Prof. dr Đorđe Radak

Instructions for our contributors

Medical Investigations ("Medicinska istraživanja") is the scientific journal of the School of Medicine, University of Belgrade. The journal is published in volumes (numbers) three times a year. The volumes contain original articles and general surveys submitted upon the demand of the Editorial staff, as well as the original articles selected by the Editorial board that have previously appeared at regular annual symposiums of the School of Medicine, "Aims and Innovations in Medicine", organized for Day of the School.

Due to the fact that Medical Investigations mainly reflect scientific activity of the members of the School of Medicine and of a great number of their associates and other scientists the journal publishes articles on experimental work in fundamental scientific disciplines of medicine and biology, as well as the articles pertaining to clinical and preventive medicine.

Since all articles have to be reviewed, the Editorial Board engages competent reviewers who have to remain anonymous. The journal has its Publishing Council obliged to answer for its work to the Council for Scientific Research Activity of the School of Medicine, University of Belgrade.

The Editorial Board will only accept the articles that have not been published previously and retain the right to determine when they will be published. The order in which they are published has no reference as to the scientific value of the article.

The article should not have more than 10 pages (about 36 000 characters). It should be neatly typed in one of the text processors (Word for Windows, Word Perfect for Windows, or similar). Margins should be 2 cm (upper and lower), 2.5 (left and right) on paper size A4. Please use single-spacing when typing.

The article has to be written in the accepted style either in Standard English or Standard Serbian and correct medical terms should be used. Authors should avoid the use of foreign words and abbreviations. Names mentioned in the text have to be written in original.

Introductory part should contain only the most important historical data. The article should not contain the well-known facts; only those data, which are of the essential importance, and the main part of the article, should be devoted to personal observations and conclusions.

The article should have a summary in English, if written in Serbian. The summary should contain the title, the aim of the article (1 or 2 sentences) and basic elements of methodology, concisely presented results with details from which the conclusion is drawn.

Articles written in English should have a summary in Serbian.

On the top of the first page there should be the name of the institution, than the title of the article, under the title the author's full name and surname, as well as the names of the associates, if any (without academic or other titles).

The text of the article (especially citations and names of authors) should be connected to the references by corresponding superscript numerals (10, (10), ¹⁰, [10]).

On a separate page, at the end of the article please write references in original language and in the alphabetical order.

The data on books and monographs should contain: surname and initial letter of the author's name, the title of the book, edition, editor, the place and year of publishing.

If an original source has not been used then in reference the original work should be cited.

Data on articles from journals and collections should have: surname, and the initial letter of the author's name, abbreviated (international) title of the journal, year, volume number, issue number and page (from -to).

The authors should try to show more data on graphs, curves (done in black ink) and tables (typed). Photos (on glossy paper and drawings on drawing paper) should be clear and suitable for the cliches to be made and the tables easy to scan. Their number should be reasonable. On the back of photos there should be written surname and name of the author, the title of the article and their ordinal numeral. The space for the photo, drawing or table should be marked in the text (however do not leave empty spaces), and on a separate page there should be given texts that precede or follow the original text, in Serbian and in English.

Please send the article both printed on paper and on a diskette.

Each article or letter should have exact address of the author (home and institution address with telephone numbers), as well as the e-mail address.

The manuscripts will not be returned.

EDITOR-IN-CHIEF
Prof.dr Đorđe Radak

Glavni i odgovorni urednik:

Prof. dr ĐORĐE RADAČ

Urednik - editor:

Prof. dr ALEKSANDAR LJUBIĆ

Lektor za srpski jezik:

NATAŠA MICIĆ

Lektor za engleski jezik:

DANKA SINADINOVIĆ

Sekretar - Secretary:

Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ

Tehnički sekretar:

Mr VIKTORIJA JOKSIMOVIĆ

Izdavač i vlasnik:

MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

Uredništvo i administracija:

11105 Beograd, Dr Subotića br. 8, soba 313

Realizacija:

GRAFOSTIL d.o.o. Kragujevac

Tiraž: 500
primeraka